

防己黄芪汤合真武汤加减治疗气虚血瘀型慢性心力衰竭患者临床观察

郭继芳^{1*}, 高晶²

(1. 牡丹江医学院附属红旗医院, 黑龙江 牡丹江 157011; 2. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:**观察防己黄芪汤合真武汤加减治疗慢性心力衰竭气虚血瘀型患者的临床疗效。**方法:**将符合纳入标准的 80 例慢性心力衰竭(气虚血瘀型)患者,随机分为对照组与治疗组,各 40 例。对照组给予常规抗心衰西药治疗,包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockers, ARB),扩血管药物, β 受体阻滞剂,利尿剂,地高辛等;治疗组在常规治疗基础上加用防己黄芪汤合真武汤加减,共 4 周。观察两组患者治疗前与治疗中中医证候疗效、心功能分级比较、左室舒张末内径(left ventricular end diastole, LVED),左室收缩末内径(left ventricular end of systolic diameter, LVSD),左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。**结果:**经过治疗,在中医证候疗效方面,治疗组总有效率 82.5%,优于对照组的 65% ($P < 0.05$);在心功能分级比较方面,治疗组总有效率 85%,优于对照组的 60% ($P < 0.05$);在心功能指标方面,对照组和治疗组 LVED 和 LVSD 均降低, LVEF 上升 ($P < 0.05$);治疗组 LVED 和 LVSD 均低于对照组, LVEF 高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**防己黄芪汤合真武汤加减在改善慢性心力衰竭患者的中医证候、心功能分级、以及改善心功能和心室重构方面具有一定作用。

[关键词] 防己黄芪汤; 真武汤; 慢性心力衰竭; 心功能; 临床观察

[中图分类号] R287; R259.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)16-0171-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017160171

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170628.1620.030.html>

[网络出版时间] 2017-06-28 16:20

Clinical Observation of Fangji Huangqi Tang Combined with Zhenwutang for Chronic Heart Failure with Qi Deficiency and Blood Stasis Type

GUO Ji-fang^{1*}, GAO Jing²

(1. Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China;

2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Fangji Huangqi Tang combined with Zhenwutang for chronic heart failure (Qi deficiency and blood stasis type). **Method:** According to the inclusion criteria, 80 patients with chronic heart failure (Qi deficiency and blood stasis type) were randomly divided into control group and treatment group (40 cases in each group). The patients in control group received conventional anti-heart failure western medicine (including angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, vasodilator drugs, beta blockers, diuretics, digoxin, et al); patients in treatment group received Fangji Huangqi Tang combined with Zhenwutang on the basis of routine treatment, for a total of 4 weeks. Two groups of patients were observed before and after treatment for traditional Chinese medicine (TCM) syndrome curative effect, cardiac function grading, left ventricular end diastolic diameter (LVED), left ventricular end systolic diameter (LVSD), and left ventricular ejection fraction (LVEF). **Result:** After treatment, the total effective rate for TCM

[收稿日期] 20170405(006)

[基金项目] 黑龙江省卫生计生厅科研项目(2012-298)

[通讯作者] * 郭继芳, 硕士, 主治医师, 从事心力衰竭的临床、教学与科研工作, Tel: 13946360076, E-mail: 13946361218@126.com

syndrome was 82.5% in treatment group, better than 65% in control group ($P < 0.05$); the total effective rate of cardiac functions grading was 85% in treatment group, better than the 60% in control group ($P < 0.05$); in the index of heart function, LVED and LVSD levels were decreased, and LVEF was increased in both treatment group and control group after treatment ($P < 0.05$); the LVED and LVSD levels in treatment group were lower while LVEF was higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Fangji Huangqi Tang combined with Zhenwutang has a certain role in improving TCM syndrome, cardiac functions grading, cardiac functions and ventricular remodeling in patients with chronic heart failures.

