

HFpEF 虚实证候的临床检查指标分析

王金平 刘俊杰 王佩佩 张飞龙 贾彩霞 高 阔 陈建新 王 娟 赵慧辉 王 伟

(北京中医药大学,北京,100029)

摘要 目的:本研究通过分析射血分数保留的心衰(Ejection Fraction Reserved for Heart Failure, HFpEF)患者虚实证候的临床检查指标,探讨 HFpEF 虚实证候临床检查指标的特征。方法:通过横断面调查研究,收集射血分数保留的心力衰竭患者的一般临床信息与血液检测指标及超声心动等临床检查指标,采用 Logistic 回归等方法对不同证候 HFpEF 患者的临床检查指标进行分析。结果:以临床诊断 HFpEF 虚实证候为因变量,将差异有统计学意义的客观检查指标进行二元逐步 Logistic 回归分析,最终留在方程中的是心率(Heart Rate, HR)与射血分数(Ejection Fraction, EF)。结论:射血分数保留的心力衰竭中,HR 和 EF 与患者的虚实证候关系密切。

关键词 射血分数保留的心力衰竭;证候;虚实;二元 Logistic 回归;超声心动

Analysis of Clinical Examination Indicators among HFpEF Patients with Deficiency and Excess Syndrome

Wang Jinping, Liu Junjie, Wang Peipei, Zhang Feilong, Jia Caixia, Gao Kuo, Chen Jianxin, Wang Juan, Zhao Huihui, Wang Wei
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical examination indicators of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) patients with deficiency and excess syndrome to explore the characteristics. **Methods:** Through cross-sectional investigation, general clinical information, blood test and echocardiogram indexes of patients with HFpEF were collected. Then Logistic regression was used to analyze the clinical examination indicators of HFpEF patients with different syndromes. **Results:** With the syndrome of HFpEF patients as the dependent variable, a binary Logistic regression analysis was performed on the indicators with statistically significant differences, and the final remaining variables were the heart rate (HR) and the ejection fraction (EF). **Conclusion:** In patients with heart failure with ejection fraction retention, HR and EF are closely related to deficiency and excess syndrome.

Key Words Heart failure with preserved ejection fraction; Syndrome; Deficiency and excess; Binary Logistic regression; Echocardiogram

中图分类号:R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.007

心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,发病率高、病死率高,医疗负担重^[1]。其病死率与恶性肿瘤相仿,其5年生存率不足50%,中位随访全因病死率为19~21%,严重威胁人类的健康与生命质量。其中,占心力衰竭总数41%~70%^[2]的射血分数保留的心衰(HFpEF),具有与射血分数降低的心衰(Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFrEF)相近的生命质量与再入院率^[3,4],但目前仍缺乏有效的可改善 HFpEF 预后并降低其病死率的药物^[4,6]。中医药治疗心力衰竭已有数千年的历史,对包括 HFpEF 在内的心力衰竭患者生命质量的改善及病情缓解有确切疗效^[7-9]。辨证论治是中医诊治疾病的基础,本研究通过研究 HFpEF 患者虚实证候的临床检查指标,探讨 HFpEF 虚实证候临床检查指标的特征,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 5 月至 2014 年 12 月

北京中医药大学东方医院、河南省郑州市中医院、中国中医科学院广安门医院、昌平区中医医院心内科收治的 HFpEF 患者共 117 例,其中男 77 例,女 40 例,平均年龄(67.70±8.13)岁。

1.2 诊断标准 HFpEF 诊断参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[11]及 2016 版 ESC 慢性心衰诊断和治疗指南^[4];中医辨证参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12],将入选病例辨证分为心肺气虚、气阴两亏、心肾阳虚、气虚血瘀、阳虚水泛、及痰饮阻肺证。由于本病为本虚标实之疾,本虚贯穿疾病始终,故进而将心肺气虚、气阴两亏、心肾阳虚证归入虚证组,将气虚血瘀、阳虚水泛、痰饮阻肺证归入虚实夹杂证组。

