

本文引用:李佩,张鹏,贾伟,尤建鹏,张秀萍,钟诚.强心汤联合鲁南欣康治疗阳虚水泛型冠心病慢性心衰的疗效及心肌保护作用[J].湖南中医药大学学报,2017,37(7):770-773.

强心汤联合鲁南欣康治疗阳虚水泛型冠心病慢性心衰的疗效及心肌保护作用

李佩,张鹏,贾伟,尤建鹏,张秀萍,钟诚*
(榆林市第二医院心血管内二科,陕西榆林719000)

〔摘要〕目的 观察强心汤联合鲁南欣康对阳虚水泛型冠心病慢性心力衰竭患者的疗效及心肌保护作用。方法 纳入阳虚水泛型冠心病慢性心力衰竭患者80例,随机分为两组各40例,均接受常规治疗,对照组同时应用鲁南欣康,观察组在对照组基础上应用强心汤,持续8周。对比2组心功能NYHA分级、Lee氏心衰积分及中医证候改善情况,观察2组超声心动图指标、血浆心肌纤维化指标及神经内分泌因子变化。结果 治疗后观察组Lee氏心衰积分、中医证候积分、左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末内径(LVEDD)、二尖瓣舒张早期血流峰值速度/二尖瓣舒张晚期血流峰值速度(E/A)均明显优于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组血浆Ⅲ型胶原前肽(PⅢP)、层粘连蛋白(LN)、醛固酮(ALD),均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 强心汤联合鲁南欣康有助于提升阳虚水泛型冠心病慢性心衰疗效,其机制与抑制血浆Ⅲ型胶原前肽、层粘连蛋白、醛固酮水平有关。

〔关键词〕强心汤;鲁南欣康;冠心病;慢性心力衰竭;阳虚水泛;中西医结合

〔中图分类号〕R256.22;R541.4

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.07.019

Curative Effect and Myocardial Protective Effect of Qiangxin Decoction Combined with Isosorbide Mononitrate in Treatment of Water Coverflowing Due to Yang Deficiency Type Coronary Heart Disease with Chronic Heart Failure

LI Pei, ZHANG Peng, JIA Wei, YOU Jianpeng, ZHANG Xiuping, ZHONG Cheng*

(Two Department of Cardiovascular Disease in Yulin Second Hospital, Yulin, Shanxi 719000, China)

〔Abstract〕 Objective To evaluate the curative effect and myocardial protective effect of Qiangxin decoction combined with isosorbide mononitrate in treatment of water overflowing due to Yang deficiency type coronary heart disease with chronic heart failure. **Methods** 80 cases of water overflowing due to Yang deficiency type coronary heart disease with chronic heart failure patients were randomly divided into two groups, 40 cases in each group. Both groups were treated with conventional rehabilitation therapy, the control group was additionally applied with isosorbide mononitrate, while at the basis of the control group, the observation group was applied with Qiangxin Decoction for 8 weeks. The improvement of NYHA classification of cardiac functional disability, Lee's heart failure score, Left ventricular end diastolic diameter and TCM syndromes were compared. The changes in echocardiography, plasma myocardial fibrosis indexes and neuroendocrine factors were observed. **Results** After treatment, Lee's heart failure score, TCM syndrome score, LVEF, LVEDD and E/A in observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, procollagen-Ⅲ-peptide, laminin and aldosterone levels in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Qiangxin decoction combined with isosorbide mononitrate could improve the cura-

〔收稿日期〕2016-06-20

〔基金项目〕陕西省科技计划项目(2016K17-1-09-63)。

〔作者简介〕李佩,男,本科,主治医师,研究方向:高血压冠心病。

〔通讯作者〕*钟诚,男,主任医师,E-mail:350387719@qq.com。

tive effect of water overflowing due to Yang deficiency type coronary heart disease with chronic heart failure, which may be related with the suppression of plasma type III collagen, laminin, and aldosterone levels.