[**Key words**] Fangji Huangqi Tang; Zhenwutang; chronic heart failure; cardiac function; clinical observation

心力衰竭是各种心脏器质性或功能性疾病损伤心室射血和(或)充盈能力的一种复杂临床综合征。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心血管疾病最主要的死因,是心血管治疗领域的重大挑战。随着人口老龄化和人民生活水平的提高,心力衰竭的发病率也逐年升高。2001 年我国心衰流行病学调查显示,各年龄段心衰患者的百分率分别为 35 ~ 44 岁(0.4%); 45 ~ 54 岁(1.0%); 55 ~ 64 岁(1.3%); 65 ~ 74 岁(1.6%)^[1]。近年来,随着研究的深入和广泛,人们开始发现 CHF 发展的实质是肾上腺素能-交感系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)等神经内分泌系统过度激活,从而导致心室重构。开始从分子生物学的角度来研究 CHF,认为心衰的本质是心肌组织细胞中某些相关基因表达与调控异常而引起的超负荷心肌病。因此,对于心力衰竭的治疗也不仅仅是传统理念上的强心、利尿、扩血管,肾素-血管紧张素系统抑制剂、交感神经系统抑制剂、细胞疗法、基因治疗、自体干细胞移植等治疗方法也得到了运用^[2]。但存在相关药物毒副作用较大,不适合长期服用,有些治疗手段价格较高昂,不能广泛应用等缺点,临床疗效往往不尽理想。近年来中医药治疗 CHF 相继被报道。中医学认为 CHF 大多是由于脏腑功能失调所致的气滞、寒凝、血瘀、痰浊进而痹阻胸阳,阻滞心脉;或肺、脾、肝、肾亏虚所致的心脉失养^[3]。笔者认为慢性心力衰竭气虚血瘀型多属于心气虚损,瘀血内停,治疗应以益气活血,通脉止痛为原则。笔者在中医辨证论治的基础上,参照防己黄芪汤《金匮要略·水气病脉证并治第十四》和真武汤《伤寒论·辨少阴病脉证并治法》的组方特点,结合临床经验,于 2016 年 1 月至 2017 年 1 月,用防己黄芪汤合真武汤加减治疗慢性心力衰竭气虚血瘀型患者 80 例,探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本课题研究病例均收集于牡丹江医学院附属红旗医院心内科,为 2016 年 1 月至 2017 年 1 月的住院 CHF 患者。将入组的 80 例患者按随机数表法分为治疗组和对照组,每组各 40 例,对照组男 18 例,女 22 例,年龄(66.50 ± 5.64)岁,病程(6.23 ± 1.70)年,冠心病 17 例,高血压病 23 例,心功能(NYHA 分级)Ⅱ级 21 例,Ⅲ级 19 例;治疗组男性 21 例,女性 19 例,年龄(66.90 ± 4.69)岁,平均病程(6.76 ± 1.29)年,冠心病 22 例,高血压病 18 例,心功能(NYHA 分级)Ⅱ级 19 例,Ⅲ级 21 例。整个研究中,患者依从性较好,未发生脱落事件。在性别、年龄、病程以及病情等方面,两组患者比较差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经牡丹江医学院附属红旗医院医学伦理委员会批准(批号 20160103)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4] 诊断 CHF,主要标准,①夜间阵发性呼吸困难;②颈静脉怒张;③肺部啰音;④心脏扩大;⑤急性肺水肿;⑥第三心音奔马律;⑦静脉压增高 $> 1.57 \text{ kPa}$ ($16 \text{ cm H}_2\text{O}$);⑧循环时间 $> 25 \text{ s}$;⑨肝颈静脉返流征阳性。次要标准,①踝部水肿;②夜间咳嗽;③活动后呼吸困难;④肝肿大;⑤胸腔积液;⑥肺活量降低到最大肺活量的 $1/3$;⑦心动过速(心率 $\geq 120 \text{ 次/min}$)。主要或次要标准,治疗后 5 d 内体重减轻 $> 4.5 \text{ kg}$ 。同时存在 2 个主要标准或 1 个主要标准加 2 个次要标准,即可诊断为心力衰竭。

参照美国纽约心脏病学会(NYHA)1928 年标准来判断心功能分级,心功能Ⅰ级,一般体力活动不受限制。通常称心功能代偿期。心功能Ⅱ级,体力活动轻度受限。亦称Ⅰ度或轻度心力衰竭。心功能Ⅲ级,体力活动明显受限。亦称Ⅱ度或中度心力衰竭。心功能Ⅳ级,体力活动严重受限,静息时也会

