

芪茺真武汤对慢性心功能不全患者心功能及血浆脑钠肽的影响

仇 军 张 勇 郭宏杰

(北京中医医院顺义医院心内科,北京,101300)

摘要 目的:探讨芪茺真武汤对慢性心功能不全患者心功能及血浆脑钠肽(BNP)的影响。方法:采用前瞻性研究方法,2013年8月至2016年1月选择在我院就诊的慢性心功能不全患者112例,根据随机对照分组方法分为观察组与对照组各56例,对照组给予常规西医治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予芪茺真武汤治疗,2组都治疗观察4周。结果:治疗后观察组与对照组的总有效率分别为96.4%和89.3%,观察组明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的LVEF值分别为 $(77.24 \pm 5.22)\%$ 和 $(70.24 \pm 4.56)\%$,都明显高于治疗前的 $(60.24 \pm 4.20)\%$ 和 $(60.11 \pm 5.10)\%$ ($P < 0.05$),同时观察组治疗后的LVEF值也明显高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的血浆BNP值分别为 $(1\ 673.42 \pm 256.30)\text{pg/mL}$ 和 $(1\ 655.09 \pm 309.87)\text{pg/mL}$,都明显低于治疗前的 $(180.24 \pm 45.10)\text{pg/mL}$ 和 $(341.09 \pm 50.19)\text{pg/mL}$ ($P < 0.05$),同时观察组治疗后的血浆BNP值也明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后的低切和高切全血黏稠度都明显低于治疗前($P < 0.05$),组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组在组内比较,差异无统计学意义。结论:芪茺真武汤在慢性心功能不全患者在应用能有效改善心功能与血流动力学,促进血浆BNP表达下降,从而提高总体治疗疗效。

关键词 芪茺真武汤;慢性心功能不全;心功能;脑钠肽;血流动力学

Effect of Qilizhenwu Decoction on Cardiac Function and Plasma Brain Natriuretic Peptide in Patients with Chronic Heart Failure

Qiu Jun, Zhang Yong, Guo Hongjie

(Cardiology Department, Shunyi Hospital of Beijing Chinese Medicine Hospital, Beijing 101300, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Qilizhenwu decoction on cardiac function and plasma brain natriuretic peptide (BNP) in patients with chronic heart failure. **Methods:** Using the prospective study method, 112 patients with chronic heart failure who came to our hospital from August 2013 to January 2016 were randomized into an observation group and a control group, 56 cases in each. The control group were treated with routine western medicine, the observation group extra Qilizhenwu decoction, both observed for 4 weeks. **Results:** After treatment, the total effective rates of the observation group and the control group were 96.4% and 89.3% respectively, observation group significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The LVEF values in the observation group and control group after treatment were $(77.24 \pm 5.22)\%$ and $(70.24 \pm 4.56)\%$, significantly higher than those before treatment, $(60.24 \pm 4.20)\%$ and $(60.11 \pm 5.10)\%$, ($P < 0.05$), and the LVEF values in the observation group after treatment were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The plasma BNP values in the observation group and the control group after treatment were $(1\ 673.42 \pm 256.30)\text{pg/mL}$ and $(1\ 655.09 \pm 309.87)\text{pg/mL}$, significantly lower than those before treatment, $(180.24 \pm 45.10)\text{pg/mL}$ and $(341.09 \pm 50.19)\text{pg/mL}$, ($P < 0.05$), and observation group was also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The low shear and high shear viscosity of whole blood in the observation group after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), with significant group differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qilizhenwu decoction used in chronic heart function patients can effectively improve the cardiac function and hemodynamics and promote plasma BNP expression decreased to improve the overall treatment effect.

