

· 临床 ·

参芪养心汤治疗缺血性心肌病患者的临床疗效及对血清 H₂S、Ca²⁺的影响

张卓珺¹, 沈丽娟¹, 蓝弘毅², 赵佳婧², 沈李阳², 黄甜甜², 张帅², 谈晓东^{1*}, 陆曙^{1*}

(1. 南京中医药大学附属无锡医院, 江苏无锡 214071; 2. 南京中医药大学, 南京 210023)

[摘要] 目的:评价名中医临床验方参芪养心汤治疗缺血性心肌病(ICM)气阴两虚血瘀证患者的临床疗效和对血清硫化氢(H₂S)、钙离子(Ca²⁺)的影响。方法:将64例符合纳入标准的ICM气阴两虚血瘀证患者应用随机数表法分为对照组(32例)和观察组(32例)。所有患者均接受西医常规治疗,观察组在此基础上加用参芪养心汤治疗。比较两组患者治疗前后的中医证候积分、明尼苏达心衰生活质量评分、左心室射血分数(LVEF)、N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、6 min步行试验(6MWT)、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、血清H₂S和Ca²⁺水平。结果:研究过程中对照组和观察组各脱落2例,最终对照组和观察组各纳入患者30例。两组患者在年龄、性别、冠心病病程、基础疾病、实验室检查方面差异无统计学意义,资料具有可比性。与本组治疗前比较,治疗后观察组和对照组的中医证候积分、明尼苏达心衰生活质量评分、NT-proBNP均显著下降($P<0.01$),LVEF、6MWT、H₂S均显著升高($P<0.01$),血清Ca²⁺明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组明尼苏达心衰生活质量评分、NT-proBNP明显下降($P<0.05$),中医证候积分显著下降($P<0.01$),LVEF、6MWT、血清Ca²⁺明显升高($P<0.05$),H₂S显著升高($P<0.01$),观察组NYHA心功能分级改善程度高于对照组,但差异无统计学意义。结论:参芪养心汤治疗ICM气阴两虚血瘀证患者疗效显著,能明显改善心功能,提高生活质量,其疗效可能与调节血清H₂S和Ca²⁺水平有关。

[关键词] 参芪养心汤; 缺血性心肌病; 左室射血分数; 硫化氢(H₂S); 钙离子(Ca²⁺)

[中图分类号] R242;R542.2;R256.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0210-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260692

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251225.1117.003>

[网络出版日期] 2025-12-25 16:32:43 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Clinical Efficacy of Shenqi Yangxin Decoction in Treatment of Patients with Ischemic Cardiomyopathy and Its Effect on Serum H₂S and Ca²⁺

ZHANG Zhuojun¹, SHEN Lijuan¹, LAN Hongyi², ZHAO Jiajing², SHEN Liyang², HUANG Tiantian²,

ZHANG Shuai², TAN Xiaodong¹, LU Shu^{1*}

(1. Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214071, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Shenqi Yangxin decoction in the treatment of ischemic cardiomyopathy (ICM) with Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome and its effect on serum hydrogen sulfide (H₂S) and calcium ion (Ca²⁺). **Methods:** A total of 64 ICM patients with Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome who met the inclusion criteria were randomly divided into a control group ($n=32$) and a treatment group ($n=32$). All patients received

[收稿日期] 2025-08-18

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82374346);中国博士后科学基金第76批面上项目(2024M762447);江苏省中医药科技发展计划项目重点项目(ZD202422);2021年度无锡市“太湖人才计划”高端医学专家团队项目([2021]NO.9);南京中医药大学自然科学基金项目(XZR2024308);江苏省中医药学会雏鹰腾飞项目(CYTF2024027);无锡市卫生健康委科研项目(M202410);无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才培养计划项目(BJ2023071)。

[第一作者] 张卓珺,博士,在站博士后,从事中医药防治心血管疾病的临床研究,E-mail:zzj566556@163.com

[通信作者] * 陆曙,博士,教授,从事中医药防治心血管疾病的临床研究,Tel:0510-88859999,E-mail:953023765@qq.com;