出现心绞痛症状。亦称Ⅲ度或重度心力衰竭。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],气虚血瘀型,主证,心悸气短,胸胁作痛,肋下痞块,颈部青筋暴露,下肢浮肿。次证,唇甲青紫,面色晦暗。舌脉,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,脉结代或涩。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准及中医证候诊断标准;②年龄 50~75 岁;③心力衰竭的基础病因是高血压病和(或)冠心病;④心功能为Ⅱ~Ⅲ级患者;⑤患者配合治疗,签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并有心脏瓣膜病、肺心病或扩张型心肌病的患者;②恶性肿瘤患者;③由于严重肝、肾功能不全导致慢性心力衰竭者;④心功能为Ⅳ级者;⑤病情危急,需要急救的患者;⑥资料不全或由于各种原因无法判定疗效的患者。

1.5 剔除、脱落、终止标准 ①受试过程中发生严重合并疾病的患者;②违反试验方案,依从性较差的患者;③受试者主动退出试验;④受试者未按时来院复诊或失访。

1.6 治疗方法 根据我国《慢性收缩性心力衰竭治疗建议》^[6],依照病情对照组采用规范西药治疗,地高辛片(赛诺菲安万特制药有限公司,国药准字 H33021738,0.25 mg/片)0.25 mg/次,1 次/d(qd),口服;呋塞米片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字 H3202148,20 mg/片)40 mg/次,qd,口服;单硝酸异山梨酯片(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20065684,20 mg/片)20 mg/次,2 次/d,口服;富马酸比索洛尔片(Merck KGaA, Darmstadt 公司,国药准字 H20100678,5 mg/片)2.5 mg/次,qd,口服;马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,国药准字 H32026568,10 mg/片)10 mg/次,qd,口服,或厄贝沙坦片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字 J20030113,150 mg/片)150 mg/次,qd,口服;在上述西医标准治疗基础上,治疗组加服防己黄芪汤合真武汤加减,方药组成:防己 10 g,黄芪 30 g,白术(炒)15 g,甘草(生)10 g,茯苓 30 g,白芍 15 g,党参 10 g,当归 10 g,益母草 15 g,泽泻 15 g。中药饮片购自安徽药知源中药饮片有限公司,由牡丹江医学院附属红旗医院从军兹主任药师鉴定为正品。中药饮片均由牡丹江医学院附属红旗医院中药饮片药房提供,中药汤剂由牡丹江医学院附属红旗医院煎药室统一煎制,每剂煎取 2 袋,每袋 150 mL。每日 1 剂,早晚饭后半小时温服。连续服用 4 周。

1.7 观察指标

1.7.1 观察性指标 ①肝功能包括丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶等;②肾功能包括尿素、肌酐、尿酸等;③凝血功能,凝血酶原时间、血浆 D 二聚体等;④十二导联心电图。以上指标所有入组患者治疗前、治疗后各检查 1 次,以便监测用药的安全性,记录用药期间的不良反应。

1.7.2 疗效性指标 治疗前后分别观测患者临床症状、体征的变化,分级量化中医证候以判定疗效;观测治疗前后心功能的分级变化;对所有患者治疗前后进行心脏超声检查,嘱患者左侧卧位,静息状态下进行超声检查,使用飞利浦 PhilipsHD7 型彩色多普勒超声心动仪,探头频率为 2.5 MHz,测定左室舒张末内径(LVED),左室收缩末内径(LVSD),左室射血分数(LVEF),数据由牡丹江医学院附属红旗医院超声医学科提供。

1.8 疗效判定标准

1.8.1 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]判定中医证候疗效,对各个患者症状和体征进行量化分级,根据病情分无、轻、中、重度,分别记为 0,2,4,6 分,舌脉进行具体的分析,不计分。显效,临床症状完全或基本消失,积分减少 $\geq 70\%$;有效,临床症状好转明显,积分减少 30%~69%;无效,治疗后的积分减少 $< 30\%$;加重,治疗后的积分大于治疗前积分。

1.8.2 参照美国纽约心脏病学会(NYHA)1928 年标准,依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4]判定心功能分级,显效,心功能改善 \geq Ⅱ级以上或心衰得以基本控制;有效,心功能改善在Ⅰ~Ⅱ级或心衰得以缓解;无效,心功能改善 $<$ Ⅰ级;恶化,心功能恶化 \geq Ⅰ级。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件,正态性检验计量资料, t 检验服从正态分布的数据,秩和检验不服从正态分布的数据; χ^2 检验计数资料。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者中医证候比较 通过治疗,依据中医证候疗效判定标准,治疗组总有效率 82.5%,对照组总有效率为 65%,治疗组中医证候疗效优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者心功能分级比较 通过治疗,依据心功能疗效判定标准,治疗组总有效率 85%,对照组总有效率 60%,治疗组心功能分级优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者中医证候比较 (n = 40)

