

真武汤加减对心肾阳虚型慢性心力衰竭细胞黏附分子表达及其对心脏结构和功能的影响

耿振平 陈阳春

(河南省中医药研究院附属医院心血管科, 郑州, 450004)

摘要 目的:探讨真武汤加减对心肾阳虚型慢性心力衰竭细胞黏附分子表达及对心脏结构和功能的影响。方法:选取 2014 年 9 月至 2017 年 1 月心肾阳虚型慢性心力衰竭患者 90 例,采用随机数表法将其分为对照组及观察组,每组 45 例。对照组接受常规西医治疗,观察组接受真武汤加减联合常规西医治疗,均持续 1 个月。比较 2 组血清中可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)、心脏结构参数、心功能参数。结果:治疗前,2 组血清 sICAM-1 水平,超声心脏结构参数、心功能参数差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 个月后,观察组血清中 sICAM-1 低于对照组($P<0.05$);观察组心脏结构参数左心室收缩末内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVS)、舒张末期左心室后壁厚度(LVPW)低于对照组($P<0.05$);观察组心功能参数左心室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)高于对照组($P<0.05$)。结论:真武汤加减联合西医治疗,可有效抑制心肾阳虚型慢性心力衰竭患者黏附分子表达,优化心脏结构和功能。

关键词 心肾阳虚型;慢性心力衰竭;真武汤;细胞黏附分子;心脏结构;左心室收缩末内径;心功能;左心室射血分数;心输出量

Effect of Modified Zhenwu Decoction on Expression of Cell Adhesion Molecule, Cardiac Structure and Function in Chronic Heart Failure Patients Due to Heart Kidney Yang Deficiency

Geng Zhenping, Chen Yangchun

(Department of Cardiovascular, Henan Institute of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Zhengzhou 450004, China)

Abstract Objective: To study the effects of modified Zhenwu Decoction on expression of cell adhesion molecule, cardiac structure and function in chronic heart failure patients due to heart kidney yang deficiency. **Methods:** A total of 90 cases of chronic heart failure patients due to heart kidney yang deficiency in our hospital during September 2014 to January 2017 were randomly divided into control group and study group according to the random number table method, with 45 cases in each group. Patients in control group were treated with routine Western medicine treatment, and those in study group were treated with Zhenwu decoction combined with conventional western medicine. The treatment lasted for one month. The levels of serum soluble cell adhesion molecule-1 (sICAM-1), cardiac structural parameters and cardiac function parameters were compared before and after treatment between two groups. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in serum sICAM-1 content, ultrasonic cardiac structural parameters, and cardiac function parameters between two groups ($P>0.05$). One month after treatment, serum content of sICAM-1 in study group was lower than that in control group ($P<0.05$); cardiac structure parameters such as LVESD, LVEDD, IVS, LVPW in study group were lower than those in control group ($P<0.05$); cardiac function parameters such as LVEF, SV, CO in study group were higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Chronic heart failure patients due to heart kidney yang deficiency receives Zhenwu decoction combined with western medicine treatment, can effectively inhibit the expression of adhesion molecules, and optimize cardiac structure and function.

Key Words Chronic heart failure due to heart kidney yang deficiency; Zhenwu Decoction; Cell adhesion molecule; Cardiac structure; Left ventricular end systolic diameter; Heart function; Left ventricular ejection fraction; Cardiac output

中图分类号:R289.5;R541 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.027

慢性心力衰竭属于中医“喘证”“水肿”范畴,主症为心悸气短、喘息不得卧等,病位在心肺、强调以辨证方式从整体施治^[1]。西医治疗慢性心力衰竭的方式多为降压、利尿、强心等,部分患者仍出现病情

进展,故目前较多学者推荐采取中西医结合的方式,将中药方剂加入疾病的整体治疗中,以期提升疗效、改善患者治疗结局。心肾阳虚型慢性心力衰竭是临床慢性心力衰竭最多见的类型,中医主张调整阴阳、

温阳补水利气^[2]。真武汤具有温阳利水等功效,同时兼具疏导瘀血等作用,被推荐用于心肾阳虚型慢性心力衰竭患者的治疗,目前研究多停留于整体疗效的判断,对患者具体心脏功能状态改变的深入探讨不多。本研究将常规西医治疗、真武汤加减联合西医治疗分别用于临床心肾阳虚型慢性心力衰竭患者的治疗,探讨其对患者黏附分子表达、心脏结构功能等方面的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2017 年 1 月在本院接受治疗的心肾阳虚型慢性心力衰竭患者 90 例作为研究对象,采用随机数表法将其分为对照组及观察组,每组 45 例。对照组男 25 例,女 20 例,年龄 47 ~ 79 岁,平均年龄 (65.28 ± 9.17) 岁,NYHA 心功能分级:Ⅱ级 18 例、Ⅲ级 21 例、Ⅳ级 6 例;观察组男 24 例,女 21 例,年龄 45 ~ 78 岁,平均年龄 (64.19 ± 9.64) 岁,NYHA 心功能分级:Ⅱ级 16 例、Ⅲ级 22 例、Ⅳ级 7 例。2 组的性别、年龄、NYHA 心功能分级比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

