

# 小青龙汤治疗寒痰阻肺型慢性心力衰竭的临床疗效及作用机制

李兆钰<sup>1</sup>, 王永成<sup>2</sup>, 周国锋<sup>1</sup>, 林芮<sup>1</sup>, 王文婷<sup>1</sup>, 吴斯佳<sup>1</sup>, 董峰<sup>2</sup>, 李晓<sup>2\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250014;

2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

**[摘要]** **目的:**观察小青龙汤治疗寒痰阻肺型慢性心力衰竭的临床疗效,探讨其作用机制。**方法:**将符合诊断的慢性心衰寒痰阻肺证患者87例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,两组同时接受西医常规治疗,观察组42例在西医基础上加予中药小青龙汤加减治疗,对照组45例予以相同剂量安慰剂,连续用药4周。比较两组治疗前后心功能疗效、中医证候积分及疗效;检测两组治疗前后左室射血分数(LVEF)和N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP);比较两组治疗前后心率变异性(HRV)中正常窦性心搏RR间期的标准差(SDNN),全程相邻窦性心搏RR间期差值均方根(RMSSD),高频功率(HF)和低频功率(LF)等反映自主神经功能指标的变化;检测白细胞介素-6(IL-6),超敏C反应蛋白(hs-CRP)等炎症指标水平的变化。**结果:**两组患者治疗后,观察组心功能总有效率高于对照组( $P<0.05$ );与本组治疗前比较,两组治疗后中医证候积分均有减少( $P<0.05$ ),总有效率观察组高于对照组( $P<0.01$ )。与本组治疗前比较,两组治疗后各检测指标比较显示LVEF显著提高( $P<0.01$ ),NT-proBNP显著降低( $P<0.01$ ),观察组效果较对照组显著( $P<0.01$ )。与本组治疗前比较,两组治疗后HRV中SDNN,RMSSD, HF,LF指标均升高( $P<0.01$ ),观察组各指标改善更显著( $P<0.01$ )。与本组治疗前比较,两组治疗后IL-6和hs-CRP水平均下降( $P<0.01$ ),观察组炎症因子水平显著低于对照组( $P<0.01$ )。**结论:**小青龙汤治疗慢性心衰寒痰阻肺证具有一定的临床疗效,可改善患者临床症状,调节自主神经平衡,抑制炎症因子,为中医药治疗慢性心衰提供新的临床思路。

**[关键词]** 小青龙汤;慢性心衰;寒痰阻肺证;心率变异性;炎症因子

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0017-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201976

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200724.1430.005.html>

**[网络出版日期]** 2020-7-24 15:10

## Clinical Efficacy and Mechanism of Xiao Qinglongtang in Treating Chronic Heart Failure with Cold Phlegm in Lung

LI Zhao-yu<sup>1</sup>, WANG Yong-cheng<sup>2</sup>, ZHOU Guo-feng<sup>1</sup>, LIN Rui<sup>1</sup>, WANG Wen-ting<sup>1</sup>, WU Si-jia<sup>1</sup>,  
DONG Feng<sup>2</sup>, LI Xiao<sup>2\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250014, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Xiao Qinglongtang on chronic heart failure with cold phlegm in lung, and explore its mechanism of action. **Method:** A total of 87 patients with definite chronic heart failure were divided into observation group and control group by random number table method. The two groups received routine western medicine at the same time. Forty-two cases in observation group were treated with Xiao Qinglongtang based on western medicine, and 45 cases in control group received the same dose of placebo. Both groups were treated for 4 weeks, and then their cardiac function, traditional Chinese

**[收稿日期]** 20200302(047)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673970);国家中医药管理局第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目

