

# 参附强心丸对慢性心力衰竭神经内分泌 及相关因子的调节作用

邓颖<sup>1</sup>, 江玉<sup>2\*</sup>, 秦佰焰<sup>3</sup>

(1. 乐山职业技术学院, 四川 乐山 614000; 2. 泸州医学院附属中医院, 四川 泸州 646000;  
3. 峨眉山市中医院, 四川 乐山 614200)

**[摘要]** **目的:**探讨参附强心丸对慢性心力衰竭(CHF)患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及心房利钠多肽(ANP)和脑利钠多肽(BNP)的影响。**方法:**90例CHF患者随机按诊病前后分为西药组和观察组各45例。西药组服用依那普利片,5 mg/次,2次/d;倍他乐克片,0.1 g/次,2次/d;地高辛片,0.25 mg/次,1次/d,必要时服用。观察组在西药组治疗的基础上加用参附强心丸,6 g/次,3次/d。两组疗程均为12周。采用超声心动图测定左室舒张末期内径(LVED)、收缩末期内径(LVSD)、心室射血分数(LVEF)和心输出量(CO),记录Lee氏心衰计分和6 min步行实验(6 MWT)评分,检测抗利尿激素(ADH)、N末端前脑利钠肽(NT-proBNP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和醛固酮水平,治疗前后各评定1次。**结果:**观察组Lee氏心衰疗效总有效率为86.67%,西药组为68.89%,观察组优于西药组( $P < 0.05$ );治疗后观察组LVED和LVSD小于西药组( $P < 0.01$ );治疗后两组LVEF和CO都有增加( $P < 0.01$ ),观察组LVEF和CO增加更为显著( $P < 0.01$ );两组治疗后Lee氏心衰积分比治疗前下降,观察组低于西药组( $P < 0.01$ );两组治疗后6 MWT均比治疗前有所改善,观察组改善更为显著( $P < 0.01$ );治疗后观察组血AngⅡ、醛固酮水平、NT-proBNP和ADH水平均低于西药组( $P < 0.01$ )。**结论:**在西医常规治疗的基础上参附强心丸能进一步改善CHF患者心功能,并能抑制RAAS系统,调节ANP和BNP,逆转心室重塑,这可能是其重要的作用机制。

**[关键词]** 慢性心力衰竭;参附强心丸;肾素-血管紧张素-醛固酮系统;心房利钠多肽;脑利钠多肽

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0204-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150204

## Regulating Effect of Shenfu Qiangxin Pills on Neural Endocrine and Related Factors of Chronic Heart Failure

DENG Ying<sup>1</sup>, JIANG Yu<sup>2\*</sup>, QIN Bai-yan<sup>3</sup>

(1. Leshan Vocational and Technical College, Leshan 614000, China; 2. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China;  
3. Emei Mountain City Hospital of TCM, Leshan 614200, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe influence of Shenfu Qiangxin pills to patients' renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), atrial natriuretic polypeptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) in treating chronic heart failure (CHF). **Method:** Ninety cases with CHF were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) by diagnosis time. Patients in control group received enalapril tablets with 5 mg/time and 2 times/day; Metoprolol tablets with 0.1 g/time and 2 times/day. Digoxin tablets with 0.25 mg/time and 1 time/day, everyone took necessarily. Based on the treatment of control group, patients in observation group received Shenfu Qiangxin pills with 6 g/time and 3 times/day. Course of treatment in two groups

**[收稿日期]** 20140326(136)

**[基金项目]** 四川省教育厅项目(川教函[2011]538号11ZB130)

**[第一作者]** 邓颖,住院医师,从事病理及生理临床教学与科研工作,Tel:18990606799,E-mail:412731724@qq.com

**[通讯作者]** \*江玉,博士,副教授,从事中医心脑血管疾病临床、科研工作,Tel:15508071333,E-mail:651950450@qq.com

were both 12 weeks. Left ventricular end diastolic (LVED), left ventricular end systolic diameter (LVSD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and cardiac output (CO) were detected by echocardiogram, Lee's heart failure scores and six-minute walk test (6 MWT) were recorded, levels of antidiuretic hormone (ADH), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), angiotensin-Ⅱ (Ang Ⅱ) and aldosterone were detected, all of those were evaluated for one time before and after treatment. **Result:** Total effective rate of curative effect of Lee's heart failure scores in the observation group was 86.67% superior to 68.89% of which in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, LVED and LVSD in the observation group were small than those in the control group ( $P < 0.01$ ), LVEF and CO in both groups increased ( $P < 0.01$ ), and which increased more dramatically in the observation group than in the control group ( $P < 0.01$ ). Compared with the time before treatment, integral of Lee's heart failure scores decreased, and which in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). 6 MWT in both groups also ameliorated, and which was more significant in the observation group than in the control group ( $P < 0.01$ ); Levels of haematic Ang Ⅱ, aldosterone, NT-proBNP and ADH in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Based on the treatment of conventional western medicine, Shenfu Qiangxin pills could ameliorate further cardiac function of patients' with CHF, inhibit RAAS, adjust ANP and BNP and reverse ventricle remodeling, those may be key mechanism of action of this preparation.

