

仲景温阳法辨证论治慢性心力衰竭的临床研究

陈婷 祝小芬 常征利 胡建华

324000 浙江衢州, 衢州市柯城区人民医院心内科

通讯作者: 陈婷, Email: kcqrmmy@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.007

【摘要】 目的 观察仲景温阳法辨证论治慢性心力衰竭(CHF)的临床疗效。方法 选择2016年4月至2017年10月衢州市柯城区人民医院门诊及住院的心肾阳虚型CHF患者62例,按治疗方法不同将患者分为西医治疗组和中西医结合治疗组,每组31例。西医治疗组按CHF常规方案治疗,中西医结合治疗组在常规治疗基础上联合仲景温阳方(熟附片20g、桂枝20g、黄芪30g、党参15g、炙甘草10g、茯苓20g、白术15g、丹参20g、白芍15g、麦冬15g、生姜10g、大枣10g水煎服)每日1次,两组疗程均为8周。观察两组患者治疗前后美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、中医证候积分、明尼苏达心力衰竭生存质量量表(MLHFQ)评分及心脏超声心功能指标的变化;检测血浆N末端钠尿肽前体(NT-proBNP)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(ALD)水平;并记录相关安全性指标(血、尿、粪常规和肝肾功能等)及不良反应发生率。**结果** 中西医结合治疗组治疗后总有效率明显高于西医治疗组[87.10%(27/31)比64.52%(20/31), $P < 0.05$]。两组治疗后中医证候积分、MLHFQ评分、血浆NT-proBNP、AngⅡ、ALD、hs-CRP水平均较治疗前降低,左室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)、心排血量(CO)均较治疗前升高,且中西医结合治疗组中医证候积分、MLHFQ评分、LVEF、SV、ALD、hs-CRP的改善程度明显优于西医治疗组[中医证候积分(分): 9.16 ± 2.66 比 10.97 ± 3.30 , MLHFQ评分(分): 38.00 ± 8.45 比 43.16 ± 8.26 , LVEF: 0.57 ± 0.07 比 0.53 ± 0.09 , SV(L/min): 58.29 ± 6.93 比 54.16 ± 7.78 , ALD(ng/L): 86.26 ± 28.00 比 102.74 ± 35.41 , hs-CRP(mg/L): 6.71 ± 3.59 比 8.58 ± 3.59 , 均 $P < 0.05$];两组治疗后CO和血浆NT-proBNP、AngⅡ比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);中西医结合治疗组和西医治疗组不良反应发生率比较差异无统计学意义[6.67%(2/31)比3.23%(1/31), $P > 0.05$]。**结论** 仲景温阳法可以显著改善心肾阳虚证CHF患者心功能,减轻临床症状,提高患者生活质量,其作用机制可能是通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),减轻体内炎症反应两条关键途径起到治疗CHF作用的。

【关键词】 温阳法; 慢性心力衰竭; 辨证论治

基金项目:浙江省衢州市指导性科技计划项目(2016134)

Clinical research of patients with chronic heart failure treated according to syndrome differentiation and Zhongjing's warming yang method

Chen Ting, Zhu Xiaofen, Chang Zhengli, Hu Jianhua

Department of Cardiology, Quzhou City Kecheng Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang, China

