

# 益气养心汤对气阴两亏型慢性心力衰竭患者脑钠素及炎性细胞因子水平的影响

寇建荣\*

(山东省高密市中医院心内科, 山东 高密 261500)

**[摘要]** **目的:**探讨益气养心汤对气阴两亏型慢性心力衰竭患者(CHF)疗效以及血浆 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)水平与炎性细胞因子血清肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白介素-6(IL-6)水平的影响。**方法:**将 120 例符合条件的轻中度 CHF 患者随机分为对照组和治疗组各 60 例,对照组采用西医常规治疗,治疗组在此基础上加服益气养心汤治疗,疗程 4 周。两组于治疗前后观察患者心功能改善情况,并分别测定血浆 NT-proBNP 水平以及血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平。**结果:**两组治疗 4 周后,患者心功能分级、左室射血分数(LVEF)明显改善,血浆 NT-proBNP 水平、血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平明显下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );且治疗组治疗后血浆 NT-proBNP 水平以及血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平下降程度均优于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论:**益气养心汤具有改善 CHF 患者心功能,降低血浆 NT-proBNP 水平、血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 水平的作用,其作用机制可能与抑制炎性细胞因子,减轻炎症反应有关。

**[关键词]** 益气养心汤;慢性心力衰竭;脑钠素;炎性因子

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0330-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013170330

## Impact of Yiqi Yangxin Decoction on Brain Natriuretic Peptide and Inflammatory Cell Factor Levels in Patients with Chronic Heart Failure of Qi and Yin Deficient Type

KOU Jian-rong\*

(Department of Cardiology, Shandong Traditional Chinese Hospital of Gaomi City, Gaomi 261500, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of Yiqi Yangxin decoction on brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in plasma and inflammatory cell factor, tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) levels in patients with chronic heart failure (CHF) of Qi and Yin deficient type. **Method:** One hundred and twenty cases of CHF were equally divided into treatment group (60 cases) and control group (60 cases). The control group was given conventional western treatment, and the treatment group was used Yiqi Yangxin decoction for 4 weeks on the basis of the control group. The cardiac function, the level of NT-proBNP in plasma and the levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum were observed before and after treatment. **Result:** After 4 weeks' treatment, the two groups' cardiac function and left ventricular ejection fraction (LVEF) were obviously improved, and the levels of NT-proBNP in plasma and TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum were obviously decreased; the decline degree of NT-proBNP in plasma and TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum of treatment group after treatment was superior to the control group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Yiqi Yangxin decoction could significantly improve cardiac function in patients with CHF, reduce the level of plasma NT-proBNP and the levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum. Its mechanism may be related to the inhibition of inflammatory cytokines to reduce the inflammatory response.

**[Key words]** Yiqi Yangxin decoction; chronic heart failure; brain natriuretic peptide (NT-proBNP); inflammatory factors

**[收稿日期]** 20130128(011)

**[通讯作者]** \* 寇建荣,主治医师,从事心内科研究, Tel.:0536-2367018, 13562682009, E-mail: doctorkoujianrong@126.com

慢性心力衰竭(CHF)是由心脏结构性或功能性疾病导致的一组复杂临床综合征。其发病率高,是大多数心血管疾病的最终归宿,也是最主要的死亡原因。近期CHF的发病率继续增长,正在成为21世纪最重要的心血管病症<sup>[1]</sup>。笔者经过多年的临床研究证实益气养心汤治疗CHF疗效确切,可明显改善CHF患者的中医证候和心功能,增加左心室射血分数和E/A<sup>[2]</sup>。现代研究表明<sup>[3]</sup>血浆N端脑钠肽前体(NT-proBNP)与心功能关系极为密切,比脑利钠肽(BNP)更能反映心功能受损的程度;另有许多报道证实许多炎性细胞因子参与CHF的发病过程,并在其病理生理和发病机制中起到重要作用,其中细胞因子中最有影响的是肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白介素6(IL-6)。本研究在前期研究基础上,进一步探讨了益气养心汤对CHF患者NT-proBNP水平及炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 及IL-6水平的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取山东省高密市中医院2009年1月-2011年6月收治的按照纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准<sup>[4]</sup>,心功能在Ⅱ~Ⅲ级的轻中度慢性心力衰竭患者120例,随机分为治疗组和对照组。治疗组60例,男32例,女28例,平均年龄(62.8±9.2)岁,病程1~15年,心功能分级Ⅱ级36例,Ⅲ级24例。对照组60例,男35例,女25例,平均年龄(62.7±9.6)岁,病程1~14年,心功能分级Ⅱ级34例,Ⅲ级26例。两组患者性别、年龄、病程等比较,均无统计学意义,具有可比性。

