

# 温阳活血解毒汤对男性阳气亏虚血瘀型慢性心力衰竭患者 睾酮及心率变异性的影响

贾俊兵, 樊瑞红\*

(天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120)

**[摘要]** **目的:**观察温阳活血解毒汤对男性阳气亏虚血瘀型慢性心力衰竭患者睾酮及心率变异性(heart rate variability, HRV)的临床疗效,探讨温阳活血解毒汤对男性阳气亏虚血瘀型慢性心力衰竭患者睾酮及HRV的作用机制。**方法:**将110例男性慢性心力衰竭门诊或住院患者随机数字表分治疗组及对照组,各55例。对照组为规范化西药基础治疗加用参附汤,治疗组在西药基础治疗的基础上加用温阳活血解毒汤,两组疗程均为28 d。疗程结束后观察两组患者临床疗效,中医证候积分,6 min步行距离,明尼苏达生活质量评分,睾酮,左心室射血分数(LVEF),HRV等变化规律,同时记录治疗期间不良反应。**结果:**治疗组临床疗效总有效率(90.91%),优于对照组(84.45%)( $P < 0.05$ ),两组治疗后6 min步行距离,睾酮,LVEF,HRV较本组治疗前明显提高,明尼苏达生活质量评分,中医证候积分, $N$ 端前BNP(NT-proBNP)明显下降,治疗后治疗组上述指标明显优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**男性阳气亏虚血瘀型慢性心力衰竭患者治疗前睾酮与HRV水平较低,温阳活血解毒汤使男性慢性心力衰竭患者阳气亏虚的程度得到纠正,心功能得到改善,生活质量提高,其作用机制可能与其抑制交感神经活性,提高血清睾酮水平、改善HRV有关,中药具有类激素样作用,具有整体治疗、多靶点干预等独特优势,可能正是中医药调节神经内分泌的特点和意义所在,值得进一步深入研究。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 温阳活血解毒; 睾酮; 心率变异性

**[中图分类号]** R22;R24;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0190-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.sjfx.20180928

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180301.1625.001.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-01 17:10

## Effect of Wenyang Huoxue Jiedu Decoction on Testosterone and Heart Rate Variability in Male Patients with Chronic Heart Failure

JIA Jun-bing, FAN Rui-hong\*

(Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Wenyang Huoxue Jiedu decoction on testosterone and heart rate variability (HRV) in male patients with chronic heart failure (CHD), in order to explore the mechanism of Wenyang Huoxue Jiedu decoction on testosterone and HRV in male patients of chronic heart failure with Yang deficiency. **Method:** A total of 110 outpatients or inpatients with chronic heart failure by the random number method were divided into treatment group and control group. The control group received standardized western medicine combined with Shenfu decoction, while the treatment group was also given Wenyang Huoxue Jiedu decoction in addition to basic therapy of western medicine. The course of treatment was 28 days. At the end of the course of treatment, the clinical efficacy of the two groups was observed, and the 6-minute walking distance, the Minnesota quality of life score, the testosterone, the left ventricular ejection fraction (LVEF), the

**[收稿日期]** 20170910(007)

**[基金项目]** 天津市名老中医传承工作室-马连珍学术思想研究室

**[第一作者]** 贾俊兵, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗心血管疾病临床与研究, E-mail: jiajunbing2001@163.com

**[通信作者]** \* 樊瑞红, 主任医师, 从事中西医结合治疗心血管疾病临床与研究, E-mail: fanruihong2013@163.com

HRV and the adverse reactions were recorded. **Result:** The total effective rate of treatment group (90.91%) was better than that of the control group (84.45%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the walking distance, testosterone, LVEF and HRV were significantly higher than those before treatment, whereas the Minnesota quality of life score, NT-proBNP were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The levels of testosterone and HRV in patients with chronic heart failure (CHD) were significantly lower than those in the control group. Wenyang Huoxue Jiedu decoction relieved the degree of Yang deficiency, improved the heart function and the quality of life of male patients with chronic heart failure. Its mechanism may be related to the inhibition of sympathetic activity and the improvement of serum testosterone level and HRV. Traditional Chinese medicine (TCM) has a hormone-like effect and the advantages of overall treatment and multi-target intervention, which reflects the features and significance of TCM in regulating endocrine, and is worth further study.