**[第一作者]** 李兆钰,在读博士,从事心血管疾病的中西医结合治疗研究,E-mail:lizhaoyu1112@163.com

**[通信作者]** \*李晓,博士,主任医师,教授,从事心血管疾病的中西医结合治疗研究,E-mail:lixiao617@163.com

medicine (TCM) syndrome score and efficacy were compared before and after treatment. Left ventricular ejection fraction (LVEF) and *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured in both groups before and after treatment. The changes of standard deviation of NN intervals (SDNN), square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD), high frequency (HF) and low frequency (LF) that reflect autonomic nerve function indexes in heart rate variability (HRV) after treatment were compared between two groups. The changes of inflammatory indicators such as interleukin-6 (IL-6) and highly sensitive C reaction protein (hs-CRP) were detected. **Result:** After treatment, the total effective rate for cardiac function in observation group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). The TCM symptom scores were improved after treatment in both groups ( $P<0.05$ ), and the total effective rate in observation group was higher than that in control group ( $P<0.01$ ). After treatment, LVEF levels significantly increased ( $P<0.01$ ) and NT-proBNP levels significantly decreased ( $P<0.01$ ) in both groups, and the effect in observation group was more obvious ( $P<0.01$ ). After treatment, SDNN, RMSD, HF and LF indicators in HRV were all higher than those before treatment in both groups ( $P<0.01$ ), and the improvement in observation group was more significant than that in control group ( $P<0.01$ ). The levels of IL-6 and hs-CRP decreased after treatment in both groups ( $P<0.01$ ), and the level of observation group was significantly lower than that of control group ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Xiao Qinglongtang has certain clinical efficacy in treating chronic heart failure with cold phlegm in lung as it can improve the clinical symptoms of patients, regulate autonomic nervous balance, and inhibit inflammatory factors, providing new clinical ideas to treat chronic heart failure in TCM.

**[Key words]** Xiao Qinglongtang; chronic heart failure; cold phlegm in lung; heart rate variability; inflammatory factors

心脏自主神经失衡是慢性心力衰竭(CHF)的一个重要生物学特征,表现主要概括为交感神经激活和副交感神经抑制<sup>[1]</sup>。CHF发生时,机体神经内分泌系统进行代偿,交感神经与副交感神经活性失衡,推动了心脏代偿性重塑及病情发展<sup>[2-3]</sup>。交感神经重塑被认为是CHF发病的重要机制之一,逆转交感神经重塑对CHF的治疗具有重要意义。心衰时神经内分泌的过度激活伴随着炎症反应及氧化应激作用,相关研究显示炎症相关因子与CHF具有密切联系,CHF发病过程中伴有炎症因子的升高<sup>[4]</sup>,同时炎症反应又通过影响氧化应激、神经内分泌激活、心肌纤维化等病变,促进心功能恶化<sup>[5-6]</sup>。课题组前期研究发现,逆转交感神经重塑,维持交感神经——迷走神经平衡可改善糖尿病模型大鼠心脏交感神经的芽生与损伤,减轻心肌损伤<sup>[7-8]</sup>。同时发现自主神经系统与炎症因子在心血管疾病中呈负相关性,激活“胆碱能抗炎通路”,恢复自主神经平衡,可减轻机体炎症反应<sup>[9-10]</sup>。因此,通过降低交感神经活性和提高迷走神经活性,调节自主神经平衡,抑制炎症因子的分泌,在治疗CHF中具有重要意义。

近年来,现代医学针对CHF的常规西药治疗方案虽能改善患者临床症状,延缓病情发展,但从长

远来看,并未降低患者病死率。目前尚无用于治疗自主神经失衡的特效药物,主要方法为抑制神经内分泌,并采取现代非药物治疗手段,抗炎抗氧化药物的使用也未达到改善预后的疗效,目前单纯的西医治疗方案并没有取得预期满意效果。课题组前期研究发现,中医药在对本病的治疗中具有优势,能提高心衰患者心率变异性,改善自主神经失衡<sup>[11-12]</sup>。小青龙汤为仲景所创,记载于《伤寒论》,具有解表温阳化饮之功。现代临床研究发现,小青龙汤治疗肺心病,CHF等心系疾病疗效确切<sup>[13-14]</sup>,但研究局限于临床有效率、中医证候积分、心功能改变等方面,并未阐明具体的作用机制。因此本文研究小青龙汤对CHF自主神经及炎症反应的影响,为探究防治CHF提供新思路、新方法。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2017年6月至2019年12月在山东中医药大学附属医院心病四科住院的CHF患者87例。采用随机数字表法,根据就诊先后顺序,将符合标准的患者分为对照组与观察组。对照组共45例,男性23例,女性22例;年龄45~72岁,平均(63.50±3.47)岁;病程8~48个月,平均(32.80±6.79)个月;冠心病31例,高血压15例,扩心病4例,糖尿病10例;心功能Ⅱ级14例,Ⅲ级27例,Ⅳ级4例。

