

· 临床研究 ·

心衰 I 号对慢性收缩性心力衰竭的临床研究

赵惠¹, 李七一^{1*}, 张琪², 赵坤元³

(1.南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029;2.常州市中医医院心血管内科,江苏常州 213003;3.昆山市中医院心血管内科,江苏昆山 215300)

摘要:目的 评价具有益气养阴、活血化痰作用的心衰 I 号配方颗粒(心衰 I 号)对慢性收缩性心力衰竭(CHF)的治疗效果。**方法** 将 120 例 CHF 患者随机分为治疗组与对照组,每组 60 例,2 组在西医治疗的基础上治疗组口服心衰 I 号,每日 1 袋,分 2 次服,对照组口服心衰 I 号安慰剂,每日 1 袋,分 2 次服。4 周为 1 个疗程,观察时间为 6 个疗程。比较 2 组治疗后症状、体征、生活质量评分、脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、6 min 步行试验(6MWT)的变化和综合疗效。**结果** 2 组治疗前后对比在症状、体征、综合疗效、BNP、LVEF、6MWT 等方面有显著性差异($P < 0.05$);治疗组总有效率为 67.24%,对照组总有效率为 45.61%,组间对比治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗期间 2 组均无不良反应发生。**结论** 心衰 I 号长期治疗 CHF 患者安全有效。

关键词:心衰 I 号;益气养阴;活血化痰;慢性收缩性心力衰竭;疗效

中图分类号:R256.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2013)02-0117-04

Clinical Research on Xinshuai I for Chronic Systolic Heart Failure

ZHAO Hui¹, LI Qi-yi^{1*}, ZHANG Qi², ZHAO Kun-yuan³

(1. The Affiliated Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China; 2. Cardiovascular Department of Changzhou TCM Hospital, Changzhou, 213003, China; 3. Cardiovascular Department of Kunshan TCM Hospital, Kunshan, 215300, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe and evaluate the curative effects of Xinshuai I with the function of replenishing qi and nourishing yin, activating blood circulation and resolving phlegm on chronic systolic heart failure (CHF). **METHODS** 120 cases with CHF were randomized into treatment group (60 cases) and control group (60 cases). The treatment group were given Xinshuai I administration on the basis of western medicine treatment, 1 package per day for twice use; the control group given Xinshuai I placebo, 1 package per day for twice use, 4 weeks as 1 treatment course, 6 treatment courses as the observation period. The changes of symptoms, life quality score, brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF), 6min walking test (6MWT) and comprehensive effects of 2 groups were compared. **RESULTS** Significant difference of the symptoms, comprehensive effects, BNP, LVEF, 6MWT appeared before and after the treatment ($P < 0.05$). The overall response rate of the treatment group is 67.24% while that of the control group is 45.61% and the treatment group was better than the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, no adverse reaction appeared in both 2 groups. **CONCLUSION** Xinshuai I is safe and effective for the long-term treatment of CHF.

KEY WORDS: Xinshuai I; replenish qi and nourish yin; activate blood circulation and resolve phlegm; chronic systolic heart failure (CHF); curative effects

慢性收缩性心力衰竭(CHF)是大多数器质性心脏病不可避免的结局,其患病率和发病率仍在增加,5 年存活率与恶性肿瘤相仿^[1],成为 21 世纪最

重要的心血管病症。目前尽管对 CHF 的认识与治疗方面有了极大的进展,但其死亡率仍很高,远不能达到令人满意的程度^[2]。为了观察具有益气养阴、

收稿日期:2012-10-15;修稿日期:2013-01-13

基金项目:国家中医药管理局科技项目(04-05LP25)

作者简介:赵惠(1968-),女,江苏沛县人,南京中医药大学附属医院副主任中医师,医学博士。*通信作者:liqiyi0701@yahoo.cn

活化痰作用的心衰 I 号治疗 CHF 的有效性和安全性,我们进行了随机、双盲、安慰剂对照、多中心的临床研究,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

120 例病人为 2005 年 1 月—2010 年 12 月南京中医药大学附属医院、常州市中医医院和昆山市中医院住院或门诊的病人,其中南京中医药大学附属医院 70 例,常州市中医医院 30 例,昆山市中医院 20 例,全部符合纳入标准,按照随机表分为治疗组 60 人,剔除 2 例,对照组 60 人,剔除 3 例。其中,治疗组男 41 例,女 17 例;年龄 33~80 岁,平均(67.03±11.16)岁;治疗前症状量化积分为 16.10±3.70,生活质量积分为 53.95±10.32,6 min 步行试验(6MWT)为(434.86±170.65)m,BNP 为(664.30±610.04)ng/dL,LVEF 为(38.75±5.90)%,心功能分级为 II 级 16 例(27.59%)、III 级 29 例(50.00%)、IV 级 13 例(22.41%)。对照组男 33 例,女 24 例;年龄 35~80 岁,平均(67.40±10.28)岁;治疗前症状量化积分为 15.53±3.28,生活质量积分为 51.25±13.30,6MWT 为(475.53±132.10)m,BNP 为(640.09±263.60)ng/dL,LVEF 为(37.18±6.59)%,心功能分级为 II 级 17 例(29.82%)、III 级 26 例(45.61%)、IV 级 14 例(24.57%)。以上 2 组各项资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 西医诊断标准

