

# 滋阴助阳抗衰汤联合西药治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭 疗效及对患者氧化应激、生活质量的影响

张志刚, 芮素芳, 赵新芳, 边文贵\*

(石河子大学医学院第一附属医院, 新疆石河子 832000)

**[摘要]** **目的:**探讨阳虚水泛型慢性心力衰竭(CHF)应用滋阴助阳抗衰汤联合西药治疗的临床效果及对患者氧化应激、生活质量的影响。**方法:**选取石河子大学医学院第一附属医院2014年6月—2016年6月收治的116例CHF患者,根据随机数字表法均分为两组。所有患者均采取常规基础治疗,对照组在此基础上,给予西医标准抗心衰药物治疗;观察组在对照组基础上,予以滋阴助阳抗衰汤治疗。记录比较两组中医证候疗效、心功能疗效,超声心动图指标及血浆氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,氧化应激指标,明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(MLHFQ)总评分,用药安全性评价。**结果:**连续治疗3个月后,观察组中医证候总有效率、心功能总有效率分别为90.6%,84.9%,均明显高于对照组的75.5%,67.9%( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,两组治疗后左心室射血分数(LVEF),二尖瓣血流E/A(E/A),左室收缩末期径(LVESD),左室舒张末期径(LVEDD)及血浆NT-proBNP水平均显著改善( $P < 0.01$ );且与对照组同期比较,观察组治疗后超声心动图指标及血浆NT-proBNP水平改善程度更为显著( $P < 0.01$ )。与治疗前比较,两组治疗后血浆氧化应激指标丙二醛(MDA)水平显著下降( $P < 0.01$ ),过氧化氢酶(CAT),超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平均显著上升( $P < 0.01$ );且观察组治疗后血浆氧化应激指标水平改善效果均显著优于对照组同期( $P < 0.01$ )。与治疗前比较,两组治疗后MLHFQ总评分均显著下降( $P < 0.01$ );且观察组治疗后MLHFQ总评分较对照组同期显著降低( $P < 0.01$ )。观察组不良反应率与对照组比较差异无统计学意义。**结论:**CHF患者应用滋阴助阳抗衰汤联合西药治疗更能短期内改善中医证候,提高心功能,维持机体氧化-抗氧化系统平衡,延缓心肌重构,提升生活质量,疗效显著且安全性高。可为临床防治CHF提供新方向。

**[关键词]** 滋阴助阳抗衰汤; 西药治疗; 阳虚水泛型; 慢性心力衰竭; 氧化应激; 生活质量

**[中图分类号]** R287;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)16-0164-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2017160164

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1137.052.html>

**[网络出版时间]** 2017-04-27 11:37

## Efficacy of Ziyin Zhuyang Kangshuai Decoction Combined with Western Medicine for Yang Insufficiency and Water Overflowing Type Chronic Heart Failure and Effect on Patients' Oxidative Stress and Quality of Life

ZHANG Zhi-gang, RUI Su-fang, ZHAO Xin-fang, BIAN Wen-gui\*

(The First Affiliated Hospital of The Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical efficacy of Ziyin Zhuyang Kangshuai decoction combined with western medicine for Yang insufficiency and water overflowing type chronic heart failure (CHF) and observe its effect on patients' oxidative stress and quality of life. **Method:** The 116 patients with CHF in our hospital from June 2014 to June 2016 were selected and divide into two groups according to random number table. Routine therapy was given in both groups, and patients in control group also received standard western anti heart failure

