

本文引用: 刘建和, 胡志希, 张杼惠, 陈新宇, 龙云, 石刚, 曾英, 刘越美. 慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中医诊疗方案[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2): 327-331.

慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中医诊疗方案

刘建和^{1,2,3*}, 胡志希^{1,2,3*}, 张杼惠^{1,2,3}, 陈新宇^{1,2,3}, 龙云^{1,2,3}, 石刚^{1,2,3},
曾英^{1,2,3}, 刘越美^{1,2,3}

1. 国家重大疑难疾病慢性心力衰竭中西医协作试点项目组, 湖南长沙 410007; 2. 国家中医药传承创新中心慢性心力衰竭优势病种研究项目组, 湖南长沙 410007; 3. 国家中医心血管病临床医学研究中心分中心, 湖南长沙 410007

【摘要】 慢性心力衰竭是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因, 给患者及社会带来沉重的负担。容量负荷过重是导致慢性心力衰竭急性加重的关键因素, 恰当使用利尿剂是治疗取得成功的关键和基础。然而, 过度使用利尿剂极易导致利尿剂抵抗。中医药治疗慢性心力衰竭疗效确切, 尤其在降低利尿剂毒副作用、改善患者利尿剂抵抗方面优势明显。为进一步提高慢性心力衰竭利尿剂抵抗的中医药疗效, 由湖南中医药大学第一附属医院心血管病科牵头, 依托国家重大疑难疾病慢性心力衰竭中西医临床协作试点项目, 以中国中西医结合学会发布的《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合诊疗专家共识》为蓝本, 结合慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的研究进展, 更新、修订形成了《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中医诊疗方案》, 为慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的中医预防、辨证治疗提供依据。

【关键词】 慢性心力衰竭; 利尿剂抵抗; 中医诊疗方案; 辨证论治; 疗效评价

【中图分类号】R256.2

【文献标志码】A

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.02.022

TCM diagnosis and treatment plan for chronic heart failure with diuretic resistance

LIU Jianhe^{1,2,3*}, HU Zhixi^{1,2,3*}, ZHANG Zhuhui^{1,2,3}, CHEN Xinyu^{1,2,3}, LONG Yun^{1,2,3},
SHI Gang^{1,2,3}, ZENG Ying^{1,2,3}, LIU Yuemei^{1,2,3}

1. National Collaborative Pilot Project Team with Chinese and Western Medicine Treatment on Major Refractory Disease of Chronic Heart Failure, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Research Project Team of the National Chinese Medicine Inheritance and Innovation Center for Chronic Heart Failure Advantage Diseases, Changsha, Hunan 410007, China; 3. Branch Center of National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Changsha, Hunan 410007, China

【Abstract】 As the end-stage manifestation and the predominant cause of death in cardiovascular diseases, chronic heart failure (CHF) has brought a heavy burden to both patients and society. Capacity overload is a critical factor leading to acute exacerbation of CHF, and the appropriate use of diuretics is the key and foundation for the successful treatment. However,

【收稿日期】2023-10-12

【基金项目】湖南省中医药管理局科研计划重点项目(D2023005, 2021011); 湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0234); 长沙市自然科学基金项目(kq2202450); 湖南中医药大学校院联合基金项目(科函[2023]7号)。

【通信作者】* 刘建和, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, E-mail: ljhtcm1@163.com; 胡志希, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 515800272@qq.com。

excessive use of diuretics can easily lead to diuretic resistance. TCM is effective in treating CHF, especially in reducing the toxic and side effects of diuretics and relieving the diuretic resistance of patients. In order to further improve the efficacy of TCM in CHF with diuretic resistance, led by the Cardiovascular Department of the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, relying on the National Collaboration Pilot Project with Chinese and Western Medicine Treatment on Major Refractory Disease of CHF, and combined with the research progress of CHF with diuretic resistance, the *Chinese Medicine Diagnosis and Treatment Plan for Chronic Heart Failure with Diuretic Resistance* has been updated, revised, and finally formulated based on the prototype of *Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure with Diuretic Resistance* issued by the Chinese Association of Integrated Chinese and Western Medicine, providing a basis for the TCM prevention as well as the pattern differentiation and treatment of CHF with diuretic resistance.

