

苓桂养心汤对心气阳虚证扩张型心肌病患者 心功能和抗心肌抗体的影响

沈丽娟, 陶然, 陆曙*, 杨庆有, 朱红俊
(南京中医药大学 无锡附属医院, 江苏 无锡 214071)

[摘要] **目的:**观察苓桂养心汤对心气虚和(或)阳虚证素的扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)患者的临床疗效、心功能及抗心肌抗体的影响,为苓桂养心汤的临床应用提供理论依据。**方法:**抽取无锡地区 2013 年 5 月—2016 年 9 月住院的 DCM[心气虚和(或)阳虚证素]患者 142 例,随机分为对照组(西医常规治疗)70 例,治疗组(西医常规治疗基础上,加用苓桂养心汤治疗)72 例。并随机抽取 40 例非 DCM 心力衰竭患者(心衰组)以及 34 例健康体检者(正常组)。对入选病例进行血清抗心肌抗体测定,4 周后观察 DCM 组患者的临床疗效及治疗前后心功能、抗心肌抗体变化。**结果:**临床疗效,治疗组患者中医证候疗效总有效率为 89.6%,对照组为 71.9%,治疗组高于对照组($P < 0.05$)。心功能,治疗组与对照组患者治疗后纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级疗效的总有效率分别为 85.1%,81.2%,两组比较差异无统计学意义。治疗组治疗后 N 端前脑钠素(NT-ProBNP)水平低于对照组同期水平($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组左心室射血分数(LVEF)明显升高;左心室舒张末期内径(LVEDd)明显下降($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组各指标值差异均无统计学意义。抗心肌抗体,DCM 组与正常组比较,各抗心肌抗体明显升高($P < 0.01$)。DCM 组与心衰组比较,抗心肌抗体抗 β_1 肾上腺能受体自身抗体(ant- β_1),抗肌球蛋白重链自身抗体(ant-MHC),抗毒蕈碱-2 受体自身抗体(ant-M₂),抗腺嘌呤核苷(ADP/ATP)转位酶自身抗体(ant-ANT)差异显著($P < 0.01$);心衰组与正常组比较,4 种抗心肌抗体均无统计学差异。与治疗前比较,两组患者血清抗心肌抗体 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ANT 均显著降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组 ant- β_1 , ANT 水平降低($P < 0.05$)。治疗组低血压、心律失常及刺激性干咳发生率低于对照组($P < 0.05$)。两组肾功能不全发生率无统计学差异。**结论:**苓桂养心汤可改善心气虚和(或)阳虚证素 DCM 患者的症状、体征,提高中医证候疗效,改善心功能,减少不良事件的发生,其作用机制可能与改善抗心肌抗体水平有关。

[关键词] 苓桂养心汤; 扩张型心肌病; 心功能; 抗心肌抗体

[中图分类号] R287;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0152-07

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2017230152

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1400.050.html>

[网络出版时间] 2017-09-06 14:00

Effect of Lingui Yangxin Decoction on Heart Function and Anti-myocardial Antibodies of Patients with Dilated Cardiomyopathy with Syndrome of Heart Qi and Yang Deficiency

SHEN Li-juan, TAO Ran, LU Shu*, YANG Qing-you, ZHU Hong-jun
(Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214071, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Lingui Yangxin decoction on the cardiac function indexes of dilated cardiomyopathy (DCM) patients with the syndrome of heart Qi and Yang deficiency and anti-heart antibodies in DCM patients, in order to explore its possible mechanism. **Method:** The 142 DCM patients in Wuxi were randomly divided into 2 groups, traditional Chinese medicine (TCM) treatment group and control group. Among then, 40 patients with heart failure that were not caused by DCM were included into the CHF group, while

[收稿日期] 20170315(015)

[基金项目] 无锡市医院管理中心科研项目(YGZXM14047)

[第一作者] 沈丽娟, 博士, 主治医师, 从事心血管病临床及科研工作, Tel:13915336393, E-mail:Panda55@163.com

[通讯作者] * 陆曙, 博士, 主任中医师, 从事心血管病临床及科研工作, Tel:0510-88859999, E-mail:Panda55007@163.com

