

生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗风湿性心脏病瓣膜置换术后持续性房颤患者的疗效及机制

韦艳*, 郑海军, 晋辉, 孙亚超
(焦作市人民医院, 河南 焦作 454000)

[摘要] **目的:**观察生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减对风心病瓣膜置换术后持续性房颤阳虚血瘀证患者的疗效及其对心脏结构、细胞黏附分子及炎性因子的影响。**方法:**选取风心病瓣膜置换术后持续性房颤阳虚血瘀证患者126例,随机分为观察组和对照组,各63例。在综合治疗基础上,对照组给予胺碘酮治疗。观察组在对照组治疗基础上给予生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减口服。疗程10周。比较2组患者的临床疗效、心脏结构[左房舒张末期直径(LAD),右房内径(RAD),右室内径(RVD),左室舒张末期径(LVEDD),左室射血分数(LVEF)],血小板(PLT)计数,纤维蛋白原(FIB)水平,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆细胞黏附分子(s-ICAM-1, s-VCAM-1),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9和金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)水平变化。**结果:**观察组临床总有效率88.9%,明显高于对照组的73.0%($\chi^2 = 5.147, P < 0.05$)。观察组窦律维持率73.7%,明显高于对照组的42.1%($\chi^2 = 5.644, P < 0.05$)。治疗后,观察组LAD, RAD, RVD, LVEDD, LVEF明显优于本组治疗前及对照组治疗后($P < 0.05$)。观察组治疗后PLT, FIB, s-ICAM-1, s-VCAM-1水平明显低于本组治疗前及对照组治疗后($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者TGF- β_1 , MMP-2, MMP-9较本组治疗前明显降低, TIMP-2水平较治疗前明显升高($P < 0.05$),且观察组治疗后上述指标明显优于对照组治疗后($P < 0.05$)。2组患者治疗期间均未出现严重不良反应。**结论:**生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减可有效维持风湿性心脏病瓣膜置换术后房颤阳虚血瘀证患者的转复率,改善心肌重构及心功能,其机制可能通过降低炎症因子及细胞黏附分子水平,减轻心肌纤维化,进一步改善心肌重构有关。

[关键词] 风湿性心脏病; 生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减; 房颤; 细胞黏附分子

[中图分类号] R22;R24;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0164-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181030

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1014.005.html>

[网络出版时间] 2018-03-09 10:49

Efficacy and Mechanism of Shengmaisan and Guizhi Gancao Longgu Muli Tang on Patients of Rheumatic Heart Disease with Persistent Atrial Fibrillation After Rheumatic Valve Replacement

WEI Yan*, ZHENG Hai-jun, JIN Hui, SUN Ya-chao
(The People's Hospital of Jiaozuo City, Jiaozuo 454000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Shengmaisan and Guizhi Gancao Longgu Muli Tang on patients of rheumatic heart disease with persistent atrial fibrillation after rheumatic valve replacement, and its effect on the cardiac structure and inflammatory factors. **Method:** A total of 126 patients with rheumatic heart disease with persistent atrial fibrillation after rheumatic valve replacement were randomly divided into observation group and control group (63 cases in each group). In addition to the comprehensive treatment, the control group was also treated with amiodarone; and the observation group was also treated with Shengmaisan and Guizhi Gancao Longgu

[收稿日期] 20170908(018)

[基金项目] 河南省科学技术基金项目(20160702)

[通信作者] * 韦艳, 主治医师, 从事心内科疾病研究, E-mail: weiyannfr119@163.com

Muli Tang in addition to the therapy of control group. The course of treatment was 10 weeks. Left ventricular end diastolic diameter (LAD), right atrial diameter (RAD), right ventricular internal diameter (RVD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular ejection fraction and PLT counts and FIB levels were detected; and cell adhesion factor (S-ICAM-1, s-VCAM-1), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), plasma matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Result: The total effective rate was 88.9% in the observation group, which was significantly higher than that in the control group (73.0%, $\chi^2 = 5.147$, $P < 0.05$). The retention rate of sinus rhythm in the observation group was 73.7%, which was significantly higher than that in the control group (42.1%, $\chi^2 = 5.644$, $P < 0.05$). After treatment, LAD, RAD, RVD, LVEDD and LVEF were significantly better in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of PLT, FIB, s-ICAM-1 and s-VCAM-1 in the observation group were significantly lower than those before treatment and the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β_1 , MMP-2 and MMP-9 in the observation group were significantly lower, the level of TIMP-2 was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes were significantly better than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). No serious adverse events were observed in the two groups during treatment.

