

益心汤治疗舒张性心力衰竭患者的临床观察

孙怡春 朱立峰 冯春林 范兴良 张晓嫣

(上海市长宁区天山中医医院内科, 上海 200051)

【摘要】 目的 观察益心汤治疗舒张性心力衰竭(DHF)的临床疗效。方法 采用前瞻性随机对照临床研究方法,选择上海市长宁区天山中医医院 2012 年 12 月至 2015 年 11 月收治的 80 例气虚阳衰,水瘀内停型 DHF 患者,按随机数字表法分为观察组和对照组(每组 40 例)。对照组采用常规西药治疗;观察组在对照组基础上联合应用中药益心汤,共治疗 4 周。分别于治疗前和治疗 4 周观察患者的中医证候积分,检测 N-末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平;随访 6 个月观察心衰的复发率,比较两组各观察指标及 NT-proBNP 的改善情况。结果 最终共 76 例患者完成临床研究,其中观察组 39 例,对照组 37 例。两组均可明显改善 DHF 患者的中医证候积分(分:观察组为 9.23 ± 4.77 比 26.28 ± 6.17 ,对照组为 11.79 ± 5.12 比 25.51 ± 6.02 ,均 $P < 0.05$)、心功能指标 NT-proBNP($\mu\text{g/L}$:观察组为 $1\ 068.89 \pm 1\ 048.59$ 比 $3\ 261.51 \pm 1\ 560.90$,对照组为 $1\ 675.54 \pm 1\ 331.71$ 比 $3\ 073.11 \pm 1\ 495.48$,均 $P < 0.05$),治疗结束时,观察组有效率明显高于对照组[89.74% ($35/39$) 比 72.97% ($27/37$), $P < 0.05$]。随访 6 个月时观察组 5 例复发,复发率为 14.29% ;对照组复发 11 例,其中 1 例为心源性猝死,复发率为 40.74% ,差异具有统计学意义($P = 0.019$)。结论 西药常规治疗同时联合使用中药益心汤治疗 DHF,疗效优于单纯西药治疗,且复发率较低。

【关键词】 益心汤; 气虚阳衰; 水瘀内停型; 慢性舒张性心力衰竭; N-末端 B 型钠尿肽前体

Clinical observation on using Yixin decoction to treat diastolic heart failure Sun Yichun, Zhu Lifeng, Feng Chunlin, Fan Xingliang, Zhang Xiaoyan. Department of Internal Medicine, Tianshan Chinese Medicine Hospital in Changning District, Shanghai 200051, China

Corresponding author: Fan Xingliang, Email: 1212fxl@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effects of using Yixin decoction to treat diastolic heart failure (DHF). **Methods** A prospective randomized controlled clinical study was conducted, 80 patients suffering from DHF accompanied by deficiency of vital energy and yang as well as fluid stasis and stagnation admitted to Tianshan Chinese Medicine (TCM) Hospital in Changning District of Shanghai from December 2012 to November 2015 were enrolled, and they were randomly divided into observation group and control group (each group, 40 patients). The patients in control group were given conventional western medicine, while the patients in observation group besides the conventional western medicine treatment, they were additionally given Yixin decoction for 4 weeks. Before treatment as well as 4 weeks after treatment, the integral of physical signs of TCM syndrome were observed, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide prohormone (NT-proBNP) was detected. After 6 months of follow-up, the recurrence rate of heart failure was observed, the indexes recorded in two groups and the improvement of NT-proBNP were analyzed and compared in the two groups. **Results** Finally, there were only 76 patients having accomplished the clinical research, including 39 patients in observation group and 37 patients in control group. The integral of physical signs of TCM syndrome (observation group: 9.23 ± 4.77 vs. 26.28 ± 6.17 , control group: 11.79 ± 5.12 vs. 25.51 ± 6.02 , both $P < 0.05$), NT-proBNP ($\mu\text{g/L}$: observation group was $1\ 068.89 \pm 1\ 048.59$ vs. $3\ 261.51 \pm 1\ 560.90$, control group was $1\ 675.54 \pm 1\ 331.71$ vs. $3\ 073.11 \pm 1\ 495.48$, all $P < 0.05$) were all obviously improved in two groups ($P < 0.05$). At the end of treatment, the effective rate of observation group was obviously higher than that of control group [89.74% ($35/39$) vs. 72.97% ($27/37$), $P < 0.05$]. In the 6 months of follow-up, there were 5 cases having recurrence in observation group, the rate being 14.29% , and at the same time recurrence occurred in 11 cases in control group, consisting one case of sudden cardiac death, the rate being 40.74% , the difference being statistically significant ($P = 0.019$). **Conclusions** The curative effect of using Yixin decoction combined with conventional western medicine to treat DHF is better than using conventional western medicine alone and the recurrence rate in the combined group is relatively lower.

