

宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水法治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察

王琴¹ 杨祥坤²

(1. 杭州市第三人民医院老年科, 浙江 杭州 310009; 2. 武汉市中医医院心内科, 湖北 武汉 430010)

【摘要】 目的 观察宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水法治疗慢性充血性心力衰竭(CHF)的临床疗效。**方法** 将60例辨证属三焦壅塞、痰瘀水停证的心功能Ⅲ~Ⅳ级CHF患者按随机数字表法分为中西医结合治疗组和对照组,每组30例。对照组采用西药常规治疗;中西医结合治疗组在常规治疗基础上加用宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水方药宣导泻肺饮(组成:葶苈子20g,莱菔子15g,泽泻15g,桑白皮15g,杏仁10g,川厚朴10g,猪苓30g,陈皮10g,当归12g,川木通6g等)100mL,每日2次;两组疗程均为8周。观察两组治疗前后心功能疗效、中医症状积分疗效,以及两组治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS),6min步行试验(6MWT),血浆N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)、糖类抗原125(CA125)及生长分化因子-15(GDF-15)水平,并评价治疗过程中药的安全性和不良反应。**结果** 治疗后中西医结合治疗组心功能疗效、中医症状积分疗效均明显高于对照组[心功能疗效:86.7%(26/30)比63.3%(19/30),中医症状积分疗效:83.3%(25/30)比60.0%(18/30),均 $P<0.05$]。两组治疗后LVEF、LVFS、6MWT均较治疗前明显增高,NT-proBNP、CA125及GDF-15水平均较治疗前明显降低,且中西医结合治疗组改善程度优于对照组[LVEF: 0.486 ± 0.073 比 0.458 ± 0.071 ; LVFS: $(25.0\pm3.5)\%$ 比 $(23.8\pm3.0)\%$; 6MWT(m): 310.7 ± 42.6 比 298.4 ± 38.2 ; NT-proBNP(ng/L): 345.6 ± 76.2 比 426.7 ± 83.9 ; GDF-15(ng/L): 923.3 ± 187.3 比 1026.7 ± 201.6 ; CA125(U/L): 58.72 ± 7.62 比 65.56 ± 9.16 ; 均 $P<0.05$]。两组均未出现低血压,均未见肝肾功能损害或加重。**结论** 宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水法可改善三焦壅塞、痰瘀水停型CHF患者的心功能,改善中医症状积分,增加LVEF、LVFS及6MWT,降低血浆GDF-15、CA125及NT-proBNP水平。

【关键词】 充血性心力衰竭,慢性; 中医证候; 宣导三焦; 泻肺豁痰; 活血利水; 三焦壅塞; 痰瘀水停

A clinical study of using Xuandao Sanjiao, Xiefei Huotan and Huoxue Lishui traditional Chinese medicine methods for treatment of patients with chronic congestive heart failure Wang Qin*, Yang Xiangkun. *Department of Geriatric, the Third People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 310009, Zhejiang, China Corresponding author: Wang Qin, Email: ajin2501@126.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of Xuandao Sanjiao, Xiefei Huotan and Huoxue Lishui traditional Chinese medicine (TCM) methods for treatment of patients with chronic congestive heart failure (CHF). **Methods** Sixty patients with CHF and cardiac function Ⅲ or Ⅳ (NYHA Ⅲ or Ⅳ) accompanied by TCM syndrome of Sanjiao obstruction, phlegm and blood stasis and fluid-retention were randomly divided into two groups: combined TCM and western medicine treatment group and control group, 30 cases in each group. The patients in control group were treated by western medicine; the patients in TCM and western medicine treatment group were treated by conventional western medicine and additionally Xuandao Xiefei decoction including drugs for Xuandao Sanjiao, Xiefei Huotan, Huoxue Lishui (ingredients: Semen Lepidii 20 g, Semen Raphani 15 g, Rhizoma Alismatis 15 g, Cortex Mori 15 g, Armeniacae Semen 10 g, magnolia bark 10 g, Polyporus 30 g, Pericarpium Citri Reticulatae 10 g, Radix Angelicae Sinensis 12 g, Clematidis Amandii 6 g, etc) 100 mL, 2 times a day. The therapeutic course was 8 weeks in both groups. Heart function, TCM symptom scores, and left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening rate (LVFS), 6-minute walking test (6MWT), plasma levels of N terminal-B type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), carbohydrate antigen 125 (CA125) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) were measured in both groups before and after treatment. And the safety and adverse reactions of drugs were evaluated in the course of treatment. **Results** After treatment, the heart function and TCM symptom scores in TCM and western medicine treatment group were significantly better or higher than those in the control group [heart function: 86.7% (26/30) vs. 63.3% (19/30), TCM symptoms scores: 83.3% (25/30) vs. 60.0% (18/30), both $P < 0.05$]. Compared with those before treatment in both groups, LVEF, LVFS, and 6MWT after treatment were significantly increased, while NT-proBNP, CA125 and GDF-15 levels were obviously lowered, and the degree of improvement in TCM and western medicine treatment group was markedly superior to that in the control group [LVEF: 0.486 ± 0.073 vs. 0.458 ± 0.071 , LVFS:

