

临床 研究

健心汤对充血性心力衰竭患者血清细胞因子的干预作用

赵海滨¹ 沈承玲² 刘金民¹

摘要 目的:探讨健心汤对充血性心力衰竭(CHF)患者血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、一氧化氮(NO)水平的干预作用。方法:将66例CHF患者随机分为试验组和对照组。对照组采用常规治疗,试验组在常规治疗的基础上加用健心汤。两组疗程均为4周。治疗前后测定TNF- α 、IL-6、NO和心功能的变化。结果:治疗后两组血清TNF- α 、IL-6、NO水平均明显下降,试验组较对照组降低更为显著($P<0.05$)。治疗后两组心功能均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但试验组作用优于对照组。结论:健心汤可能通过调控细胞因子的水平,起到防止和逆转心室重构、改善心功能的作用。

主题词 心力衰竭,充血性/中医药疗法 @ 健心汤 @ 血清细胞因子

20世纪90年代中期以后,学术界已认识到导致心衰发生发展的基本机制是心肌重塑。在初始的心肌损伤后,有各种不同的继发性介导因素直接或间接地作用于心肌,促进心肌重塑继而影响心脏功能。在这些介导因素中,有更多新的证据显示细胞因子可以通过各种各样的机制来调节心血管的功能。本研究旨在观察充血性心力衰竭(CHF)患者不同时期血清细胞因子的改变及益气温阳活血利水中药健心汤对细胞因子网络的干预作用。

1 临床资料

1.1 诊断标准:西医诊断及分级依照Framingham心力衰竭诊断标准^[1]及美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级标准^[2]。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]及《中医证候鉴别诊断学》^[4]而制定心力衰竭心气阳虚、血瘀水停证标准。主症:(1)心悸、气短,动则加重;(2)畏寒肢冷;(3)水肿,腰以下肿甚;(4)舌胖大暗淡、紫暗或有齿痕、瘀斑;(5)脉沉弱、沉弦、弦紧或沉涩。次症:(1)胁下痞块;(2)动则喘甚,甚则喘息不能平卧;(3)咳嗽,痰多稀薄;(4)口唇青紫;(5)尿少或便溏。具备主症(1)、(2)、(3)3项及其他任何1项,即

可确诊。

1.2 纳入及排除标准:临床明确诊断为冠心病、高血压病、扩张型心肌病患者,心功能Ⅰ~Ⅳ级,且符合上述中医证候诊断标准者纳入观察对象。排除病例标准:(1)年龄 <18 岁或 >70 岁;(2)妊娠期或哺乳期女性患者;(3)急性心肌梗塞发生泵衰竭;(4)肝、肾等重要脏器功能衰竭导致的心力衰竭;(5)各种难以纠正的恶性心律失常;(6)血糖未得到有效控制的糖尿病患者;(7)血压未得到有效控制($\geq 160/100$ mmHg)的高血压病患者;(8)住院前已系统使用过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或/和 β 受体阻滞剂者;(9)未满足规定观察期而中断治疗,无法判断疗效或不按规定用药或资料不全者。

1.3 一般资料:符合上述标准共66例,按随机数字表分组法单盲分为试验组和对照组。试验组33例,男性20例,女性13例;年龄29~69岁,平均 51.33 ± 9.58 岁;病程1~9年,平均 4.55 ± 1.99 年;心衰分级:Ⅰ度心衰6例,Ⅱ度心衰15例,Ⅲ度心衰12例;基础疾病:风心病12例,冠心病10例,原发性高血压病8例,其他3例。对照组33例,男性18例,女性15例;年龄34~68岁,平均 54.30 ± 9.87 岁;病程1~9年,平均 4.61 ± 2.19 年;心衰分级:Ⅰ度心衰7例,Ⅱ度心衰13例,Ⅲ度心衰13例;基础疾病:风心病11例,冠心病11例,原发性高血压病9例,其他2例。两组性别、年龄、病程、心衰分级、临床心功能(见表1)、病种等经统计学处理,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 给药方法:对照组采用一般CHF常规治疗^[1],包括卧床休息、低钠饮食、洋地黄、利尿剂、ACEI等,试验组在常规治疗的基础上加用益气温阳活血利水的健心汤。健心汤组成:生黄芪30g,太子参20g,熟附子10g,仙茅10g,红花20g,川芎15g,葶苈子20g,茯苓20g,香附10g,桂枝10g,每日1剂,分两次水煎服。两组疗程均为4周。