[**Keywords**] Qiangxin decoction; isosorbide mononitrate; coronary heart disease; chronic heart failure; water overflowing due to Yang deficiency; integrated traditional Chinese and Western medicine

冠心病是心力衰竭的主要诱因之一,冠状动脉长期供血不足可引发心脏结构和功能异常,导致心脏泵血功能低下,严重影响患者预后^[1]。目前研究认为神经内分泌激活、心肌重构是慢性心力衰竭发生及发展的基础^[2],在常规治疗冠心病基础上,干预神经内分泌过度激活、抑制并纠正心肌间质纤维化,可能有助于提升冠心病慢性心衰的疗效。中药辅助治疗冠心病慢性心衰有助于拓展心肌保护的作用机制,且毒副作用小^[3],具有一定应用价值。本研究纳入冠心病慢性心衰常见中医证型——阳虚水泛型患者为受试对象,探讨了中西医药物联合应用对临床症状的改善效果及其心肌保护作用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2015年2月至2016年2月我院收治的阳虚水泛型冠心病慢性心力衰竭患者80例为研究对象,开展前瞻性随机对照研究,本研究已获得院伦理委员会批准。采用随机数字表法将患者均分为2组。观察组:40例,男24例、女16例,年龄48~81岁、平均(67.5±2.3)岁,NYHA心功能分级Ⅱ级21例、Ⅲ级15例、Ⅳ级4例,合并糖尿病7例、合并高血压15例,冠心病病程1~18年、平均病程(5.8±1.1)年;对照组:40例,男22例、女18例,年龄48~83岁、平均(67.8±2.5)岁,NYHA心功能分级Ⅱ级22例、Ⅲ级13例、Ⅳ级5例,合并糖尿病5例、合并高血压18例,冠心病病程8个月~21年、平均病程(5.5±1.3)年。2组性别、年龄、NYHA心功能分级、冠心病病程等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准

参考国际心脏病学会相关标准^[4]确诊为冠心病;参考《心脏病学实践》相关标准^[5]确诊为慢性充血性心力衰竭;中医诊断参考《中药新药治疗心力衰竭的临床研究指导原则》^[6]诊断为阳虚水泛型,其中主证为心悸、怕冷,次证包括浮肿、气短、咯吐泡沫样痰、盗汗、面唇青紫、腹胀、纳差、尿少等,舌质黯淡或暗红,苔白滑,脉结代或脉细促;年龄≥18岁;纳入研究前维持既往治疗方案1周以上,或近1周末服用任何药物;既往无强心汤及鲁南欣康应用史;治疗依从性高;患者均对本研究知情且签署同意书。

1.3 排除标准

其他疾病所致的心衰;未受控制的高血压或糖尿病患者;严重的肝、肾功能损害;相关药物过敏患者;妊娠及哺乳期妇女。另,治疗期间病情加重、出现严重不良反应或并发症、出现不良事件不宜继续进行的研究、自行退出研究者作为脱离病例。

1.4 治疗方法

既往有药物治疗冠心病慢性心衰史者,维持既往治疗方案不变,其他患者均应用常规治疗方案,主要包括应用血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂、 β -受体阻滞剂、地高辛等。对照组:在此基础上口服鲁南欣康(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H10940039,20 mg×48片),20 mg/次,3次/d;观察组:在对照组基础上联用强心汤,方药组成:黄芪30 g,川芎、茯苓各15 g,人参、桂枝、赤芍、泽泻、葶苈子各12 g,炮附子10 g,酒大黄、白术各9 g,以水煎煮取汤汁早晚分服。持续用药8周后统计疗效。

1.5 观察指标

(1)心功能NYHA分级、Lee氏心衰积分及中医证候改善情况。其中Lee氏心衰积分参考Lee氏根据临床及X线改变所制定的积分系统^[7],得分越高表示心衰症状越严重;中医证候改善情况纳入所有主次证,各症状按1~3分赋分,得分越高表示相应症状越严重,计算总分为中医证候得分。(2)超声心动图指标改善情况。纳入左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末内径(LVEDD)、二尖瓣舒张早期血流峰值速度/二尖瓣舒张晚期血流峰值速度(E/A)三项指标。(3)血浆心肌纤维化指标及神经内分泌因子变化,指标包括血浆Ⅲ型胶原原肽(PⅢP)、层粘连蛋白(LN)、脑钠肽(BNP)、醛固酮(ALD),其中ALD采用放射免疫法检测,其他指标采用酶联免疫吸附试验检测。(4)统计治疗期间不良事件。