(25.0 ± 3.5)% vs. (23.8 ± 3.0)%, 6MWT (m): 310.7 ± 42.6 vs. 298.4 ± 38.2, NT-proBNP (ng/L): 345.6 ± 76.2 vs. 426.7 ± 83.9, GDF-15 (ng/L): 923.3 ± 187.3 vs. 1 026.7 ± 201.6, CA125 (U/L): 58.72 ± 7.62 vs. 65.56 ± 9.16, all $P < 0.05$]. No hypotension and no damage of liver and kidney function or exacerbation of their dysfunctions were seen.

Conclusion The TCM methods of Xuandao Sanjiao, Xiefei Huotan and Huoxue Lishui can improve the situation of Sanjiao obstruction, phlegm and blood stasis and fluid-retention, improve the heart function and TCM symptoms, increase LVEF, LVFS and 6MWT and reduce plasma GDF-15, CA125 and NT-proBNP levels in CHF patients.

【Key words】 Chronic congestive heart failure; Traditional Chinese medicine syndrome; Xuandao Sanjiao; Xiefei Huotan; Huoxue Lishui; Sanjiao obstruction; Phlegm and blood stasis and fluid-retention

慢性充血性心力衰竭(CHF)是各种心血管疾病发展到最后的终末表现,严重影响了患者的生存质量,给家庭和社会带来了沉重的负担,且病死率高。研究表明,部分心力衰竭(心衰)患者在临床上常喘、满、肿、胀并见,表现为三焦壅塞、痰瘀水停证候,从而认为三焦壅塞、痰瘀水停证是 CHF 的一个重要客观证型^[1]。N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)是目前诊断心衰较为有价值的一种生物学标志物。最新研究也提示,生长分化因子-15(GDF-15)与心衰密切相关,并可能作为心衰诊断的新型生物标志物^[2];同时也发现,糖类抗原 125(CA125)除用于女性卵巢癌患者的诊断和治疗疗效监控外,其水平升高还与 CHF 关系密切相关^[3]。本研究探讨中药方宣导泻肺饮治疗三焦壅塞、痰瘀水停证 CHF 患者后血清 NT-proBNP、GDF-15 及 CA125 水平的变化及其机制,以期进一步丰富中医药治疗 CHF 的经验,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择与诊断标准

1.1.1 诊断标准: CHF 诊断标准参照文献[4]标准制定;心功能分级标准参照纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级方案^[4]制定;中医三焦壅塞、痰瘀水停证的诊断参考文献[5]标准。

1.1.2 病例入选标准:符合 CHF 的诊断标准及中医辨证标准,心功能分级Ⅲ~Ⅳ级患者;年龄 38~82 岁;性别不限,通过医院伦理委员会批准,检测和治疗取得患者或家属知情同意书。

1.1.3 病例排除标准:严重感染、恶性肿瘤、肝肾原发疾病所致的心衰;心包填塞、肺栓塞、顽固性终末期心衰;入院 72 h 内死亡;急性心肌梗死;活动性心肌炎或心包炎;心源性休克;严重室性心律失常;过敏体质;血液系统疾病;不愿合作者。

1.2 病例一般资料:将 60 例符合上述标准的患者按随机数字表法分为宣导泻肺饮组(中西医结合治疗组)和西药常规组(对照组)。中西医结合治疗组 30 例中男性 15 例,女性 15 例;年龄 39~75 岁;冠心病 12 例,扩张型心肌病 4 例,肺心病 8 例,风湿性