**[Key words]** chronic heart failure; Wenyang Huoxue Jiedu decoction; testosterone; heart rate variability

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是临床常见病和多发病,各种心脏疾病发展的终末阶段,目前中国已有心力衰竭患者 400 万例,慢性心力衰竭患病率为 0.9%<sup>[1]</sup>,经治疗好转出院的心力衰竭患者 1 年的再住院率为 51.3%<sup>[2]</sup>,如何进一步的改善其预后成为现代研究的难点。CHF 发病的本质是心肌重构,阻断神经内分泌的过度激活、防止心肌重构的发生、发展成为治疗的关键,减轻症状、改善预后及提高生活质量作为其根本目的<sup>[3]</sup>,男性性别是一个独立的心血管病发病危险因素,提示雄激素与心血管疾病之间可能存在一定关系<sup>[4]</sup>,研究报道 CHF 患者血清睾酮水平下降越明显,患者心功能越差<sup>[5-6]</sup>,心率变异性(heart rate variability, HRV)含有神经体液因素对心血管系统调节的信息,是评价自主神经系统对心脏功能调控的无创性指标,HRV 异常程度与心功能损害程度相一致,可预测心衰程度及预后<sup>[7-8]</sup>。大量研究显示睾酮治疗可以改善 CHF 患者的胰岛素抵抗、运动功能,降低其血管阻力并发挥神经内分泌轴的调节功能,同时睾酮替代治疗可能会增加患前列腺癌、恶性肿瘤、心律失常及肝衰竭等风险,因此限制了睾酮替代治疗药物的应用。中医界多数观点认为 CHF 病机为气(阳)虚为本,血瘀、水饮为标,研究表明益气、温阳、活血治疗可改善 CHF 患者临床症状及血液流变学,中医药治疗 CHF 可提高患者的生存质量,具有整体治疗、多靶点干预等独特优势<sup>[9-10]</sup>,研究显示多种益气、温阳类中药具有类激素样作用,因此从中医药温肾扶阳角度来提高男性 CHF 患者睾酮水平可能是一种潜在的有益补充,本研究采用随机、对照的方法进行观察,研究温阳活血解毒汤(由通补心宝汤加减组成)对男性阳气亏虚血瘀型慢性心力衰竭患者睾酮及 HRV 影响临床疗效,以探讨温阳活血解毒汤对男性慢性

心力衰竭患者睾酮及 HRV 影响的作用机制,更好指导临床。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2015 年 5 月至 2017 年 5 月就诊于天津市中医药研究院附属医院心病科病房及门诊符合慢性心力衰竭男性患者 110 例,用随机数字表法分为治疗组和对照组,各 55 例。治疗组年龄( $64.3 \pm 7.2$ )岁,病程( $9.27 \pm 1.86$ )年,冠心病 41 例,高血压性心脏病 11 例,心肌病 3 例,心功能分级,Ⅱ级 23 例,Ⅲ级 26 例,Ⅳ级 6 例;对照组年龄( $63.7 \pm 6.9$ )岁,病程( $8.17 \pm 1.94$ )年,冠心病 38 例,高血压性心脏病 13 例,心肌病 4 例;心功能分级,Ⅱ级 22 例,Ⅲ级 28 例,Ⅳ级 5 例;研究过程中,未发生脱落事件。两组患者年龄、病程以及心功能等比较差异无统计学意义,具有可比性,本研究通过天津市中医药研究院附属医院医学伦理委员会批准(批号 2015YN009)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照中华医学会心血管病学分会制定的《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[11]</sup>;心功能分级标准参照 1982 年美国纽约心脏病学会(NYHA)分级标准<sup>[12]</sup>。

**1.2.2 中医证候诊断标准** 参照中国中西医结合学会心血管病专业委员会制定的《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》<sup>[13]</sup>制定,辨证属于阳气亏虚血瘀证,主证为气短(喘息)、乏力、心悸;次证为①怕冷和(或)喜温;②胃脘、腹、腰、肢体任一部位冷感;③冷汗;④面色(口唇)紫暗;舌脉,舌质紫暗(或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫),舌体胖大,或有齿痕,脉细、沉、迟无力。具备主证 2 项,次证 2 项,结合舌脉,即可诊断。

**1.3 纳入标准** 符合上述慢性心力衰竭西医及

中医证候诊断标准, NYHA 心功能 II ~ IV 级, 年龄 45 ~ 75 岁, 患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①严重肝肾功能不全者; ②患有内分泌系统疾患、肿瘤以及其他对患者的生存有高度危险的疾病如严重心律失常、重度感染、肺栓塞、主动脉夹层、急性心肌梗死者; ③过敏体质者; ④精神异常及不愿意配合者。

