

本文引用:杨瑞霞,何亚州,王龙龙,张安东.温阳贴贴敷涌泉穴治疗慢性心力衰竭阳虚证的临床疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(10): 1705-1710.

## 温阳贴贴敷涌泉穴治疗慢性心力衰竭 阳虚证的临床疗效观察

杨瑞霞,何亚州,王龙龙,张安东  
(广西国际壮医医院,广西 南宁 530201)

**〔摘要〕** **目的** 观察温阳贴贴敷涌泉穴对慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)阳虚证患者心功能和心肌重构的影响。**方法** 将141例患者随机分为对照组(71例)和观察组(70例)。对照组给予西医综合治疗,观察组在对照组基础给予温阳贴贴敷涌泉穴,于晚上睡前贴敷,次日清晨取下,隔2日贴敷1次,连续24周。比较治疗前后心肌重构和心功能参数[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心脏指数(cardiac index, CI)、心肌能量消耗值(myocardial energy expenditure, MEE)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)、左室重构指数(left ventricular remodeling index, LVRI)];比较治疗前后6 min步行试验(6-min walk test, 6MWT)、Lee氏心衰评分、阳虚证评分和明尼苏达心衰生活质量调查表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)评分;检测治疗前后外周血miRNA-208、miRNA-21、N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平。**结果** 治疗后,两组患者LVEF、CI和LVRI升高( $P<0.05$ ),且观察组均高于对照组( $P<0.05$ );治疗后,两组患者MEE、LVEDd和LVMI均降低( $P<0.05$ ),且观察组MEE和LVMI低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组miRNA-208、miRNA-21和NT-proBNP水平明显下降( $P<0.05$ ),且观察组均低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者Lee氏心衰、阳虚证和MLHFQ评分均明显降低( $P<0.05$ ),且观察组均低于对照组( $P<0.05$ );治疗后,两组患者6 min步行距离增加( $P<0.05$ ),且观察组多于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,两组TGF-β1、Galectin-3、MMP-2和MMP-9水平明显下降( $P<0.05$ ),且观察组均低于对照组( $P<0.05$ )。观察组临床疗效总有效率为92.19%,高于对照组的79.69%( $P<0.05$ )。**结论** 温阳贴贴敷涌泉穴辅助治疗CHF阳虚证患者可改善心功能,减轻心衰症状,并能延缓/逆转心肌重构作用,临床疗效优于单纯西医治疗。

**〔关键词〕** 慢性心力衰竭;阳虚证;温阳贴;涌泉穴;穴位敷贴;心肌纤维化;心肌重构

**〔中图分类号〕**R244

**〔文献标志码〕**A

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.10.018

### Clinical observation of treating chronic heart failure with yang deficiency syndrome by applying Warm Yang Paste to "Yongquan" (KI1)

YANG Ruixia, HE Yazhou, WANG Longlong, ZHANG Andong

(Guangxi International Zhuang Medical Hospital, Nanning, Guangxi 530201, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the effect of applying Warm Yang Paste to "Yongquan" (KI1) on the cardiac function and myocardial remodeling in patients suffering from chronic heart failure (CHF) with yang deficiency syndrome. **Methods** A total of 141 patients were randomly divided into control group (71 cases) and observation group (70 cases). The control group received comprehensive western medicine treatment. The observation group were given Warm Yang Paste to the "Yongquan" (KI1) on the basis of control group. The additional Warm Yang Pastes were applied at night before sleep, then removed the next morning, and they

