

本文引用:李克营,杨芳.苓桂术甘配方颗粒治疗慢性心力衰竭(心肾阳虚证)的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(8):895-899.

苓桂术甘配方颗粒治疗慢性心力衰竭(心肾阳虚证)的临床观察

李克营¹,杨芳²

(1.衡南县人民医院,湖南 衡阳 421100;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕目的 观察苓桂术甘配方颗粒治疗慢性心力衰竭(心肾阳虚证)的临床疗效及治疗结束后3月内的复发率情况。

方法 将60例符合慢性心力衰竭Ⅱ-Ⅲ级(心肾阳虚证)诊断标准的患者随机分为中药配方颗粒治疗组、中药饮片治疗组与对照组,每组20例,中药配方颗粒组予西药常规治疗加苓桂术甘颗粒,中药饮片组予西药常规治疗加苓桂术甘饮片,对照组单予西药常规治疗,疗程均为两周。观察治疗前后患者临床症状、总有效率、左室射血分数(LVEF)、血浆脑尿钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)的变化及治疗结束后3个月内复发率情况。结果 治疗2周后,中药配方颗粒组患者心功能改善总有效率为95%,中医证候改善总有效率为85%,复发率为10%,与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.025$);治疗后中药配方颗粒组左室射血分数(LVEF)显著提高、血液中BNP浓度明显降低($P<0.01$);中药配方颗粒组与饮片治疗组差异无统计学意义($P>0.05$),中药配方颗粒组与饮片组疗效相当。结论 苓桂术甘配方颗粒可有效缓解慢性心力衰竭Ⅱ-Ⅲ级(心肾阳虚证)患者的中医证候,改善左室收缩功能,提高左室射血分数,明显降低血浆BNP含量,中西医结合治疗较单纯西药治疗副作用少,3个月内复发率低,服用方便,临床安全性及依从性更好。

〔关键词〕慢性心力衰竭;苓桂术甘配方颗粒;心肾阳虚证

〔中图分类号〕R256.2;R289.3;R541.6

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.08.020

Clinical Effect of Linggui Zhugan Formula Granule on Chronic Heart Failure with Heart-Kidney Yang Deficiency Syndrome

LI Keying¹, YANG Fang²

(1.Hengnan County People's Hospital, Hengyang, Hunan 421100, China;

2.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕Objective To observe the clinical effect and the recurrence rate in 3 months of Linggui Zhugan formula granule on chronic heart failure with heart-kidney Yang deficiency syndrome. Methods 60 patients were randomly divided into Chinese medicinal granule group treated with Linggui Zhugan formula granule combined with Western medicine conventional therapy, Chinese medicinal decoction pieces group treated with Linggui Zhugan decoction pieces combined with Western medicine conventional therapy, control group treated with routine Western Medicine, the treatment course was for 2 weeks, 20 cases in each group. The clinical symptoms, total effective rate, left ventricular ejection fraction (LVEF), plasma brain natriuretic peptide (BNP), and the recurrence rate in 3 months were observed before and after treatment. Results After treatment for 2 weeks, compared with the control group, the total effective rate in Chinese medicine formula granule group was 95%, the effective rate of Chinese medicine syndrome was 85%, and the recurrence rate was 10% in formula granule group, there were significant differences between the two groups ($P<0.05$). The LVEF in Chinese medicine formula granule group sig-

〔收稿日期〕2015-11-30

〔基金项目〕湖南省研究生创新研究计划项目(CX2015B316)。

〔作者简介〕李克营,男,硕士,副主任医师,E-mail:574359019@qq.com。

nificantly increased and BNP level decreased ($P<0.01$), there was no statistically significant differences between the Chinese medicine granule group and decoction pieces group ($P>0.05$). **Conclusion** Linggui Zhugan formula granule could effectively relieve chronic heart failure II-III with heart-kidney deficiency syndrome, improve left ventricular systolic function, increase left ventricular ejection fraction, reduce BNP content in plasma, and the recurrence rate in 3 months is low. Combination of TCM and Western medicine shows less side effects, good clinical safety and compliance.

