

麝香通心滴丸对缺血性心力衰竭心肌纤维化和血管再生的影响机制

吴刚, 余德龙, 李磊, 胡立群*

(华中科技大学同济医学院附属普爱医院(武汉市第四医院), 武汉 430033)

[摘要] 目的:评价麝香通心滴丸治疗缺血性心力衰竭(IHF)气虚血瘀证的临床疗效及对心肌纤维化和血管再生的影响机制。方法:将140例患者按1:1随机数字表法分为对照组和观察组各70例,对照组脱落、失访3例,剔除1例,完成66例;观察组脱落、失访4例,剔除1例,完成65例。两组患者参照指南给予综合治疗措施。对照组口服麝香通心滴丸模拟药,2丸/次,3次/d。观察组口服麝香通心滴丸,2丸/次,3次/d。均连续治疗24周。进行治疗前后超声心动图检查,测量左心室射血分数(LVEF),心输出量(CO),左室舒张末期内径(LVEDd),左室后壁厚度(LVPW),左室质量指数(LVMI)和左室重构指数(LVRI);进行治疗前后6 min步行试验(6 MWT),Lee氏心衰评分、气虚血瘀证评分和明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(MLHFQ)评分;检测治疗前后N末端B型利钠肽原(NT-proBNP),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),可溶性ST2(sST2),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2),胰岛素样生长因子-1(IGF-1),血管内皮生长因子(VEGF),血管生成素1(Ang1)和血管生成素2(Ang2)。进行安全性评价。结果:观察组临床疗效总有效率为90.77%(59/65),高于对照组的74.24%(49/66)($\chi^2=6.179, P<0.05$);观察组LVEF, CO和LVRI均高于对照组($P<0.05$), LVEDd, LVPW, LVMI均低于对照组($P<0.05$);观察组6 MWT多于对照组($P<0.01$), Lee氏心衰、气虚血瘀证和MLHFQ评分均低于对照组($P<0.01$);观察组NT-proBNP, TGF- β_1 , sST2, MMP-2水平均低于对照组($P<0.01$), TIMP-2水平高于对照组($P<0.01$);观察组IGF-1, VEGF, Ang1水平均高于对照组($P<0.01$), Ang2水平低于对照组($P<0.01$)。没有发现服用麝香通心滴丸相关不良反应。结论:在西医常规治疗的基础上,给予麝香通心滴丸治疗IHF气虚血瘀证患者,可通过影响心肌纤维化和血管再生因子,改善心室重构,提高患者心脏功能,减轻临床症状,增加患者的运动耐量和生活质量,有着较好的临床疗效与安全性。

[关键词] 缺血性心力衰竭; 麝香通心滴丸; 气虚血瘀证; 心肌纤维化; 血管再生; 心室重构

[中图分类号] R289;R246;R747;R747.2; **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0141-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201034

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200725.1528.002.html>

[网络出版日期] 2020-7-27 07:49

Influence Mechanism of Myocardial Fibrosis and Vascular Regeneration of Shexiang Tongxin Pills to Syndrome of Qi Deficiency and Blood Stasis in Ischemic Heart Failure

WU Gang, YU De-long, LI Lei, HU Li-qun*

(Universal Love Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology (Wuhan Fourth Hospital), Wuhan 430033, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss clinical effect of Shexiang Tongxin pills to syndrome of Qi deficiency and blood stasis in ischemic heart failure (IHF) and to study the mechanism to myocardial fibrosis and vascular regeneration. **Method:** One hundred and forty patients were randomly divided into observation group (70 cases) and control group (70 cases) with the same cases. 66 patients in control group finish the therapy (3 patients fall off or lost visit, 1 were eliminated). 65 patients in observation group completed the

[收稿日期] 20200522(003)

[基金项目] 湖北省科技计划项目(201501490321);武汉市临床科研项目(WZ17Q06)