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome between two groups (n = 40) 例 (%)

组别	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照	12 (30.0)	14 (35.0)	12 (30.0)	2 (5.0)	26 (65.0)
治疗	16 (40.0)	17 (42.5)	6 (15.0)	1 (2.5)	33 (82.5) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾P < 0.05 (表 2 同)。

表 2 两组患者心功能分级比较 (n = 40)

Table 2 Comparison of cardiac function grading between two groups (n = 40) 例 (%)

组别	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照	7 (17.5)	17 (42.5)	15 (37.5)	1 (2.5)	24 (60.0)
治疗	11 (27.5)	23 (57.5)	6 (15.0)	0 (0)	34 (85.0) ¹⁾

2.3 两组患者心功能指标比较 与治疗前比较,治疗后对照组和治疗组 LVED 和 LVSD 均降低, LVEF 上升 (P < 0.05); 治疗后对照组 LVSD 和 LVED 均高于治疗组, LVEF 低于治疗组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间	LVED/mm	LVSD/mm	LVEF/%
对照	治疗前	65.11 ± 4.91	55.24 ± 4.14	41.73 ± 3.16
	治疗后	57.70 ± 3.06 ¹⁾	48.21 ± 3.77 ¹⁾	48.31 ± 3.64 ¹⁾
治疗	治疗前	65.92 ± 2.80	56.79 ± 5.23	42.37 ± 5.28
	治疗后	53.52 ± 2.85 ^{1,2)}	43.58 ± 5.49 ^{1,2)}	55.95 ± 3.73 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.05; 与对照组比较²⁾P < 0.01。

2.4 安全性评价 两组患者治疗后复查血、尿、便常规, 血糖、血脂、肝功能、肾功能和凝血功能均未见异常; 两组患者治疗后心电图均未发现异常变化。在治疗过程中严重不良反应均未发生。对照组有 2 例出现眩晕、头痛, 未作处置, 随疗程缓解, 整个研究中, 患者依从性较好, 未发生脱落事件。

3 讨论

历代医家对慢性心力衰竭的治疗大致从“心悸”、“喘证”、“怔忡”、“水肿”、“心水”、“痰饮”等几个方面论治。《景岳全书·惊悸怔忡》云:“心脾血气本虚, 而或为怔忡……心虚血少, 神志不宁而惊悸。”认为怔忡为气虚血少而致。清·王清任在《医林改错》中指出瘀血内阻可导致心悸怔忡。导致慢性心力衰竭的病因很多, 譬如素体心气虚衰, 心血瘀阻, 心脉失于运行; 风热之邪痹阻经脉, 由脉舍心, 耗伤心血; 先天禀赋不足, 肾气亏虚, 肾失蒸化, 心肾不交, 水饮凌心等。中医认为本病多属于本虚标实

之证, 从气虚血瘀、阳虚水泛论治, 阳气衰微, 阴寒内盛, 水停瘀闭, 故成为本虚标实之证, 其病位在心, 涉及肺、脾、肾三脏, 临床多以补气活血、温阳利水为治则, 故本课题方选防己黄芪汤合真武汤加减。防己黄芪汤为治疗表虚不固之风水或风湿证, 借用治 CHF 是因为其病因有相似之处。都属于阳虚而致水湿内停, 取《黄帝内经》中“开鬼门, 洁净府”之法, 既使水湿从表而去, 又利小便以通阳。真武汤是温阳利水的方, 虽历代医家多用此方来治疗肾脏疾病, 但中医言“异病同治”, 不论肾脏疾病亦或心脏疾病, 都是由于水液代谢障碍所致, 只要病机相同, 用真武汤来治疗慢性心力衰竭同样会收好良好的效果。

本次研究采用防己黄芪汤合真武汤加减来治疗中医辨证属气虚血瘀型 CHF 的患者, 在常规西药治疗的前提下加服本方, 效果显著。方中防己行水祛风, 利水消肿。现代药理研究表明防己有抗心肌缺血损伤、改善心功能、增加排尿量的作用^[7]。黄芪固表益气, 利尿消肿, 能使水湿之邪从表而祛, 为治疗气虚水肿之要药。党参补气生津, 现代药理研究发现党参提取液具有以下作用, 降低排血前期左室排血时间比值, 增强左心功能; 可以抑制血栓素 B₂ 合成。研究显示党参乙醇提取物具有明显的益气活血化瘀作用^[8]。白术祛湿健脾, 既助黄芪益气, 又助防己祛湿。白术、茯苓能够除湿健脾, 通利水道, 使小便利; 白芍酸苦而微寒, 敛阴缓急且止痛。相关研究表明白芍总苷具有增加心肌血流量, 降低血流阻力; 抗血凝, 抗血栓形成; 抗心肌重构的作用^[9]。当归补血活血, 益母草、泽泻活血利水。诸药合用, 全方共奏补气活血, 利水消肿之功。