2.2 观察指标及方法:受试者于治疗前后均行心脏超声检查,且于治疗前后各抽取肘静脉血10ml,分离血

¹ 北京中医药大学附属东方医院急诊科,北京市丰台区方庄芳星园一区六号(100078)

² 山东中医药大学

收稿日期:2003-04-30;修回日期:2003-07-11

表 1 两组治疗前后心脏超声变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF(%)	Dd(cm)	LA 内径(cm)
试验组 治疗前	33	35.85 $\pm$ 7.19	5.79 $\pm$ 1.05	4.67 $\pm$ 0.63
治疗组 治疗后	33	40.66 $\pm$ 7.43*	5.06 $\pm$ 0.95*	4.15 $\pm$ 0.58*
对照组 治疗前	33	35.76 $\pm$ 8.35	5.75 $\pm$ 0.92	4.69 $\pm$ 0.76
治疗组 治疗后	33	38.10 $\pm$ 8.91	5.60 $\pm$ 0.88	4.48 $\pm$ 0.75

与同组治疗前比较, * $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后 NO、TNF- α 、IL-6 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO(μ mol/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-6(pg/ml)
试验组 治疗前	23	109.02 $\pm$ 46.46	101.85 $\pm$ 35.26	15.91 $\pm$ 6.09
治疗组 治疗后	23	80.20 $\pm$ 23.88**	83.15 $\pm$ 21.61*	11.01 $\pm$ 3.20**
对照组 治疗前	23	99.07 $\pm$ 32.11	97.60 $\pm$ 30.86	12.90 $\pm$ 5.80
治疗组 治疗后	23	75.56 $\pm$ 21.76**	84.72 $\pm$ 30.82	10.19 $\pm$ 3.50

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

清,置于-20℃冰箱内保存待测。血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)测定采用双抗体夹心 ELISA 法, TNF- α 试剂盒由北京邦定生物医学公司提供; IL-6 试剂盒由比利 INNETICS 公司出品。一氧化氮(NO)测定采用硝酸还原酶法,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

2.3 统计学处理:所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 心脏超声检查:治疗前两组间心脏超声显示,左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDV,以左室舒张末内径(Dd)表示)、左房内径(LA)检查差异无显著性($P > 0.05$),治疗后两组间差异有显著性($P < 0.05$)。试验组治疗前后各项指标有显著性差异($P < 0.01$),对照组虽有改变,但差异无显著性意义,详见表 1。

3.2 实验室检查:两组治疗后血清 NO 水平均有降低,但对对照组较试验组降低更为显著($P < 0.05$)。而试验组 TNF- α 、IL-6 治疗后下降显著($P < 0.05$, $P < 0.01$),对照组虽然也有下降,但差异无显著性($P > 0.05$),详见表 2。

4 讨论

CHF 是临床上极为常见的危重症,是多种器质性心脏病患者几乎不可避免的结局。该病属于中医学心悸、水肿、喘证、心痹之范畴,其病机为本虚标实,虚实错杂,本虚贯穿疾病的始终,标实为某一阶段的兼症。心气虚是心衰最基本的病机,由于心气虚而失于推动,久而心阳衰而失于温煦气化,导致血行迟缓而津液停贮,血瘀而水停。方中黄芪、太子参补心气,熟附子、仙

茅温心阳;红花、川芎活血祛瘀,葶苈子、茯苓泻肺利水;桂枝既可温阳以化饮,又可化气以行水;香附调畅气机既防补气之壅滞,又助活血行水。诸药合用,针对心气心阳虚、血瘀水停病机,共奏益气温阳、活血利水之功。