心脏病(风心病)2 例,高血压 6 例;心功能Ⅲ级 17 例,Ⅳ级 13 例;中医症状积分(41.3 ± 7.1)分。对照组 30 例中男性 14 例,女性 16 例;年龄 41~74 岁;冠心病 11 例,扩张型心肌病 3 例,风心病 3 例,肺心病 8 例,高血压 5 例;心功能Ⅲ级 16 例,Ⅳ级 14 例;中医症状积分(42.2 ± 7.5)分。两组患者性别、年龄、基础疾病、病程及心功能分级等方面资料均衡,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

1.3 治疗方法:控制原发病如高血压、冠心病、肺心病等。参照《慢性收缩性心力衰竭治疗建议》,两组按西医常规方法给予吸氧、低盐饮食,以及口服呋塞米(速尿)、螺内酯(安体舒通)、厄贝沙坦、琥珀酸美托洛尔缓释片等;中西医结合治疗组另加服宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水方药宣导泻肺饮(组成:葶苈子 20 g,莱菔子 15 g,泽泻 15 g,桑白皮 15 g,杏仁 10 g,川厚朴 10 g,猪苓 30 g,陈皮 10 g,当归 12 g,川木通 6 g 等),每次 100 mL,每日 2 次,早午饭后 1 h 分服。两组均 8 周为 1 个疗程,治疗 1 个疗程后评价疗效。

1.4 观察指标:观察两组患者治疗前和治疗 8 周后临床疗效、心功能疗效、中医症状疗效、6 min 步行试验(6MWT);心功能指标:左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS);血浆 NT-proBNP、GDF-15、CA125;肝肾功能、电解质、血常规、尿常规、血糖、心电图等及中药的不良反应。

1.5 疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中心衰的指导原则制定心功能疗效、中医证候积分疗效判定标准,分为显效、有效、无效 3 级,总有效 = 显效 + 有效。

1.6 统计学处理:使用 SPSS 12.0 统计软件进行数据分析;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后均数比较采用配对 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 u 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后心功能疗效比较(表 1):中西医结合治疗组治疗后心功能疗效优于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗后心功能疗效比较

组别	例数 (例)	心功能疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
对照组	30	8	11	11	63.3 (19)
中西医结合治疗组	30	10	16	4	86.7 (26) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.2 两组治疗后中医症状疗效比较(表 2):中西医结合治疗组治疗后中医症状疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗后中医证候积分疗效比较

组别	例数 (例)	中医证候积分疗效(例)			总有效率 [% (例)]
		显效	有效	无效	
对照组	30	8	10	12	60.0 (18)
中西医结合治疗组	30	11	14	5	83.3 (25) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.3 两组治疗前后 LVEF、LVFS、6MWT、GDF-15、CA125、NT-proBNP 比较(表 3):两组治疗前 LVEF、LVFS、6MWT、GDF-15、CA125 和 NT-proBNP 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 LVEF、LVFS、6MWT、GDF-15、CA125 和 NT-proBNP 均较治疗前改善(均 $P<0.01$),中西医结合治疗组 LVEF、LVFS 及 6MWT 增加值及 GDF-15、CA125 和 NT-proBNP 下降值均大于对照组(均 $P<0.05$)。

2.4 不良事件:中西医结合治疗组口服中药依从性较好,仅有 3 例服药初期有轻度腹泻,属正常现象,无须停药。两组均未出现低血压、未见肝肾功能损害和(或)加重。

3 讨论

传统中医并无心衰这一病名,可根据心衰的临床表现分属于中医的“胸痹”、“心悸”、“水肿”、“喘证”等范畴。中医学认为心衰原属本虚标实,由气虚、阳虚、阴虚、血瘀、水饮、痰浊等引发,发展到一定阶段血瘀、痰饮、水停会同时产生,阻塞三焦,可见喘气胸闷、不能平卧,脘腹胀满,甚则臌胀腹水、下肢水

肿、身体困重、甚则全身肿胀等临床表现。心衰喘、满、肿、胀并见阶段表现为三焦壅塞、痰水瘀血内停的证候,有研究者认为,活血利水是中医治疗心衰的核心所在^[6]。我们自拟宣导泻肺饮治疗 CHF 患者以宣导三焦,泻肺豁痰,活血利水。