1.6 统计学方法

应用SPSS 19.0处理数据,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验,计数资料采用卡方检验及Mann-Whitney检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱离病例统计

治疗过程中两组各有1例患者病情加重,均于用药后第12天退出并采用新的治疗方案治疗,在结果统计中疗效性指标均按恶化或加重统计,其它指标均按脱离当日检测及观察结果统计。

2.2 2组治疗前后心功能 NYHA 分级对比

治疗前组间对比:2组 NYHA 分级结果接近,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前后组内对比:2组治疗后较治疗前均有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后组间对比:2组 NYHA 分级结果接近,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 2组治疗前后心功能 NYHA 分级对比 [n=40,例(%)]

组别	NYHA 分级				
	I级	II级	III级	IV级	
观察组	治疗前	0(0.0)	21(52.5)	15(37.5)	4(10.0)
	治疗后*	5(12.5)	24(60.0)	10(25.0)	1(2.5)
	Z		-2.434		
	P		0.015		
对照组	治疗前	0(0.0)	22(55.0)	13(32.5)	5(12.5)
	治疗后*	4(10.0)	25(62.5)	9(22.5)	2(5.0)
	Z		-2.114		
	P		0.035		

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

2.3 2组治疗前后 Lee 氏心衰积分及中医证候积分变化情况对比

治疗前组间对比:2组 Lee 氏心衰积分及中医证候积分接近,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前后组内对比:2组治疗后较治疗前均有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后组间对比:观察组 Lee 氏心衰积分及中医证候积分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

2.4 2组治疗前后超声心动图指标变化情况对比

治疗前组间对比:2组 LVEDD、LVEF、E/A 均接近,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前后组内对比:2组患者 LVEDD 下降,LVEF、E/A 上升,差异有

统计学意义($P<0.05$);治疗后组间对比:观察组 LVEDD 低于对照组,LVEF、E/A 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

表2 2组治疗前后 Lee 氏心衰积分及中医证候积分变化情况对比 (n=40, $\bar{x}\pm s$,分)

组别	Lee 氏心衰积分		中医证候积分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	11.7±2.1	4.1±1.0***	28.2±5.3	12.5±3.7***
对照组	11.3±1.8	5.4±1.2*	27.1±5.1	15.3±4.1*
t	0.915	-5.264	0.945	-3.207
P	0.375	0.000	0.347	0.002

注:与治疗前比,* $P<0.05$;与对照组比,## $P<0.01$ 。

表3 2组治疗前后超声心动图指标变化情况对比 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

组别	LVEDD/mm		LVEF/%		E/A	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	64.4±7.1	56.1±3.3***	34.8±3.2	49.7±8.4***	0.83±0.31	1.25±0.14**
对照组	63.9±6.4	58.7±3.2*	35.1±3.9	42.4±9.1*	0.85±0.16	1.14±0.13*
t	0.331	-3.577	0.376	3.728	-0.363	3.505
P	0.752	0.000	0.715	0.000	0.721	0.000

注:与治疗前比,* $P<0.05$;与对照组比,## $P<0.01$ 。

2.5 2组治疗前后血浆心肌纤维化指标及神经内分泌因子变化情况

治疗前组间对比:2组 PⅢP、LN、BNP、ALD 均接近,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前后组内对比:2组患者 PⅢP、LN、BNP、ALD 均下降,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后组间对比:观察组 PⅢP、LN、BNP、ALD 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表4。

表4 2组治疗前后血浆心肌纤维化指标及神经内分泌因子变化情况对比 (n=40, $\bar{x}\pm s$)

