

# 麝香通心滴丸联合盐酸曲美他嗪对缺血性心力衰竭 (气虚血瘀证)炎症因子的影响

吴刚<sup>1</sup>, 宋玉华<sup>2</sup>, 胡立群<sup>1\*</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉市普爱医院西院, 武汉 430033;

2. 平舆县人民医院, 河南驻马店 463400)

**[摘要]** **目的:**探讨麝香通心滴丸联合盐酸曲美他嗪治疗气虚血瘀证缺血性心力衰竭(IHF)的临床疗效及对患者炎症因子的影响。**方法:**将 112 例 IHF 患者采用随机按数字表法分为对照组和研究组各 56 例。对照组给予盐酸曲美他嗪片治疗, 3 次/d, 1 片/次。研究组在对照组治疗的基础上加用麝香通心滴丸, 2 丸/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。比较两组患者左室心肌质量指数(LVMI), 平均室壁应力(MWS), 血浆 B 型脑利钠肽(NT-Pro BNP), 气虚血瘀证症状体征积分、心率变异性(HRV)水平及临床疗效。检测两组患者血清中 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9), 核转录因子(NF)- $\kappa$ B, 晚期糖基化终末产物受体(RAGE)水平。**结果:**治疗后研究组患者的 MWS, LVMI, NT-Pro BNP 和气虚血瘀证症状(心悸、气短、胸痛、下肢水肿、面色晦暗)评分均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。研究组患者的临床总有效率为 94.83%, 明显高于对照组 79.31% ( $P < 0.05$ ); 研究组治疗后正常 R-R 间期标准差(SDNN), 正常 R-R 间期平均值标准差(SDANN), 相邻 RR 间期差值的均方根(RMSSD), 相邻正常 R-R 间期差值  $> 50$  ms 心搏数占分析心搏数总数的百分比(PNN50)均高于对照组( $P < 0.01$ ); 研究组治疗后血清中 S100A8/A9, NF- $\kappa$ B, RAGE 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论:**麝香通心滴丸联合曲美他嗪治疗 IHF 临床疗效显著, 且可降低炎症因子 S100A8/A9, NF- $\kappa$ B, RAGE 水平。

**[关键词]** 麝香通心滴丸; 曲美他嗪; 缺血性心力衰竭; 炎症因子

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0188-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017230188

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1411.032.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-12 14:11

## Shexiang Tongxin Dropping Pills Combined with Trimetazidine Hydrochloride on Ischemic Heart Failure with Syndrome of Qi Deficiency and Stasis on Inflammatory Factors

WU Gang<sup>1</sup>, SONG Yu-hua<sup>2</sup>, HU Li-qun<sup>1\*</sup>

(1. West Hospital of Wuhan Universal Love Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China; 2. Pingyu People's Hospital, Zhumadian 463400, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Shexiang Tongxin dropping pills combined with trimetazidine in treating ischemic heart failure (IHF) and its effects on inflammatory factors. **Method:** One hundred and twelve IHF cases were randomly divided into control group and research group with 56 cases of each group. The patients in control group were given with trimetazidine, tid and 1 tablet/time. Based on the treatment in control group, the patients in research group were also given with Shexiang Tongxin dropping pills, 2 pills/time and tid. The treatment course was 12 weeks in both groups. Left ventricular mass index (LVMI), mean wall stress (MWS), B-type natriuretic peptide (NT-Pro BNP), symptom scores of syndrome of deficiency of heart Qi and