**〔收稿日期〕**2022-03-28

**〔基金项目〕**广西壮族自治区中医药管理局科技项目(210210365);2018年博士科研启动基金项目(2018BS060)。

**〔第一作者〕**杨瑞霞,女,博士,副主任医师,研究方向:中医药防治心血管疾病的研究,E-mail:jly92893@126.com。

were administered once every 2 days for the consecutive 24 weeks. The myocardial remodeling and cardiac function parameters [left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI), myocardial energy expenditure (MEE), left ventricular end diastolic diameter (LVEDd), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular remodeling index (LVRI)] before and after treatment were compared. The scores of 6-min walk test (6MWT), Lee's heart failure, yang deficiency syndrome, and minnesota heart failure quality of life questionnaire (MLHFQ) before and after treatment were compared. The levels of peripheral blood miRNA-208, miRNA-21, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), galectin-3, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels were tested. **Results** After treatment, the LVEF, CI and LVRI of two groups increased ( $P<0.05$ ), and the data in the observation group were higher than those of control group after treatment ( $P<0.05$ ). After treatment, the MEE, LVEDd and LVMI of two groups both decreased ( $P<0.05$ ), while the MEE and LVMI of observation group were lower than those of control group ( $P<0.05$ ). The levels of miRNA-208, miRNA-21 and NT-proBNP in the two groups decreased significantly after treatment ( $P<0.05$ ), and those of observation group were lower than those of control group after treatment ( $P<0.05$ ). After treatment, the scores of Lee's heart failure, yang deficiency syndrome and MLHFQ of two groups were both significantly reduced ( $P<0.05$ ), and those of the observation group were lower than the control group ( $P<0.05$ ). The distances of 6-min walking in two groups increased after treatment ( $P<0.05$ ), and the increase degree in observation group was more than that in control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of TGF- $\beta$ 1, Galectin-3, MMP-2 and MMP-9 in two groups decreased significantly ( $P<0.05$ ), with the levels in the observation group lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The total effective rate of clinical practice in observation group was 92.19%, higher than 79.69% in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Applying Warm Yang Paste to "Yongquan" (KI1) as an adjuvant treatment for CHF patients with yang deficiency syndrome may improve the heart function, relieve symptoms of heart failure and delay or reverse myocardial remodeling. The clinical efficacy was better than that of only using western medicine treatment.

[**Keywords**] chronic heart failure; yang deficiency syndrome; Warm Yang Paste; "Yongquan" (KI1); acupoint application; myocardial fibrosis; myocardial remodeling

我国慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF, 简称心衰)的患病率为 0.9%, 并呈持续升高趋势, 该病为慢性、进展性疾病, 虽然近年来治疗心衰的新药物、新技术层出不穷, 但 CHF 的患病率、再住院率、死亡率仍居高不下, 社会经济负担重<sup>[1-2]</sup>。中医药治疗 CHF 可明显改善临床症状, 维持心功能, 降低再住院率, 提高生活质量, 并且具有多层次、多靶点的特点, 为心衰防治提供了新的思路和方向<sup>[3]</sup>。穴位敷贴是药物和穴位共同作用治疗疾病的一种措施, 是中医治疗 CHF 常用外治法, 具有简便廉验、作用迅速、安全、依从性好等优点<sup>[4]</sup>。中医学认为本病以心(阳)气亏虚为本, 以瘀、水为标实<sup>[5]</sup>。温阳贴是广西国际壮医医院基于心衰病机特点研制的贴剂, 由黄芪、肉桂、艾叶等中药组成, 于涌泉穴敷贴, 可起到益气通脉、温阳散寒之功, 长期的临床使用观察显示温阳贴贴敷涌泉穴辅助治疗 CHF 阳虚证患者可明显减轻症状, 改善心功能。微 RNA(miRNA)是心肌重塑的重要调控因子, miRNA-208 由心肌特异性表达, 通过调控肌球蛋白重链基因亚基转换参与心肌纤维化、心肌重构<sup>[6]</sup>。miRNA-21 进入心肌细胞, 刺激

心肌纤维化, 参与心肌肥厚的病理过程<sup>[7]</sup>。心肌纤维化和心肌重构是引起心衰发生和发展的关键因素<sup>[8]</sup>。本研究课题组评价了温阳贴贴敷涌泉穴对 CHF 阳虚证患者心功能的改善作用及对血浆 miRNA-208、miRNA-21 等因子的影响, 以探讨温阳贴对心肌重构的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