**1.5 治疗方法** 两组均给予基础治疗, 低盐低脂饮食、适量体力活动、卧床休息, 并且关注心理与精神治疗、避免使用加重心力衰竭的药物及对症予氧, 药物治疗(洋地黄制剂、血管紧张素转换酶抑制剂,  $\beta$ 受体阻滞剂、利尿剂、血管扩张剂)等, 盐酸贝那普利(北京诺华制药有限公司, 国药准字 H20030514, 10 mg/片) 10 mg/次, 每日 1 次(*qd*), 如盐酸贝那普利不能耐受改服缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司, 国药准字 H20040217, 80 mg/粒) 80 mg/次, *qd*, 酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司, 国药准字 H32025391, 25 mg/片) 6.25 mg/次, 每日 2 次(*bid*), 并依据心率、血压等情况, 调整其用量, 地高辛(上海信谊药厂有限公司, 国药准字 H31020678, 0.25 mg/片) 0.125 mg/次, *qd*, 单硝酸异山梨酯片(山东鲁南贝特制药有限公司, 国药准字 H10940039, 20 mg/片) 20 mg/次, *bid*, 呋塞米(天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020163, 20 mg/片) 20 mg/次, *qd*, 螺内酯片(杭州民生药业集团有限公司, 国药准字 H33020070, 20 mg/片) 20 mg/次, *qd*, 上述药物如有禁忌症则不应用。

治疗组给予温阳活血解毒汤, 方剂组成: 炮附片 10 g(先煎 0.5 h), 红参 10 g, 炙黄芪 30 g, 桑白皮 15 g, 葶苈子 30 g, 茯苓 30 g, 泽泻 10 g, 丹参 30 g, 枸杞子 10 g, 赤芍 10 g, 黄柏 10 g, 甘草 10 g。

对照组给予炮附片 10 g(先煎 0.5 h), 红参 10 g, 生姜 10 片。

以上饮片由天津市中医药研究院附属医院饮片药房统一提供, 经该院孙浩副主任药师鉴定为正品。诸药水煎服, 每日 1 剂, 取药液 300 mL, 每次服用剂量为 150 mL, 早晚饭后半小时温服, 由天津市中医药研究院附属医院中药制剂室统一煎制, 两组均以 28 d 为 1 疗程。

**1.6 观察指标与方法** 两组患者的临床疗效、治疗前后 6 min 步行试验距离, 中医证候积分, 明尼苏达生活质量评分, 左心室射血分数(left ventricular

ejection fraction, LVEF), 睾酮, 心率变异性(heart rate variability, HRV), *N* 端前 BNP(*N*-terminal-proBNP, NT-proBNP)等各项指标变化, 并记录治疗前后的安全性指标, 肝功能、肾功能、血常规、尿常规等。

**1.6.1 标本测定** 血清睾酮, NT-proBNP 检测方法采用化学发光法, 试剂盒由深圳市新产业生物医学工程股份有限公司提供, 批号分别为 08346602010, 05494032001, 以上试剂均按试剂盒说明书严格操作, 28 d 后再次以相同方法抽血送检。

**1.6.2 HRV 指标检测** 所有患者均采用 TLC4000 型动态心电图仪连续 24 h 心电监测, 由专业技术人员采用自动分析及人机对话的方式, 剔除伪差, 由计算机分析系统进行 HRV 的时域分析, ①SDNN, 24 h 正常 R-R 间期的标准差; ②SDANN, 全程按 5 min 分成连续的时间段, 先计算每 5 min 的 R-R 间期平均值, 再计算所有平均值的标准差; ③RMSSD, 全程相邻 R-R 间期之差的均方根值; ④PNN50, 24 h 内相邻正常 R-R 间期差值 > 50 ms 数总 RR 间期数的百分比; 治疗前后各检测 1 次。

**1.6.3 超声心动图检查** 采用 IE 33 型彩色多普勒超声显像仪(荷兰 Philips 公司)进行超声心动图检查, 采用 Simpson 面积长度法测定 LVEF, 治疗前后各检测 1 次。

**1.6.4 疗效判定标准** 临床疗效、中医证候积分判定标准及明尼苏达心衰生活质量评分参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[14]</sup>制定。显效, 临床症状、体征明显改善, 证候积分减少  $\geq 70\%$  以上, 心功能控制至 I 级, 或者心功能提高 2 级以上者; 有效, 临床症状、体征均有好转, 证候积分减少  $\geq 30\%$ , < 70%, 心功能提高 1 级但提高不及 2 级者; 无效, 临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少 < 30%, 心功能提高不及 1 级者。