1.3 纳入标准 所有入选病例均需符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[11]及 2016 版 ESC 慢性心衰诊断和治疗指南^[4]中 HFpEF 的诊断标准,并签署知情同意书。

基金项目:国家重点研发计划资助(2017YFC1700100)——“气虚证辨证标准的系统研究”;中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2017-JYB-XS-101)——“基于 ACE2-Ang1-7-MasR 轴抗心肌纤维化研究芪参颗粒对心衰的保护作用”

作者简介:王金平(1991.01—),女,硕士,在读博士生,研究方向:中西医结合心血管方向,E-mail:wjpbucm@163.com

通信作者:王伟(1964.09—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合药理学,E-mail:wangwei@bucm.edu.cn;赵慧辉

(1977.05—),男,博士研究生,研究员,研究方向:中国传统医药防治心血管病的研究,E-mail:hh686@126.com

1.4 排除标准 1)合并急性心梗、心源性休克者;2)合并严重心律失常伴血流动力学异常者;3)合并严重肝、肾功能不全者;4)合并急慢性感染者;5)合并血液系统疾病、重度贫血或恶性肿瘤者。

1.5 信息采集方法

1.5.1 一般资料采集 收集纳入患者的一般资料:性别、年龄、身高、体重、烟酒史、收缩压、舒张压、心功能分级、及糖尿病、高血压、高脂血症、陈旧性心梗等病史。

1.5.2 临床检查指标采集 入选病例禁食 8 h 后肘静脉采血检测血常规、生化等指标;应用 PLILIPS HD15 彩色多普勒超声诊断仪进行超声心动检查,获得各房室大小、室壁厚度、左室射血分数(EF)等指标,其中存在节段性室壁运动异常的患者,采用 Simpson 双平面法计算 EF 值。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量表示为百分数,比较采用 χ^2 检验。单因素检验有统计学差异的指标进行二元逐步 Logistic 回归分析,确定对 HFpEF 虚实证候预测效果最好多的指标联合方案。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组结果及一般临床资料分析 117 例患者分组后虚证组 20 例、虚实夹杂证组 97 例。2 组患者年龄、性别、身体质量指数(BMI)、血压、烟酒史、服

用 ACEI/ARB 和他汀药物及合并糖尿病、高血压、陈旧性心梗病史的比例无差别。与虚证组比较,虚实夹杂证组患者心率较快($P = 0.035$)、合并高脂血症比例较低($P = 0.023$)、服用利尿剂、洋地黄类药物及螺内酯的比例较高(P 分别为 0.000、0.008、0.012),服用 β 受体阻滞剂(β -blocker)比例较低($P = 0.033$)。具体见表 1、表 2。

2.2 HFpEF 虚实证候与血液检测指标的关系 2 组间常见血液检测指标的比较发现,2 组患者的 WBC、RBC、HGB、PLT 及血清中的 ALT、AST、BUN、Cr、K、Cl、Ca 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与虚证组比较,虚实夹杂证组患者的 Na 偏高($P = 0.021$)。见表 3。

2.3 HFpEF 虚实证候与超声心动指标的关系 2 组间超声心动指标比较发现,2 组患者的左室后壁厚度(LVPW)、室间隔厚度(IVS)、左室每搏输出量(SV)、每分输出量(CO)、左室舒末容积(EDV)、左室缩末容积(ESV)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与虚证组比较,虚实夹杂证组患者的左室舒末内径(LVEDD)和左室缩末内径(LVESD)更高(P 分别为 0.013、0.009),射血分数(EF)和左室短轴缩短率(FS)更低(P 分别为 0.010、0.081)。见表 4。

2.4 基于 Logistic 回归法^[13]的虚实证候判别 采用二元 Logistic 回归模型,以临床诊断 HFpEF 虚实证候为因变量,将HR、Na、LVEDD、LVESD、EF等差

表 1 2 组患者的基础临床资料($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	心率(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
虚证组($n=20$)	68.95±7.40	24.61±4.20	70.60±12.75	132.85±17.64	78.25±10.67
虚实夹杂证组($n=97$)	67.38±8.36	25.00±3.70	77.56±16.57	127.78±14.82	77.04±10.23

