

• 论著 •

中成药联合糖皮质激素治疗难治性心力衰竭疗效观察

姚丽, 吕旺, 张力, 魏志杰, 唐诗玲, 胡亚民

(河北省沧州市中心医院, 河北 沧州 061001)

【摘要】 目的 观察芪苈强心胶囊联合糖皮质激素辅助治疗扩张型心肌病(DCM)难治性心力衰竭(心衰)患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择河北省沧州市中心医院收治的48例DCM难治性心衰患者,按随机数字表法分为对照组、治疗Ⅰ组及治疗Ⅱ组,每组16例。对照组予以常规抗心衰西药治疗;治疗Ⅰ组在常规治疗基础上加用泼尼松40 mg/d,每5 d减5 mg,至5 mg/d维持;治疗Ⅱ组在治疗Ⅰ组的基础上,加用芪苈强心胶囊4粒(每粒0.3 g),每日3次。3组疗程均为2个月。于治疗后1周、2个月观察3组临床疗效、心功能指标左室舒张期末容积(LVEDV)、左室收缩期末容积(LVESV)、左室射血分数(LVEF)、血浆B型脑钠肽(BNP)等指标,同时观察心电图、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、血常规、尿常规的变化及不良反应的发生情况。**结果** 治疗Ⅰ组及治疗Ⅱ组治疗后总有效率均明显高于对照组[治疗后1周:81.2% (13/16),81.2% (13/16)比43.8% (7/16);治疗后2个月:87.5% (14/16),93.7% (15/16)比50.0% (8/16),均 $P<0.05$],3组治疗后LVEDV、LVESV、BNP降低,LVEF均升高,且治疗后2个月治疗Ⅱ组上述指标的改善程度明显优于治疗Ⅰ组[LVEDV (mL): 142.4 ± 33.0 比 174.8 ± 52.5 ,LVESV (mL): 111.6 ± 23.7 比 132.4 ± 29.0 ,LVEF: 0.421 ± 0.037 比 0.390 ± 0.045 ,BNP ($\mu\text{g/L}$): 1.944 ± 0.751 比 3.038 ± 1.905 ,均 $P<0.05$]。**结论** 芪苈强心胶囊联合糖皮质激素能有效改善DCM难治性心衰患者的近期及远期临床症状,改善心功能,提高生活质量。

【关键词】 芪苈强心胶囊; 糖皮质激素; 难治性心力衰竭; 中西医结合疗法

The therapeutic effects of Chinese formulated products combined with glucocorticoid for treatment of patients with refractory heart failure Yao Li, Lyu Wang, Zhang Li, Wei Zhijie, Tang Shiling, Hu Yamin. The Central Hospital of Cangzhou, Cangzhou 061001, Hebei, China

Corresponding author: Hu Yamin, Email: hym70135@aliyun.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of Qili Qiangxin capsule combined with glucocorticoid for treatment of patients with dilated cardiomyopathy accompanied by refractory heart failure. **Methods** A prospective study was conducted. Forty-eight patients with dilated cardiomyopathy and refractory heart failure in Hebei Cangzhou Central Hospital were enrolled, and they were randomly divided into three groups: control group, treatment I and treatment II groups (each, 16 cases). All groups were treated with conventional anti-heart failure western treatment, meanwhile additionally prednisone was given to treatment group I and group II, firstly 40 mg/d, then the dosage of 5 mg was decreased in every 5 days until reaching 5 mg per day; in treatment group II, besides the same treatment of group I, the traditional Chinese medicine therapy Qili Qiangxin capsule 4 granules (one capsule 0.3 g) each time and 3 times a day was added, 2 months being the therapeutic course in all the patients. The clinical efficacy and cardiac functional indexes, such as the left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), the left ventricular end-systolic volume (LVESV), the left ventricular ejection fraction (LVEF) and the plasma B type brain natriuretic peptide (BNP), etc. were observed in 1 week and 2 months after treatment. Meanwhile the electrocardiogram (ECG), aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), blood routine, urine routine examination and the adverse effects were investigated. **Results** The total effective rates in treatment group I and treatment group II were significantly higher than those in the control group [after treatment for 1 week: 81.2% (13/16), 81.2% (13/16) vs. 43.8% (7/16); after 2 months: 87.5% (14/16), 93.7% (15/16) vs. 50.0% (8/16), all $P<0.05$]. After treatment, the LVEDV, LVESV and BNP were lowered and the LVEF was increased in the three groups, and the above indexes in treatment group II were improved more significantly than those in group I [LVEDV (mL): 142.4 ± 33.0 vs. 174.8 ± 52.5 , LVESV (mL): 111.6 ± 23.7 vs. 132.4 ± 29.0 , LVEF: 0.421 ± 0.037 vs. 0.390 ± 0.045 , BNP ($\mu\text{g/L}$): 1.944 ± 0.751 vs. 3.038 ± 1.905 , all $P<0.05$]. **Conclusion** Qili Qiangxin capsule combined with glucocorticoid may effectively improve the cardiac function and clinical symptoms in near and forward future in patients with dilated cardiomyopathy accompanied by refractory heart failure, thus it may elevate the patients' life quality.

