

真武汤合保元汤对2型心肾综合征阳气亏虚证兼血瘀证心肾功能的影响

张秀荣^{1*}, 薛一涛²

(1. 山东省妇幼保健院, 济南 250014; 2. 山东省中医院, 济南 250011)

[摘要] **目的:**探讨真武汤合保元汤加味治疗2型心肾综合征(CRS)的临床疗效及血清一氧化氮(NO),内皮素-1(ET-1),白细胞介素-1(IL-1),IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法:**将134例患者采用SPSS软件生成的区组,随机按数字表法分为对照组和观察组各67例。对照组服用厄贝沙坦片,0.15 g/次,1次/d;美托洛尔片,1.25 mg/次,2次/d;螺内酯片,20 mg/次,1次/d;氢氯噻嗪片25 mg/次,1次/d,地高辛片,0.125~0.25 mg·d⁻¹,必要时服用。观察组在对照组治疗的基础上给予真武汤合保元汤加味;两组疗程均为连续治疗3个月。记录治疗前后心功能指标心室射血分数(LVEF),每搏输出量(SV),N末端B型利钠肽原(NT-proBNP),6 min步行试验(6 MWT),和肾功能指标肌酐(Scr),尿素氮(BUN),血胱抑素C(CysC),尿微量白蛋白(mALB),尿肾损伤分子-1(Kim-1),并计算肾小球滤过率(eGFR)和尿微量白蛋白/肌酐(UACR),进行治疗前后Lee氏心衰评分和中医证候评分。检测治疗前后NO,ET-1,IL-6,IL-1和TNF- α 水平。**结果:**经Ridit分析,观察组患者临床综合疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组NYHA分级评分和NT-proBNP水平均低于对照组($P < 0.01$),6 MWT远于对照组($P < 0.01$),LVEF和SV均高于对照组($P < 0.05$);观察组Scr,BUN,CysC,mALB,Kim-1和UACR水平均低于对照组($P < 0.01$);观察组eGFR较治疗前升高,并高于对照组($P < 0.01$);观察组患者Lee氏心衰评分和中医证候评分均低于对照组($P < 0.01$);观察组患者血清ET-1,hs-CRP,IL-1,IL-6和TNF- α 水平均低于对照组,NO水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上,配合服用真武汤合保元汤加味治疗2型CRS患者,能改善患者的心肾功能,减轻临床症状,改善内皮功能障碍和慢性炎症状态,提高临床综合治疗效果。

[关键词] 2型心肾综合征;真武汤;保元汤;内皮功能障碍;慢性炎症

[中图分类号] R25;R256.2;R289;R289.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0202-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180936

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180214.1625.023.html>

[网络出版时间] 2018-02-15 14:54

Effect of Zhenwutang Combined with Baoyuantang on Heart and Renal Function of Patients with Type 2 Cardiorenal Syndrome

ZHANG Xiu-rong^{1*}, XUE Yi-tao²

(1. Maternal and Child Healthcare Hospital of Shandong Province, Ji'nan 250014, China;

2. Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250011, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Zhenwutang combined with Baoyuantang on type 2 cardio renal syndrome (CRS) and its effect on levels of serum nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** Totally 134 patients were randomly divided into control group (67 cases) and observation group (67 cases) by random number table. Patients in control group got irbesartan, 0.15 g/tmie, 1 time/day. Metoprolol tablet, 1.25 mg/time, 2 times/days. Spironolactone tablets, 20 mg/time, 1 time/day. Hydrochlorothiazide 25 mg/time, 1 time/day. digoxin tablets, 0.125-0.25 mg/day, when necessary. In addition to the therapy for control group, patients in observation group

[收稿日期] 20171122(143)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673246)