[**Key words**] chronic heart failure; Shenfu Qiangxin pills; renin-angiotensin-aldosterone system; atrial natriuretic polypeptide; brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病终末阶段,是一组复杂的临床综合征。我国CHF患病率为0.5%~1.4%,以老年患者为主;约有50%的患者在5年内死亡,CHF患者死亡率越高,严重危害患者的生命健康及生活质量<sup>[1]</sup>。心衰发生发展的基本机制是心室重构,因此心衰药物治疗目的除减轻或消除临床症状,提高生活质量,更重要的是针对心肌重构的机制,防止和延缓心肌重构的发展,从而改善心功能,降低死亡率和住院率<sup>[2]</sup>。随着对CHF病机研究的深入,CHF的治疗策略已经由过去单纯改善血流动力学障碍模式转变为阻断神经内分泌激活、改善心室重塑为主的内分泌调控模式<sup>[3]</sup>。

参附强心丸具有益气助阳,强心利水的功能,前期研究显示能减轻CHF临床症状,减轻炎症反应,改善CHF患者心脏舒缩功能<sup>[4]</sup>。本研究进一步的探讨了参附强心丸对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及心房利钠多肽(ANP)和脑利钠多肽(BNP)的影响,为临床使用提供科学的依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012年7月-2013年12月泸州医学院附属中医院和峨眉山市中医院心血管门诊或住院患者90例。随机按诊病前后分为西药组和观察组各45例。西药组男23例,女22例;年龄46~72岁,平均(62.2±7.2)岁;病程2~9年,平均

(3.4±1.2)年;心功能分级:Ⅱ级28例,Ⅲ级17例。观察组男26例,女19例;年龄45~74岁,平均(63.4±6.8)岁;病程2~11年,平均(3.5±1.3)年;心功能分级:Ⅱ级27例,Ⅲ级18例。两组患者性别、年龄、病程、心功能分级等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照“慢性心衰诊断治疗指南”制定<sup>[2]</sup>:有基础心脏病病史、症状及体征;有或无呼吸困难、乏力和液体光潴留(水肿)等;左室增大、左室收缩末期容量增加及左室射血分数(EF)<40%;心功能分级参照NYHA标准<sup>[2]</sup>。

**1.2.2 中医诊断标准(心肺气虚血瘀水停证)**<sup>[4]</sup> 症见心悸、短气、乏力、活动后加重、胸闷、胸痛、面肢浮肿,面色晦暗,唇舌青紫,舌质紫暗,或有瘀斑、瘀点,脉涩或结代。

**1.3 纳入及排除标准** 符合慢性心力衰竭诊断标准;心功能分级Ⅱ~Ⅲ级;符合心肺气虚血瘀水停证者;年龄40~75岁;取得患者或家属知情同意。排除顽固性心力衰竭或心功能分级Ⅰ级者;患有结核、肿瘤者;心衰合并严重肺、肝、肾功能不全的患者;严重精神障碍者;过敏体质或有过敏史者。

**1.4 治疗方法** 参照“慢性心力衰竭诊断治疗指南”<sup>[2]</sup>,基础治疗:低盐饮食,低脂,限水,戒烟,吸氧,休息与适当运动及氧气治疗等。口服依那普利

片(上海现代制药股份有限公司,批号 20120472), 5 mg/次,2 次/d;口服倍他乐克片(阿斯利康制药有限公司,批号 12051)0.1 g/次,2 次/d;口服地高辛片(成都第一药业有限公司,批号 20120648),0.25 mg/次,1 次/d,必要时服用。利尿药等视情况给予。观察组在西药组基础加用参附强心丸(天津中新药业集团股份有限公司,批号 20120475),6 g/次,3 次/d。两组疗程均为 12 周。