【Key words】 Qili Qiangxin capsule; Glucocorticoid; Refractory heart failure; Combined therapy of traditional Chinese and western medicine

段则预后极差。难治性心衰是指通过一般治疗,包括卧床休息、控制饮食、强心剂及利尿剂治疗而无明显疗效的状态。通过对本院收治的 DCM 难治性心衰患者心功能及相关指标的观察,探讨芪苈强心胶囊联合糖皮质激素治疗 DCM 难治性心衰的临床疗效,从而为中药联合糖皮质激素治疗 DCM 难治性心衰提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 入选标准:DCM 的诊断标准依据 2007 年版“心肌病诊断与治疗建议”^[1],且符合纽约心脏病协会(NYHA)心功能Ⅲ、Ⅳ级;超声心动图均证实左室射血分数(LVEF) < 0.40;采用常规抗心衰治疗,疗效不显著。

1.2 排除标准:心源性休克;持续性室上性心动过速;消化性溃疡;急性心肌梗死;严重糖尿病并发症;严重心脏瓣膜病;肝、肾功能衰竭;肾上腺疾病;造血系统疾病。

1.3 一般资料:采用前瞻性研究方法,选择 2010 年 1 月至 2013 年 12 月本院收治的 48 例 DCM 难治性心衰患者,其中男性 30 例,女性 18 例;年龄 44~72 岁,平均(69±9)岁;心功能Ⅱ级 12 例,Ⅳ级 36 例。将患者按随机数字表法分为对照组、治疗Ⅰ组和治疗Ⅱ组,每组 16 例。3 组患者性别、年龄、基础疾病、心功能级别等资料均衡,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属的知情同意。

1.4 治疗方法:3 组均在积极治疗原发病基础上,控制诱因,并根据病情给予常规西药治疗,包括应用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血

管紧张素受体阻滞剂(ARB)、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、洋地黄类等。治疗Ⅰ组在上述治疗基础上加用泼尼松 40 mg/d,晨起顿服,连用 5 d 后,每 5 d 减少 5 mg,至 5 mg/d 维持;治疗Ⅱ组在治疗Ⅰ组用药基础上,同时加用芪苈强心胶囊 4 粒(由石家庄以岭药业股份有限公司生产,每粒 0.3 g),每日 3 次。

1.5 观察指标及方法:观察 3 组患者治疗前和治疗后 1 周、2 个月临床疗效及心功能指标左室舒张期末容积(LVEDV)、左室收缩期末容积(LVESV)、左室射血分数(LVEF)、血浆 B 型脑钠肽(BNP)的变化;同时观察心电图、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、血常规、尿常规的变化及不良反应发生情况。

1.6 疗效评定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]心衰的临床研究指导原则制定心功能疗效判断标准,分为显效、有效、无效 3 级,总有效率=显效+有效。

1.7 统计学方法:使用 SPSS 10.0 软件进行统计分析;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较(表 1):治疗后 1 周和 2 个月治疗Ⅰ组、治疗Ⅱ组总有效率均明显高于对照组(均 $P<0.05$),但两个治疗组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 3 组治疗前后心功能指标比较(表 2):3 组治疗前 LVEDV、LVESV、LVEF 比较差异均无统

