

# 葛根素注射液联合丹参酮ⅡA磺酸钠治疗慢性充血性心力衰竭患者的疗效及对血浆肾素活性和醛固酮的影响

曾胜煌 何长国 王越 罗玉环

(安徽省六安市中医院心病二科,六安,237000)

**摘要** 目的:探讨葛根素注射液联合丹参酮ⅡA磺酸钠治疗慢性充血性心力衰竭(CHF)患者的疗效及对血浆肾素活性(PRA)和醛固酮(ALD)的影响。方法:选取2015年2月至2017年9月六安市中医院收治的CHF患者90例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组45例。对照组患者接受西医联合丹参酮ⅡA磺酸钠治疗,观察组患者在对照组基础上加入葛根素注射液治疗,均持续30d。比较2组治疗后近期疗效、心功能及血浆PRA、醛固酮水平的差异。结果:治疗后,观察组患者治疗有效率高于对照组患者;心功能指标心排出量(CO)、左室射血分数(LVEF)高于对照组患者,左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期径(LVESD)低于对照组患者;血浆PRA、醛固酮低于对照组患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:在西医以及丹参酮ⅡA磺酸钠治疗同时加入葛根素注射液联合治疗CHF患者,可进一步提升患者的近期疗效,改善心功能和机体神经内分泌状态。

**关键词** 慢性充血性心力衰竭;葛根素注射液;常规治疗;丹参酮ⅡA磺酸钠;肾素活性;血浆;醛固酮;心功能;临床疗效

## Effects of Puerarin Injection Combined with Sodium Tanshinone II A Sulfonate on Chronic Congestive Heart Failure Patients and Their Influence on Plasma PRA and ALD

Zeng Shenghuang, He Changguo, Wang Yue, Luo Yuhuan

(Second Department of Heart Disease, Lu'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Lu'an 237000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects of Puerarin Injection combined with Sodium tanshinone II A sulfonate on chronic congestive heart failure (CHF) patients and their influence on plasma PRA and ALD. **Methods:** According to the random number table method, 90 cases of CHF patients admitted in Lu'an Traditional Chinese Medicine Hospital from February 2015 to September 2017 were divided into a control group ( $n = 45$ ) and an observation group ( $n = 45$ ). Patients in the control group were treated with western medicine combined with Sodium tanshinone II A sulfonate, while those in the observation group were treated with Puerarin Injection on the basis of the control group, both lasted for 30 d. The difference in short-term curative effect, level of cardiac function indexes and plasma PRA, ALD between the 2 groups were compared. **Results:** Thirty days after treatment, total effective rate in the observation group was higher than that in the control group; and levels of cardiac function indexes such as CO, LVEF were higher than those in the control group. Levels of LVEDD, LVESD in the observation group were lower than those in the control group; plasma PRA and ALD levels in the observation group were lower than those in the control group, and the differences of above indexes were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Combination of Puerarin Injection basing on western medicine and Sodium tanshinone II A sulfonate, can further improve CHF patients short-term curative effect, actively change the heart function and coordinate the state of the body's neuroendocrine.

**Key Words** Chronic congestive heart failure; Puerarin injection; Conventional treatment; Tanshinone II A sulfonate; Renin activity in plasma; Aldosterone in plasma; Cardiac function; Clinical efficacy

中图分类号:R283;R541.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.040

慢性充血性心力衰竭(Chronic Congestive Heart Failure, CHF)是各种心脏病的严重阶段,以心室泵血或者充盈功能异常为本质改变,导致患者出现组

织器官血液灌注不足<sup>[1-2]</sup>。我国对城乡居民的抽样调查结果显示,CHF患病率约为0.9%,各年龄段CHF死亡率均高于同期心血管疾病住院患者的死亡

率,可见该病对患者的危害巨大。西医治疗 CHF 以强心、利尿、扩血管为主,随着应用时间延长其治疗效果受限。中医治疗 CHF 已有较长历史,认为应选择具有益气活血、益气养阴、温水利阳等作用的药物进行治疗。丹参酮 II A 磺酸钠是中药丹参中分离出来的有效成分,因其降低心肌氧耗、扩张冠脉等作用而被广泛用于临床各种心脏疾患的治疗,其在 CHF 患者中的应用价值也获肯定<sup>[3]</sup>。葛根素注射液由中药葛根的主要活性成分葛根素制成,是一种血管扩张药物,已经在心绞痛、心肌梗死等心脏疾患的辅助治疗中成功应用,但目前其在 CHF 治疗中的研究报道较少。我们探讨葛根素注射液联合丹参酮 II A 磺酸钠治疗 CHF 的疗效,以期明确中药葛根素注射液在改善 CHF 病情方面的作用,为该病的后期治疗方案选择提供新思路。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2017 年 9 月六安市中医院收治的 CHF 患者 90 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 45 例。对照组中男 25 例、女 20 例,年龄 53~78 岁,平均年龄(67.28±11.64)岁,病程 1~5 年,平均病程(2.64±0.85)年;观察组中男 24 例、女 21 例,年龄 52~76 岁,平均年龄(67.04±10.85)岁,病程 1~4 年,平均病程(2.59±0.88)年。2 组患者的性别、年龄、CHF 病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准(伦理审批号:2015 第 5 号)。