[**Keywords**] chronic heart failure; Linggui Zhugan formula granule; heart-kidney Yang deficiency syndrome

慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组临床综合征,其主要临床表现为呼吸困难和乏力,以及肺淤血和外周水肿,是各种心脏疾病的严重和终末阶段^[1]。近年来,我国医疗水平有很大提高,但 CHF 的发病率、再入院率及死亡率仍很高^[2]。虽然经标准化治疗,我国 CHF 患者的远期预后仍很差^[3]。70%女性患者生存期不超过 8 年^[4]。近年来,中医学者对心衰的病因病机及治疗进行了不少有益的探索,显示出中医药治疗慢性心力衰竭的潜力和优势。笔者于 2011 年 10 月至 2014 年 06 月

应用苓桂术甘汤治疗心肾阳虚型慢性心力衰竭,获满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2011 年 10 月至 2014 年 6 月 CHF II-III 级(心肾阳虚证)的住院患者 60 例,按心功能分级先分层再随机分为中药配方颗粒组、中药饮片组与对照组,每组各 20 人。三组患者在性别、年龄、本次发作病程、病程、心功能分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 三组一般资料比较

组别	例数	性别		年龄/岁	病程/年	心率/次·min ⁻¹	NYHA 分级[例(%)]	
		男	女				II 级	III 级
对照组	20	10	10	63.80±11.43	8.35±2.33	71.95±4.33	8(40)	12(60)
中药饮片组	20	11	9	64.50±12.50	8.40±2.40	71.90±3.70	9(45)	11(55)
中药配方颗粒组	20	8	12	63.25±10.56	8.25±2.11	72.00±4.51	7(35)	13(65)

1.2 诊断标准与排除标准

1.2.1 疾病诊断标准 慢性心力衰竭诊断要点参照《内科学》第 7 版^[5],心功能分级标准制定参照美国纽约心脏病学会(NYHA):II 级轻度体力活动受限,静息时无症状,一般活动后可致乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛;III 级心脏病患者体力活动明显受限,小于平时一般活动即引起症状。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]:患者主症为短气乏力,动则气喘,心悸,腹胀便溏,舌苔白滑,脉沉;次症为尿少浮肿,身寒肢冷,患者具有 2 项主症或者 2 项次症则可确诊为心肾阳虚型心力衰竭。

1.2.3 纳入标准 (1)符合慢性心力衰竭诊断要点,且心功能属 II~III 级;(2)中医辨证为心肾阳虚证患者。

1.2.4 排除标准 (1)合并心肌梗死、心功能 IV 级及脑卒中者;(2)由于肺、肾等重要脏器功能衰竭导致心力衰竭者;(3)合并有肝、肾及内分泌系统、造血系统等严重原发性疾病;(4)受试者年龄 40 岁以下,或大于 80 岁者;(5)高敏体质;(6)不合作或依从性差的患者。

1.2.5 剔除标准 (1)试验中病情加重或恶化,必须采取紧急措施者;(2)试验中受试者发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化,不适宜继续接受试验者;(3)试验中受试者使用了方案规定的禁用药物;(4)受试者自行退出试验。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予西医常规治疗,按照最新《中国心力衰竭诊断与治疗指南 2014》^[7]的推荐:休息、吸氧、限钠、限水,纠正电解质紊乱,控制原发病,合理应用

螺内酯、呋塞咪,血管紧张素转化酶抑制剂贝那普利片、 β 受体阻滞剂美托洛尔、强心利尿剂地高辛等。疗程为2周。

1.3.2 中药配方颗粒组 对照组治疗基础上加用苓桂术甘配方颗粒(江阴天江药业有限公司生产),茯苓、白术各3 g/袋(分别相当于饮片10 g),桂枝0.5 g/袋(相当于饮片6 g),甘草0.5 g/袋(相当于饮片3 g)。将中药配方颗粒茯苓、白术、桂枝、甘草各两袋放入茶杯,用150 mL白开水溶解,每日分2次服用。疗程为2周。