34 health cases were included into normal group. The control group was treated with standard therapy, without TCM, for 4 weeks, whereas the TCM treatment group was also given Linggui Yangxin decoction in addition to the therapy of the control group for 4 weeks. At the beginning and the end of the experiment, serum levels of Nterminalpro brain natriuretic peptide (NT-ProBNP), anti- β_1 adrenergic receptor autoantibody, anti- β_1 (anti- β_1), anti-myosin heavy chain autoantibody (anti-MHC), anti-muscarinic receptor-2 autoantibody (anti-M₂), anti-adenine nucleotide (ADP/ATP) translocase autoantibody (anti-ANT) were measured. Left ventricular dimension at end-diastole (LEVDd) and left ventricle ejection fraction (LVEF) were measured with echocardiography. To observe the clinical curative effect, the cardiac functional compensation of the DCM patients was observed in pre and post treatment. **Result:** The total effective rate of syndrome in the TCM treatment group was 89.6%, while that of the control group was 71.9%, indicating a significant difference ($P < 0.05$). There was no significant difference between the DCM group and the control group in NYHA classification and grading of cardiac function (85.1% for treatment group vs 81.2% for control group). NT-ProBNP had significant differences before and after treatment ($P < 0.05$). LVEF and LEVDd were significantly improved in the two groups. Levels of anti- β_1 , anti-MHC, anti-M₂, anti-ANT were significantly increased in the DCM group than in the CHF group ($P < 0.01$). Levels of anti- β_1 , anti-MHC, anti-M₂, anti-ANT were significantly increased in DCM group than normal group ($P < 0.01$). After treatment, anti- β_1 and anti-M₂ were significantly different between the TCM treatment group and the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of hypotension, arrhythmia and stimulating dry cough in the TCM treatment group were lower than those in control group, with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Linggui Yangxin decoction can improve the expression of anti-myocardial antibodies, reduce the levels of NT-ProBNP, improve the clinical curative effect and the cardiac functional compensation, and reduce the incidence of adverse events. Its mechanism may be related to the improvement of anti-myocardial antibodies levels.

[**Key words**] Linggui Yangxin decoction; dilated cardiomyopathy; cardiac function; anti-myocardial antibody

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一种以左心室、右心室或双侧心腔扩大、心脏收缩功能障碍为主要表现的心肌疾病,其临床表现的基本特征以逐渐进展的心力衰竭、心律失常、血栓栓塞甚至猝死为多见^[1]。DCM 是多种因素作用引起心肌损害的最终结果,是导致心力衰竭和心脏移植的常见原因^[2]。研究发现,在 DCM 患者血清中存在多种抗心肌自身抗体(anti-heart antibodies, AHA),其中抗 β_1 肾上腺能受体自身抗体(anti- β_1 adrenergic receptor autoantibody, anti- β_1)^[3],抗肌球蛋白重链自身抗体(anti-myosin heavy chain antibody, anti-MHC)^[4],抗毒蕈碱-2 受体自身抗体(anti-muscarinic receptor-2 autoantibody, anti-M₂)^[5],抗腺嘌呤核苷(ADP/ATP)转位酶自身抗体(anti-adenine nucleotide (ADP/ATP) translocase autoantibody, anti-ANT)被公认为免疫学标志物^[6]。研究认为,这些抗心肌抗体均可激活机体免疫系统使心肌细胞肿胀和坏死,最终发生 DCM^[7]。目前临床对于 DCM 缺乏有效而特异的治疗手段,预后不良,而以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻滞剂、利尿剂为