[第一作者] 吴刚, 硕士, 主治医师, 从事心血管内科疾病诊疗与科研工作, E-mail: www2016aa@163.com

[通信作者] * 胡立群, 主任医师, 硕士生导师, 从事心血管疾病的临床、科研、教授工作, E-mail: hyy885a@163.com

therapy (4 patients were falling off, 1 were eliminated). Both groups patients got combined treatment according to the guiding. Patients in control group got simulated medicine of Shexiang Tongxin pills, 2 pills/time, 3 times/day. Patients in observation group got Shexiang Tongxin pills, 2 pills/time, 3 times/day. The treatment was continued for 24 weeks. Before and after treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), end diastolic diameter (LVEDd), left posterior wall thickness (LVPW), left ventricular mass index (LVMI) and left ventricular remodeling index (LVRI) were measured by echocardiography. And scores of six minute walking test (6 MWT), Lee's heart failure score, Qi deficiency and blood stasis syndrome score and Minnesota Heart Failure Quality of life questionnaire (MLHFQ) were graded. And levels of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), soluble ST2 (sST2), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase inhibitor-2 (TIMP-2), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), angiotensin 1 (Ang1) and angiotensin 2 (Ang2), and the safety was evaluated. **Result:** The total clinical effect in observation group was 90.77% (59/65) higher than 74.24% (49/66) in control group ($\chi^2=6.179$, $P<0.05$). Levels of LVEF, CO, LVRI, 6 MWT, TIMP-2, IGF-1, VEGF and Ang1 were higher than those in control group ($P<0.01$). And levels of LVEDd, LVPW and LVMI were lower than those in control group ($P<0.05$), levels of NT-proBNP, TGF- β_1 , sST2, MMP-2 and Ang2 were lower than those in control group ($P<0.01$), scores of Lee's heart failure score, Qi deficiency and blood stasis syndrome score and MLHFQ were lower than those in control group ($P<0.01$). Besides, there was no adverse reactions caused by Shexiang Tongxin dropping pills. **Conclusion:** On the basis of conventional western medicine treatment, Shexiang Tongxin drop pills can improve the ventricular remodeling, improve the heart function, reduce the clinical symptoms, increase the exercise tolerance and quality of life of the patients by affecting the myocardial fibrosis and vascular regeneration factor, which has better clinical efficacy and safety.

[Key words] Qi deficiency and blood stasis in ischemic heart failure; Shexiang Tongxin pills; Qi deficiency and blood stasis; myocardial fibrosis; vascular regeneration; ventricular remodeling

缺血性心力衰竭(IHF)是指由于冠状动脉疾病使心肌长期缺血,引起心肌局限性或弥漫性纤维化(MF),导致心脏收缩和(或)舒张功能受损,从而出现心力衰竭的各种临床表现,其中缺血性心脏病是最常见的病因^[1]。IHF病理变化在于心室重构,其特征是心室扩张和左室功能减退,表现为心肌细胞肥大、死亡,心肌纤维化和心肌肥厚,血管再生、炎症反应等诸多方面^[2],MF是IHF重要病理生理过程,是引起心脏功能异常重要原因,也是评估预后的独立因子^[1]。血管再生有利于缺血心肌再灌注,从而减轻心室重构,改善IHF^[3]。药物治疗是IHF最主要措施,但达到靶剂量的患者比例很低,仍不能有效逆转心室重构,患者的预后仍较差,血运重建治疗、血管新生治疗、干细胞移植等新措施也在临床使用,但仍不能完全控制心衰症状和改善心肌缺血^[4]。

中医认IHF以气阳亏虚为本,中医药是治疗IHF重要措施,具有多靶点的效应,益气活血中药能调节肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS),保护血管内皮功能、减轻MF,抑制心室重构、抗炎、抗心肌缺血等,配合西医优势互补,是我国治疗IHF重要手