超声是监测心脏舒张和收缩功能的有效方法, 其诊断 CHF 的敏感性、阳性预测值、特异性都比较高。另外, 超声也是反映心力衰竭严重程度的金标准^[10]。而 LVEF 更是检测心功能的重要指标, 它反映心脏的泵血功能, LVEF 与 LVED 和 LVSD 关系密切。导致 CHF 的各种机制中, 心室重构是其最基本的机制。长期压力和容量负荷的增加, 心脏就会通过心肌细胞、胶原纤维网等的变化来改变心室的结构和功能, 从而代偿心脏负荷的增加。使心脏在一段时间内能够满足机体对心排出量的需求, 不致出现心力衰竭。但心脏的代偿能力是有限的, 长时间的超负荷运转就会转为失代偿期, 心肌细胞发生不同程度的缺血缺氧、心肌收缩舒张功能减弱, 导致心室重构。心室重构在临床上基本表现为心腔扩大、

钝圆、心室肥厚、心室顺应性减低^[11]。本项研究显示治疗前后中医证候疗效和心功能分级方面,治疗组疗效均优于对照组;治疗组在 LVED, LVSD 方面均小于本组治疗前和对照组治疗后, LVEF 治疗组高于本组治疗前和对照组治疗后,均有统计学意义。治疗组呼吸困难、心悸气短、下肢浮肿和少尿治疗后均有明显改善,提示其可能具有较强的强心利尿与改善心功能的作用。治疗组 LVED, LVSD 均明显下降, LVEF 升高。降低左室舒张末期径能够有效地减少左室舒张末容积,从而减轻左室舒张末期压力,降低心脏前负荷,使左室收缩功能增强,左室射血分数提高,改善改善心肌的乏氧和缺血状态,使耗氧量下降,从而改善心肌代谢,减慢心室重构,使心室顺应性增加。

综上所述,防己黄芪汤合真武汤加减在治疗 CHF 气虚血瘀型方面确实有效,不良反应率较低,值得深入研究。但由于本课题收录病例较少,指标相对简单,此作用机制有待大样本的实验和临床观察进一步论证。同时与国际研究相比,入选病例较少,基础研究不深入,其作用没有充分发挥,本课题组应努力揭示防己黄芪汤合真武汤在治疗心衰方面的机制,使组方更优化合理,为中医药治疗心衰提供更合理的依据。

[参考文献]

[1] 云美玲. 参芪扶正注射液治疗慢性心力衰竭 55 例临

床观察[J]. 海南大学学报:自然科学版, 2006, 24(4):371-373.

- [2] 冯慧远. 心力衰竭的机制及临床诊治研究进展[J]. 中国医学装备, 2010, 7(9):48-49.
- [3] 周亚滨, 邹慧美, 孙静, 等. 慢性心力衰竭中医治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(1):8-10.
- [4] 中华医学会心血管病分会, 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.
- [5] 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, 2002:77-80.
- [6] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(1):7-23.
- [7] 开丽. 粉防己碱的药理作用[J]. 四川生理科学杂志, 1996, 18(1):29-32.
- [8] 徐勤, 陈晓军, 刘布鸣, 等. 轮叶党参乙醇提取物益气活血化瘀及抗衰老作用的初步研究[J]. 广西医学, 2008, 30(12):1834-1837.
- [9] 郑琳颖, 潘竞锵, 吕俊华, 等. 白芍总苷药理作用研究[J]. 广州医药, 2011, 42(3):66-69.
- [10] 戴敏, 杨俊华, 周炳元, 等. 应用心衰超声指数评价慢性心力衰竭患者的临床价值[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(12):1972-1974.
- [11] 梁逸强, 潘朝铤, 何新兵, 等. 心室重构发病机制的研究进展[J]. 河北医药, 2013, 35(24):3781-3784.

[责任编辑 张丰丰]