

· 临床 ·

芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能 及超敏 C-反应蛋白的影响

邵正斌¹, 戴小华^{1*}, 毛静远², 付军¹, 苏全², 梁国庆¹, 王时光¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031;

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

[摘要] 目的:评价芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能及超敏 C-反应蛋白的影响。方法:将 70 例慢性心力衰竭患者随机按数字表法分成对照组和治疗组各 35 例,两组均进行常规给予抗慢性心衰标准疗法,口服呋塞米片,20 mg·d⁻¹, 1 次/d;口服盐酸那普利片,10 mg·d⁻¹, 1 次/d;无禁忌证者服用地高辛片,0.125 mg·d⁻¹, 1 次/d。治疗组在常规治疗的基础上加用芪参益气滴丸 0.5 g, 3 次/d, 两组疗程均为 8 周。观察两组患者的临床疗效、中医证候评分及治疗前后左室收缩末期径(LVESD),左室舒张末期径(LVEDD),左室射血分数(LVEF)和 B 型尿钠肽(BNP)水平及 6 min 步行距离,同时检测治疗前后超敏 C-反应蛋白的含量。结果:两组患者治疗 8 周后的疗效比较,治疗组临床疗效、中医证候评分总有效率均比对照组明显升高。两组治疗后心脏彩超指标,BNP,超敏 C-反应蛋白水平和 6 min 步行距离比较,差异有统计学意义(P<0.05)。结论:芪参益气滴丸可以通过抑制炎症因子的表达,降低血清超敏 C-反应蛋白水平,并能进一步改善慢性心衰患者心功能,提高临床疗效。

[关键词] 心力衰竭;芪参益气滴丸;B 型尿钠肽;超敏 C-反应蛋白

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)15-0152-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015150152

Effect of Qishen Yiqi Pills on Heart Function and Hypersensitive C-reactive Protein in Patients with Chronic Heart Failure SHAO Zheng-bin¹, DAI Xiao-hua^{1*}, MAO Jing-yuan², FU Jun¹, SU Quan², LIANG Guo-qing¹, WANG Shi-guang¹ (1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of Qishen Yiqi pills on heart function and hypersensitive C-reactive protein in patients with chronic heart failure. **Method:** Totally 70 patients with chronic cardiac failure were randomly divided into the control group (35 cases) and the treatment group (35 cases) by the digital table method. Both groups received the standard chronic heart failure therapies, ie oral administration with Cefuroxime tablets (20 mg·d⁻¹, qd), Benaepiril Hydrochloride tablets (10 mg·d⁻¹, qd) and Digoxin tablets (for patients without contraindication, 0.125 mg·d⁻¹, qd). On the basis of the conventional therapies, the treatment group was additionally given Qishen Yiqi pills (0.5 g, tid). Both groups were treated for eight weeks. Their clinical efficacy, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, left ventricular and systolic diameter (LVESD), left ventricular and diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), b-type natriuretic peptide (BNP), 6-min walking test before and after the treatment were observed. Meanwhile, the content of hypersensitive C-reactive protein before and after the treatment was detected. **Result:** After the 8-week treatment, the treatment groups showed a better clinical efficacy and higher TCM syndrome score and total effective rate than the control group. Both groups showed statistical difference in heart color ultrasound, BNP, hypersensitive

[收稿日期] 20150331(155)

[基金项目] 国家中医药行业科研专项基金(201007001-02)

[第一作者] 邵正斌, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合防治心血管病临床及研究, Tel:13856971172, E-mail:shaozhengbin@126.com

[通讯作者] *戴小华, 硕士, 主任医师, 从事中西医结合防治心血管病临床及研究, Tel:13856026266, E-mail:xin_d3980@163.com

C-reactive protein and 6-min walking test ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qishen Yiqi pills can reduce the serum hypersensitive c-reactive protein level by inhibiting the expression of inflammatory factors, further improve heart function of patients with chronic cardiac failure and enhance the clinical efficacy.

