

补肾活血汤对慢性心力衰竭患者免疫炎症反应的影响

安佰海¹, 李洁^{1*}, 韩晶², 解品启³, 卢英红¹, 李群¹

(1. 青岛市海慈医疗集团, 山东 青岛 266033; 2. 山东中医药大学, 济南 250355;
3. 青岛市第九人民医院, 山东 青岛 266001)

[摘要] 目的:观察补肾活血汤对慢性心力衰竭患者(CHF)临床疗效及对免疫炎症反应的影响。方法:将60例患者按随机数字表法分为两组,对照组30例用西医常规治疗,治疗组30例在对照组治疗基础上加服补肾活血汤,每日1剂,疗程14 d。观察两组临床症状积分、左室舒张末内径(LVED),左室射血分数(LVEF),血浆脑钠肽(BNP),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白介素-6(IL-6),长正五聚蛋白3(PTX-3)水平的变化。结果:治疗组临床症状积分改善的总有效率(90%)优于对照组(80%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后[BNP($1\ 058.72 \pm 575.62$) ng·L⁻¹, IL-6(6.88 ± 0.91) ng·L⁻¹, TNF- α (251.54 ± 52.72) ng·L⁻¹, PTX-3(3.16 ± 0.60) μ g·L⁻¹]均较对照组[($1\ 542.26 \pm 732.18$) ng·L⁻¹, (9.63 ± 1.25) ng·L⁻¹, (283.24 ± 48.58) ng·L⁻¹, (3.40 ± 0.56) μ g·L⁻¹]明显改善($P < 0.05$),两组患者LVED, LVEF均较治疗前好转,但差异无统计学意义。结论:补肾活血汤可以显著改善CHF患者心功能,降低TNF- α , IL-6, BNP, PTX-3水平,抑制免疫炎症反应,改善预后。

[关键词] 补肾活血汤; 慢性心力衰竭; 免疫炎症反应; 白介素-6; 肿瘤坏死因子 α ; 长正五聚蛋白3

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)08-0182-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015080182

Effect of Bushen Huoxue Decoction on Immuno-inflammatory Response of Patients with Chronic Heart Failure AN Bai-hai¹, LI Jie^{1*}, HAN Jing², XIE Pin-qi³, LU Ying-hong¹, LI Qun¹ (1. Qingdao Haici Medical Group, Qingdao 266033, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China; 3. Qingdao Ninth People's Hospital, Qingdao 266001, China)

[Abstract] **Objective:** This study was conducted to observe the clinical efficacy of Bushen Huoxue decoction on patients with chronic heart failure (CHF), and its effect on immuno-inflammatory response. **Method:** In this study, sixty patients were divided into two groups by random number table, with 30 cases in the control group by routine western medicine treatment, while 30 cases in the treatment group treated by the combination of western conventional therapy with Bushen Huoxue decoction, taking a dose once for 14 days. We observed the changes of clinical symptom integrals, left ventricular end diastolic diameter (LVED), left ventricular ejection fraction (LVEF), brain natriuretic peptide (BNP), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and pentraxin-3 (PTX-3) in the two groups. **Result:** The total effective rate of clinical symptom integrals in the treatment group (90%) was improved better than the control group (80%) ($P < 0.05$). The level of [BNP ($1\ 058.72 \pm 575.62$) ng·L⁻¹, IL-6 (6.88 ± 0.91) ng·L⁻¹, TNF- α (251.54 ± 52.72) ng·L⁻¹, PTX-3 (3.16 ± 0.60) μ g·L⁻¹] in treatment group after treatment were improved significantly than the control group [($1\ 542.26 \pm 732.18$) ng·L⁻¹, (9.63 ± 1.25) ng·L⁻¹, (283.24 ± 48.58) ng·L⁻¹, (3.40 ± 0.56) μ g·L⁻¹] ($P < 0.05$). The improvements in LVED and LVEF in the both groups were better than those before the treatment, but the difference was not statistically significant. **Conclusion:** Bushen Huoxue decoction could obviously improve the CHF patient's cardiac function, reduce the contents of TNF- α , IL-6, BNP and PTX-3, restrain immuno-inflammatory response and improve prognosis.