### 1.5 观察指标

**1.5.1** 采用超声心动图测定心功能,测定左室舒张末期内径(LVED)、收缩末期内径(LVSD),计算心室射血分数(LVEF)、心输出量(CO),治疗前后各检测 1 次。

**1.5.2** Lee 氏心衰计分<sup>[4]</sup>和 6 min 步行实验(6 MWT)<sup>[2]</sup> 治疗前后各评定 1 次。

**1.5.3** 检测抗利尿激素(ADH)、N 末端前脑利钠肽(NT-proBNP)、血管紧张素 II(Ang II)和醛固酮水平,治疗前后各检测 1 次。

**1.6 疗效标准** 采用 Lee 氏心衰疗效<sup>[4]</sup>,①显效:治疗后积分减少 75% 以上;②有效:治疗后积分减

少在 50% ~ 75%;③无效:治疗后积分减少不足 50%;④恶化:治疗后积分超过治疗前积分。

**1.7 统计学处理** 数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  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 两组患者治疗后 Lee 氏心衰疗效比较** 治疗后观察组 Lee 氏心衰疗效总有效率为 86.67%,西药组为 68.89%,观察组优于西药组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗后 Lee 氏心衰疗效比较( $n = 45$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
西药	10	21	11	3	68.89
观察	14	25	5	1	86.67 <sup>1)</sup>

注:与西药组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗后超声心动图检测结果比较** 治疗后两组 LVED 和 LVSD 均比治疗前减小( $P < 0.01$ ),观察组均小于西药组( $P < 0.01$ );治疗后两组 LVEF 和 CO 均有增加( $P < 0.01$ ),观察组增加更为显著( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后超声心动图检测结果比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	LVED/mm	LVSD/mm	LVEF/%	CO/L·min <sup>-1</sup>
西药	治疗前	66.37 ± 8.24	54.73 ± 6.53	39.26 ± 3.85	3.72 ± 0.61
	治疗后	59.53 ± 7.62 <sup>1)</sup>	48.15 ± 5.74 <sup>1)</sup>	52.13 ± 4.27 <sup>1)</sup>	4.48 ± 0.67 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	66.82 ± 8.39	55.18 ± 6.72	38.93 ± 4.04	3.69 ± 0.64
	治疗后	55.28 ± 7.07 <sup>1,2)</sup>	44.29 ± 6.17 <sup>1,2)</sup>	57.84 ± 4.51 <sup>1,2)</sup>	4.87 ± 0.60 <sup>1,2)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与西药组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

**2.3 两组患者治疗前后 Lee 氏疗效积分和 6 MWT 比较** 两组治疗后 Lee 氏心衰疗效积分比治疗前下降,观察组低于西药组( $P < 0.01$ );两组治疗后 6 MWT 均比治疗前有改善,观察组改善更为显著( $P < 0.01$ ),见表 3。

**2.4 两组患者治疗前后 NT-proBNP, ADH, Ang II 和醛固酮水平比较** 两组治疗后血管 Ang II、醛固酮水平、NT-proBNP 和 ADH 水平均比治疗前下降( $P < 0.01$ ),治疗后观察组血管 Ang II、醛固酮

表 3 两组患者治疗前后 Lee 氏心衰疗效积分、6 MWT 比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	Lee 氏/分	6 MWT/m
西药	治疗前	7.73 ± 1.58	282.5 ± 60.7
	治疗后	3.95 ± 1.14 <sup>1)</sup>	351.6 ± 66.3 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	7.82 ± 1.61	276.5 ± 58.2
	治疗后	2.86 ± 1.25 <sup>1,2)</sup>	404.7 ± 69.5 <sup>1,2)</sup>

水平、NT-proBNP 和 ADH 水平均低于西药组( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 两组治疗前后 NT-proBNP, ADH, Ang II 和醛固酮水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	Ang II/ng·L <sup>-1</sup>	醛固酮/pmol·L <sup>-1</sup>	NT-proBNP/ng·L <sup>-1</sup>	ADH/μg·L <sup>-1</sup>
西药	治疗前	153.6 ± 27.5	155.4 ± 25.2	982.5 ± 259.6	517.3 ± 50.8
	治疗后	92.3 ± 23.1 <sup>1)</sup>	95.7 ± 21.3 <sup>1)</sup>	484.1 ± 185.3 <sup>1)</sup>	184.3 ± 42.6 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	157.3 ± 32.6	158.3 ± 28.4	967.3 ± 242.7	526.4 ± 47.5
	治疗后	78.6 ± 25.9 <sup>1,2)</sup>	80.6 ± 20.5 <sup>1,2)</sup>	303.6 ± 154.8 <sup>1,2)</sup>	104.7 ± 38.9 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