**[收稿日期]** 20170704(122)

**[基金项目]** 武汉市临床医学科研项目(WZ17Q06)

**[第一作者]** 吴刚, 硕士, 主治医师, 从事心血管内科疾病的临床研究, Tel:13545291984, E-mail:wugang3311@163.com

**[通讯作者]** \* 胡立群, 主治医师, 硕士生导师, 从事心血管内科疾病的临床研究, Tel:13545291984, E-mail:hlqdoctor@yahoo.com.cn

blood stasis, level of heart rate variability (HRV), and clinical efficacy were compared between two groups. The levels of S100 calcium binding protein A8/A9 complex (S100A8/A9), nuclear transcription factor (NF)- $\kappa$ B, and receptor for advanced glycation end products (RAGE) were detected in both groups. **Result:** After treatment, MWS, LVMI, NT-Pro BNP, and symptom score of syndrome of deficiency of heart Qi and blood stasis in research group were obviously lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). The total effective rate was 94.83% in research group, superior to 79.31% in control group ( $P < 0.05$ ). Normal R-R interval standard deviation (SDNN), normal R-R interval mean standard deviation (SDANN), root mean square difference value of adjacent R-R intervals (RMSSD), adjacent normal R-R interval difference  $> 50$  ms beat number accounted for the total number of percentage of stroke (PNN50) were higher than the control group ( $P < 0.01$ ). And the levels of S100A8/A9, NF- $\kappa$ B, and RAGE in serum of research group were significantly lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Shexiang Tongxin dropping pills combined with trimetazidine had significant clinical efficacy in treating IHF, and can inhibit levels of inflammatory factor such as S100A8/A9, NF- $\kappa$ B, and RAGE.

[**Key words**] Shexiang Tongxin dropping pills; trimetazidine; ischemic heart failure; inflammatory factor

缺血性心力衰竭 (ischemic heart failure, IHF) 是常见危重疾病, 主要由于冠状动脉病变引起的长期心肌缺血、心肌局限性或弥漫性纤维化, 最终产生心功能不全。流行性病学分析冠心病是 IHF 的首因, 随着我国范围内冠心病发病率逐年上升, IHF 患者人数不断增多<sup>[1]</sup>。目前 IHF 的临床治疗方法包括药物干预、血运重建及心脏移植等, 单纯西药干预存在一定不良反应, 尽管外科血管重建术、冠状动脉内血管成形术可缓解患者的心绞痛及改善心功能, 且许多接受了药物干预或血运重建的 IHF 患者治疗后仍存在心绞痛和心衰, 尤其对缺血性心力衰竭患者, 由于各种高风险的副反应和并发症, 限制了其接受单纯西药和外科手术治疗<sup>[2]</sup>。

“气为血之帅, 血为气之母”, 气推动血的运行, 血濡养气的充盛。缺血性心力衰竭源于心肌长期缺血所致, 从中医学角度即为气虚无力推动血液正常运行, 心脏局部血液循环障碍, 旧血不去而积为瘀血, 新血不来而心肌失养, 而致此病<sup>[3]</sup>。气虚血瘀是 IHF 始动机制和关键环节, 益气活血通络是重要治疗方法<sup>[4]</sup>, 中医治法多样, 专方、成药均有不错的疗效, 使用方便, 副作用小, 易于临床使用<sup>[5]</sup>。麝香通心滴丸具有芳香益气通脉、活血化瘀止痛之功, 能显著调节血清炎症因子、氧化应激因子, 从而具有抗动脉粥样硬化, 其成分熊胆粉在全方的调节作用中发挥了重要作用<sup>[6]</sup>; 能调节血管内皮功能, 改善心功能, 能减轻经皮冠状动脉介入术后冠心病心肌细胞损伤以及内皮功能损伤, 抑制肾素-血管紧张素系统激活以及心室重构<sup>[7]</sup>。曲美他嗪是一种新型的抗心肌缺血药物, 能降低心肌能量消耗水平, 抑制左心室重构, 系统评价显示联合常规治疗 IHF 显著提