Key Words Qilizhenwu decoction; Chronic heart failure; Cardiac function; Brain natriuretic peptide; Hemodynamics

中图分类号:R256.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.010

慢性心功能不全(Chronic Heart Failure, CHF) 高、存活率低、预后差的特点,是影响我国居民生命是各种病因所致心脏疾病的终末阶段,具有发病率 质量和导致死亡的最重要原因之一^[1-2]。现代医学

基金项目:顺义区科技计划项目(201501)

作者简介:仇军(1973.11—),女,本科,副主任医师,研究方向:心功能不全、心律失常、高血压方向, E-mail: qiuwenjuan0423@163.com

通信作者:张勇(1973.11—),男,本科,副主任医师,研究方向:心血管内科, E-mail: 2514806937@qq.com

对于慢性心功能不全的治疗是系统、全面的,包括利尿、扩血管、强心等若干原则,能有效控制病情发展、缓解症状,但是很难纠正疾病发展预后^[3-4]。慢性心功能不全在中医归属于“心水证”范畴,致病因素虽错综复杂,但最终涉及阳虚为本,夹有痰饮、瘀血等^[5]。中医中的益气活血法是目前治疗慢性心功能不全最为常用的方法,其可增强心肌的收缩力,改善心脏泵血功能,改善血液流变学状态,具有协同改善心功能的作用^[6]。芪苈真武汤为《伤寒论》中方,为治疗阳虚水泛的经典方剂。同时目前临床上对于慢性心功能不全的病情判断多采用基于临床症状表现的纽约心脏学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级方法,也可由超声心动图所反映的左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)进行判断,但是缺乏足够的特异性,易引起误诊、漏诊^[7]。B 型利钠肽(B-type Natriuretic Peptide, BNP)也叫脑钠肽,主要由左心室心肌细胞分泌,可通过检测血浆浓 BNP 浓度来间接判断左室张力情况,且与 NYHA 分级有着良好的相关性^[8-9]。本文具体探讨了芪苈真武汤对慢性心功能不全患者心功能及血浆脑钠肽的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性研究方法,2013 年 8 月到 2016 年 1 月选择在我院就诊的慢性心功能不全患者 112 例,根据随机对照分组方法分为观察组与对照组各 56 例,2 组的性别、年龄、心功能分级、病程、原发疾病等基础资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 纳入标准 诊断符合《内科学》中慢性心功能不全的诊断标准;年龄 20~80 岁;心功能 I-III 级;知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准。

1.3 排除标准 严重的肝肾功能不全;存在严重的急性感染及代谢紊乱;妊娠或哺乳期妇女及对本药过敏者;有精神异常及不愿意合作者。

1.4 治疗方法 对照组给予常规西医治疗,倍他乐

克 6.25 mg 口服,2 次/d;地高辛 0.125 mg,1 次/d;螺内酯 20 mg,1 次/d;氢氯噻嗪片 25 mg,1 次/d。观察组:在对照组治疗的基础上给予芪苈真武汤治疗,组方:芪苈 20 g、丹参 20 g、五加皮 20 g、制附子(先煎)15 g、茯苓 15 g、党参 15 g、生姜 15 g、白芍 15 g、赤芍 15 g、白术 10 g、葶苈子 15 g。每剂药煎煮 2 次,约 100~150 mL,口服 1 次/d。2 组都治疗观察 4 周。

1.5 观察指标 1) LVEF 测定:所有患者在治疗前后进行超声心动图的检查,采用惠普 SONOS 2500 型彩色多普勒超声诊断仪,测定与计算 LVEF。2) BNP 测定:所有患者在治疗前后采集空腹静脉血 3~5 mL,注入无抗凝剂的真空采血管,低温低速离心后分离上层血浆,以电化学免疫发光法测定 BNP 含量,结果以 pg/mL 为单位表示。3) 观察治疗前后 2 组患者血液流变学指标变化情况。