[**Keywords**] chronic heart failure; diuretic resistance; TCM diagnosis and treatment plan; treatment based on pattern differentiation; efficacy evaluation

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心脏结构或功能疾病损伤心室充盈和/或射血能力而造成组织淤血和/或缺血的一种复杂的临床综合征^[1]。避免液体超负荷的管理是控制心力衰竭病情恶化的治疗基石,对于有液体潴留的心力衰竭患者,利尿剂是唯一能充分控制且有效消除液体潴留的药物,恰当使用利尿剂是其他治疗心力衰竭的药物取得成功的关键和基础^[2]。轻度 CHF 患者使用小剂量利尿剂即反应良好,而伴随 CHF 进展和恶化,时常需加大利尿剂剂量,最终大剂量也无反应,即出现利尿剂抵抗^[3]。研究显示,CHF 患者中有 20%~50%的心力衰竭患者存在利尿剂抵抗,且与 CHF 的死亡率独立相关^[4]。

CHF 伴利尿剂抵抗的发生、发展机制极为复杂,涉及交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)激活、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活、肾单位重塑、先前存在的肾功能障碍、利尿剂的药代动力学紊乱以及由于血液再灌注缓慢所导致的血管内液体消耗等多种病理生理机制^[5]。在临床治疗中,通过增加利尿剂的用量、更换利尿剂的使用途径、更换其他类型利尿剂以及联合应用多种利尿剂等措施疗效有限,目前尚缺乏疗效确切的药物可供临床应用^[6]。中医药治疗 CHF 伴利尿剂抵抗理法方药兼备,疗效确切^[7]。研究表明,中医药可通过多靶点、多途径发挥作用,在增加 CHF 患者的尿量、减轻水钠潴留状态、改善利尿剂抵抗情况、改善心功能等方面优势明显,且具有不良反应少的特点^[8-9]。为了充分发挥中医药治疗 CHF

伴利尿剂抵抗的优势,提高 CHF 伴利尿剂抵抗的临床中医药干预水平,受湖南省中医药管理局医政处委托,结合“十一五”“十二五”国家中医重点专科湖南中医药大学第一附属医院心血管病科治疗经验,特制定本方案。

1 诊断

1.1 中医诊断标准

参照全国高等中医药院校教材《中医内科学》^[10]《慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)》^[11]《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合诊疗专家共识》^[12]制定。CHF 伴利尿剂抵抗病因主要与素体虚损、饮食失宜、外邪侵袭、药物影响等因素有关,其病位在心,涉及肺、脾、肝、肾、三焦等脏腑。其病性属本虚标实。本虚以气虚、阳虚、阴(血)虚为主;标实多责之于血瘀、痰饮、水停等。既可因实致虚,又可因虚致实,二者相互夹杂。

1.2 中医辨证标准

1.2.1 阳虚水泛证 主症:(1)肢体或全身水肿;(2)畏寒肢冷;(3)尿少。次症:(1)神疲乏力;(2)胸闷;(3)喘促;(4)胸/腹水。舌脉:舌淡胖,脉沉弱或沉迟。具备主症 2 项+次症至少 2 项,结合舌脉,诊断成立。

1.2.2 心阳虚衰,血瘀饮停证 主症:(1)心悸;(2)肢体或全身水肿;(3)唇甲青紫;(4)尿少。次症:(1)神倦怯寒;(2)喘促;(3)心痛;(4)胸闷;(5)胸/腹水。舌脉:舌质淡胖,苔白或有瘀斑,脉沉迟、涩或结代。具备主症 2 项+次症至少 2 项,结合舌脉,诊断成立。

1.2.3 脾肾阳虚,血瘀饮停证 主症:(1)肢体或全

身水肿;(2)身体困重;(3)腰膝酸软;(4)口唇青紫;(5)尿少。次症:(1)胸闷;(2)心悸;(3)喘促;(4)食欲不振;(5)腹胀;(6)胸/腹水。舌脉:舌质淡胖,苔白或有瘀斑,脉沉迟无力或结代。具备主症2项+次症至少2项,结合舌脉,诊断成立。

1.2.4 宗气下陷,饮停三焦证 主症:(1)气短;(2)喘促;(3)胸闷;(4)下肢浮肿;(5)尿少。次症:(1)腹胀;(2)心悸。舌脉:舌质暗淡或有瘀斑,苔白或白滑,脉沉细而弱。具备主症2项+次症2项,结合舌脉,诊断成立。

1.2.5 阴阳两虚证 主症:(1)口干;(2)畏寒肢冷;(3)五心烦热;(4)面浮肢肿;(5)尿少。次症:(1)心悸气短;(2)口渴不欲饮;(3)喘促不得平卧。舌脉:舌质暗红或嫩红有裂纹、舌体胖大,苔白或光红无苔,脉沉涩或细数。具备主症2项+次症至少2项,结合舌脉,诊断成立。