CHF 诊断标准参考 Framingham 诊断标准^[2]。心衰程度的诊断和心功能分级标准参照美国纽约心脏病学会(NYHA)1928 年标准^[2]。

1.3 中医证候诊断标准

气阴两虚,痰(水)瘀互阻证,参照 2002 年版的中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。主症:心悸,胸闷(痛),气短或喘,乏力,面肢浮肿。次症:咳嗽咳痰,口干,唇甲青紫、或颈部青筋暴露、或肋下痞块,手足心热,盗汗。苔脉:舌质暗红或紫暗,伴少津中有裂纹,舌边有瘀点、瘀斑,苔少或腻,脉结代或细数无力。具备主症 3 项,次症 2 项及上述苔脉可入选。

1.4 纳入标准

符合 CHF 诊断标准及中医辨证标准者;年龄在 18~79 岁;心脏超声 LVEF<50%;知情同意,志愿受试。

1.5 排除标准

因肝、肾等重要脏器功能衰竭导致心力衰竭;妊娠或哺乳期妇女;合并有肝、肾及内分泌系统、造血系统等严重原发疾病;精神或法律上的残疾患者;具有下列因素:如心源性休克、严重室性心率失常、完全性房室传导阻滞、梗阻型心肌病、血液动力学不稳定的严重心脏瓣膜病变、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞、先天性心脏病,严重的肺部感染以及不易控制的高血压;计划行心外科手术者;预计不能生存至试验结束的危重病人;正在参加其他药物临床试验的患者。

2 方法

2.1 治疗方法

1)基础治疗。参照中华医学会心血管分会关于《慢性收缩性心力衰竭治疗建议》^[4]的标准治疗:应用 ACE 抑制剂,除非有禁忌证或不能耐受,可与利尿剂、 β 受体阻滞剂和(或)地高辛合用,ARB 可用于不能耐受 ACE 抑制剂的患者,近期或目前为 NYHA 心功能 IV 级患者可考虑应用小剂量螺内酯 20 mg/d。

2)治疗组:加用心衰 I 号颗粒剂,生黄芪 15 g,炙黄芪 15 g,山萸肉 6 g,麦冬 7.5 g,海藻 7.5 g,桂枝 4.5 g,生蒲黄 5 g,路路通 15 g,口服,每天 1 袋,1 日 2 次。对照组:加用心衰 I 号安慰剂(生黄芪安慰剂 15 g,炙黄芪安慰剂 15 g,山萸肉安慰剂 6 g,麦冬安慰剂 7.5 g,海藻安慰剂 7.5 g,桂枝安慰剂 4.5 g,生蒲黄安慰剂 5 g,路路通安慰剂 15 g),口服,每天 1 袋,1 日 2 次。心衰 I 号及其安慰剂均由江阴天江制药厂提供。

4 周为 1 个疗程,每组共服 6 个疗程。

2.2 观察指标及方法

1)症状、体征的量化分级参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。①心悸:正常活动无症状,记 0 分;正常活动时稍感心悸,不影响日常生活工作,记 2 分;正常活动时明显心悸,休息后可缓解,可勉强坚持日常活动,记 4 分;休息时无症状,稍轻微活动即会引起心悸,不能进行日常活动,记 6 分。②胸闷(痛):无胸闷(痛),记 0 分;胸肋隐隐闷痛,记 2 分;胸肋闷痛时作时止,记 4 分;胸肋闷痛明显,记 6 分。③气短或喘:一般活动无症状,记 0 分;一般活动后气短,记 2 分;稍活动后气短,记 4 分;休息时亦感气短喘促,记 6 分。④乏力:正常活动无乏力,记 0 分;正常活动时稍感乏力,不影响日常生活工作,记 2 分;正常活动时乏力,休息后可缓解,可勉强坚

持日常活动,记4分;稍轻微活动即会引起乏力,不能进行日常活动,记6分。⑤面肢浮肿:无面肢浮肿,记0分;晨起晚间轻微浮肿,记2分;指陷性浮肿+~+++,记4分;指陷性浮肿++以上,记6分。初诊首日、治疗每4周记录1次。