**1.2 中、西医诊断标准** 西医诊断标准:慢性心力衰竭患者诊断标准参照美国纽约心脏协会(NYHA)对心功能的分级及心力衰竭的分度<sup>[4]</sup>。分级适用于慢性心力衰竭患者,依据患者的表现可分为Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ级,后3级即相当于心力衰竭的Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ度。Ⅰ级:一般体力活动不受限制,不出现疲劳、乏力、心悸、呼吸困难、心绞痛等症状,无心力衰竭体征,通常称心功能代偿期。Ⅱ级:体力活动稍受限制,休息时无症状,但中等体力活动时(如常速步行3~4里路或登三楼等)即出现乏力、心悸、呼吸困难症状及心力衰竭体征,如心率加快、肝肿大等。Ⅲ级:体力活动明显受限,休息时无症状,轻微体力活动(如日常家务劳动、常速步行1~2里路、登二楼等)即出现心悸、呼吸困难、心绞痛、肝肿大、水肿等症状体征。卧床休息后症状好转,但不能完全消失。Ⅳ级:不能胜任任何体力活动,休息时仍有疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛及明显的心力衰竭体征,如内

脏瘀血及显著水肿,长期可致心源性肝硬化。

中医证候诊断标准:心衰患者中医证候标准参照《中药新药治疗心力衰竭的临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>辨证为气阴两亏证:主症(心悸,气短,疲乏,动则汗出,自汗或盗汗);次症(头晕,心烦。口干,面颧暗红);舌象(舌红少苔);脉象(细数或结代)。以上主症必备两项,次症兼具两项,结合舌象、脉象,即可诊断。

**1.3 病例纳入及排除标准** 纳入标准:①所有纳入病例均符合西医慢性充血性心力衰竭诊断标准和中医气阴两亏证证候诊断标准;②按照纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准,心功能在Ⅱ~Ⅲ级的慢性心衰患者;③符合中医心衰病证候诊断标准者;④年龄在18~70岁者;⑤签署知情同意书者。两组患者性别、年龄、病程等比较,均无统计学意义,具有可比性。排除标准:①急性心力衰竭;②存在严重室性心律失常、急性心肌梗死者、肺栓塞等增加死亡率的因素;③合并高血压性心脏病、心肌病、肺源性心脏病等疾病的患者;④有明显肝、肾等严重原发性疾病者;⑤过敏体质者;⑥近3个月内用过其他中药,包括草药和成药者;⑦有精神异常及不同意纳入受试对象者。

**1.4 治疗方法** 对照组给予常规西医治疗,所有入选病例均按我国《慢性收缩性心力衰竭治疗建议》<sup>[6]</sup>给予规范的基础治疗,包括利尿剂:呋塞米20~80 mg,螺内酯20~80 mg;血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):福辛普利钠片10 mg、卡托普利片12.5 mg或血管紧张素受体拮抗剂(ARB):缬沙坦40~120 mg; $\beta$ 受体阻滞剂:酒石酸美托洛尔片12.5~25 mg,卡维地洛片5 mg;强心剂:地高辛片0.125 mg;硝酸酯类:单硝酸异山梨酯片20~40 mg。治疗组在此基础上加服益气养心汤每天1剂,水煎服,煎汁约200 mL/次,分早晚饭后温服口服。疗程均为4周。益气养心汤组成:人参10 g,黄芪30 g,肉桂5 g,炙甘草30 g,远志15 g,枸杞子20 g,桂元肉20 g,薤白15 g,丹参20 g,葶苈子10 g,茯苓10 g,白术10 g,五味子10 g,麦冬15 g。

**1.5 观察指标** 所有研究对象进入观察后,观察CHF患者心功能改善情况、中医证候中症状体征改善评分比较,并分别于治疗前后检测血浆NT-proBNP水平、血清TNF- $\alpha$ 和IL-6水平(严格按照试剂盒说明书进行操作)。

**1.6 疗效判定标准** 心功能疗效评定标准:近期临床治愈:心功能纠正至Ⅰ级,相关检查基本恢复正常。

显效:心功能提高 2 个级别以上,但未达到 I 级标准。  
有效:心功能进步 1 个级别,而未达到 I 级标准。无  
效:心功能提高不足 1 个级别及 CHF 未能控制。

主要中医证候中症状体征分级量化标准按无、  
轻、中、重 4 个等级积分:主要症状重计 3 分,中记 2  
分,轻记 1 分,无症状计 0 分。根据积分法判定:有  
效率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 ×  
100%。显效:有效率 ≥ 70%;有效:70% > 有效率 ≥  
30%;无效:有效率 < 30%。