现代药理学研究表明,葶苈子具有泻肺降气,祛痰平喘、利水消肿的功效,西医认为具有洋地黄样强心苷和利尿作用,可增加心排血量(CO)、减轻心脏负荷,是临床治疗心衰的有效药物;而且与洋地黄相比,它还具有无药物蓄积、洋地黄中毒现象发生率低、正性肌力作用、不增加心肌耗氧量、能增加冠状动脉(冠脉)血流量等优势。桑白皮具有泻肺平喘、利水消肿的功效。陈皮能增强实验动物心肌收缩力、增加 CO、扩张冠脉流量,所含挥发油还有刺激性祛痰作用。当归的主要有效成分为阿魏酸、当归多糖、当归挥发油等,其主要通过降低心肌氧耗、增强心肌摄取能力、扩张冠脉血管、增加冠脉血流量而达到保护心肌细胞、减轻细胞损伤程度的目的。莱菔子的水溶性生物碱对心血管重构具有逆转作用。川木通、猪苓、泽泻、有利尿作用。有研究显示,宣导泻肺饮宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水治疗心衰的机制可能是强心及抑制神经内分泌过度激活^[1]。

NT-proBNP 主要在心室合成,心衰时室壁压力和张力增加可刺激左心室心肌细胞的合成分泌^[7],是可用来评估慢性心衰严重程度和预后的一个指标^[4, 8-10]。虽然有研究显示 NT-proBNP 在治疗过程中下降则病死率和住院率风险均下降,但需注意,某些晚期心衰患者利钠肽水平可能正常,肥胖和 LVEF 保留的心衰(HF-PEF)也可能存在假性正常的利钠肽水平^[4]。因此,联合多项生物指标检测的策略可能对指导心衰治疗有益^[4]。

Xu 等^[11]研究表明,用血清 GDF-15 水平诊断慢性心衰,其受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.902, $P=0.0001$,若取 1105.50 ng/L 作为 GDF-15 诊断切点,其诊断 CHF 的敏感度为 85.0%,特异度为 76.7%。还有研究者认为, GDF-15 可对心衰患

表 3 两组治疗前后 LVEF、LVFS、6MWT、GDF-15、CA125 和 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	LVEF	LVFS (%)	6MWT(m)	GDF-15 (ng/L)	CA125 (U/L)	NT-proBNP (ng/L)
对照组	治疗前	30	0.361 ± 0.057	16.9 ± 2.3	246.5 ± 32.1	1372.8 ± 330.2	85.34 ± 11.65	1011.3 ± 134.2
	治疗后	30	0.458 ± 0.071 ^a	23.8 ± 3.0 ^a	298.4 ± 38.2 ^a	1026.7 ± 201.6 ^a	65.56 ± 9.16 ^a	426.7 ± 83.9 ^a
中西医结合治疗组	治疗前	30	0.355 ± 0.052	17.4 ± 2.6	241.3 ± 31.9	1364.5 ± 326.7	86.01 ± 12.09	997.1 ± 132.8
	治疗后	30	0.486 ± 0.073 ^{ab}	25.0 ± 3.5 ^{ab}	310.7 ± 42.6 ^{ab}	923.3 ± 187.3 ^{ab}	58.72 ± 7.62 ^{ab}	345.6 ± 76.2 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$

者的诊断进行重新分级,可提高 NT-proBNP^[12]的诊断价值,并在心衰的预后评价方面具有重要意义,GDF-15 升高提示心衰预后不良。

Monteiro 等^[13]的研究结果表明,CA125 水平是预测心衰患者死亡的独立危险因素。CA125 升高的机制目前仍不明确,心功能严重损害时 CA125 产生的部位也未明确。有研究显示,CHF 患者的血浆 CA125 和 BNP 均较无 CHF 组升高,且与心功能分级严重程度相关;经治疗好转后患者的 CA125 和 BNP 水平均降低,治疗无效患者的 CA125 和 BNP 水平则持续严重升高,故检测 CHF 患者的 CA125 和 BNP 水平有助于心功能分级、临床预后判断^[14]。