【Key words】 Yixin decoction; Deficiency of vital energy and yang; Fluid stasis and stagnation; Chronic diastolic heart failure; N-terminal pro-brain natriuretic peptide prohormone

慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病发展的最终阶段,尽管目前药物治疗已取得了很大的进展,但病死率仍很高。流行病学调查表明,全世界 CHF 的发病率约为 2%,而我国患者就达到了 360

万,且患病情况随年龄增加而升高,这部分人群的 2 年病死率为 37%,5 年病死率达 67%^[1]。舒张性心力衰竭(DHF)是部分 CHF 患者的左室射血分数(LVEF)在正常范围或仅轻度降低,其主要病理生理机制为左室舒张功能异常,以老年人特别是女性居多,约占患病人数的 40%~71%^[2],已成为临床亟待解决的问题。老年是 LVEF ≥ 0.50 CHF 患者

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.008

基金项目:上海市长宁区卫生和计划生育委员会科研项目(20124ZY04001)

通讯作者:范兴良,Email:1212fxl@163.com

的独立危险因素,收缩期高血压、心肌肥厚、心室内流阻力增加、急性心肌缺血及心肌纤维化等均导致心室内流阻力增加和舒张受限,这些原因均可导致患者舒张性功能不全^[3]。N-末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)在血浆中清除较慢,可累积较高浓度,因此能更灵敏地反映心脏的状态和变化,临床上应用广泛。NT-proBNP 对心衰的诊断具有良好的排除意义,同时也是判断预后独立而最敏感的指标^[4]。目前治疗 DHF 的主要方法是针对病因和去除诱因;减轻肺和全身静脉充血的心力衰竭(心衰)症状,逆转左心室肥厚,改善舒张功能,但疗效不甚满意,尤其是远期疗效。近年来,中医治疗 DHF 取得了较为满意的疗效。中药益心汤是临床上治疗 CHF 总结的经验方,已作为本院的协定处方而广泛应用于临床,临床研究表明,中药益心汤不仅对慢性收缩性心衰疗效良好^[5],也能明显改善 DHF 患者的临床症状、体征,降低血浆 NT-proBNP,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用前瞻性、随机、对照临床研究方法,选择 2012 年 12 月至 2015 年 11 月上海市长宁区天山中医医院内科住院的 80 例中医辨证属气虚阳衰、水瘀内停型 DHF 患者。鉴于中药汤剂的局限性及本院条件限制,故本研究不采用盲法。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[6]:① 有典型心衰的症状和体征;② LVEF 正常(≥ 0.50),左心腔大小可以正常;③ 超声心动图显示左室舒张功能异常,无心脏瓣膜疾病,并可明确心包疾病、肥厚型心肌病、限制型(浸润性)心肌病等。

1.2.2 中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[7],结合本院优势病种 CHF 诊疗方案,证属心气不足、心阳虚衰、水饮内停、瘀血阻络型,即气虚阳衰、水瘀内停型。主症:心悸不宁,胸闷不适,动则气短,夜不能平卧,畏寒肢冷,下肢浮肿;次症:疲乏无力,脘腹痞满,纳呆腹胀,小便短少;舌淡或暗,或有瘀斑;脉沉细或虚无力。主症符合 3 项,次症符合 2 项即可诊断。