表 2 2 组患者的基础临床资料[例(%)]

组别	女性(%)	糖尿病史	高血压史	高脂血症史	陈旧性心梗史	吸烟史	饮酒史	利尿剂	β -blocker	ACEI/ARB	洋地黄类	螺内酯	他汀类
虚证组($n=20$)	45.00%	25.00%	70.00%	50.00%	40.00%	75.00%	20.00%	25.0%	90.0%	65.0%	5.0%	25.0%	50.0%
虚实夹杂证组($n=97$)	32.00%	26.80%	78.40%	24.70%*	38.10%	63.90%	10.40%	71.1%*	66.0%*	79.4%	35.1%*	55.7%*	44.3%

注:ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂;ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂;2 组间比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组患者的常见血液检测指标($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($10^9/L$)	RBC($10^{12}/L$)	HGB(g/L)	PLT($10^9/L$)	ALT(U/L)	AST(U/L)
虚证组($n=20$)	6.08±1.55	4.17±0.77	130.58±21.87	194.05±54.60	21.50±12.80	21.75±6.66
虚实夹杂证组($n=97$)	6.22±1.80	4.28±0.68	127.35±33.47	183.61±66.74	22.84±13.46	23.21±10.28

组别	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	K(mmol/L)	Na(mmol/L)	Cl(mmol/L)	Ca(mmol/L)
虚证组($n=20$)	6.58±2.81	81.02±39.75	4.19±0.94	137.85±3.67	104.29±4.58	2.23±0.19
虚实夹杂证组($n=97$)	6.98±2.98	84.45±29.04	4.18±0.53	138.52±14.64*	103.70±5.88	2.27±0.39

注:2 组间比较,* $P < 0.05$

表 4 2 组患者的超声心动指标($\bar{x} \pm s$)

组别	虚证组($n=20$)	虚实夹杂证组($n=97$)	P
LVEDD(mm)	50.75 $\pm$ 10.85	53.83 $\pm$ 9.40	0.013 *
LVESD(mm)	34.80 $\pm$ 10.48	40.06 $\pm$ 7.32	0.009 *
LVPW(mm)	9.80 $\pm$ 1.88	9.59 $\pm$ 1.32	0.973
IVS(mm)	9.93 $\pm$ 2.71	10.21 $\pm$ 1.29	0.658
SV(mL)	82.00 $\pm$ 47.64	67.48 $\pm$ 23.17	0.466
CO(L/min)	7.05 $\pm$ 3.32	4.52 $\pm$ 1.45	0.205
EDV(cm/s)	181.60 $\pm$ 127.86	144.73 $\pm$ 50.35	0.676
ESV(mL)	101.80 $\pm$ 81.09	77.45 $\pm$ 32.32	0.615
EF(%)	55.35 $\pm$ 11.43	48.22 $\pm$ 10.01	0.010 *
FS(%)	29.07 $\pm$ 7.84	25.16 $\pm$ 6.65	0.081

注:2 组间比较,* $P<0.05$

异有统计学意义的客观检查指标进行二元逐步 Logistic 回归分析(LVEDD 与 LVESD 为交互变量),最终留在方程中的是 HR(OR = 0.906,95% CI 0.852-0.964, $P=0.002$)与 EF(OR = 1.093,95% CI 1.042-1.147, $P=0.000$)。见表 5。

表 5 HFpEF 虚实证候二元 Logistic 回归分析结果

项目	B	S. E.	Wald	df	Sig.	OR	95% CI
HR	0.089	0.025	13.251	1	0.000	1.093	[1.042,1.147]
EF	-0.099	0.031	9.859	1	0.002	0.906	[0.852,0.964]