[通信作者] *张秀荣,副主任中医师,从事中西医结合临床诊疗工作,E-mail:18615585827@163.com

were also given Zhenwutang combined with Baoyuantang. The course of treatment was 3 months. Before and after treatment, cardiac function indexes, such as ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), *N*-natriuretic peptide (NT-proBNP), 6-minute walking test (6 MWT) and renal function index such as serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), serum cystatin C (CysC), urinary microscale albumin (mALB), urinary kidney injury molecule-1 (Kim-1) were recorded, glomerular filtration rate (eGFR) and UACR were calculated, and Lee's heart failure and traditional Chinese medicine (TCM) syndromes were scored. And levels of NO, ET-1, IL-6, IL-1 and TNF- α were detected. **Result:** The clinical efficacy in observation group was superior to that in control group by Ridit ($P < 0.05$). And NYHA score and levels of NT-proBNP, Scr, BUN, CysC, mALB, Kim-1 and UACR were lower than those in control group ($P < 0.01$), 6 MWT in observation group was longer than that in control group ($P < 0.01$), and LVEF, SV and NO were higher than those in control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, eGFR in observation group increased and was higher than that in control group ($P < 0.01$). Scores of Lee's heart failure and TCM syndromes were lower than those in control group ($P < 0.01$). And levels of ET-1, hs-CRP, IL-1, IL-6 and TNF- α were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** In addition to the routine western medicine therapy, Zhenwutang combined with Baoyuantang can improve heart function and renal function, relieve endothelial dysfunction and chronic inflammation, clinical symptoms, and improve the comprehensive treatment effect.

[Key words] type 2 cardio renal syndrome; Zhenwutang; Baoyuantang; endothelial dysfunction; chronic inflammation

心肾综合征 (cardiorenal syndromes, CRS) 心脏和肾脏功能紊乱的病理状态,两者之中一个器官的急、慢性功能不全会导致另外一个器官急性或慢性的功能受损^[1],共包括 5 型,其中 2 型为慢性心肾综合征,即慢性心功能异常导致肾脏损害和(或)功能障碍,高达 40% 的慢性心力衰竭 (CHF) 住院患者最终发展为 2 型 CRS,是老年患者最常见的类型^[2]。CHF 患者的缩血管物质如肾上腺素、血管紧张素和内皮素等生成增加,尿钠肽和一氧化氮等扩血管物质减少或敏感性降低,导致肾脏长期处于低灌注状态,处于损伤高度易感状态,容易导致肾功能损害的发生^[3]。临床治疗 CRS 的策略在于评估诱发原因,早期采取积极有效的措施保护肾脏和心肌的灌注,但心肾交互作用的通道众多,临床只针对单项作用机制的措施往往不理想,多条作用通道进行阻断的措施理论上可提高临床疗效^[4]。

根据不同的表现本病属于“水气病”、“心悸”、“喘证”、“水肿”等范畴,基于“心肾相关”理论,中医认为其病位在心、肾,涉及脾、肺等脏器,本虚为心肾阴阳两虚、水火不济,病理标实是瘀血阻络、水湿内停^[5]。中医从交通心肾、温阳活血利水、补益精血、滋肾宁神及疏通经脉等法进行治疗^[6],具有多层次、多靶点、多环节的整体调节作用,切合 CRS 复杂的病因病理机制。真武汤为仲景治疗肾阳虚耗,阳虚水泛之剂,本方用于 CRS 的古今医案均有报

道,是治疗 CRS 阳虚水泛的基本方^[5],药理研究显示本方可增加 2 型心肾综合征大鼠尿毒素排出和减轻组织纤维化,对其心脏和肾脏具有一定的保护作用^[7]。保元汤为《博爱心鉴》所载,具有大补元气,健脾保肺温肾之功,研究证实本方有 15 个活性单体化合物与心肌保护相关的潜在作用机制主要涉及调控氧化应激通路、钙离子通路、线粒体保护、抗细胞凋亡,验证了保元汤具有心肌保护作用^[8]。保元汤也可延缓慢性肾功能衰竭进展,可保护肾、纠正肾性贫血、降低尿蛋白等^[9]。本研究进一步从临床角度观察了真武汤合保元汤加味对 2 型 CRS 心肾功能的保护作用,并从内皮功能障碍和炎症反应方面探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 获得伦理审查批准后,共选择山东省妇幼保健院和山东省中医院心血管科和肾内科,2015 年 6 月至 2017 年 2 月门诊及住院部收治的 134 例符合要求的患者作为研究对象。采用 SPSS 软件生成的区组,随机按数字表法分为对照组和观察组各 67 例。对照组男性 36 例,女性 31 例,年龄 56 ~ 78 岁,平均 (67.41 \pm 12.37) 岁;心衰病史 (6.84 \pm 4.38) 年;肾功能不全病史 (1.51 \pm 0.72) 年;纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级^[10], II 级 20 例, III 级 31 例, IV 级 16 例;合并疾病有高血压 33 例,冠心病 27 例,糖尿病 22 例,慢性阻塞性肺病