近年来,越来越多的证据表明,细胞因子是 CHF 的病理生理和发病机制中的重要因子。与 CHF 有关的细胞因子主要有 TNF- α 、IL-6,同时 TNF- α 是 IL-6 最强的诱生剂之一。CHF 时,在多种因素刺激下,心肌细胞大量产生 TNF- α mRNA 及表达 TNF- α 。作为一个多效应的细胞因子, TNF- α 参与了心衰恶液质、基因诱导、细胞凋亡、介导心肌抑制、心室重构等过程,由此促进心功能不全的发展。TNF- α 可从多方面发挥其对心肌的负性变力作用, NO 是 TNF- α 负性变力作用的重要介质。CHF 时 TNF- α 通过诱导诱生型一氧化氮合酶(iNOS)表达导致大量 NO 生成,并通过 NO 介导的 cGMP 的增加使肌丝对 $[Ca^{2+}]_i$ 的反应性降低,从而引起对心肌的负性变力效应^[5]。体外实验证实 TNF- α 可刺激 IL-1、IL-6 生成,后者已被证实有明显的致心肌肥厚作用^[6]。TNF- α 通过激活基质金属蛋白酶引起胶原纤维基质的降解以及诱导了心肌细胞凋亡导致心肌细胞数量减少,从而使心肌细胞发生空间结构上的重排^[7]。在调节细胞凋亡的多种因素中, TNF- α 可通过抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)蛋白表达,诱导 iNOS 蛋白表达,促进 NO 生成,诱发心肌细胞的凋亡。同样, IL-6 不仅调节免疫和炎症反应,还能通过刺激其糖蛋白 130 受体亚单位在心肌细胞的表达而介导心肌重构和心功能不全^[8]。

CHF 是多因素联合作用的结果,人们先后用心肾模型、心循环模型,神经体液模型来解释其发病机制。基于此基础上的综合治疗可能是心衰治疗的未来方向, β 受体阻滞剂、ACEI 的成功应用为改善心衰的长期预后做出了重要贡献,但我们已经看到了它们这种作用的局限性,而 TNF- α 、IL-6、NO 对心衰的参与作用已被许多实验不断证实,因此抗 TNF- α 、IL-6 和降低心肌 NO 浓度的综合治疗无疑会对 CHF 患者的预后带来重要的影响。本研究提示,在常规治疗的基础上,加用中药健心汤能够更加有效地降低 CHF 患者血清 TNF- α 、IL-6、NO 浓度,增加左室射血分数,减小左室舒张末期容积和左房内径,改善心室重构,说明旨在益气温阳活血利水的健心汤对包括 TNF- α 、IL-6 在内的细胞因子的有效抑制效应可能是其抗心衰作用的重要机制之一。

(下转第 194 页)

方面取得了可喜成果,展现出较强劲的优势。我们通过长期的临床研究认为,2型糖尿病胰岛素抵抗多见于痰瘀互结者。中医学素有“肥人多痰”、“久病多瘀”之说,而肥胖是2型糖尿病主要诱发因素,积年缠绵又是2型糖尿病的临床特点,从而成为滋生痰瘀的病理基础。《素问·奇病论》说:“此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”《灵枢·五变篇》曰:“怒则气上逆,胸中积热,血气溢留,腠皮充肌,血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘠。”唐容川在《血证论》中记述:“瘀血在里则渴,所以然者,血与气本不相离,内有瘀血,故气不得通,不能载水津上升,是以为渴,名曰血渴,瘀去则不渴矣。”说明了消渴病与肥胖痰瘀的关系。就本病的病因与发病而言,嗜食肥甘膏粱,可损伤脾胃,水谷失于运化,积湿蕴热,则气血不畅,而生痰停瘀。劳倦与情志失调,则伤阴耗气,阴虚燥热,可致血滞脉涩,炼液成痰;而气虚则帅血无力,津液失于输布,而致痰瘀聚生。且病变过程中,痰瘀还可互生,痰停体内,瘀阻则气血运行不畅,久必成瘀;瘀血内阻,津血凝聚则痰浊易生,久必成痰。痰瘀可互为因果,导致本病本虚标实,虚实相兼,病证错综复杂,缠绵难愈。我们通过长期的临床观察和大量的文献调研发现,2型糖尿病患者大多有嗜食肥甘、体态偏胖、口粘或口干不欲饮、面色晦滞、舌暗体胖、苔厚腻、舌下静脉迂曲青紫、脉涩等痰瘀阻滞之象,概括其病机特点则主要为痰浊血瘀。现代研究表明,2型糖尿病多伴有高脂血症、血液呈高粘高凝聚状态、微循环障碍等。因此,我们从中医的角度提出痰瘀阻滞应是2型糖尿病的基本环节和显著特征,是2型糖尿病胰岛素抵抗的主要病机所在,并以化痰活血法为主要治则,优选中药组成胰苏灵方。方中重用瓜蒌燥湿化痰为君药;制半夏、茯苓、佩兰助瓜蒌燥湿化痰共为臣药;益母草、丹参、红花活血化瘀为佐药;黄芪、炒白术、荔枝核健脾益气、降低血糖为使药,重在扶正,脾健得以正常运化水谷,使痰浊无从化生,脾健则气旺,气血畅通,瘀