基础的标准治疗方法普遍应用于临床,在改善 DCM 患者心功能、改善预后方面取得一定进步^[8]。研究发现, β 受体阻滞剂可降低 DCM 患者的全因死亡率,可能与其抑制抗心肌抗体引起心肌细胞损伤和室性心律失常有关^[9]。但因其相对禁忌症(如重度心力衰竭、急性肺水肿、严重心动过缓及房室传导阻滞等),限制了 β 受体阻滞剂的临床使用^[10]。ACEI 部分会引起刺激性干咳和低血压,并在不明原因的肾功能不全、肾血管病变或孤立肾伴肾动脉狭窄患者中禁忌使用,亦限制了其临床使用^[8]。

中医认为本病是本虚标实之证,正气虚弱,禀赋不足,素体虚弱,或劳逸失度,或情志不洁,或久病体虚等,易使正气内虚,卫气不能固护于外,营气失守于内,外邪乘虚而入,内舍于心,心气耗散,日久心体胀大,发为本病^[11]。研究发现,DCM 患者中医证素与抗心肌自身抗体水平存在相关性,随着单证素从气虚到阳虚,兼夹证素从气虚阴虚、气虚血瘀到阳虚血瘀的演变,抗心肌抗体水平呈增高趋势^[12]。苓桂养心汤(黄芪为君药)由防己黄芪汤、苓桂术甘汤化裁而成,为陆曙教授及国家中医药管理局 DCM 协作

组经过长时间临床实践和观察的经验方,主要由黄芪、茯苓、桂枝、白术、防己、干姜、炙甘草等组成,具有益气、温阳、化饮、活血、养心之功,通过整体调节达到安脏祛邪之功效,在临床取得一定的疗效,但其作用机制暂不明确,亦未见文献报道。前期研究发现,黄芪可能通过调节心气虚和(或)阳虚证素的 DCM 患者抗心肌抗体水平,减轻患者症状,改善心功能,减少不良事件的发生^[10]。故推测苓桂养心汤的疗效机制可能与调节 DCM 患者抗心肌抗体的表达有关。因此,本研究拟通过观察苓桂养心汤对 DCM 患者心功能, N 端前脑钠素(NT-ProBNP),中医证候疗效的影响,观察苓桂养心汤治疗 DCM 的临床疗效,并通过观察苓桂养心汤对 DCM 抗心肌抗体水平的影响,探讨观察苓桂养心汤干预 DCM 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 5 月—2016 年 9 月入住无锡市中医医院、无锡市第二人民医院及无锡市人民医院的心气阳虚证型 DCM 患者 142 例,男 77 例,女 65 例,平均年龄(62.54 ± 7.49)岁。随机分为对照组 70 例,男性 36 例,女性 34 例,年龄平均(61.98 ± 8.14)岁,心功能 II 级者 16 例, III 级 35 例, IV 级 19 名例。治疗组 72 例,男性 41 例,女性 31 例,年龄平均(62.85 ± 9.69)岁,心功能 II 级者 14 例, III 级 35 例, IV 级 23 例。两组在年龄,性别, NYHA 心功能分级方面差异无统计学意义,具有可比性。研究过程中对照组有 6 例脱落,治疗组有 5 例脱落。同期随机抽取非 DCM 的心力衰竭患者(心衰组)40 例,其中男性 23 例,女性 17 例,平均年龄(61.29 ± 10.64)岁;正常体检者 34 例,其中男性 21 例,女性 13 例,平均年龄(62.47 ± 10.55)岁。各组在年龄、性别方面比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 西医诊断标准 参照 2007 年中华医学会心血管病学分会提出的 DCM 诊断标准进行诊断^[8]。具体为①不明原因的心脏增大及心力衰竭或(和)心律失常的临床表现;②超声心动图示心脏各房室明显扩张,左心室舒张期末内径 > 50 ~ 55 mm,室间隔及室壁运动幅度普遍降低;③X 射线胸部检查心胸比率 > 0.6;④超声心动图(M 和 B 型)检测左心室射血分数 < 45%;⑤排除其他心脏病及特异性心肌病。

1.3 中医诊断标准 参照《中医内科常见病诊疗指南》^[13],《中医心病诊断疗效标准与用药规范》^[14]