1.6 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制订,基本痊愈:治疗后心功能纠正至 I 级,症状、体征基本消失;显效:治疗后心功能提高 2 级以上但未达到 I 级心功能,症状、体征明显改善;有效:治疗后心功能提高 1~2 级但未达到 I 级心功能,症状、体征有所改善称;无效:无达到上述标准甚或恶化。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 11.0 进行数据统计软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,对比采用 t 检验(正态分布数据)或非参数(非正态分布数据)统计方法;而计数数据采用百分比表示,对比采用卡方 χ^2 分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 LVEF 值的比较 经过测定,观察组与对照组治疗后的 LVEF 值分别为 $(77.24\pm 5.22)\%$ 和 $(70.24\pm 4.56)\%$,都明显高于治疗前的 $(60.24\pm 4.20)\%$ 和 $(60.11\pm 5.10)\%$ ($P<0.05$),同时观察组治疗后的 LVEF 值也明显高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组患者基础资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	心功能分级 (I 级/II 级/III 级)	病程 (年)	原发疾病(冠心病/风湿性心脏病/ /高血压性心脏病/肺源性心脏病)
观察组($n=56$)	30/26	56.33 $\pm$ 4.82	20/20/16	6.42 $\pm$ 1.32	24/20/10/2
对照组($n=56$)	32/24	56.11 $\pm$ 5.19	22/18/16	6.31 $\pm$ 0.89	22/18/12/4
t/χ^2	0.189	0.221	0.081	0.256	0.332
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:心功能分级:I 级:活动量不受限制,一般活动不引起疲乏、心悸、气促。II 级:体力活动受到轻度限制,一般活动下可出现疲乏、心悸、气促。III 级:体力活动明显受限,小于平时一般活动出现疲乏、心悸、气促

表 2 2 组临床疗效比较

组别	基本痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组(<i>n</i> = 56)	40	10	4	2	96.4
对照组(<i>n</i> = 56)	20	16	14	6	89.3
χ^2					3.553
<i>P</i>					<0.05

2.2 2 组患者血浆 BNP 值变化的比较 经过检测,观察组与对照组治疗后的血浆 BNP 值分别为 (180.24 ± 45.10) pg/mL 和 (341.09 ± 50.19) pg/mL,都明显低于治疗前的 (1 673.42 ± 256.30) pg/mL 和 (1 655.09 ± 309.87pg/mL (*P* < 0.05),同时观察组治疗后的血浆 BNP 值也明显低于对照组 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 LVEF 值比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> = 56)	60.24 ± 4.20	77.24 ± 5.22	16.938	<0.05
对照组(<i>n</i> = 56)	60.11 ± 5.10	70.24 ± 4.56	9.113	<0.05
<i>t</i>	0.124	7.134		
<i>P</i>	>0.05	<0.05		

2.3 血液流变学指标变化比较 经过测定,观察组治疗后的低切和高切全血黏稠度都明显低于治疗前 (*P* < 0.05),组间比较,差异有统计学意义 (*P* < 0.05),对照组在组内比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后血浆 BNP 值对比 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> = 56)	1 673.42 ± 256.30	180.24 ± 45.10	22.874	<0.05
对照组(<i>n</i> = 56)	1 655.09 ± 309.87	341.09 ± 50.19	17.022	<0.05
<i>t</i>	0.132	5.398		
<i>P</i>	>0.05	<0.05		

2.4 2 组患者疗效的比较 经过观察,治疗后观察组与对照组的总有效率分别为 96.4% 和 89.3%,观察组明显高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 5。

表 5 2 组治疗前后全血黏度指标变化比较 (mPa·s, $\bar{x} \pm s$)

组别	低切	高切	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> = 56)				
治疗前	10.78 ± 1.39	4.89 ± 0.78	0.089	>0.05
治疗后	9.54 ± 1.44	4.53 ± 0.61	4.398	<0.05
对照组(<i>n</i> = 56)				
治疗前	10.81 ± 1.94	4.91 ± 0.67	0.111	>0.05
治疗后	10.33 ± 1.42	4.87 ± 0.71	4.298	<0.05
<i>t</i>	5.387	0.443		
<i>P</i>	<0.05	>0.05		

3 讨论

当前治疗慢性心功能不全的关键就是阻断心肌重构和阻断神经内分泌的过度激活,主要药物包括 β 受体阻滞剂、正性肌力药物、利尿剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、神经内分泌抑制剂,但治疗药物有一定的不良反应^[10-13]。