[Key words] chronic heart failure; Qishen Yiqi pills; b-type natriuretic peptide; hypersensitive C-reactive protein

心力衰竭(CHF)是心血管疾病最主要的死因,随着我国人口老龄化的增加,心衰患病率迅速上升,其具有较高的发病率和致死率,严重威胁着人们的生命健康。因此对于心衰的早期诊断、治疗可以有有效的降低病死率、延缓病程的进展,改善患者的预后。慢性心力衰竭中医诊疗专家共识对于慢性心力衰竭的中医基本证候特征认为可用气虚血瘀统驭^[1],因此采用益气活血法治疗慢性心力衰竭具有较好疗效。研究已经证实中医药治疗慢性心衰具有多途径、多环节、多靶点的优势,其中尤以芪参益气滴丸作为益气活血的代表药物,芪参益气滴丸是天士力制药集团股份有限公司生产的,作为治疗冠心病已经应用临床多年,目前已有研究表明^[2],芪参益气滴丸可以明显改善慢性心力衰竭患者的心功能,提高患者的生活质量,但是其具体机制尚不明确。因此,笔者决定深入探讨芪参益气滴丸对慢性心衰患者心功能及超敏C-反应蛋白的影响,发挥中医药在改善慢性心衰患者心功能方面的优势,提高我国心力衰竭患者的生活水平、改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月—2014年12月于安徽中医药大学第一附属医院心内科住院及门诊CHF患者70例为研究对象,随机按数字表法分为对照组和治疗组各35例。对照组男22例,女13例;年龄52~72岁,平均(61.3±9.7)岁,病程2~11年,平均(5.2±3.9)年;心功能分级Ⅲ级25例,Ⅳ级10例。治疗组男20例,女15例;年龄50~75岁,平均(62.3±10.9)岁,病程3~13年,平均(5.8±4.3)年;心功能分级Ⅲ级23例,Ⅳ级12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 参照中华医学会心血管病学分会制定的慢性心衰诊断治疗指南^[3]。根据病史、症状及体征,结合超声心动图进行诊断。心功能分级参照美国纽约心脏病学会(NYHA)1994年修订心功能分级标准方案^[4]。

1.2.2 中医诊断标准^[5] 参照《中药新药临床研

究指导原则》的诊断标准,中医辨证为气虚血瘀之证者。

1.3 纳入标准 ①符合慢性心力衰竭诊断标准,左心室射血分数(LVEF)≤45%;②年龄不超过75岁;③心功能分级Ⅲ级,Ⅳ级者;④取得患者及家属知情同意。

1.4 排除标准 急性心力衰竭,2周内发生的不稳定型心绞痛,急性心肌梗死,心源性休克,恶性心律失常,血流动力学不稳定的严重心脏瓣膜病,肝肾功能不全,脑卒中,肿瘤疾病,妊娠或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 患者适当卧床休息、低盐低脂饮食基础上,两组均进行常规给予抗慢性心衰标准疗法,口服呋塞米片(上海朝晖药业有限公司,国药准字H31021074),20 mg·d⁻¹,1次/d;口服盐酸那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字H20030514),10 mg·d⁻¹,1次/d;无禁忌证者服用地高辛片(上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020678),0.125 mg·d⁻¹,1次/d;维持水、电解质、酸碱平衡等治疗;对照组采用常规治疗方案,且不加用任何具有益气活血成分的中成药及中药制剂;治疗组在常规治疗的基础上加用芪参益气滴丸(天士力制药集团股份有限公司,国药准字Z20030139),0.5 g×9袋/盒,餐后温开水送服,3次/d,0.5 g/次。两组8周均为1个疗程,并于1个疗程结束后观察其治疗效果。

1.6 观察指标 观察两组患者的临床疗效及治疗前后左室收缩末期内径(LVESD),左室舒张末期内径(LVEDD),LVEF,血清B型尿钠肽(BNP)水平及6 min步行距离,并检测治疗前后血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)的含量。

1.7 疗效标准 ①参照《中药新药临床研究指导原则》作为临床疗效的判定标准^[5],显效:症状体征完全缓解,治疗后心功能改善2级以上;有效:症状体征部分缓解,治疗后心功能改善1级;无效:症状体征无改善或加重,治疗后心功能改善不足1级或无改善,甚至加重。②中医证候评分疗效判定,根据中医证候症状体征分级量化标准,分为无、轻、中、重4个级别,主要症状,重为3分,中为2分,轻为1分,无症状为0分。