进行诊断。具体为①心悸,胸闷,神疲,心烦,失眠;②气短,乏力,胸满,动则尤甚;③病重者出现怔忡,胸痛,浮肿,尿少,喘促,不得平卧等症状,以及全身脏腑血脉栓塞等的变证;④一般起病缓慢,进行性加重,迁延难愈;⑤情绪刺激,疲劳过度,病毒感染等可以诱发和加重;⑥必要时行冠脉 CT,心肌核素显像或冠状动脉造影等检查以鉴别诊断;超声心动图, BNP,扩张型心肌病相关的抗心肌抗体(ATP/ADP 载体抗体等)等综合评定。参照《中医心病诊断疗效标准与用药规范》^[14]以及《中医内科常见病诊疗指南》^[13],《金匱要略》中有关“心胀”、“心悸”、“怔忡”、“胸痹”等临床表现,本课题组将中医 DCM 患者心气阳虚证诊断标准,主证,气喘,心悸,动则尤甚,畏寒肢冷,尿少肢肿。次证,自汗,倦怠乏力,面色苍白,腹胀便溏,腰酸。舌脉,舌淡胖或边有齿痕,苔白滑,脉沉细无力。

1.4 纳入标准 ①年龄 40 ~ 75 周岁;②符合《心肌病诊断与治疗建议》^[8]中的诊断标准, NYHA 心功能分级 I ~ IV 级者, I 级,患者患有心脏病,但日常活动不受限制,一般活动不引起疲乏、心悸、呼吸困难和心绞痛。 II 级,心脏病患者的体力活动受到轻度的限制,休息时无自觉症状,但平时一般活动下可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛。 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,心脏病患者不能从事任何体力活动。休息状态下也出现心衰的症状,体力活动后加重。③根据《中医诊断学》^[15]相关内容符合中医辨证为心气阳虚型者;④本试验经医院伦理委员会批准,患者知情同意,并签署知情同意书。

1.5 排除标准 患有风湿系统疾病、风湿性瓣膜病、急性感染等致抗心肌抗体阳性者;合并严重的肝肾功能不全、血液系统等疾病、恶性肿瘤者;妊娠或哺乳期妇女;精神病、传染病患者。

1.6 剔除、脱落病例和中止试验标准 依从性差或拒绝治疗者为脱落;纳入病例受试过程中发生严重不良事件、并发症、可终止该病例的研究,做无效病例处理;不能控制的病情加重,终止该病例,做无效病例处理;其他情况如发生妊娠者,终止试验。

1.7 治疗方法 一般治疗对入组患者教育休息、调畅情志、嘱低盐饮食、控制液体摄入量,预防、识别与治疗能引起或加重心衰的特殊事件,尤其是感染。

对照组(西药常规治疗)按照《心肌病诊断与治疗建议》^[8]进行西医标准化药物治疗,包括如利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂[培哚普利片(雅施

达),施维雅(天津)制药有限公司,国药准字 H20034053,4 mg/片,1 次/d,4 mg/次]; β -受体阻滞剂[美托洛尔片(倍他洛克),阿斯利康制药有限公司,国药准字 H32025391,25 mg/片,20 片/盒,2 次/d,每次 25 mg,第 1 周给予 2 次/d,每次 6.25 mg,根据心功能及干体重情况,每周加量至治疗量或个体耐受量];醛固酮拮抗剂(螺内酯,上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31021273,20 mg/片,2 次/d,20 mg/次),疗程 4 周。

治疗组在对照组治疗基础上,加服苓桂养心汤(黄芪 20 g,桂枝 12 g,茯苓 10 g,白术 10 g,防己 10 g,甘草 3 g),使用颗粒剂(江阴天江药业有限公司,批号均为 1211114,仿照传统中药汤剂煎煮的方法,将中药饮片经浸提、浓缩、干燥、制粒等工艺),1 次/d,疗程 4 周。两组患者制成治疗期间停用其他中成药及中药制剂。