2)生活质量评分。采用明尼苏达心衰生活质量调查表。初诊首日、治疗每4周记录1次。

3)实验室指标。脑钠素采用酶联免疫法(ELISA),试剂由法国 Schening Cis bio international.Co.Ltd 提供,所有受试者试验前后各抽空腹静脉血2mL,离心3min后取上浆置于-80℃冰箱保存,最后统一由专人测试。左室射血分数(LVEF)采用单平面 Simpson 氏法。治疗前后各测1次。

4)安全性观察。血、尿、大便常规;心电图、全胸片、肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Scr),治疗前后各测1次;不良事件类型、程度、发生率,每4周记录1次。

2.3 统计学方法

根据观察指标和数据的不同,计量资料采用卡

表1 2组治疗前后症状、体征量化积分、生活质量积分、6MWT、BNP、LVEF比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | 例数 | 症状体征积分 | 生活质量积分 | 6MWT/m | BNP/(pg·mL ⁻¹) | LVEF/% |
|-----|------|----|--------------------|--------------|------------------------|----------------------------|---------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 58 | 16.10±3.70 | 53.95±10.32 | 434.86±170.65 | 664.30±610.04 | 38.75±5.90 |
| | 第4周 | 58 | 13.30±3.79 | 49.30±10.50 | 487.41±150.65 | | |
| | 第8周 | 58 | 12.46±4.42 | 46.65±11.52 | | | |
| | 第12周 | 58 | 11.47±3.75 | 44.84±11.48 | 539.47±152.90 | | |
| | 第16周 | 58 | 10.44±4.05 | 44.26±11.56 | | | |
| | 第20周 | 58 | 9.93±4.33 | 43.02±11.79 | | | |
| | 第24周 | 58 | 7.76±4.95 Δ | 43.61±9.36 | 700.85±154.44 Δ | 271.97±180.20 Δ | 46.01±7.36 Δ |
| 对照组 | 治疗前 | 57 | 15.53±3.28 | 51.25±13.30 | 475.53±132.10 | 640.09±263.60 | 37.18±6.59 |
| | 第4周 | 57 | 12.26±4.27 | 46.37±14.00 | 529.60±130.31 | | |
| | 第8周 | 57 | 12.00±3.82 | 44.85±12.79 | | | |
| | 第12周 | 57 | 12.12±4.39 | 44.57±13.21 | 553.60±117.41 | | |
| | 第16周 | 57 | 11.57±4.42 | 43.61±11.98 | | | |
| | 第20周 | 57 | 11.41±4.44 | 43.39±12.02 | | | |
| | 第24周 | 57 | 10.16±4.38* | 42.29±10.81* | 593.25±130.99* | 458.15±640.84* | 42.06±8.11* |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.3 2组综合疗效情况比较

结果见表2。

表2 2组综合疗效情况比较

| 组别 | 例数 | 痊愈 | 显效 | 进步 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|----|----|----|----|-----|
| 治疗组 | 58 | 0 | 4 | 35 | 19 | 39* |
| 对照组 | 57 | 0 | 5 | 20 | 32 | 25 |

注:总有效与对照组比较, $\chi^2=4.77$,* $P<0.05$ 。

在症状、体征的量化积分中2组胸闷、乏力、气

短或气喘记分减少有显著性差异,与对照组比较 $P<0.05$;2组安全性指标血、尿、大便常规、肝肾功能等治疗前后变化无显著性差异,组间亦无显著性差异($P>0.05$);2组亦无心血管事件发生,因CHF加重需要呋塞米临时改为静脉注射的治疗组有1例,对照组有4例,再住院情况治疗组有3例,对照组有8例。

3 结果

3.1 疗效评定

参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。临床痊愈:用药6个月以内症状、体征消失;显效:用药6个月以内主要症状、体征综合疗效指数减少2/3以上者;有效:用药6个月以内主要症状、体征综合疗效指数减少1/3以上者;无效:用药6个月以内主要症状、体征综合疗效指数减少不足1/3或病情加重者。

3.2 治疗结果

2组治疗前后症状、体征量化积分、生活质量积分、6MWT、BNP、LVEF的情况。详见表1。从表1可以得知,2组患者治疗后症状、体征量化积分、6MWT、BNP、LVEF比较有显著性差异($P<0.05$);2组患者治疗后生活质量积分比较无显著性差异($P>0.05$)。