观察组共42例,男性20例,女性22例;年龄47~75岁,平均(61.31±3.28)岁;病程6~49个月,平均(34.20±7.05)个月;冠心病29例,高血压12例,扩心病5例,糖尿病8例;心功能Ⅱ级13例,Ⅲ级24例,Ⅳ级5例。两组治疗过程中无脱落病例。两组患者上述一般资料进行比较,差异无统计学意义。本研究由山东中医药大学附属医院临床研究项目伦理委员会审查批准,所有患者均知情同意。

**1.2 诊断标准** CHF诊断标准参照中华医学会儿科学分会《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》<sup>[15]</sup>制定。慢性收缩性心力衰竭诊断标准制定,心脏超声心动图显示左心室增大,左室射血分数(LVEF)≤40%;有基础心脏病史,症状及体征;有(或)无呼吸困难、乏力或体液潴留(水肿)等。

中医诊断及辨证标准依据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[16]</sup>制定。CHF寒痰阻肺证标准制定,主证为胸闷,心悸,咳嗽,喘促不能平卧,咯白痰。次证为口干,尿少,浮肿,腹胀。舌脉,舌暗淡,苔白腻,脉弦滑。凡具备主证3个和次证2个及以上,兼舌脉象即是。

**1.3 纳入标准** ①符合CHF诊断标准;②心功能分级(NYHA分级)Ⅱ~Ⅳ级;③符合CHF寒痰阻肺证诊断标准;④年龄40~75岁;⑤受试者签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并严重心肺功能不全及重度肝、肾功能障碍等原发疾病者;②急性心肌梗死诱发心力衰竭患者;③妊娠或哺乳期妇女;④有相关药物过敏者;⑤病情未得到有效控制的糖尿病、高血压患者。

**1.5 治疗方法** 两组采用的西医常规治疗药物<sup>[15]</sup>,培哚普利片(施维雅制药有限公司,准字号H20103382)8 mg/次,1次/d;琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康有限公司,准字号H20140780)47.5 mg/次,1次/d;呋塞米片(扬子江药业集团,准字号H12020163)20 mg/次,1次/d;螺内酯片(杭州民生药业集团有限公司,准字号H33020070)20 mg/次,1次/d;地高辛片(成都第一制药有限公司,准字号H51022119)0.125 mg/次,1次/d。根据患者病情,酌情调整药物。

观察组加用小青龙汤加减治疗,基本方为蜜麻黄6 g,白芍15 g,细辛3 g,干姜6 g,炙甘草9 g,桂枝15 g,炙五味子9 g,清半夏9 g。饮片由本院中药房提供,经山东中医药大学药学院李峰教授鉴定均为正品。由本院煎药室统一采用煎药机煎煮,共取汁

约200 mL。1剂/d,分早晚2次。对照组予以相同剂量安慰剂(将所煎中药药汁稀释,加入色素、调味素、糊精等配成含10%中药汤剂的安慰剂<sup>[17]</sup>),1剂/d,分早晚2次。两组疗程均为4周。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 心功能疗效** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[16]</sup>,按NYHA分级方法,观察治疗后心功能的变化,判定心功能疗效,病情基本控制或心功能提高2级以上为显效;提高1级,不足2级为有效;提高不足1级为无效;恶化1级或1级以上为恶化。

**1.6.2 中医证候积分** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[16]</sup>中医症状量化分级标准判断,比较治疗前后两组患者中医症状的变化。主证分别为心悸、胸闷(痛)、气短、咳嗽、咯痰、气喘,次证为面肢浮肿、口干、尿少、失眠、腹胀等,分为无、轻度、中度、重度4个级别,主证分别计0,2,4,6分,次证分别计0,1,2,3分。根据中医症状积分变化情况,评定中医症状疗效,各项症状评分之和减少>70%为显效;30%~70%为有效;<30%为无效。

**1.6.3 LVEF** 采用GE Vivid7 Dimension型彩色多普勒超声仪(美国通用电气公司)检测治疗前后LVEF的变化。

**1.6.4 N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)** 采用E601型化学发光免疫分析系统及配套诊断试剂(电化学发光技术,美国罗氏公司,货号41299900)检测NT-proBNP治疗前后的变化。