1.2 诊断标准 西医诊断:符合慢性心力衰竭诊断和治疗指南(ESC2016 版)中对该病诊断标准的描述;中医诊断:符合 2014 年《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》中对 CHF 的诊断要求。

1.3 纳入标准 1)存在典型水肿、呼吸困难、四肢无力等临床表现;2)年龄<80 周岁;3)认知功能正常,可配合治疗及检查;4)患者或者家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)既往有急性心肌梗死病史;2)处于感染性疾病急性期;3)合并重症哮喘、肺炎等影响正常呼吸功能的疾患;4)合并病毒性心肌炎、扩张型心肌病等其他心脏疾患;5)合并严重电解质紊乱、肝肾功能异常。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中出现严重药物不良反应须中断治疗者;2)未经主管医师同意、自主停止治疗患者;3)拒绝随访或者随访期间失去联系患者;4)治疗期间死亡病例。

1.6 治疗方法 2 组患者均接受常规西医治疗,包括地高辛强心、氢氯噻嗪利尿、硝酸甘油扩血管等。对照组患者在西医治疗基础上加入丹参酮 II A 磺酸钠治疗:丹参酮 II A 磺酸钠注射液 40 mL 加入无菌生理盐水 250 mL 中,静脉滴注,1 次/d,持续 30 d。观察组患者在对照组治疗基础上加入葛根素注射液治疗:葛根素注射液 500 mg 加入 5% 葡萄糖液 250 mL 中,静脉滴注,1 次/d,持续 30 d。

1.7 观察指标 治疗前、治疗后,2 组患者均接受超声心动图检查(由同一名操作者完成),采用 Simpson 法测定心功能指标水平,包括心排出量(CO)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)。于上述同一时间点抽取 2 组患者的外周血标本若干,经 EDTA 抗凝处理后分离血浆,采用化学发光法检测其中肾素活性(PRA)、醛固酮的水平。

1.8 疗效判定标准 治疗后,判定 2 组患者的治疗效果,包括显效(心力衰竭相关临床症状体征完全缓解或者心功能改善程度超过 2 级)、有效(心力衰竭相关临床症状体征较治疗前部分缓解,或者心功能改善程度为 1 级)、无效(心力衰竭相关临床症状体征较治疗前无改善甚至加重,心功能改善不足 1 级)3 种。治疗有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验、计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组患者近期疗效比较 观察组患者治疗有效率显著高于对照组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者近期疗效比较

组别	显效(例)	有效(例)	无效(例)	治疗有效率(%)
对照组( $n=45$ )	18	21	6	86.67
观察组( $n=45$ )	27	17	1	97.78
$Z/\chi^2$ 值	-11.982			3.873
$P$ 值	0.000			0.049

2.2 2 组患者心功能指标比较 2 组患者治疗前心功能指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2 组治疗后 CO、LVEF 水平较治疗前增加,LVEDD、LVESD 水平较治疗前降低,且观察组患者上述指标水平改善情况优于对照组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表2 2组患者心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CO(L/min)	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
对照组(n=45)				
治疗前	4.28 ± 0.61	52.18 ± 6.09	48.39 ± 6.12	41.64 ± 5.73
治疗后	4.73 ± 0.59*	55.64 ± 6.38*	45.28 ± 5.34*	37.48 ± 4.52*
观察组(n=45)				
治疗前	4.26 ± 0.58	52.32 ± 6.15	48.45 ± 5.96	41.39 ± 5.68
治疗后	5.22 ± 0.67* <sup>△</sup>	59.71 ± 7.43* <sup>△</sup>	42.71 ± 5.02* <sup>△</sup>	34.12 ± 4.17* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前后比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