3 讨论

随着社会经济的发展、生活方式的改变及人口老龄化的加剧,我国心血管病的危险因素流行趋势明显,心血管病的发病人数较前增加,患病率及死亡率仍持续上升^[1]。作为诸多心血管疾病的终末阶段,心力衰竭具有高发病率和高病死率的特点。防治心力衰竭一直是心血管疾病治疗的关键。流行病学研究表明,心力衰竭患者中,50%~55%的患者为 HFpEF,甚至典型的急性心力衰竭的患者中也有 25% 的患者 LVEF 值正常,且其患病率相对于 HFrEF 每 10 年增加 10%^[14]。随着 ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂等药物治疗的普及与 CRT、ICD 等手术的应用,HfrEF 的病死率较前有所下降。但对于 HFpEF 的治疗,无论是药物治疗还是器械治疗,均缺少能改善其预后的循证医学证据,其病死率仍居高不降^[15]。因此,寻求有效的治疗手段显得尤为重要。

中医药治疗心力衰竭有着数千年的历史,对于 HFpEF 症状的改善与患者生命质量的提高有着良好效果^[7,9,16-18]。焦全林等^[19]通过观察温心汤治疗不同射血分数的心力衰竭疗效,发现温心汤对于射血分数保留的心力衰竭与射血分数减低心力衰竭患者的中医证候积分、Lee 氏心力衰竭计分及 NYHA

心功能分级的改善均有良好疗效,2 组间比较差异无统计学意义。罗平等^[17]通过观察芪苈强心胶囊联合西药治疗 HFpEF 的临床效果,发现在常规西药治疗的基础上加用芪苈强心胶囊能够明显改善服药 1 个月和 6 个月的超声心动指标、6 min 步行距离及血 NT-pro BNP 水平。吴超^[20]通过观察丹郁调心舒治疗 HFpEF 患者的临床效果,发现在常规西药治疗的基础上加用丹郁调心舒,能够明显改善服药 3 个月的 BNP、6 min 步行距离及明尼苏达生命质量评分等指标。平伟^[21]采用系统评价的方法,研究了加载中药干预射血分数保留的心力衰竭,纳入 9 篇随机对照临床试验共 636 例患者的研究,发现在常规西药治疗的基础上加载中药治疗能够提高 HFpEF 患者的 6 min 步行距离、降低血 NT-pro BNP 水平,升高超声心动 E/A 值,且未见严重不良事件及肝肾功能损害。充分说明了中医药对射血分数保留心力衰竭的有效性和安全性。

“证”是中医诊治疾病的核心,准确的辨证对于疾病的治疗至关重要。心力衰竭为本虚标实之疾,临床上多虚实夹杂。心力衰竭的辨证治疗以虚实为纲。本研究通过观察 HFpEF 虚实证候与临床检查指标的关系,为中医药诊治 HFpEF 提供参考。采用二元 Logistic 回归分析发现,与 HFpEF 虚实证候分类的关系最密切的客观检查指标是 HR 和 EF。且与虚证组比较,虚实夹杂证组 HFpEF 患者的 HR 偏快、EF 值偏低。这可能是因为心功能偏差的 HFpEF 患者气、血、水运行不畅,容易出现瘀血、水饮、痰饮等实邪。另外,2 组用药信息比较发现,虚实夹杂证组患者服用洋地黄类药物和利尿剂的比例远远高于虚证组患者,也说明虚实夹杂证组患者的病情偏重,临床诊治时应予以重视。

参考文献

[1]陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J].中国循环杂志,2017,32(6):521-530.

[2]Bui AL,Horwich TB,Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol,2011,8(1):30-41.

[3]Farr MJ,Lang CC,Lamanca JJ,et al. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure[J],Am J Cardiol,2008,102(2):203-206.

[4]Ponikowski P,Voors AA,Anker SD,et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure[J]. Rev Esp Cardiol(Engl Ed),2016,69(12):1167.

[5]Lewis EF,Lamas GA,O'Meara E,et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM[J]. Eur J Heart Fail,2007,9(1):83-91.