[收稿日期] 20140821(018)

[基金项目] 青岛市2013年度医药科研指导计划项目(2013-WSZD050)

[第一作者] 安佰海, 博士, 主治医师, 从事中医药防治心血管疾病的研究, Tel:15866821609, E-mail: abhtcm@163.com

[通讯作者] *李洁, 硕士, 主任医师, 从事中医药防治心血管疾病的研究, Tel:0532-83777562, E-mail: lj-x66@163.com

[Key words] Bushen Huoxue decoction; chronic heart failure; immuno-inflammatory response; brain natriuretic peptide; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; pentraxin-3

慢性心力衰竭(CHF)是心脏收缩舒张功能失调,导致心排血量不能满足机体正常代谢需要的一种综合征。近年来随着高血压、冠心病等心血管疾病人群的不断攀升,人口老龄化的加剧,CHF的发病率和再住院率逐年上升,严重威胁着人类的健康。根据笔者近年来的临床实践总结,发现肾虚血瘀型在CHF患者中占有重要比例,符合古人“久病及肾、久病多瘀”的观点。且在临床的实际应用中予以补肾活血法治疗,能够明显改善患者的症状,提高生活质量。

越来越多的证据提示免疫炎症反应通过促炎性细胞因子参与心力衰竭的发生、发展,心衰时机体外周血及心肌局部大量炎症介质活化^[1]。白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),等炎症介质聚集和激活后,促进了炎症反应的播散,直接损伤了心肌细胞的结构和功能,导致心肌细胞肥大、细胞凋亡、收缩力降低、细胞外基质过度纤维化^[2]。与炎症因子高敏C反应蛋白(hs-CRP)同家族的长正五聚蛋白3(pentraxin-3, PTX-3),是一个正五聚蛋白家族的新的血管炎性指标,研究表明^[3]PTX-3直接诱导心肌肥厚、左心室功能障碍,在心力衰竭的发生、发展过程中起着重要作用。笔者在西药治疗的基础上联合补肾活血汤治疗CHF,观察其对免疫炎症因子IL-6, TNF- α , PTX-3的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均为青岛市海慈医疗集团心血管一科2013年8月至2014年7月住院诊断为慢性心力衰竭的患者。选取符合入选标准的患者共60例,按随机数字表法随机分为治疗组(常规西药治疗加用补肾活血汤)和对照组(常规西药治疗)。治疗组30例,男17例,女13例;年龄(68.14 \pm 9.6)岁;病程(7.5 \pm 5.3)年;缺血性心脏病25例,高血压性心脏病3例,风心病1例,扩张性心肌病1例;心功能II级患者5例,心功能III级患者17例,IV级患者8例。对照组30例,男16例,女14例;年龄(69.12 \pm 9.2)岁;病程(7.3 \pm 5.6)年;缺血性心脏病24例,高血压性心脏病4例,风心病2例,扩张性心肌病1例;心功能II级患者4例,心功能III级患者19例,IV级患者7例。两组患者年龄、性别、病程、基础疾病、心功能分级等资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[4] 参照 Framingham 标准。

①主要标准:阵发性夜间呼吸困难;颈静脉怒张;肺部罗音;心脏扩大;急性肺水肿;第三心音奔马律;静脉压增高(>16 cmH₂O);循环时间>25 s;肝颈静脉返流征阳性;②次要标准:踝部水肿;夜间咳嗽;活动后呼吸困难;肝肿大;胸腔积液,肺活量降低至最大肺活量的1/3;心动过速(>120次/min);③主要或次要标准包括:治疗后5 d内体重减轻>4.5 kg;④同时存在2个主项或1个主项加2个次项,即可诊断为心力衰竭。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定,证属肾虚血瘀。主证:心悸、气短、疲倦乏力、胸闷(痛)、动则气喘、腰膝酸软、五心烦热、畏寒肢冷、颈部青筋暴露或肋下痞块。次证:面肢浮肿、口干、头晕耳鸣、小便短少、肢体麻木或偏瘫、失眠、面色晦暗。舌脉:舌质暗红或暗淡、或有瘀斑、苔少或薄白,脉细数、结代或涩。具备3项主症并同时具备次症2项以上且舌脉符合者可以诊断。