* 谈晓东,博士,副主任中医师,从事中医药防治心血管疾病的临床研究,E-mail:wxzy067@njucm.edu.cn

conventional Western medicine treatment. The treatment group was additionally given Shenqi Yangxin decoction. The TCM syndrome score, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) score, left ventricular ejection fraction (LVEF), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), 6-minute walk test (6MWT), New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification, and serum H_2S and Ca^{2+} levels were compared between the two groups pre- and post-treatment. **Results:** Two cases dropped out from each group during the study. Finally, 30 patients in each group were included in the analysis. There were no significant differences in age, gender, course of coronary heart disease, underlying diseases, and laboratory tests between the two groups. Compared with baseline, the TCM syndrome score, MLHFQ score, and NT-proBNP in both treatment group and control group decreased significantly ($P<0.01$), LVEF, 6MWT, and H_2S increased significantly ($P<0.01$), and serum Ca^{2+} increased ($P<0.05$). Compared with the control group after treatment, the MLHFQ score and NT-proBNP in the treatment group decreased ($P<0.05$), the TCM syndrome score decreased significantly ($P<0.01$), LVEF, 6MWT, and serum Ca^{2+} increased ($P<0.05$), and H_2S increased significantly ($P<0.01$). The improvement degree of the NYHA cardiac function classification in the treatment group was higher than that in the control group, but there was no significant difference. **Conclusion:** Shenqi Yangxin decoction is effective in treating ICM patients with Qi and Yin deficiency and blood stasis, which could significantly improve cardiac function and quality of life, and its therapeutic effect may be related to the regulation of serum H_2S and Ca^{2+} levels.

[Keywords] Shenqi Yangxin decoction; ischemic cardiomyopathy; left ventricular ejection fraction; H_2S ; Ca^{2+}

缺血性心肌病(ICM)是指因长期心肌缺血引起心肌弥漫性纤维化,从而产生心脏收缩和/或舒张功能受损,导致心脏扩大或室壁僵硬、心脏功能下降、心律失常等表现的临床综合征,是引起心力衰竭(HF)的最主要原因^[1]。针对急性心肌梗死(AMI)的治疗手段进步提高了心梗患者的生存率,但梗死心肌迁延不愈导致心脏收缩功能失代偿,最终不可避免地引起ICM^[2]。全球范围内,ICM的1年死亡率约16%,5年死亡率约40%^[3],ICM已成为全球公共卫生关注的问题。ICM病理机制与心肌细胞缺血死亡、血液动力负荷增加、细胞外基质增生、神经-体液调节异常、异常钙循环等密切相关,最终导致了钙离子(Ca^{2+})与肌丝结合异常,兴奋-收缩脱耦联,心肌收缩能力下降^[4]。 Ca^{2+} 增敏剂代表药物左西孟旦作为ICM患者首选药物,具有选择性增敏、不增加心肌耗氧和细胞内 Ca^{2+} 浓度、疗效持久、改善预后等优势,但其应用具有较强的局限性,仅适合急性HF、慢性HF急性加重或晚期HF^[5]。因此,能否寻找到适用范围更广的调节 Ca^{2+} 的药物对治疗ICM患者尤为重要。

中医辨证治疗ICM效果显著,已被《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》推荐使用^[6]。ICM属中医学“胸痹心痛”“心水”“心胀”范畴,为本虚标实之病,以气虚血瘀为基本病机,兼见阴虚、阳虚、水泛等^[7]。江苏省名中医陆曙教授经过多年临证总结发现参芪养心汤治疗ICM有良好的疗效,其通过益气养阴,活血养心提高ICM患者的心功能,但需要开展规范化的临床研究进一步探究参芪养心汤治疗气阴两虚血瘀证ICM的临床疗效和作用机制^[8]。文献调研发现,参芪养心汤中的麦冬、五味子等都有调控心脏钙稳态的功效^[9]。课题组前期研究也发

现,黄芪主要成分黄芪甲苷能调节心肌细胞 Ca^{2+} 循环^[10]。利用生物信息学预测ICM相关信号通路发现他们都参与调控硫化氢(H_2S)^[11]。 H_2S 是重要的气体信号分子,在心血管疾病中 H_2S 的生物利用度显著降低,与不良预后密切相关^[12-13], H_2S 通过调控 Ca^{2+} 从而影响心脏功能^[14]。但 H_2S 在ICM中的作用尚不明确,且中医药是否通过调控 H_2S 和 Ca^{2+} 发挥治疗ICM的作用值得探究。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究设计为随机对照临床试验。研究对象为2021年12月至2024年1月在南京中医药大学附属无锡医院心血管科病房住院及门诊治疗的气阴两虚血瘀证ICM患者。病例合计64例,应用随机数表法进行分组,分组信息按顺序放在密封、不透光的信封中交由专门的研究人员保管。本研究未设置盲法。将患者分为对照组(32例)和观察组(32例)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合《缺血性心肌病血运重建专家共识》^[1]和《中医内科临床诊疗指南》^[15]中ICM的诊断。①满足以下条件之一:既往有心肌梗死或血运重建病史;左主干或前降支近段 $\geq 75\%$ 的狭窄;双支或三支冠状动脉狭窄 $\geq 75\%$ 。②显著心脏扩大[左心室舒张末期内径 > 5.0 cm(女性)和 5.5 cm(男性)]。③存在心功能不全的表现[纽约心脏病协会(NYHA) II~IV级]。④排除由非缺血原因、急性心肌梗死引起的HF。

