

消心痹方对肥厚型心肌病患者心脏功能及心率变异性的影响

张竹华 翟军鹏 戴梅 褚福永 韩垚 田伟 李腾飞 胡馨 张大炜

(首都医科大学附属北京中医医院心内科, 北京, 100010)

摘要 目的:本研究观察消心痹方治疗肥厚型心肌病患者的疗效,评价其对患者左室舒张功能及HRV(Heart Rate Variability, HRV)的影响。方法:选取首都医科大学附属北京中医医院收治的HCM患者72例,随机分为2组,对照组35例,给予 β 受体阻滞剂等常规西药治疗;观察组37例,在常规治疗的基础上给予消心痹方口服,2次/d,2组疗程均为90 d,观察各组治疗前后中医症状、超声心动图指标、心率变异性及不良反应发生情况。结果:2组患者中医症状疗效比较观察组乏力、气短、心悸、水肿、胸闷、食欲不振症状总有效率显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者治疗前后超声心动指标比较,观察组较对照组明显好转,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后NYHA心功能分级均明显降低,且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HRV各项指标在治疗后较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组与对照组比较,HRV各项指标有统计学意义,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:消心痹方联合西药能够很好地改善肥厚型心肌病患者呼吸困难、乏力、水肿、气短等中医症状,改善心脏功能,其作用机制可能与改善心率变异性,抑制交感神经活性有关。

关键词 消心痹方;肥厚型心肌病;左室舒张功能;心率变异性

Effects of Xiaoxinbi Formula on Left Ventricular Function and Heart Rate Variability in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Zhuang Zhuhua, Zhai Junpeng, Dai Mei, Zhu Fuyong, Han Yao, Tian Wei, Li Pengfei, Hu Xin, Zhang Dawei

(Cardiology Department of Beijing Chinese Medicine Hospital, affiliated to Beijing Capital

Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Xiaoxinbi formula on left ventricular diastolic function and heart rate variability (HRV) in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods:** Seventy-two patients diagnosed with HCM were selected and randomized into two groups. The control group (35 patients) was given routine western medication, including β -blockers. The treatment group (37 patients) was given routine western medication plus Xiaoxinbi formula, twice daily. Both of the treatment lasted for 90 days. Chinese medicine symptoms, echocardiography changes, as well as HRV parameters were observed and analyzed before and after the treatment. **Results:** The symptoms of fatigue, breath shortness, palpitation, chest distress, and loss of appetite syndrome in the treatment group were significantly improved compared to the control group ($P < 0.05$). Besides, the parameters of echocardiography were significantly improved compared to those of the control group after the treatment ($P < 0.05$). Meanwhile, the NYHA levels were also significantly improved compared with those of the control group after the treatment ($P < 0.05$). Additionally, the parameters of HRV were also significantly improved compared with those in the control group after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xiaoxinbi formula has obvious clinical effects in improving the TCM symptoms of fatigue, breath shortness, palpitation, chest distress, and loss of appetite. It can improve left ventricular function, and the possible mechanisms may be related to HRV improvement and sympathetic activity inhibition.

Key Words Xiaoxinbi Formula; Hypertrophic cardiomyopathy; Left ventricular diastolic function; Heart rate variability

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.08.030

肥厚型心肌病(Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM),是一种以心室肌肥厚为特征的心脏疾病,主要表现为左心室室壁不对称性增厚,累及室间隔,其血流动力学的主要病理特征是心室舒张功能异常,

表现为主动松弛性减弱,舒张期充盈方式异常,舒张期顺应性减低等,最终导致舒张性心力衰竭或猝死,流行病学研究估计我国约有HCM患者人数在100万左右,其死亡率约1%^[1]。目前临床上单纯的西

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81273741)