Conclusion: Shengmaisan and Guizhi Gancao Longgu Muli Tang can effectively maintain the conversion rate of patients of rheumatic heart disease with persistent atrial fibrillation after rheumatic valve replacement, and improve myocardial remodeling and cardiac function. Its mechanism may further improve myocardial remodeling by reducing the levels of inflammatory factors and cell adhesion factors and the myocardial fibrosis.

[**Key words**] rheumatic heart disease; Shengmaisan and Guizhi Gancao Longgu Muli Tang; atrial fibrillation; cell adhesion molecule

心房颤动(房颤)是临床较为常见的心律失常之一,发病率和病死率均较高。风湿性心脏病是导致心房颤动发生的独立危险因素^[1],行二尖瓣置换术后的风心病患者持续性房颤的发生率高达93.9%,而仅6.1%的患者可自行转复成窦性心律。由于房颤的持续存在,可进一步加重患者的血流动力学,导致血栓栓塞^[2]、心衰^[3]等并发症,严重降低患者生活质量。因此,如何有效维持风湿性心脏病持续性心房颤动转复后的窦性心律,预防房颤的复发具有重要意义。目前,临床多采用胺碘酮进行房颤复率后窦性心律维持治疗的主要手段^[4-5],疗效一般,若患者风湿存在明显活动时可诱发致命性的心律失常^[6-7],不良反应较多,且未降低总病死率,临床应用效果并不理想。传统中医药学在治疗心脏病方面显示出了较为突出的优势。风湿性心脏病心房颤动可归属于中医学的“心悸”范畴^[8],本课题组认为阳气亏虚,瘀血阻络是其病机的本质^[9],风湿之邪是其致病的外因。因此,祛风除湿、温阳通脉、养心定悸是其主要治则。生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减^[10]方中人参、黄芪、麦冬、五味子、丹参等药物共同应用正切合了该病的病机,临床应用治疗风心病房颤患者多年,疗效明显,但其具体机制尚不

清楚。本研究通过观察生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减对风心病瓣膜置换术后持续性房颤(阳虚血瘀型)患者心脏结构、细胞黏附分子、炎症因子的影响,旨在探讨其治疗风湿性心脏病心房颤动的疗效及其可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2015年1月于焦作市人民医院心内科住院治疗的风湿性心脏病瓣膜置换术后持续性房颤患者126例,其中,男75例,女51例,年龄30~64岁,平均(47.5±9.6)岁。采用随机数字表法将126例患者随机分为对照组和观察组,每组各63例。对照组男34例,女29例,年龄(47.3±9.3)岁,体质量(54.6±4.2)kg,心功能分级Ⅱ级26例,Ⅲ级37例。观察组男31例,女32例;年龄(47.7±9.1)岁;体质量(54.2±5.1)kg;心功能分级Ⅱ级28例,Ⅲ级35例。2组患者在基本资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究已获得焦作市人民医院医学伦理委员会同意开展,编号(2013)伦审第022号。所有患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。本研究所有患者均完成整个研究过程,中间无脱落病例。

1.2 诊断标准 西医诊断标准,①均确诊为风湿性

心脏瓣膜病变患者;②均符合2006年《ACC/AHA/ESC更新心房颤动治疗指南》^[11]持续性房颤诊断标准,房颤持续时间>7d且<1年,或持续时间<7d但需药物复律或直流电复律者。

中医诊断标准,依据《中药新药临床研究指导原则》^[12]中关于阳虚血瘀型“心悸”的诊断标准,主证为心悸,胸痛,身寒肢冷,气短,疲倦乏力;次证为尿量减少,颜面肢体浮肿,口干咳嗽,面色晦黯,自汗盗汗;舌脉,舌淡紫或紫黯,体胖大,脉弱、沉涩结代等。

