

## 临床研究

# 加用中药坎离煎对慢性心力衰竭患者活动耐量、生活质量及心衰加重次数的影响

阮小芬\* 蒋梅先\* 徐燕\* 崔松\* 何翔\* 贾美君\*

**摘要** 目的:观察加用中药坎离煎对慢性心力衰竭(CHF)患者活动耐量、生活质量和 CHF 加重次数等的影响。方法:选择 CHF 心肾阳虚证患者 60 例,按 2:1 随机分为坎离煎组 39 例和对照组 21 例。两组患者均以西药规范治疗,坎离煎组加用坎离煎,疗程 24 周。分别于治疗前、治疗后 4、8、12、24 周时观察 6 分钟步行试验(6MWT)、CHF 生活质量评分(LHFQ 评分)、NYHA 分级、中医证候积分、利尿剂和地高辛停减率,并统计 1 年中因 CHF 急性加重住院的次数。结果:中医证候疗效、6MWT、LHFQ 评分、中医证候积分及 NYHA 分级方面,坎离煎组均优于对照组;血流动力学指标短轴缩短率、E 峰/A 峰(E/A)变化两组间差异无显著性;治疗后坎离煎组左室射血分数显著提高,对照组变化不明显;加用坎离煎治疗后,减少了利尿剂和地高辛的用量。结论:在西药治疗基础上加用中药坎离煎能显著提高 CHF 患者的生活质量和运动耐量,改善心功能,减少利尿剂、地高辛的使用,减少 CHF 急性加重的住院次数。

**主题词** 心力衰竭,充血性/中医药疗法 @ 中药坎离煎 @ 活动耐量

**Effects of Addition of Kanlijian on Exercise Tolerance, Quality of Life and Worsened Times in the Patient of Chronic Heart Failure**

Ruan Xiaofen, Jiang Meixian, Xu Yan, et al.

(Shuguang Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200021)

**Objective:** To observe effects of addition of Kanlijian on exercise tolerance, quality of life and worsened times in the patient of chronic heart failure(CHF). **Methods:** 60 cases of CHF with yang-deficiency of both the heart and the kidney were divided into a Kanlijian group (n=39) and a control group(n=21). The groups were treated routinely with western medicine, with Kanlijian added in the Kanlijian group. The treatment course was 24 weeks. 6-minute walking test(6MWT), quality of life(LHFQ) scale, NYHA grading, score for symptoms and signs of TCM, and ratio of withdrawal or reduction of diuretic and digoxin before and 4, 8, 12, 24, 48 weeks after treatment were investigated. Worsened times of heart failure in one year was calculated. **Results:** The Kanlijian group was superior to the control group in the therapeutic effect on TCM syndromes, 6MWT, LHFQ scale, score for symptoms and signs of TCM and NYHA grading. For hemodynamic indexes, there was no significant difference in FS and E/A ratio between the two groups. After treatment, left ventricle ejection fraction(LVEF) significantly increased in Kanlijian group and no significant change was found in the control group; After treatment with addition of Kanlijian, dosages of diuretic and digoxin decreased significantly. **Conclusion:** Addition of Kanlijian to western medicine can significantly increase LHFQ, exercise tolerance and heart function, and reduce dosage of diuretic and digoxin, as well as the times of readmission to hospital due to acute aggravation of heart failure in the patient of CHF.

**Key Words** Heart failure, congestive /TCM therapy; @ Kanlijian; @ Exercise tolerance

近 20 年来,慢性心力衰竭(CHF)的治疗已转向针对 CHF 发病机制加以干预,较之过去单纯针对血液动力学异常用药无疑是革命性的进步。然而,CHF 患者病死率高、生活质量低下的问题仍未得到解决;同时由于一些副作用,使这类西药的应用在相当程度上受到

限制。随着中医药干预 CHF 治疗的日益增多,中西医结合方法治疗 CHF 已显示出明显的优势,本研究对加用验方坎离煎治疗 CHF 患者的近期疗效、长期随访和部分终点指标及西药减停率等进行了观察,试图在中医药治疗 CHF 的疗效评估方面作一初步探索。

## 1 临床资料

**1.1 研究对象:** 60 例 CHF 患者均为 2001 年 1 月~2004 年 10 月在上海中医药大学附属曙光医院心内科病房及心血管专科门诊治疗的患者,按 2:1 的比例随

基金项目:上海市卫生局单病种质量控制标准研究项目

\* 上海中医药大学附属曙光医院心内科,上海市普安路 185 号(200021)