段^[5]。麝香通心滴丸具有芳香益气通脉,活血化瘀止痛,具有抗炎、抗RASS,改善心肌纤维化和内皮功能、抗凋亡等效应^[6]。麝香通心滴丸可改善PCI术后患者的微循环障碍,提高心脏射血分数,改善心肌缺血再灌注损伤及慢血流,减轻了心肌缺氧,从而有助于心功能的提高^[7]。笔者前期以麝香通心滴丸联合曲美他嗪治疗IHF,可减轻炎症因子、抑制神经激素细胞因子表达,可起到改善左心室重构,提高心功能,减轻心衰症状的临床疗效^[8]。为进一步的探明麝香通心滴丸治疗IHF机制,本研究笔者通过麝香通心滴丸对IHF患者MF和血管再生的影响,以探讨其抗心室重构、改善心衰的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经华中科技大学同济医学院附属普爱医院伦理委员会审查批准(批号2017PAKY12013-02)。共选取2018年1月至2019年6月本院心血管科门诊和住院部收治的140例患者作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组各70例。两组患者基本资料组间比较差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

组别	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$)/岁	冠心病史 ($\bar{x}\pm s$)/年	心衰病程 ($\bar{x}\pm s$)/年	BMI ($\bar{x}\pm s$)/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$	合并疾病/例			NYHA 心功能/例		
						糖尿病	高血压	高脂血症	II	III	IV
对照	40/30	66.47 \pm 6.53	7.72 \pm 0.88	3.62 \pm 0.43	25.16 \pm 2.44	24	21	35	24	29	17
观察	43/27	66.52 \pm 6.71	7.68 \pm 0.91	3.74 \pm 0.45	25.21 \pm 2.36	22	23	32	22	32	16

1.2 诊断标准 ①IHF诊断标准,参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[9]标准。缺血性心脏病史明确,有心衰的症状、体征,超声心动图明确存在心衰,胸片提示肺瘀血、水肿、心脏扩大,N末端B型利钠肽原(NT-proBNP) $\geq 125\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 。②气虚血瘀证诊断标准,参照《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[6]标准。主证为气短/喘息、乏力、心悸;次证为倦怠懒言,活动易劳累,自汗,语声低微,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),舌体不胖不瘦,苔白,脉沉、细或虚无力。具备主证2项+次证2项,结合舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合IHF诊断标准;②左室射血分数(LVEF) $< 50\%$;③心功能NYHA分级为II级,III级或IV级者;④符合气虚血瘀证辨证;⑤年龄45~75岁,男女不限;⑥患者知晓本研究方案,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①急性心力衰竭或IHF急性加重期;②已经采用血运重建治疗、血管新生治疗、干细胞移植者;③PCI术后3个月或近3个月发生过急性心脑血管事件者;④合并肺心病、瓣膜心脏病、难以控制的心律失常、难以控制的高血压等其他心脏病者;⑤带有心脏支架或起搏器者;⑥合并肝、肾功能严重障碍,合并出血性疾病者,严重贫血者;⑦合并恶性肿瘤、慢性感染疾病、消耗性疾病者;⑧精神疾病患者,沟通或认知功能障碍者。

1.5 治疗方法 两组患者基础治疗,参照文献指南^[9],严格控制血压、血脂、血糖、戒烟和限酒,给予抗血小板聚集、利尿, β -受体阻滞剂(β -RB),血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),醛固酮受体拮抗剂(MRA)及强心等措施。口服琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司,国药准字H32025392),0.2 g/次,1次/d;口服螺内酯片(浙江亚太药业股份有限公司,国药准字H33020111),20 mg/次,1次/d;口服卡托普利片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H31022986),25 mg/次,3次/d;盐酸曲美他嗪片(施维雅制药有限公司,批准文号

H20055465),20 mg/次,3次/d,餐后服用。对照组口服麝香通心滴丸模拟药(本院制剂室制作,批号201712001;与麝香通心滴丸在颜色、大小等方面相同),2丸/次,3次/d。观察组口服麝香通心滴丸(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。两组疗程均为24周。每2周就诊1次。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 进行治疗前后超声心动图检查,检测仪器为Philips iE33超声仪,测量左心室射血分数(LVEF),心输出量(CO),左室舒张末期内径(LVEDd),左室后壁厚度(LVPW),左室质量指数(LVMI)和左室重构指数(LVRI)。