1.3 纳入标准 ①均依据西医诊断标准确诊为风湿性心脏瓣膜病变患者,并给予体外循环下瓣膜置换术(二尖瓣置换77例,二尖瓣及主动脉瓣置换43例,主动脉瓣置换6例);②术后(6~8周)出现持续性房颤,时间>7d;③均参照上述中医诊断标准确诊为“心悸”病的阳虚血瘀型;④年龄≥18岁;⑤术前不伴有其他心律失常病史;⑥术后均保持稳定的血流动力学状态,收缩压>100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肺毛细血管楔嵌压<15 mmHg,心脏指数>2.5 L·min⁻¹·m⁻²;⑦参照美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级均≤Ⅲ级。

1.4 排除标准 ①永久性房颤患者;②存在心功能不全且需要长期服用地高辛治疗患者;③近半年内曾有心肌梗死、心绞痛或心力衰竭或有心脏手术史患者;④经超声心动图检查结果显示左心房内径(LAD)≥60 mm;⑤患有严重的甲状腺、肺、肝、肾脏等脏器疾病患者;⑥对厄贝沙坦、胺碘酮等抗心律失常药物过敏史患者。

1.5 治疗方法 常规治疗,所有患者嘱其注意休息,低盐低脂饮食,瓣膜置换术后当天开始给予阿司匹林肠溶片(德国拜耳公司,进口药物许可证号J20130078)治疗,100 mg/次,口服,日1次,以抗血小板聚集治疗;并给予华发林钠片(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021314),2.5 mg·d⁻¹,每日1次,口服,连续运用3d后调整药物剂量,使国际标准化比值(INR)维持在2.0~2.5,以抗凝治疗。在常规治疗基础上,所有患者均给予胺碘酮注射液(法国赛诺菲制药公司,国药准字H20120496)600 mg/次,静脉滴注,每日1次,连续运用10d后停止输注。在静脉用药第3d开始给予胺碘酮200 mg,口服,每日2次,服用1周后,可逐渐减少剂量,改为200 mg,每日1次,连用1周后,依次持续减少剂量,直至达到最小维持剂量,即100 mg,每日1次。连续治疗10周为1个疗程。在此基础上,对照组给予

稳心颗粒(山东步长制药股份有限公司,国药准字Z10950026)治疗,1袋/次,每日3次,口服。观察组给予生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减水煎服,本方中所用中药材均由焦作市人民医院中药房提供,并由李晓兰副主任中药师鉴定。方剂组成:人参9g,黄芪30g,麦冬15g,五味子10g,丹参15g,川芎12g,酸枣仁15g,龙骨20g,牡蛎20g,桂枝10g,炙甘草6g。每日1剂,采用水300 mL浸泡中药材25~30 min,煎煮20 min,滤出煎液250 mL,再加入水200 mL,煮沸后15 min,滤出煎液150 mL,将2次的中药液混匀后,分早晚2次口服。连续治疗10周为1个疗程。治疗期间注意观察患者的心率、血压、肝肾功能等指标的变化;并每周复查1次心电图,注意心电图的动态变化,监测凝血指标,根据患者是否存在出血倾向及INR调整华法林用量。1个疗程后比较两组临床疗效。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 依据《ACC/AHA/ESC更新心房颤动治疗指南》^[11]中的疗效标准进行疗效评价。心脏瓣膜置换术后,经心电图检查显示心房颤动,若发作时间>15 min,或每次发作<15 min,但24 h内发作>2次,可诊断为心房颤动。疗效评价标准,经治疗后,房颤完全转复为窦性心律,且未再出现视为显效;经治疗后,房颤发作频率减少超过60%,且持续性房颤转变为阵发性房颤,或频发转为多发,多发转为偶发视为有效;经治疗后,房颤无明显变化视为无效。以显效及有效例数计算临床总有效率。