**[收稿日期]** 20170110(008)

**[基金项目]** 新疆兵团科技攻关计划课题项目(2016AD020)

**[第一作者]** 张志刚,主治医师,从事心血管疾病的中医药治疗研究,Tel:0993-2860314,E-mail:ailianhez@ sina.com

**[通讯作者]** \*边文贵,主任医师,从事心血管疾病的中西医结合治疗研究,Tel:0993-2858553,E-mail:ljb79\_gam@ sina.com

drug; while the patients in observation group received Ziyin Zhuyang Kangshuai decoction based on the treatment in control group. The efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, cardiac function, echocardiographic index, the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), oxidative stress, the overall score of Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and drug safety evaluation were recorded and compared between two groups. **Result:** After therapy for 3 months, overall effective rate of TCM syndromes and cardiac function was 90.6% and 84.9% respectively in observation group, significantly higher than 75.5% and 67.9% in control group ( $P < 0.05$ ). As compared with the conditions before treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF), mitral flow E/A, left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and NT-proBNP level were significantly improved in both groups after treatment ( $P < 0.01$ ). The improvement in echocardiographic index and NT-proBNP in observation group was better than that in control group after treatment ( $P < 0.01$ ). As compared with the conditions before treatment, the level of plasma oxidative stress index malonaldehyde (MDA) was decreased significantly after treatment in both groups ( $P < 0.01$ ); the levels of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and GSH-Px were increased significantly ( $P < 0.01$ ). The improvement in oxidative stress in observation group was more obvious than that in control group after treatment ( $P < 0.01$ ). The overall score of MLHFQ after therapy was decreased in both groups after treatment ( $P < 0.01$ ); and the MLHFQ score in observation group was significantly lower than that of control group at the same time point after treatment ( $P < 0.01$ ). In addition, there was no statistically significant difference in adverse reactions incidence between observation group and control group. **Conclusion:** The application of Ziyin Zhuyang Kangshuai decoction combined with western medicine could help to improve TCM syndromes and cardiac function, maintain the balance of body's oxidation and antioxidant system, delay myocardial remodeling and improve the quality of life for patients with CHF. Ziyin Zhuyang Kangshuai decoction is effective and safe, and it brings new direction for clinical prevention and therapy of CHF.

[**Key words**] Ziyin Zhuyang Kangshuai decoction; western medicine therapy; Yang insufficiency and water overflowing type chronic heart failure; oxidative stress; quality of life

心力衰竭(心衰)是由诸多因素引发的心肌损伤,致使心肌功能与结构发生改变,导致心室充盈或泵血功能低下,是大部分心血管疾病发展的终点<sup>[1]</sup>。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)属一种持续存在的心衰状态,其5年存活率较低,与恶性肿瘤相仿<sup>[2]</sup>。近年来,其发病率呈不断增长趋势,已严重危害患者的生命健康,逐渐成为我国当前心血管疾病防治领域的重点疾患。目前西药主要采取标准抗心衰药物治疗,该方案虽可一定程度上改善患者临床症状、提高生活质量,但在防止或延缓心肌重构的发展及降低死亡率与住院率方面效果仍不理想,同时西药长期服用易出现明显毒副作用和耐药等弊端<sup>[3]</sup>。中医学治疗 CHF 历史悠久,已有大量临床研究证实,CHF 应用中医药治疗取得了令人欣喜的疗效<sup>[4-5]</sup>。故寻求更多安全、有效的中药组方防治 CHF 是当前临床研究的热点。中医认为 CHF 属于中医学中“喘证、水肿、心水、痰饮”的范畴<sup>[6-8]</sup>,其中慢性心力衰竭阳虚水泛型多属于水饮瘀闭、心气虚损<sup>[9]</sup>,滋阴助阳抗衰汤由参附汤化裁而来,

参附汤出自《严氏济生方》,由人参、附子组成,能上助心阳,下补肾阳,为气衰微欲脱之要方<sup>[10]</sup>。本研究以石河子大学医学院第一附属医院 2014 年 6 月—2016 年 6 月收治的 CHF 患者为研究对象,通过分析 CHF 患者应用滋阴助阳抗衰汤联合西药治疗的临床效果及其对氧化应激、生活质量的影响,以期临床中西医结合治疗 CHF 提供一定客观依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取石河子大学医学院第一附属医院 2014 年 6 月—2016 年 6 月收治的 116 例 CHF 患者,根据随机数字表法均分为两组,其中观察组治疗期间剔除 3 例(2 例因服药依从性差,1 例临床资料不全),脱落 2 例(1 例失访,1 例主动要求退出),故实际完成 53 例;女 20 例,男 33 例;年龄( $63.7 \pm 6.3$ )岁;病程( $5.1 \pm 1.6$ )年;NYHA 分级:Ⅱ级 31 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 10 例;BMI( $22.7 \pm 3.9$ ) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ;原发病,风湿性心脏病 3 例,扩张型心肌病 10 例,冠心病 40 例。对照组治疗期间剔除 2 例(1 例因服药依从性差,1 例另服相关中成药),脱落 3 例