高左心室功能, 并减低非缺血性心肌病心力衰竭患者再入院和病死率<sup>[8]</sup>。基于 IHF 治疗及传统的中医经验和目前研究获得的结果, 推测在 IHF 常规治疗的基础上联合麝香通心滴丸及曲美他嗪有可能进一步提高其临床疗效。本研究笔者采取二者联合治疗 IHF 气虚血瘀证, 观察二者对患者心功能 (心室重塑)、气虚血瘀证、心率变异性 (HRV) 水平及临床疗效, 并且探讨其对炎症因子的影响, 为 IHF 寻找合理的治疗方案提供研究依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 112 例患者来自于 2014 年 4 月—2016 年 4 月, 因 IHF 在武汉市普爱医院西院就诊的患者。采用随机数字表分为对照组和研究组各 56 例, 两组患者未见脱落病例。研究组男性 30 例, 女性 26 例; 年龄 41 ~ 69 岁, 平均 (62.92 ± 7.81) 岁; 冠心病史 3 ~ 10 年, 平均 (6.62 ± 0.96) 年; 心力衰竭病史 2 ~ 5 年, 平均 (3.36 ± 0.41) 年; 伴糖尿病 16 例, 高脂血症 12 例, 高血压病 20 例; 心功能分级<sup>[9]</sup> 为 II 级 17 例, III 级 15 例, IV 级 14 例。对照组男性 32 例, 女性 24 例; 年龄 41 ~ 70 岁, 平均 (62.75 ± 7.97) 岁; 冠心病史 4 ~ 10 年, 平均 (6.55 ± 0.93) 年; 心力衰竭病史 2 ~ 4.5 年, 平均 (3.44 ± 0.43) 年; 伴糖尿病 17 例, 高脂血症 13 例, 高血压病 19 例; 心功能分级为 II 级 18 例, III 级 15 例, IV 级 13 例。两组患者临床基本资料基线分析, 差异无统计学意义, 具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 IHF 诊断标准** 满足冠心病及存在与缺血相关的心力衰竭<sup>[9]</sup>, ①冠心病诊断标准, 典型心绞痛症状, 冠脉造影显示冠状动脉粥样硬化性病变; 陈

旧性心肌梗死诊断标准,发作时伴典型胸痛,持续时间  $\geq 30$  min,心电图提示两个及两个以上相邻导联 ST 段抬高  $\geq 0.1$  mV,具备心肌梗死动态演变,心电图显示病理性 Q 波或 T 波异常。②心力衰竭诊断标准,伴劳力性呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽以及夜间阵发性呼吸困难,颈静脉充盈,查体提示心脏扩大、肺底可闻及湿啰音,肝脏肿大,心脏彩色多普勒超声射血分数  $< 50\%$ 。

**1.2.2 气虚血瘀证诊断标准** 根据《中药新药临床研究指导原则》标准拟定。主证为心悸气短,胸胁作痛,肋下痞块,颈部青筋暴露,下肢水肿。次证为面色晦暗,唇甲青紫。舌脉为舌质紫暗或有瘀斑、瘀点;脉涩或结代。以主证 3 项 + 次证,结合舌脉均可确诊。

**1.3 纳入标准** ①满足 IHF 及气虚血瘀证诊断标准;②年龄在 40 ~ 70 岁,男女不限;③心功能分级<sup>[9]</sup>为 II ~ IV 级患者;④左心室射血分数 (LVEF)  $\leq 50\%$ ;⑤本研究经武汉市普爱医院西院医学伦理委员会批准,取得患者或家属签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①伴其他心脏病患者,如肺心病、瓣膜心脏病及先天性心脏病等;②伴糖尿病、肾功能严重不全者;③伴恶性肿瘤病患者;④精神病患者。⑤对本病治疗依从性差的患者。

**1.5 治疗方法** 两组患者的基础治疗均参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[10]</sup> 拟定。采取抗血小板药物、血管紧张素转化酶抑制剂、醛固酮拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂、硝酸酯类、利尿剂及洋地黄制剂等常规治疗。对照组口服盐酸曲美他嗪片 [施维雅(天津)制药有限公司,国药准字 H20055465], 3 次/d,1 片/次,3 餐时服用。研究组在对照组治疗的基础上加服麝香通心滴丸(内蒙古康恩贝药业有限公司圣龙分公司,国药准字 Z20080018), 2 丸/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

**1.6 观察指标** ①两组心功能水平检测,采取超声心动图测定两组左室长轴切面检测室间隔厚度 (IVST),左室收缩末期内径 (LVESD),左室舒张末期内径 (LVEDD),左心室后壁舒张末期厚度 (PWD) 及左心室后壁收缩末期厚度 (PWS);取心尖四腔切面,应用 Simpson 法检测收缩末容积 (LVESV),左室舒张末容积 (LVEDV),室间隔收缩末期厚度 (IVSS),室间隔舒张末期厚度 (IVSD) 及左室射血分数 (LVEF)。对上述参数重复测定 3 个心动周期,最终结果取其均值,同时测定左上肢动脉收缩压 (SBP)。计算左室心肌质量指数 (LVMI)