1.3.3 中药饮片组 在对照组治疗基础上加用苓桂术甘中药饮片(本院中药房提供),方药组成:茯苓20 g,白术20 g,桂枝12 g,甘草6 g,上述药物武火煮沸,文火煎煮30 min,煎2次取汁150 mL,每日1剂,早、晚分2次温服。疗程为2周。

1.4 观察指标

1.4.1 血浆脑尿钠肽(BNP)浓度测定 三组患者分别于入院后次日晨及治疗14 d时抽取静脉血,我院检验科采用化学发光免疫分析法检测血浆BNP水平。

1.4.2 超声心动图 采用美国HP550彩色多普勒超声心动图机,治疗前后分别测定左室射血分数(LVEF)。

1.4.3 安全指标 血、尿、粪便常规及心电图、肝肾功能、电解质常规、心肌酶检查。

1.5 疗效评价

1.5.1 心功能疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。按照NYHA分级方法,评价心功能:(1)显效:心力衰竭基本控制或心功能提高2级以上;(2)有效:心功能提高1级,但不及2级;(3)无效:心功能提高不足1级;(4)恶化:心功能恶化1级或1级以上。

1.5.2 中医证候积分疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]。中医证候分为无、轻、中、重4级计分,主症心悸,短气乏力,动则气喘,身寒肢冷,分别计0、2、4、6分,次症浮肿,尿少,腹胀便溏,面色灰青,分别计0、1、2、3分,舌苔脉象根据有无分别计0分、1分。(1)显效:主次症状基本或完全消失,治疗后证候积分为0或减少70%以上;(2)有效:治疗后证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$;(3)无效:治疗后证

候积分减少不足30%。

1.6 病情复发情况

统计3个月后各组复发例数并计算复发率。

1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0数据统计软件处理,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,符合正态分布的组内前后比较用配对 t 检验,符合正态性和方差齐性的组间比较用多元方差分析,不符合正态分布的用Wilcoxon符号秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验; $P < 0.05$ 或 $P < \text{校正} \alpha$ 水平为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组心功能疗效比较

中药配方颗粒组总有效率为95%,饮片组为95%,对照组为60%,中药配方颗粒组、饮片治疗组与对照组差异有统计学意义($P < 0.025$),中药配方颗粒组与饮片治疗组差异无统计学意义($P > 0.05$),中药配方颗粒组与饮片组疗效相当,两治疗组疗效均优于对照组。见表2。

表2 三组NYHA心功能疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效率(%)
对照组	20	5(25)	7(35)	7(35)	1(5)	60
中药饮片组	20	10(50)	9(45)	1(5)	0	95 [△]
中药配方颗粒组	20	11(55)	8(40)	1(5)	0	95*

注:等级资料多样本比较的秩和检验, $\chi^2=11.76, P < 0.01$;校正 α 水准为0.025,与对照组比较, $\Delta P=0.024 < 0.025, *P=0.015 < 0.02$ 。

2.2 三组中医证候疗效比较

中药配方颗粒组总有效率为85%,饮片组为85%,对照组为65%,中药配方颗粒组、饮片治疗组与对照组差异有统计学意义($P < 0.025$),中药配方颗粒组与饮片治疗组差异无统计学意义($P > 0.05$),中药配方颗粒组与饮片组疗效相当,两治疗组疗效均优于对照组。见表3。

表3 三组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	20	5	8	7	65
中药饮片组	20	14	3	3	85 [△]
中药配方颗粒组	20	13	4	3	85*

注:等级资料多样本比较的秩和检验, $\chi^2=9.78, P < 0.01$;校正 α 水准为0.025,与对照组比较, $\Delta P=0.01 < 0.025, *P=0.017 < 0.02$ 。