共纳入 2019 年 4 月至 2021 年 4 月广西国际壮医医院心血管科门诊和住院部的 141 例患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组(71 例)和观察组(70 例)。对照组转院主动退出 2 例、失访 2 例、剔除 3 例, 最终完成 64 例, 其中:男 36 例, 女 28 例; 年龄为(63.71 $\pm$ 7.83)岁, 最小 46 岁, 最大 72 岁; 病程为(3.87 $\pm$ 0.56)年, 最短 1.5 年, 最长为 8 年; 体重指数(body mass index, BMI)为(25.49 $\pm$ 2.43) kg $\cdot$ m<sup>-2</sup>; 纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级为 IVa 级 13 例、III 级 18 例、II 级 33 例。观察组转院主动退出 1 例、失访 2 例、剔除 3 例, 最终完成

64例,其中:男39例,女25例;年龄为(64.15±7.76)岁,最小45岁,最大74岁;病程为(3.90±0.58)年,最短1年,最长9年;BMI为(25.61±2.52) kg·m<sup>-2</sup>;NYHA心功能分级为Ⅳa级15例、Ⅲ级17例、Ⅱ级32例。两组患者上述一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经广西国际壮医医院伦理委员会审批(NO.BF20190107)。

## 1.2 诊断标准

1.2.1 CHF 西医诊断标准 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[1]</sup>,根据病史、体格检查、心电图、胸片初步评估有无心衰的可能性,再经利钠肽检测和超声心动图检查明确诊断。

1.2.2 阳虚证诊断标准 参照《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》<sup>[9]</sup>制定。主症:畏寒;肢冷;脘腹或腰背发凉。次症:困倦嗜睡;喜热饮;面色㿖白;小便不利;水肿或胸腔积液/腹水。舌象:舌质淡,舌体胖或有齿痕,苔白或白滑。脉象:脉沉细或迟、结、代。证型确诊依据:具备主症2项,或主症1项加典型舌象,或主症1项加次症2项,结合脉象。

## 1.3 纳入标准

(1)符合心衰的西医诊断标准的初筛合格患者,2周导入期后氨基酸末端B型利钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)≥160 ng·L<sup>-1</sup>; (2)NYHA心功能分级<sup>[1]</sup>为Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳa级; (3)左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为30%~50%; (4)符合阳虚证诊断; (5)年龄45~75岁,性别不限; (6)受试者知晓研究方案,签署了书面知情同意书。

## 1.4 排除标准

(1)急性心衰或CHF加重期; (2)射血分数保留的心衰; (3)需要器械/手术治疗的CHF患者,顽固性终末期心衰患者; (4)合并严重心律失常、心脏压塞、肺栓塞者; (5)近3个月内有发生心源性休克、急性心肌梗死、急性冠脉综合征者; (6)合并恶性肿瘤、精神疾病、沟通认知困难者; (7)严重过敏体质,对本研究已知药物过敏者; (8)贴敷部位有皮肤病、破溃、感染者; (9)妊娠或哺乳期妇女; (10)合并其他系统严重疾病需要紧急治疗者。

## 1.5 剔除、脱落标准

剔除标准: (1)误纳; (2)资料不全者; (3)纳入后未接受过试验方案干预措施者; 违背本临床试验方案用药者。脱落标准: (1)未完成试验而中途退出

(失访); (2)出现不良事件/不良反应,不宜继续参加者; (3)受试者主动退出研究。

## 1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[1]</sup>给予抗心衰药物:利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂(ACEI或ARB)、β受体阻滞剂(βRB)和醛固酮受体拮抗剂(MRA)等药物,并干预心衰危险因素、调整生活方式等。

1.6.2 观察组 西医治疗措施同对照组,并给予温阳贴敷涌泉穴。药物制备:由广西国际壮医医院制剂室配制,黄芪、肉桂、艾叶按1:1:1研磨成细粉混合。贴敷用法:用75%乙醇消毒涌泉穴及周围皮肤,取上述中药粉约10g,以鲜姜汁调和成糊状,摊于无菌敷贴内侧面,敷于双侧涌泉穴上,于晚上睡前贴敷,次日清晨取下,清洁贴敷部位,持续6~8h。隔2日贴敷1次。

