

· 临床研究 ·

参附强心汤治疗射血分数保留慢性心衰的临床研究

张苏洁^{1,2}, 方祝元^{3*}, 张一炎¹, 陈晓栋¹, 谷明林¹

(1.南京中医药大学附属中西医结合医院,江苏南京 210028;2.南京中医药大学第一临床医学院,江苏南京 210023;3.南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029)

摘要:目的 观察参附强心汤对射血分数保留的慢性心衰(阴阳两虚,水瘀内停证)患者超声心动图指标的影响及临床疗效情况,并初步探讨其作用机制。方法 选取 2014 年 8 月—2015 年 8 月来我院治疗并经检查确诊为射血分数保留的慢性心功能不全(阴阳两虚,水瘀内停证)的患者 57 例,随机分为对照组(28 例)和观察组(29 例)。对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上加用参附强心汤,2 组均 2 周为 1 个疗程,1 个疗程后进行疗效评估。观察 2 组治疗前后血浆脑钠肽(BNP)、6 min 步行距离(6MWT)、超声心动图等指标变化。结果 2 组治疗后血浆 BNP、6MWT 均有改善($P < 0.05 \sim 0.01$),但观察组下降显著($P < 0.05$);超声心动图指标中左房(LAD)大小 2 组均未明显改善($P > 0.05$),二尖瓣环舒张早期最大血流速度(E 峰)/二尖瓣环室间隔及左室侧壁组织舒张早期最大速度(Ea)比值、肺动脉收缩压(PSA)2 组患者均有明显改善($P < 0.05 \sim 0.01$),与对照组相比,观察组变化幅度更为显著($P < 0.05$)。结论 参附强心汤能有效改善射血分数保留的慢性心功能不全患者血浆 BNP 水平、6 min 步行距离、超声心动图等指标。

关键词:射血分数保留慢性心衰;参附强心汤;脑钠肽;6 min 步行距离;超声心动图

中图分类号:R256.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2017)04-0335-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0335

Observation on Effect of Shenfu Qiangxin Decoction on Echocardiography and Clinical Effectiveness for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

ZHANG Su-jie^{1,2}, FANG Zhu-yuan^{3*}, ZHANG Yi-yan¹, CHEN Xiao-dong¹, GU Ming-lin¹

(1. Affiliated Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Jiangsu Province, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210028, China; 2. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 3. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of Shenfu Qiangxin Decoction on echocardiography indexes and clinical improvement for patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) (deficiency of both yin and yang, blood stasis and water retention), and to investigate its possible mechanism. **METHODS** 57 patients visited in our hospital and diagnosed as chronic HFPEF (deficiency of both yin and yang, blood stasis and water retention) from Aug. 2014 to Aug. 2015 were selected and randomly divided into the control group (28 cases) and the observation group (29 cases). The control group was given conventional therapy, and the treatment group was treated with Shenfu Qiangxin Decoction on the basis of conventional therapy, and two weeks as a course in both groups. Efficacy evaluation was performed after one course treatment. Indexes changes such as plasma brain natriuretic peptide (BNP), 6-minute walk test (6MWT) and echocardiography in two groups were observed before and after treatment. **RESULTS** Plasma BNP and 6MWT in both groups improved after treatment ($P < 0.05 \sim 0.01$), but the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). Echocardiographic indexes showed that the size of left atrial (LAD) in both groups were not significantly improved ($P > 0.05$), The ratio of early diastolic maximum flow velocity of mitral annulus (E peak)/early diastolic maximum velocity of tricuspid annular interventricular septum and left ventricular lateral wall tissue (Ea) and pulmonary arterial systolic pressure (PSA) of patients in two groups improved significantly ($P < 0.05 \sim 0.01$), change extent of the observation group was more significant compared with the control group ($P < 0.05$).