2.3 三组治疗前后 LVEF、BNP 水平比较

治疗前三组 LVEF 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后三组较治疗前 LVEF 数值均上升($P<0.05$), 但治疗后中药配方颗粒组、饮片治疗组较对照组上升较明显($P<0.01$); 治疗前三组 BNP 水平两两比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后三组较治疗前 BNP 水平均下降($P<0.05$), 但治疗后中药配方颗粒组、饮片治疗组较对照组下降明显($P<0.01$); 中药配方颗粒组与饮片组治疗后 LVEF 和 BNP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 三组治疗前后 LVEF、BNP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	LVEF/%	BNP/ng·L ⁻¹
对照组	治疗前	20	53.75±3.62	1 908.10±235.89
	治疗后	20	69.00±5.75 [△]	791.90±99.29 [△]
中药饮片组	治疗前	20	52.65±3.03	1 953.60±285.72
	治疗后	20	75.35±2.53 ^{△*}	482.50±87.15 ^{△*}
中药配方颗粒组	治疗前	20	54.00±3.76	1 906.65±260.64
	治疗后	20	76.05±2.68 ^{△**}	497.50±89.02 ^{△**}

注: 治疗前中药饮片组、中药配方颗粒组与对照组比较, $P>0.05$; 与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$; 治疗后中药饮片组、中药配方颗粒组与对照组比较, $\star P<0.01$, 治疗后配方颗粒组与饮片组比较, $*P>0.05$ 。

2.4 三组 3 个月后复发率的比较

中药配方颗粒组总复发率为 10%, 饮片组为 5%, 对照组为 30%, 中药配方颗粒组、饮片治疗组与对照组差异均有统计学意义($P<0.025$), 中药配方颗粒组与饮片治疗组差异无统计学意义($P>0.05$), 中药配方颗粒组与饮片组复发率相当, 两治疗组疗效均优于对照组。见表 5。

表 5 3 个月后复发率的比较 [例(%)]

组别	有复发	无复发	复发率/%
对照组	6	14	30
中药饮片组	1	19	5 [△]
中药配方颗粒组	2	18	10 [*]

注: 多样本率的两两比较, $\chi^2=9.57, P<0.01$; 校正 a 水准为 0.025, 与对照组比较, $\Delta P<0.01, *P<0.01$ 。

2.5 安全性评价

三组患者治疗过程中对照组发生电解质紊乱 8 例(低血钾 5 例, 低血钠 3 例), 血尿酸升高 2 例, 低血压 1 例; 中药配方颗粒治疗组发生低血钾 1 例, 饮片治疗组发生低血钠 1 例, 除此之外心电图、心肌酶、肝肾功能指标检测结果显示: 未发现与中药治疗

相关的毒副反应。

3 讨论

CHF 发病率逐年升高, 现代医学治疗 CHF 疗效明显, 但随着治疗时间的推移, 心功能及心室重构改善有限, 且多数 CHF 患者出现药物相关不良反应, 最终使患者生存质量严重下降。中医药在 CHF 的治疗中具有多靶点、多方位且低毒的优势, 中西医结合治疗往往获得较为满意的治疗效果。

CHF 当属中医学“心悸”“喘症”“水肿”等范畴, 因其病程长, 缠绵反复, 病机为阳气虚弱, 痰饮内停, 多属本虚标实, 本虚在于心肾阳气虚衰, 标实在于气化失司、水湿泛滥。治疗必须标本同治, 当以温阳利水为法。《金匱要略》云: “病痰饮者, 当以温药和之”, 苓桂术甘汤由张仲景所创, 治疗阳虚水饮所致短气、心胸满闷、气上冲胸、起则头眩等症, 在现代临床治疗中依然适用, 并成为治疗慢性心力衰竭的主要中医汤剂^[7]。方中重用甘淡之茯苓为君, 渗湿利水化饮, 使水饮从小便而出; 臣以辛温之桂枝温阳化饮, 布化津液, 协君药以加强化饮利水之力; 佐以白术, 温阳燥湿, 合茯苓增强健脾渗湿利水化饮之力, 合桂枝以温运脾阳, 既助运化以杜绝痰饮生成之源, 又除已聚之痰饮; 甘草补脾益气, 合桂枝温补心阳, 佐制茯苓渗利太过而伤津。四药合用, 温补阳气, 利水消饮, 而无伤阴留邪之弊。