1.3 病例纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准:符合 DHF 西医诊断标准;中医辨证属气虚阳衰、水瘀内停型;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 II ~ IV 级;年龄 45 ~ 80 岁;患者知情同意,自愿参加试验观察。

1.3.2 排除标准:无法或不愿服用中药者;合并有

肝、肾功能异常者;明确为心脏瓣膜疾病、心包疾病者;对本药任何成分过敏或过敏体质者。

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

1.5 研究分组及治疗方法:将患者按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 40 例。

1.5.1 对照组:按《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[8]给予基础治疗,并积极治疗原发病,消除诱因,如无禁忌均服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),无法耐受改服血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、利尿剂、扩血管药、硝酸酯类药物等,疗程为 4 周。

1.5.2 观察组:在对照组常规治疗基础上,同时服用本院协定方益心汤(组成:炙黄芪 30 g、党参 15 g、桂枝 15 g、炙甘草 12 g、白术 15 g、茯苓 15 g、泽泻 15 g、泽兰 15 g、郁金 15 g、葶苈子 30 g、当归 15 g、枳壳 12 g、全瓜蒌 15 g),由本院中药制剂室水煎浓缩为每剂 2 袋,每袋 150 mL,每次 1 袋,每日 2 次口服,4 周为 1 个疗程。

1.6 观察指标及方法

1.6.1 主要观测指标:血浆 NT-proBNP 水平。两组患者分别于入组后次日晨和治疗 4 周时取静脉血 2 mL,加入乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管中,采用化学免疫分析法检测血 NT-proBNP 水平。

1.6.2 次要观测指标:两组心功能〔纽约心脏病协会(NYHA)分级〕和中医主要证候积分。随访 6 个月,主要观察 DHF 复发率(以患者 NYHA 恶化 ≥ 1 级为复发标准)。

1.6.3 安全性:观察两组治疗前后肝肾功能指标,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和肌酐(SCr)和尿素氮(BUN)。

1.7 疗效判定标准:中医证候评价参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]。显效为心功能较治疗前改善 2 级或恢复至正常,主要症状消失,症状积分减少 $\geq 70\%$;有效为心功能改善 1 级,主要症状改善,症状积分减少 $\geq 30\%$;无效为心功能降低 ≥ 1 级或与治疗前相同,症状积分减少 $< 30\%$ 。

1.8 统计学方法:使用 SPSS 11.5 统计软件处理数据,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计量资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例完成情况及基线资料比较:共入组 80 例患者,观察组与对照组每组 40 例,其中观察组脱落

表 1 两组 DHF 患者入组时基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	病因(例)		心功能分级(例)			LVEF
		男性	女性			冠心病	高血压	II级	III级	IV级	
观察组	39	15	24	73.00 ± 5.11	2.93 ± 2.71	24	15	7	24	8	0.62 ± 0.06
对照组	37	17	20	71.21 ± 7.46	2.88 ± 2.22	23	14	7	23	7	0.64 ± 0.06

1 例(为合并肺部感染死亡),对照组脱落 3 例(1 例为急性胆囊炎退出, 1 例为急性肠梗阻退出, 1 例因合并肺部感染死亡),最终共 76 例患者完成临床研究,其中观察组 39 例,对照组 37 例。两组性别、年龄、病程、病因、心功能分级、LVEF、NT-proBNP 等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),有可比性。

2.2 两组治疗前后中医证候积分和 NT-proBNP 水平比较(表 2): 治疗后两组患者中医证候积分和 NT-proBNP 均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组的降低程度较对照组更显著($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分、NT-proBNP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	时间	证候积分 (分)	NT-proBNP ($\mu\text{g/L}$)
观察组	39	治疗前	26.28 ± 6.17	3 201.51 ± 1 560.90
	39	治疗后	9.23 ± 4.77 ^{ab}	1 068.89 ± 1 048.59 ^{ab}
对照组	37	治疗前	25.51 ± 6.02	3 073.11 ± 1 495.48
	37	治疗后	11.79 ± 5.12 ^a	1 675.54 ± 1 331.71 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 两组患者临床疗效比较(表 3): 治疗结束时,观察组总有效率明显高于对照组差异有统计学意义($Z = 1.968, P = 0.044$)。