收稿日期:2005-06-09;修回日期:2005-08-10

机分为坎离煎组 and 对照组。坎离煎组 39 例,男 19 例,女 20 例,平均年龄( 64. 18±10. 35) 岁;对照组 21 例,男 9 例,女 12 例,平均年龄( 68. 90±7. 91) 岁。两组患者入组时年龄、性别、基础病因、病程及纽约心脏病学会( NYHA) 分级等基线特征比较差异无显著性(  $P>0. 05$  ), 具有可比性。

1. 2 诊断标准: 西医诊断标准参照 Framingham 的 CHF 诊断标准<sup>[1]</sup>。心功能分级参照 NYHA 标准<sup>[1]</sup>。心肾阳虚证辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>。

2 治疗及观察方法

2. 1 治疗方法: 所有入选患者均按中华医学会心血管分会提出的“慢性收缩性心力衰竭治疗建议”( 2002 年), 以“ACEI、β受体阻滞剂、利尿剂、用或不用地高辛”为治疗原则, 依心功能分级选择用药( 包括雅施达、倍他乐克、氢氯噻嗪和/或地高辛), 对照组单纯用西药; 坎离煎组在上述治疗基础上加用坎离煎( 组成: 黄芪 30g, 附子 10g, 葶苈子 30g, 白术 12g, 白芍 12g, 茯苓 15g, 三棱 10g 等), 每日 1 剂, 水煎 2 次, 每次 100ml, 餐后 2 小时饮服。以 4 周为 1 个疗程, 共治疗 24 周。

2. 2 观察指标及方法: 6 分钟步行距离( 6MWT) 依 Peeters 的方法进行<sup>[3]</sup>; CHF 生活质量评分( LHFQ 评分量表, 即明尼苏达心衰生活质量量表)<sup>[3]</sup>; 临床心功能分级( NYHA 标准); 血流动力学指标: 左心室射血分数( LVEF)、左心室缩短分数( LVFS)、E/A( 超声心动图法); 中医证候积分参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>, 按无症状( 0 分)、轻度( 1 分)、中度( 2 分)、重

度( 3 分) 对以下 CHF 主要证候进行积分统计: 动辄气急、倦怠乏力、尿少肢肿、胸闷心悸、颈脉显露; 西药减停率: 利尿剂、地高辛停减率; 中医证候疗效判定按《中药新药临床研究指导原则》标准<sup>[2]</sup>评定。1 年内因 CHF 急性加重住院次数。

其中血液动力学指标于入组及治疗 24 周时各测 1 次, CHF 急性加重住院次数于入组 1 年时统计; 其余指标分别于治疗前、治疗 4、8、12、24 周及 1 年各时间点测定。

2. 3 统计学方法: 采用 SPSS11. 5 及 SAS12. 6 统计处理软件进行统计分析。组内比较用配对  $t$  检验; 组间比较用独立样本  $t$  检验; 等级资料比较用列联表  $\chi^2$  检验; 重复测量计量资料采用重复测量方差分析处理; 重复测量等级资料采用加权最小 2 乘法进行分析。

3 治疗结果

3. 1 疗效评定标准: 按《中药新药临床研究指导原则》标准<sup>[2]</sup>评定。显效: 治疗后证候积分为 0 或减少  $\geq 70\%$ ; 有效: 治疗后证候积分减少  $\geq 30\%$ ; 无效: 治疗后证候积分减少不足 30%; 加重: 治疗后积分超过治疗前积分。

观察期内坎离煎组无死亡病例, 1 年时失访 1 例; 对照组 24 周后随访, 死亡 1 例, 1 年时失访 3 例。

3. 2 两组中医证候积分变化及中医证候疗效比较: 见表 1、表 2。重复测量方差分析结果显示, 两组治疗后中医证候积分均有显著改善(  $P<0. 01$  ), 而坎离煎组改善更显著(  $F=10. 703, P<0. 01$  )。

对疗效资料采用加权最小 2 乘法进行分析, 坎离

表 1 两组治疗前后中医证候积分变化比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别   | 例数 | 治疗前         | 4 周         | 8 周          | 12 周          | 24 周          | 1 年           |
|------|----|-------------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 坎离煎组 | 39 | 9. 74±2. 19 | 5. 79±2. 05 | 4. 83±1. 79* | 4. 35±1. 93** | 3. 23±1. 38** | 2. 96±3. 89** |
| 对照组  | 21 | 9. 09±2. 22 | 6. 55±1. 79 | 5. 79±1. 56  | 6. 07±2. 03   | 6. 36±2. 72   | 5. 94±1. 53   |