(下接第 2135 页)

- [6] 张培智. 金香疏肝片治疗抑郁症(肝郁脾虚证)的随机双盲双模拟多中心平行对照研究[J]. 世界临床药物, 2014, 35(7): 399-403, 416.
- [7] 徐磊. 应用抑郁方治疗抑郁症(肝郁脾虚证)临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2013.
- [8] 李玉波. 抑郁症肝郁脾虚证大鼠模型的建立及其生物学基础研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [9] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1263.
- [10] Fox M D, Raichle M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2007, 8(9): 700-11.
- [11] Yan C G, Wang X D, Zuo X N, et al. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging[J]. Neuroinformatics, 2016, 14(3): 339-351.
- [12] Gass N, Cleppien D, Lei Z, et al. Functionally altered neurocircuits in a rat model of treatment-resistant depression show prominent role of the habenula[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(3): 381-390.
- [13] Zang YF, HeY, Zhu C Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain & Development, 2007, 29(2): 83-91.
- [14] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 394-400.
- [15] Li J, Li G X, Guo Y, et al. Regional homogeneity in the patients of irritable bowel syndrome complicated with depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. National Medical Journal of China, 2018, 98(3): 196-201.
- [16] Peng GJ, Tian JS, Gao XX, et al. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression[J]. Curr Neuropharmacol, 2015, 13(4): 514-523.
- [17] Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, et al. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review[J]. J Affect Disord, 2018(233): 45-67.
- [18] Biran J, Tahor M, Wircer E, et al. Role of developmental factors in hypothalamic function[J]. Frontiers in Neuroanatomy, 2015, 9(7): 47.
- [19] Schwasinger-Schmidt T E, Macaluso M. Other Antidepressants[M]. Springer: Handb Exp Pharmacol, 2018: 1-31.
- [20] Wang C, Wu C, Yan Z, et al. Ameliorative effect of Xiaoyao-jieyu-san on post-stroke depression and its potential mechanisms[M]. Springer: J Nat Med, 2018.
- [21] 彭淑芹. 四逆散和逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及其抗病机理的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.

(2018-04-20 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 2129 页)

- [6] Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(1): 78-85.
- [7] 衡奇霞. 芪蒯强心胶囊在射血分数保留的心衰中临床应用意义[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2017, 5(16): 28.
- [8] 刘晶, 徐浩. 从气血理论探讨射血分数保留心力衰竭的中医药防治[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(17): 2210-2213.
- [9] 张苏洁, 方祝元, 张一炎, 等. 参附强心汤治疗射血分数保留慢性心衰的临床研究[M]. 南京: 南京中医药大学学报, 2017, 33(4): 335-338.
- [10] 王金平, 黄力. 稳定性冠心病患者舌象与检查指标相关性[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5350-5353.
- [11] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 篇[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [12] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [13] 林爱华. 医院资料如何应用 SPSS 软件包进行 Logistic 回归分析[J]. 中国医院统计, 2003, 10(1): 57-59.
- [14] Shah KS, Maisel AS. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(3): 471-479.
- [15] 左易霞, 范晋奇, 殷跃辉. 射血分数保留的心力衰竭新进展[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(1): 21-24.
- [16] 李欣. 芪参益气滴丸联合曲美他嗪治疗左室射血分数保留心衰的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 557-559.
- [17] 罗平, 万凤福. 芪蒯强心胶囊联合西药治疗射血分数保留的心衰临床观察[J]. 江西医药, 2016, 51(10): 1069-1071.
- [18] 周琳, 李嘉俊, 任继刚. 观察芪蒯强心胶囊早期防治糖尿病伴射血分数保留心力衰竭的疗效[J]. 中国疗养医学, 2017, 26(1): 77-79.
- [19] 焦全林, 马骏麒. 温心汤治疗 60 例不同射血分数心力衰竭疗效评价[J]. 新疆中医药, 2015, 33(5): 14.
- [20] 吴超. 丹郁调心舒治射血分数保留性心衰患者的临床观察[D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [21] 平伟, 赵志强, 侯欣颖, 等. 加载中药干预射血分数正常心力衰竭的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(21): 2465-2471.

(2018-03-07 收稿 责任编辑: 张文婷)