(2 例失访, 1 例病情恶化需予以积极措施治疗), 故实际完成 53 例; 女 23 例, 男 30 例; 年龄  $(64.3 \pm 6.1)$  岁; 病程  $(5.3 \pm 1.4)$  年; NYHA 分级: II 级 31 例, III 级 14 例, IV 级 8 例; BMI  $(23.1 \pm 3.6)$   $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ; 原发病, 风湿性心脏病 2 例, 扩张型心肌病 13 例, 冠心病 39 例。两组基线资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。且本研究经石河子大学医学院第一附属医院医学伦理委员会(批号 2014 伦批第 028 号)审核通过。

**1.2 西医诊断标准**<sup>[11]</sup> ①有基础心血管病病史; ②有运动或休息时出现下肢液体滞留、乏力或呼吸困难等临床症状; ③有肝脏肿大、颈静脉压力增高、肺部罗音、心动过速、外周水肿、胸腔积液或呼吸急促等体征; ④有利钠肽水平升高、心脏杂音、心腔扩大、超声心动图异常或第三心音等心脏功能或结构异常的客观证据; ⑤有舒张性心衰或收缩性心衰的特征。综合上述诊断要求即可确诊。

**1.3 中医辨证标准**<sup>[12]</sup> 中医辨证为阳虚水泛型慢性心力衰竭, 主证, ①下肢水肿; ②胸闷痛; ③心悸; ④气短。次证, ①尿少; ②颈部青筋暴露; ③胁下痞块; ④口唇青紫; ⑤疲倦乏力; ⑥腹胀纳差; ⑦畏寒肢冷; ⑧面色晦暗; ⑨偶咳嗽, 咯白色稀痰。舌脉, 舌质有瘀点、瘀斑或舌质暗淡, 脉沉细、结代或涩。须具备主证 + 次证  $\geq 2$  项, 并结合舌脉可确诊。

**1.4 纳入标准** ①均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[11]</sup> 中关于 CHF 的西医诊断标准; ②均符合《中药新药临床研究指导原则》<sup>[12]</sup> 中有关心阳虚、血瘀水停证的中医辨证标准; ③年龄 40 ~ 80 岁; ④入院时美国纽约心脏病协会 (New York heart association, NYHA) 心功能分级为 II ~ IV 级; ⑤  $30\% \leq$  左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 45\%$ ; ⑥身体质量指数 (body mass index, BMI)  $< 30$   $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ; ⑦合并症 (如冠心病、高血压等基础疾病) 病情已控制, 并进入维持稳定阶段; ⑧均严格遵医嘱用药, 临床资料完整; ⑨均自愿参加本研究, 签署知情同意书, 能接受定期随访; ⑩入选前 1 个月内未有血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 等相关药物服用史。

**1.5 排除标准** ①合并严重感染、心包填塞、急性心肌梗死、高度房室传导阻滞、室性心律失常、肺源性心脏病、肺栓塞、心脏瓣膜病或心源性休克者; ②过敏体质或对本研究使用药物过敏者; ③哺乳与

妊娠期妇女、恶性肿瘤或精神疾病等特征人群; ④伴有严重肝肾功能损害者; ⑤患有造血系统、内分泌系统或肝肾等严重原发性疾病者。

**1.6 剔除与脱落标准** ①入组后发现不符合纳入标准者; ②临床资料不全, 影响安全性与疗效评估者; ③因依从性差而未按规定用药, 致使临床疗效无法判定者; ④病情加重, 需予以积极措施治疗者; ⑤出现严重不良事件或过敏反应而中止试验者; ⑥主动要求退出者; ⑦中途自行换药或加药者; ⑧随访失联者。