**1.6.5 不良反应及安全性检测** 记录治疗前后的肝功能、肾功能、血常规、尿常规等。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学处理, 计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  认为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 经治疗后, 治疗组患者临床疗效总有效率(90.91%)明显高于对照组(84.45%)( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
治疗	12	38	5	55(90.91) <sup>1)</sup>
对照	10	37	8	55(84.45)

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分、生活质量评分比较 两组治疗后中医证候积分、生活质量评分平均值均较本组治疗前降低( $P < 0.05$ );治疗后治疗组证候积分、生活质量评分平均值明显低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后中医证候积分、生活质量评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome points and quality of life between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

组别	时间	中医证候总积分	明尼苏达生活质量评分
治疗	治疗前	32.68 ± 3.643	54.7 ± 11.5
	治疗后	10.17 ± 8.037 <sup>1,2)</sup>	28.7 ± 11.6 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	32.67 ± 3.491	52.2 ± 12.6
	治疗后	14.13 ± 8.474 <sup>1)</sup>	35.1 ± 20.9 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前相比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,与对照组治疗后相比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 3,4 同)。

表 3 两组患者治疗前后睾酮,6 min 步行距离,LVEF,NT-proBNP 比较( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 3 Comparison between testosterone, 6 min walking distance, LVEF, NT-proBNP between two groups of patients before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

组别	时间	睾酮/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	6 min 步行距离/m	LVEF/%	NT-proBNP/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	1.76 ± 0.42	347.8 ± 52.4	39.66 ± 5.47	2 365.74 ± 2057.67
	治疗后	2.64 ± 0.49 <sup>1,2)</sup>	396.4 ± 65.6 <sup>1,2)</sup>	45.89 ± 4.76 <sup>1,2)</sup>	810.65 ± 637.48 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	1.72 ± 0.37	342.6 ± 54.3	38.69 ± 5.53	2 372.96 ± 2098.62
	治疗后	2.38 ± 0.43 <sup>1)</sup>	372.6 ± 56.5 <sup>1)</sup>	41.25 ± 4.25 <sup>1)</sup>	1 243.85 ± 738.64 <sup>1)</sup>

表 4 两组治疗前后两组患者心率变异性参数变化情况比较( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

Table 4 Comparison of heart rate variability parameters between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 55$ )

组别	时间	SDNN/ms	SDANN/ms	RMSSD/ms	PNN50/%
治疗	治疗前	60.5 ± 12.7	57.3 ± 5.2	16.6 ± 5.7	2.8 ± 1.4
	治疗后	93.4 ± 16.8 <sup>1,2)</sup>	80.4 ± 18.6 <sup>1,2)</sup>	20.8 ± 5.9 <sup>1,2)</sup>	3.9 ± 1.9 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	61.6 ± 11.9	58.1 ± 4.8	15.8 ± 5.2	2.7 ± 1.6
	治疗后	75.2 ± 11.3 <sup>1)</sup>	69.7 ± 5.4 <sup>1)</sup>	17.4 ± 6.4 <sup>1)</sup>	3.2 ± 1.8 <sup>1)</sup>

次递减<sup>[16]</sup>,睾酮可通过减少氧化应激干预血管内皮细胞衰老起到抗心力衰竭作用<sup>[17]</sup>。CHIANTI 研究发现,睾酮水平降低是男性病死率的一个独立预测

2.3 两组患者治疗前后睾酮,6 min 步行试验距离,LVEF,NT-proBNP 比较 两组治疗后睾酮水平,6 min 步行距离,LVEF 较本组治疗前明显提高,NT-proBNP 水平明显降低( $P < 0.05$ ),与对照组治疗后比较,治疗组睾酮水平,6 min 步行距离,LVEF 明显提高,NT-proBNP 水平明显降低( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后心率变异性参数指标的变化 与本组治疗前比较,治疗组及对对照组 SDNN,SDANN,RMSSD,PNN50 水平均明显提高( $P < 0.05$ ),与对照组治疗后比较,治疗组 SDNN,SDANN,RMSSD,PNN50 水平均明显提高( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.5 安全性评价 两组患者治疗后复查血、尿、便常规,肝功能、肾功能均未见异常,在治疗过程中未发生严重不良反应。