1.2.2 中医辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则》^[16]和《中医内科临床诊疗指南》^[15]中气阴两虚血瘀证ICM的症状。主证为心悸,乏力,气短/喘息;次证为汗出(自汗/盗汗),口渴/咽干,手足心热,

口唇紫暗;舌象为舌暗红或紫暗(或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫),舌体瘦,少苔或无苔或少津,或剥苔,或有裂纹;脉象为脉细数无力或结、代。符合主证中2项及以上者,次证中2项及以上者,参照舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合ICM诊断标准及中医气阴两虚血瘀证诊断标准;②年龄18岁以上;③自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①患有严重肝肾功能障碍、恶性肿瘤、精神疾病等;②准备妊娠或妊娠期、哺乳期妇女;③长期卧床、生命体征不稳定者;④已知对本研究所用药物成分过敏者。

1.5 脱落标准 ①依从性差、未按规定完成疗程患者;②由于各种原因失访者;③在干预周期内出现严重不良事件。

1.6 终止标准 ①有严重药物不良反应、药物过敏;②受试者提出退出研究,不愿继续进行。

1.7 干预措施 两组患者入组后均给予健康教育,给予西医标准治疗,包括但不限于以下药物:螺内酯(江苏正大丰海制药有限公司,国药准字H32020077, D2108191, 20 mg, 饭后口服,每日1次)、琥珀酸美托洛尔缓释片(南通联亚药业股份有限公司,国药准字H20213849, 22497019, 47.5 mg, 饭后口服,每日1次),呋塞米(江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字H32021428, 2109060, 20 mg, 饭后口服,每日1次),沙库巴曲缬沙坦钠片(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG, 国药准字HJ20170363, SDN405, 100 mg, 饭后口服,每日1次),达格列净片(瑞典Astra Zeneca AB, 国药准字HJ20170119, 2106222, 10 mg, 饭后口服,每日1次),维立西呱片(德国Bayer AG, 国药准字HJ20220051, BXJX3R2, 5 mg, 与食物同服,每日1次),瑞舒伐他汀钙片(浙江江北药业有限公司, 国药准字H20203464, C219230602, 10 mg, 睡前口服,每日1次)、阿司匹林肠溶片(南京白敬宇制药有限责任公司, 国药准字H20247035, BJ61572, 100 mg, 饭前口服,每日1次)、硫酸氢氯吡格雷片(杭州赛诺菲制药有限公司, 国药准字H20056410, 9A439, 75 mg, 饭后口服,每日1次),根据患者病情酌情调整用药。研究期间所用西药均来源于南京中医药大学附属无锡医院的西药房。观察组在此基础上,加用参芪养心汤治疗。参芪养心汤处方如下:太子参10 g(南通三越中药饮片有限公司,批号220901),黄芪30 g(苏州市天灵中药饮片有限公司,批号221006),麦冬

15 g(江苏亚邦中药饮片有限公司,批号22061501),醋五味子6 g(苏州市天灵中药饮片有限公司,批号221012),炒白芍10 g(苏州市天灵中药饮片有限公司,批号221019),丹参15 g(江苏亚邦中药饮片有限公司,批号22083104),炙甘草3 g(苏州市天灵中药饮片有限公司,批号221010)。研究期间所用中药均来源于南京中医药大学附属无锡医院的中药房,由南京中医药大学附属无锡医院副主任药师王卿鉴定均符合2020年版《中华人民共和国药典》相关要求。方剂浓煎180 mL,分早晚2次饭后温服。各组治疗期间停用其他中药汤剂和中成药。如果ICM患者病情急性加重,将暂停服用中药,改为相应的对症支持治疗、抗感染治疗等,直至病情稳定,并做好用药记录。两组患者的治疗周期均为4周。

1.8 观察指标 (1)中医证候积分。根据症状划分无、轻、中、重4个级别,与之对应的主证记作0、2、4、6分;次证记作0、1、3、4分。治疗前后各记录1次积分情况。根据治疗前总积分减去治疗后总积分得出的结果除以治疗前总积分算出有效率,规定有效率 $\geq 70\%$ 为显效, $70\% >$ 有效率 $\geq 30\%$ 判定为有效, $30\% >$ 有效率 ≥ 0 判定为无效,有效率 < 0 判定为加重。

(2)明尼苏达HF生活质量评分。评估在最近1个月内ICM对生活质量的影 响,用数字0~5代表严重程度,评分越高,程度越重,生活质量情况越糟糕。分别于治疗前后各填表记录1次。

(3)心脏彩超相关指标。由南京中医药大学附属无锡医院未参与本研究分组、治疗、统计分析的超声科医师完成ICM患者心脏彩超检查。比较两组患者治疗前后左心室射血分数(LVEF)。