2.3 2组患者血浆PRA、醛固酮水平比较 2组患者治疗前血浆中PRA、醛固酮水平的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组治疗后PRA、醛固酮的水平均低于治疗前,且观察组上述指标改善情况优于对照组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 2组患者血浆PRA、醛固酮水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PRA[ng/(mL·h)]	醛固酮(pg/mL)
对照组(n=45)		
治疗前	3.47 ± 0.42	254.38 ± 36.19
治疗后	2.93 ± 0.35*	216.22 ± 23.87*
观察组(n=45)		
治疗前	3.51 ± 0.43	251.27 ± 34.25
治疗后	2.47 ± 0.30* <sup>△</sup>	173.09 ± 21.16* <sup>△</sup>

注:与本组治疗前后比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

中医将CHF归于“心胀”“心痹”范畴,张仲景在《黄帝内经》中提出“心水”的病名,与CHF的临床表现相似。多本医书也对CHF有所记载,《灵枢·天年》述“心气始衰、血气懈惰、故好卧”;《灵枢·胀论》曰“心胀者,烦心短气,卧不安”;《诸病源候论·伤寒喘候》提出“水停心下、肾气乘心、故喘也”;《素问·痹论》云“心痹者、脉不通、上气而喘”<sup>[45]</sup>。中医认为CHF属于本虚标实或虚实夹杂之症,本虚为气虚阳微、兼夹心阴不足;标实为血瘀、水饮、痰浊,该病病位在心并涉及肺、肾、脾3脏,以心气阳亏为内在基础,以血瘀为中心环节。《灵枢·经脉》中对CHF的病因病机进行了很好的阐述“手少阴气绝则脉不通、卖不通则血不流”。《血证论》进一步指出“血积既久、其水乃成、瘀血化水、亦发水肿”。现代医家对CHF进行研究后丰富了中医论点,邓铁涛认为脾气亏虚、痰瘀等互为因果;陈可冀认为CHF病程从心气亏虚进展为瘀血内停并最终形成阳虚水泛。CHF治疗以“益气温阳、活血化瘀、化痰利水”为主要原则,这也是CHF治疗中药方剂选择的依据<sup>[6]</sup>。中药制剂丹参酮IIA磺酸钠由丹

参中分离而得,现代药理学证实其具有抗动脉粥样硬化、缩小心肌梗死范围,降低心肌氧耗,扩张冠脉血管,促进组织修复等多重作用<sup>[7]</sup>,其中该药引起扩张冠脉血管,降低心肌氧耗等作用适用于CHF的治疗,且被证实可一定程度上延缓病情进展。中医理论认为,多味具有相似作用的中药联合应用可多靶点增强治疗效果,葛根素注射液也具有扩张冠脉等作用,故被推荐与丹参酮IIA磺酸钠联合用于CHF患者的治疗,但其联合治疗效果研究目前开展不多。

葛根素注射液的主要有效成分为葛根素,从中药葛根中提取而来,古代中医学专著《本草纲目》《神农本草经》对葛根均有记载,认为其具有“清热降火、强体抗衰”等诸多功效。现代药理学认为葛根素具有:1)扩张冠脉、增加心肌血供;2)缓解患者冠脉痉挛现象;3)调整心肌顺应性等多重作用<sup>[8-9]</sup>。动物实验证实,将葛根素注入麻醉犬冠脉中,可显著增加其脑血流并降低血管阻力;可降低自发性高血压大鼠的血压、心率<sup>[10-12]</sup>。我们将葛根素注射液用于CHF患者的辅助治疗发现,观察组患者近期治疗有效率显著高于对照组,从整体上说明2种中药联合应用可进一步提升CHF患者的治疗效果,宏观明确了葛根素注射液辅助治疗的可行性及有效性。

CHF患者存在左室泵血功能或者充盈功能衰退,超声心动图可动态反映上述异常严重程度,也是临床评估CHF病情的金标准之一。CO是反映心脏整体泵血功能的指标,CHF患者CO明显下降,是导致机体组织脏器血供不足以及不适感受出现的主要原因<sup>[13-14]</sup>。LVEF水平主要反映左心泵血功能,LVEDD及LVESD则反映左心舒张功能,LVEF水平下降是心功能障碍的直观标志,而LVEDD、LVESD水平异常增高多提示心室瘀血<sup>[15-16]</sup>。观察组患者治疗后CO、LVEF水平大幅增加而LVEDD、LVESD水平显著下降,说明葛根素注射液辅助治疗有效改善了CHF患者的左心泵血功能并积极减少左心瘀