作者简介:张竹华(1983.11—),女,硕士研究生,主治医师,首都医科大学附属北京中医医院心内科, E-mail: bettytime@163.com

通信作者:张大炜(1971.08—),男,本科,主任医师,国家级第三批传承人,研究方向:先天性心脏病,心律失常, E-mail: zdw@263.net

医治疗仅能以对症治疗为目的,并不能有效的改善心肌肥厚状态,延缓心力衰竭进展及减少猝死发生,因而逐渐显现出该病对家庭和社会带来的巨大负担。心率变异性(Heart Rate Variability, HRV)是目前可以定量评估心脏交感神经与迷走神经张力及其平衡性的临床观察指标,研究表明 HRV 是预测心脏病患者死亡的独立危险因素^[2]。本研究观察消心痹方治疗 HCM 患者的疗效,比较治疗前后患者超声心动指标及 HRV 的变化,评价本方对改善左室舒张功能及心率变异性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2012 年 3 月至 2016 年 6 月首都医科大学附属北京中医医院心血管科就诊的 HCM 患者 72 例,采用 SAS 6.3 生成的随机序列号按照患者就诊顺序分为观察组 37 例和对照组 35 例。观察组中男 20 例,女 17 例;年龄 25 ~ 67 岁,平均年龄(46.6 ± 6.8)岁;病程 1.5 ~ 12.8 年,平均病程(6.1 ± 2.2)年;心功能 NYHA 分级^[5]: II 级 9 例, III 级 20 例, IV 级 8 例;并发症:左室流出道梗阻 18 例,阵发性心房纤颤 9 例,频发室性期前收缩 13 例。对照组中男 19 例,女 16 例;年龄 32 ~ 70 岁,平均年龄(53.8 ± 6.1)岁;病程 2.4 ~ 16.8 年,平均病程(5.6 ± 3.7)年;心功能 NYHA 分级: II 级 12 例, III 级 18 例, IV 级 5 例;并发症:左室流出道梗阻 16 例,阵发性心房纤颤 7 例,频发室性期前收缩 12 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 HCM 西医临床诊断参照《ACCF/AHA 肥厚型心肌病诊断和治疗指南》^[3]。中医脾虚痰阻辨证参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[4]。

1.3 纳入标准 1) 年龄 20 ~ 75 岁; 2) 符合上述临床诊断标准及中医辨证标准; 3) 拒绝接受任何形式的外科室间隔减容术和起搏器置入治疗; 4) 签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 除外长期高血压病、严重主动脉瓣狭窄等导致左室压力负荷增加引起的心室壁肥厚; 2) 合并严重肝、肾、肺功能不全,以及造血系统等严重原发性疾病; 3) 持续性心房纤颤、心房扑动,重度恶性心律失常; 4) 患精神疾病者; 5) 近 30 d 内服用任何中药或中成药; 6) 妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法

1.5.1 给药方式 对照组给予倍他乐克缓释片(北京阿斯利康制药有限公司,生产批号 1511220) 47.5

mg, 口服, 1 次/d, 根据血压、心率调整剂量; 有明显心力衰竭症状患者可适量加用呋塞米(天津力生制药股份有限公司, 生产批号 H12020163)、螺内酯(上海信谊药厂有限公司, 生产批号 H31021273) 各 20 mg 口服, 1 次/d, 盐酸贝那普利(北京诺华制药有限公司, 生产批号 X2302) 10 mg, 口服, 1 次/d, 不耐受 ACEI 者可口服厄贝沙坦(北京赛诺菲制药有限公司, 生产批号 5A264) 150 mg, 1 次/d, 根据血压调整药物使用剂量。观察组在对照组基础上给予消心痹方, 组成: 白术 30 ~ 120 g、黄精 30 g、肉苁蓉 30 g、威灵仙 15 g、枳实 15 g、白芥子 10 g、葶苈子 10 g、三棱 10 g。辨证加减: 气虚或久服, 酌加黄芪 15 g、党参 15 g; 阴虚, 加生地 15 g、麦冬 15 g; 气阴两虚, 加太子参 15 g、麦冬 15 g、五味子 15 g; 阳虚, 加鹿角 10 g、淫羊藿 10 g、仙茅 10 g; 水肿, 加桑白皮 20 g、茯苓皮 20 g、泽泻 15 g、车前子 15 g; 血瘀, 加土鳖虫 3 g、水蛭 3 g(焙干打粉, 入胶囊吞服); 脉见数、促, 加牡丹皮 15 g、赤芍 15 g; 脉迟缓, 加羌活 10 g、鹿角 10 g; 舌苔滑润欲滴, 加茯苓 15 g、桂枝 10 g。1 剂/d, 水煎 200 mL, 早晚分 2 次口服。所有患者治疗期间清淡饮食, 避免劳累, 忌剧烈运动。2 组患者疗程均为 90 d。

1.5.2 HRV 检测 所有患者治疗前后分别行 24 h 动态心电图(Holter, 采用美国 MORTARA 动态心电图分析仪)检查, 检出 24 h 窦性心律, 进行 HRV 时域分析^[6]。HRV 测定的时域指标: SDNN(24 h 正常 RR 间期的标准差); SDANN(全程按 5 min 分成连续的时间段), 先计算每 5 min 的 RR 间期平均值, 再计算所有平均值的标准差; rMMSD(24 h 内相邻正常 RR 间期差值均方的平方根); PNN50(24 h 内相邻正常 RR 间期差值大于 50 ms 计数占总 RR 间期数的百分比)。