及平均室壁应力 (MWS),其中体表面积 (BSA) =  $0.006 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.013 \times \text{体重}(\text{kg})$ ,左室心肌质量 (LVM) =  $0.8 \times 1.04 [(LVEDD + IVST + PWD)^3 - (LVEDD)^3] + 0.6$ ,LVMI = LVM/BSA, MWS =  $SBP \times (LVEDD + LVEDS) / 4 (IVSD + IVSS + PWD + PWS) / 4$ 。②两组患者气虚血瘀证症状体征积分,根据《中药新药临床研究指导原则》心力衰竭症状分级量表操作,对心悸、气短、胸痛、下肢水肿、面色晦暗进行 4 级评分,无 (0 分)、轻度 (2 分)、中度 (4 分)、重度 (6 分)。③两组患者 HRV 水平检测,采取动态心电图仪分别于治疗前后检测心率变异性 (HRV),分析正常 R-R 间期标准差 (SDNN),连续 5 min 正常 R-R 间期平均值标准差 (SDANN),相邻 NN 间期差值的均方根 (RMSSD),相邻正常 R-R 间期差值  $> 50$  ms 心搏数占分析心搏数总数的百分比 (PNN50)。④血清中炎症因子水平的检测,清晨空腹抽取肘静脉血 2 mL,室温静置 10 min 以  $3\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,离心 10 min,分离血清,置于离心管中,于  $-80\ ^\circ\text{C}$  冰箱保存,待检测。采取酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物 (S100A8/A9),核转录因子 (NF)- $\kappa\text{B}$ ,晚期糖基化终末产物受体 (RAGE);试剂盒 (军事医学科学院,批号 201612701);治疗前后各检测 1 次。

**1.7 疗效评判标准** 根据《中药新药临床研究指导原则》标准制定。显效为临床症状得到明显缓解,心功能提高 2 级以上。有效为临床症状有所改善,心功能提高 1 级但不及 2 级。无效为临床症状未见任何改善,心功能提高不足 1 级。加重为临床症状恶化,心功能恶化 1 级或 1 级以上者。

**1.8 统计学方法** 数据资料采用 SPSS 19.0 统计学分析软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后组间比较采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  表示比较有显著性差异。

## 2 结果

**2.1 两组患者心功能水平比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者的 MWS, LVMI 及 NT-Pro BNP 水平均明显降低 ( $P < 0.01$ )。研究组治疗后患者的 MWS, LVMI 及 NT-Pro BNP 水平的明显低于对照组,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

**2.2 两组患者气虚血瘀证症状评分比较** 与治疗前比较,治疗后两组患者的气虚血瘀证症状(心悸、气短、胸痛、下肢水肿、面色晦暗)评分均明显减少,比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。研究组治疗后

表 1 两组患者 LVMI, MWS 及 NT-Pro BNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )  
Table 1 Comparison of levels of LVMI, MWS, and NT-Pro BNP between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	时间	MWS /mg	LVMI /mg·g <sup>-1</sup>	NT-Pro BNP /μg·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	931.65 ± 95.73	2.39 ± 0.27	3586.3 ± 263.3
	治疗后	880.12 ± 90.51 <sup>1)</sup>	2.15 ± 0.23 <sup>1)</sup>	932.3 ± 101.5 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	932.99 ± 96.09	2.43 ± 0.26	3602.4 ± 264.0
	治疗后	851.67 ± 87.62 <sup>1,2)</sup>	1.91 ± 0.21 <sup>1,2)</sup>	683.2 ± 102.5 <sup>1,2)</sup>

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

表 2 两组患者气虚血瘀证症状评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 2 Comparison of symptom scores of syndrome of deficiency of heart qi and blood stasis between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ ) 分

组别	时间	心悸	气短	胸痛	下肢水肿	面色晦暗
对照	治疗前	4.01 ± 0.43	3.93 ± 0.45	3.91 ± 0.43	3.85 ± 0.42	3.81 ± 0.41
	治疗后	2.68 ± 0.29 <sup>1)</sup>	2.62 ± 0.28 <sup>1)</sup>	2.57 ± 0.29 <sup>1)</sup>	2.52 ± 0.27 <sup>1)</sup>	2.53 ± 0.28 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	3.97 ± 0.44	3.99 ± 0.43	3.88 ± 0.41	3.86 ± 0.41	3.83 ± 0.42
	治疗后	1.86 ± 0.22 <sup>1,2)</sup>	1.88 ± 0.21 <sup>1,2)</sup>	1.82 ± 0.22 <sup>1,2)</sup>	1.79 ± 0.21 <sup>1,2)</sup>	1.77 ± 0.20 <sup>1,2)</sup>