与对照组比较, \*  $P<0. 05$ , \*\*  $P<0. 01$ (1 年随访时坎离煎组 38 例, 对照组 17 例)。表 3、4、5 同

表 2 两组中医证候疗效比较[例( % )]

| 组别   | 治疗时间 | 例数 | 显效         | 有效         | 无效         | 加重       | 总有效         |
|------|------|----|------------|------------|------------|----------|-------------|
| 坎离煎组 | 4 周  | 39 | 2( 5. 1)   | 25( 64. 1) | 11( 28. 2) | 1( 2. 6) | 27( 69. 2)  |
| 对照组  |      | 21 | 0          | 5( 23. 8)  | 16( 76. 2) | 0        | 5( 23. 8)   |
| 坎离煎组 | 8 周  | 39 | 4( 10. 3)  | 29( 74. 4) | 6( 15. 4)  | 0        | 33( 84. 7)  |
| 对照组  |      | 21 | 0          | 11( 52. 4) | 10( 47. 6) | 0        | 11( 52. 4)  |
| 坎离煎组 | 12 周 | 39 | 7( 17. 9)  | 28( 71. 8) | 4( 10. 3)  | 0        | 35( 89. 7)  |
| 对照组  |      | 21 | 0          | 12( 57. 1) | 7( 33. 3)  | 2( 9. 5) | 12( 57. 1)  |
| 坎离煎组 | 24 周 | 39 | 16( 41. 0) | 22( 56. 4) | 1( 2. 6)   | 0        | 38( 97. 4)  |
| 对照组  |      | 21 | 0          | 10( 47. 6) | 10( 47. 6) | 1( 4. 8) | 10( 47. 6)  |
| 坎离煎组 | 1 年  | 38 | 28( 73. 7) | 9( 23. 7)  | 0          | 1( 2. 6) | 37( 97. 4)  |
| 对照组  |      | 17 | 6( 35. 3)  | 11( 64. 7) | 0          | 0        | 17( 100. 0) |

表 3 两组治疗前后 6MWT 变化比较( m, x ± s)

| 组别   | 例数 | 治疗前          | 4 周           | 8 周            | 12 周           | 24 周           | 1 年            |
|------|----|--------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 坎离煎组 | 39 | 214.51±77.13 | 291.54±70.93* | 314.90±66.49** | 334.08±65.52** | 358.85±64.17** | 373.32±63.32** |
| 对照组  | 21 | 212.43±63.51 | 249.86±69.39  | 266.33±60.37   | 264.95±61.98   | 257.29±68.74   | 261.88±60.81   |

表 4 两组治疗前后 LHFQ 评分变化比较( 分, x ± s)

| 组别   | 例数 | 治疗前        | 4 周          | 8 周           | 12 周          | 24 周         | 1 年          |
|------|----|------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| 坎离煎组 | 39 | 60.51±9.48 | 43.28±11.21* | 37.77±10.35** | 33.61±10.75** | 27.13±9.03** | 22.76±8.58** |
| 对照组  | 21 | 56.29±9.25 | 49.48±9.24   | 44.48±7.93    | 43.86±9.99    | 44.71±11.19  | 43.64±8.45   |

表 5 两组治疗前后心功能分级变化比较( x ± s)

| 组别   | 例数 | 治疗前       | 4 周       | 8 周       | 12 周      | 24 周      | 1 年       |
|------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 坎离煎组 | 39 | 3.08±0.53 | 2.19±0.60 | 2.05±0.54 | 1.88±0.54 | 1.62±0.51 | 1.47±0.45 |
| 对照组  | 21 | 3.10±0.44 | 2.43±0.51 | 2.26±0.46 | 2.33±0.46 | 2.43±0.60 | 2.26±0.47 |

煎组(  $\bar{X}$  = 78.24,  $P$  < 0.01) 和对照组(  $\bar{X}$  = 25.84,  $P$  < 0.01) 不同时间测定点的总有效率均有差异;各测定时间点两组间总有效率差异也有显著性(  $\bar{X}$  = 42.43,  $P$  < 0.01), 由反应函数( 等级均数) 可见, 坎离煎组的总有效率显著优于对照组。

3.3 两组治疗前后 6MWT 变化比较:表 3 示, 重复测量方差分析结果显示, 两组患者治疗后 6MWT 均有显著提高(  $P$  < 0.01), 坎离煎组与对照组之间也有显著性差异(  $F$  = 13.325,  $P$  < 0.01)。

3.4 两组治疗前后 LHFQ 评分变化比较:表 4 示, 重复测量方差分析结果显示, 两组患者治疗后 LHFQ 评分均有显著改善(  $P$  < 0.01), 坎离煎组改善更显著(  $F$  = 16.940,  $P$  < 0.01)。