1.2.3 心功能分级标准 参照美国纽约心脏病分会NYHA分级标准^[5]。I级:患者患有心脏病但活动量不受限制,平时一般体力活动不引起疲乏、心悸、气促或心绞痛;II级:心脏病患者的体力活动受到轻度限制,静息时无不适,但平时一般活动不可出现疲乏、心悸、气促或心绞痛;III级:心脏病患者体力活动明显受限,小于平时一般活动即引起上述的症状;IV级:心脏病患者不能胜任任何体力活动,休息状态下也可有心力衰竭或心绞痛症状,体力活动后加重不适。

1.3 纳入标准 符合慢性心力衰竭西医诊断标准,心功能分级II~IV级;符合中医诊断标准肾虚血瘀证者;年龄40~80岁;取得患者或家属知情同意。

1.4 排除标准 不符合纳入标准;急性心肌梗死、心源性休克、严重心律失常伴有血流动力学改变者;存在严重的认知功能障碍或其他原因而无法交流者;严重的肝功能不全(肝功能指标>正常值2倍)、肾功能不全(肌酐清除率>20%,血肌酐>265 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)等。

1.5 治疗方法 对照组予西医规范治疗(参照2012ESC急慢性心力衰竭诊断和治疗指南^[6]),基础治疗:低盐低脂饮食,限水,吸氧,戒烟,休息与适

当运动等。口服美托洛尔缓释片 47.5 mg(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20050061),1 次/d;贝那普利 10 mg(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20030514),1 次/d;螺内酯片 20 mg(大连百利天华制药有限公司,国药准字 H20053281),1 次/d;地高辛 0.125 mg(成都第一制药有限公司, H51022119),1 次/d,必要时服用;利尿药、硝酸酯类药物等视情况给予;并控制感染,消除心衰诱因以及控制原发病等常规治疗。

治疗组在对照组治疗的基础上加服补肾活血汤:制附子 10 g,补骨脂 15 g,熟地黄 20 g,山茱萸 20 g,党参 15 g,黄芪 15 g,丹参 20 g,赤芍 15 g,葶苈子 15 g,大枣 10 g。水煎服,每日 1 剂,浓煎至 100 mL,每次口服 50 mL,早晚各 1 次。两组疗程均为 14 d。用药过程中检测血常规、肝肾功能、心电图,并记录药物不良反应。研究过程中,两组患者均未出现与本研究相关的明显药物不良反应,入选患者无脱落。

1.6 观察指标 观察比较两组治疗前后临床症状,体征,NYHA 心功能分级,应用彩色多普勒超声心动图检测左室舒张末内径(LVED),左室射血分数(LVEF),并检测血浆脑钠肽(BNP),长正五聚蛋白 3(PTX-3),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素-6(IL-6)水平。

1.7 评价方法

1.7.1 中医症状评分 将临床主症按其轻重程度分别计 2,4,6 分,次症分别记为 1,2,3 分。

1.7.2 中医症状疗效判定标准 按《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版)制定。显效:临床症

状及体征明显改善,治疗前后症状积分(N)疗效比较改善 $N \geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转, $30\% \leq N < 70\%$;无效:临床症状、体征无明显改善或加重, $0 \leq N < 30\%$ 。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。临床等级资料采用 Ridit 检验,采用配对 t 检验比较组内前后差异,两组治疗前后的变化采用 t 检验和 Wilcoxon 秩和检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后症状积分疗效比较 两组患者治疗前后症状积分疗效明显,治疗组较对照组症状积分疗效比较,差异具有显著性($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后症状积分疗效比较