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
对照	18(29.31)	23(25.86)	15(20.69)	79.31
研究	40(43.10)	8(8.62)	8(5.17)	94.83 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者 HRV 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 4 Comparison of HRV level between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	时间	SDNN/ms	SDANN/ms	RMSSD/ms	PNN50/%
对照	治疗前	85.15 ± 9.17	82.77 ± 9.85	20.85 ± 2.86	3.31 ± 0.35
	治疗后	95.05 ± 10.52 <sup>1)</sup>	86.92 ± 9.91 <sup>1)</sup>	23.88 ± 2.92 <sup>1)</sup>	4.04 ± 0.44 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	85.08 ± 9.25	82.61 ± 9.92	20.71 ± 2.77	3.33 ± 0.36
	治疗后	109.03 ± 12.68 <sup>1,2)</sup>	90.13 ± 10.64 <sup>1,2)</sup>	27.95 ± 3.45 <sup>1,2)</sup>	4.82 ± 0.49 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组患者血清中炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 5 Comparison of inflammatory factor levels in serum between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	时间	S100A8/A9 /μg·L <sup>-1</sup>	NF-κB /ng·L <sup>-1</sup>	RAGE /μg·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	160.26 ± 19.61	82.85 ± 9.81	9.25 ± 1.05
	治疗后	92.93 ± 11.67 <sup>1)</sup>	60.33 ± 6.91 <sup>1)</sup>	7.61 ± 0.93 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	159.98 ± 19.79	82.67 ± 9.05	9.31 ± 1.09
	治疗后	68.92 ± 8.25 <sup>1,2)</sup>	51.01 ± 5.82 <sup>1,2)</sup>	6.03 ± 0.68 <sup>1,2)</sup>

气虚血瘀证症状评分均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 两组患者临床疗效比较 研究组患者的临床疗效总有效率为 94.83%,对照组为 79.31%,研究组显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.4 两组患者 HRV 水平比较 治疗后两组患者 SDNN,SDANN,RMSSD,PNN50 水平均显著提高,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );研究组治疗后 SDNN,SDANN,RMSSD,PNN50 水平均明显高于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

2.5 两组患者血清中炎症因子水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清中 S100A8/A9,NF-κB,RAGE 水平均明显降低,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。研究组治疗后血清中 S100A8/A9,NF-κB,RAGE 水平均明显低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 5。

### 3 讨论

现代医学认为 IHF 主要是由冠状动脉粥样硬化引起长期心肌供血不足,能量代谢障碍及供应不足使心肌弥漫性纤维化、心脏扩大等所致。线粒体是心肌能量代谢的主要细胞器,三磷酸苷(ATP)是心肌组织直接利用能量的唯一途径,生理状况下线粒体氧化磷酸化供给了心肌 95% 以上的 ATP,然而在慢性心力衰竭时线粒体电子传递链复合物活性显著降低,引起心力衰竭时心肌能量供应不足,直接或间接促进了心肌重构<sup>[11-12]</sup>。曲美他嗪片是临床治疗冠心病的第一个代谢药物,可降低心肌缺血引起

的细胞内酸中毒及增强线粒体的活性,抑制 3-酮酰基硫解酶的活性和长链脂肪酸 $\beta$ 氧化途径增加葡萄糖的有氧代谢,同时也能够抑制脂肪酸的一氧化氮和抑制心肌对脂肪酸的摄取而增加葡萄糖的氧化<sup>[12]</sup>。在 IHF 过程中氧的供应明显减少,以氧化脂肪酸为主要途径已不能满足心肌组织对 ATP 的需求,因此急需增加葡萄糖的氧化,而曲美他嗪降低脂肪酸氧化有助于形成这一代谢途径。