1.6.2 次要疗效指标 ①运动耐量评价采用6 min步行试验(6 MWT)^[9],②临床症状采用Lee氏心衰评分^[9]和气虚血瘀证评分^[5],③生活质量评价采用明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(MLHFQ)^[9],均治疗前后各评价1次。④神经内分泌指标,采用放射免疫法检测NT-proBNP,试剂盒(上海一研生物科技有限公司,批号201811209),治疗前后各评价1次。

1.6.3 机制研究 ①抗弥漫性纤维化(MF)作用,检测治疗前后转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),可溶性ST2(sST2),基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司,批号分别为JK201805047, JK201807163, JK201901253, JK201901146),治疗前后各检测1次。②对血管再生的影响,检测治疗前后胰岛素样生长因子-1(IGF-1),血管内皮生长因子(VEGF),血管生成素1(Ang1)和血管生成素2(Ang2),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(美国ADR公司,批号分别为019C-24,018B-016,201904B028,201904C101)。

1.6.4 安全性评价 记录治疗期间的不良反应,进行治疗前后肝功能、肾功能、心电图等安全性评价。

1.7 疗效评定 疾病疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则》制定。显效为临床症状明显缓解,

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;加重为症状加重,心功能恶化1级或1级以上。

1.8 统计学方法 数据采用SPSS 20.0统计学软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐性采用 t 检验,否则采用秩和检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病例完成情况 研究期间对照组脱落、失访3例,剔除1例,完成66例;观察组脱落、失访4例,剔除1例,完成65例。

2.2 两组患者疾病疗效比较 观察组临床疗效总有效率为90.77%(59/65),高于对照组的74.24%(49/66)($\chi^2=6.179, P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者疾病疗效比较

Table 2 Comparison of disease effect in two groups

组别	例数	显效 /例	有效 /例	无效 /例	恶化 /例	总有效 /例(%)
对照	66	20	29	11	6	49(74.24)
观察	65	38	21	4	2	59(90.77) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后LVEF, CO, LVEDd, LVPW, LVMI和LVRI比较 与治疗前相比较,对照组LVEF, CO均有升高($P<0.05$), LVMI下降($P<0.05$), 对照组LVEDd和LVPW有所下降($P<0.05$), LVRI有所升高,但差异无统计学意义;观察组LVEF, CO和LVRI均有升高($P<0.05$), LVEDd, LVPW, LVMI均有下降($P<0.05$);治疗后观察组LVEF, CO和LVRI均高于对照组($P<0.05$), LVEDd, LVPW, LVMI均低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后LVEF, CO, LVEDd, LVPW, LVMI和LVRI比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of levels of LVEF, CO, LVEDd, LVPW, LVMI and LVRI in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	LVEF/%	CO/L·min ⁻¹	LVEDd/mm	LVPW/mm	LVMI/g·m ⁻²	LVRI/g·mL ⁻¹
对照	66	治疗前	40.92±4.51	4.12±0.47	70.52±7.74	9.61±0.84	132.52±11.49	0.96±0.11
		治疗后	46.71±5.13 ¹⁾	4.93±0.55 ¹⁾	68.29±6.81 ¹⁾	9.33±0.74 ¹⁾	117.49±9.65 ¹⁾	1.00±0.13
观察	65	治疗前	40.55±4.62	4.15±0.50	70.37±7.66	9.65±0.92	134.08±12.26	0.95±0.10
		治疗后	53.19±6.27 ^{1,2)}	5.67±0.64 ^{1,2)}	64.69±7.03 ^{1,2)}	8.59±0.78 ^{1,2)}	108.31±9.14 ^{1,2)}	1.14±0.13 ^{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⁾ $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后6 MWT, Lee氏心衰、气虚血瘀证和MLHFQ评分比较 治疗后两组患者6 MWT均有增加($P<0.01$), Lee氏心衰、气虚血瘀证和