表 1 3 组患者不同时间临床疗效比较

组别	例数 (例)	治疗 1 周临床疗效[例(%)]				治疗 2 个月临床疗效[例(%)]			
		显效	有效	无效	总有效	显效	有效	无效	总有效
对照组	16	1 (6.3)	6 (37.5)	9 (56.2)	7 (43.8)	2 (12.5)	6 (37.5)	8 (50.0)	8 (50.0)
治疗Ⅰ组	16	3 (18.8)	10 (62.5)	3 (18.7)	13 (81.2) ^a	4 (25.0)	10 (62.5)	2 (12.5)	14 (87.5) ^a
治疗Ⅱ组	16	4 (25.0)	9 (56.3)	3 (18.7)	13 (81.2) ^a	10 (62.5)	5 (31.2)	1 (6.3)	15 (93.7) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

表 2 3 组患者治疗前后心功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	LVEDV (mL)			LVESV (mL)			LVEF		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 个月	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 个月	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 个月
对照组	16	261.6±59.4	244.3±50.7	213.5±50.0 ^a	186.2±37.8	189.8±36.8	148.5±34.4 ^a	0.277±0.064	0.294±0.067	0.349±0.065 ^a
治疗Ⅰ组	16	260.0±49.2	244.6±54.4	174.8±52.5 ^a	179.9±40.0	172.9±32.6	132.4±29.0 ^a	0.277±0.065	0.349±0.053 ^a	0.390±0.045 ^a
治疗Ⅱ组	16	267.9±49.8	238.1±48.6	142.4±33.0 ^{ab}	175.6±35.1	165.3±36.8	111.6±23.7 ^{ab}	0.282±0.071	0.374±0.043 ^a	0.421±0.037 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗Ⅰ组比较,^b $P<0.05$

计学意义 (均 $P > 0.05$); 随着治疗时间延长, 3 组 LVEDV 和 LVESV 逐渐降低, LVEF 逐渐升高, 且以治疗 II 组变化更显著 (均 $P < 0.05$)。

2.3 3 组治疗前后血浆 BNP 水平变化比较 (表 3): 3 组治疗前血浆 BNP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 随治疗时间延长, 3 组血浆 BNP 水平逐渐降低, 且以治疗 II 组降低更显著 (均 $P < 0.05$)。

表 3 3 组患者治疗前后血浆 BNP 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	血浆 BNP ($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 个月
对照组	16	10.013 $\pm$ 7.697	9.705 $\pm$ 7.484	5.043 $\pm$ 3.053 ^a
治疗 I 组	16	9.827 $\pm$ 6.350	4.785 $\pm$ 2.640 ^a	3.038 $\pm$ 1.905 ^a
治疗 II 组	16	9.967 $\pm$ 6.606	4.573 $\pm$ 2.722 ^a	1.944 $\pm$ 0.751 ^{ab}

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗 I 组比较, ^b $P < 0.05$

2.4 不良事件: 治疗组共有 5 例出现反酸、烧心症状, 加用抑酸剂后症状消失; 有 4 例出现失眠, 夜间服用小剂量地西泮 (安定) 症状缓解; 有 2 例出现白细胞轻度升高, 激素逐渐减量后恢复正常; 无死亡患者。对照组死亡 2 例, 1 例死于恶性心律失常, 1 例死于急性左心衰竭。

3 讨论

DCM 的主要特点是左心室 (多数) 或右心室明显扩大, 心室收缩功能减退, 以心脏扩大、心衰、心律失常、栓塞为基本特征, 常伴心律失常, 在我国的发病率为 13 ~ 84 例 / 10 万人, 病死率较高, 是心脏移植的最主要原因^[3]。而难治性心衰虽经积极消除诱因, 联合规范使用利尿、扩血管、正性肌力药物治疗后心功能仍未能得到改善, 甚至病情进展恶化。

现代研究已经证实, 心衰的发病机制与心肌重塑及神经内分泌激活有关^[4]。目前心衰的治疗仍主要依靠西药, 但西药在治疗的同时亦带来不良影响: 如洋地黄药物可致心脏能量耗竭; 利尿剂易致低钠血症、血容量不足; 长期抗心衰药物治疗可影响心脏的舒缩功能, 降低血中儿茶酚胺浓度, 致心脏 β_1 受体数量减少, 而增加心衰治疗的困难。糖皮质激素主要是由肾上腺皮质分泌的类固醇激素, 可在不同程度上弥补上述不足。糖皮质激素可提高儿茶酚胺浓度, 增加 β_1 受体数量和心肌收缩力, 提高左室心排指数, 增加心排血量^[5]; 改善心肌能量供需平衡, 纠正心衰; 利用水钠潴留作用, 提高血容量, 改善低钠血症和有代谢障碍的心肌细胞水肿; 解除支气管痉挛, 减轻肺间质水肿, 降低毛细血管通透性^[6]; 改善心脏过度扩张, 恢复心脏舒缩功能; 提高血管对儿