CHF 症状和血流动力学恶化的背后,存在着严重的神经内分泌激素紊乱,即交感神经肾上腺素系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的过度激活,多种内源性的神经内分泌和细胞因子激活;长期、慢性激活促进心肌重构,加重心肌损伤和心功能恶化,又进一步激活神经内分泌和细胞因子等,形成恶性循环<sup>[2,5]</sup>。RAAS 系统激活,Ang II 和醛固酮水平增高,Ang II 通过血管紧张素受体 1 介导,促进细胞增殖、促进心肌间质纤维化,左室肥厚,引起心室重构,进而加重心衰<sup>[6]</sup>;醛固酮能作用于肾小管及集合管,加强对水、钠的重吸收,水钠滞留,血容量增加,加重心脏负荷,也加重心力衰竭,并能促进成纤维细胞转化生长因子  $\beta$  分泌,后者能够促进胶原纤维的产生,加速心肌纤维化,从而加重心肌重构<sup>[7]</sup>。因此,治疗心衰的关键就是阻断神经内分泌的过度激活,阻断心肌重构<sup>[2]</sup>。

ADH 又称加压素,能提高远曲小管和集合管对水的通透性,从而增加对水的重吸收量,血容量增加,加重心脏负荷;超生理剂量的 ADH 能可使血管平滑肌收缩,升高血压。CHF 患者 ADH 水平显著升高,是心衰发生的重要因素<sup>[8]</sup>。

脑钠肽(BNP),主要位于于脑、脊髓、心、肺等组织,以心脏含量最高。BNP 具有利尿、利钠、扩血管和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统的作用,还能抗血管平滑肌细胞及内皮细胞增殖。许多心脏疾病都会导致心腔壁张力增高,由此导致心衰患者血浆 BNP 水平升高,因此循环中的 BNP 可客观定量反映心衰的严重程度,是诊断心衰的较好的心肌标志物<sup>[9]</sup>。NT-proBNP 是 BNP 分裂后没有活性的 N-末端片段,半衰期更长,具有较好的稳定性,因此临床检测 NT-proBNP 以代替 BNP<sup>[2]</sup>。

CHF 属中医学喘证、胸痹、短气、水肿、心悸等病证的范畴。中医认为心气不足是根本,推动无力,则气滞血瘀,血脉瘀阻,水饮内停致水肿,这是其主要病理环节<sup>[10]</sup>。参附强心丸中以附子回阳救逆、助阳补火,人参大补元气,葶苈子、桑白皮泻肺平喘、利水消肿,猪苓利水渗湿、消肿,大黄积滞通便,祛瘀散治蓄血。通补兼施,通下不伤正,温补不助邪,共奏益气助阳,利水化瘀之功<sup>[11]</sup>。本组资料显示,在西医常规治疗的基础上加用参附强心丸治疗 CHF 后,

LVED 和 LVSD 比西药组减小,LVEF 和 CO 比西药组增加,Lee 氏积分比西药组降低,6 MWT 较西药组增加,均提示了参附强心丸能改善患者心功能,改善 CHF 患者临床疗效,这与既往研究是一致的<sup>[11]</sup>。进一步的研究显示,观察组治疗后 NT-proBNP 和 ADH 水平低于西药组,提示了参附强心丸具有抗心力衰竭功能;治疗后观察组 Ang II 和醛固酮水平低于西药组,证明了参附强心丸能对 CHF 患者 RAAS 有一定的抑制作用,从而逆转心室重塑,有利于心功能的改善。

### [参考文献]

- [1] 邢作英,王永霞,朱明军.慢性心力衰竭流行病学研究现状及其病因[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(10):937.
- [2] 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.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076.
- [3] 彭亚飞,欧阳煜,钟玲,等.卡维地洛对慢性心力衰竭患者神经内分泌及心功能的影响[J].现代生物医学进展,2008,8(1):73.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:77.
- [5] 赵水平,胡大一.心血管病诊疗指南解读[M].北京:人民卫生出版社,2007:133.
- [6] 范红辉,郭志华.中药调节慢性心力衰竭神经内分泌的临床与实验研究概况[J].中医药导报,2008,14(1):76.
- [7] 李林锋,王洪,刘朝晖,等.醛固酮与转化生长因子- $\beta$ 1 在心肌纤维化中的作用机制[J].实用临床医学,2013,13(10):4.
- [8] Boone M, Deen P M T. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption [J]. Pflugers Arch,2008,456(6):1005.
- [9] 袁方,方唯一,张敏,等.血浆脑利钠肽水平在慢性心力衰竭患者中的临床诊断价值研究[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):149.
- [10] 钱玉红,李争,魏国清,等.芪苈强心胶囊辅治对慢性心力衰竭患者血清细胞因子的影响[J].疑难病杂志,2013,12(4):264.
- [11] 孙媛.马连珍以参附强心丸辨治慢性心衰经验[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(7):745.

[责任编辑 何希荣]