4 讨论

心衰 I 号在改善患者临床症状、体征方面,治疗 4 周后(近期)等同单纯使用西药组,24 周后(远期)则优于对照组,且综合疗效亦优于对照组;LVEF 是反映心功能、特别是左室收缩功能及其变化的客观指标,且不受心率的影响,其对判断 CHF 的程度和预后具有重要价值,是 CHF 药物的临床试验中疗效评判标准;6MWT 对于心衰患者是一项简便、可重复、客观评价心脏功能的方法,是预测 CHF 病人远期死亡率和住院率较强的独立因素;BNP 主要由心室合成分泌,可以反映心功能与 CHF 病情的严重程度,也是预测 CHF 患者猝死的指标。本研究表明 2 组观察 6 个月后可改善 6MWT,提高 LVEF,降低血浆 BNP 水平,但心衰 I 号改善更明显,此结果与动物实验证明该药能增强心肌收缩功能一致^[5];本研究中未发生与 CHF 相关的不良事件,表明在用西药的基础上长期予该药治疗可进一步减轻患者的痛苦,提高生活质量,改善心功能,提示心衰 I 号长期治疗 CHF 安全有效。

心衰 I 号由生炙黄芪、山萸肉、麦冬、海藻、桂枝、生蒲黄、路路通等组成。该方以黄芪补气为君药;山萸肉与麦冬同为臣药,既能补阴又能补阳,收敛耗散的心气,药理研究证明黄芪、麦冬、山萸肉均能增强心肌收缩力,增加心输出量,麦冬还有抗心律失常,提高耐缺氧能力^[6]。生蒲黄行血祛瘀,利尿消肿,可以增加冠脉流量,保护心肌缺血,抗心律失常^[6];路路通行气宽中,活血通络利水,海藻化痰软坚利水,与蒲黄、路路通合用以增强活血化痰利水之功,海藻药理研究具有对抗心肌坏死,抑制血小板聚集、抗氧化等作用^[6];桂枝和营通阳化气利水,为使药,药理研究证明其能降低全血黏度,改善血液循环,修复逆转病变组织^[7]。全方 7 味药,君臣佐使清晰,性味平和,阴阳协调,虚实兼顾,瘀、痰、水气并治,具有益气养阴、活血化痰功用,甚切 CHF 气阴两虚、痰(水)瘀互阻病机。该病机较一般的气阳亏虚、水湿瘀阻病机,更强调气虚,弱化阳亏,增加了阴虚与痰阻,理由如下。阴虚之成有三:一是现在 CHF 的原发病多与高血压、冠心病、糖尿病等有关,而这些病的中医病机多以阴虚为多,二是气阳虚日久及阴,再是过用温阳之品消耗阴津。痰包括有形、无形两种,前者为咳吐之痰,后者成因一是心衰为难治之病,可从“疑难杂症多由痰作祟”来理解,二是可

从 CHF 时心脏形状、质量、容量这种有形的变化而归属中医的痰阻。

本研究说明治疗 CHF 患者应坚持守方,在长期服用中药中逐渐见功,因为 CHF 为慢性进展性疾病,过程较长。我们的体会是患者服用中药症状改善较易出现,如心悸、胸闷、痛、气短、乏力等,但改善客观指标要假以时日,要耐心治疗,且服药时间越长越佳。此外,本研究在改善生活质量积分方面 2 组无统计学意义,该结果与中医治疗疾病具有改善症状明显的优势不一致,初步分析这可能和患者对明尼苏达心衰生活质量调查表的具体项目理解不一、以及本研究样本量偏少、观察时间仍然偏短等因素有关,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure[J]. Eur Heart J, 1999, 18: 208-225.
- [2] 张子彬. 充血性心力衰竭[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2002: 3, 221-222, 211.
Zhang ZB. Congestive heart failure [M]. Beijing: Science & technical documentation press, 2002; 3, 221-222, 211.
- [3] 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, 2004: 77-85.
Chinese medicine new drugs clinical research guiding principles (for trial) [S]. Beijing: China medical science press, 2004: 77-85.
- [4] 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. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 3(1): 10-30.
Association of Chinese medicine branch department of professional committee of heart and blood vessel disease. Suggestions on the treatment of chronic heart failure [J]. Chin J Cardiol, 2002, 3(1): 10-30.
- [5] 朱波, 李七一, 司晓晨, 等. 心衰 I 号配方颗粒剂对慢性心力衰竭大鼠血流动力学的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(3): 202-204.
Zhu B, Li QY, Si XC, et al. Effects of Xinshuai I granule on hemodynamics of rats with chronic heart failure [J]. J Nanjing Univ Chin Med, 2009, 25(3): 202-204.
- [6] 宋立人. 现代中药学大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 181, 952, 1872, 2238, 1791.
Song LR. Modern Chinese materia medica dictionary [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2001: 181, 952, 1872, 2238, 1791.
- [7] 赵国平. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 2522.
Zhao GP. Chinese medicine dictionary [M]. Shanghai: Shanghai science & technology press, 2006: 2522.

(编辑: 周建英)