患者家属签署知情同意书,医院伦理委员会批准本研究实施。

1.2 诊断标准 1) 冠心病、高血压等基础病史;2) 休息/运动时存在呼吸困难、乏力、下肢水肿等临床表现;3) 伴心脏杂音、超声心动图异常。同时伴以下中医主证至少 2 项 1) 气短喘息;2) 肢体浮肿;3) 心悸。伴次证至少 1 项 1) 畏寒肢冷;2) 乏力。合并舌象:舌淡胖,有瘀点瘀斑,苔白或白滑;合并脉象:脉沉细或结代或脉微欲绝。

1.3 纳入标准 1) 符合《中国慢性心力衰竭诊断和治疗指南》《中医病证诊断疗效标准》中对心肾阳虚型慢性心力衰竭的诊断标准;2) 首次确诊、院外未接受其他治疗;3) 完成全部疗程及相关实验室检查,数据完整。

1.4 排除标准 1) 急性心力衰竭;2) 先天性心脏病、严重瓣膜疾病;3) 合并严重心律失常;4) 合并严重肾功能不全;5) 合并全身感染性疾病。

1.5 脱落与剔除标准 1) 中途自主退出治疗;2) 出现严重药物并发症;3) 治疗期间猝死。

1.6 治疗方法 对照组接受常规西医治疗,包括吸氧、卧床休息、降压、利尿、强心等。观察组接受真武汤加减联合常规西医治疗,真武汤(由本院自主制备)方剂及服用方法如下:丹参 30 g,茯苓 15 g,白芍、白术、泽兰、附子各 10 g,桂枝 8 g,

葶苈子 6 g,甘草 3 g,用水煎煮取 300 mL 药汁,分早晚服用,1 剂/d,连续治疗 1 个月。合并原发性高血压者加天麻;冠心病心力衰竭者加郁金、燕白;心悸者加牡蛎;少尿浮肿者加车前子。常规西医治疗方法同对照组。

1.7 观察指标

1.7.1 细胞黏附分子治疗前、治疗 1 个月后,抽取 2 组的空腹肘静脉血 2.0 mL,抗凝、离心后取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测其中可溶性细胞黏附分子-1(sICAM-1)水平。

1.7.2 心脏结构参数治疗前、治疗 1 个月后,均应用彩色多普勒超声诊断仪(飞利浦(美国)投资有限公司,型号:PHILIPS iE33)测量 2 组的心脏结构参数水平,包括左心室收缩末内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVS)、舒张末期左心室后壁厚度(LVPW)。

1.7.3 心功能参数治疗前、治疗 1 个月后,同样采用彩色多普勒超声诊断仪测定 2 组的心功能参数水平,包括左心室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据处理,sICAM-1、心脏结构参数、心功能参数均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 sICAM-1 比较 治疗前,2 组血清 sICAM-1 差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 1 个月后,2 组血清 sICAM-1 均低于治疗前,且观察组血清中 sICAM-1 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组血清 sICAM-1 比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/dL}$)	
组别	sICAM-1
对照组 ($n = 45$)	
治疗前	85.28 ± 9.11
治疗 1 个月后	69.61 ± 7.88 *
观察组 ($n = 45$)	
治疗前	84.76 ± 9.48
治疗 1 个月后	42.59 ± 5.24 * [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗 1 个月后比较,[△] $P < 0.05$

2.2 2 组心脏结构参数比较 治疗前,2 组心脏结构参数 LVESD、LVEDD、IVS、LVPW 差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 1 个月后,2 组 LVESD、LVEDD、IVS、LVPW 均低于治疗前,且观察组 LVESD、LVEDD、IVS、LVPW 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组心脏结构参数比较($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	LVEDD	LVEDD	IVS	LVPW
对照组($n=45$)				
治疗前	48.92 $\pm$ 5.61	59.62 $\pm$ 6.17	9.72 $\pm$ 0.94	11.72 $\pm$ 1.86
治疗 1 个月后	43.17 $\pm$ 4.52 [*]	52.74 $\pm$ 6.19 [*]	9.01 $\pm$ 0.88 [*]	10.86 $\pm$ 1.75 [*]
观察组($n=45$)				
治疗前	48.75 $\pm$ 5.48	59.18 $\pm$ 5.89	9.68 $\pm$ 0.86	11.69 $\pm$ 1.95
治疗 1 个月后	37.29 $\pm$ 4.07 ^{*△}	45.28 $\pm$ 5.11 ^{*△}	8.17 $\pm$ 0.83 ^{*△}	9.79 $\pm$ 1.36 ^{*△}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗 1 个月后比较,[△] $P<0.05$