组别	PⅢP/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}$)		LN/(ng·mL)		BNP/(pg·mL)		ALD/(pmol·L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32.3±15.7	20.6±6.4***	136.8±37.5	108.5±25.4**	158.4±51.4	68.4±32.7*	182.4±28.3	123.7±21.6***
对照组	30.2±15.1	25.8±8.2*	134.5±35.1	120.3±21.4*	150.8±53.8	83.5±42.4*	185.5±31.4	142.6±28.4*
t	0.610	-3.162	0.283	-2.247	0.646	-1.784	-0.464	-3.350
P	0.593	0.002	0.851	0.028	0.542	0.088	0.658	0.002

注:与治疗前比,* $P<0.05$;与对照组比,## $P<0.05$,### $P<0.01$ 。

2.6 安全性评价

除2例脱离患者外,其余患者治疗前后心电图、血常规、尿常规、电解质未见明显异常。观察组1例患者用药10d后出现皮疹,随访4d后自然消退,未见其他不良反应。2组不良反应情况对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

慢性心衰为多数心血管疾病的最终归宿,是患

者死亡的主要原因^[8],常规西药治疗有一定治疗价值,此类药物均主要通过血流动力学效应实现抗心肌缺血及心力衰竭^[9]。本研究对照组所用鲁南欣康属于冠心病常规治疗药物,能够降低动脉阻力、增加心排血量、减轻肺瘀血、减少静脉回流,对冠心病慢性心衰有良好的适用性。但临床实践指出,上述药物并不能完全控制冠心病及慢性心衰^[10],这可能与平台效应、心脏抑制活性的限制等有关。对照组治疗后 Lee 氏心衰积分、中医证候积分虽有明显下降,但

下降效果并不及观察组,证实常规治疗方案的局限性,与郑洪波等^[11]研究结论一致。

传统中医对冠心病慢性心衰有一定研究。《素问》有载“心藏血脉之气”,认为心气是心脏活动的原动力,心衰早期多表现出心气虚证的症状,包括心悸、胸闷等,在此基础上进一步发展为心阳虚,导致帅血无力,血脉瘀阻。《圣济总录》进一步指出“心气不足,心下有停水也”,表明心气虚则无力推动水液运行,使血脉瘀滞加重,形成恶性循环,导致心气愈虚。这与现代医学观察结论相似:一旦发生心力衰竭,即便心脏不发生新的损害,患者心功能不全也会不断恶化^[12]。由此,对阳虚水泛型冠心病慢性心衰患者,采用益气温阳、活血利水的治疗方案,能够标本兼治,可能有助于改善患者预后。

冠心病慢性心衰以阳气虚衰为本,血瘀水滞为表,虚实夹杂,本虚标实,其治疗根本为温补阳气,再辅以活血利水方案,以祛除病邪而不至损伤正气。观察组自拟强心汤,以《伤寒论》所载真武汤合五苓散为主方加减而成,临床应用显示其能够有效辅助治疗冠心病慢性心衰。方中君药为人参、炮附子。其中人参归心经,强于补气生津,炮附子上助心阳、中温脾阳、下补肾阳,合为君药,则能大补元气。黄芪主补脾肺之气,桂枝可助阳化气、温通经脉,茯苓有利水渗湿之功,赤芍活血通经,此四味为臣药,助益气温阳,且兼活血利水。其它药材为佐,泽泻、白术、葶苈子均有燥湿利尿功用,酒大黄逐瘀通络,川芎为引经之药。诸药联用,可大补心气、温心阳。

观察组联用此方,其 Lee 氏心衰积分、中医证候积分下降更显著,表明患者心衰及其它主要临床表现的改善效果更好,说明强心汤有助于提升冠心病慢性心衰的疗效。观察组在治疗后 LVEDD 明显低于对照组, LVEF 和 E/A 明显高于对照组,提示强心汤能够同时改善患者心肌收缩及舒张功能,且有助于逆转患者心肌肥厚,这可能与相关药物的补气作用有关。慢性心衰的发生及发展与正常心肌细胞的重构有关^[13],观察组治疗后 PⅢP 和 LN 水平明显低于对照组,提示强心汤能够逆转及减轻心肌纤维化,从而有效抗心力衰竭。神经内分泌过度激活也与心力衰竭过程有关,本研究观察到所有患者治疗后 BNP 水平均明显下降,且下降效果相近,可能是因为患者血流动力学相对稳定,仅行西医治疗即可抑制 BNP 水平。观察组治疗后 ALD 水平明显更低,则提示强心汤能够通过改善醛固酮逃逸发挥治疗效果。