Corresponding author: Chen Ting, Email: kcqrmmy@sohu.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of traditional Chinese medicine (TCM) treatment according to differentiation of syndrome and Zhongjing's warming yang method for patients with chronic heart failure(CHF). **Methods** Sixty-two patients of CHF with deficiency of the heart-yang and kidney-yang admitted to outpatient and inpatient of Quzhou City Kecheng Hospital from April 2016 to October 2017. According to different treatment methods, the patients were divided into western medicine treatment group (western group) and integrated traditional Chinese and western medicine treatment group (combined group), 31 cases in each group. The western group was given routine treatments, while the combined group, besides the routine therapy, additionally Zhongjing's warming yang recipe was given (ingredients of the recipe: processed sliced radix aconiti lateralis 20 g, cassia twig 20 g, astragalus membranaceus 30 g, codonopsis pilosula 15 g, glycyrrhiza 10 g, poria cocos 20 g, atractylodes 15 g, the root of red-rooted salvia 20 g, radix paeoniae alba 15 g, radix ophiopogonis 15 g, ginger 10 g, jujube 10 g, decocted in water), one dose each day, the two groups were treated for 8 weeks. The changes of cardiac functional grading of New York Heart Association (NYHA), TCM syndrome scores, Minnesota living heart failure quality questionnaire (MLHFQ) scores and echocardiography were recorded respectively for each patient before and after the treatments in both groups; N-terminal pro-hormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), angiotensin (AngⅡ) and aldosterone (ALD) were detected by immunofluorescence, as well as the security indicators (blood, urine and excrement, liver and kidney functions), and incidence of adverse events were recorded. **Results** The total effective rate of the combined group was higher than that of the western group [87.10% (27/31) vs. 64.52% (20/31), $P < 0.05$]. After treatment, the TCM syndrome scores, MLHFQ scores, the levels of plasma NT-proBNP, AngⅡ, ALD and hs-CRP were significantly lower than those before treatment in both groups; on the contrary, the levels of left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV) and cardiac output (CO) were higher than those before treatment, and in addition, the improvement degrees of TCM syndrome scores, MLHFQ scores, the levels of LVEF, SV, ALD and hs-CRP in the combined group were significantly better compared to the western group [TCM syndrome scores: 9.16 ± 2.66 vs. 10.97 ± 3.30 , MLHFQ scores: 38.00 ± 8.45 vs. 43.16 ± 8.26 , LVEF: 0.57 ± 0.07 vs. 0.53 ± 0.09 , SV (L/min): 58.29 ± 6.93 vs. 54.16 ± 7.78 , ALD (ng/L): 86.26 ± 28.00 vs. 102.74 ± 35.41 , hs-CRP (mg/L): 6.71 ± 3.59 vs. 8.58 ± 3.59 , all $P < 0.05$]; besides, there were no statistical significant differences among the levels of CO, plasma NT-proBNP and AngⅡ after treatment in both groups

(all $P > 0.05$). Meanwhile, there was no statistical significant difference in the incidence of adverse events between the two groups [6.67% (2/31) vs. 3.23% (1/31), $P > 0.05$]. **Conclusion** Zhongjing's warming yang method was effective in improving the patients' heart function, clinical symptoms and the quality of life, the mechanism might be related to the two key pathways, blockade of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and alleviation of inflammatory response in the body, playing a role for treatment of CHF.

【Key words】 Warming yang; Chronic heart failure; Treatment according to syndrome differentiation
Fund program: Guiding Science and Technology Project of Quzhou in Zhejiang Province(2016134)

慢性心力衰竭(CHF)是各种器质性心脏病的终末阶段,主要临床特征是肺循环和(或)体循环静脉淤血,是目前最重要的慢性心血管疾病^[1]。中医学巨著《伤寒论》奠定了中医辨证论治及理、法、方、药的理论基础,其所载诸方,药精效宏,至今对临床仍有较高的指导价值,温阳法贯穿全书。笔者细研经典,灵活运用经典仲景温阳法辨证论治心力衰竭(心衰)效果显著,现报告如下。

1 资料及方法

1.1 研究对象的选择:选择 2016 年 4 月至 2017 年 10 月本院门诊及住院的心肾阳虚型 CHF 患者 62 例。

1.1.1 纳入标准:① 西医参照 2016 年欧洲心脏病学会急性心衰和 CHF 诊断及治疗指南^[2]中 CHF 诊断标准,有明确器质性心脏病,按照美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级属于 II ~ III 级的轻、中度心衰患者;② 中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3],中医辨证属心肾阳虚证,症见:心悸、气短乏力、动则气喘、身寒肢冷、尿少水肿、腹胀便溏、面色灰青、舌淡胖有齿痕、脉沉细或迟;③ 年龄 18 ~ 75 岁;④ 患者知晓本试验研究目的并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准:① NYHA 心功能分级 IV 级或心衰是由其他器官如肝、肺、肾等功能衰竭导致的;② 合并严重肝、肾、内分泌及血液系统疾病或严重感染;③ 有精神疾病或不愿意合作;④ 妊娠或哺乳期妇女;⑤ 过敏体质或对本研究用药过敏;⑥ 存在增加病死率的因素,如心源性休克、高血压危象、恶性心律失常、高度房室传导阻滞、梗阻型心肌病、心脏瓣膜病、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,取得患者或家属的知情