有效率 = (治疗前评分 - 治疗后评分) / 治疗前评分 × 100%

显效率为 ≥ 70% , 有效率为 30% ~ 70% , 无效率为 < 30% 。

总有效率 = 显效率 + 有效率

③血清检测, BNP, hs-CRP 水平, 心脏彩超及 6 min 步行距离, 治疗前后于清晨空腹抽静脉血检测用药前后 BNP, hs-CRP 水平; 心脏彩超检查治疗前后两组患者的左心室收缩及舒张末内径、左室射血分数值; 在平直的 30 m 长廊场地内测量治疗前后两组患者 6 min 步行距离。④安全性及不良反应监测, 监测两组治疗前后血、尿常规, 肝、肾功能以及药品不良反应。

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 等级资料组间比较采用秩和检验, 组间比较采用 t 检验, 疗效等计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性评价 在治疗及随访过程中, 两组患者依从性良好, 未有脱落病例, 且监测血、尿常规及肝肾功能未见明显异常, 安全性良好, 未见明显不良反应。

2.2 两组临床疗效比较 治疗组总有效率 94.2% 明显高于对照组的 85.7% ($P < 0.05$), 显示芪参益气滴丸能够有效提高老年慢性心力衰竭患者的临床疗效, 见表 1。

表 3 两组治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 3 Comparison of cardiac function indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVEF/%	BNP/ng·L ⁻¹	6 min 步行距离/m	hs-CRP/mg·L ⁻¹
对照	治疗前	61.7 ± 5.8	52.5 ± 4.2	36.8 ± 3.4	335 ± 27.2	169 ± 18.8	2.47 ± 0.55
	治疗后	56.6 ± 4.2	47.3 ± 5.5	41.8 ± 4.3	166 ± 23.7 ¹⁾	388 ± 20.9 ¹⁾	1.56 ± 0.33 ¹⁾
治疗	治疗前	62.1 ± 5.2	53.9 ± 3.5	37.4 ± 2.8	360 ± 25.6	168 ± 21.5	3.53 ± 0.45
	治疗后	52.4 ± 4.8 ^{1,2)}	45.8 ± 3.3 ^{1,2)}	46.4 ± 2.8 ^{1,2)}	130 ± 17.3 ^{1,2)}	467 ± 17.4 ^{1,2)}	1.25 ± 0.24 ^{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

心力衰竭是心脏不能或仅在提高充盈压后方能泵出组织代谢所需相应血量的一种病理生理状态, 慢性心力衰竭是在心功能失代偿基础上缓慢发展而来, 大多数都经过心脏肥大的代偿阶段, 同时伴有水钠储留及组织间液增多^[6], 病程较长且预后较差, 是心血管疾病的终末期表现。BNP 是用于评价心力衰竭的最主要的生物学标志物, 主要由 32 个氨基

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical effects between two groups

组别	痊愈 / 例	显效 / 例	有效 / 例	无效 / 例	总有效率 / %
对照	9	13	8	5	85.7
治疗	10	15	8	2	94.2 ¹⁾

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

2.3 两组中医证候疗效评分比较 与对照组相比较, 治疗组总有效率明显提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果表明, 芪参益气滴丸能够显著改善心衰患者中医证候疗效评分, 提高患者的预后质量, 见表 2。

表 2 两组中医证候疗效评分比较

Table 2 Comparison of Chinese medicine syndrome curative effect score between two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	7	15	13	62.8
治疗	12	18	5	85.71 ¹⁾

2.4 两组治疗前后心脏彩超指标, BNP, hs-CRP 水平和 6 min 步行距离的比较 治疗后对照组超声心动图各指标均较治疗前有一定改善, 但疗效比较无统计学意义, 治疗后对照组的 BNP, hs-CRP 水平和 6 min 步行距离均较治疗前有显著改善 ($P < 0.05$); 与治疗前相比较, 治疗组的 LVEDD 与 LVESD 均有缩小, LVEF 值显著增加, BNP, hs-CRP 水平和 6 min 步行距离均有明显改善 ($P < 0.05$), 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

酸残基组成, 是心肌细胞合成分泌的一种神经激素, 其具有强大的利尿、扩血管、抑制 RASS 等作用, 当心室容积增高时由心肌快速合成并分泌, 其分泌量随心室盈压的高低而变化, 是心室功能障碍的敏感指标。研究表明^[7], 心力衰竭时室壁张力增高, 心肌内 BNP 分泌增加、水平升高, 其增高程度与心衰的严重程度呈正比, 因此, BNP 作为独立的心衰预测因子, 对心衰的诊断及预后都具有非常重