现代药理研究发现, 苓桂术甘汤显著增加麻醉犬的冠脉流量, 降低冠脉阻力和外周阻力, 改善心肌的供血供氧; 降低心率, 降低心肌耗氧量; 降低收缩压、左室末期收缩压、降低心脏前负荷, 增加心脏血液灌流量, 具有较强的抗心肌缺血及抗心律失常作用, 并有较强的抗血小板聚集的作用^[8]。苓桂术甘汤提取物有明显的利尿和抑制小肠推进的作用^[9]。苓桂术甘汤传统汤剂与配方颗粒剂中, 三种成分肉桂酸、甘草苷和甘草酸铵含量无明显差别, 在增强机体氧自由基清除能力、改善心肌供血、降低心肌耗氧量、减轻心衰症状等方面效果明显^[10], 为苓桂术甘汤的临床应用提供了依据。有研究表明, 超微苓桂术甘汤可明显改善慢性心力衰竭患者的临床症状, 提高其运动耐量^[11]。

BNP 的合成及分泌主要在心室的心肌细胞, 可

准确评价心功能,可作为临床诊断、疗效观察以及预后判断 CHF 的客观指标^[12]。LVEF 是评价左心室整体功能的重要参数,同样是指导心力衰竭患者的临床诊断、评估预后的重要指标。本研究中三组治疗后血浆 BNP 水平、LVEF 较治疗前均明显改善,三组均能改善 CHF 患者心功能,配方颗粒组与饮片组优于对照组单纯西药治疗;从 3 个月内复发率看,苓桂术甘配方颗粒组及饮片组较对照组发生率低,差异具有统计学意义,提示苓桂术甘配方颗粒和饮片对 CHF 有较好的远期疗效。

本研究结果表明,慢性心力衰竭心功能属 II~III 级(心肾阳虚证)患者口服苓桂术甘颗粒与汤剂均能缓解临床症状,改善心功能,降低血浆脑尿钠肽水平,临床疗效确切,且安全性好,服用过程中发生的不良反应少,同时苓桂术甘配方颗粒剂型较饮片剂型服用更为方便,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断与治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,2(42):109.
- [2] Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia [J]. Circ J, 2013, 77(9): 2209-2217.
- [3] Liu X, Yu H, Pei J, et al. Clinical Characteristics and Long-term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in China[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(9): 818-826.
- [4] Rosamond WF, legal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke Statistics 2009 update: are port from The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. Circulation, 2009(119):101-104.
- [5] 叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2007:174-175.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:86.
- [7] 张毅超.苓桂术甘汤加味治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效观察[J].山西中医,2014,30(7):39-41.
- [8] 宋宗华.苓桂术甘汤药效物质基础研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2012.
- [9] 龚显峰.苓桂术甘汤提取物抗心肌缺血药效学研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2012.
- [10] 郝云芳.苓桂术甘汤传统汤剂、复方颗粒、配方颗粒剂化学成分与药效对比研究[D].太原:山西省中医药研究院,2014.
- [11] 李 新,蔡光先,刘柏炎,等.超微苓桂术甘汤加味治疗慢性心力衰竭 30 例总结[J].湖南中医杂志,2010,26(6):4-6.
- [12] 章小军.血浆 BNP 检测对心力衰竭患者心功能分级评价中的作用[J].中国实验诊断学,2012,16(3):472-474.

(本文编辑 李 杰)