1.8 观察方法

1.8.1 疗效性指标 心悸、气短、乏力等症状、体征;参照美国纽约心脏病学会 1928 年标准评估心功能分级(NYHA)^[16];使用美国 PHILIPS 公司 CX50 型超声心动仪测定患者左心室射血分数(LVEF),左心室舒张末期内径(LVEDd);采用雷度 AQT90 FLEX 型快速免疫分析仪,使用免疫分析法定量测定 NT-ProBNP。

1.8.2 疗效评价 临床证候疗效评价标准根据 2001 年《中医心病诊断疗效标准与用药规范》^[14],显效,证候全部消失,积分为 0 或治疗前后证候积分之差 $\geq 70\%$ 者。有效,治疗前后证候积分之差 $\geq 50\%$ 且 $< 70\%$ 者。无效,治疗前后证候积分之差 $< 50\%$ 。加重,治疗后证候积分超过治疗前者。

NYHA 分级疗效标准^[17],显效,心功能提高 2 级以上者。有效,心功能提高 1 级,但不及 2 级者。无效,心功能提高不足 1 级者。恶化,心功能恶化 1 级或 1 级以上。

1.8.3 安全性指标 肝、肾功能检查;电解质检查;可能出现的不良反应,如刺激性干咳、心血管不良反应[心律失常(室性心律失常、房性心律失常)、低血压]、肝肾毒性等。

1.9 抗心肌抗体检测方法 采用酶联免疫吸附法测定血清抗心肌 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ant-ANT 水平试剂盒由上海蓝基生物有限公司提供,批号分别为 E01A0060, E01A0058, E01C0534, E01A0059。

1.10 统计学方法 本文统计分析过程采用 SPSS 21.0 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;多组间均数比较

采用单因素方差分析,两组间及组内均数比较采用 *t* 检验,率之间的比较采用卡方检验,其中 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床证候疗效积分比较 治疗组患者气喘、心悸、倦怠乏力等证明显改善,中医证候疗效总有效率为 89.6%,对照组患者中医证候疗效总有效率为 71.9%,治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床证候疗效积分比较

Table 1 Comparison of clinical syndrome effect between two groups

组别	无效/例	有效/例	显效/例	总有效率/%
对照	18	44	2	71.9
治疗	7	59	1	89.6 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 7 同)。

2.2 两组患者 NYHA 心功能分级比较 治疗组与对照组患者治疗后 NYHA 分级疗效总有效率分别为 85.1%,81.2%,两组比较差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者 NYHA 心功能分级比较

Table 2 Comparison of NYHA classification and grading of cardiac function between two groups

组别	无效/例	有效/例	显效/例	总有效率/%
对照	12	50	2	81.2
治疗	10	55	2	85.1

2.3 两组患者 NT-ProBNP 水平比较 与治疗前比较,两组治疗后 NT-ProBNP 水平明显下降($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组 NT-ProBNP 水平明显下降($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 NT-ProBNP 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of NT-ProBNP between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NT-ProBNP/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	70	3 321.72 \pm 707.43
	治疗后	64	2 959.03 \pm 874.10 ¹⁾
治疗	治疗前	72	3 481.32 \pm 670.85
	治疗后	67	2 201.76 \pm 463.73 ^{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⁾ $P < 0.05$ (表 6 同)。

2.4 两组患者心脏超声指标比较 与治疗前比较,两组心脏超声指标 LVEF 明显升高($P < 0.05$);LVEDd 明显下降($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组各指标差异均无统计学意义。见表 4。

表 4 两组患者心脏超声指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of LVEDd and LVEF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVEDd/mm	LVEF/%
对照	治疗前	70	68.78 ± 8.98	33.87 ± 9.41
	治疗后	64	65.75 ± 10.89 ¹⁾	36.62 ± 6.49 ¹⁾
治疗	治疗前	72	68.92 ± 9.82	34.12 ± 11.14
	治疗后	67	64.95 ± 10.42 ¹⁾	37.56 ± 8.65 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 DCM 组、心衰组、正常组患者抗心肌抗体 ant-