1.6.3 疗程 均连续干预24周。

## 1.7 观察指标

1.7.1 心肌重构和心功能评价 采用超声心动图评价,比较治疗前后LVEF、心脏指数(cardiac index, CI)、心肌能量消耗值(myocardial energy expenditure, MEE)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)、左室重构指数(left ventricular remodeling index, LVRI)等参数。

1.7.2 血清循环miRNA-208和miRNA-21检测 按照miRNA抽提试剂盒(北京百奥莱博生物有限公司,批号:B2019-024)的说明书进行实验操作。清晨空腹静脉采血5mL,离心分离血清,分离血清中的miRNA后反转录为cDNA,然后对miRNA-208、miRNA-21和内参U6进行PCR扩增反应,根据扩增曲线,以U6为内参计算miRNA-208和miRNA-21的表达量。引物序列:miRNA-208正向引物5'-CTTTTGGCCCCGGTTATAC-3',反向引物(内参U6)5'-CTGACATCCTCTAGGCTGG-3'; miRNA-21正向引物5'-GCCCATCCTCAAATACAAAGC-3',反向引物(内参U6)5'-GGTCCTGAACACAAAATGADG-3'。

1.7.3 神经内分泌指标、心肌纤维化因子检测 检测治疗前后NT-proBNP水平、血清转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)、基质金属蛋白酶-2(matrix



表1 两组患者治疗前后心肌重构和心功能相关指标变化比较( $\bar{x}\pm s, n=64$ )

组别	时间	LVEF/%	CI/(L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	LVRI/(g·mL <sup>-1</sup> )	MEE/(cal·min <sup>-1</sup> )	LVEDd/mm	LVMI/(g·m <sup>-2</sup> )
对照组	治疗前	38.64±4.19	2.56±0.43	0.90±0.12	95.79±12.84	71.49±6.89	132.47±19.42
	治疗后	47.94±6.22*	3.32±0.49*	1.02±0.18*	85.35±11.47*	67.59±6.73*	119.79±16.83*
观察组	治疗前	38.45±4.37	2.49±0.41	0.91±0.13	96.15±13.21	71.65±7.14	133.05±20.27
	治疗后	51.61±6.49*#	3.54±0.52*#	1.10±0.20*#	78.83±10.94*#	67.03±6.85*	111.23±15.78*#

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

metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平<sup>[8]</sup>。

1.7.4 运动耐力、生活质量及症状评价 采用6 min步行试验(6-minute walk test, 6MWT)评估运动耐力,比较治疗前后的6 min步行距离<sup>[8]</sup>,6 min步行距离大,表示运动耐力越好。采用明尼苏达心衰生活质量调查表(Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)<sup>[8]</sup>评价生活质量,MLHFQ为特异性心衰患者的自测量表,共21个条目,各条目按0~5分的6级赋分,得分越高则表示生活质量越差。治疗前后各评价1次。症状评价采用Lee氏心衰评分和阳虚证评分<sup>[8]</sup>评价,得分越高,则症状越重。均比较治疗前后评分情况。

1.7.5 安全性评价 检测治疗前后血常规、尿常规、肝肾功能和心电图等安全性指标,记录治疗期间的不良事件发生情况。

1.7.6 疗效评价 恶化:心功能恶化1级或以上;无效:心功能提高不及1级;有效:心功能提高1级,但不及2级;显效:心衰基本得到控制或心功能提高2级以上<sup>[8]</sup>。总有效率=(显效+有效)/总病例数×100%。

## 1.8 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行数据处理。计数资料以“率(%)”表示,进行 $\chi^2$ 检验。计量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,符合正态分布者,组内比较采用配对样本 $t$ 检验,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布则采用Wilcoxon秩和检验。均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后心肌重构和心功能变化比较

治疗前,两组患者LVEF、CI、LVRI、MEE、LVEDd和LVMI比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后,两组患者LVEF、CI和LVRI较治疗前升高( $P<0.05$ ),且观察组LVEF、CI和LVRI高于对照组( $P<0.05$ );治疗后,两组患者MEE、LVEDd和LVMI均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组MEE和