**1.6.5 心率变异性(HRV)** 采用BI-9800型十二导动态心电图记录器(深圳博英有限公司)检测治疗前后HRV的变化。HRV检测指标,①时域指标,正常窦性心搏RR间期的标准差(NN间期,SDNN)反映交感神经的活性,全程相邻窦性心搏RR间期差值均方根(RMSSD)反映迷走神经的活性,SDNN降低,RMSSD增高分别代表交感神经和迷走神经活性增强<sup>[18-19]</sup>;②频域指标,高频功率(HF)反映迷走神经功能,低频功率(LF)反映交感神经功能。两者下降代表交感神经活性增高<sup>[20]</sup>。

**1.6.6 白细胞介素-6(IL-6)** 采用E601型化学发光免疫分析系统(美国罗氏公司)及诊断试剂(武汉华美公司,货号CSB-E04638h)(电化学发光技术),检测治疗前后IL-6水平的变化。

**1.6.7 超敏C反应蛋白(hs-CRP)** 采用BN ProSpec型蛋白分析仪及配套诊断试剂(动态定时散射比浊法)(德国西门子公司,货号167578F)检测治疗前后hs-CRP水平的变化。

**1.6.8 安全性指标** ①基本生命体征,体温、脉搏、呼吸、血压等。②一般体格检查项目,血、尿、大便常规化验;肝、肾功能检查;有无其他不良反应出现。

**1.7 统计学方法** 应用SPSS 24.0分析数据,计量资料用*t*检验,计数资料使用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用Radic分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗后心功能疗效比较** 观察组和对照组的心功能疗效总有效率分别为83.3%和64.4%,观察组高于对照组( $Z=-1.985, P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗后心功能疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy for cardiac function between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	11	18	16	64.4
观察	42	20	15	7	83.3 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表3同)。

**2.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较** 治疗后两组患者中医症状较本组治疗前显著减轻( $P<0.01$ );治疗后观察组中医症状较对照组减轻更明显( $P<0.05$ )。见表2。

**2.3 两组患者治疗后中医证候疗效比较** 观察组和对照组中医证候疗效分别为88.1%,62.2%,观察组高于对照组( $Z=-2.785, P<0.01$ )。见表3。

**2.4 两组患者NT-proBNP, LVEF比较** 与本组治疗前比较,治疗后两组患者NT-proBNP下降, LVEF显著提高( $P<0.01$ );治疗后,观察组NT-proBNP, LVEF改善疗效均显著优于对照组( $P<0.01$ )。

表5 两组患者治疗前后心率变异性比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of HRV between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	NN间期/ms	RR间期差值均方根/ms	高频功率/ms <sup>2</sup>	低频功率/ms <sup>2</sup>
对照	45	治疗前	81.70±4.36	22.03±1.12	235.05±21.97	358.78±43.96
		4周后	88.01±4.41 <sup>1)</sup>	27.45±1.57 <sup>1)</sup>	434.33±52.83 <sup>1)</sup>	539.71±42.78 <sup>1)</sup>
观察	42	治疗前	82.19±3.88	22.24±1.44	236.22±23.68	361.43±47.73
		4周后	103.77±5.26 <sup>1,3)</sup>	41.37±2.11 <sup>1,3)</sup>	519.05±56.23 <sup>1,3)</sup>	617.84±53.18 <sup>1,3)</sup>

**2.6 两组患者治疗前后炎症因子水平比较** 与本组治疗前比较,两组治疗后hs-CRP和IL-6水平显著下降( $P<0.01$ );治疗后,观察组hs-CRP和IL-6水平显著低于对照组( $P<0.01$ )。见表6。

表2 两组患者治疗前后中医症状积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores between two groups ( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	45	33.68±5.21	14.07±3.04 <sup>1)</sup>
观察	42	34.23±5.86	12.96±2.99 <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> $P<0.05$ ,<sup>3)</sup> $P<0.01$ (表4~6同)。

表3 两组患者治疗后中医症状疗效比较

Table 3 Comparison of efficacy for TCM syndromes between two groups

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	7	21	17	62.2
观察	42	12	25	5	88.1 <sup>2)</sup>

见表4。

表4 两组患者治疗前后NT-proBNP, LVEF比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of NT-proBNP and LVEF levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	N末端BNP前体 /ng·L <sup>-1</sup>	左室EF /%
对照	45	治疗前	3 130.32±271.70	41.69±1.04
		4周后	592.58±49.39 <sup>1)</sup>	47.88±1.61 <sup>1)</sup>
观察	42	治疗前	3 052.09±258.42	42.84±1.13
		4周后	340.55±58.31 <sup>1,3)</sup>	51.60±2.06 <sup>1,3)</sup>