1.3 西医诊断标准

参考《国家心力衰竭指南 2023(精简版)》^[2]以及《心力衰竭容量管理中国专家建议》^[3]制定。关于CHF伴利尿剂抵抗,目前尚无统一定义,本团队参考如下诊断标准:每日静脉应用呋塞米剂量 ≥ 80 mg或同等剂量的利尿剂后,尿量 < 0.5 mL/(kg·h);或满足下列标准:(1)尽管使用大剂量利尿剂(静脉应用呋塞米 ≥ 80 mg/d)仍持续存在淤血表现;(2)尿钠量/肾小球滤过钠量 $< 0.2\%$;(3)每日口服呋塞米 320 mg,但72 h内尿钠排泄量 < 90 mmol^[4]。

2 治疗方案

2.1 辨证选择口服中药汤剂

2.1.1 阳虚水泛证 治法:温阳利水。推荐方剂:真武汤合葶苈大枣泻肺汤加减。组成:制附子 9 g(先煎),白术 15 g,白芍 9 g,茯苓 20 g,茯苓皮 20 g,干姜 9 g,生姜 9 g,党参 20 g,丹参 12 g,桃仁 10 g,红花 6 g,大腹皮 15 g,桂枝 9 g,葶苈子 15 g,甘草 6 g,大枣 10 g。用法:水煎服,每日1剂,早晚分服。

2.1.2 心阳虚衰,血瘀饮停证 治法:温补阳气,活血利水。推荐方剂:真武汤合丹参饮加减。组成:制附子 9 g(先煎),茯苓 12 g,炒白术 12 g,黄芪 30 g,丹参 15 g,干姜 12 g,桂枝 10 g,猪苓 10 g,檀香 6 g,砂仁 10 g,大枣 10 g,大腹皮 10 g。用法:水煎服,

每日1剂,早晚分服。

2.1.3 脾肾阳虚,血瘀饮停证 治法:温补脾肾,活血利水。推荐方剂:实脾饮加减。组成:制附子 15 g(先煎),干姜 20 g,茯苓 25 g,炒白术 25 g,木瓜 25 g,木香 10 g,大腹皮 25 g,草果 25 g,厚朴 20 g,益母草 30 g,丹参 30 g,炙甘草 15 g。用法:水煎服,每日1剂,早晚分服。

2.1.4 宗气下陷,饮停三焦证 治法:益气升陷,分消走泄。推荐方剂:升陷汤合三仁汤加减。组成:黄芪 30 g,白参 10 g,柴胡 10 g,升麻 5 g,桔梗 5 g,知母 10 g,苦杏仁 10 g,白蔻仁 10 g,薏苡仁 30 g,厚朴 10 g,半夏 10 g,通草 5 g,滑石粉 15 g(包),淡竹叶 10 g,甘草 5 g。用法:水煎服,每日1剂,早晚分服。

2.1.5 阴阳两虚证 治法:温阳益气,固阳化阴。推荐方剂:温阳振衰方。组成:制附子 10 g(先煎),干姜 10 g,茯苓 15 g,红参 6 g,麦冬 15 g,五味子 10 g,炙甘草 10 g。用法:水煎服,每日1剂,早晚分服。

需严格限水的患者,可将以上中药制成免煎颗粒,每剂兑水至 100 mL,50 mL/次,早晚分服。

2.2 静脉滴注中药注射液

2.2.1 黄芪注射液 功效:益气养元,扶正祛邪,养心通脉,健脾利湿。适应证:心阳虚衰,血瘀饮停证;宗气下陷,饮停三焦证。用法:2~4 mL/次,肌肉注射,1~2次/d;或者 10~20 mL/次,静脉滴注,用 5%~10%葡萄糖注射液 250~500 mL 稀释后使用,1次/d。

2.2.2 参麦注射液 功效:益气固脱,养阴生津,生脉。适应证:阴阳两虚偏阴虚证。用法:2~4 mL/次,肌肉注射,1次/d;或者 20~100 mL/次,静脉滴注,用 5%葡萄糖注射液 250~500 mL 稀释后应用,1次/d。

2.2.3 参附注射液 功效:回阳救逆,益气固脱。适应证:阳虚水泛证;心阳虚衰,血瘀饮停证;脾肾阳虚,血瘀饮停证。用法:20~100 mL/次,静脉滴注,用 5%~10%葡萄糖注射液 250~500 mL 稀释后使用;或者 5~20 mL/次,静脉推注,用 5%~10%葡萄糖注射液 20 mL 稀释后使用,1次/d。