收稿日期:2017-02-22;修稿日期:2017-04-16

基金项目:江苏省科技厅科研计划资助课题(BE2015730)

作者简介:张苏洁(1982—),女,江苏武进人,南京中医药大学 2016 级博士研究生,江苏省中西医结合医院主治医师。*通信作者:39569818@qq.com

CONCLUSION Shenfu Qiangxin Decoction can effectively improve plasma BNP level, 6MWT, and echocardiography of patients with chronic HFPEF.

KEY WORDS: HFPEF; Shenfu Qiangxin Decoction; BNP; 6MWT; echocardiography

心力衰竭(心衰)是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征,其主要临床表现为呼吸困难和乏力以及液体潴留。美国心脏病学学院基金会(ACCF)和AHA联合发布的2013年心衰治疗指南中将心衰分为两类。第一类:LVEF下降($\leq 40\%$)的心衰(HFREF),即收缩期心衰。第二类:LVEF保留($\geq 50\%$)的心衰(HFPEF),即舒张期心衰。LVEF在41%~49%被称为临界HFPEF^[1],国内外研究显示,HFPEF在心衰患者中所占的比例约50%(40%~71%)^[2],且呈现逐年上升趋势。目前,采用侵入性检查方法获取左室舒张功能的各项指标成为诊断HFPEF的金标准,但由于该检查具有创伤性,而且价格高昂,临床上不易为患者所接受。超声心动图是一种无创检查方法,操作简单,且评价舒张功能的各项指标相关性好,故目前广泛应用于临床。本研究在常规治疗HFPEF的基础上采用具有益气温阳,活血利水作用的参附强心汤进行治疗,观察治疗前后患者血浆BNP水平变化,并采用6min步行试验(6MWT)和超声心动图的客观指标对疗效进行评价。

1 临床资料

取2014年8月—2015年8月在我院治疗的HFPEF患者57例,所有患者入选标准均参照《充血性心力衰竭学》^[3],并根据美国纽约心脏协会制定的NYHA分级方法进行心功能分级。排除标准:其他心脏疾病及合并肝肾功能障碍;慢性阻塞性肺病;严重精神障碍性疾病等。将患者随机分为对照组和观察组。对照组28例,男13例,女15例;年龄35~72岁,平均(60.1±10.1)岁;病程3~15a,平均(5.8±5.2)a;心功能分级:Ⅱ级13例,Ⅲ级15例。观察组29例,男15例,女14例;年龄32~72岁,平均(61.5±10.2)岁;病程4~17a,平均(6.1±5.1)a;心功能分级:Ⅱ级14例,Ⅲ级15例。2组患者在年龄、性别、病程以及病情等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予利尿剂、 β -受体阻断剂、血管紧张素

转换酶抑制剂(ACEI)以及抗心律失常药物治疗。观察组在对照组治疗基础上给予参附强心汤(党参30g,制附片4g,麦冬10g,五味子10g,玉竹20g,葶苈子20g,赤芍15g,车前子20g等),参附强心汤由江苏省中西医结合医院煎药室统一煎制提供,每剂2袋,每袋150mL。2组均2周为1个疗程。

2.2 观察指标与方法

2组患者均于治疗前、治疗后采取仰卧位、静息状态下于清晨空腹静脉采血2mL,3000r/min离心5min取血清,采用ELISA法测定BNP。参照2002年美国胸科学会(ATS)6MWT应用指南分别进行治疗前、治疗后6min步行试验,试验需选择一段平整、笔直的长度为60m步行距离,并在两端作出标记。据患者的具体情况,允许受试者放慢脚步或停下来休息,但患者感觉好转时,尽快让其恢复原来的行走。超声心动图检查:观察2组治疗前后左房(LAD)大小,二尖瓣环舒张早期最大血流速度(E峰)/二尖瓣环室间隔及左室侧壁组织舒张早期最大速度(Ea)比值,肺动脉收缩压(PSA)的变化,检查由同一位经验丰富的心超医生完成。

2.3 统计学处理

所有数据均采用SPSS13.0统计学软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2组治疗前后血浆BNP水平变化