同意。

1.2 分组及一般资料:按治疗方法不同将患者分为西医治疗组和中西医结合治疗组,每组 31 例。两组性别、年龄、病程和原发病、不同心功能分级患者数等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 西医治疗组:给予西医常规治疗,包括积极治疗原发病,如降压、降糖、降血脂、抗血小板聚集等,同时口服盐酸贝那普利 10 mg,每日 1 次;酒石酸美托洛尔 25 mg,每日 2 次;螺内酯 20 mg,每日 1 次;必要时根据病情应用硝酸酯类药物、抗心律失常药物或加大利尿剂用量等,但不得使用其他与治疗心衰相关的药物及中药制剂。疗程为 8 周。

1.3.2 中西医结合治疗组:在西医治疗组基础上给予仲景温阳方化裁(熟附片 20 g、桂枝 20 g、黄芪 30 g、党参 15 g、炙甘草 10 g、茯苓 20 g、白术 15 g、丹参 20 g、白芍 15 g、麦冬 15 g、生姜 10 g、大枣 10 g),水煎服,每日 1 次。疗程为 8 周。

1.4 观测指标

1.4.1 心功能评定:按照 NYHA 心功能分级评定患者治疗前后的心功能。

1.4.2 中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]心肾阳虚型自拟中医证候积分量表,主要临床症状包括心悸、胸闷气短、倦怠乏力、尿少水肿、形寒肢冷、腹胀便溏、咳嗽咳痰等,按症状无、轻、中、重分别记为 0、1、2、3 分。

1.4.3 生活质量评定:采用明尼苏达心衰生存质量量表(MLHFQ),于治疗前后对两组患者进行问卷调查,共 21 个问题,分值越低代表生活质量越好。

1.4.4 超声心动图检查:采用超声心动图检测患者左室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)、心排血量

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)		病程(年)		原发病(例)			心功分级(例)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	冠心病	高心病	心肌病	II级	III级
西医治疗组	31	15	16	42 ~ 73	57.15 ± 7.12	2 ~ 6	3.54 ± 1.93	17	9	5	14	17
中西医结合治疗组	31	17	14	38 ~ 72	55.82 ± 6.78	1 ~ 7	3.16 ± 2.51	16	11	4	17	14

注:冠心病为冠状动脉粥样硬化性心脏病;高心病为高血压性心脏病

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分、LVEF、SV、CO、MLHFQ 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	中医证候积分(分)	LVEF	SV(L/min)	CO(mL)	MLHFQ 评分(分)
西医治疗组	治疗前	31	14.81±2.66	0.48±0.09	44.03±5.88	3.37±0.83	65.39±15.28
	治疗后	31	10.97±3.30 ^a	0.53±0.09 ^a	54.16±7.78 ^a	4.41±0.62 ^a	43.16±8.26 ^a
中西医结合治疗组	治疗前	31	15.19±3.04	0.49±0.08	45.74±5.69	3.63±0.57	70.81±13.87
	治疗后	31	9.16±2.66 ^{ab}	0.57±0.07 ^{ab}	58.29±6.93 ^{ab}	4.39±0.80 ^a	38.00±8.45 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与西医治疗组治疗后比较,^b $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后 NT-proBNP、Ang II、ALD、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	NT-proBNP(ng/L)	Ang II(ng/L)	ALD(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
西医治疗组	治疗前	31	391.16±183.29	138.65±39.25	128.26±45.72	10.13±4.40
	治疗后	31	280.39±154.92 ^a	84.90±24.29 ^a	102.74±35.41 ^a	8.58±3.59
中西医结合治疗组	治疗前	31	422.23±233.90	131.35±36.04	118.81±37.13	11.35±5.05
	治疗后	31	258.87±150.35 ^a	75.61±22.20 ^a	86.26±28.00 ^{ab}	6.71±3.59 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与西医治疗组治疗后比较,^b $P<0.05$

(CO),并比较两组治疗前后 LVEF、SV、CO 的差异。

1.4.5 N 末端钠尿肽前体(NT-proBNP)、血管紧张素 II(Ang II)、醛固酮(ALD)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平测定:于治疗前后取患者静脉血分离血浆,测定两组患者血浆 NT-proBNP、Ang II、ALD、hs-CRP 水平。