IHF 在中医学属“胸痹”、“心悸”、“喘证”范畴,《金匱要略·水气病脉证并治》记载:“心下坚,大如盘,边如旋杯,水饮所作。”认为 CHF 常因心病久病,心阳(气)不足、虚弱无力,血液运行失畅、迟缓,则血瘀。证属本虚标实,心气亏虚为本,瘀血、痰浊等为标,气虚血瘀是 IHF 的基本病机<sup>[4]</sup>。《医林改错》曰:“因虚致瘀,当以补气为主,兼顾活血。”麝香通心滴丸方中人工麝香、蟾酥芳香益气通脉、解毒止痛之功效,人参茎叶总皂苷、丹参补益心气、活血祛瘀,人工牛黄、熊胆粉清心、化痰、解毒,冰片则开窍醒神、清热止痛、引诸药入心络,诸药共奏芳香益气通脉、活血化瘀止痛之功。现代药理学研究显示,人工麝香能改变急性微循环障碍、增加心肌营养性血流量以及抗炎作用<sup>[13]</sup>。人参茎叶总皂苷能抗氧化和清除体内自由基,改善心肌组织的缺血再灌注损伤,增强心肌功能<sup>[14]</sup>。丹参和熊胆粉有降低血液黏度和血小板黏附率,抑制血栓的形成<sup>[15-16]</sup>。蟾酥可调节血压,扩张冠状动脉,增强心肌收缩力及抗炎等作用<sup>[17]</sup>。可见,麝香通心滴丸具有多组分、多途径、多环节的整体药理学作用,通过扩张冠脉,减少心肌耗氧量、减轻心肌损伤,以达到缓解心肌缺血所致的发作症状<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示,治疗后研究组患者 MWS, LVM, NT-Pro BNP 水平和气虚血瘀证症状(心悸、气短、胸痛、下肢水肿、面色晦暗)评分均明显降低,且低于对照组;研究组 SDNN, SDANN, RMSSD, PNN50 均显著升高,且高于对照组;临床疗效统计发现研究组患者的总有效率为 94.83%,显著高于对照组的 79.31%。提示了在常规西药的治疗上加用麝香通心滴丸联合曲美他嗪片干预,可进一步改善患者的心功能、临床症状及 HRV,提高临床疗效,分析原因可能与麝香通心滴丸联合曲美他嗪片起到了协同效果,通过多靶点、多层次及多系统整体性改善心功能、抑制或延缓心肌重构有关。

在缺血性心力衰竭的发病过程,炎症因子参与了慢性心衰的发病过程。S100A8/A9 是由 S100A8

与 S100A9 以共价键联合形成的异二聚体,在动脉粥样硬化形成、缺血心肌的炎症反应及心力衰竭等过程中起着重要作用<sup>[18]</sup>。S100A8/A9 作为炎症因子,可与 RAGE 结合诱导体内信号通路,在维持体内的急性和慢性炎症反应存在中发挥了重要作用,但是体内 RAGE 分子激活的依赖 NF- $\kappa$ B 的调节即 NF- $\kappa$ B 是 RAGE 基因的核转录因子,在 NF- $\kappa$ B 活化前提下 S100A8/A9 与 RAGE 结合在许多炎症反应或疾病中起到重要促进作用<sup>[19-20]</sup>。此外,活化后的 RAGE 与配体结合经激活 NADPH 氧化酶通路提高了细胞内活性氧,促使体内的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核,诱导一些炎症因子目的基因表达<sup>[21-22]</sup>,通过促进心肌细胞凋亡、诱导收缩功能不全及心室重塑等途径参与心衰病程的发展。本组研究结果发现,研究组治疗后血清中 S100A8/A9, NF- $\kappa$ B, RAGE 水平均明显低于对照组。提示了加用麝香通心滴丸联合曲美他嗪治疗 IHF 可进一步降低体内血清炎症因子水平。

综上,麝香通心滴丸联合曲美他嗪治疗 IHF 可改善患者的心功能、临床症状及 HRV,提高临床疗效,且下调了体内炎症因子 S100A8/A9, NF- $\kappa$ B, RAGE 水平。鉴于本组资料纳入的病例数较小,加上 IHF 的中医证候复杂。因此,仍需大样本、多中心的临床分析进行深入探讨。