中医学认为血脉的运行虽由心脏所主,又与其他脏腑有密切关系;只有心阳充足,心气充沛,心脏才能调控正常节律地搏动,才能维持脉管的舒缩保持脉道通利,为此在治疗需要益气温阳、气充血行^[14]。芪苈真武汤是在辨证论治的基础上,结合现代药理研究成果精心选药组成方,其中芪苈补中益气,制附子通心阳、运脾阳、补肾阳;桂枝散寒解表、温通经脉;甘草、茯苓、白术解水湿之邪;丹参活血化瘀祛瘀生新,养心安神;芍药活血脉,使温经散寒而不伤阴^[15]。特别是生姜辛温而散,佐制附子以助阳,于生水之中散水;白术酸苦微寒,属阴药,使湿阳散水而不伤阴,既固护阴液、敛阳和营,又配合党参附之辛燥,为利小便以开水道。诸药配伍补中有泻,虚实并治,温阳益气,水血并调,可起到散瘀络、利水湿、益肾阳、通血脉的作用。本研究显示治疗后观察组与对照组的总有效率分别为 96.4% 和 89.3%,观察组明显高于对照组 (*P* < 0.05);观察组与对照组治疗后的 LVEF 值分别为 (77.24 ± 5.22)% 和 (70.24 ± 4.56)%,都明显高于治疗前的 (60.24 ± 4.20)% 和 (60.11 ± 5.10)% (*P* < 0.05),同时观察组治疗后的 LVEF 值也明显高于对照组 (*P* < 0.05),表明芪苈真武汤的应用能有效改善心功能,提高临床疗效。主要在于芪苈真武汤能够改善心肌细胞能量代谢优化能源储备,提高心肌耐受缺氧的能力,对抗心律失常,保护心肌细胞结构的完整性和电的稳定性,具有强心的协同效应。

BNP 属于心脏神经内分泌激素之一的利钠肽家族,主要由心室肌细胞生成和分泌,当室壁张力增高时,可增加 BNP 的快速基因表达,并由此促进 BNP 的生成。有研究表明 BNP 是反映左心功能的敏感、可靠的指标,BNP 与心血管事件关联性也比较强^[16]。已有研究表明芪苈真武汤能通过降低心力衰竭患者 AT II 和醛固酮水平改善慢性心功能不全患者的心室重构,减轻心肌损害,减少恶性心律失常发生并能提高生存率^[17];可能通过调节 ET、NO 分泌失衡而改善血管内皮细胞功能,改善心肌细胞增殖,有利于血管舒缩功能的改善^[18]。本研究显示

观察组与对照组治疗后的血浆 BNP 值分别为 $(1\ 673.42 \pm 256.30)$ pg/mL 和 $(1\ 655.09 \pm 309.87)$ pg/mL, 都明显低于治疗前的 (180.24 ± 45.10) pg/mL 和 (341.09 ± 50.19) pg/mL ($P < 0.05$), 同时观察组治疗后的血浆 BNP 值也明显低于对照组 ($P < 0.05$)。从机制上分析, 黄芪多糖和黄芪皂苷能保护心肌细胞, 一定程度上逆转心肌肥厚; 附片能增强心肌收缩力和扩张血管, 增加心输出量, 对心肌有保护作用; 党参可以改善心力衰竭大鼠血流动力学, 有明显抗心力衰竭作用; 丹参具有抗心肌缺血、抑制左心室肥厚等作用。生姜似有触媒样作用, 能增强附子的强心效力, 而对心肌耗氧量和传导系统无明显影响; 赤芍显著提高心力衰竭犬和家兔的心肌收缩力, 促进血液循环。

过去对慢性心功能不全的治疗主要着眼于改善心室重构, 但是经现代证实仅仅改善心室重构并不能带来长期稳固疗效亦难以改善心力衰竭预后, 近年来血流动力学在慢性心功能不全中的作用被越来越多的了解^[19]。药理学研究表明丹参在不影响耗氧的情况下能改善心肌收缩力, 使心功能明显改善, 并可使血流加速; 三七总皂苷对心血管系统有强心、扩张冠状动脉、增加冠脉血流量、抗动脉粥样硬化等作用^[20]。本研究显示观察组治疗后的低切和高切全血黏稠度都明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组在组内比较, 差异无统计学意义, 表明芪苈真武汤可通过益气温阳、活血利水达到改善血流动力学目的。