### 3 讨论

CHF 发病的本质是心肌重构,心肌重构又是内分泌系统过度激活的结果,神经内分泌的激活是心衰发生、恶化的始动环节和促动因素,性激素紊乱是慢性心力衰竭患者神经-内分泌失衡的重要表现,研究发现男性心衰患者血浆雄激素水平降低,低雄激素血症与 CHF 患者预后呈正相关<sup>[15]</sup>,老年男性 CHF 患者血清睾酮水平随着心功能 II, III, IV 级依

因素,血清睾酮水平与交感神经兴奋性密切相关,是后者独立危险因素<sup>[18]</sup>。HRV 含有神经体液因素对心血管系统调节的信息,是评价自主神经系统对

心脏功能调控的无创性指标,CHF 患者睾酮水平与 HRV 各时域指标呈正相关,睾酮有可能通过影响 HRV 从而参与 CHF 进程<sup>[19]</sup>,6 min 步行试验是一项简单易行、安全、方便的试验,用以评定慢性心衰患者的运动耐力的方法。NT-proBNP 反映心肌细胞受到容量负荷和压力负荷后的心室张力大小,NT-proBNP 水平与心功能分级密切相关,升高的程度对慢性心衰患者发生心血管事件或死亡的预测具有一定的价值<sup>[20]</sup>。

目前,中医界对心力衰竭的认识已基本达成共识,本病为本虚标实之证,心气(阳)虚为本,血瘀水饮为标,睾酮的功能活动与中医肾主生殖的功能相似,肾为先天之本,是五脏发挥正常生理功能的原动力,正所谓“五脏之阳非此不能发也”,“命门者,诸神精之所舍,原气之所系也”,因此治疗阳气亏虚型男性心力衰竭需遵循“欲补心者,必先实肾;欲补肾者,必先守心”的原则,《素问·阴阳应象大论》云:“形不足者,温之以气,精不足者,补之以味。”

本方以炮附片、红参、黄芪为君药,益气温阳以治其本,附子辛甘、大热,其可上助心阳,中温脾阳而下补肾阳,《景岳全书》谓之“引补气药行十二经,以追复散失之元阳”,附子除本身可直入肾经以温补元阳外,尚可作为引经药,使诸药归于肾,以通行十二经脉而发挥作用;红参性温,大补元气,黄芪“能补气,兼能升气”,红参配黄芪寓以“保元汤”之意,二药共用,增强补气培元之功;丹参性微寒,具有“养神安志,通利关脉”作用,《景岳全书》认为其为“心脾肝肾血分之药”;赤芍性微寒,苦,清热凉血,散瘀止痛;葶苈子味辛、苦,性大寒,功专泻肺气之实而下气定喘,又能下行逐水;桑白皮味甘,性寒,功能泻肺平喘,利水消肿,葶苈子配桑白皮寓以“葶苈大枣桑白皮汤”之意;茯苓甘淡平,功善利水渗湿、健脾宁心,《本草备要》谓之“益脾助阳……能通心气于肾……宁心益气,调营理卫,定魄安魂”,柯琴《伤寒来苏集·伤寒附翼》云:“水者肾所司也,泽泻味咸入肾,而培水之本……茯苓色白入肺,清水之源委,而水汽顺矣”,附子配伍茯苓,助后天脾阳升发,益火以生土;枸杞子甘、平,《神农本草经》谓之“是乘少阴水精之气,兼少阴君火之化,为补养心肾之良药”;黄柏苦、寒,清热燥湿、泻火除蒸、解毒,《医宗金鉴》谓之“其味苦性寒,又能坚肾,肾职得坚,则阴水不虞其泛滥”,黄柏于此用之,则能降虚火而补肾水,于附子补阳之同时补阴降火;甘草,《主治秘诀》云:“性寒,味甘,气薄味厚。可升可降,阴中阳也。

其用有五:和中,补阳气,调和诸药……又能养血补肾”。赤芍、黄柏之苦合甘草之甘,苦甘化阴,抑制附子辛热燥烈之偏性,同时起到增效减毒功效<sup>[21]</sup>。诸药合用,可达温通兼施、蒸精化气、温阳活血、解毒通络之效。