#### [参考文献]

- [1] 赵冬. 口腔医师应该了解的我国冠心病流行病学现状和预防策略[J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(7): 385-386.
- [2] 宋孟仙, 刘华, 王雯霞, 等. 体外心脏震波治疗对缺血性心力衰竭患者的疗效及其机制研究[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(9): 938-942.
- [3] 马金, 张艳. 慢性心力衰竭中医病机“气虚-血瘀-水停”与“心室重构”的相关性探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(17): 1936-1938.
- [4] 杨艳玲, 曹雪滨, 解亚楠, 等. 缺血性心肌病心力衰竭气虚血瘀证患者特异性血清标志物研究[J]. 中医杂志, 2014, 55(7): 567-570.
- [5] 赵丹丹, 王阶. 慢性心力衰竭中医药治疗概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(5): 103-105.
- [6] 熊敏琪, 贾成林, 崔金刚, 等. 熊胆粉在麝香通心滴丸抗动脉粥样硬化中的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1083-1089.
- [7] 肖姗姗, 唐冰. 麝香通心滴丸联合血栓抽吸改善 STEMI 患者 PCI 术后心肌血流灌注的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(4): 460-463.
- [8] 彭澍, 吴平生. 曲美他嗪治疗中国人群非缺血性心肌病慢性心力衰竭临床疗效的 Meta 分析[J]. 临床

- 荟萃, 2011, 26(21):1848-1851.
- [ 9 ] 戴闰柱,黄峻.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [10] 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.
- [11] Mailloux R J, Xuan J Y, McBride S, et al. Glutaredoxin-2 is required to control oxidative phosphorylation in cardiac muscle by mediating deglutathionylation reactions [ J ]. J Biol Chem, 2014, 289 ( 21 ): 14812-1428.
- [12] Yamaguchi M. Regulatory role of regucalcin in heart calcium signaling: insight into cardiac failure (review) [ J ]. Biomed Rep, 2014, 2(3):303-308.
- [13] Cavar M, Ljubkovic M, Bulat C, et al. Trimetazidine does not alter metabolic substrate oxidation in cardiac mitochondria of target patient population [ J ]. Br J Pharmacol, 2016, 173(9):1529-1540.
- [14] 冯巧巧,刘军田.麝香酮药理作用研究进展[J].食品与药品, 2015, 17(3):212-214.
- [15] 王秋静,刘芬,崔新明,等.人参茎叶三醇皂苷对心肌缺血大鼠心肌酶及超微结构的影响[J].中成药, 2011, 33(12):2153-2154.
- [16] 陈成,陈永忠,邹襄谷,等.丹参多酚酸盐对心衰模型大鼠去甲肾上腺素、血管紧张素-II、肿瘤坏死因子的影响[J].国际中医中药杂志,2014,36(8):702-706.
- [17] 辛秀兰,张宝璟,苏东海,等.中药蟾酥的药理作用研究进展[J].现代生物医学进展, 2012, 12(3):588-590.
- [18] Volz H C, Laohachewin D, Seidel C, et al. S100A8/A9 aggravates post-ischemic heart failure through activation of RAGE-dependent NF- $\kappa$ B signaling [ J ]. Basic Res Cardiol, 2012, 107(2):250.
- [19] YIN C, LI H, ZHANG B, et al. Erratum to: RAGE-binding S100A8/A9 promotes the migration and invasion of human breast cancer cells through actin polymerization and epithelial-mesenchymal transition [ J ]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(2):407-408.
- [20] Ruma I M, Putranto E W, Kondo E, et al. MCAM, as a novel receptor for S100A8/A9, mediates progression of malignant melanoma through prominent activation of NF- $\kappa$ B and ROS formation upon ligand binding [ J ]. Clin Exp Metastasis, 2016, 33(6):609-627.
- [21] Giridharan V V, Thandavarayan R A, Arumugam S, et al. Schisandrin B ameliorates ICV-Infused amyloid  $\beta$  induced oxidative stress and neuronal dysfunction through inhibiting RAGE/NF- $\kappa$ B/MAPK and up-regulating HSP/Beclin expression [ J ]. PLoS One, 2015, 10(11):e0142483.
- [22] 张明丽,姜瑞雪.益气活血汤对慢性心力衰竭气虚血瘀证患者10功能及生活质量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(19):162-166.

[责任编辑 何希荣]