1.4.6 安全性指标:治疗前后分别记录患者心率、血压、血常规、尿常规、粪常规、心电图、肝功能、肾功能、电解质水平及不良反应等。

1.5 疗效判定标准^[3]:①显效为本次症基本或完全消失,证候积分治疗后为 0 或减少 $\geq 70\%$;②有效为治疗后证候积分减少 $\geq 30\%$;③无效为证候积分治疗后减少 $< 30\%$;④加重为证候积分治疗后大于治疗前。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,符合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;计数资料以例(率)表示,等级资料(即疗效指标)的组间比较采用两独立样本的秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候积分的比较(表 2):与治疗前比较,两组治疗后中医证候积分均降低,且中西医结合治疗组的降低程度较西医治疗组更显著($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后心功能指标 LVEF、SV、CO 及生活质量评定指标 MLHFQ 评分的比较(表 3):两组治疗后 LVEF、SV、CO 均较治疗前明显升高,MLHFQ 评分较治疗前明显降低(均 $P<0.05$),且以中西医结合治疗组的变化较西医治疗组更显著。

2.3 两组患者治疗前后 NT-proBNP、Ang II、ALD、hs-CRP 水平比较(表 3):两组治疗后 NT-proBNP、

Ang II、ALD、hs-CRP 较治疗前降低,且中西医结合治疗组 ALD、hs-CRP 的降低程度较西医治疗组更显著(均 $P<0.05$)。

2.4 两组临床疗效比较(表 4):中西医结合治疗组治疗后总有效率显著高于西医治疗组($P<0.05$)。

表 4 两组临床疗效比较

组别	例数(例)	临床疗效(例)				总有效率(%)
		显效	有效	无效	加重	
西医治疗组	31	7	13	9	2	64.52
中西医结合治疗组	31	12	15	3	1	87.10 ^a

注:与西医治疗组比较,^a $P<0.05$

2.5 安全性评价:两组患者治疗前后血、尿、粪常规和肝肾功能、电解质检查指标均无明显异常。西医治疗组出现 1 例(3.23%)双下肢重度水肿,联用呋塞米后水肿消退;中西医结合治疗组出现 2 例(6.67%)腹泻,持续 2~3 d 后自行停止,故未停药或减量,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

中医学将 CHF 归属于“心水”“喘证”“水肿”等病症,中医学中虽无心衰病名,但早在《黄帝内经》即对心衰有类似记载,《素问·逆调论》云:“夫不得卧,卧则喘者,是水气之客也。”《素问·水热穴论》云:“水病,下为跗肿,上为喘呼,不得卧者,标本俱病也。”唐代孙思邈在《备急千金要方·心脏门》首次提出“心衰”一词:“心衰则伏”。汉代张仲景在《金匮要略》中首创“心水”病名:“心水者,其身重而少气,不得卧,烦而燥,其人阴肿”。《伤寒论》中亦有不少条文记载了心衰之症:“其人叉手自冒心,心下悸,欲得按”“心下悸,头眩,身瞤动,振

振欲擗地”“心中悸而烦”“脉结代,心动悸”等。历代医家论述了心衰的病因病机,概括其基本病机乃心阳虚衰为本,水湿、血瘀为标,其病位在心,且与肺、脾、肾关系密切。心主血脉,多种病因导致心阳不振,无力推动血行,血行不畅则瘀血内生,阳虚不能化气行水则水湿内停。日久瘀水互结,盘踞作祟,更为难治。张仲景在《伤寒论》中提出温阳法辨证论治心衰有关论述和理法方药,其中桂枝甘草汤、真武汤、苓桂术甘汤至今仍被广泛应用于临床。第 64 条:“发汗过多,其人叉手自冒心,心下悸,欲得按者,桂枝甘草汤主之。”第 67 条:“伤寒,若吐若下后,心下逆满,气上冲胸,起则头眩,脉沉紧……苓桂术甘汤主之。”第 82 条和 316 条:“太阳病发汗,汗出不解,其人仍发热,心下悸,头眩,身目瞤动,振振欲擗地者,真武汤主之”或“少阴病,二三日不已,至四五日,腹痛,小便不利,四肢沉重疼痛,自下利者,此为有水气。其人或咳,或小便不利,或下利,或呕者,真武汤主之。”