24例;观察组男性39例,女性28例,年龄55~75岁,平均 (68.24 ± 11.05) 岁;心衰病史 (6.92 ± 4.16) 年;肾功能不全病史 (1.65 ± 0.89) 年;心功能分级,Ⅱ级21例,Ⅲ级29例,Ⅳ级17例;合并疾病有高血压36例,冠心病29例,糖尿病20例,慢性阻塞性肺病28例。因脱落、失访,两组最终分别完成试验,对照组61例和观察组60例。两组患者年龄、性别、病程、合并疾病、心功能分级等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 2型CRS诊断标准 符合中华医学会心血管病分会2014年制定的CHF《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[10]标准,并符合慢性心功能不全导致肾脏损伤或肾功能不全的诊断,即肾小球滤过率(eGFR) $30 \sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 。

1.2.2 阳气亏虚证兼血瘀证辨证标准 参照中华中医药学会心病分会于2014年制定的《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[11]标准拟定。主证为气短/喘息、乏力、心悸;次证为怕冷和(或)喜温;胃脘/腹/腰/肢体冷感;冷汗;面色/口唇紫暗。具备主证2项,次证2项,结合舌脉,即可诊断;兼痰饮证为咳嗽/咯痰、胸满/腹胀、面浮/肢肿、小便不利。舌脉,舌苔润滑,或腻,或有滑脉;具有兼证1项,结合舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合CHF的诊断标准,NYHA心功能分级为Ⅱ级,Ⅲ级和Ⅳ级者;②肾功能不全在心衰病史之后,与慢性心衰相关;③符合阳气亏虚证兼血瘀证辨证;④年龄50~80岁,男女不限;⑤正接受心衰标准化药物治疗;⑥患者自愿加入本治疗方案,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①其他型的CRS患者;②有明确的原发慢性肾脏疾病史者;合并难以控制的高血压和糖尿病患者;③合并脑血管、肝、消化、造血系统其他系统严重疾病需要紧急治疗者、精神病和肿瘤患者;④急性感染、失血、溶血者;⑤进行血液净化治疗者;⑥近期手术或外伤和(或)慢性炎症性状态患者;⑦合并有心脏瓣膜病、心源性休克、完全性房室传导阻滞等者死亡危险因素者;⑧近4周内服用免疫抑制剂应用者;⑨同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组参照指南给予综合治疗措施^[10],口服厄贝沙坦片(修正药业集团股份有限公司国药准字,H20053912), 0.15 g/次 , 1 次/d ;美托洛尔片(西南药业股份有限公司,国药准字

H10940155), 12.5 g/次 , 2 次/d ;螺内酯片(特一药业集团股份有限公司,国药准字H44020863), 20 mg/次 , 1 次/d ;氢氯噻嗪片(三才石峡制药股份有限公司,国药准字H44023235), 25 mg/次 , 1 次/d ;地高辛片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31020678), $0.125 \sim 0.25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,必要时服用。观察组在对照组治疗的基础上加服真武汤合保元汤加味,药物组成有人参10g,茯苓30g,白术20g,炙甘草6g,黄芪30g,白附片15g^(先煎),肉桂5g,生姜10g,白芍15g,丹参20g,红花5g,三七粉6g^(冲服),川芎10g。兼痰饮证者加泽泻、白芥子、法半夏各10g, 1 剂/d 。饮片由各自医院中药房统一提供,先加水浸泡40min,采用煎药机煎煮2次,混合药液至400mL,分早、晚2次温服。两组疗程均连续治疗3个月。

1.6 观察指标

1.6.1 心功能评价 NYHA心功能分级,N末端B型利钠肽原(NT-proBNP),6min步行试验,超声心动图测量测量心室射血分数(LVEF)和每搏输出量(SV),两组患者于治疗前后各评价1次。