2.3 2 组心功能参数比较 治疗前,2 组心功能参数 LVEF、SV、CO 差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 个月后,2 组 LVEF、SV、CO 均高于治疗前,且观察组 LVEF、SV、CO 平高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组心功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF(%)	SV(mL)	CO(L/min)
对照组($n=45$)			
治疗前	38.29 $\pm$ 4.11	49.72 $\pm$ 5.11	4.27 $\pm$ 0.49
治疗 1 个月后	43.76 $\pm$ 4.89 [*]	60.18 $\pm$ 6.59 [*]	5.15 $\pm$ 0.57 [*]
观察组($n=45$)			
治疗前	38.54 $\pm$ 4.07	49.65 $\pm$ 5.09	4.24 $\pm$ 0.46
治疗 1 个月后	48.25 $\pm$ 4.77 ^{*△}	69.33 $\pm$ 7.04 ^{*△}	5.87 $\pm$ 0.59 ^{*△}

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗 1 个月后比较,[△] $P<0.05$

3 讨论

慢性心力衰竭是心血管疾病的最终结果,该病名首见于《圣济总录·心脏门》中所记载“心衰则健忘、不足则胸腹胁下”。中医学认为慢性心力衰竭的病机为心阳气虚衰、血脉运行无力、脏腑经络失举,应根据标实程度不同辨证施治。心肾阳虚型慢性心力衰竭是临床最常见及关注度最高的心力衰竭类型,以心肾阳虚、心气虚为主,以水饮、痰浊、血瘀为实证。真武汤由丹参、茯苓、白术、附子、白芍、桂枝、葶苈子等中成药物制成,方中丹参强心利尿,茯苓健脾利水,白术健脾利水止汗,附子增强血液循环、强心,白芍滋养肝脾,桂枝、葶苈子散寒、降逆,诸药共奏补气宣肺利水等功效^[3-4]。本研究将真武汤加减作为辅助用药用于心肾阳虚型慢性心力衰竭患者的治疗,探讨中西医结合的治疗可行性及有效性。

内皮活化是慢性心力衰竭发生发展的重要原因,活化的内皮可促使血小板黏附并逐步形成血栓及大血管血流减少、心肌血供不足等,最终导致心脏重塑及功能改变^[5-7]。sICAM-1 是最典型的细胞黏附分子,是血管内皮细胞活化的标志,其高表达多预示着心力衰竭进展^[8-9]。本研究发现,与治疗前比

较,2 组治疗 1 个月后血清 sICAM-1 水平均降低,说明 2 种治疗方案均可不同程度发挥血管内皮保护作用;与对照组比较,观察组治疗 1 个月后血清 sICAM-1 水平降低,证实在常规西医治疗基础上加入真武汤加减可更为有效的保护血管内皮,这也是该治疗方案抑制心力衰竭进展的重要标志。

慢性心力衰竭患者普遍存在心脏结构的改变,由于心脏舒缩功能障碍的存在,收缩末期心腔中淤积的血液较多、导致内径增大^[10-11];舒张末期回心血加上基础性淤积于心腔的血液,导致其内径进一步增加^[12]。在心肌舒缩功能障碍的同时,心脏结构发生重塑,出现心肌肥大及室间隔等增厚,是心力衰竭预后不佳的标志^[13-15]。本研究发现,与治疗前比较,2 组治疗后 LVEDD、LVEDD、IVS、LVPW 水平均下降,说明 2 种治疗方案均有助于逆转病情;与对照组比较,观察组治疗后 LVEDD、LVEDD、IVS、LVPW 水平较低,说明真武汤加减联合常规西医治疗可更为有效的抑制心力衰竭进展、逆转心肌重塑。

与心脏结构改变相对应,随心肌肥大及心脏舒缩功能异常出现,慢性心力衰竭患者的 LVEF、SV、CO 水平均出现明显下降^[16-18],上述指标水平也是衡量慢性心力衰竭病情严重程度的最常规指标。本研究发现,与治疗前比较,2 组治疗后 LVEF、SV、CO 水平均上升,说明 2 种治疗方案的有效性;与对照组比较,观察组治疗后 LVEF、SV、CO 水平较高,证实真武汤加减联合常规西医治疗可更为有效的优化心脏功能。

综上所述,心肾阳虚型慢性心力衰竭患者接受真武汤加减联合常规西医治疗,可较常规单独西医治疗更为有效的保护血管内皮并优化心脏结构、功能,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献

[1] 俞兴群,王玲.慢性心力衰竭中医证候特征与客观化研究[J].中医学报,2015,30(11):1667-1669.
[2] 郭学军.益气泻肺冲剂治疗慢性心力衰竭的临床观察[J].世界中医药,2017,12(6):1302-1305.