血状态,为患者循环血量增加奠定基础。葛根素注射液优化心功能作用的实现与其扩张冠脉、降低血压、减少心肌氧耗等作用相关,由葛根素抑制 $\alpha$ 肾上腺素受体介导的血管平滑肌胞外钙离子内流触发上述一系列反应,减轻心脏前后负荷并促进泵血、减少心室血液瘀积,最终优化患者整体循环状态。

CHF患者存在神经内分泌系统功能异常,持续性有效循环血量减少可引起肾脏血流量继发性减少并引起致密斑处低钠,导致PRA增加并激活肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统激活,醛固酮合成分泌增加、钠重吸收增加并加重体液潴留以及低钠血症,严重影响CHF患者的治疗及预后<sup>[17-19]</sup>。观察组患者治疗后血浆中PRA、醛固酮均较低,说明葛根素注射液联合丹参酮IIA磺酸钠治疗有效改善了CHF患者的神经内分泌状态,这也是葛根素注射液辅助治疗优化CHF病情的重要机制之一。

综上所述,CHF患者在常规西医以及中药丹参酮IIA磺酸钠治疗的同时加入葛根素注射液进行联合治疗,可进一步提升CHF近期疗效并优化其心功能、均衡机体神经内分泌状态。葛根素注射液可作为CHF辅助治疗的可靠中成药,但涉及病例数相对较少。

#### 参考文献

- [1] Aronow WS, Shamliyan TA. Comparative Effectiveness of Disease Management With Information Communication Technology for Preventing Hospitalization and Readmission in Adults With Chronic Congestive Heart Failure[J]. J Am Med Dir Assoc, 2018, 19(6):472-479.
- [2] Shah N, Madanieh R, Alkan M, et al. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2017, 11(10):271-278.
- [3] 吕哲,任彩连,陈梅. 丹参酮注射液联合疏血通治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(22):2648-2650.
- [4] 马文苑,裴中美,丁奇龙,等. 参附注射液穴位注射对慢性充血性心力衰竭患者NT-proBNP和6MWD的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(5):1053-1056.
- [5] 倪靖怡,蔡海荣,姚红,等. 慢性心力衰竭的中医药治疗进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(5):144-146.
- [6] 董肖,盛儒丹,刘斌,等. 慢性心力衰竭中医病因病机及治疗进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(20):144-146.
- [7] 刘铁军,张树波,蔺杰,等. 不同剂量丹参酮IIA对非体外循环冠

- 状动脉旁路移植术患者血流动力学的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(6):805-808.
- [8] Wang L, Shan H, Wang B, et al. Puerarin Attenuates Osteoarthritis via Upregulating AMP-Activated Protein Kinase/Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Coactivator-1 Signaling Pathway in Osteoarthritis Rats[J]. Pharmacology, 2018, 102(3-4):117-125.
- [9] Deng Y, Lei T, Li H, et al. ERK5/KLF2 activation is involved in the reducing effects of puerarin on monocyte adhesion to endothelial cells and atherosclerotic lesion in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(8):2590-2599.
- [10] Liu B, Zhao C, Li H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1):233-240.
- [11] Ai F, Chen M, Yu B, et al. Puerarin accelerate scardiac angiogenesis and improves cardiac function of myocardial infarction by upregulating VEGFA, Ang-1 and Ang-2 in rats[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):20821-20828.
- [12] 伟唯,江培. 葛根素药理作用研究进展[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(1):1021-1023,1024.
- [13] Roth S, Fox H, Fuchs U, et al. Noninvasive pulse contour analysis for determination of cardiac output in patients with chronic heart failure[J]. Clin Res Cardiol, 2018, 107(5):395-404.
- [14] Romagnoli S, Zagli G, Ricci Z, et al. Cardiac output: a central issue in patients with respiratory extracorporeal support[J]. Perfusion, 2017, 32(1):44-49.
- [15] Assmus B, Walter DH, Seeger FH, et al. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 309(15):1622-1631.
- [16] 许耀,徐晗,郝云霞,等. 前列地尔对慢性充血性心力衰竭患者心功能及预后的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(7):823-826,832.
- [17] Nijst P, Verbrugge FH, Martens P, et al. Plasma renin activity in patients with heart failure and reduced ejection fraction on optimal medical therapy[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2017, 18(3):1470320317729919.
- [18] Schroeder EB, Chonchol M, Shetterly SM, et al. Add-On Antihypertensive Medications to Angiotensin-Aldosterone System Blockers in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(5):727-734.
- [19] Tamargo J, Caballero R, Delpón E. New Therapeutic Approaches for the Treatment of Hyperkalemia in Patients Treated with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(1):99-119.

(2018-08-23 收稿 责任编辑:杨觉雄)