MLHFQ评分均明显下降($P<0.01$);且观察组6 MWT多于对照组($P<0.01$), Lee氏心衰、气虚血瘀证和MLHFQ评分均低于对照组($P<0.01$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后6 MWT, Lee氏心衰、气虚血瘀证和MLHFQ评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of scores of 6 MWT, Lee's heart failure score, Qi deficiency and blood stasis syndrome score and MLHFQ in two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	6 MWT/m	Lee氏心衰/分	气虚血瘀证/分	MLHFQ/分
对照	66	治疗前	295.61±37.85	10.24±1.48	19.72±2.58	66.94±8.35
		治疗后	368.26±40.74 ¹⁾	6.77±1.02 ¹⁾	13.19±1.63 ¹⁾	49.09±6.76 ¹⁾
观察	65	治疗前	289.39±35.93	10.43±1.55	19.25±2.62	68.15±9.24
		治疗后	413.27±45.88 ^{1,2)}	5.22±0.93 ^{1,2)}	8.44±1.16 ^{1,2)}	37.69±5.21 ^{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5,6同)。

2.5 两组患者治疗前后NT-proBNP, TGF- β_1 , sST2, MMP-2和TIMP-2比较 两组患者NT-proBNP, TGF- β_1 , sST2, MMP-2均有下降($P<0.01$), TIMP-2升高($P<0.01$);治疗后,观察组NT-proBNP, TGF- β_1 , sST2, MMP-2均低于对照组($P<0.01$), TIMP-2高于对照组($P<0.01$)。见表5。

Ang2比较 与治疗前相比较,两组患者IGF-1, VEGF, Ang1水平均有升高($P<0.01$), Ang2水平下降($P<0.01$);治疗后,观察组IGF-1, VEGF, Ang1水平均有高于对照组, Ang2水平低于对照组($P<0.01$)。见表6。

2.6 两组患者治疗前后IGF-1, VEGF, Ang1和

2.7 安全性评价 两组患者治疗过程中未发生严重不良事件,未发现与中药相关不良反应。

表 5 两组患者治疗前后 NT-proBNP, TGF-β₁, sST2, MMP-2 和 TIMP-2 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of NT-proBNP, TGF-β₁, sST2, MMP-2 and TIMP-2 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NT-proBNP/ng·L ⁻¹	TGF-β ₁ /μg·L ⁻¹	sST2/ng·L ⁻¹	MMP-2/ng·L ⁻¹	TIMP-2/ng·L ⁻¹
对照	66	治疗前	2 057.36±317.48	52.47±6.82	2.89±0.45	342.47±43.92	147.63±20.19
		治疗后	948.65±106.22 ¹⁾	42.64±6.03 ¹⁾	2.33±0.38 ¹⁾	268.39±34.07 ¹⁾	202.78±26.76 ¹⁾
观察	65	治疗前	2 092.14±336.29	51.97±6.73	2.92±0.41	349.22±45.37	150.47±18.85
		治疗后	494.47±68.73 ^{1,2)}	35.26±4.49 ^{1,2)}	1.86±0.25 ^{1,2)}	185.13±21.77 ^{1,2)}	262.43±31.69 ^{1,2)}

表 6 两组患者治疗前后 IGF-1, VEGF, Ang1 和 Ang2 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of IGF-1, VEGF, Ang1 and Ang2 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IGF-1/μg·L ⁻¹	VEGF/ng·L ⁻¹	Ang1/ng·L ⁻¹	Ang2/ng·L ⁻¹
对照	66	治疗前	108.26±11.47	64.87±7.69	73.85±9.94	248.62±30.73
		治疗后	121.63±14.19 ¹⁾	72.26±8.81 ¹⁾	92.79±11.83 ¹⁾	195.39±24.66 ¹⁾
观察	65	治疗前	107.89±10.94	65.14±7.90	74.26±10.54	251.72±32.51
		治疗后	135.71±15.97 ^{1,2)}	90.46±10.38 ^{1,2)}	108.31±14.17 ^{1,2)}	147.81±16.63 ^{1,2)}

3 讨论

随着冠心病、高血压疾病的增加及人口的老龄化, CHF 患病率逐年增加, 调查显示住院慢性心力衰竭(CHF)病因中 IHF 为临床常见心衰类型^[11]。现代医学推荐 ACEI, β-RB 和 MRA 三类神经内分泌调节药物为主的综合治疗方案, 虽然取得相当的进展, 但药物针对 CHF 的靶点单一, 现实中 CHF 患者的治疗现状与指南推荐差距较大, 且达到靶剂量的患者比例很低, 临床疗效仍需要进一步的提高^[4, 10]。