本研究采用经验方宣导泻肺饮以宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水治疗三焦壅塞痰瘀水停型 CHF。结果显示:两组治疗后 6MWT、NT-proBNP、CA125、GDF-15、NYHA 心功能分级、LVEF、FS 均较治疗前有所改善,说明两组在改善 CHF 的临床症状、心功能等方面均有疗效;而且中西医结合治疗组治疗后 6MWT、LVEF、FS、NT-proBNP、CA125、GDF-15 的改善程度优于对照组,显示宣导泻肺饮联合西医治疗三焦壅塞痰瘀水停型 CHF 在改善临床症状与心功能疗效等方面有明显的促进作用。提示我们,西医治疗心衰主要采用缓解临床症状的方法;而中西医结合治疗则可表现出良好的疗效^[15-16]。

本研究发现,NT-proBNP、GDF-15、CA125 水平和 6MWT 均可用于心衰的疗效判定;联合检测血清 GDF-15、CA125 和 NT-proBNP 可能更有助于心衰的早期诊断和危险分层,有助于筛选出猝死高危人群。血清 GDF-15、CA125 水平与 NT-proBNP 呈正相关,与左心室射血分数呈负相关,提示联合检查 GDF-15、CA125 与 NT-proBNP 可作为心衰的预测指标,可以提高临床诊断的敏感度和特异度,三者联合检测提高了诊断准确性。但本研究由于样本量偏小,GDF-15、CA125 与 NT-proBNP 及心功能的相关性有待于进一步的大规模临床实验来明确。

综上所述,本研究结果表明,宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水方宣导泻肺饮联合西药治疗心衰患者可以明显改善其心功能和中医症状,增加 6MWT,降低血浆 NT-proBNP、CA125 和 GDF-15 水平。说明

宣导三焦、泻肺豁痰、活血利水方宣导泻肺饮配合西药治疗 CHF 较单纯西药治疗有明显优势,值得临床进一步推广。

参考文献

- [1] 王琴,杨祥坤.宣导泻肺饮治疗充血性心力衰竭的临床疗效研究[J].中华中医药学刊,2011,29(4):870-872.
- [2] Dinh W, Futh R, Lankisch M, et al. Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? [J]. Arq Bras Cardiol, 2011, 97(1): 65-75.
- [3] D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(10): 1805-1811.
- [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.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): 98-122.
- [5] 郑筱萸.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.
- [6] 姜平,李冰,刘艳,等.益气养阴和化痰利水中药治疗糖尿病合并冠心病慢性心功能不全老年患者 32 例[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(3):178.
- [7] 于心亚,刘朝中,王俊华,等.急诊冠状动脉介入治疗对急性心肌梗死患者脑钠肽水平的影响[J].中华危重病急救医学, 2008, 20(4): 204-206.
- [8] 刘健,马金萍,黄娇红,等.指南对老年慢性充血性心力衰竭住院患者药物治疗的影响[J].中华危重病急救医学, 2010, 22(10): 606-609.
- [9] 张晶,傅向华,樊欣娜,等.急性前壁心肌梗死伴心力衰竭患者急诊经皮冠状动脉介入治疗围手术期应用重组人 B 型钠尿肽的心肾保护效应[J].中华危重病急救医学, 2010, 22(11): 669-673.
- [10] 王金高,孔德全,黄妍,等.心肺复苏中心肌损伤及心肌梗死的诊断与鉴别[J].中华危重病急救医学, 2009, 21(6): 333-336.
- [11] Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside [J]. Biomarkers, 2011, 16(6): 466-475.
- [12] Baessler A, Strack C, Rousseva E, et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(11): 1240-1248.
- [13] Monteiro S, Franco F, Costa S, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients [J]. Int J Cardiol, 2010, 140(1): 115-118.
- [14] 张勇,唐海沁,李瑾.老年慢性心力衰竭患者血浆 B 型利钠肽与糖类抗原 125 水平的变化[J].中华老年医学杂志, 2013, 32(5): 473-475.
- [15] 杨国栋,张玉峰,雷廷槐.心衰宁治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志, 2000, 7(2): 86-88.
- [16] 谢培怡,李晓玲,许琳,等.益气活血利水法对心力衰竭患者脑钠肽及超敏 C-反应蛋白的影响[J].中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 280-283.

(收稿日期:2015-07-30)

(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