**1.7 治疗方法** 入组前对所有患者进行健康教育, 以提高其用药依从性。所有患者均采取常规基础治疗, 包括 ①饮食控制, 如戒烟、限酒、限水、低盐低脂饮食等; ②避免体力活动与过度劳累、精神紧张和情绪激动等应激状态; ③适当运动, 步行 30  $\text{min} \cdot \text{d}^{-1}$ , 坚持 5 ~ 6  $\text{d}/\text{周}$ , 并逐步加量; ④积极治疗原发病, 禁止滥用抗心律失常药物、激素或非甾体抗炎药等。

对照组在此基础上, 给予西医标准抗心衰药物治疗; 具体包括血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI),  $\beta$  受体阻滞剂, 醛固酮受体拮抗剂, 高血压一线治疗药物 ARB, 利尿剂, 地高辛, 伊伐布雷定等, 同时给予芪苈强心胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司, 国药准字 Z20040141) 4 粒/次, 3 次/d。每位患者具体用药组合、剂量等治疗方案依据其实际病情, 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中制定的相应方案严格执行<sup>[6]</sup>。

观察组, 在对照组基础上, 予以滋阴助阳抗衰汤治疗; 方药组成: 人参、麦冬、黄芪 (炙) 各 25 g, 附子 (制)、玉竹、丹参、川芎、防己、葶苈子各 15 g, 炙甘草 9 g, 以上药物均来源于石河子大学医学院第一附属医院门诊中药房; 由石河子大学医学院第一附属医院药剂科李静副主任药师鉴定为正品。由本院煎药室统一煎制, 将上述诸药浸泡清水中 30  $\text{min}$ , 加水煎煮 2 次, 30  $\text{min}/\text{次}$ , 静置、过滤即得, 煎取 2 袋/剂, 150  $\text{mL}/\text{袋}$ , 真空包装, 1 剂/d, 于早晚分 2 次温服, 150  $\text{mL}/\text{次}$ ; ③随证加减: 浮肿、尿少症状较重者, 加用猪苓 15 g, 车前子 30 g; 胸闷气滞症状较重者, 川芎可增加至 20 g, 或加用檀香 15 g; 腹胀纳差症状较重者, 加用半夏、陈皮各 9 g; 咳嗽、咯白色稀痰症状较重者, 加用紫苏子 10 g。两组均以 1 个月为 1 疗程, 共连续治疗 3 个疗程。两组治疗期间, 若患者病情加重, 应及时终止本次研究, 并依据患者实际情况积极给予相应的对症治疗措施, 确保受试者安全。

**1.8 观察指标** 记录比较两组中医证候疗效、心功能疗效,超声心动图指标及血浆氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平,氧化应激指标,明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ)总评分,用药安全性评价。

**1.8.1 中医证候疗效** 总疗程结束后,参照文献[12]中制定的判定标准对两组中医证候疗效进行评定。疗效指数(N) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。①显效,主次证完全或基本消失,70% ≤ N ≤ 100%;②有效,30% ≤ N < 70%;③无效,0% ≤ N < 30%,或 N < 0%。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

**1.8.2 心功能疗效** 总疗程结束后,对两组心功能疗效进行评价,参照文献[12]中的判定标准。①显效,心衰症状基本控制,或 NYHA 分级改善 ≥ 2 级;②有效, NYHA 分级改善 1 级;③无效, NYHA 分级未见改善,或恶化 ≥ 1 级。

**1.8.3 超声心动图检查** 于治疗前后分别对每位患者行常规超声心动图检查,仪器采用 Vivid7 Dimension 型彩色超声心动图仪(美国 GE 公司);测量与计算指标包括 LVEF,二尖瓣血流 E/A,左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD),左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD);以上指标的测量均由同 1 位超声科医师完成,且每个指标均测量 3 个心动周期。

**1.8.4 血浆 NT-proBNP 及氧化应激指标水平** 每位患者均于治疗前后依次采集空腹静脉血 6 mL,离心后提取血浆,等分为 2 份,1 份用于测定 NT-proBNP 水平,另 1 份用于检测氧化应激指标水平。NT-proBNP 水平测定采用快速免疫荧光法检测,仪器选用 SSJ-2 型多功能免疫检测仪(美国 ReLIA 生物科技公司)及配套试剂盒。氧化应激指标包括丙二醛(malonaldehyde, MDA)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),采用 CHEMIX-180 型全自动生化分析仪(日本希森美康株式会社),MDA 采用硫代巴比妥酸法检测,CAT, GSH-Px 采取分光光度法测定,SOD 运用黄嘌呤氧化酶法测。