治疗前2组患者血浆BNP水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,对照组和观察组治疗前后血浆BNP均有所下降($P < 0.05 \sim 0.01$),且观察组治疗较对照组下降幅度更为明显($P < 0.05$),详见表1。

表1 2组治疗前后血浆BNP水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	29	0.872±0.080	0.432±0.070**#
对照组	28	0.864±0.085	0.650±0.084*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

3.2 2组治疗前后6MWT变化

治疗前2组患者6min步行距离差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组6min步行距离均较治

疗前明显增加($P < 0.05 \sim 0.01$),且观察组的增加幅度显著优于对照组($P < 0.05$)。详见表2。

表2 2组治疗前后6MWT比较($\bar{x} \pm s, m$)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	29	205 ± 36	490 ± 66 * * #
对照组	28	210 ± 30	398 ± 59 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.05$,与治疗后比较, # $P < 0.05$ 。

表3 2组治疗前后超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LAD/mm	E/EG	PSA/mmHg
观察组	治疗前	29	41.38 ± 8.32	15.10 ± 5.28	38.72 ± 8.63
	治疗后	29	39.87 ± 6.54	8.03 ± 2.33 * * #	26.26 ± 6.38 * #
对照组	治疗前	28	42.32 ± 7.25	15.95 ± 6.53	39.24 ± 9.02
	治疗后	28	40.12 ± 5.18	11.75 ± 3.12 *	30.52 ± 8.65 *

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$,与治疗后比较, # $P < 0.05$ 。

4 讨论

射血分数保留的心衰主要是由于一侧或两侧心室的充盈阻力增加,其典型表现为肺循环和体循环淤血的心力衰竭,静息时舒张功能异常而收缩功能正常或仅有轻微减低的病理状态^[4-5], HFPEF 的诊断要求有心衰的表现,同时心脏收缩功能接近正常和被证实的舒张功能异常。故单纯用舒张功能不全来描述是不全面的,同时也易于混淆。研究表明, HFPEF 多发于老年群体,平均年龄约为 80 岁, 90% 年龄 > 60 岁,并以女性患者多见,往往伴随多种合并症,如高血压、肥胖、代谢综合征、肾功能不全和心房颤动等^[6]。流行病学研究显示, HFPEF 的患病率和住院率都有逐年上升的趋势。目前,采用侵入性检查方法获取左室舒张末期充盈压是国际上认可的诊断 HFPEF 的金标准,但由于该检查具有创伤性,而且价格高昂,临床上不易为患者所接受。研究结果显示,组织多普勒成像联合脉冲多普勒检测 E/Ea 与有创检测左室充盈压相关性良好,是左室舒张功能较精确的指标,为目前临床上广泛使用。张敬云^[7]等研究表明, HFPEF 患者超声心动图表现为左室舒张末期内径、左室射血分数正常,左房增宽,左室壁增厚,心脏瓣膜反流明显, E/Ea 比值增高,二尖瓣口及肺静脉血流频谱多表现出现限性改变,且常伴有肺动脉压增高,右心功能改变等。在 HFPEF 的诊断和病情评估中,生物学标记物检查引起了临床广泛的关注,其中 BNP 及 NT-proBNP 诊断的敏感性和特异性得到普遍认可^[8]。BNP 是反映左心室功能的敏感和特异性的生化指标,是诊断舒张性心功能不全的重要标志物,且与病情严重

3.3 2组治疗前后超声心动图参数变化

LAD 大小 2 组均未明显改善($P > 0.05$),二尖瓣环舒张早期最大血流速度(E 峰)/二尖瓣环室间隔及左室侧壁组织舒张早期最大速度(Ea)比值, PSA2 组患者均有明显改善($P < 0.05 \sim 0.01$),与对照组相比,观察组变化幅度更为显著($P < 0.05$)。详见表3。

程度呈正相关,具有重要的病理生理意义^[9-10]。2007 年,中华医学会心血管病学分会《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[11]中也采用 6 min 步行试验对患者心功能进行评价,本研究也采用该法对患者的心功能进行评价。