LVMI低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者LVEDd组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表1。

### 2.2 两组患者治疗前后miRNA-208、miRNA-21和NT-proBNP水平比较

治疗前,两组患者miRNA-208、miRNA-21和NT-proBNP水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。与治疗前比较,两组治疗后miRNA-208、miRNA-21和NT-proBNP水平明显下降( $P<0.05$ ),且治疗后观察组miRNA-208、miRNA-21和NT-proBNP水平低于对照组( $P<0.05$ )。详见表2。

表2 两组患者治疗前后miRNA-208、miRNA-21和NT-proBNP水平比较( $\bar{x}\pm s, n=64$ )

组别	时间	miRNA-208	miRNA-21	NT-proBNP/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照组	治疗前	0.72±0.09	1.04±0.17	1 973.35±471.62
	治疗后	0.43±0.07*	0.61±0.13*	845.61±162.47*
观察组	治疗前	0.74±0.08	1.07±0.19	1 994.22±462.75
	治疗后	0.34±0.07*#	0.53±0.11*#	566.45±107.43*#

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

### 2.3 两组患者治疗前后6 min步行距离及Lee氏心衰、阳虚证、MLHFQ评分比较

治疗前,两组患者6 min步行距离及Lee氏心衰、阳虚证、MLHFQ评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后,两组患者Lee氏心衰、阳虚证和MLHFQ评分均较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),且观察组Lee氏心衰、阳虚证和MLHFQ评分低于对照组( $P<0.05$ );治疗后,两组患者6 min步行距离均较治疗前增加( $P<0.05$ ),且观察组多于对照组( $P<0.05$ )。详见表3。

表3 两组患者治疗前后6 min步行距离及Lee氏心衰、阳虚证、MLHFQ评分比较( $\bar{x}\pm s, n=64$ )

组别	时间	6 min步行距离/m	阳虚证/分	Lee氏心衰/分	MLHFQ/分
对照组	治疗前	315.76±45.28	17.84±2.36	11.76±1.53	85.46±9.74
	治疗后	432.64±62.61*	10.27±1.39*	6.05±1.14*	35.92±6.15*
观察组	治疗前	309.92±41.36	18.01±2.29	11.63±1.48	87.12±9.25
	治疗后	472.82±67.74*#	7.18±1.24*#	5.42±0.92*#	31.23±4.92*#

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

表4 两组患者治疗前后 TGF-β1、Galectin-3、MMP-2 和 MMP-9 水平比较( $\bar{x}\pm s, n=64$ )

组别	时间	TGF-β1/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Galectin-3/( $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ )	MMP-2/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	MMP-9/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照组	治疗前	51.37±6.84	16.78±2.06	329.38±43.56	179.34±25.63
	治疗后	40.12±6.16*	14.15±1.79*	211.46±32.74*	141.56±20.28*
观察组	治疗前	52.04±7.07	16.86±2.11	325.79±41.83	181.17±27.42
	治疗后	36.82±5.59*#	12.91±1.43*#	192.37±28.47*#	129.33±17.20*#

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

## 2.4 两组患者治疗前后 TGF-β1、Galectin-3、MMP-2 和 MMP-9 水平比较

治疗前,两组患者 TGF-β1、Galectin-3、MMP-2 和 MMP-9 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。治疗后,两组 TGF-β1、Galectin-3、MMP-2 和 MMP-9 水平较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),且观察组 TGF-β1、Galectin-3、MMP-2 和 MMP-9 水平低于对照组( $P<0.05$ )。详见表4。

## 2.5 两组患者临床疗效比较

观察组临床疗效总有效率为 92.19%,高于对照组的 79.69%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。详见表5。

表5 两组患者临床疗效比较[n(%), n=64]

组别	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照组	30(46.88)	21(32.81)	9(14.06)	4(6.25)	51(79.69)
观察组	41(64.06)	18(28.13)	5(7.81)	0(0.00)	59(92.19)*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