1.6.2 肾功能评价 血肌酐(Scr),尿素氮(BUN),血胱抑素C(CysC),尿微量白蛋白(mALB)和尿肾损伤分子-1(Kim-1),并计算eGFR $[eGFR = 175 \times [\text{肌酐}(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})]^{-1.234} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.179} \times \text{性别}(\text{男性} = 1, \text{女性} = 0.79)]$ 和尿微量白蛋白/肌酐(UACR)。采用日立7080全自动生化分析仪检测,两组患者于治疗前后各检测1次。

1.6.3 临床症状评估 两组患者采用Lee氏心衰评分^[10]和中医证候评分, Lee氏心衰记分,6~10分为轻度心衰,11~14分为中度心衰,15~18分为重度心衰,中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》,主证根据无、轻、中、重分别记录0,2,4,6分,次证记录0,1,2,3分;于治疗前后各评价1次。

1.6.4 内皮功能和炎症指标状态评价 包括血清内皮素-1(ET-1),一氧化氮(NO),超敏C反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-1(IL-1),IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等指标;于治疗前后采集肘静脉血5mL,室温静置30min,以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,离心30min,收集血浆成份,置 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存,待测。NO采用改良硝酸盐还原法检测,ET-1采用放免法检测,其余指标采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均为(上海博谷生物科技有限公司,批号20170206)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》结合临床,制定临床综合疗效标准,显效为心力

衰竭基本控制或心功能提高 2 级,且中医证候疗效指数 $\geq 70\%$;有效为心功能提高 1 级,但不及 2 级,且中医证候疗效指数 $\geq 30\%$, $< 70\%$,无效为心功能提高不足 1 级,且中医证候疗效指数 $< 30\%$;恶化为心功能恶化 1 级或 1 级以上,中医证候评分增加。

1.8 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床综合疗效比较 临床后,经 Ridit 分析,观察组患者临床综合疗效优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床综合疗效比较

Table 1 Comparison of comprehensive efficacy in two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例
对照	61	14	25	18	4
观察	60	21	29	8	2

表 2 两组患者治疗前后心功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of change of heart function in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NYHA 分级/分	NT-proBNP/ng·L ⁻¹	6 min 步行距离/m	LVEF/%	SV/mL
对照	治疗前	61	3.16 ± 0.58	3.82 ± 0.62	224.52 ± 34.15	42.05 ± 8.27	53.75 ± 7.61
	治疗后		2.23 ± 0.46 ²⁾	3.24 ± 0.55 ²⁾	283.27 ± 41.63 ²⁾	46.24 ± 9.15 ¹⁾	59.48 ± 8.75 ¹⁾
观察	治疗前	60	3.24 ± 0.59	3.87 ± 0.58	231.66 ± 37.49	42.37 ± 7.83	54.03 ± 8.56
	治疗后		1.85 ± 0.37 ^{2,4)}	2.81 ± 0.48 ^{2,4)}	336.83 ± 52.74 ^{2,4)}	51.57 ± 10.14 ^{1,3)}	65.24 ± 10.62 ^{1,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后肾功能变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of change of renal function in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Scr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	mALB/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	CysC/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	61	治疗前	252.24 ± 61.39	11.81 ± 3.12	25.84 ± 4.69	8.72 ± 2.21
		治疗后	195.03 ± 46.74 ¹⁾	8.46 ± 2.73 ¹⁾	16.52 ± 3.64 ¹⁾	5.48 ± 1.87 ¹⁾
观察	60	治疗前	260.73 ± 72.45	11.75 ± 3.15	26.31 ± 4.83	8.86 ± 2.58
		治疗后	151.65 ± 39.82 ^{1,2)}	6.51 ± 2.52 ^{1,2)}	10.39 ± 2.87 ^{1,2)}	3.05 ± 1.42 ^{1,2)}