(4)6 min步行试验(6MWT)。在排除绝对禁忌证情况下,由临床医师陪同患者共同完成试验。请患者尽可能快地在30 m长的平直走廊来回行走,6 min结束并记录患者所走米数。

(5)NYHA心功能分级。采用1928年由纽约心脏病协会提出的NYHA心功能分级,根据引发HF的活动程度将心功能的受损状况分为4级。疗效判定标准为:患者临床表现明显好转甚至消失或心功能提高2级及以上为显效,患者症状减轻心功能提高于1级为有效,患者症状无好转、等级无改变为无效,患者症状加重、等级降低为加重。记录并比较两组患者治疗前后NYHA心功能分级有无改善。

(6)血清指标检测。采集患者治疗前后晨起空腹外周静脉全血3 mL,静置20 min,3 000 r·min⁻¹,4 °C离心10 min(离心半径16 cm),后取上层血清。

血清 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)、Ca²⁺、H₂S 由南京中医药大学附属无锡医院检验科未参与本研究分组、治疗、统计分析的检验者检测。Ca²⁺采用钙检测试剂盒 (比色法) 在波长 340 nm 处检测吸光度 A (瑞士 Cobas 公司, 批号 05061482190), 仪器为 Cobas6000 型生化分析仪 (罗氏)。H₂S 采用比色法试剂盒测定 (武汉 Elabscience 公司, 批号 E-BC-K894-M) 检测, 按照说明书完成检测步骤后, 使用 Varioskan LUX 型酶标仪 (美国 Thermo Fisher 公司) 在 680 nm 处测定 A。

(7) 安全性指标。血压、血常规 (白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板)、肝功能 (天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶)、肾功能 (肌酐、尿素、尿酸)、电解质 (钾、钠、氯)、空腹葡萄糖。

1.9 样本量计算 基于欧洲药品管理局 (EMA) 指南推荐的探索性研究样本量范围^[17], 选取每组 26 例的经验性安全样本量。按照观察组和对照组 1:1, 设定脱落率为 20%, 各组目标样本量 $n_1=n_2=32$ 例受试者, 两组目标样本总量为 64 例受试者, 此样本量可以提供足够的安全性信息, 实现伤害最小化。

1.10 数据统计方法 使用 SPSS 24.0 统计软件对数据进行统计学分析, 定量资料近似符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 偏态分布的采用秩和检验, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 无序分类资料采用卡方检

验; 等级资料采用秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

1.11 伦理与注册 本研究经南京中医药大学附属无锡医院伦理委员会审核批准, 伦理审查批件号 YJS2021121307。本研究于国家全民健康保障信息平台医学研究登记备案信息系统登记备案, 备案编号 MR-32-23-027720。研究于国际传统医学临床试验注册平台 (ITMCTR, <http://itmctr.ccebtem.org.cn/>) 完成注册 (注册号 ITMCTR2026000481)。

2 结果

2.1 研究完成情况 研究过程中, 对照组和观察组各脱落 2 例, 其中对照组 2 例未参加后续随访评估被排除, 观察组 1 例因口服中成药被排除, 1 例因未按照疗程服用中药被排除, 最终对照组和观察组各纳入患者 30 例。在整个治疗过程中, 两组均未出现血压、血常规、肝肾功能等指标的异常, 且未观察到任何与药物相关的不良事件。研究流程见增强出版附加材料。

2.2 两组患者基线资料比较 进行用药干预前, 分别对两组患者的性别、年龄、冠心病病程、基础疾病 (有无高血压、糖尿病、房颤史)、安全性指标 (血常规、肝肾功能、电解质、空腹血糖) 进行比较发现, 两组患者的一般情况差异无统计学意义, 患者的基线具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 (n=30)

Table 1 Comparison of baseline data between two groups of patients (n=30)

组别	一般情况			既往史/例 (%)			实验室检查
	年龄($\bar{x}\pm s$) /岁	性别 /男/女	冠心病病程 ($\bar{x}\pm s$)/年	高血压	糖尿病	心房颤动	白细胞计数($\bar{x}\pm s$) ($\times 10^9$)/个/L
对照组	74.30±11.23	10/20	6.17±2.10	23(76.67)	15(50.00)	13(43.33)	6.28±1.73
观察组	75.80±10.29	11/19	5.83±1.97	23(76.67)	9(30.00)	9(30.00)	6.20±1.69
实验室检查($\bar{x}\pm s$)							
组别	红细胞计数 ($\times 10^{12}$)/个/L	血红蛋白计数 /g·L ⁻¹	血小板计数 ($\times 10^9$)/个/L	丙氨酸氨基转移酶 /U·L ⁻¹	天冬氨酸氨基转移酶 /U·L ⁻¹	血清白蛋白/g·L ⁻¹	尿素/mmol·L ⁻¹
对照组	3.99±0.63	121.40±23.51	183.43±73.62	18.57±10.91	24.28±10.60	36.61±3.83	9.14±4.15
观察组	4.19±0.63	123.31±21.42	192.10±77.90	20.28±12.22	23.31±7.80	36.26±3.62	8.66±3.05
实验室检查($\bar{x}\pm s$)							
组别	肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	尿酸/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	钾/mmol·L ⁻¹	钠/mmol·L ⁻¹	氯/mmol·L ⁻¹	空腹血糖/mmol·L ⁻¹	
对照组	89.95±24.24	398.20±148.76	4.19±0.55	139.15±3.43	104.1±3.37	6.18±1.42	
观察组	90.32±21.12	450.30±145.75	4.07±0.53	138.59±3.45	103.43±4.37	6.25±2.28	