要的临床价值。6 min步行试验是一种操作性及可靠性强的运动耐量试验,其不仅安全性良好,患者易于接受,而且能直观地反映慢性心衰患者的心脏储备功能,评价心力衰竭的疗效^[8]。因此本临床观察采用6 min步行试验作为客观性评价指标,能直观地反映患者的临床治疗效果。hs-CRP是人体最重要的炎症因子之一,是导致动脉粥样硬化性疾病的主要因子。在生理条件下,CRP可激活补体系统,识别病理并清除病理物质,是人体重要的防御系统。但是过度的CRP因子可降低血管内皮功能,增加心血管疾病的发生风险。近年来有研究证实,在心力衰竭患者中,CRP含量明显升高,且其升高程度与心衰严重程度及预后呈显著的正相关,因此可以将其作为判断及预测心衰患者心功能疾病严重程度及预后的独立指标^[9]。

慢性心力衰竭属中医学“喘证、胸痹、水肿、心衰病”等病证范畴。心衰病位在心,中医认为心气亏虚是心衰病的根本病机,瘀血阻络是其发病的重要环节。因此本病治疗的基本原则是益气活血,根据该治疗大法研制而成的芪参益气滴丸,主要由黄芪、丹参、三七、降香中的有效成分提取物组成。本方重用黄芪为君药,益气活血利水,其有效成分黄芪皂苷具有减轻心脏负荷、扩张血管、降低外周阻力的作用^[10];丹参及三七活血祛瘀通络,其有效成分丹参酮Ⅱ_A,三七总苷等,具有增加冠脉血流、改善微循环和心肌缺血的作用^[11-12];辅以降香温通行滞,诸药合用则益气活血通络、利尿消肿。从其组方配伍及现代药理研究可以看出,芪参益气滴丸可以多环节、多靶点、多途径治疗慢性心力衰竭,体现了中医药在治疗心力衰竭方面的独特优势。既往研究表明^[13-14],芪参益气滴丸的有效提取成分在心力衰竭治疗中能够降低炎症因子水平,拮抗神经内分泌因子的过度激活,明显改善心衰患者的心功能。通过本文研究发现,芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭可以降低患者血清hs-CRP及BNP水平,进一步改善患者的心功能,提高临床疗效,从而提高患者的生活质量及降低住院率,且安全性良好,无不良反应,表明其作用机制可能与芪参益气滴丸抑制炎症因子的表达有关。该研究不仅充分发挥中医药多靶点、多

途径在心衰治疗中的优势,而且在提高我国慢性心力衰竭患者的生活质量、改善预后等方面都具有重要的意义和临床价值。

[参考文献]

- [1] 毛静远,朱明军.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258-1260.
- [2] 丁树根,周明林,郑梅生.芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J].光明中医,2014,29(2):293-294.
- [3] 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.
- [4] 孙晶,王玲.不同NYHA分级慢性心力衰竭患者NT-proBNP的变化及意义[D].呼和浩特:内蒙古医学院,2009.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,1995:57-60.
- [6] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:164-166.
- [7] 林武荣.B型尿钠肽的生物学特性及其测定的临床应用[J].中国医药指南,2010,8(3):47-48.
- [8] 徐绍勇.6 min步行试验评价短期给氧治疗慢性心力衰竭的价值[J].中国民康医学,2013,25(24):16-17.
- [9] 许正峰,邵坤,陈杰峰.血清NT-proBNP和CRP与舒张性心衰心室重构的关系[J].齐齐哈尔医学院学报,2014,35(17):2501-2502.
- [10] 李厚英,翁庆忠.补气活血络法治疗气虚血瘀型慢性充血性心力衰竭78例[J].陕西中医,2012,33(5):556-557.
- [11] 李以菊,孙泽玲.丹参的临床应用进展[J].实用医技杂志,2006,13(16):2903-2904.
- [12] 崔振田,魏万林,刘梅,等.芪参益气滴丸预处理对瓣膜置换患者右心功能的影响[J].中国中药杂志,2014,39(5):916-919.
- [13] 孙大英,周生琴,刘伟霞,等.芪参益气滴丸治疗慢性充血性心力衰竭疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(21):189-190.
- [14] 王建香.芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(8):901-903.

[责任编辑 何希荣]