组别	例数	时间	Kim-1/ $\text{ng} \cdot \text{dl}^{-1}$	UACR/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	eGFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$
对照	61	治疗前	1.91 ± 0.72	24.51 ± 5.66	54.27 ± 11.55
		治疗后	1.27 ± 0.45 ¹⁾	17.37 ± 4.51 ¹⁾	58.90 ± 10.23
观察	60	治疗前	1.88 ± 0.65	25.08 ± 6.22	52.81 ± 12.76
		治疗后	0.90 ± 0.36 ^{1,2)}	13.18 ± 3.50 ^{1,2)}	67.42 ± 13.45 ^{1,2)}

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

患者 Lee 氏心衰评分和中医证候评分均低于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

2.2 两组患者治疗前后心功能变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 NYHA 分级评分和 NT-proBNP 水平均有下降,6 min 步行距离均有增加,LVEF 和 SV 均明显改善 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗后观察组患者 NYHA 分级评分和 NT-proBNP 水平均低于对照组 ($P < 0.01$),6 min 步行距离长于对照组 ($P < 0.01$),LVEF 和 SV 均高于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后肾功能变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 Scr, BUN, CysC, mALB, Kim-1 和 UACR 水平均明显下降 ($P < 0.01$);治疗后观察组 Scr, BUN, CysC, mALB, Kim-1 和 UACR 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);治疗后对照组 eGFR 变化无统计学意义,观察组 eGFR 较治疗前升高,并高于对照组 ($P < 0.01$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后临床症状评分比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 Lee 氏心衰评分和中医证候评分均明显下降 ($P < 0.01$);治疗后观察组

2.5 两组患者治疗前后血管内皮功能和炎症指标变化情况比较 治疗后两组患者血清 ET-1,

表 4 两组患者治疗前后临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of scores of clinical symptoms in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Lee 氏心衰	中医证候
对照	61	治疗前	15.38 ± 2.91	28.65 ± 4.73
		治疗后	11.23 ± 1.68 ¹⁾	17.26 ± 3.87 ¹⁾
观察	60	治疗前	15.61 ± 3.04	27.59 ± 4.26
		治疗后	9.05 ± 1.62 ^{1,2)}	13.51 ± 3.51 ^{1,2)}

hs-CRP, IL-1, IL-6 和 TNF- α 水平均明显降低, NO 水

表 5 两组患者治疗前后血管内皮功能和炎症指标变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of vascular endothelial function and inflammatory markers in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ET-1/ng·L ⁻¹	NO/ μ mol·L ⁻¹	hs-CRP/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-1/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
对照	61	治疗前	86.84 ± 9.81	45.73 ± 6.81	16.45 ± 3.56	126.45 ± 23.75	16.46 ± 3.15	28.76 ± 4.90
		治疗后	72.53 ± 8.62 ¹⁾	56.47 ± 7.39 ¹⁾	12.85 ± 2.48 ¹⁾	92.36 ± 20.78 ¹⁾	12.51 ± 2.26 ¹⁾	22.13 ± 4.36 ¹⁾
观察	60	治疗前	88.36 ± 10.81	44.32 ± 6.75	17.22 ± 3.79	131.28 ± 29.47	16.87 ± 3.39	29.68 ± 5.23
		治疗后	63.02 ± 8.46 ^{1,2)}	65.84 ± 9.53 ^{1,2)}	9.51 ± 1.82 ^{1,2)}	78.55 ± 16.39 ^{1,2)}	9.24 ± 1.76 ^{1,2)}	16.85 ± 3.21 ^{1,2)}

29% 有中、重的肾功能不全, 而肾功能恶化是 CHF 患者预后不良的独立危险因素^[12]。CHF 导致慢性肾脏病(CKD), 而 CKD 加重 CHF, 加重的 CHF 进一步使 CKD 恶化, 形成恶性循环; 用于治疗 CHF 患者主要药物目前没有足够的证据衡量它们在肾功能不全患者中的风险或益处^[13]。

中医学家严用和提出“火上炎而不息, 肾水散漫而无归, 上下不得交养, 心肾受病”^[5-6]。有学者对 2 型 CRS 的中医证候分布规律调查显示, 病人分布与阳虚具有明显相关性, CRS 的发生与阳虚在临床上非常密切, 预后欠佳; 血瘀是 2 型 CRS 和 CHF 主要的病理要素, 可能具有一定内在的病理联系^[14]。进一步的研究发现血瘀与 2 型 CRS 患者的肾功能水平呈正相关, 在发生发展中发挥重要作用, 可能预示着由心及肾病情的恶化^[15]。