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 与本组治疗前比较, 治疗后两组患者的中医证候积分均显著降低 (P<0.01), 与对照组治疗后比较, 观察组中医证候积分降低更明显 (P<0.05)。见表 2。

2.4 两组患者中医证候积分疗效比较 治疗后对照组患者总有效率为 60% (18/30), 对照组患者总有效率为 90% (27/30), 观察组总有效率显著高于对照组 ($\chi^2=7.20, P<0.01$)。见表 3。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	15.17±3.51	10.97±3.87 ¹⁾
观察组	15.57±3.23	8.60±2.06 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表4-表7同)

表3 治疗后两组患者中医证候积分疗效比较

Table 3 Comparison of therapeutic effects based on TCM syndrome scores between two groups of patients after treatment

组别	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	加重 /例(%)	总有效率/%
对照组	0(0)	18(60.00)	11(36.67)	1(3.33)	60.00
观察组	2(6.67)	25(83.33)	3(10.00)	0(0)	90.00 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.01$

2.5 两组患者治疗前后明尼苏达HF生活质量评分比较 与本组治疗前比较,两组患者的明尼苏达HF生活质量评分都显著降低($P<0.01$),与对照组治疗后比较,观察组患者的评分降低更明显($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后明尼苏达HF生活质量评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 4 Comparison of Minnesota heart failure quality of life score between two groups of patients before after treatment ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	32.77±6.68	28.03±6.20 ¹⁾
观察组	32.57±7.72	23.93±5.88 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后心功能比较

2.6.1 LVEF 与本组治疗前比较,治疗后两组患者的LVEF均显著提高($P<0.01$),与对照组治疗后比较,观察组患者的LVEF升高更明显($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后LVEF比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 5 Comparison of LVEF between two groups of patients before after treatment ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
观察组	43.10±8.16	52.60±7.97 ¹⁾
对照组	44.70±7.24	47.97±9.13 ^{1,2)}

2.6.2 NT-proBNP 与本组治疗前比较,两组患者的NT-proBNP水平均显著降低($P<0.01$),与对照组治疗后比较,观察组患者的NT-proBNP降低更明显

($P<0.05$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后NT-proBNP水平比较 [$M(P_{25}, P_{75}), n=30$]

Table 6 Comparison of NT-proBNP levels between two groups of patients before after treatment [$M(P_{25}, P_{75}), n=30$]

组别	治疗前	治疗后
对照组	4 670.00(1 765.00, 8 230.00)	3 740.00(1 042.00, 5 902.00) ¹⁾
观察组	5 430.00(1 725.00, 8 333.25)	1 716.00(1 048.75, 3 548.25) ^{1,2)}

2.6.3 6MWT 与本组治疗前比较,两组患者的6MWT都有显著提高($P<0.01$),与对照组治疗后比较,观察组患者的6MWT升高更明显($P<0.05$)。见表7。

表7 两组患者治疗前后6MWT水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 7 Comparison of 6MWT between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	272.00±61.59	323.87±53.95 ¹⁾
观察组	259.60±53.71	365.93±45.18 ^{1,2)}

2.6.4 NYHA心功能分级 经治疗后,观察组患者NYHA心功能分级改善的总有效率为90.00%(27/30),对照组的总有效率83.33%(25/30),观察组总有效率高于对照组,但差异无统计学意义。见表8。

表8 两组患者治疗前后NYHA心功能分级疗效比较

Table 8 Comparison of clinical efficacy on NYHA functional class between two groups before and after treatment

组别	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	加重 /例(%)	总有效率/%
对照组	3(10.00)	22(73.33)	5(16.67)	0	83.33
观察组	2(6.67)	25(83.33)	3(10.00)	0	90.00

2.7 两组患者治疗前后血清H₂S、Ca²⁺水平比较

与本组治疗前比较,两组患者的血清H₂S、Ca²⁺均显著升高($P<0.05, P<0.01$),与对照组治疗后比较,观察组患者的血清H₂S、Ca²⁺升高更明显($P<0.05, P<0.01$)。见表9、表10。