**1.7 统计学方法** 数据结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差  
异采用两独立样本 *t* 检验;计数资料组间用  $\chi^2$  检验,  
等级资料用秩和 (Wilcoxon) 检验。采用 SPSS 16.0  
统计软件进行数据处理,以  $P < 0.05$  为有统计学  
意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 治疗组的心功能改善优  
于对照组,差异显著 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后心功能改善疗效比较 ( $n = 60$ )

组别	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	15	28	16	1	71.67
治疗	22	30	8	0	86.67 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 同)。

**2.2 两组中医证候中症状体征改善评分比较** 治疗  
组 60 例患者中,显效 19 例,有效 35 例,无效 6 例,总  
有效率为 90.00%。对照组 60 例患者中,显效 12 例,  
有效 31 例,无效 17 例,总有效率为 71.67%。两组总  
有效率比较,有显著性差异 ( $P < 0.05$ ),治疗组优于  
对照组。提示益气养心汤可以在西药治疗的基础上  
明显改善症状和体征,见表 2。

表 2 两组患者中医证候中症状体征改善评分比较 ( $n = 60$ )

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	12	31	17	71.67
治疗	19	35	6	90.00 <sup>1)</sup>

**2.3 两组患者 LVEF、血浆 NT-proBNP 水平比较**  
两组患者治疗前后 LVEF、血浆 NT-proBNP 水平比较  
差异有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ,见表 3)。

**2.4 两组患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平比较** 两组  
患者治疗前后血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平比较差异有  
统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 4。

## 3 讨论

慢性充血性心力衰竭以心悸、胸闷、气短、活动  
后喘息、不能平卧,咳吐痰涎,乏力、盗汗或大汗、双

表 3 两组患者治疗前后 LVEF、血浆 NT-proBNP  
水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	LVEF/%	NT-proBNP/ng·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	43.10 ± 10.16	3.60 ± 0.39
	治疗后	49.57 ± 10.59 <sup>1)</sup>	2.79 ± 0.20 <sup>2)</sup>
对照	治疗前	42.86 ± 10.20	3.59 ± 0.37
	治疗后	46.24 ± 10.30 <sup>1)</sup>	3.12 ± 0.29 <sup>1,3)</sup>

注:两组治疗前后自身比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;治疗组与对  
照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$  (表 4 同)。

表 4 两组患者治疗前后血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6  
水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$	IL-6 ng·L <sup>-1</sup>
治疗	治疗前	27.51 ± 5.15	77.35 ± 13.28
	治疗后	15.18 ± 4.01 <sup>2)</sup>	62.68 ± 9.21 <sup>2)</sup>
对照	治疗前	27.50 ± 5.20	77.40 ± 13.37
	治疗后	21.27 ± 4.55 <sup>1,3)</sup>	68.23 ± 8.32 <sup>1,3)</sup>

下肢水肿及少尿等为主要表现。祖国中医传统文献  
中无心力衰竭的病名,而是根据其临床特征,归纳属  
于“喘证”、“痰饮”、“水肿”、“心悸”等范畴,病位以  
心为主,并涉及肺、肾、脾、肝等其他脏腑,为本虚标  
实证。

NT-proBNP 是 BNP 激素原前体形式 BNP 原分  
裂后没有生物活性的末端片段,比 BNP 半衰期长、  
更稳定,与 LVEF 呈负相关,并能定量反映舒张功能  
不全,是判断左心室功能不全的重要指标<sup>[7]</sup>。本研  
究显示益气养心汤能降低血浆 NT-proBNP 水平,有  
明显的抗心衰功能。炎症反应常见于 CHF 的病理  
过程,其重要的细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6,在血浆中  
含量的高低对 CHF 患者的预后起到较为关键性的  
作用。TNF- $\alpha$  和 IL-6 是由激活的单核-巨噬细胞  
分泌的可以诱导凋亡的炎症细胞因子,同时具有多  
种生物学效应<sup>[8]</sup>,是免疫和炎症反应中的关键介  
质。TNF- $\alpha$  通过负性肌力作用、诱导心室重塑、促发  
心肌细胞凋亡、介导 CHF 恶病质的发生等多种途径  
参与了 CHF 的发生和发展。TNF- $\alpha$  升高可导致心  
肌收缩力减弱、心脏扩大、左心室重构及运动耐量下  
降,从而促使心力衰竭进一步加重,这在转基因小鼠  
及临床研究中已被证实。与 TNF- $\alpha$  相类似,IL-6 是  
另一种类似于 TNF- $\alpha$  的多功能细胞因子,除了调节  
免疫和炎症反应外,它还能独立调节心脏功能,发挥  
负性肌力作用和细胞毒作用。IL-6 参与 CHF 的途  
径也是抑制心肌收缩力、诱导心室重塑及促发心肌