总之, 芪苈真武汤在慢性心功能不全患者在应用能有效改善心功能与血流动力学, 促进血浆 BNP 表达下降, 从而提高总体治疗疗效。

参考文献

- [1] Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, et al. Prognostic Impact of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Heart Failure-A Report From the CHART-2 Study[J]. Circ J, 2016, 80(1): 157-167.
- [2] 张芳, 黄东博, 解卫春, 等. 胺碘酮联合厄贝沙坦对慢性心功能不全合并阵发性房颤的临床效果观察[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(18): 3538-3541.
- [3] 李彪. 67 例冠心病慢性心功能不全合并心包积液临床分析[J]. 医学临床研究, 2013, 30(3): 505-507.
- [4] Xiao J, Deng SB, She Q, et al. Allopurinol ameliorates cardiac function in non-hyperuricaemic patients with chronic heart failure[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(4): 756-61.
- [5] 曲胜明, 郭建男, 朱惠铭, 等. 超声心动图对 CRT 治疗老年慢性心

力衰竭患者左室不同步运动的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5779-5781.

- [6] Wan SH, McKie PM, Schirger JA, et al. Chronic Peptide Therapy With B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pre-Clinical Diastolic Dysfunction (Stage B Heart Failure) [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(7): 539-47.
- [7] 李艳玲. 比索洛尔治疗老年慢性心功能不全合并心肌梗死的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(13): 83-84.
- [8] Brzykiewicz H, Konduracka E, Gajos G, et al. Incidence of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension and isolated mild diastolic dysfunction[J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(1-2): 12-18.
- [9] 李群, 胡星珍. 芪苈真武汤加味治疗慢性心功能不全的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(11): 1302-1303.
- [10] 韩亚利, 雷小亭. 真武汤加味配合西药治疗肺心病心力衰竭 60 例[J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(8): 1076-1077.
- [11] Yamauchi F, Adachi H, Tomono J, et al. Effect of a cardiac rehabilitation program on exercise oscillatory ventilation in Japanese patients with heart failure[J]. Heart Vessels, 2016, 31(10): 1659-68.
- [12] 张伟萍. 芪参益气滴丸联合螺内酯治疗冠心病慢性心功能不全临床疗效[J]. 中医临床研究, 2015, 7(33): 53-54.
- [13] 袁鸿乾, 罗伟文, 罗伟雄. 氨基末端脑钠肽前体对严重心功能不全患者病情程度的预测价值及乌司他丁的干预效应[J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22(1): 73-77.
- [14] Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, et al. The predictive role of circulating microparticles in patients with chronic heart failure [J]. BBA Clin, 2015, 3: 18-24.
- [15] Hu D, Liu Y, Tao H, et al. Clinical value of plasma B-type natriuretic peptide assay in pediatric pneumonia accompanied by heart failure [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(6): 2175-2179.
- [16] 李建明, 张杰, 史忠良, 等. 慢性心力衰竭患者尿酸、脑钠肽水平联合检测的临床价值和意义[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(12): 82-84.
- [17] 洪利生, 孙丽岩, 王京, 等. 苓桂术甘汤合真武汤对慢性心功能不全(心肾阳虚证)患者心功能及血浆脑钠肽的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(2): 365-366.
- [18] Mayer O, Seidlerová J, Vaněk J, et al. The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease[J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 916-922.
- [19] Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, et al. Pattern of circulating endothelial-derived microparticles among chronic heart failure patients with dysmetabolic comorbidities: The impact of subclinical hypothyroidism [J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(1): 29-36.
- [20] 刘倩, 李珍珍, 章奇, 等. 肾交感神经术对异丙肾上腺素诱发的慢性心功能不全大鼠左心房心肌纤维化的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(12): 1040-1045.

(2016-07-19 收稿 责任编辑: 王明)