表9 两组患者治疗前后H₂S水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 9 Comparison of H₂S levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	治疗前	治疗后
对照组	15.71±10.99	18.93±9.55 ¹⁾
观察组	14.01±7.83	25.09±8.20 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.01$

表10 两组患者治疗前后Ca²⁺水平比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 10 Comparison of Ca²⁺ levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, n=30$) mmol·L⁻¹

组别	治疗前	治疗后
对照组	2.22±0.11	2.25±0.10 ¹⁾
观察组	2.20±0.09	2.30±0.07 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P<0.05;与对照组治疗后比较²⁾P<0.05

3 讨论

ICM是引起HF最常见的原因,大约2/3的慢性HF由ICM引起,并且与非缺血性HF相比,ICM预后更差^[1]。ICM特征性的病理改变是心肌顿抑、冬眠和瘢痕。冠脉血流减少导致心肌肌丝对钙的敏感性降低,功能部分被抑制或功能延迟恢复,若恢复血流量或降低心脏耗氧则可以恢复全部或部分心肌的收缩力,若心肌收缩力不能恢复,则进一步失去活性,形成纤维化瘢痕^[2]。目前常用的治疗ICM的药物有肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、 β 受体阻滞剂,盐皮质激素受体拮抗剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂等^[1],Ca²⁺增敏剂左西孟旦因其特别的作用机制而成为了ICM急性发作期的首选药物,但其仍不适用于缓解期和非晚期的ICM^[5],因此寻找适用范围更广、安全性更高的调控Ca²⁺的药物尤其重要。

中医是治疗ICM的重要手段。ICM在中医学中属于“胸痹心痛”“心水”“心胀”等范畴。心肌缺血日久,耗伤心气,无力推动血行而致心脉痹阻,心体受损,气虚血瘀又阻碍阴液的生成和疏布,则可见阴虚^[18-19]。因此,陆曙教授认为治疗ICM应当从益气养心、活血化瘀入手。参芪养心汤以金代张元素《医学启源》中记载的经典名方——生脉散为祖方,取其“补气而使血道充盈,脉气以复”之意,除太子参、麦冬、五味子外,方中重用黄芪益气升阳,加丹参活血化瘀、滋养心营,白芍养血滋阴、解痉和营,佐以甘草益气养心复脉,全方共奏益气养阴,活血养心之功,治疗HF有良好的功效^[8]。

课题组前期研究发现,在ICM中显著富集的生物途径包括心肌收缩、氧化磷酸化等,与钙信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路密切相关^[11],上述信号通路都参与H₂S在心血管疾病中的调控作用^[20]。H₂S供体硫氢化钠(NaHS)可增加心肌肌质网Ca²⁺-ATP酶(SERCA_{2a})

介导的肌质网Ca²⁺再摄取能力^[21]。PI3K/Akt信号通路介导H₂S增加内皮细胞增殖和迁移诱导血管生成^[22]。内源性H₂S通过抑制MAPK/硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)级联来减轻内皮功能障碍,改善心脏血供^[23]。H₂S还通过下调JAK/STAT信号通路,从而抑制氧化应激炎症反应和细胞凋亡,改善心肌纤维化^[24]。由此可见H₂S对Ca²⁺的调控和对改善心功能都有着重要的作用。通过文献调研发现,参芪养心汤中的药物如黄芪、麦冬、五味子、丹参、芍药等都对H₂S和Ca²⁺有调控作用^[9,25],并且基于课题组的前期研究,参芪养心汤君药黄芪的主要成分黄芪甲苷可以促进大鼠原代心肌细胞中SERCA_{2a}对胞质Ca²⁺的摄取,从而缓解心肌细胞钙超载^[10]。为进一步探究参芪养心汤对H₂S和Ca²⁺在ICM中的影响,本研究检测了ICM患者血清H₂S和Ca²⁺浓度,发现参芪养心汤可以明显提高患者血清中H₂S和Ca²⁺浓度,提示参芪养心汤治疗ICM的机制可能与调控H₂S和Ca²⁺浓度相关。