表 5 3 组患者抗心肌抗体的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of anti-myocardial antibodies between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ant- β_1	ant-MHC	ant-M ₂	ant-ANT
正常	34	35.94 ± 7.71	22.97 ± 8.73	17.45 ± 7.08	57.85 ± 27.21
心衰	40	36.80 ± 9.98	23.59 ± 11.61	19.55 ± 13.21	60.90 ± 46.77
DCM	142	51.69 ± 27.29 ^{1,2)}	75.85 ± 30.03 ^{1,2)}	36.85 ± 17.15 ^{1,2)}	98.32 ± 31.62 ^{1,2)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与心衰组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 6 两组患者抗心肌抗体比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of anti-myocardial antibodies between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ant- β_1	ant-MHC	ant-M ₂	ant-ANT
对照	治疗前	70	52.08 ± 31.25	75.39 ± 25.48	35.95 ± 20.15	97.62 ± 145.73
	治疗后	64	42.59 ± 13.08 ¹⁾	51.81 ± 24.23 ¹⁾	23.65 ± 11.61 ¹⁾	87.99 ± 96.57 ¹⁾
治疗	治疗前	72	50.77 ± 25.54	76.42 ± 19.41	36.16 ± 12.47	99.12 ± 43.31
	治疗后	67	35.48 ± 10.61 ^{1,2)}	48.43 ± 13.18 ¹⁾	24.02 ± 8.34 ¹⁾	71.70 ± 24.69 ^{1,2)}

2.7 安全性评价 两组均无电解质紊乱及肝功能不全发生,治疗组和对照组均出现低血压、心律失常及刺激性干咳,心律失常主要表现为室性心律失常及房颤,治疗组发生率低于对照组($P < 0.05$)。两组均有出现肌酐升高的情况,两组不良反应发生率无统计学差异。见表 7。

表 7 两组患者不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of incidence rate of adverse reactions between two groups %

组别	例数	低血压	心律失常	肾功能不全	刺激性干咳
对照	64	7.8	12.5	4.7	15.6
治疗	67	4.5 ³⁾	6.0 ³⁾	4.5	11.9 ¹⁾

3 讨论

DCM 临床表现基本特征以逐渐进展的心力衰竭、心律失常、血栓栓塞甚至猝死为多见^[1]。DCM 的发病机制尚不完全明确,但主要机制可能与病毒持续感染、自身免疫反应、基因与遗传等有关^[18]。

β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ant-ANT 比较 与正常组比较, DCM 组各抗心肌抗体显著升高($P < 0.01$);心衰组 4 种抗心肌抗体均无统计学差异;与心衰组比较, DCM 组抗心肌抗体 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ant-ANT 水平显著升高($P < 0.01$)。见表 5。

2.6 两组患者抗心肌抗体 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ant-ANT 比较 与治疗前比较,两组患者血清抗心肌抗体 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ANT 均明显降低($P < 0.05$)。治疗后与对照组比较,治疗组 ant- β_1 , ant-ANT 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 6。

临床及动物研究表明,一些自身抗体如病毒性心肌炎患者体内有抗肌球蛋白和其他心脏抗原的自身抗体,直接作用于 β -肾上腺素受体,导致心脏功能障碍和心肌病^[19]。Caforio 等^[20]第 1 次证明 DCM 患者抗心肌抗体具有器官特异性,为免疫球蛋白(Ig)G 自身抗体,而该抗体的发现是 DCM 自身免疫反应的血清学标志。现已知与 DCM 有关的心肌抗体主要有 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ant-ANT。抗心肌抗体产生是由于不同原因引起的心脏损伤,使心肌细胞内具有特异性抗原决定簇的氨基酸序列暴露于免疫系统,经 Th 细胞辅助 B 细胞而产生特异性针对心肌细胞的自身抗体,并最终发生 DCM^[7]。本课题组发现 DCM 患者抗心肌抗体 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ant-ANT 水平明显高于非 DCM 的心衰患者,与上述研究结果一致,说明抗心肌抗体或可作为 DCM 的特异性、早期诊断指标,也为特异性干预提供了新的思路。