真武汤合保元汤加味方中, 以人参大补元气, 善补脾肺之气, 益气通脉; 黄芪可补益脾肺之气, 又升清阳固表之用, 与人参相须为用。茯苓、白术、炙甘草助之以健脾益气, 化湿行水; 白附片补肾助阳, 温化寒饮; 肉桂温通血脉; 生姜温阳散寒, 配茯苓、白术宣散水湿。白芍佐白附片防燥热伤阴, 以利于久服缓治, 还能缓急止痛。丹参活血祛瘀, 通络止痛, 清心除烦; 红花活血通经, 散瘀止痛; 三七散瘀止血, 消肿定痛; 川芎行气通络活血止痛。全方标本兼顾, 共奏益气温阳, 化瘀通脉, 散寒行水之功。本研究显示治疗后观察组患者 Lee 氏心衰评分和中医证候评分

平升高 ($P < 0.01$); 治疗后观察组患者血清 ET-1, hs-CRP, IL-1, IL-6 和 TNF- α 水平均低于对照组, NO 水平升高于对照组 ($P < 0.01$), 见表 5。

3 讨论

2 型 CRS 表现轻、中度的蛋白尿, eGFR 逐渐下降, 肾脏损伤标志物升高。由于肾静脉压的逐渐增加, 导致激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和交感神经系统的活化, 肾血管收缩, 肾脏自我调节受损, 形成低灌注损伤和慢性炎症损伤^[4]。大样本的调查显示高达 63% 的 CHF 伴有肾功能损伤, 其中

均低于对照组, 观察组患者临床综合疗效优于对照组, 提示了真武汤合保元汤加味能改善 2 型 CRS 患者的临床症状, 提高临床综合疗效。

NYHA 心功能分级反映了心衰症状的严重程度与活动情况, 与生存率明确相关, 是预测生存率的重要指标; 6 min 步行试验反映了患者的运动耐力, 也是评价劳力性症状的客观指标; NT-proBNP 主要反映心室压力与容量负荷的变化, 其水平与心功能分级密切相关, 是患者住院率及病死率的独立预测因子; LVEF 是评价左心室收缩能力和心肌泵功能重要指标, 也是反映 CHF 预后的重要指标, SV 反映了心肌收缩力越强及前后负荷情况^[10]。本组资料显示治疗后观察组 NYHA 分级评分和 NT-proBNP 水平均低于对照组, 6 min 步行距离远于对照组, LVEF 和 SV 均高于对照组, 提示了真武汤合保元汤加味的使用对 2 型 CRS 患者的心功能有显著的改善作用, 提高了患者运动能力, 降低了不良预后因素。

循环中的 CysC 只经肾小球滤过而清除, 反映肾小球滤过膜通透性, 是反映肾小球早期病变具有较好特异性和敏感性的指标; CysC 对早期肾功能损害的诊断准确性较 Scr 优, 是更好的 GFR 预测指标^[16]。mALB 是肾小球压力增高、肾脏内皮异常的早期表现, 除预测 CHF 风险外, 也是评估早期肾损伤重要指标^[17]。Kim-1 是肾小管早期损伤的标志物, 具有高敏感性、高特异性。UACR 能准确地反映肾脏蛋白的排泄量, UACR 保持相对恒定, 准确预测

24 h 尿蛋白排出量,其敏感性和特异性高于 SCr 或 mALB^[18]。本组资料显示治疗后观察组患者 SCr, BUN, CysC, mALB, Kim-1 和 UACR 水平均低于对照组,观察组 eGFR 较治疗前升高,并高于对照组,提示了真武汤合保元汤加味保护了 2 型 CRS 患者的肾功能,起到延缓肾损害进展的作用。