1.6.2 心脏结构 采用美国惠普IE33型彩色多普勒超声检测仪分别于2组患者治疗前后检测患者的心功能指标变化,包括左房舒张末期直径(LAD),右房内径(RAD),右室内径(RVD),左室舒张末期内径(LVEDD),左室射血分数(LVEF)。

1.6.3 血小板(PLT)计数,纤维蛋白原(FIB)及黏附因子水平 采集患者空腹肘静脉,测定血常规及FIB水平,以酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆黏附因子(s-ICAM-1,s-VCAM-1)水平,试剂盒购自武汉博士德生物有限公司,批号分别为140901,131211。

1.6.4 转化生长因子-β₁(TGF-β₁),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),MMP-9和金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)水平变化 采用ELISA法检测2组患者血清TGF-β₁,MMP-2,MMP-9和TIMP-2的水平变化,试剂盒购自武汉博士德生物有限公司,批号分别为130802,131019,140711。

1.6.5 窦律维持情况 治疗后,连续随访患者 1 年,若期间经心电图证实出现房颤或心房扑动并持续 10 min 以上视为房颤复发。统计并比较 2 组患者 1 年内的窦律维持率。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,同组干预前后均数比较采用配对 t 检验。率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率明显高于对照组 ($\chi^2 = 5.147, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床总有效率比较

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	4	42	17	73.0
观察	9	47	7	88.9 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 2 组患者治疗前后心脏结构变化比较 与本组治疗前比较,治疗后两组的 LAD, RAD, RVD, LVEDD 均明显降低, LVEF 明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组 LAD, RAD, RVD, LVEDD 水平明显降低, LVEF 明显升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后心脏结构变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

组别	时间	LAD/mm	RAD/mm	RVD/mm	LVEDD/mm	LVEF/%
对照	治疗前	58.1 ± 6.2	41.8 ± 5.3	37.2 ± 4.6	55.9 ± 5.5	46.3 ± 7.2
	治疗后	53.4 ± 5.9 ¹⁾	38.7 ± 5.6 ¹⁾	35.3 ± 5.1 ¹⁾	53.5 ± 4.1 ¹⁾	50.2 ± 8.3 ¹⁾
观察	治疗前	57.6 ± 7.4	42.1 ± 5.2	36.9 ± 5.3	55.7 ± 5.2	47.1 ± 8.1
	治疗后	48.7 ± 5.2 ^{1,2)}	36.2 ± 3.7 ^{1,2)}	33.2 ± 4.3 ^{1,2)}	51.2 ± 4.3 ^{1,2)}	54.9 ± 8.9 ^{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⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者血 PLT, FIB 及黏附因子水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患者 PLT, FIB, s-ICAM-1, s-VCAM-1 水平均显著降低 ($P < 0.01$)。

治疗后与对照组比较,观察组患者 PLT, FIB, s-ICAM-1, s-VCAM-1 水平均显著降低 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后血 PLT, FIB 及黏附因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

组别	时间	PLT/($\times 10^9$)个/L	FIB/ $g \cdot L^{-1}$	s-ICAM-1/ $\mu g \cdot L^{-1}$	s-VCAM-1/ $\mu g \cdot L^{-1}$
对照	治疗前	197.2 ± 21.3	3.9 ± 1.2	712.6 ± 69.7	1 527.9 ± 271.8
	治疗后	185.9 ± 27.6 ¹⁾	2.7 ± 1.6 ¹⁾	635.7 ± 71.2 ¹⁾	1 316.8 ± 236.5 ¹⁾
观察	治疗前	195.3 ± 23.9	3.8 ± 1.5	729.3 ± 78.1	1 572.5 ± 265.1
	治疗后	163.5 ± 21.8 ^{1,2)}	2.3 ± 0.9 ^{1,2)}	564.9 ± 68.3 ^{1,2)}	1 167.8 ± 176.5 ^{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 4 同)。

2.4 2 组患者治疗前后 TGF- β_1 , MMP-2, MMP-9 和 TIMP-2 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后观察组患者 TGF- β_1 , MMP-2, MMP-9 显著降低, TIMP-2 水平显著升高 ($P < 0.01$)。治疗后与对照组比较,观察组 TGF- β_1 , MMP-2, MMP-9 显著降低, TIMP-2 水平显著升高 ($P < 0.01$)。见表 4。