现代研究表明,人体中存在3种重要的气体信号分子:H₂S、一氧化碳(CO)、一氧化氮(NO)。对于CO和NO在心血管疾病中的作用,现已有了较为明确的认识,但是对于H₂S的作用机制尚未得到很好的证实^[21]。H₂S以半胱氨酸为前体在酶作用下生成,或在血液中由铁催化生成。生理状态下,H₂S以HS形式存在,缺氧导致机体呈酸性环境,H₂S则以气体形式在体内扩散^[8]。临床研究表明,患者血清H₂S含量与冠状动脉狭窄严重程度呈负相关^[26],并且与健康人相比,HF患者血清中的H₂S也显著降低^[27]。H₂S通过调控心肌细胞Ca²⁺通道从而改善衰竭心脏的收缩功能。研究表明,H₂S可以抑制L型钙通道电流CaV1.2,从而抑制血清Ca²⁺内流至心肌细胞内,防止钙超载^[28]。由此可见,H₂S对缺血损伤的心脏有重要的保护作用。心肌细胞的兴奋-收缩耦联由以下连续的过程构成:动作电位导致膜去极化,随后L型钙通道CaV1.2激活,导致细胞外Ca²⁺快速内流,介导2型ryanodine受体(RyR 2)激活,随后肌浆网(SR)释放Ca²⁺,Ca²⁺与肌钙蛋白C结合,引起肌钙蛋白和原肌球蛋白构象变化,肌丝滑行,引起肌节缩短,导致心肌收缩^[29]。心肌细胞舒张时,Ca²⁺则由SERCA_{2a}摄取至SR,线粒体钙单向转运体(MCU)转运到线粒体中,或通过钠-钙交换器(NCX)转运到心肌细胞外^[29]。研究表明,H₂S通过促进NCX的作用,使Ca²⁺更多地转运至细胞外^[30]。上述研究提示,参芪养心汤改善ICM衰竭心脏的作

用可能与提高H₂S浓度,调节H₂S对Ca²⁺通道的作用,改善心肌对Ca²⁺的转运,缓解心肌钙超载有关。

综上所述,参芪养心汤联合西医常规治疗能明显改善气阴两虚血瘀证ICM患者的临床症状和体征,提高患者的生活质量和运动耐量,其作用机制可能与调控血清H₂S浓度和调节心肌钙循环有关。但本研究样本量小,其结果存在一定的局限性,后期将开展更大规模的随机、对照、多中心临床试验,同时完善细胞、动物实验,检测H₂S对心肌细胞Ca²⁺通道与钙离子分布的影响,进一步验证参芪养心汤治疗ICM的疗效与机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 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. 缺血性心肌病血运重建专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2025, 53(4): 343-355.
Chinese Society of Cardiology Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Expert consensus on revascularization in ischemic cardiomyopathy [J]. Chin J Cardiol, 2025, 53(4): 343-355.

[2] PASTENA P, FRYE J T, HO C, et al. Ischemic cardiomyopathy: Epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options [J]. Heart Fail Rev, 2024, 29(1): 287-299.

[3] ZHANG Z H, MENG F Q, HOU X F, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of ischemic and non-ischemic cardiomyopathy [J]. Indian Heart J, 2020, 72(2): 93-100.

[4] BRAUNWALD E. Heart failure [J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(1): 1-20.

[5] 陈牧雷,董蔚,李广平,等. 针对晚期心力衰竭患者应规范使用正性肌力药物——《欧洲心脏病学会心力衰竭协会临床专家共识》解读[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(8): 882-886.
CHEN M L, DONG W, LI G P, et al. Interpretation of *Inotropic therapy in patients with advanced heart failure: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* [J]. Chin Circ J, 2023, 38(8): 882-886.

[6] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275.
Chinese Society of Cardiology Chinese Medical Association, Chinese College of Cardiovascular Physician, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2024 [J]. Chin J Cardiol, 2024, 52(3): 235-275.

[7] 候中豪,贾炜豪,闫中敏,等. 基于气血络脉心体系探讨缺血性心肌病心力衰竭 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(19):

140-144.
HOU Z H, JIA W H, YAN Z M, et al. Study on ischemic cardiomyopathy and heart failure based on system of Qi, blood collaterals and heart [J]. Chin Med Rep, 2024, 21(19): 140-144.

[8] 陆曙. 陆曙效方治验——参芪养心汤 [J]. 江苏中医药, 2022, 54(1): 14-15.
LU S. LU Shu's experience of effective prescriptions: Shenqi Yangxin decoction [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2022, 54(1): 14-15.

[9] 魏靖恒,石晓路,杨威,等. 生脉散调控气阴两虚型心律失常的心脏重构机制探析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 248-259.
WEI J S, SHI X L, YANG W, et al. Mechanism of Shengmaisan regulating cardiac remodeling of arrhythmias with deficiency of qi and yin [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(4): 248-259.

[10] 陆曙,张寄南,杨笛,等. 黄芪总皂甙影响病毒感染心肌细胞肌浆网钙泵活力及其基因表达 [J]. 中华医学杂志, 2000, 80(12): 953-954.
LU S, ZHANG J N, YANG D, et al. Astragaloside affects the activity of calcium pumps in the sarcoplasmic reticulum of cardiomyocytes infected by viruses and their gene expression [J]. Chin Med J, 2000, 80(12): 953-954.