细胞凋亡等。

益气养心汤由人参、黄芪、肉桂、炙甘草、远志、枸杞等组成,具有益气养血、活血平喘利水之功,用于 CHF 所致心悸、气短、胸闷喘促、面肢浮肿诸证。益气养心汤方中人参、炙甘草均有补气作用,人参味甘微苦,性微温,善补元气;炙甘草,益气补中,与人参共为君药;黄芪补气开阳,利水退肿;肉桂辛甘、大热、入肾、脾、心、肝经,能温中补阳,辛热能通血脉,增强益气温阳之作用,配白术、茯苓健脾燥湿利水消肿,并与黄芪、肉桂共为臣药;远志、枸杞子、龙眼肉能宁心安神养血益气,补气的同时,加入补血之品,作为化生之源;丹参、葶苈子、薤白能活血理气、泻肺平喘,温通心阳之功效,为佐药;加入麦冬滋阴养血,以制约肉桂、人参、白术的温燥,达到清心除烦的作用;五味子酸甘温,入肺、心、肾经,一能益气养心阴,二能补益肺肾之气而平喘,三能收敛固涩防辛温药过于升散,为使药。此方主要功效在于益气养血以温养心脏为主,同时兼以活血、平喘、利水以治标,起到标本同治的目的。现代药理研究实验也证实:黄芪含有黄芪皂苷、黄芪多糖、黄酮、氨基酸及微量元素,可改善血液流变学,具有正性肌力及心肌保护作用,有利于心肌功能及损伤的修复<sup>[9-12]</sup>。麦冬所含麦冬皂苷,具有降低心肌细胞耗氧量,增强心肌细胞耐缺氧能力和强心作用<sup>[13]</sup>。五味子有增强心肌细胞活力的作用<sup>[14]</sup>。笔者在“益气养心汤联合西药治疗对慢性心力衰竭患者心功能、LVEF 及 E/A 的影响”研究<sup>[2]</sup>,已经证实益气养心汤治疗 CHF 疗效确切,可明显改善 CHF 患者的中医证候和心功能,增加左心室射血分数和 E/A,故本研究是在前期研究基础上,进一步探讨益气养心汤对 CHF 患者 NT-proBNP 及炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平的影响研究。本研究结果显示两组 CHF 患者治疗后血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著低于治疗前,治疗组治疗后血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著低于对照组治疗后水平,并呈现显著性差异,且上述指标水平随着心功能损害程度加重而升高更明显,与文献报道一致。

本研究结果表明,益气养心汤具有改善 CHF 患者心功能,降低血浆 NT-proBNP 水平、血清 TNF- $\alpha$

和 IL-6 水平的作用,其作用机制可能与抑制炎性细胞因子,减轻炎症反应有关。

## [参考文献]

- [1] 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.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.
- [2] 寇建荣.益气养心汤联合西药治疗对慢性心力衰竭患者心功能、LVEF 及 E/A 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(21):321.
- [3] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure [J]. Heart,2005,91(5):606.
- [4] 陈国伟,顾菊康,陈灏珠.心血管病诊断治疗学[M].合肥:安徽科学技术出版社,2003:380.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:77.
- [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.
- [7] Mann D L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failure heart[J]. Heart Fail,2001,6:71.
- [8] 国家中医药管理局.中华本草[M].上海:上海科技出版社,1998:484.
- [9] 高建,徐先祥,徐先俊,等.黄芪总皂苷抗血栓形成作用实验研究[J].中成药,2002,24(2):116.
- [10] 刘国树.非洋地黄类正性肌力药物的临床应用现状[J].中华心血管病杂志,2002,30(8):51.
- [11] 刘艳霞,刘在萍,焦建杰,等.黄芪皂甙IV对正常和心功能受抑制大鼠左心室心肌力学的影响[J].中草药,2001,32(4):332.
- [12] 李全珍.倍他乐克合生脉注射液治疗难治性心衰疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2002,24(12):2442.
- [13] 左新春.加用生脉注射液、酚妥拉明和硫酸镁治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效观察[J].中西医结合实用临床急救,1998,5(9):386.
- [14] 王秋生.生脉注射液治疗难治性心力衰竭的疗效观察[J].中西医结合实用临床急救,1998,5(3):112.

[责任编辑 邹晓翠]