茶酚胺的敏感性, 使四肢肌肉有充足的血供, 减轻心脏前负荷, 同时也减轻心衰患者的乏力症状; 增加肾小球率过滤, 与利尿剂协同治疗顽固性水肿; 增加胃酸分泌, 提高消化能力, 增加心衰患者的食欲; 减少醛固酮 (ALD) 生成, 故减少因 ALD 引起的水钠潴留、电解质紊乱、心肌纤维化、心室重构及诱发心肌缺血和心律失常等^[7-8]; 同时心衰患者血中皮质醇及肾上腺皮质激素浓度较低, 应用糖皮质激素可提高肾上腺皮质激素浓度, 进而发挥强心作用。

近年来, BNP 在危重患者中的应用价值引起人们越来越多的重视^[9]。心衰时 BNP 分泌增加, 其增高程度与心衰的严重程度呈正相关。本研究显示, 治疗 1 周后, 治疗组心功能较对照组明显改善, BNP 也明显下降, 但两个治疗组组间比较无明显差异, 考虑治疗的短期效果与糖皮质激素有关。

目前国内相关研究应用糖皮质激素治疗难治性心衰的时间大多局限于 1 周内^[10], 主要考虑大剂量和 (或) 长期应用糖皮质激素有较多不良反应, 主要表现为患者免疫力低下, 内环境紊乱、高血压、高血糖等^[11]。本研究采用糖皮质激素逐渐减量方法, 将应用时间延长至 2 个月, 结果显示, 治疗后 2 个月治疗组心脏功能进一步改善, 而对照组无明显差异, 且治疗组无明显不良反应。

中医络病学认为, 慢性心衰 (CHF) 的发病之本为心气虚衰、血运无力, 发病的中心环节为络脉瘀阻^[12]。芪苈强心胶囊是治疗 CHF 的新型中药, 主要由黄芪、人参等药物组成, 适用于阳气虚衰、血瘀水停证的治疗^[13-14]。方中黄芪、人参甘温, 大补中气、元气, 健脾助运, 强心利尿, 消除水肿; 桂枝味辛, 温通心阳, 附子辛甘大热, 温复肾阳, 助气化以行水; 葶苈子辛苦寒, 泻肺平喘, 强心利尿消肿; 泽泻利水消肿, 佐附子生少火, 不生壮火; 丹参、红花活血化瘀, 增加肾血流量, 促进利尿消肿; 玉竹滋阴润燥, 可防利不伤津, 温不伤阴; 陈皮理气疏壅, 可使补而不塞, 香五加养肾益精, 祛风消水, 可扩张血管、增加冠状动脉 (冠脉) 血流、降低血压、抗心律失常。合而成为可奏强心温肾, 健脾利尿, 调和气血之功效。最新的研究表明, 采用中药芪苈强心胶囊治疗 12 周可以降低心衰患者的 N-末端 B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平, 改善患者的症状和运动耐量, 并提高 LVEF^[15]。

现代药理学研究证实, 黄芪属非洋地黄类正性肌力药物, 可提高 LVEF 和峰充盈率, 使左室构型改善^[16]。黄芪已被证实可调节肾素-血管紧张素

系统(RAS系统)的基因表达^[17]。组方中人参可抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性,促进儿茶酚胺释放,加强心肌收缩力,减慢心率;人参亦可改善血流动力学和微循环,抑制炎症因子的释放和活化^[18]。葶苈子具有强心苷样和正性肌力作用,可增加心肌收缩力和心排血量,降低静脉压,减慢心率;附子具有明显的强心作用,主要成分为去甲乌药碱,可增强心肌收缩力,加快心率,增加心排血量;丹参可扩张冠脉,增加冠脉血流,改善微循环,使心肌收缩力逐渐增强。红花可扩张冠脉,增加血流,降低血压,抗心律失常,兴奋心脏,增强心肌收缩力;玉竹可调节血压,扩张血管,对心脏收缩力先抑制后增强。芪苈强心胶囊由上述各种药物共同组方,保护心肌细胞,减轻心脏负荷,既有传统强心、利尿、扩血管作用,又能明显抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS系统),抑制心室重构,从多环节、多途径、多靶点治疗及预防心衰^[19-20]。