- [3] 张天培, 刘文浩, 张学山. 心肾阳虚型慢性心力衰竭患者辅助使用真武汤疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(12): 68-69.
- [4] 林思炜, 梁北南, 陈丽霞. 真武汤加减治疗心肾阳虚型慢性心力衰竭 50 例[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 140-142.
- [5] Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, et al. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18(3): 240-245.
- [6] Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging-effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(4): 349-358.
- [7] Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, et al. Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension [J]. Vasc Med, 2017, 22(4): 292-300.
- [8] 熊彬, 魏任雄, 陈国方. 慢性心力衰竭患者 IL-6、sICAM-1 的血浆表达及与 BNP 和心功能关系的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(14): 2951-2952, 2960.
- [9] Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, et al. Proliferation and Recruitment Contribute to Myocardial Macrophage Expansion in Chronic Heart Failure [J]. Circ Res, 2016, 119(7): 853-864.
- [10] 汪兵, 吴继雄, 王晓晨, 等. 慢性心力衰竭患者血清心肌钙蛋白 I 与心脏结构功能的关系及其对预后的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(6): 652-655.
- [11] Hoshida S, Shinoda Y, Ikeoka K, et al. Fluctuation of Dynamic Diastolic Function Relative to Static Cardiac Structure-New Insights Into the Underlying Mechanism of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Elderly Patients [J]. Circ J, 2017, 81(5): 755-758.
- [12] 王恒和, 刘兴磊, 程刚, 等. 慢性心力衰竭患者中医证型与超声心动图的相关性研究 [J]. 天津中医药, 2015, 34(12): 716-721.
- [13] Dawoud F, Schuleri KH, Spragg DD, et al. Insights from Novel Non-invasive CT and ECG Imaging Modalities on Electromechanical Myocardial Activation in a Canine Model of Ischemic Dyssynchronous Heart Failure [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, 27(12): 1454-1461.
- [14] Tofan M, Mohammadzadeh Gharebaghi S, Pourafkari L, et al. Systolic Longitudinal Function of the Left Ventricle Assessed by Speckle Tracking in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction [J]. J Tehran Heart Cent, 2015, 10(4): 194-200.
- [15] Gil KE, Pawlak A, Frontczak-Baniewicz M, et al. The proposed new classification of coronary microcirculation as the predictor of the heart failure progression in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Pathol, 2015, 24(6): 351-358.
- [16] 陈弘东, 谢雁鸣, 王连心, 等. 参麦注射液辅助治疗慢性心力衰竭的有效性及安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(18): 3650-3661.
- [17] 杜锦权, 周俊阁, 孟志刚, 等. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗对慢性心力衰竭患者心功能和细胞因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 621-623, 626.
- [18] Täger T, Fröhlich H, Franke J, et al. Biological variation of the cardiac index in patients with stable chronic heart failure: inert gas re-breathing compared with impedance cardiography [J]. ESC Heart Fail, 2015, 2(3): 112-120.

(2017-09-28 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 892 页)

- [14] 章轶立, 廖星, 刘福梅, 等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2845-2856.
- [15] 杜妍妍, 经媛, 刘艳艳, 等. 淫羊藿苷对更年期综合征模型大鼠的实验 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2017, 38(2): 127-130.
- [16] 许静, 张晶晶, 郭非非, 等. 淫羊藿黄酮类主要成分促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖分化作用及机制的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 113-120.
- [17] 覃裕, 邱冰, 朱思刚, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的疗效及其对骨代谢及骨转换指标的影响分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1056-1060, 1064.
- [18] 曹启辉, 曾进海, 吉杰, 等. 仙灵骨葆胶囊对骨质疏松症患者骨密度和血清 I 型胶原羧基末端交联肽、N 端中段骨钙素、骨钙素的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 22-24.
- [19] 吴瑞锋, 马胜利, 于乐. 六味地黄丸对肾阴虚型骨质疏松老年患者骨钙素及骨密度的影响 [J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 2043-2046.
- [20] 谈勇. 坤壶掇英: 夏桂成妇科临证心悟 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 79.
- [21] Monjo M, Lamolle SF, Lyngstadaas SP, et al. In vivo expression of osteogenic markers and bone mineral density at the surface of fluoride-modified titanium implants [J]. Biomaterials, 2008, 29(28): 3771-3780.
- [22] Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice [J]. Osteoporos Int, 2009, 20(6): 843-851.

(2017-10-11 收稿 责任编辑: 杨觉雄)