表 3 两组患者临床疗效比较

组别	例数(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组	39	8	27	4	89.74
对照组	37	4	23	10	72.97

2.4 两组复发情况比较(表 4): 对两组有效病例进行 6 个月随访(观察组 35 例,对照组 27 例),观察组复发率明显低于对照组($\chi^2 = 5.482, P = 0.019$)。复发病例均按临床规范进行治疗。

表 4 两组患者复发情况比较

组别	例数(例)	有效(例)	复发(例)	复发率(%)
观察组	39	35	5	14.29
对照组	37	27	11	40.74

2.5 两组安全性指标比较(表 5): 两组均无明显不

良反应发生,治疗后 ALT、AST、SCr 和 BUN 与治疗前比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

DHF 是一组以具有心衰症状和体征,射血分数保留,而心室舒张期心肌松弛性和顺应性降低为特征的临床综合征^[9]。由于左心室舒张期主动松弛能力受损和心肌的顺应性下降,左心室在舒张期的充盈受损而使每搏量减少,左心室舒张末期压增高而发生心衰。DHF 可单独存在,也可与收缩功能障碍同时出现。多见于有高血压、糖尿病、肥胖、房颤等。虽预后优于收缩性心衰,但若不及时干预诊治,病情进一步发展,将严重影响患者的生存质量,甚至危及生命。而心衰的发生发展与神经-内分泌系统过度激活密切相关,有研究显示,血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平对心衰患者的诊断、病情判断及预后均有重要预测价值^[10]。心室肌细胞受压后可释放 NT-proBNP,因此其更能客观地反映心功能的变化,并且半衰期较长约为 2 h,而脑利钠肽的半衰期仅 20 min,且易受许多因素干扰,目前临床上 NT-proBNP 已经取代脑利钠肽作为心力衰竭诊断及预后判断的指标^[11]。

中医对 DHF 的认识包含在对心衰的认识当中,从证候学角度中医将心衰归属于“心悸”、“怔忡”、“喘证”、“心水”等范畴。中医认为心衰的发生机制是心脏本脏的气、血、阴、阳虚损,其鼓动血脉运行无力,从而使血脉瘀阻,痰、瘀、水互结,乃本虚标实之证,本虚是心之阴阳气血不足,标实是血瘀、痰饮、水停^[12]。本病虽病位在心,但与脾、肺、肾的关系甚为密切。心脏推动血脉运行之功能离不开肺的宣发,脾的传输,肾的温煦气化,正如邓铁涛“五脏皆致心衰,非独心也”^[13]。

益心汤是本院治疗 CHF 的协定方,方中党参、黄芪为君药,有补气、升阳、健脾、养心、利水的功效;白术、茯苓、桂枝、炙甘草为君药,有益心气、通心阳

表 5 两组安全性指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	ALT(U/L)		AST(U/L)		SCr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	22.30 ± 18.23	25.48 ± 19.91	25.46 ± 13.41	28.48 ± 18.28	84.48 ± 42.86	84.18 ± 40.74	8.51 ± 5.06	8.98 ± 7.25
对照组	37	16.97 ± 8.39	19.19 ± 9.88	23.76 ± 9.07	26.57 ± 11.73	76.17 ± 30.37	77.61 ± 27.47	6.42 ± 2.55	6.72 ± 2.92

的作用;泽兰、瓜蒌、郁金、当归为佐药,有宽胸利气、活瘀通络的功效;泽泻、葶苈子、枳壳为使药,有利水消肿的功效。诸药配伍共奏补益心气、温通心阳、活瘀利水之功效,其具有养心、健脾、温肾、益肺作用。有研究证明,党参、黄芪均能够抑制心肌细胞内磷酸二酯酶活性,使 cAMP 浓度增高而起到强心作用;葶苈子具有强心作用,并能提高肾小球滤过率,促进肾血流量增加而起到利尿作用^[14]。