IHF 早在《黄帝内经》有载“心痹者, 脉不通, 烦则心下鼓, 暴上气而喘”“劳则喘息汗出, 外内皆越, 故气耗矣”。可见其病位在心, 以心阳气虚、胸阳不展为本, 心气虚则致血行无力, 心阳不足则致血脉凝滞, 出现血瘀络阻之标实, 如《黄帝内经·素问》所言: “劳则喘息汗出……心气不足, 血不得运, 停为瘀血, 而致病发”^[6, 11]。罗良涛等^[12]学者对院 924 例 IHF 的调查显示心功能 II 级, III 级, IV 级的患者以气虚和血瘀为主要证候要素, 反映本病以气虚为本, 以血瘀为标, 气虚、血瘀是本病最主要的病理基础, 因此临床治以益气活血之法。

麝香通心滴丸中人参片大补元气、补肺益脾、生津养血, 人工麝香活血通经止痛、醒神开窍, 蟾酥能醒神开窍、强心止痛, 丹参活血祛瘀、通经止痛, 人工牛黄清热解毒、化痰定惊, 熊胆清热解毒、止痉, 冰片醒神开窍、止痛清热。全方共奏芳香益气通脉、活血化瘀止痛之功。麝香通心滴丸中所用成分人参茎叶总皂苷具有调节免疫、抗肺纤维化、保护心肌组织、抗氧化、抗肺水肿等多种药理效应^[13]; 蟾酥具有极强的镇痛、强心、抗感染、抗肿瘤等作

用^[14]。丹参具有抗动脉粥样硬化、保护血管内皮细胞、抗心室肥厚、抗氧化、抗心律失常和改善微循环等药理效应^[15]。麝香具有改善心肌缺血、抗炎、提高机体免疫等作用^[16]。

本组资料显示治疗后观察组临床疗效总有效率高于对照组, 观察组 LVEF, CO 均好于对照组, 6 MWT 多于对照组, Lee 氏心衰、气虚血瘀证和 MLHFQ 评分均低于对照组, NT-proBNP 水平低于对照组, 结果提示了麝香通心滴丸可进一步提高 IHF 患者心脏功能, 减轻了临床症状, 提高了患者的运动耐量和生活质量, 有着较好的临床疗效与安全性, 这与之前的研究甚至一致^[8]。

如前所述, 阻断心肌重塑, 逆转心室重构是改善 IHF 最重要治疗策略^[9], 而 MF 和血管再生与心室重构关系非常密切, 有望成为干预心室重构的重要靶点。MF 机制复杂, 与多种细胞因子相关, TGF-β₁ 是最主要的促心肌纤维化之一, TGF-β₁ 与其受体结合, 通过 Smads 蛋白信号通道, 进而增强细胞外基质(ECM)表达, 引起心肌胶原聚集, 并抑制胶原的降解, 从而引起或加重 MF^[17]。心脏 ECM 和胶原的动态平衡主要依靠 MMP 来维持, MMP-2 能够降解正常的胶原蛋网络, 促进促进成纤维细胞分化、迁移、增殖, 增加了纤维结缔组织病理增生, 而 TIMP-2 是 MMP-2 内源性抑制因子, 二者动态平衡是维持 ECM 稳态的关键^[18]。sST2 是在心肌细胞机械压力下诱导分泌, 是心肌纤维化的危险因子, 是反映心肌肥厚和纤维化程度标志物^[19]。VEGF 可刺激内皮细胞增殖、迁移, 增加正形成毛细血管的通透性, 促进血管生成, 从而改善心肌灌注^[20]。IGF-1 可增强

心肌收缩力,增加心输出量,提高LVEF,还可通过增加VEGF表达,降低活性氧生成,抗炎等效应来促成心脏新生血管^[21]。血管生成素是调节血管生成作用重要因子,Ang1可与其受体结合,对血管成熟和血管稳定起重要作用,而Ang2作用刚好相反^[22]。