3.5 两组患者治疗前后心功能分级变化比较:表 5 示, 由反应函数( 等级均数) 可见, 坎离煎组 NYHA 分级较对照组低。坎离煎组(  $\bar{X}$  = 332.67,  $P$  < 0.01) 和对照组(  $\bar{X}$  = 142.60,  $P$  < 0.01) 各个不同时间测定的 NYHA 分级均有差异;加权最小 2 乘法( WLS) 分析结果显示, 两组间差异有显著性(  $\bar{X}$  = 17.15,  $P$  < 0.01), 提示坎离煎组治疗后心功能改善明显优于对照组。

3.6 两组患者治疗前后血液动力学指标变化比较:表 6 示, 治疗前两组间心脏 LVEF、LVFS、E/A 比较差异无显著性, 治疗后 24 周坎离煎组心脏收缩功能较治疗前明显改善, LVEF 显著提高(  $P$  < 0.05); 对照组治疗前后 LVEF 无显著变化。两组 LVFS 及 E/A 治疗前后均无显著变化。

3.7 两组利尿剂、地高辛停药率比较:坎离煎组利尿剂减停率均优于对照组, 治疗 4 周时坎离煎组与对照组利尿剂减停率分别为 52.4%与 29.4%, 8 周时 76.2%与 29.4%, 12 周时 85.7%与 35.5%, 24 周时

表 6 两组治疗前后血液动力学指标变化比较( x ± s)

| 组别   | 时间  | 例数 | LVEF( %)     | LVFS( %)    | E/A       |
|------|-----|----|--------------|-------------|-----------|
| 坎离煎组 | 治疗前 | 39 | 43.48±13.79  | 21.12±11.92 | 1.46±1.05 |
|      | 治疗后 | 39 | 56.26±13.71* | 30.50±10.02 | 1.46±1.04 |
| 对照组  | 治疗前 | 21 | 52.22±17.31  | 26.54±11.88 | 1.39±1.21 |
|      | 治疗后 | 21 | 49.56±11.40  | 26.48±7.61  | 1.94±1.15 |

与本组治疗前比较, \*  $P$  < 0.05

90.5%与 47.1%, 1 年时 90.5%与 52.9%。统计分析发现, 从治疗第 8 周开始两组间差异有显著性(  $P$  < 0.01), 加用坎离煎可显著减少利尿剂的用量。坎离煎组地高辛减停率均优于对照组, 各时间点分别为:治疗 4 周时 13.3%与 29.4%, 8 周时 23.3%与 6.7%, 12 周时 50.0%与 26.7%, 24 周时 66.7%与 13.3%, 1 年时 76.7%与 20.0%;统计分析发现, 从治疗第 12 周开始两组间差异有显著性(  $P$  < 0.01), 加用坎离煎可显著减少地高辛的用量。

3.8 两组患者 1 年内因 CHF 加重住院人数和次数比较:对所有入选的患者在入选 1 年时电话随访统计 1 年中因 CHF 加重住院的次数, 结果显示坎离煎组 1 年中因 CHF 急性加重住院人数为 17 例( 46.2%), 急性加重住院次数为 23 人次;对照组 1 年中因 CHF 急性加重住院人数也为 17 例( 81.0%), 急性加重住院次数为 37 人次。两组比较显示, 无论在因 CHF 急性加重住院人数百分率( 46.2%与 81.0%,  $P$  < 0.01) 或次数百分率( 23 人次与 37 人次,  $P$  < 0.05) 方面, 坎离煎组均显著低于对照组。

4 讨论

中医学认为, CHF 是心病日久及肾的一种病证, 主要病机为心肾阳虚, 饮邪内停或兼瘀血内结。据此, 20 余年来我们使用心肾并治的验方坎离煎治疗 CHF。

该方以黄芪、附子为君,温振心肾阳气以行水、利水;臣以白术、茯苓健脾利水;佐以葶苈子、三棱等泻肺、祛瘀、利水;白芍为使,敛阴和营,一以牵制附子温燥之性,二使该方无利水伤阴之虞。诸药合用,使心阳(离火)得振,肾水(坎水)蒸腾,血利水行,则水液代谢正常,无停饮之虞。临床研究<sup>[4]</sup>已证实,该方能显著改善患者的临床症状、心功能和血流动力学指标,还能明显抑制 CHF 时肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活,从而延缓 CHF 的恶化进程。