目前临床对于 DCM 缺乏有效而特异的治疗

手段,预后不良,临床以 ACEI 和 β 受体阻滞剂、利尿剂为基础的标准治疗方法,在改善 DCM 患者心功能及预后方面取得一定进步^[8]。研究发现, β 受体阻滞剂可降低 DCM 患者的全因死亡率,可能与其抑制抗心肌抗体引起心肌细胞损伤和室性心律失常有关^[9]。但因其相对禁忌症(如重度心力衰竭、急性肺水肿、严重心动过缓及房室传导阻滞等),限制了 β 受体阻滞剂的临床使用^[8]。ACEI 部分会引起刺激性干咳和低血压,并在不明原因的肾功能不全、肾血管病变或孤立肾伴肾动脉狭窄患者中禁忌使用,亦限制了其临床使用^[8]。中医药在辨证论治和整体观念的指导下,结合中医药现代研究成果及中药的药理特性,在 DCM 的防治中发挥着重要的作用,值得肯定和进一步深入研究。中医认为本病是本虚标实之证,基于中医理论认识及大量临床实践基础,总结出了心气阳不足、痰饮血瘀是其基本病机,甚至贯穿整个疾病始终^[10],并总结出了治疗 DCM 的苓桂养心汤。本方具有益气、温阳、化饮、活血、养心之功,通过整体调节达到安脏祛邪之功效。本课题组的前期研究发现,加服黄芪颗粒剂能明显改善心气虚和(或)阳虚证素的 DCM 患者的心功能^[12]。本研究发现,治疗组患者在常规治疗上加服苓桂养心汤治疗后,患者气喘、心悸、倦怠乏力等明显改善,临床证候积分的改善明显高于常规组,说明苓桂养心汤能有效改善患者临床证候。本研究还发现,在常规治疗基础上加用苓桂养心汤能提高患者 LVEF,同时降低患者的 LVEDd 及 NT-ProBNP 水平,对患者心功能具有明显的改善作用。同时本研究发现,苓桂养心汤能减少患者低血压、心律失常及刺激性干咳的发生率,与常规西药相比,具有明显的优势。苓桂养心汤在 NYHA 心功能分级疗效总有效率及改善 LVEF 方面略优于对照组,但尚无明显统计学差异,考虑可能是样本量小或是服药时间过短,尚未完全发挥疗效,需要进一步扩大样本量,增加观察时间进一步证实。

本研究发现,苓桂养心汤治疗后血清心肌抗体 ant- β_1 , ant-MHC, ant-M₂, ant-ANT 显著降低,与对照组比较,苓桂养心汤组 ant- β_1 , ANT 下降水平更显著,提示苓桂养心汤治疗 DCM 的作用机制,可能与其能够下调抗心肌抗体的水平有关。本研究显示苓桂养心汤在对 ant- β_1 , ant-ANT 水平方面较常规西药治疗更有优势,ant-ANT 可以结合到心肌线粒体内膜,干扰线粒体 ADP/ATP 载体转运和能量代谢,损伤心肌细胞;其与心肌细胞膜 Ca²⁺ 通道具有交叉

反应,介导心肌细胞钙超负荷而导致心肌细胞毒性损害^[21]。ant- β_1 作用于心肌膜 β_1 -AR,产生慢性交感刺激,对心肌细胞的正性变时效应是诱导心律失常、细胞凋亡和心肌重构的重要原因;其还能激活受体门控的 Ca²⁺ 通道,导致钙超载,损伤心肌细胞^[22-23]。进一步说明苓桂养心汤能改善 DCM 患者的临床症状及心功能,同时减少心律失常的发生,具有明显的疗效优势。

本课题组首次发现,苓桂养心汤能明显调节心气虚和(或)阳虚证素的 DCM 患者的抗心肌抗体水平,推测其可能改善线粒体 ADP/ATP 载体转运和能量代谢,减少交感刺激及心肌细胞钙超载的发生,从而减少心肌损伤及心肌重构,改善患者的心功能,同时减少不良事件的发生,从而改善患者的中医临床证候积分,改善患者的症状及生存质量。但本次研究只涉及到 DCM 发病机制的一方面,阐述了苓桂养心汤干预 DCM 的某些可能机制。因此,本课题组在今后的研究工作中将做进一步的深入研究。