上述机制可能与强心汤中各药材的心肌保护作用有关,现代药理学研究指出,人参皂苷能够增加心肌收缩力,降低心率,该作用则主要通过抑制心肌细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性实现^[14-15]。另有药理学

研究还显示,附子^[16]、川芎^[17]等均能够增加冠状动脉血流量、增强心肌收缩力, Singh A 等^[18]报道指出桂皮醇具备一定的抗氧化应激作用,其对抑制心肌损伤也有一定价值。

综上,强心汤联合鲁南欣康有助于提升阳虚水泛型冠心病慢性心衰疗效,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 陈简庆,张民乐,吴伟军,等.冠心病心力衰竭患者血尿酸、脑钠肽、高敏 C 反应蛋白与左室射血分数的相关性分析[J].实用医学杂志,2012,28(2):239-240.
- [2] 蒋洪强,张金国,谭洪勇,等.黄芪甲苷对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化和结缔组织生长因子表达的影响[J].中国循环杂志,2016,31(2):165-169.
- [3] 王波,欧阳艳红,方小丽,等.苦碟子联合磷酸肌酸钠对冠心病合并心力衰竭患者血清脂联素水平及心功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5510-5512.
- [4] 陶寿琪.国际心脏病学会及 WHO 冠心病诊断标准[J].中华心血管病杂志,1985,9(1):75.
- [5] 胡大一.心脏病学实践[M].北京:人民卫生出版社,2003:322-327.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:90.
- [7] 宫丽鸿,张艳.强心通脉颗粒干预慢性心力衰竭的临床研究[J].中国中医急症,2012,21(5):691-748.
- [8] 李强,郭壮波,黎庆梅,等.芪苈强心胶囊对冠心病合并心力衰竭患者血清脂联素水平及心功能的影响[J].中国病理生理杂志,2014,30(6):1119-1122.
- [9] 林营,陈智,陈苗苗,等.益气通脉汤对冠心病心力衰竭患者心功能及 N 端脑钠肽前体的影响[J].实用医学杂志,2012,28(3):488-490.
- [10] 周明龙,姚祖培.活血化瘀方药防治高血压心肌纤维化研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(2):209-211.
- [11] 郑洪波,张秀静,高丽华,等.麝香保心丸与硝酸异山梨醇酯片联用治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J].河北医学,2014,20(3):507-508.
- [12] 施洋,李澜,邢晓雪,等.心肌纤维化与慢性充血性心力衰竭研究进展[J].中国临床药理学杂志,2016,32(1):87-90.
- [13] 赵振霞,王进,赵振敏,等.温阳强心汤联合西药治疗慢性心力衰竭的研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(5):463-466.
- [14] 严广华,刘倩,刘玉良,等.人参皂苷 Rg₁ 预处理对脂多糖诱导大鼠心肌细胞损伤的影响[J].山东医药,2014,54(17):28-30.
- [15] 黄小平,王蓓,邱咏园,等.黄芪甲苷、人参皂苷 Rg-1、Rb-1 和三七皂苷 R-1 抗小鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤和促进能量代谢的配伍研究[J].湖南中医药大学学报,2014,34(7):5-11.
- [16] 赵佳伟,何家乐,马增春,等.附子对 H9c2 心肌细胞系粒体的毒性作用机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(5):816-824.
- [17] Cao X, Nakamura Y, Wada T, et al. Assessment of the Anti-anginal Effect of Tetramethylpyrazine Using Vasopressin-Induced Angina Model Rats [J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(8): 1370-1373.
- [18] Singh A, Khan SA, Choudhary R, et al. Cinnamaldehyde Attenuates Cataractogenesis via Restoration of Hypertension and Oxidative Stress in Fructose-Fed Hypertensive rats [J]. J Pharmacopuncture, 2016, 19(2):137-144.

(本文编辑 李杰)