本组资料显示治疗后观察组IGF-1, VEGF, Ang1, TIMP-2水平均高于对照组, TGF- β_1 , sST2, MMP-2, Ang2水平均低于对照组,结果表明了麝香通心滴丸可通过调节IHF患者心肌纤维化和血管再生因子,影响心室重构,改善心肌的血液灌注情况,从而有利于增强心肌肌力。

综上,在西医常规治疗的基础上,给予麝香通心滴丸治疗IHF气虚血瘀证患者,可通过心肌纤维化和血管再生因子,改善心室重构,提高了患者心脏功能,减轻了临床症状,增加了患者的运动耐量和生活质量,有着较好的临床疗效与安全性。

[参考文献]

[1] 陈榆舒,陈伟,郑捷,等. 心脏磁共振成像评价缺血性心力衰竭心肌纤维化研究进展及应用[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(3): 449-452.

[2] LAL H, AHMAD F, ZHOU J, et al. Cardiac fibroblast glycogen synthase kinase-3 β regulates ventricular remodeling and dysfunction in ischemic heart [J]. *Circulation*, 2014, 130(5): 419-430.

[3] CHEN K, YAN M, LI Y, et al. Intermedin153 enhances angiogenesis and attenuates adverse remodeling following myocardial infarction by activating AMP activated protein kinase[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 1497-1506.

[4] 王洁,蒋捷,褚松筠,等. 慢性缺血性心力衰竭患者指南指导下的用药现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(24): 3183-3186.

[5] 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]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133-141.

[6] 陈照云,黄兴,周立华,等. 麝香通心滴丸药物作用机制和药物靶点的研究进展[J]. 河南中医, 2019, 39(7): 1117-1121.

[7] 韩松洁,张晓雨,张立晶,等. 麝香通心滴丸对PCI术后患者慢血流的临床证据评价[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(10): 1772-1777.

[8] 吴刚,胡立群. 麝香通心滴丸联合盐酸曲美他嗪对缺

血性心力衰竭患者神经激素-细胞因子及左心室重构的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(4): 677-680.

[9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

[10] 王华,李莹莹,柴珂,等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 865-874.

[11] 赵希曦,杨洁红,曹雪滨,等. 论心室瘀阻是冠心病慢性心力衰竭的基本病机与证型[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 827-830.

[12] 罗良涛,赵慧辉,王娟,等. 中医医院冠心病慢性心力衰竭患者中医证候要素分布特点分析[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 130-134.

[13] 李福智,侯阳. 人参茎叶总皂苷对肾上腺素致家兔肺水肿的保护机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(14): 1-6.

[14] 陈瀛澜,郝艳艳,郭夫江,等. 蟾酥化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(12): 2579-2588.

[15] 代晓光,苏长兰. 丹参化学成分及药理研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 126-129.

[16] 刘源香,李谨,杨继国. 麝香的药理作用及临床应用研究概况[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(8): 693-694.

[17] GAO H, BO Z, WANG Q, et al. Salvianic acid B inhibits myocardial fibrosis through regulating TGF- β_1 /Smad signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 685-691.

[18] YU C, WANG W, JIN X. Hirudin protects ang II-Induced myocardial fibroblasts fibrosis by inhibiting the extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2) pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6264-6272.

[19] VIANELLO E, DOZIO E, TACCHINI, et al. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 116: 105619.

[20] MARNEROS A G. Effects of chronically increased VEGF-A on the aging heart [J]. *FASEB J*, 2018, 32(3): 1550-1565.

[21] LI C, MATSUSHITA S, LI Z, et al. C-kit positive cardiac outgrowth cells demonstrate better ability for cardiac recovery against ischemic myopathy [J]. *J Stem Cell Res Ther*, 2017, 7(10): 402.

[22] NICOLINI G, FORINI F, KUSMIC C, et al. Angiopoietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer [J]. *Life Sci*, 2019, 15 (239) : 117080.

[责任编辑 何希荣]