**2.5 两组患者治疗前后心率变异性的比较** 两组患者治疗前后心率变异性比较差异无统计学意义。与本组治疗前比较,两组治疗后HRV各指标均显著升高( $P<0.01$ );治疗后,观察组HRV各指标水平均显著高于对照组( $P<0.01$ )。见表5。

**2.7 安全性检测** 在治疗过程中患者的血、尿、大便三大常规及肝、肾功能等安全性指标均未发生异常。

## 3 讨论

CHF是心脏病发展的严重阶段,是心血管疾病

表6 两组患者治疗前后hs-CRP,IL-6水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison of hs-CRP and IL-6 levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	时间	超敏CRP /mg·L <sup>-1</sup>	IL-6 /ng·L <sup>-1</sup>
对照	45	治疗前	9.61±1.32	17.57±1.62
		4周后	6.04±0.72 <sup>1)</sup>	13.11±1.24 <sup>1)</sup>
观察	42	治疗前	9.14±1.28	17.32±1.49
		4周后	3.19±0.61 <sup>1,3)</sup>	8.78±1.13 <sup>1,3)</sup>

的首要致死原因<sup>[21]</sup>。心衰发病机制涉及神经内分泌激活、心室重构、血流动力学改变、炎症反应等,多种因素相互影响、相互作用。现代医学对于CHF的机制研究日益全面,然而在临床预后方面并没有达到预期。随着中医药的研究深入,其多途径、多靶点的优势在临床中更好地发挥了对疾病的治疗作用。

CHF在中医文献中没有确切对应的病症名,但根据其发病的病因病机及症状,可将其归属为“心悸”“胸痹”“水肿”等范畴。CHF寒痰阻肺证,痰饮既为致病病邪,又可内因心气阳虚、外感袭表之寒而成为病理产物。痰阻络痹,上至心脉,痰壅血瘀,因实致虚,心气阴阳亏虚,虚实夹杂,心衰病生。“病痰饮者,当以温药和之”,目前中医药针对心衰痰饮病邪,多采用温阳化饮的常规治法,然仍有些难治性心衰患者应用此法收效不佳,在改善心功能、预后方面临床疗效有待提高。笔者在临床中发现,此类CHF寒痰阻肺证患者多由外感风寒,引动素体寒邪,心衰发作,在温阳化饮的基础上加解表之功,运用小青龙汤治疗获得更好疗效。

小青龙汤是张仲景著名经方之一,“伤寒表不解,心下有水气”,概括了小青龙汤所治疾病的基本病机为外感表寒,内有水饮,代表了小青龙汤证的临床特点。方中麻黄、桂枝解表化饮,桂芍相伍调和营卫,干姜细辛温化寒饮,半夏燥湿化痰,五味子、芍药敛肺止咳,且防诸药温散太过,炙甘草调和诸药。本方表里双解,为解表温阳化饮之良方。

近年研究发现,心衰发生与机体神经内分泌系统激活机制有很大联系,自主神经功能失衡是CHF发展过程中的重要病理改变,与疾病的严重程度和预后有重要的关系<sup>[22-24]</sup>。HRV是评估心脏自主神经功能平衡关键手段,具有指导心血管疾病治疗、判断预后及致死率的重要临床意义。心衰患者常表现为迷走神经活性降低和交感神经活性增高,导致HRV表达降低。本组资料显示,治疗后HRV各指标

提高,心衰患者自主神经功能改善,平衡交感/迷走神经活性,从而有利于减缓CHF的发展,改善预后。

同时本研究结果显示治疗后CHF患者心功能、中医症状均得到改善,观察组临床有效率大幅提高,患者心衰指标LVEF水平提高,NT-proBNP降低,上述结果表明小青龙汤在西医治疗的基础上可进一步减少心肌损伤,提高心功能,改善临床症状。

炎症因子可以诱导心肌细胞凋亡,纤维化增生,破坏心肌收缩功能,导致心肌重构,诱发心衰。研究显示IL-6刺激促纤维化因子表达,降低心肌收缩性<sup>[25-26]</sup>。hs-CRP是监测CHF的重要标记物,hs-CRP越高,心衰临床症状越重<sup>[27]</sup>。本组研究结果显示治疗后观察组IL-6,hs-CRP水平较对照组低,表明小青龙汤可降低炎症水平,保护心肌损伤,延缓心衰进展。