**1.8.5 MLHFQ 总评分**<sup>[13]</sup> MLHFQ 包括情绪领域(5 个条目)、身体领域(8 个条目)及其他领域(8 个条目),共 21 个条目;每个条目又采取 5 级 Likert

评分,分别对应 1 ~ 5 分,总分 105 分;评分越高说明生活质量越差。

**1.8.6 安全性分析** 治疗期间可能发生的不良反应;用药前后血常规、肝肾功能等检查。

**1.9 统计学分析** 运用统计软件 SPSS 19.0 分析数据,计数资料以 % 表示,应用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  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 两组患者中医证候疗效比较** 与治疗前比较,连续治疗 3 个月后,观察组中医证候总有效率为 90.6%,明显高于对照组的 75.5% ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较( $n = 53$ )

Table 1 Comparison of efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) syndromes between two groups( $n = 53$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	27	21	5	90.6 <sup>1)</sup>
对照	18	22	13	75.5

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ (表 2 同)。

**2.2 两组患者心功能疗效比较** 经 3 个月治疗后,观察组心功能总有效率为 84.9%。较对照组(67.9%)明显升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者心功能疗效比较( $n = 53$ )

Table 2 Comparison of efficacy for cardiac function between two groups( $n = 53$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	24	21	8	84.9 <sup>1)</sup>
对照	16	20	17	67.9

**2.3 两组患者超声心动图指标及血浆 NT-proBNP 水平比较** 与治疗前比较,两组治疗后 LVEF, E/A, LVESD, LVEDD 及血浆 NT-proBNP 水平均显著改善( $P < 0.01$ );与对照组同期比较,观察组治疗后超声心动图指标及血浆 NT-proBNP 水平改善程度均更为显著( $P < 0.01$ )。见表 3。

**2.4 两组患者氧化应激指标比较** 两组治疗后血浆氧化应激指标水平与治疗前比较,MDA 水平显著下降( $P < 0.01$ ),CAT, SOD 及 GSH-Px 水平均显著上升( $P < 0.01$ );观察组治疗后血浆氧化应激指标水平改善效果均显著优于对照组( $P < 0.01$ )。见表 4。

**2.5 两组患者 MLHFQ 总评分比较** 与治疗前比较,两组治疗后 MLHFQ 总评分均显著下降( $P < 0.01$ );且观察组治疗后 MLHFQ 总评分较对照组同期比较显著降低( $P < 0.01$ )。见表 5。

表 3 两组患者治疗前后超声心动图指标及血浆 NT-proBNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 3 Comparison of echocardiographic index and NT-proBNP levels before and after therapy between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	时间	LVEF/%	E/A	LVESD/mm	LVEDD/mm	NT-proBNP/ng·L <sup>-1</sup>
观察	治疗前	38.3 ± 3.5	0.87 ± 0.19	56.3 ± 5.5	66.5 ± 5.8	1 253.4 ± 318.7
	治疗后	49.8 ± 4.7 <sup>1,2)</sup>	1.21 ± 0.20 <sup>1,2)</sup>	48.9 ± 3.8 <sup>1,2)</sup>	54.3 ± 4.1 <sup>1,2)</sup>	326.9 ± 57.6 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	37.9 ± 3.6	0.84 ± 0.21	57.1 ± 5.2	65.1 ± 6.1	1 281.6 ± 297.5
	治疗后	43.2 ± 4.4 <sup>1)</sup>	1.05 ± 0.23 <sup>1)</sup>	51.8 ± 4.6 <sup>1)</sup>	59.2 ± 5.2 <sup>1)</sup>	405.3 ± 61.2 <sup>1)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;治疗后与对照组比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