滞难成;荔枝核侧重于降低血糖。诸药合用共奏燥湿化痰、活血化瘀,佐以健脾益气之功效。而且方中黄芪、佩兰、荔枝核、白术经药理研究证实均有降低血糖的作用,瓜蒌、白术、茯苓、半夏、丹参、红花、益母草具有降脂、改善血液粘稠度的作用。所以本方用于治疗属痰瘀互结证的2型糖尿病胰岛素抵抗患者疗效显著;特别是在改善胰岛素抵抗方面,取得了显著的疗效。

临床观察结果表明,以化痰活血为主要功效的胰苏灵方不仅能够明显改善2型糖尿病胰岛素抵抗患者临床症状,而且还能显著降低血糖,改善血脂和血液流变学指标,还可明显改善胰岛素抵抗,提高IAI,降低IR。通过两组总疗效分析,治疗组明显优于对照组,而且在服药过程中未发现明显毒副反应,提示该方药服用安全,疗效确切。经研究发现,服用胰苏灵方治疗后,患者空腹血糖和餐后2h血糖的下降与空腹FINS水平和IR的下降、IAI的升高成明显正相关,提示该方具有明显提高胰岛素敏感性和生物效应的作用,从而达到降低血糖、调整血脂的治疗效果,其疗效与盐酸二甲双胍相同,且在改善临床症状方面优于盐酸二甲双胍。本研究结果表明,胰苏灵方能有效改善2型糖尿病痰瘀互结证患者的胰岛素抵抗,同时也进一步证实痰瘀互结是2型糖尿病胰岛素抵抗的主要证型之一。

参考文献

- 1 李秀钧. 胰岛素抵抗综合征. 北京:人民卫生出版社,2001:58-59.
- 2 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- 3 方药中,邓铁涛,李克光. 实用中医内科学. 上海:上海科学技术出版社,1997:475-486.
- 4 李光伟,潘孝仁,Stephen Liujia,等. 测人群胰岛素敏感性的一项新指标. 中华内科杂志,1993,32(10):656-660.
- 4 Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model: The Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care, 1996,19(10):1138-1141.
- 5 Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care, 1997,20(7):1087-1092.
- 5 Goldhaber JJ, Kin KH, Natterson PD, et al. Effect of TNF- α on $[Ca^{2+}]_i$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. Am J Physiol, 1996,271(4 Pt 2):H1449-1455.
- 6 Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, et al. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. Circulation, 1997,95(5):1247-1252.
- 7 Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation, 1998,97(14):1382-1391.
- 8 杨丽霞. 细胞因子网络与心力衰竭研究进展. 心血管病学进展, 2002,23(1):16.

(上接第187页)

参考文献

- 1 陈国伟,郑宗得. 现代心脏内科学. 第2版. 长沙:湖南科学技术出版社,2002:735,744-767.
- 2 高东升,董殿阶. 临床心血管疾病. 济南:山东科学技术出版社,2000:8.
- 3 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第1辑. 1993:57.
- 4 赵金铎,张镜人,张震. 中医证候鉴别诊断学. 北京:人民卫生出版社,1987:35-38.