2.3 常用中成药治疗

常用中成药为芪苈强心胶囊。功效:益气温阳,活血通络,利水消肿。适应证:心阳虚衰,血瘀饮停

证。症见心慌气短,动则加剧,夜间不能平卧,下肢浮肿,倦怠乏力,小便短少,口唇青紫,畏寒肢冷,咳吐稀白痰。用法:口服,4粒/次,3次/d。

2.4 其他中医特色疗法

2.4.1 大黄导泻 适应证:CHF伴利尿剂抵抗患者。具体制备及操作方法:给予20g大黄加100mL开水泡水,分次口服,或胃管内给药途径予以导泻治疗,必要时辅以肛门给药通便,使每日大便次数3~5次^[15]。

2.4.2 穴位超声导入 适应证:CHF伴利尿剂抵抗证属气(阳)虚血瘀水结者。具体制备及操作方法:将中药葱白50g和胡椒50g加水500mL,先武火煎煮20min,再文火煎煮30min,制成水煎浓缩剂后备用;取仰卧位,取中药水煎剂5mL分别注入治疗头的凝胶贴片中;将装药的治疗头固定在神阙穴上,开机透药治疗20min后,去除治疗头保留贴片8h,1次/d。疗程为2周^[16]。

2.4.3 隔姜灸 适应证:CHF伴利尿剂抵抗证属阳虚水犯患者。具体制备及操作方法:患者取舒适体位,选用生姜,沿姜纤维纵向切片,厚度为2~3mm,使用三棱针在姜片上刺出数孔,选取心俞、脾俞、肾俞、三阴交、水分、水道、气海、足三里穴,然后将艾炷放置于其上点燃,15~20min/次,2次/d,疗程按年龄计算(1壮艾炷/岁),当患者贴姜片处有明显的灼痛时略微提起姜片或更换艾炷,艾灸程度以皮肤潮红而不起泡为主^[17]。

2.4.4 穴位贴敷 适应证:CHF伴利尿剂抵抗患者。具体制备及操作方法:甘遂2g,大戟2g,芫花2g,三药研成粉末,用醋调成膏状,贴敷于神阙穴,6h/次,1次/d。疗程为2周^[18]。

2.5 西药治疗

根据《国家心力衰竭指南2023》^[2]《心力衰竭容量管理中国专家建议2018》^[13]《2019欧洲心脏病学会心力衰竭协会充血性心力衰竭利尿剂使用声明》^[19]《心力衰竭合理用药指南(第2版)》^[20]和《心力衰竭超滤治疗建议》^[21],主要采取限制水钠摄入,停用或避免应用非甾体类抗炎药,合理利用利尿剂(包括增加利尿剂的用量、更换利尿剂的使用途径、更换其他类型利尿剂、联合应用多种利尿剂),联用改善肾血流的药物、血液超滤、血液透析滤过、腹腔穿刺引流或

腹膜透析等综合治疗方法。

2.6 护理调摄

2.6.1 饮食调理 应严格限制患者的钠盐及液体摄入量,忌食辛辣、醇酒、咖啡等。在食疗上可采用鲫鱼、玉米须、茯苓、山药等健脾利湿之品。

2.6.2 情志调摄 加强宣传教育,正确认识本病,缓解患者的不良情绪,给予患者情感上的支持。中医学以情胜情调摄情志,依据情志与五脏在五行之间生克相关的原理,用互相制约、克制的情志来转移和干扰对机体有害的情志。如对于忧伤肺者,以喜胜之。

2.6.3 康复调摄 在排除康复调摄相关禁忌证之后,适当进行太极拳、八段锦等中医传统功法训练,运动时间以30~60min为宜,以不疲劳为度。

3 疗效评价

3.1 评价标准

参考国家食品药品监督管理局《中药新药临床研究指导原则》^[22]及中华中医药学会《慢性心力衰竭中医诊疗指南》^[11]制定。

3.1.1 中医证候疗效评价标准 显效:症状、体征完全消失,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。好转:主要症状、体征消失或明显好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:未达到好转标准或恶化者。

3.1.2 西医疗效指标及疗效评价标准 治疗前后每日液体出入量、纽约心脏协会(New York heart association, NYHA)心功能分级、胸部X片、超声心动图、B型钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)/N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)。显效:(1)每日出入量负平衡为1000~2000mL/d,甚至可达3000~5000mL/d;(2)NYHA心功能分级好转2个级别以上;(3)胸部X片、超声心动图未见肺淤血、肺水肿;(4)BNP/NT-proBNP恢复正常。好转:(1)每日出入量负平衡为500mL/d;(2)NYHA心功能分级好转1个级别以上;(3)胸部X片、超声心动图未见明显肺淤血、肺水肿;(4)BNP/NT-proBNP下降幅度 $> 50\%$ 而未完全正常。无效:未达到好转标准或恶化者。