## 2.6 安全性分析

对照组和观察组治疗前后的安全性检查和生理指标变化比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组有 4 例患者出现贴敷部位皮肤过敏,程度较轻,均未经特殊处理,患者皮肤逐步适应并继续治疗。

## 3 讨论

心肾在生理上密切相关,如在经络上,心肾相互联系,足少阴肾经“其直者,从肾上贯肝膈,入肺中”“其支者,从肺出络心,注胸中”,在营卫的生成上,心肾相互为用,君火、命火相得益彰,心血、肾精同源互化,心火、肾水相互制约,因此,在病理上二者相互关联,影响疾病的发生、发展<sup>[9]</sup>。中医学认为 CHF 乃心病日久阳气虚衰,不能下归于肾,肾阳失助,至心肾阳虚,阳气不振,鼓动、运血无力,心脉不畅而致血瘀水停,形成“阳微阴弦”之证,因此,治疗上以益气温阳为基础<sup>[10]</sup>。

穴位敷贴既能使药物在特定部位透皮吸收,又

能对腧穴经络产生刺激,发挥药效和穴效的双重治疗作用。穴位敷贴治疗 CHF 有确切疗效和诸多优点,如克服药物对胃肠道的损害以及对肝肾功能的损伤,避免药物的首过效应,使用便利、安全性高、经济实用、适用面广等<sup>[4]</sup>。本组温阳贴中黄芪具有补气健脾、利水消肿等功效。药理实验证实,黄芪对缺血心肌细胞、心肌缺血再灌注损伤有保护作用,能抑制心室质量/BMI、抗细胞凋亡、抑制心室重构,并有强心、降压、调节血液黏稠度等作用<sup>[11]</sup>。肉桂味辛,性大热,归肾、脾、心经,具有补火助阳、温经通脉之功,能使冠脉血流量增加,改善冠脉循环,能够保护和改善心力衰竭<sup>[12]</sup>。艾叶性温,味辛,归肝、脾、肾经,有温经散寒、镇咳平喘之功,具有抗菌、抗病毒、抗炎、平喘、降血压、抗氧化及免疫调节等药理作用<sup>[13]</sup>。鲜姜汁辛温,祛风散寒、温通经络,具有抗血小板聚集、改善血液循环功能,还有抗炎、抗菌、抗氧化、降血糖、降血脂等药理作用<sup>[14]</sup>。涌泉是足少阴肾经之井穴,《灵枢·本输》云“肾出于涌泉,涌泉者足心也”,肾为先天之本,藏有一身元阴元阳,肾经之井穴涌泉能交通阴阳气血<sup>[15]</sup>。现代研究认为,涌泉周围处皮肤较为柔软,极为敏感,对刺激反应很强,且周围神经及皮下微血管丰富,药物易于扩散,使得涌泉穴成为贴敷要穴<sup>[16]</sup>。可见温阳贴贴敷于涌泉穴可起到益气温阳、散寒通脉、交通阴阳之功。本研究结果显示,在常规西医治疗的基础上,给予温阳贴贴敷涌泉穴可进一步减轻心肌重构,改善心功能,减轻心衰症状,增加运动耐量,提高生活质量,临床疗效优于单纯的西医治疗。

如前述心肌纤维化、心肌重构是 CHF 发生、发展的基本病理过程,延缓或逆转心肌重构,改善心功能,是 CHF 治疗的关键<sup>[8]</sup>。研究证实,miRNA 参与了 CHF 心肌细胞凋亡、心肌纤维化、心肌肥厚、心肌重构等病理过程<sup>[17]</sup>。miRNA-208、miRNA-21 与心肌纤维化、心肌重构关系密切,是目前研究的重要标志物和靶点<sup>[6-7]</sup>。TGF-β1 是最主要的促心肌纤维化因子