本研究从近期疗效、运动耐力、生活质量及部分终点指标等方面考察了加用坎离煎对 CHF 疗效的影响。中医证候表现和西医学的临床症状、体征一样,为疾病表现最基本的资料,也是反映治疗效果最直观、最易获得的指标。CHF 患者中医证候表现在一定程度上与心力衰竭病情、分级所依据的临床症状、体征密切相关,且更全面地反映了患者的病情变化,故可作为中药治疗 CHF 近期疗效评估的重要指标。本研究显示,加用坎离煎 4 周后,坎离煎组中医证候总有效率即显著高于对照组,随着治疗时间的延长两组总有效率亦逐渐提高。提示在常规治疗基础上加用中药坎离煎能够较快改善 CHF 患者的症状,这种优势随着疗程的延长更为显著,并且与 NYHA 分级及 LVEF 值呈一致性变化。显示加用坎离煎可使 CHF 患者进一步获益,有良好的近期疗效。

本研究还考察了坎离煎的应用对西药使用量的影响,以及对患者长期预后的影响。结果提示,中药的应用减少了利尿剂和地高辛的用量,从而有助于避免长期应用这些药物所产生的副作用<sup>[5]</sup>;加用坎离煎显著减少了患者 CHF 急性加重的年住院次数,对降低患者的医疗费用具有重要意义。

作为次极量运动试验,6MWT 能很好地模拟 CHF 患者的实际临床状态。本研究发现,加用坎离煎 4 周后,显示出在增加 6MWT 和 LHFQ 评分方面的显著优势,并且随着疗程的增加而愈为显著。已知 CHF 患者生活质量低下与活动耐力降低有着密切关系,而后者又与 CHF 时骨骼肌的代谢、功能及组织学上的异常有关<sup>[6]</sup>。在改善运动功能方面,坎离煎具有的明显优势除与直接改善心功能相关外,还可能与该方“补火生土”、利水祛湿护脾的药理作用有关,脾主肌肉、主四肢的功能增强,则运动耐力亦随之增加,而由此带来的必然是生活质量的改善。

在医学模式已向“生物-心理-社会”模式转变的今天,人们不再满足于简单的寿命延长,而对生活质量有着更高的企望。CHF 患者的运动能力和症状严重影

响着其生活质量<sup>[7]</sup>,但是目前大部分 CHF 治疗的临床试验都以死亡或心血管事件等作为其主要终点,对生活质量的改善却未给予足够的重视。事实上有些药物虽然能改善患者的长期预后,但对患者短期内的临床症状、生活质量的改善并不明显,甚至有恶化的趋势,致使部分患者不能耐受。因此,许多专家对健康的指标进行了深入探讨,提出了生活质量或“生命质量校正年”的概念,将 LHFQ 的总分与生存期、发病率及死亡率等生物学指标结合起来分析,这无疑是更客观、更切合患者实际情况的疗效评估方法。

中医治疗体系建立在“辨证论治”、“整体观”基础上,在对疾病产生“对因治疗”作用的同时,更具有调整、改善人体脏腑、气血功能的整体作用,本研究显示的坎离煎对改善 CHF 患者活动耐力及生活质量的显著优势也证实了中医药的这种作用。因此,在按照常规进行疗效评定的同时,建立包括运动能力、生活质量在内的多维疗效评定体系,提供中医对疾病生活质量影响的证据,对反映中医药防治疾病的真正效能有着重要意义。

#### 参考文献

- 1 McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*, 1971, 285(26): 1441~1446.
- 2 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77~84.
- 3 Peeters P, Mets T. The 6-minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1996, 51(4): 147~151.
- 4 蒋梅先, 唐建业, 唐静芬, 等. 坎离煎对充血性心衰患者心功能、血浆心钠素及肾素-血管紧张素系统的影响. *上海中医药杂志*, 1997, (11): 11~13.
- 5 Lader E, Egan D, Hunsberger S, et al. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail*, 2003, 9(1): 4~12.
- 6 Gonzalez-Alonso J, Calbet JA. Reductions in systemic and skeletal muscle blood flow and oxygen delivery limit maximal aerobic capacity in humans. *Circulation*, 2003, 107(6): 824~830.
- 7 Martensson J, Dracup K, Canary C, et al. Living with heart failure: depression and quality of life in patients and spouses. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(4): 460~467.

#### 欢迎邮购中医四大经典、四大基础光盘(VCD)

国家中医药管理局推出中医药经典著作四大经典:《内经》、《伤寒论》、《金匱要略》、《温病学》光盘,定价:2300元/套;四大基础课:《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》光盘,定价:2300元/套。汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志医海林音像书店,邮编:100700。

电话:010-64035632。