参附强心汤是我省中西医结合心血管奠基人著名专家顾景琰教授悉心钻研数十年在治疗慢性心力衰竭(阴阳两虚,水饮内停证)方面的经验方。方中党参具有补中益气,和胃生津安神的作用。党参得附子,温阳补气,泉源有根,附子得党参,阳得气载,升运无穷。现代药理学研究表明,两者合用能明显提高心肌收缩力,提高心功能,改善低心排,类似于正性肌力药。葶苈子和车前子具有利尿,渗湿的作用,类似于利尿剂。赤芍有清热凉血,散瘀止痛之功,现代药理学已经证明其能扩张冠状动脉,抗血小板聚集,抗血栓形成,抗心肌缺血等作用^[12]。同时佐以麦冬、五味子、玉竹能改善心脏功能,达到治疗心衰的目的。本研究表明,参附强心汤对左室射血分数保留的慢性心衰患者能明显改善血浆 BNP 水平和 6 min 步行试验,而且对超声心动图左室舒张功能的多数指标均有改善作用,疗效显著,为中医药进一步深入干预 HFPEF 患者提供了更广阔的前景。同时,笔者认为超声心动图指标中左房大小治疗组和观察组均未有明显改善,可能与心功能不全患者房性心律失常发生率较高导致左房增大,纳入患者很多同时合并高血压以及治疗疗程较短等因素有关。同时纳入患者的肺动脉收缩压均有明显改善,但其中无中重度肺动脉高压患者,肺动脉高压影响因素较多,与是否合并严重右心功能不全、先天性

心脏病,有无慢性肺病、结缔组织病等因素有关,是否在中重度肺动脉高压患者中能进一步改善肺动脉压,尚未可知,值得进一步深入研究探讨。

参考文献:

- [1] YANCY CW, JESUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: e147-e239.
- [2] BUI AL, HORWICH TB, FONAROW GC. Epidemiology and risk profile of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8: 30-41.
- [3] 张子彬. 充血性心力衰竭[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2002: 48.
- ZHANG ZB. Congestive Heart Failure[M]. Beijing: Scientific technical literature publishing house, 2002: 48.
- [4] 何文明, 麦一峰, 杨国君, 等. 舒张性心功能不全发生机制及治疗策略再思考[J]. *现代实用医学*, 2011, 23(10): 1199-1200.
- HE WM, MAI YF, YANG GJ, et al. Reconsideration of occurrence mechanism and therapy of diastolic heart failure[J]. *Mod Pract Med*, 2011, 23(10): 1199-1200.
- [5] MAS SB, CARSON PE, MEMUR RJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *NEJM*, 2008, 359(23): 2456-2467.
- [6] BMUWERS FP, DE BOER RA, VAN DER HARST P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of prevent[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1424-1431.
- [7] 张敬云, 杨俊华. 老年射血分数保留的心力衰竭患者超声心动图特征分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(7): 704-706.
- ZHANG JY, YANG JH. Echocardiographic characteristics of elderly heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Chin Prac Diag Ther*, 2016, 30(7): 704-706.
- [8] 王洁好, 华琦. 左心室射血分数保留的心力衰竭研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(7): 766-769.
- WANG JY, HUA Q. Research progress of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vess Dis*, 2016, 18(7): 766-769.
- [9] KHAN SQ, DHILON O, Kely D, et al. Plasma N-terminal B-Type natriuretic peptide as an indicator of long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma midregional pro-atrial natriuretic peptide: The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(19): 1857-1864.
- [10] GLEZEVA N, BAUGH JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(5): 681-694.
- [11] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- Chinese Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure[J]. *Chin J Cardiol*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [12] 王筠默. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1988: 49-114.
- WANG JM. Chinese Medicine Pharmacology[M]. Shanghai: Shanghai Science Technology Press, 1988: 49-114.

(编辑: 周建英)