之一,是引起或加重心肌重构的主要因子<sup>[18]</sup>。MMP-2 能促进成纤维细胞分化、迁移、增殖,MMP-9 可增加间质蛋白降解,均是心肌纤维化加重的因子<sup>[18-19]</sup>。Galectin-3 能增加成纤维细胞增殖,并诱导 I 型胶原沉积,反映了心肌纤维化激活程度<sup>[20]</sup>。本研究证实,温阳贴贴敷于涌泉穴可降低外周血 miRNA-208、miRNA-21、TGF- $\beta$ 1 等因子水平,抑制心肌纤维化,起到延缓或逆转心肌重构的作用,从而有助于心功能改善。

综上所述,温阳贴贴敷涌泉穴辅助治疗 CHF 阳虚证患者可改善心功能,减轻心衰症状,并能延缓或逆转心肌重构作用,临床疗效优于单纯西医治疗,临床操作性好,使用安全,疗效确切。但研究限于单中心随机研究,因技术问题没有设计安慰剂对照,目前也没有公认的阳性对照设计,因此,研究结论的外推性受到一定限制。今后课题组将进行温阳贴工艺研究,制成成品制剂,如凝胶贴,使制剂量化,有助于进一步推广与开发研究。

## 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] 柴 珂,杨杰孚.心力衰竭诊断和治疗的现状和思考[J].心脑血管病防治,2020,20(1):10-12,24.
- [3] 邓 悦.中医药在诊治心力衰竭中的地位[J].中国中西医结合杂志,2017,37(10):1162-1163.
- [4] 付玉娜,贾运时,刘丽杰,等.穴位贴敷联合艾灸治疗气虚血瘀型慢性心力衰竭的临床疗效[J].湖南中医药大学学报,2020,40(6):739-743.
- [5] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [6] ZHAO X, WANG Y, SUN X L. The functions of microRNA-208 in the heart[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2020, 160: 108004.
- [7] ZHANG J H, XING Q, ZHOU X H, et al. Circulating miRNA-21 is a promising biomarker for heart failure[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(5): 7766-7774.
- [8] 国家食品药品监督管理局.中药新药用于慢性心力衰竭临床研究技术指导原则[S].2017:1-8.
- [9] 吴若霞,邵文辉,邹旭峰,等.《伤寒论》“心肾相关”理论及其对后世的影响[J].中医药学报,2021,49(7):93-96.
- [10] 彭丽琪,邓 旭,蔡虎志,等.慢性心力衰竭的中医认识与防治思路:陈新宇学术思想与临证经验研究[J].湖南中医药大学学报,2021,41(10):1615-1619.
- [11] 孙 敏,吴国泰,杜丽东,等.黄芪在心血管系统方面的药理活性研究进展[J].甘肃中医药大学学报,2018,35(5):91-94.
- [12] 邓淑蓉,潘宇政.肉桂主要化学成分及药理作用研究概况[J].现代中西医结合杂志,2018,27(4):448-451.
- [13] 兰晓燕,张 元,朱龙波,等.艾叶化学成分、药理作用及质量研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(17):4017-4030.
- [14] 张淑娟,张育贵,辛二旦,等.生姜药理作用研究进展[J].甘肃中医药大学学报,2020,37(6):79-81.
- [15] 刘雅芳,朱晓明,郝俊凯,等.药物贴敷涌泉穴的古今应用研究述略[J].针灸临床杂志,2018,34(6):72-75.
- [16] 孙静文,王朝阳,温又霖,等.药物贴敷涌泉穴治疗高血压病的临床疗效观察[J].中华中医药杂志,2016,31(3):1116-1120.
- [17] VEGTER E L, VAN DER MEER P, DE WINDT L J, et al. microRNAs in heart failure: From biomarker to target for therapy[J]. European Journal of Heart Failure, 2016, 18(5): 457-468.
- [18] 吴 刚,余德龙,李 磊,等.麝香通心滴丸对缺血性心力衰竭心肌纤维化和血管再生的影响机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):141-146.
- [19] MORISHITA T, UZUI H, MITSUKE Y, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure[J]. ESC Heart Failure, 2017, 4(3): 321-330.
- [20] BLANDA V, BRACALE U M, DI TARANTO M D, et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(23): 9232.

(本文编辑 匡静之)