药理研究显示附子对急性心衰大鼠具有明显的强心作用,其部分机制与激动  $\alpha, \beta$  肾上腺素能受体有关<sup>[22]</sup>,附子水溶性生物碱对心衰所致的 RAAS 系统活性增高具有一定的抑制效<sup>[23]</sup>,能够提高阳虚型雄性大鼠睾酮水平,药性表达的相关指标主要集中在下丘脑—垂体—靶腺轴方面<sup>[24]</sup>,附子多糖能够改善大鼠行为学,具有促进神经元再生作用<sup>[25]</sup>;红参能增加心肌收缩力,抑制脂质过氧化反应,保护受损心肌,能提高老龄小鼠体内睾酮水平<sup>[26-27]</sup>;黄芪有效成分具有清除氧自由基,扩张冠状动脉、改善心脏射血分数及心肌重构、具有正性肌力作用,无伴心率增快、心肌耗能增加等副作用<sup>[28-29]</sup>;葶苈子的提取物具有强心和增加冠脉流量的作用,还能提高肾小球滤过率,促进肾血流量增加而起到利尿作用,同时具有保护心肌,抑制心室重构<sup>[30]</sup>;葶苈大枣桑白皮汤能够增强正常兔离体心脏的心肌收缩力,具有强心功能<sup>[31]</sup>;黄柏具有抗菌、消炎、抗癌及抑制细胞免疫反应作用<sup>[32]</sup>;丹参长期应用明显抑制神经内分泌,改善心脏功能,丹参多酚明显改善急性心肌梗死患者心率变异性<sup>[33]</sup>,丹参水提物可以通过改善大鼠睾丸组织微循环,增加睾丸间质细胞的血供和营养,从而提高血清睾酮含量<sup>[34]</sup>;枸杞子具有抗氧化、改善脂质代谢、免疫调节、耐缺氧、生长激素样作用<sup>[35]</sup>;甘草黄酮可以提高心力衰竭运动大鼠的血睾酮水平,改善大鼠的血脂水平和肌肉脂肪氧化,提高运动能力<sup>[36]</sup>,甘草酸具增加冠脉血管的血流量,增加心脏排血量,抑制肾上腺素诱发大鼠离体乳头状肌自律性和心律失常<sup>[37]</sup>。

本研究显示治疗组与对照组治疗前患者睾酮,HRV 参数水平均较低与临床报道相一致,患者治疗组临床疗效优于对照组,本方能够更好地改善 CHF 患者的临床症状,两组治疗后血清睾酮,HRV,6 min 步行距离,LVEF 较治疗前均明显提高,明尼苏达生活质量评分,中医证候积分,NT-proBNP 明显下降,温阳活血解毒汤使男性慢性心力衰竭患者阳气亏虚的程度得到纠正,心功能得到改善,生活质量提高,其作用机制可能与其抑制交感神经活性,提高血清睾酮水平,改善 HRV 有关,使用过程中未发生毒、副作用,由于客观条件原因,未能对患者进行长期

随访,对患者生存质量的影响有待进一步研究。许多中药具有类激素样作用,而不是代替激素的作用,具有整体治疗、多靶点干预等独特优势,可能正是中医药调节神经内分泌的特点和意义所在,彰显了中医治疗特色,值得进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 邢作英,王力霞,朱明军,等.慢性心力衰竭流行病学研究现状及其病因[J].中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(10):937-938.

[2] 刘暉,林英,张福春,等.158例慢性心力衰竭患者一年再住院的影响因素分析[J].中国循环杂志,2009,24(5):352-355.

[3] 吴学思.心力衰竭的进展(1)慢性心力衰竭的主要进展概述——半个世纪的变迁[J].中国循环杂志,2005,20(5):323-324.

[4] 沈忠海,单友娟,马红松,等.血清脱氢表雄酮水平与男性冠心病冠状动脉病变程度相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2008,18(11):2430-2433.

[5] 褚文程,夏大胜,何强,等.男性心力衰竭患者血清雄激素与细胞因子及活化蛋白的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(2):146-149.

[6] 吴木富.男性性激素水平对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J].岭南心血管病杂志,2013,19(3):336-337.

[7] 孙瑞龙,吴宁,杨世豪,等.心率变异性检测临床应用的建议[J].中华心血管病杂志,1998,26(4):252.

[8] 张辉,冯婧,梁婷,等.心率和心率变异性与心力衰竭及预后的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(3):274-278.