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Intervient Action of Jianxin Decoction on Serum Cytokines in the Patient of Congestive Heart Failure

Zhao Huibin, Shen Chengling, Liu Jinmin

Objective: To investigate intervenient actions of Jianxin Decoction on serum level of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and nitric oxide (NO) in the patient of congestive heart failure (CHF). **Methods:** 66 cases of CHF were randomized to trial group and control group, 33 cases in each. Control group received routine treatment and the trial group was treated by routine treatment plus Jianxin Decoction for 4 weeks. TNF- α , IL-6 and NO level and cardiac function before and after treatment were investigated. **Results:** After treatment, serum TNF- α , IL-6 and NO level in both groups were significantly decreased with the trial group decreased more significantly ($P < 0.05$), and the cardiac function significantly improved ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) with the trial group being superior to the control group. **Conclusion:** Jianxin Decoction can adjust level of cytokines and can prevent and reverse ventricular remodeling and improve cardiac function in the patient of CHF.

Author's address: Dong Fang Hospital, Beijing University of TCM, Beijing 100078

Key Words Heart failure, congestive/TCM therapy: @Jianxin Decoction; @serum cytokines

(Original article on page 186)

Clinical Observation on Chinese Drug Tongxie Mixture for Treatment of 30 Cases of Irritable Bowel Syndrome

Yang Weiming

Objective: To investigate and evaluate therapeutic effect of Tong Xie Mixture on irritable bowel syndrome (IBS). **Methods:** 32 cases of IBS were treated by Tongxie Mixture for 3 weeks. Self-comparison before and after treatment of Tongxie Mixture and comparison among Tongxie Mixture group (treatment group), western medicine control group (control group) and western medicine plus Tongxie Mixture group (integrated treatment group) in the therapeutic effect were made. **Results:** Total effective rate was 93.75% in treatment group, 72.22% in control group and 94.45% in integrated treatment group, with no significant difference between the treatment group and integrated treatment group, and with a significant difference between treatment group and control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Tongxie Mixture has a good therapeutic effect on IBS.

Author's address: Jiangmen Municipal Central Hospital, Guangdong 529070

Key Words Colic disease, functional/TCM therapy: @Tongxie Mixture

(Original article on page 199)

Clinical Observation on Pugui Pill for Treatment of 30 Cases of Hysteromyoma of Stagnant Heat Type

Lai Huihong, Gao Shanfeng, Deng Yuanmei, et al.

Objective: To introduce a series of study on Chinese drug Pugui Pill for treatment of hysteromyoma of stagnant heat type. **Methods:** Observation group (30 cases) were treated by Pugui Pill and control group (20 cases) were treated by Gongliuqing Capsule. Improvement of clinical symptoms and hemodynamics and therapeutic effects were investigated, and the mechanism was studied. **Results:** Pugui Pill could obviously improve clinical symptoms, reduce size of the hysteromyoma, improve characteristics of hemodynamics, and regulate expression of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and insulin-like growth factor (IGF-1) in blood. **Conclusion:** Pugui pill functions clearing heat, resolving mass, activating blood circulation by removing blood stasis and analgesia, and it has a definite therapeutic effect on hysteromyoma with a total effective rate of 83.3%.

Author's address: First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080

Key Words Hysteromyoma /TCM therapy: Liomyoma/TCM therapy: @Pugui Pill

(Original article on page 201)

Effects of Ganzhikang Capsule on Ultrastructure Changes in Non-Alcoholic Fatty Liver Rats

Xia Jinyu, Jia Xueping, Cheng Liangbin

Objective: To observe effects of Ganzhikang Capsule on ultrastructures in non-alcoholic fatty liver model rats so as to provide morphological basis for clinical treatment. **Methods:** Fatty liver model rats were induced by high fat diet, and the effects of Ganzhikang Capsule on microstructures in liver tissue were investigated with Dong Bao Gan Tai used as control medicine. **Results:** In the model group, serious fatty degeneration of hepatocytes with inflammatory infiltration, degeneration and necrosis, and deforming, swelling of mitochondrion, dilatation of endoplasmic reticulum were found. After treatment of Ganzhikang Capsule, microstructures of hepatocytes restored obviously, fatty degeneration relieved significantly, and Ganzhikang Capsule was superior to Dong Bao Gan Tai in restoration of fatty degeneration ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ganzhikang Capsule is effective for non-alcoholic fatty liver.

Author's address: Institute of State of Viscera and Hepatic Diseases, Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430061

Key Words Fatty liver, non-alcohol/TCM therapy: Liver/ultrastructure: @Ganzhikang Capsule

(Original article on page 220)