表 4 两组患者治疗前后氧化应激指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 4 Comparison of oxidative stress before and after therapy between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	时间	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	CAT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	SOD/ $\mu\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	GSH-Px/ $\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$
观察	治疗前	6.7 ± 0.9	14.8 ± 2.1	68.6 ± 7.3	89.4 ± 11.3
	治疗后	4.1 ± 0.7 <sup>1,2)</sup>	26.2 ± 2.7 <sup>1,2)</sup>	91.3 ± 6.5 <sup>1,2)</sup>	124.7 ± 13.5 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	6.6 ± 1.0	15.3 ± 2.0	67.9 ± 7.7	88.7 ± 12.4
	治疗后	5.2 ± 1.1 <sup>1)</sup>	19.4 ± 2.3 <sup>1)</sup>	76.8 ± 7.4 <sup>1)</sup>	98.6 ± 13.1 <sup>1)</sup>

表 5 两组患者治疗前后 MLHFQ 总评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 5 Comparison of MLHFQ overall score before and after therapy between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	治疗前	治疗后
观察	66.2 ± 5.8	49.3 ± 4.7 <sup>1,2)</sup>
对照	64.9 ± 6.1	57.5 ± 5.3 <sup>1)</sup>

2.6 两组患者安全性评价 用药期间,对照组出现 2 例恶心;观察组有 2 例腹泻,1 例干咳;其中观察组不良反应率为 5.7% (3/53) 较对照组的 3.8% (2/53) 比较,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.230, P = 0.632$ )。两组均未发现其他严重事件。治疗前后血尿常规、肝肾功能等检查亦未见明显异常。

### 3 讨论

当患者发生心衰时,机体主要可形成以下代偿机制<sup>[14-15]</sup>,肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活、交感神经兴奋性增强, Frank-Starling 机制及心肌肥厚。尽管上述代偿机制可使心脏短期内维持正常生理功能,但其相关的负性效应能引发心室重塑。有研究发现,心室重塑是 CHF 发生与发展的基本机制<sup>[16]</sup>。目前针对 CHF, 西医主张采用标准抗心衰药物治疗,此方案在抑制 RAAS 活性、降低交感神经兴奋性、改善临床症状、减缓心肌重构及提高生活质量等方面效果较佳;但该类药物治疗过程中患者易出现刺激性干咳、醛固酮逃逸、代谢紊乱、电解质紊乱及洋地黄中毒等多种副作用,不宜长期应用<sup>[17]</sup>。因此,临床对于此类药物应用需谨慎。

CHF 属中医“心水”、“心咳”范畴,中医学认为,心之阳气衰微,可引发心动无力,致使瘀血阻滞、气行不畅,出现水饮内停;与此同时,瘀血与水饮又可对阳气造成进一步损伤,形成恶性循环。故 CHF 基本病机是心阳气虚为本,血瘀水停为标,其主要治法为温阳益气,活血强心。为切合其病机,本研究选用滋阴助阳抗衰汤。方中人参有生津养血、补中益气之功,附子具有补火助阳、回阳救逆及逐风寒湿邪之功效,炙黄芪益气补中,三药合用可益气温阳,共为君药;麦冬可润肺清心、养阴生津,玉竹有生津止渴、养阴润燥之效,此二者合用可助君药温阳之功,共为臣药;丹参有清心除烦、活血通经及祛瘀止痛之效,川芎具有祛风止痛、活血行气之效,汉防己能祛风止痛、利水消肿,葶苈子可用于下气行水,共为佐药;炙甘草益气复脉、补脾和胃为使药;诸药合为一剂,共奏滋阴助阳、活血强心之效。同时在具体治疗过程中,中医强调辨证施治,针对每位患者实际中医证候予以随证加减,充分体现用药的灵活性与严谨性。现代药理研究表明<sup>[18-21]</sup>,人参皂苷可通过减少心肌细胞蛋白含量,下调心房利钠因子 mRNA 的表达,抑制由血管紧张素 II 所致的游离钙离子浓度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) 升高等途径,发挥抗心肌细胞肥大的作用,还可通过增加外周血骨髓干细胞数量,使得干细胞归巢及分化,进而保护缺血心肌,减轻心室重塑;附子(制)有效成分乌头碱、次乌头碱及中乌头碱,能通过阻断  $Ca^{2+}$  内流、降低心肌细胞内  $Ca^{2+}$  浓度等方式,增强心肌收缩力,改善房室与窦房传导,减少心肌氧耗,起到抗心肌缺血缺氧的作用;黄芪具有