[9] 王健,曾庆宁,周晓露,等.益气温阳活血利水方对慢性心力衰竭患者ICAM-1水平的影响[J].四川中医,2017,35(2):76-78.

[10] 邵正斌,戴小华,毛静远,等.芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能及超敏C-反应蛋白的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(15):152-155.

[11] 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.

[12] 叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2006:165.

[13] 毛静远,朱明军.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258-1260.

[14] 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,2002:81-84.

[15] 陈倩,李小鹰,李江源,等.老年男性心力衰竭患者性激素水平调查及与同龄健康男性的比较[J].中华心血管病杂志,2005,33(6):505-508.

[16] 富路,韩颖,李元十,等.男性慢性心力衰竭患者血清睾酮、雌二醇水平与心功能的相关性[J].中华心血管病杂志,2006,34(12):1108-1110.

[17] 彭慧茹,吴赛珠,曹枫,等.睾酮通过减少氧化应激干预血管内皮细胞衰老[J].中国老年学杂志,2016,36(7):1552-1554.

[18] 李世军,付治卿,李健,等.老年男性高血压心肌梗厚

患者血清总睾酮水平与交感神经兴奋性的关系[J].中华高血压杂志,2011,19(12):1147-1150.

[19] 王煜,胡阳,翟燕芳,等.雄激素水平与老年慢性心力衰竭患者心功能及心率变异性的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(22):5577-5581.

[20] 汪芳,李卫,黄洁,等.血浆N末端原脑利钠肽水平对慢性心力衰竭患者长期预后的预测价值[J].中华心血管病杂志,2006,34(1):28-32.

[21] 王亭,徐瞰海.附子甘草配伍研究进展[J].中草药,2009,40(8):1332-1334.

[22] 卢志强,张艳军,庄朋伟,等.附子对急性心力衰竭大鼠血流动力学影响及其机制研究[J].中草药,2015,46(21):3223-3227.

[23] 贺抒,戴鸥,刘建林,等.附子水溶性生物碱治疗急性心力衰竭的研究[J].中药药理与临床,2014,30(2):89-92.

[24] 刘欣,张冰,刘小青,等.附子影响阳虚证大鼠的相关指标研究[J].中成药,2013,35(4):661-664.

[25] 龙亚秋,谢文源,李华,等.附子多糖对抑郁大鼠模型的影响[J].河北医学,2017,23(6):1029-1031.

[26] 丁大植,沈铁宽,崔银泽,等.红参对充血性心力衰竭的疗效及其作用机理的研究[J].中国中西医结合杂志,1995,15(6):325-327.

[27] 张鑫生,郗爱旗,齐文斌,等.益欣康泰胶囊对人体睾酮、雌二醇的影响[J].高原医学杂志,1999,9(2):37-38.

[28] 陈颖丽,李伟,付萍,等.黄芪皂苷注射液对戊巴比妥钠所致心衰犬心脏舒缩功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(11):79-81.

[29] 焦雄文,段颖.黄芪注射液对充血性心力衰竭左心室重构影响的临床研究[J].陕西中医学院学报,2006,29(3):19-20.

[30] 郭娟,陈长勋,沈云辉,等.葶苈子水提液对动物实验性心室重构的影响[J].中草药,2007,38(10):1519-1523.

[31] 陈跃飞,江秋玉,陈大舜,等.葶苈大枣桑白皮汤对兔心肌收缩力的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(4):314-315.

[32] 闫玉鑫.川黄柏的抗肿瘤化学成分研究[J].云南师范大学学报:自然科学版,2015,35(3):75-78.

[33] 许春华.丹参多酚对急性心肌梗死患者心率变异性的影响[J].新中医,2013,45(11):21-22.

[34] 周乐,崔燎,吴铁,等.丹参水提物预防糖皮质激素对大鼠睾丸损害的实验研究[J].广西医学,2013,35(3):275-277.

[35] 张芳,郭盛,钱大玮,等.枸杞子中多类型小分子化学物质研究开发现状及前景分析[J].中药材,2016,39(12):2917-2921.

[36] 杨衍滔.甘草黄酮对运动训练大鼠睾酮、皮质酮及血脂代谢的影响[J].现代预防医学,2015,42(16):2979-2982.

[37] 张明发,沈雅琴.甘草酸类和甘草黄酮类化合物对心脏保护作用的研究进展[J].现代药物与临床,2012,27(4):429-434.

[责任编辑 张丰丰]