1.6 观察指标 1) 观察 2 组患者治疗前后中医症状积分^[7], 包括呼吸困难、乏力、水肿、气短、头晕、心悸、胸闷、食欲不振、尿少, 按照无、轻、中、重分别计为 0、2、4、6 分; 2) 治疗前后采用 GE 公司 Vivid7 彩色多普勒超声诊断仪检测 2 组患者左室舒张早期二尖瓣最大流速(E)、左室舒张晚期二尖瓣最大流速(A)、每搏输出量(SV)、左室流出道压力阶差(LVOTPG)进行检测。3) 治疗前后用 NYHA 分级评价 2 组患者心功能; 4) 治疗前后 2 组患者心率变异性时域指标; 5) 记录 2 组患者治疗期间不良心血管事件发生情况, 包括全因死亡、心源性猝死、因心力衰竭住院、非致死性脑卒中发生情况。安全性指标:

记录 2 组患者治疗期间不良反应,治疗前后检测血常规、尿常规、便常规及肝功能、肾功能。

1.7 疗效判定标准 中医症状疗效评定参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]进行。痊愈:中医症状减分指数 $\geq 90\%$;显效: $70\% \leq$ 中医症状减分指数 $< 90\%$;有效: $30\% \leq$ 中医症状减分指数 $< 70\%$;无效:中医症状减分指数 $< 30\%$ 。症状减分指数=(治疗前症状积分-治疗后症状积分)/治疗前症状积分 $\times 100\%$ 。为便于统计,本研究将痊愈病例视为显效病例。

1.8 统计学方法 采用 SAS 6.3 进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较方差齐性时采用独立样本 t 检验,方差不齐时用 t' 检验;计数资料或等级资料采用 χ^2 或 CMH- χ^2 检验。均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者中医症状疗效比较 观察组呼吸困难、乏力、水肿、气短、心悸、胸闷、食欲不振症状总有效率显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组 HCM 患者不同中医症状
疗效比较[例(%)]

症候	组别	例数	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
呼吸困难	观察组	37	19	15	2	94.59*
	对照组	35	14	15	6	82.86
乏力	观察组	37	18	16	3	91.89*
	对照组	35	15	14	6	82.86
水肿	观察组	37	20	15	2	94.59*
	对照组	35	15	15	5	85.71
气短	观察组	37	19	15	3	91.89*
	对照组	35	13	15	7	73.68
头晕	观察组	37	19	14	4	89.19
	对照组	35	15	15	5	85.71
心悸	观察组	37	17	16	4	89.19*
	对照组	35	14	13	8	77.14
胸闷	观察组	37	18	15	4	89.19*
	对照组	35	16	12	7	73.68
食欲不振	观察组	37	15	15	7	81.08*
	对照组	35	12	10	13	62.86
尿少	观察组	37	18	15	4	89.19
	对照组	35	15	16	4	88.57

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组患者治疗前后超声心动指标比较 2 组患者治疗前后各超声指标均明显改善,差异有统计学意义($P < 0.01$),观察组较对照组明显好转,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后心功能分级比较 2 组治疗

前 NYHA 心功能分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后 NYHA 心功能分级均明显降低,且观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组患者 HRV 时域指标变化 观察组 HRV 各项指标在治疗后较治疗前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组与对照组比较,HRV 各项指标,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者不良心血管事件发生情况及不良反应比较 2 组患者治疗期间均未发现不良反应,2 组患者治疗前后血、尿、便常规,肝、肾功能检查等均无异常。2 组患者治疗期间无明显不良心血管事件发生(包括全因死亡、心源性猝死、因心力衰竭住院、非致死性脑卒中)。

3 讨论

中医学将 HCM 可归属于“胸痹心痛”与“心悸”的范畴之内,其辨证应为先天禀赋不足,心气虚亏,又遭脾失健运,水湿痰瘀痹阻于心肌,从而出现病理改变与临床症状。我科通过多年临床治疗经验创立消心痹方,君药白术,运脾利水、削克死肌;黄精、肉苁蓉合而为臣,双补脾肾,填精益髓,且性可滋阴,能濡润白术燥热之性,免久服过燥伤阴之弊;君臣相辅,精气相生,生生不息,可使正气存内,邪不可干;威灵仙、枳实合用为佐,佐辅君臣,寒热不显,直捣胸中,破积豁痰,消痹逐水。白芥子最祛胁下及皮里膜外之痰,葶苈子驱拥肺之痰涎,三棱主消老癥瘕结块,三者合用为使,共逐胸内水湿痰瘀之邪,使邪无流连之处。全方共奏运脾破积,利水消痹之功。本方已广泛应用于 HCM 患者的治疗,结果显示在联合西药治疗的基础上,消心痹方可有效降低时患者室间隔和左室后壁厚度及二者比值^[8]。