观察组的窦律维持率为 71.4% 明显高于对照组的 50.8% ($\chi^2 = 5.644, P < 0.05$)。

2.5 2 组患者窦律维持率比较 治疗后,所有患者均连续随访 12 个月,中间无脱落病例。观察组窦律维持例数为 45 例,对照组窦律维持例数为 32 例。

2.6 2 组患者药物不良反应情况比较 2 组患者治疗期间均未出现心动过缓, Q-T 间期延长及其他严重不良反应,顺利完成整个治疗过程。

3 讨论

风湿性心脏病患者在给予瓣膜置换术后,由于病理状态的改善、各房室压力的恢复、血流动力学趋于正常,若患者术前存在房颤可逐渐恢复窦律。但

表 4 2 组患者治疗前后 TGF-β₁, MMP-2, MMP-9 和 TIMP-2 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 63$)

Table 4 Comparison of TGF-β₁, MMP-2, MMP-9, TIMP-2 levels in patients of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 63$) μg·L⁻¹

组别	时间	TGF-β ₁	MMP-2	MMP-9	TIMP-2
对照	治疗前	209.5 ± 51.7	15.3 ± 4.1	129.6 ± 27.3	8.4 ± 2.7
	治疗后	193.9 ± 54.8	13.5 ± 3.7	121.9 ± 21.8	9.6 ± 2.9
观察	治疗前	203.1 ± 53.6	15.1 ± 3.7	126.5 ± 23.7	8.2 ± 2.1
	治疗后	156.4 ± 51.2 ^{1,2)}	10.2 ± 3.9 ^{1,2)}	105.3 ± 18.2 ^{1,2)}	11.5 ± 2.6 ^{1,2)}

由于风湿病的病因并未从根本上解除,其对心房心室的病理损害仍存在,心肌组织可发生重构,如左心房内径、左室舒张末期内径等指标的改变,心肌重构可进一步导致电生理的重构,出现心房肌的传导速度减慢,有效不应期缩短等,使得术后自动转复的房颤极易复发,并进一步导致心功能的下降。据报道,约 25% ~ 50% 的转复成功的房颤患者可在 1 个月内复发,1 年内复发率更高达 70% ~ 90%。若房颤不积极控制,可导致心源性休克、脑卒中、心力衰竭和院内死亡率的风险增加。目前,临床多在复律后应用抗心律失常药物来防止房颤的再次复发,胺碘酮是最为常用的药物^[4],但 1 年内胺碘酮窦律维持率仅为 50%,且可出现严重低血压、心动过缓、房室传导阻滞等副作用,疗效并不理想。

房颤可归属于传统中医学的“心悸”范畴。风湿性心脏病心房颤动的病机多为风湿之邪侵袭人体,邪气经血入络,进入心脏,导致心阳受损,心为阳中之阳,阳气不足,鼓动无力,致血行不畅,心脉瘀阻,呈阳虚血瘀之证。本病病机为阳气亏虚为本,瘀血阻络为标。在生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤基础上加入补气固表之品黄芪和活血化瘀安神之效的丹参、川芎、酸枣仁,方中人参大补一身元气,黄芪补脾益肺,滋养后天之气,气足则阳气得化,两药共为君药;麦冬、五味子补阴养心、阴中求阳,丹参一味功同四物,能活血祛瘀止痛、清心除烦,川芎为血中之气药,能活血行血,补不留瘀,上 4 味共为臣药,酸枣仁养心补肝,宁心安神,敛汗生津,龙骨、牡蛎滋阴潜阳、重镇安神,桂枝温阳利水,共为佐药,炙甘草调和诸药为使药。全方共奏益气温阳、活血养阴、祛瘀止悸之功,同时,又含生脉散益气生津、桂枝甘草龙骨牡蛎汤补心安神、潜阳镇惊之效。现代药理研究显示,方中人参药理成分人参皂苷能改善冠脉循环,对缺氧心肌有保护作用,增加心肌对缺氧的耐受力^[13]。黄芪中的黄酮、多糖等多种药理成分,具有强心、抗心律失常的作用^[14]。麦冬主要具有抗心肌缺血、抗心律失常,五味子可镇静、改善睡眠、保护心脏。而桂枝甘草龙骨牡蛎汤则主治心阳不振之心下