[11] 张帅,林建秀,张卓珺,等. 缺血性心肌病的关键基因鉴定及中药预测 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(10): 139-151.
ZHANG S, LIN J X, ZHANG Z Z, et al. Identification of key genes and prediction of traditional Chinese medicine drugs for ischemic cardiomyopathy [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2024, 40(10): 139-151.

[12] SHAO M J, ZHUO C J, JIANG R H, et al. Protective effect of hydrogen sulphide against myocardial hypertrophy in mice [J]. Oncotarget, 2017, 8(14): 22344-22352.

[13] KING A L, POLHEMUS D J, BHUSHAN S, et al. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(8): 3182-3187.

[14] WATTS M, KOLLURU G K, DHERANGE P, et al. Decreased bioavailability of hydrogen sulfide links vascular endothelium and atrial remodeling in atrial fibrillation [J]. Redox Biol, 2021, 38: 101817.

[15] 中华中医药学会. 中医内科临床诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019.
China Association of Chinese Medicine. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of internal diseases in TCM [M]. Beijing: China Press of Chinese Medicine, 2019.

[16] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
ZHENG X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine [M]. China Medical Science and Technology Press, 2002.

[17] Committee for Medicinal Products for Human Use EMA.

- Guideline on clinical trials in small populations [EB/OL]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf.
- [18] 孙梓宜,姚魁武,王子涵,等. 升解通瘀汤对缺血性心肌病致慢性心力衰竭气虚血瘀证患者尿液代谢组学的影响[J]. 中医杂志,2023,64(7):692-701.
- SUN Z Y, YAO K W, WANG Z H, et al. Effect of Shengjie Tongyu decoction on urine metabolomics in patients with ischemic cardiomyopathy-induced chronic heart failure and Qi deficiency and blood stasis syndrome [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(7): 692-701.
- [19] 黎鹏程,卢丽丽,胡秀清,等. 基于“血不利则为水”论治冠心病心力衰竭[J]. 中华中医药杂志,2020,35(4):1872-1875.
- LI P C, LU L L, HU X Q, et al. Treatment of heart failure caused by coronary heart disease based on the theory of "unsmooth blood circulation results in water retention" [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(4): 1872-1875.
- [20] KOLLURU G K, SHACKELFORD R E, SHEN X, et al. Sulfide regulation of cardiovascular function in health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(2): 109-125.
- [21] MEDINA-TEROL G J, CHIMAL L, HUERTA DE LA CRUZ S, et al. H₂S treatment reverts cardiac hypertrophy and increases SERCA2a activity but does not fully restore cardiac Ca²⁺ handling in hypertensive rats [J]. *Cell Calcium*, 2025, 128: 103015.
- [22] CAI W J, WANG M J, MOORE P K, et al. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76(1): 29-40.
- [23] TIAN D Y, DONG J H, JIN S, et al. Endogenous hydrogen sulfide-mediated MAPK inhibition preserves endothelial function through TXNIP signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 110: 291-299.
- [24] LIU M J, LI Y, LIANG B, et al. Hydrogen sulfide attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats through the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (4) : 1867-1876.
- [25] 陈聪,成细华,任婷,等. 加味丹参饮作用内源性H₂S合成途径保护心肌缺血/再灌注损伤的实验研究[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(10):1183-1188.
- CHEN C, CHENG X H, REN T, et al. Experimental study on effects of Jiawei Danshen decoction on endogenous H₂S synthesis pathway to protect myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Hunan Univ Tradit Chin Med*, 2019, 39 (10) : 1183-1188.
- [26] 江海龙,吴宏超,李志梁,等. 冠心病患者血浆中新型气体信号分子硫化氢的变化[J]. 第一军医大学学报,2005,25(8):951-954.
- JIANG H L, WU H C, LI Z L, et al. Changes of the new gaseous transmitter HS in patients with coronary heart disease [J]. *Acad J First Med Coll PLA*, 2005, 25(8): 951-954.
- [27] POLHEMUS D J, CALVERT J W, BUTLER J, et al. The cardioprotective actions of hydrogen sulfide in acute myocardial infarction and heart failure [J]. *Scientifica (Cairo)*, 2014, 2014: 768607.
- [28] SUN Y G, CAO Y X, WANG W W, et al. Hydrogen sulphide is an inhibitor of L-type calcium channels and mechanical contraction in rat cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(4): 632-641.
- [29] REDEL-TRAUB G, MARX S O, MARKS A R. Targeting calcium regulation for heart failure and arrhythmia therapeutics: A critical review [J]. *Circulation*, 2025, 152 (13): 957-970.
- [30] BAI X P, IHARA E, HIRANO K, et al. Endogenous hydrogen sulfide contributes to tone generation in porcine lower esophageal sphincter via Na⁺/Ca²⁺ exchanger [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 5(3): 209-221.

[责任编辑 王鑫]