Table 1 Change of symptom scores in two groups before and after treatment

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	10	17	3	90 ¹⁾
对照	5	19	6	80

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组 LVEF, LVED, BNP, IL-6, TNF- α , PTX-3 变化 治疗前两组患者 BNP, IL-6, TNF- α , PTX-3, LVEF, LVED 组间比较,差异无统计学意义;两组患者治疗后 BNP, IL-6, TNF- α , PTX-3 均较治疗前有显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组较对照组改善更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后 LVEF, LVED 均较治疗前有所改善,但无统计学意义。见表 2。

表 2 两组治疗前后 LVEF, LVED, BNP, IL-6, TNF- α , PTX-3 结果比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Change of serum level of LVEF, LVED, BNP, IL-6, TNF- α , PTX-3($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	LVEF/%	LVED/mm	BNP/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	PTX-3/ μ g·L ⁻¹
治疗	治疗前	42.62 \pm 10.08	51.60 \pm 5.90	3 367.12 \pm 1 251.26	14.16 \pm 2.23	432.90 \pm 61.76	4.22 \pm 0.58
	治疗后	45.24 \pm 9.42	49.80 \pm 7.20	1 058.72 \pm 575.62 ^{1,2)}	6.88 \pm 0.91 ^{1,2)}	251.54 \pm 52.72 ^{1,2)}	3.16 \pm 0.60 ^{1,2)}
对照	治疗前	43.06 \pm 11.02	51.70 \pm 6.20	3 286.30 \pm 1 191.20	13.86 \pm 2.10	428.90 \pm 60.28	4.26 \pm 0.62
	治疗后	45.04 \pm 10.28	50.50 \pm 8.14	1 542.26 \pm 732.18 ¹⁾	9.63 \pm 1.25 ¹⁾	283.24 \pm 48.58 ¹⁾	3.40 \pm 0.56 ¹⁾

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

近年来的一些研究表明,炎症和免疫激活系统可能在心力衰竭过程中起重要作用。炎症细胞因子通过促进心肌细胞的凋亡、促进心室重构,诱导心脏的收缩功能失调等多种途径调节心血管的功能,促进心力衰竭的进展^[7]。

TNF- α , IL-6 在免疫学异常机制中起关键作

用^[8]。TNF- α 主要来源于心衰时的肝脏,主要由激活的巨噬细胞、单核细胞产生,主要有对心肌及乳头肌负性肌力作用、导致左室收缩功能抑制、促进左心室重塑的作用。心衰时 TNF- α 升高的水平与心衰的严重程度呈正相关, TNF- α 是反映心衰严重程度的重要指标,是心衰患者死亡的独立预报因子^[9]。IL-6 来源于单核或吞噬细胞、活化的 T 细胞、血管内

皮细胞及成纤维细胞。IL-6可诱导心肌内产生高浓度一氧化氮(NO),抑制心脏乳头肌的收缩功能,同时,高浓度NO也促进心肌细胞的凋亡。IL-6是HF独立的预后指标,也是反映早期心力衰竭的敏感指标^[10]。

正五聚蛋白家族(PTXs)是一个参与炎症反应及免疫应答过程的保守多功能模式识别蛋白超家族。根据其主要结构的长度,可分为短正五聚蛋白和长正五聚蛋白。短正五聚蛋白包括C-反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白P(SAP)。PTX-3是构成长正五聚蛋白的主要成员。PTX-3在炎症因子的刺激下主要由内皮细胞、巨噬细胞及平滑肌等细胞表达,具有抑制成纤维细胞生长因子的作用,同时参与抑制血管再生,具有延缓心室重塑的功能^[11]。CHF患者血浆PTX-3水平与心功能等级显著正相关^[12]。