稳定心肌细胞膜的作用,可改善心室的舒张与收缩,提高射血分数,改善心室重构,还可用于清除氧自由基、改善微循环、扩张血管;麦冬总皂苷能提高受损心肌细胞的搏动频率与活力,改善心肌缺血,保护心肌活性;玉竹总苷可改善心肌舒缩功能,增强心肌收缩性能,还能抑制细胞介导的炎症反应,减轻机体损伤;丹参的有效成分丹参素具有抗氧化作用,能保护缺血心肌细胞,降低心肌细胞缺血再灌注损伤,并抑制心肌细胞凋亡,丹参酮类也具有抗心肌纤维化、抑制心肌肥厚及抗氧化等药理作用;川芎主要成分川芎嗪能改善心肌血氧供应,减少心肌细胞凋亡;防己主要成分粉防己碱可抑制心肌纤维化,降低心肌细胞缺血再灌注损伤,减少心肌细胞凋亡;葶苈子能增加心脏输出量,增强心肌收缩力;炙甘草有效成分甘草次酸、甘草总黄酮可减少自由基,抗心肌缺血等药理作用。鉴于此,本研究采用此滋阴助阳抗衰汤治疗 CHF 具有一定的理论与实践基础。

本研究在西医标准抗心衰药物治疗的基础上联合滋阴助阳抗衰汤治疗,观察组总疗程结束后中医证候总有效率较仅采取标准抗心衰治疗的对照组升高;提示,CHF 患者采取该中西医结合方案治疗更有助于短期内改善中医证候,提高治疗效果。本研究采用的心功能分级方案由美国 NYHA 于 1928 年提出,其优势在于简便易行,为此,多年来一直为临床医师所习用。本研究显示,观察组经 3 个月治疗后心功能总有效率高于对照组;表明该中西医结合方案在缓解 CHF 患者心衰症状、改善心功能方面更有利。近年来,超声心动图得到了广泛应用,其不仅具有安全、无创及快速等优势,且能详细提供心脏质量、几何形状及容积等广泛的解剖学信息,判断心脏瓣膜功能,分析室壁运动等。欧洲心脏病学会(European society of cardiology, ESC)于 2008 年就已提出,在诊断心衰时,超声心动图检查是必需的<sup>[22]</sup>。本研究结果显示,与对照组同期比较,观察组治疗后 LVEF, E/A, LVESD, LVEDD 的改善程度均更为显著;说明该中西医结合方案更有助于增加 LVEF,提高心脏舒缩功能;分析原因可能与此中药方剂与西药两者具有良好的协同作用,能通过各自的药理作用机制,从多靶点、多层次及多系统整体性地改善心功能、抑制或延缓心肌重构有关。有研究证实,NT-proBNP 水平是心衰鉴别诊断与预后评定的重要指标,其作为一项客观、简便的生化指标,可成为临床评估心衰的重要补充<sup>[23]</sup>。本研究中,观察组治疗后血浆 NT-proBNP 水平的改善效果显著优于对照组

同期;与两组治疗后超声心动图指标的改善结果相一致;进而从血清学的角度佐证该联合方案的抗心衰作用更佳。此外,有研究发现,MDA 属膜脂过氧化的最终产物,具有细胞毒性,能加剧膜损伤;CAT, SOD 及 GSH-Px 是一类抗过氧化物物质,能有效反映出机体抗氧化能力<sup>[24]</sup>。本研究显示,观察组治疗后血浆 MDA, CAT, SOD 及 GSH-Px 水平的改善效果均优于对照组;该中西医结合方案更能有效调控机体氧化-抗氧化系统平衡;这可能是此联合疗法参与抗心衰作用的重要机制之一。研究表明,MLHFQ 是一个内容全面及效度、信度、重复性均良好的生命质量评测工具<sup>[13]</sup>。本研究观察组治疗后 MLHFQ 总评分较对照组更低;提示 CHF 患者采用该中西医结合方案更有利于提高生活质量。另外,本研究观察组治疗期间仅有 3 例出现轻度不良反应,未见其他严重事件,且用药前后常规实验室检查亦未见明显异常;由此可见,该中西医结合方案安全可行。