本研究灵活运用仲景温阳法辨证论治心肾阳虚型心衰的疗效显著。方中桂枝入心助阳,温通血脉,附子温肾壮阳,能通行十二经,助少阴气化共为君;黄芪益气固表,利水消肿,党参补益中气,健脾补肺为臣;佐以炙甘草益气补血而复脉,丹参活血养血,祛瘀通脉,白芍敛阴和营,麦冬养阴润燥,大枣缓急养心,共制附桂刚燥之性,使温阳而不伤阴,益阴而不留邪,体现了“善补阳者,必于阴中求阳,阳得阴助,则生化无穷”;配生姜辛开肺气,散水气,通水道,白术燥湿健脾,补土制水,茯苓淡渗利水,使水饮有所出路;纵观全方,诸药合用,温而不燥,利而不峻,刚柔相济,兼顾心、肺、脾、肾四脏,功擅健脾温肾补肺以济心阳,心阳得助,则温通血脉,化气利水。本研究在常规治疗基础上加用仲景温阳法辨证论治心衰患者后发现,中西医结合治疗组临床疗效更为显著,中医证候积分和 MLHFQ 评分均较西医治疗组降低更明显;两组治疗后 LVEF、SV、CO 均较治疗前提高,血浆 NT-proBNP 水平则较治疗前升高,且中西医结合治疗组 LVEF、SV 升高程度较西医治疗组更甚,说明仲景温阳方可以显著改善心衰患者的心功能,减轻临床症状,提高生活质量。

CHF 是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损所致的临床综合征,发病机制极为复杂,导致 CHF 发展的两个关键过程:一是各类细胞因子引起心肌损伤和坏死等,多项研究表明,CHF 患者血浆炎症因子水平显著升高,且其浓度与

CHF 的程度和临床症状显著相关^[4];二是神经内分泌系统过度激活所致的系统反应,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活起着主要作用。RAAS 中的主要成分肾素、血管紧张素转化酶(ACE)、Ang II 在多项 CHF 研究中均被证实有显著提高,因此,切断这两个关键过程是有效防治 CHF 的途径^[5]。RAAS 的底物血管紧张素(AGT)由肝脏合成,肾小球旁器分泌的肾素将其转化为 Ang I, Ang I 在 ACE 酶的作用下生成 Ang II。在 CHF 时,显著增加的 Ang II 能促使肾上腺皮质大量释放 ALD,导致体内水钠潴留,增加了心脏的前负荷;ALD 还可激活交感神经系统,增加心脏的后负荷,促进心肌重构,与 CHF 的进展有直接关系^[6]。本研究表明,两组患者治疗后血浆 Ang II、ALD 水平均显著降低,中西医结合治疗组 ALD 的下降幅度大于西医治疗组,且中西医结合治疗组 hs-CRP 水平也明显下降,但西医治疗组则无明显改变。提示仲景温阳法可能通过阻断 RAAS、减轻体内炎症反应两条关键途径发挥经方优势,起到治疗心衰,从而改善患者生活质量,延缓 CHF 发展进程的作用,值得我们进一步研究和推广。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病专家委员会.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(3):225-232. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.03.001. Chinese Society of Integrative Medicine Cardiovascular Disease Specialized Committee, Expert Committee of Cardiovascular Medicine of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus of diagnosis and treatment of chronic heart failure by combination of Chinese and western medicine [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2016, 14(3): 225-232. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.03.001.
- [2] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
- [3] 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,2002:80-84. Zheng XY. Clinical guideline of new drugs for traditional Chinese medicine. Beijing: Medicine Science and Technology Press of China, 2002: 80-84.
- [4] Aikawa R, Nagai T, Kudoh S, et al. Integrins play a critical role in mechanical stress-induced p38 MAPK activation [J]. Hypertension, 2002, 39(2): 233-238.
- [5] Yaney CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2013, 128(16): 1810-1852. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
- [6] 连冰,赵发利,富路.醛固酮-甲状旁腺素系统与心力衰竭的研究进展[J].中国医师进修杂志,2015,38(1):71-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2015.01.025. Lian B, Zhao FL, Fu L. Research progress of aldosterone parathyroid hormone system and heart failure [J]. Chin J Postgrad Med, 2015, 38(1): 71-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2015.01.025.

(收稿日期:2018-01-30)