动悸^[15]。生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减方中诸药合用共奏益气温阳、活血养阴、祛瘀止悸之效。

本研究结果显示,观察组临床总有效率和窦律维持率均明显高于对照组。提示在常规治疗基础上联合生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减可明显提高风心病瓣膜术后持续性房颤患者的窦率转复率,提高窦律维持率,疗效明显优于稳心颗粒联合常规西医治疗组。

对于风心病房颤的发生机制,近年来研究证实,风心病房颤患者的 LAD, RVD 较窦律患者均明显增大,说明左心房结构重构是房颤发生、发展的核心环节,主要表现为心房间质纤维化、心房肌细胞肥大和心房扩大。心房结构的不断扩大,导致心房肌传导速度减慢,有效不应期缩短,导致心房肌的电重构,使房颤发生风险大幅度增加,而心房结构的不断变化,风湿活动的持续进行,可导致房颤发生率和维持率居高不下。本研究结果显示,患者的 LAD, RAD, RVD, LVEDD 均超过正常范围,存在着不同程度的心脏结构重构,而给予药物治疗后,两组的 LAD, RAD, RVD, LVEDD 均明显降低, LVEF 明显升高。且治疗后与对照组比较,观察组 LAD, RAD, RVD, LVEDD 水平明显降低, LVEF 明显升高。提示在常规治疗基础上联合生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗有效逆转心脏结构重构和电重构,且进一步增加了射血分数,改善心功能,起到了预防房颤发生的作用,其疗效优于稳心颗粒联合常规西医治疗组。

心房间质纤维化是慢性房颤发生和维持的病理学基础^[16]。风湿性心脏病房颤患者在多种炎症因子作用下,胶原蛋白合成增加,间质胶原发生重构,导致心肌纤维化,引起房重构。研究发现,风湿性心脏病患者存在细胞黏附分子的高表达,血浆可溶性 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平升高,黏附分子可侵入心肌细胞间质^[17],介导心肌组织的慢性炎症,导致心肌间质的纤维化,进而引起心肌重构。细胞黏附分子可通过促进白细胞黏附及血小板聚集,使血液处于高凝状态,在心肌的缺血性损伤中起重要作用,并可介导 T 淋巴细胞炎症因子的释放^[18],加重心肌

纤维化。TGF- β_1 , MMP-2, MMP-9 和 TIMP-2 等因子的异常表达参与了心房间质纤维化过程^[19]。TGF- β_1 可促进细胞外基质的沉积,参与了心房间质纤维化进程。MMPs 参与了细胞外基质的降解和胶原的合成过程,其中, MMP-2 主要水解 I, II, III 型胶原, MMP-9 主要参与 I, III, VII 型胶原的水解。TIMP-2 作为 MMPs 的内源性特异性抑制剂,可抑制 MMPs 的活性。MMP-2, MMP-9, TIMP-2 共同参与了心房间质纤维化进程。本研究结果显示,治疗后,两组的 s-ICAM-1, s-VCAM-1 均较治疗前明显下降,且观察组下降程度较对照组更加明显。说明生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减联合治疗更能明显降低黏附因子水平,且治疗后观察组的 TGF- β_1 , MMP-2, MMP-9 降低, TIMP-2 升高,对照组上述指标均较治疗前无明显性变化。提示生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减可能通过下调 TGF- β_1 , MMP-2 和 MMP-9 水平,上调 TIMP-2 水平,从而促进 MMPs/TIMPs 系统网络的平衡,减轻了心肌纤维化程度,从而进一步改善心肌重构,达到预防房颤发生的目的。