综上,CHF 患者应用滋阴助阳抗衰汤联合西药治疗更能短期内改善中医证候,提高心功能,维持机体氧化-抗氧化系统平衡,延缓心肌重构,提升生活质量,疗效显著且安全性高。可为临床防治 CHF 提供新方向。但针对该中西医结合治疗方案的有效性与安全性仍需长期多中心、大样本、随机性研究证实。

#### [参考文献]

- [1] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update; a report from the american heart association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4):358-360.
- [2] Park C L, Aldwin C M, Choun S, et al. Spiritual peace predicts 5-year mortality in congestive heart failure patients. [J]. *Health Psychol*, 2016, 35(3):203-210.
- [3] 张宇辉,张健.慢性心力衰竭药物治疗新进展[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(7):961-963.
- [4] 安宜沛,邹旭,姚耿训,等.麝香保心丸辅助治疗慢性心力衰竭疗效的 Meta 分析[J]. *中医杂志*, 2015, 56(8):662-666.
- [5] 耿冲,安冬青,谢冲,等.益气温阳、活血利水法联合西药与常规西药治疗慢性心力衰竭临床疗效比较的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(2):180-183.
- [6] 孙雪平,刘莉,邹国良,等.参芪益心汤加减治疗慢性心力衰竭 60 例临床观察[J]. *中医药信息*, 2013, 30(3):87-89.
- [7] 吴俊芳,李晓.真武汤治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭临床疗效及安全性评价[J]. *山东中医药大学学报*, 2016, 40(5):458-460.

- [ 8 ] 李立荣. 益心方治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(9):48-49.
- [ 9 ] 李杨, 陈波, 运峰, 等. 益气温阳、补气健脾法治疗慢性心力衰竭(阳虚水泛型)患者的临床观察[J]. 中医药信息, 2016, 33(4):102-104.
- [ 10 ] 高琳琳, 李坤, 李华, 等. 参附汤合苓桂术甘汤加减对慢性心力衰竭患者心功能及 NT-proBNP 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(12):1269-1270, 1287.
- [ 11 ] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):98-122.
- [ 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, 1995:77-85.
- [ 13 ] Sandau K E, Boisjolie C, Hodges J S. Use of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire among elderly patients with aortic stenosis; results from a pilot study. [J]. J Cardiovasc Nurs, 2014, 29(2):185-197.
- [ 14 ] 韩额尔德木图, 马月宏, 王海燕, 等. 慢性心衰的病理生理及发病机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12):1349-1352.
- [ 15 ] Mei M, Hutchinson K R, Lee E J, et al. Experimentally increasing titin compliance in a novel mouse model attenuates the frank-starling mechanism but has a beneficial effect on diastole[J]. Circulation, 2014, 129(19):1924-1936.
- [ 16 ] 许淑文, 戴雯, 李艳. 转化生长因子- $\beta$  对心肌纤维化作用的研究进展[J]. 微循环学杂志, 2015, 25(3):79-82.
- [ 17 ] 崔燕. 慢性心力衰竭中西医结合治疗新进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(19):2163-2166.
- [ 18 ] 吴庆. 人参总皂苷对慢性心力衰竭大鼠血流动力学及 Caspase-3 表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(5):418-420.
- [ 19 ] 王利勤, 张宇燕, 何昱, 等. 附子、甘草有效成分不同配伍比例对 H9c2 心肌细胞缺氧缺糖损伤的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(15):1327-1331.
- [ 20 ] 张虎, 李治. 黄芪注射液对慢性心力衰竭患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6 及血管紧张素 II 的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(23):17-19.
- [ 21 ] 王远, 王宇光, 马增春, 等. 麦冬皂苷 D 通过降低自噬抑制血管紧张素 II 诱导的心肌肥大[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(10):1370-1376.
- [ 22 ] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care medicine (ESICM) [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(10):933-989.
- [ 23 ] Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure [J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3):611-617.
- [ 24 ] 秦胜利. 原花青素对大鼠缺血再灌注损伤脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛和过氧化脂质水平的影响[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(8):662-663, 667.

[责任编辑 张丰丰]