内皮功能障碍是 CRS 发生重要机制,CHF 氧化应激增强,导致血管内皮功能损伤,内皮细胞分泌 NO 减少,ET-1 合成显著增加,ET-1/NO 失衡,血管痉挛收缩,可导致肾局部组织缺氧缺血,加重脏器微循环障碍,导致肾功能损伤^[19]。炎症系统激活是 CHF 和 CKD 共同的重要机制,炎症也是 CRS 发生、发展的关键因素。CHF 患者的 RAAS 激活、血流动力学改变、氧化应激、Toll 样受体、微生物抗原和微生物及内毒素等均导致慢性炎症状态,且通过多种机制诱导心肌收缩功能障碍、心室扩张、促进细胞增殖和纤维化,使心肌肥厚和心肌细胞凋亡等;慢性炎症也可除直接导致肾功能损伤,也可通过引起血管内皮功能损伤引起肾功能的障碍;而肾功能的不全如血流动力学应力、氧化应激、脂质代谢异常、容量超负荷,AT II 产生增加、缺血性事件和透析过程等加重机体的微炎症状态,后者通过多种途径加重心血管疾病的发生和发展,形成恶性循环^[20]。本组资料显示治疗后观察组患者 ET-1, hs-CRP, IL-1, IL-6 和 TNF- α 水平均低于对照组,NO 水平高于对照组,提示了真武汤合保元汤加味能改善 2 型 CRS 患者的内皮功能,减轻慢性炎症状态,从而减轻了内皮功能障碍和炎症对 2 型 CRS 心肾功能的损害,有利病情的改善,提高综合治疗效果。

[参考文献]

[1] Claudio R, Peter M C, Anker S D, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative[J]. Eur Heart J, 2010, 31(6):703-711.

[2] McCullough P A, Kellum J A, Haase M, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) [J]. Contrib Nephrol, 2013, 37(suppl 2):2-13.

[3] Ronco C, Lullo L D. Cardiorenal syndrome in western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches[J]. Kidney Dis, 2017, 2(4):151-163.

[4] 郭俊,冯灿,陆阳,等. 心肾综合症的诊治及研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(1):19-22.

[5] 杨正,于文明. 浅谈心肾综合症的中医认识与治疗[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1):92-93.

[6] 董艳,王阶. 心肾综合征以传统“心肾相关”思路论治探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10):1254-1257.

[7] 吴奕章,韦震鸣,吴英智,等. 真武汤对 2 型心肾综合征模型大鼠心脏和肾脏的保护作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2017(5):526-531.

[8] 舒泽柳,曾克武,马晓丽,等. 保元汤中具有心肌保护作用的活性成分及其潜在作用靶点研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5):922-927.

[9] 陈铁汉,郭恕,杨锡兰,等. 保元汤对慢性肾功能不全患者血清 LPO 水平及 VitE 含量的影响[J]. 中南大学学报:医学版, 1995(6):577-578.

[10] 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.

[11] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 36(2):133-142.

[12] Smith G L, Lichtman J H, Bracken M B, et al. Renal Impairment and outcomes in heart failure: systematic review and Meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(10):1987-1996.

[13] 金青,陈秋,张继磊,等. 2 型心肾综合征的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(14):2249-2252.

[14] 徐峥,胡元会,商秀洋,等. 2 型心肾综合症的中医证候特征及其远期预后价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6):589-591.

[15] 徐峥,严小倩,商秀洋,等. 2 型心肾综合征血瘀证的临床特征及其远期预后价值[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(8):690-695.

[16] 吴波,张书富. 慢性心衰-心肾综合征及生物标志物[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(2):98-103.

[17] 高玉雷,柴艳芬. 血清胱抑素-C, β_2 -微球蛋白和尿微量白蛋白对慢性心力衰竭患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(4):309-312.

[18] 陈小永,王自闯,郭存霞,等. 当归补血汤合六味地黄汤对高血压肝肾阴虚证早期肾损害的防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9):190-195.

[19] 刘静,高娟. 芪苈强心胶囊联合阿托伐他汀治疗 2 型心肾综合征疗效及对血清 hs-CRP, D-D, ET-1 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(28):3100-3104.

[20] 杨雪卿,李雪峰,王显. 心肾综合征炎症机制的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4):383-385.

[责任编辑 何希荣]