本研究中,检测患者血浆脑钠肽(BNP)水平作为重要参照。在心肌损伤、心室壁张力和压力负荷过重等因素的刺激下,BNP主要是由左心室分泌并释放到血液循环中的一种多肽类心脏神经激素,具有利钠、排水和血管扩张作用,BNP水平检测已经成为心衰诊断及评估预后的金指标。

本课题组研制的补肾活血汤,方剂组成有制附子、补骨脂、熟地黄、山萸肉、党参、黄芪、丹参、赤芍、葶苈子、大枣。方中附子、补骨脂补肾阳,熟地黄、山萸肉滋肾阴,党参、黄芪益脾肺之气,丹参、赤芍活血通络,葶苈子泻肺利水,大枣养血缓中。诸药合用,温而不燥,补而不滞,共奏益肾活血,利水通脉之功。现代药理研究证实:制附子、补骨脂、熟地黄、山萸肉等补肾药能增加心肌收缩力,尤其对衰弱的心肌作用更强,并能调节心脏的功能,增加心肌供氧,有利于心衰的改善;党参可降低排血前期(PEPI)左室排血时间(LVET)比值,增强左心功能,抑制血小板黏附和聚集;黄芪中的黄芪皂苷对心肌有正性肌力的作用,与强心苷类药物相似;葶苈子强心利尿;丹参可增加心肌ATP含量。笔者既往研究显示,补肾活血汤可降低慢性心衰大鼠血清可溶性凋亡调节因子(sFas),基质金属蛋白酶-2(MMP-2)水平^[13],从而减少心肌细胞凋亡和抑制左室重构,防治心力衰竭。

本研究结果表明,两组患者治疗后的临床症状积分,LVEF,LVED等心功能指标以及IL-6,TNF- α ,BNP,PTX-3免疫炎症指标均得到显著改善,而治疗组治疗后的心功能及免疫炎症指标较对照组的改善程度更为明显,提示补肾活血汤可以显著改善CHF

患者心功能,抑制CHF患者免疫炎症系统的异常激活,从而抑制心室重构,改善长期预后,具有较高的进一步研究推广价值。

[参考文献]

- [1] Wrigley B J, Lip G Y, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the patho-physiology of heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13 (11): 1161-1171.
- [2] Hedayat M, Mahmoudi M J, Rose N R, et al. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords [J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15 (6): 543-562.
- [3] Suzuki S, Shishido T, Funayama A, et al. Long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e53133.
- [4] 仇盛蕾,金玫,刘红旭,等. 心衰合剂对冠心病心力衰竭患者生活质量的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20 (5): 683-685.
- [5] 钟南山,陆再英. 内科学 [M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 167-168.
- [6] 黄峻. 2012年ESC心力衰竭诊断和治疗指南解读(上) [J]. *中国社区医师*, 2012, 35 (5): 8-9.
- [7] Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95 (11A): 3C-8C.
- [8] David J, John H, David C, David J, et al. Inflammation in myocardial diseases [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (7): 126-144.
- [9] Michael T, Philip W, Hartmut K, et al. Chronic inflammatory cardiomyopathy of interferon-overexpressing transgenic mice is mediated by tumor necrosis factor- α [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180 (1): 73-81.
- [10] Byrkjeland R, Nilsson B B, Westheim A S, et al. Inflammatory markers as related to disease severity in patients with chronic heart failure: limited effects of exercise training [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71 (7): 598-605.
- [11] Buyukkaya E, Karakas M F, Kurt M, et al. The serum pentraxin-3 is elevated in patients with cardiac syndrome X [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2013, 41 (4): 290-295.
- [12] 高景顺,刘鹏. 正五聚蛋白3检测在老年慢性心力衰竭中的诊疗价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (13): 3741-3742.
- [13] 李雨真,朱栋栋,李洁,等. 补肾活血汤对慢性心力衰竭大鼠血清sFas、MMP2的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7 (15): 394-396.