3.2 评价方法

中医症状体征治疗前后的变化情况参照《中药新药临床研究指导原则》,实验室指标评价采用检测

BNP/NT-proBNP方法,影像学指标评价可采用超声心动图检查心脏各项结构变化,胸部X线评价肺淤血、肺水肿等情况。

牵头单位:湖南中医药大学第一附属医院

牵头人:刘建和

主要完成人:刘建和、胡志希、陈新宇、龙云、石刚、曾英、刘越美、张杼惠

执笔人:刘建和、胡志希、刘越美、张杼惠

咨询专家(按姓氏拼音排列):陈伯钧、程绍民、戴小华、邓悦、姜丽红、李八统、李杰、李群、李荣、李晓、刘红旭、毛静远、毛以林、欧雅莉、彭筱平、谭光波、王贤良、王显、吴伟、肖长江、徐浩、张秋雁、张艳、张志辉、郑景辉、郑昭芬、朱明军

秘书组:张杼惠、何涛、王伟松、谭琦、杨成龙、赵吉锐、袁恒佑、刘莉婷

参考文献

- [1] 林果为,王吉耀,葛均波.实用内科学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2017:818-821.
- [2] 张健,张宇辉,周蕾.国家心力衰竭指南2023(精简版)[J].中国循环杂志,2023,38(12):1207-1238.
- [3] WILCOX C S, TESTANI J M, PITT B. Pathophysiology of diuretic resistance and its implications for the management of chronic heart failure[J]. Hypertension, 2020, 76(4): 1045-1054.
- [4] GUPTA R, TESTANI J, COLLINS S. Diuretic resistance in heart failure[J]. Current Heart Failure Reports, 2019, 16(2): 57-66.
- [5] 张倩,尹玉洁,贾振华.慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(18):4683-4685.
- [6] 马妍,任得志,邱克伟,等.慢性心力衰竭利尿剂抵抗的发病机制与治疗进展[J].世界中医药,2022,17(4):590-594.
- [7] 林珑,王吟春,刘冠男,等.中医治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗所致水肿的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(6):674-677.
- [8] 杨雪卿,王显.络风宁2号方对慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者的临床研究[J].世界中医药,2023,18(8):1126-1130.
- [9] 周立基,杨帅,姜广军,等.生脉散合五苓散加味联合托伐普坦治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的临床研究[J].广州中医药大学学报,2023,40(2):316-321.
- [10] 张伯礼,吴勉华.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2018:100-104.
- [11] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组.慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)[J].中医杂志,2023,64(7):743-756.
- [12] 杨成龙,胡志希,刘建和,等.《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合诊疗专家共识》解读[J].湖南中医药大学学报,2023,43(3):363-367.
- [13] 中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会.心力衰竭容量管理中国专家建议[J].中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文),2018,2(1):8-16.
- [14] DOERING A, JENKINS C A, STORROW A B, et al. Markers of diuretic resistance in emergency department patients with acute heart failure[J]. International Journal of Emergency Medicine, 2017, 10(1): 17.
- [15] 庞兴学,郭实,赵勇,等.大黄泻下与增加利尿剂策略对I型心肾综合征伴利尿剂抵抗患者的干预效果比较[J].中国医药,2020,15(6):855-858.
- [16] 常立萍,田宇丹,邓悦.神阙穴中药超声导入法对心衰患者利尿作用及对利尿剂抵抗改善作用的临床研究[J].中国中医急症,2015,24(2):189-190,221.
- [17] 丁永勇,叶章胆,张瑞蝶.隔姜灸治疗阳虚水泛型利尿剂抵抗心力衰竭的效果[J].实用临床护理学电子杂志,2016,1(6):41,43.
- [18] 刘淑荣,周淑平.十枣汤穴位贴敷治疗心衰利尿剂抵抗的效果观察[J].中国医学创新,2019,16(24):138-141.
- [19] MULLENS W, DAMMAN K, HARJOLA V P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. European Journal of Heart Failure, 2019, 21(2): 137-155.
- [20] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.
- [21] 心力衰竭超滤治疗专家组.心力衰竭超滤治疗建议[J].中华心血管病杂志,2016,44(6):477-482.
- [22] 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,2002:77-85.

(本文编辑 匡静之)