本课题组前期的研究结果表明,益心汤可明显改善慢性收缩性心功能不全心衰患者的血浆 NT-ProBNP 水平及心功能分级^[5,15]。

从西医学角度分析, DHF 和收缩性心衰的发病机制及治疗措施均有所区别,但中医学认为二者病因病机相同,依据“异病同治”的原则,二者治则相同,故设计本研究,旨在探索治疗 DHF 的有效方药,以进一步提高 DHF 患者的生活质量,改善预后。

本研究结果表明,在西药常规治疗基础上联合应用中药益心汤治疗 DHF 具有较好疗效,使患者的中医证候积分、心功能分级、NT-proBNP 及总的临床疗效均有明显改善,总有效率较对照组明显提高,患者的复发率和再住院率较对照组明显降低,安全性好,用药过程中并未发现明显不良反应。

综上所述,在西药常规治疗基础上联合应用中药益心汤治疗 DHF 具有良好的临床疗效和较低的

复发率,无明显不良反应发生。

参考文献

[1] 刘毅,张萱,王青.慢性心力衰竭患者血清 BNP、MMP-9、IL-6 检测的临床价值[J].实用检验医师杂志,2013,5(3):160-163.
 [2] 解玉水,吴士尧, Yu-shui X,等.舒张性心力衰竭的研究进展[J].国际心血管病杂志,2009,36(5):277-280.
 [3] 詹红, Hung-fat T,曹晶茗,等.心房颤动对慢性心力衰竭伴左室射血分数 ≥ 0.50 患者预后的临床研究[J].中华危重病急救医学,2008,20(4):200-203.
 [4] 黄燕,胡盛寿.心脏移植术后 B 型利钠肽/N 末端 B 型利钠肽原升高的临床意义[J/CD].实用器官移植电子杂志,2013,1(3):180-184.
 [5] 范兴良,薛文海,李晓琦,等.益心汤治疗慢性收缩性心力衰竭临床观察[J].时珍国医国药,2013,24(3):673-674.
 [6] 佚名.内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2013:197.
 [7] 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.
 [8] 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.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
 [9] Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function [J]. Circulation, 2002, 105(11):1387-1393.
 [10] 汪芳,王莉,边文彦,等.慢性心力衰竭急性发作患者 N 端前脑钠素水平的变化[J].中华危重病急救医学,2006,18(4):195-198.
 [11] 李旭升,郭长城,姜巧丽,等.降钙素原及超敏 C-反应蛋白和 N-端脑利钠肽前体在慢性心力衰竭诊断中的应用价值[J].实用检验医师杂志,2015,7(4):229-232.
 [12] 刘莉,樊蓉,刘定辉.细胞黏附因子与慢性心力衰竭关系的相关研究进展[J].中医药信息,2007,24(2):10-12.
 [13] 葛鸿庆,赵梁,郝李敏.邓铁涛教授从脾论治慢性充血性心力衰竭之经验[J].上海中医药杂志,2002,36(4):9-10.
 [14] 孙伯青.益气活血法治疗充血性心力衰竭的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):44-47.
 [15] 薛文海,孙怡春,尹立俊,等.中西医结合治疗慢性心功能不全 30 例临床研究[J].江苏中医药,2012,44(6):30-31.

(收稿日期:2016-06-17)

(本文编辑:邸美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对运用统计学方法的有关要求

- 1 统计学符号:按 GB 3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。
- 2 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。例如:调查设计分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施、受试对象的纳入和剔除标准等,并提供临床试验注册机构的名称和注册号。主要做法应围绕重复、随机、对照、均衡 4 个基本原则概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
- 3 资料的表达与描述:用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表达近似服从正态分布的定量资料,用中位数(四分位数间距或四分位数) [$M(Q_n)$ 或 $M(Q_l, Q_v)$] 表达呈偏态分布的定量资料。用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚。用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。
- 4 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析。对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
- 5 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应对对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 共 3 种表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。