综上,小青龙汤辅以常规西医治疗CHF寒痰阻肺证患者,可有效改善心功能和中医临床症状,可能通过调节心脏自主神经失衡和抑制炎症因子,减轻心肌损伤,改善心衰患者临床病症,对CHF的治疗起到积极作用。

#### [参考文献]

- [1] CALDWELL J H, LINK J M, LEVY W C, et al. Evidence for pre-to postsynaptic mismatch of the cardiac sympathetic nervous system in ischemic congestive heart failure[J]. J Nucl Med, 2008, 49(2): 234-241.
- [2] CANNAVO A, KOCH W J. Targeting  $\beta_3$ -adrenergic receptors in the heart: selective agonism and  $\beta$ -blockade[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69(2): 71-78.
- [3] GHEORGHIADE M, GREENE S J, BUTLER J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED Randomized Trial[J]. JAMA, 2015, 314(21): 2251-2262.
- [4] WHITE M, DUCHARME A, IBRAHIM R, et al. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support [J]. Clin Sci, 2006, 110(4): 483-489.
- [5] HEYMANS S, HIRSCH E, ANKER S D, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the translational research

- committee of the heart failure association of the european society of cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(2): 119-129.
- [ 6 ] HORI M, NISHIDA K. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3): 457-464.
- [ 7 ] JIANG Y H, JIANG P, YANG J L, et al. Cardiac dysregulation and myocardial injury in a 6-hydroxydopamine-induced rat model of sympathetic denervation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133971.
- [ 8 ] LI X, JIANG Y H, JIANG P, et al. Effect of Guizhi decoction ( 桂枝汤 ) on heart rate variability and regulation of cardiac autonomic nervous imbalance in diabetes mellitus rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(7): 524-533.
- [ 9 ] 马度芳,姚晓东,庄欣,等. 炎症因子与心率变异性在不稳定心绞痛中的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(2): 211-214, 224.
- [ 10 ] 马度芳,姜萍,杨金龙,等. 调节自主神经系统:心血管疾病抗炎治疗的新领域[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(2): 374-378, 384.
- [ 11 ] 杨金龙,刘昕烨,李晓. 参芪营心饮治疗慢性心力衰竭心脏自主神经病变的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(2): 247-249.
- [ 12 ] 王永成,马度芳,黄谨凉,等. 调和营卫法对慢性心力衰竭心脏自主神经功能失衡的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(6): 1380-1382.
- [ 13 ] 向燕. 变通小青龙汤对肺心病患者血清炎症因子水平及心肺功能的影响[J]. *四川中医*, 2017, 35(11): 80-83.
- [ 14 ] 葛素娟. 小青龙汤治疗慢性心力衰竭30例临床观察[J]. *山东中医杂志*, 2014, 33(11): 887-889.
- [ 15 ] 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): 3-10.
- [ 16 ] 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: 77-85.
- [ 17 ] 黄庆花,肖静,孙艳梅,等. 中药复方安慰剂的制作方法及质量评价[J]. *中医杂志*, 2015, 56(15): 1294-1297.
- [ 18 ] 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): 12-15.
- [ 19 ] LOMBARDI F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components[J]. *Card Electrophysiol Rev*, 2002, 6(3): 245-249.
- [ 20 ] BILLMAN G E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance [J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 26.
- [ 21 ] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 《中国心血管病报告2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- [ 22 ] KOBAYASHI M, MASSIELLO A, KARIMOV J H, et al. Cardiac autonomic nerve stimulation in the treatment of heart failure[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(1): 339-345.
- [ 23 ] GALINIER M, PATHAK A, FOURCADE J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(6): 475-482.
- [ 24 ] NOLAN J, BATIN P D, ANDREWS R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart) [J]. *Circulation*, 1998, 98(15): 1510-1516.
- [ 25 ] BROWN N J. Aldosterone and vascular inflammation [J]. *Hypertension*, 2008, 51(2): 161-167.
- [ 26 ] EL-MENYAR A A. Cytokines and myocardial dysfunction; state of the art[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(1): 61-74.
- [ 27 ] ANAND I S, LATINI R, FLOREA V G, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan[J]. *Circulation*, 2005, 112(10): 1428-1434.

[责任编辑 张丰丰]