本研究结果表明,治疗后2个月治疗组心功能进一步改善,且治疗Ⅱ组效果更佳,总有效率明显高于治疗Ⅰ组,在改善LVEF、LVESV、LVEVD及血浆BNP方面差异有统计学意义。

综上所述,对于DCM难治性心衰患者,芪苈强心胶囊联合糖皮质激素可有效改善其近期及远期临床症状和心功能,为芪苈强心胶囊治疗DCM难治性心衰患者提供了很好的临床依据。

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,中国心肌病诊断与治疗建议工作组.心肌病诊断与治疗建议[J].中华心血管病杂志,2007,35(1):6-7.
- [2] 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.
- [3] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:336-338.
- [4] 张金波,朱巧.温阳益气养心汤对慢性心力衰竭患者左室射血分数及脑利钠肽的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(5):269-271.
- [5] Hicks DC, Lee JA, Kilgore BS, et al. Glucocorticoid effects on the embryonic chick heart. I. Glucocorticoid enlargement of the heart[J]. Ann Clin Lab Sci, 1982, 12(6): 477-483.
- [6] 张旻,朱光发,周新.糖皮质激素在急性呼吸窘迫征的应用进展[J].临床肺科杂志,2002,7(2):36-38.
- [7] Rajagopalan S, Pitt B. Aldosterone as a target in congestive heart failure[J]. Med Clin North Am, 2003, 87(2): 441-457.
- [8] 顾复生.醛固酮对心力衰竭的有害作用与醛固酮(受体)拮抗剂[J].中国循环杂志,2002,17(4):264-265.
- [9] 姚咏明,栾樱译.客观评价脓毒症生物标志物的临床意义[J].中国危重病急救医学,2012,24(9):517-519.
- [10] 张月军,赵生民.糖皮质激素辅佐治疗顽固性心衰45例[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(3):143-144.
- [11] 张常然,唐英春,张扣兴,等.糖皮质激素对肺部真菌感染影响的实验研究[J].中华微生物学和免疫学杂志,2000,20(5):456.
- [12] 吴以岭.络病学[M].北京:中国科学技术出版社,2004:283-354.
- [13] 张爱君,郭宏伟,曾树林,等.芪苈强心胶囊对缺血性心脏病患者心房纤颤、左房内径及心脏 β_1 受体和M2受体自身抗体的影响[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(1):87-88.
- [14] 丁梅,杨萍,何敏,等.芪苈强心胶囊治疗慢性充血性心力衰竭效果评价[J].吉林大学学报(医学版),2009,35(6):1147-1150.
- [15] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [16] 魏聪,贾振华,吴以岭,等.芪苈强心胶囊对兔实验性慢性心力衰竭心室重构的保护作用[J].疑难病杂志,2007,6(3):144-147.
- [17] Zou Y, Lin L, Ye Y, et al. Qiliqiangxin inhibits the development of cardiac hypertrophy, remodeling, and dysfunction during 4 weeks of pressure overload in mice[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(3): 268-280.
- [18] 刘忠民,李南,于贺,等.参麦注射液对家兔心脏骤停后综合征影响的实验研究[J].中华危重病急救医学,2013,25(11):664-668.
- [19] 唐淑云,王登旭,燕芳芳,等.芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者的治疗作用[J].中国老年学杂志,2013,33(17):4106-4108.
- [20] 饶玲璋,杨许慧,戴文琴.芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者心功能及N端前脑钠肽的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(4):579-580.

(收稿日期:2014-07-22)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志 CN 12-1430/R

2013年《中国危重病急救医学》更名为《中华危重病急救医学》

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中华医学会主办

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-58 定价:每期14元 全年168元

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》CN 12-1312/R

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中国中西医结合学会主办

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93 定价:每期10元 全年60元

刊社地址:天津市和平区睦南道122号 邮编:300050

2014年以前的刊物可在本刊社邮购部购买,电话:022-23197150