目前针对 HCM 现代医学缺乏明确的病因治疗,多为改善临床症状及预后治疗为主,而中医药的治疗则为全因多靶向的治疗,如果临床治疗显示出明确的改善症状和预后的效果,可进一步深入探索其可能的病理机制研究。HCM 发展终末期心脏事件多为心力衰竭、心源性猝死。近期大量的临床科学研究显示,慢性心力衰竭患者与心功能代偿患者及健康个体之间的 HRV 差异有统计学意义,HRV 分析时域指标的降低与慢性心力衰竭死亡率的升高显著相关。而 HRV 可以间接反映心脏自主神经功能,反映了交感神经与迷走神经兴奋度的平衡度,因而能够作为心律失常的独立危险因子,这一点已经得

表 2 2 组超声心动各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E (m/s)	A (m/s)	SV (mL)	LVOTPG (mmHg)
观察组($n=37$)				
治疗前	0.75 ± 0.27	0.85 ± 0.31	43.6 ± 8.7	45.3 ± 21.6
治疗后	0.89 ± 0.21 ^{*△}	0.67 ± 0.29 ^{*△}	62.9 ± 9.3 ^{*△}	21.7 ± 10.2 ^{*△}
对照组($n=35$)				
治疗前	0.76 ± 0.24	0.83 ± 0.55	45.7 ± 7.9	41.5 ± 18.7
治疗后	0.81 ± 0.23 ^{*△}	0.72 ± 0.61 ^{*△}	58.3 ± 9.2 ^{*△}	27.4 ± 9.8 ^{*△}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表 3 2 组 HCM 患者 NYHA 分级比较(例)

组别	II 级	III 级	IV 级
观察组($n=37$)			
治疗前	9	20	8
治疗后	23	10	4
对照组($n=35$)			
治疗前	12	18	5
治疗后	21	11	3

表 4 2 组患者心率变异性时域指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	SDNN(ms)	SDANN(ms)	rMMSD(ms)	PNN50(%)
观察组($n=37$)				
治疗前	67.55 ± 13.63	42.13 ± 10.87	24.19 ± 15.51	5.12 ± 2.19
治疗后	92.37 ± 18.92 ^{*△}	56.57 ± 11.91 ^{*△}	38.47 ± 14.69 ^{*△}	10.41 ± 4.67 ^{*△}
对照组($n=35$)				
治疗前	69.71 ± 14.13	43.74 ± 9.31	25.42 ± 13.48	5.43 ± 2.36
治疗后	81.86 ± 16.75 [*]	59.34 ± 13.56 [*]	31.39 ± 12.71 [*]	7.28 ± 4.53 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

到充分证实^[9]。因此本临床研究在观察 HCM 患者超声心动指标变化的基础上,监测治疗前后 HRV 时域指标的变化,有助于判断消心痹方对 HCM 患者心功能改善及预防猝死的疗效。

本次研究证明,消心痹方联合西药能够很好地改善 HCM 患者呼吸困难、乏力、水肿、气短、心悸、胸闷、食欲不振症状,通过监测治疗前后超声心动指标显示较单纯西药观察组,联合消心痹方能明显改善左室舒张功能,提高心率变异性,降低交感神经兴奋性,增加迷走神经对心脏的保护,同时从混沌学理论分析也增加了心脏自我的修复能力,对提高患者生存率、预防猝死具有重要的临床意义,为后期进一步研究消心痹方治疗 HCM 的机制奠定临床实践基础。

参考文献

[1] 王志民,邹玉宝,宋雷,等. 超声心动图检查调查 8080 例成人肥厚型心肌病患病率[J]. 中华心血管病杂志,2004,32(12):39-43.
[2] 尹红霞,陶贵周. 心率变异性的临床应用研究[J]. 中国急救医

学,2002,22(7):432-433.
[3] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11): e212-e260.
[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 15.
[5] 陆再英. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 326.
[6] 中华心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(4): 2-255.
[7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-77.
[8] 张大炜, 戴梅, 周旭升, 等. 消心痹方联合西药对肥厚型心肌病患者中医症状及左室功能的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1313-1316.
[9] 洪必堂, 何森, 陈晓平, 等. 心率变异性研究进展[J]. 华西医学, 2013, 28(4): 614-618.
(2017-03-10 收稿 责任编辑: 张文婷)