[参考文献]

- [1] Iwata Y, Ohtake H, Suzuki O, et al. Blockade of sarcolemmal TRPV2 accumulation inhibits progression of dilated cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2013, 99 (4):760-768.
- [2] Zipes D P, Camm A J, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [J]. Eur Heart J, 2006, 27(17):2099-2140.
- [3] Jane-Wit D, Ahuntas C Z, Johnson J M, et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis [J]. Circulation, 2007, 116(4):399-410.
- [4] Caforio A I, Grazzini M, Mann J M, et al. Identification of α - and β -cardiacmyosin in heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy [J]. Circulation, 1992, 85(5):1734-1742.
- [5] Baba A, Toshikawa T, Fukuda Y, et al. Autoantibodies against M₂-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy [J]. Eur Heart J, 2004, 25(13):345-350.
- [6] LIAO Y H, YUAN J, WANG Z H, et al. Infectious tolerance to ADP/ATP carrier peptides induced by anti-

- L3I4 monoclonal antibody in dilated cardiomyopathy mice [J]. *J Clin Immuno*, 2005, 25(4):376-384.
- [7] 张群燕, 蔡辉. 扩张型心肌病与心肌自身抗体的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2010, 22(2):264-266.
- [8] 中华医学会心血管病分会, 《中华心血管病杂志》编辑委员会, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 心肌病诊断与治疗建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(1):5-9.
- [9] 魏晶晶, 袁璟, 汪朝晖, 等. β 受体阻滞剂/地尔硫治疗扩张型心肌病患者病死率的 Meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 2(7):128-132.
- [10] 沈丽娟, 梅晓鹏, 陆曙, 等. 黄芪对心气阳虚证扩张型心肌病患者的干预作用及对抗心肌抗体的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 17(1):59-64.
- [11] 陆曙, 戴飞. 《灵枢》“心胀”探析[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(11):3172-3173.
- [12] 潘茜. 扩张型心肌病中医证素及其与心功能指标和抗心肌抗体相关性的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2013.
- [13] 胡元会, 张兰凤, 荆鲁, 等. 中医内科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:39-42.
- [14] 沈绍功. 中医心病诊断疗效标准与用药规范[M]. 北京:北京出版社, 2001:35-37.
- [15] 朱文锋, 庄泽澄, 吴承玉, 等. 中医诊断学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社, 1999:657.
- [16] 陈灏珠, 译. Braunwald 心脏病学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 1999:407.
- [17] 姜莉, 刘坤杰. 益气强心汤对慢性心衰患者心肌能量消耗的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(21):205-208.
- [18] Zimmermann O, Bienek-Ziolkowski M, Wolf B, et al. Myocardial inflammation and non-ischaemic heart failure: is there a role for C-reactive protein? [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(5):591-599.
- [19] LI H S, Ligons D L, Rose N R. Genetic complexity of autoimmune myocarditis [J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7(3):168-173.
- [20] Caforio A L, Bonifacio E, Stewart J T, et al. Novel organ specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15(7):1527-1534.
- [21] LIAO Y H, CHENG L X, DAI S P, et al. Autoantibodies against ADP/ATP carrier from patients with dilated cardiomyopathy increase activity of voltage-dependent Ca channels in isolated cardiomyocytes [J]. *Blood Press Suppl*, 1996, 3:41-44.
- [22] LIU K, LIAO Y H, WANG Z H, et al. Effects of autoantibodies against β_1 -adrenoceptor in hepatitis virus myocarditis on action potential and L-type Ca^{2+} currents [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(8):171-175.
- [23] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The clinical significance of anti-beta-1 adrenergic receptor autoantibodies in cardiac disease [J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2013, 44(1):75-83.

[责任编辑 张丰丰]