同时,心脏瓣膜术后患者出现持续性房颤可导致血栓的形成。而血栓形成是房颤的最主要的危险并发症之一,血栓栓塞可导致心源性猝死、脑卒中等严重后果。因此,在房颤的治疗中,恢复窦率的同时,预防血栓的形成同样重要。PLT, FIB 是直接参与凝血过程的重要指标^[20-21]。本研究结果显示,与本组治疗前比较,两组的 PLT, FIB 均明显降低。治疗后与对照组比较,观察组 PLT, FIB 明显降低。提示在常规治疗基础上联合生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗可有效降低 PLT, FIB 水平,有效预防房颤患者附壁血栓的形成,降低患者血栓栓塞性疾病的发生风险。

综上所述,生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减可有效维持风湿性心脏病瓣膜置换术后房颤患者的转复率,改善心肌重构及心功能,其机制可能通过降低炎症因子及细胞黏附分子水平,减轻心肌纤维化,进一步改善心肌重构有关。因此,联合生脉散合桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减治疗风心病持续性房颤患者疗效确切,安全可靠,值得借鉴应用。

[参考文献]

[1] 沈永照. 风湿性心脏病并发房颤的相关因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(9): 154-155.
[2] 任波, 李玲, 顾鹏, 等. 超声诊断风湿性心脏病合并房颤并发左上肢动脉血栓栓塞 1 例[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(8): 1421, 1425.

[3] 彭孟仲. 西地兰联合镁离子极化液治疗风湿性心脏病急性心衰的疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(s1): 17-18.
[4] 丁平, 李莉, 徐志云, 等. 胺碘酮对风湿性心脏病瓣膜置换术后心房颤动自动复律患者围术期的窦性心律维持作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2008, 22(2): 122-124.
[5] 刘劲松, 史艳霞. 比索洛尔与胺碘酮治疗风湿性心脏病房颤的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(17): 22-23.
[6] 韩秀敏, 朱鲜阳, 张玉威, 等. 胺碘酮在房颤伴长 RR 间期合并室性心律失常患者中应用的安全性[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(12): 1224-1226.
[7] 吴志英. 风湿性心脏病并发心房颤动患者应用胺碘酮治疗的安全性[J]. 中国社区医师, 2016, 32(27): 26, 28.
[8] 马英明. 从脾病论治房颤的尝试初探[J]. 环球中医药, 2016, 9(3): 342-344.
[9] 杨宁, 吴跃进, 张小艳, 等. 汤益明辨治心律失常 46 例经验探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(3): 311-313.
[10] 佟颖, 杜武勋, 李悦, 等. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤抗心律失常作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2015, 35(5): 537-540.
[11] 蒋晖. ACC/AHA/ESC 更新心房颤动治疗指南[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(6): 811.
[12] 中华人民共和国卫生部. 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: 77-85.
[13] 傅义程. NOS1AP 基因多态性与胺碘酮治疗心脏围术期房颤致 QT 间期延长的关联研究[D]. 北京: 中国人民解放军总医院, 2016.
[14] 路放, 杨世海, 孟宪兰, 等. 人参药理作用研究新进展[J]. 人参研究, 2013, 25(1): 46-52.
[15] 黄玫, 曲晶, 李晓天, 等. 黄芪化学成分及对心血管系统作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(11): 1451-1453.
[16] 佟颖, 杜武勋, 李悦, 等. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤抗心律失常作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2015, 35(5): 537-540.
[17] 刘浩, 周婷. 心房颤动的病理生理和危害[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(1): 5-7.
[18] 刘辉. 房颤患者心房肌 NF- κ B, ICAM-1 及 VCAM-1 表达的研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2014.
[19] 盛炜, 李力兵, 陆江阳, 等. TGF- β , MMPs 和 TIMPs 在风湿性心脏病二尖瓣狭窄合并持续性房颤中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(8): 614-617.
[20] 杨兴爽, 熊亮. 益母草注射液联合卡前列素氨丁三醇预防剖宫产后出血的疗效及对患者 FIB, D-二聚体水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 159-162.
[21] 王振杰. 房颤患者血栓栓塞危险因素及抗栓治疗现状分析[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2016.

[责任编辑 张丰丰]