

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.10.013

益气温阳活血利水方辅助治疗心肾综合征 60 例临床观察

张晶, 冯伟, 杨宝元, 贾洪伟, 方芳*

(河北省唐山市中医医院, 河北省唐山市路北区康庄道 6 号, 063000)

摘要 目的 观察益气温阳活血利水方辅助治疗心肾综合征的临床疗效。方法 123 例心肾综合征患者随机分为治疗组 62 例和对照组 61 例, 对照组采用西医对症治疗, 治疗组在对照组治疗基础上加用益气温阳活血利水方口服, 每日 1 剂, 两组疗程均为 20 天。疗程结束后观察两组患者临床疗效、心功能改善情况、内生肌酐清除率 (Ccr), 利尿剂使用剂量及不良反应。结果 治疗组临床疗效总有效率为 83.33%, 对照组总有效率为 61.67%, 治疗组高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组治疗后较治疗前心脏射血分数 (EF) 及 Ccr 均明显提高 ($P < 0.01$), 对照组治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。疗程结束后, 治疗组原口服联合静脉利尿剂 47 例患者静脉利尿剂的剂量较治疗前减半或者停用, 原单纯口服利尿剂的 13 例患者较治疗前剂量减半; 对照组 60 例使用利尿剂的剂量治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组治疗过程中, 患者出现不同程度的电解质紊乱 (40 例)、利尿剂抵抗 (32 例) 及脂代谢紊乱 (25 例); 而治疗组中出现轻度电解质紊乱 (20 例)、利尿剂抵抗 (15 例), 治疗组不良反应明显少于对照组 ($P < 0.01$)。结论 益气温阳活血利水方辅助治疗心肾综合征能提高临床疗效, 且能明显减少西药所致的不良反应。

关键词 心肾综合征; 益气温阳活血利水方; 心脏射血分数; 内生肌酐清除率; 不良反应

心肾综合征 (cardiorenal syndromes, CRS) 是指对于心脏和肾脏, 其中某一器官的急慢性功能异常可能导致另一器官的急慢性功能异常^[1]。近年来, CRS 的发病率不断上升, 临床表现多样, 发病机制复杂, 显著增加了治疗的复杂性和患者死亡的风险^[2-3]。在患有肾脏疾病的患者中, 心血管疾病则是导致死亡的最常见原因, 占死亡总数的 40% ~ 50%^[4]。对于 CRS 的治疗, 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、 β 受体阻滞剂、利尿剂这三类药物组成的“金三角”的地位不可动摇, 但作为改善症状的利尿剂, 长时间大剂量应用会出现利尿剂抵抗及电解质紊乱、脂代谢紊乱^[5-6]。我们自 2014 年 5 月至 2015 年 7 月在西药治疗基础上加用益气温阳活血利水法辅助治疗 CRS, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 2008 年威尼斯会议《急性透析质量改善计划共识会议报告》^[7] 中关于心肾综

合征 5 种类型中的任意一种类型标准: I 型 (急性 CRS), 主要是急性心功能障碍导致急性肾损伤; II 型 (慢性 CRS), 即慢性心功能不全导致慢性肾脏病进行性恶化; III 型 (急性肾-心综合征), 其特点是原发性肾脏功能急剧恶化导致的急性心功能不全; IV 型 (慢性肾-心综合征), 其特点是慢性原发性肾脏疾病导致心功能下降、左心室肥厚、左心室舒张功能减退和 (或) 不良心血管事件增加; V 型 (继发性 CRS), 其特点是由于急性或慢性全身性疾病所致的心肾功能同时减退, 如败血症、糖尿病、系统性红斑狼疮、淀粉样变性和血管炎等。

中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[8] 有关充血性心力衰竭及慢性肾功能衰竭辨证为心肾阳虚证, 主症: 心悸, 短气乏力, 动则气喘, 身寒肢冷; 次症: 尿少浮肿, 腹胀便溏, 面色灰青; 舌脉: 舌淡胖或有齿痕, 脉沉细或迟。

1.2 纳入标准

- 1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;
- 2) 签署知情同意书。

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划 (2014248)

* 通讯作者: smhn_cool@163.com, 18333879228

1.3 排除标准

1) 神志异常不能表达自身感受或难以接受调查及评估者; 2) 合并有脑卒中、严重肝脏疾病、主动脉瓣狭窄、自身免疫病、肺栓塞、心包血液病、炎症感染、严重的全身系统疾病, 使用炎性抑制剂以及严重出血倾向者, 双侧肾动脉狭窄或单侧肾动脉狭窄伴孤立肾; 3) 对 ACEI 类过敏者。

1.4 脱落标准

1) 患者自行退出; 2) 失访; 3) 发生严重不良事件需退出研究; 4) 死亡。

1.5 一般资料

选择唐山市中医医院 2014 年 5 月至 2015 年 7 月确诊为 CRS 的心肾阳虚证住院患者共 123 例, 按照随机数字表法分为治疗组 62 例和对照组 61 例。治疗组中男 27 例, 女 35 例; 年龄 45 ~ 89 岁, 平均 (66.9 ± 8.6) 岁; 病程 3 ~ 17 年, 平均 (15.9 ± 4.3) 年; 心功能分级^[8]: II 级 25 例, III 级 37 例; 原发病: 冠心病 35 例, 风湿性心脏病 10 例, 高血压病 28 例, 冠心病合并风湿性心脏病 7 例, 扩张型心肌病 10 例; 合并冠心病、风湿性心脏病及高血压病 5 例, 合并冠心病及高血压病 27 例, 合并糖尿病 25 例。对照组中男 29 例, 女 32 例; 年龄 43 ~ 85 岁, 平均 (66.7 ± 7.7) 岁; 病程 5 ~ 24 年, 平均 (15.6 ± 3.4) 年; 心功能分级: II 级 23 例, III 级 38 例; 原发病: 冠心病 32 例, 风湿性心脏病 12 例, 高血压病 25 例, 冠心病合并风湿性心脏病者 6 例, 扩张型心肌病 9 例; 合并冠心病、风湿性心脏病及高血压病 6 例, 合并冠心病及高血压病者 24 例, 合并糖尿病者 27 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予西医基础治疗: 口服利尿剂 (螺内酯片 40 mg 口服, 每日 1 次, 杭州民生药业集团有限公司, 批号 T14F039; 速尿片 40 mg 口服, 单日 1 次, 天津力生制药有限公司, 批号 1310059; 氢氯噻嗪片 50 mg 口服, 两日 1 次, 天津力生制药有限公司, 批号 1311008) 基础上酌情加用静脉利尿剂 (呋塞米注射液 20 mg 入壶/肌肉注射, 天津金耀氨基酸有限公司, 批号 1311022)。倍他受体阻滞剂 (酒石酸美托洛尔片, 每次 12.5 mg 口服, 每日 3 次, 阿斯利康制药有限公司, 批号

1309125); 非低血压患者酌情给予血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素转换酶受体拮抗剂 (洛汀新片 10 mg 口服, 每日 1 次, 诺华制药有限公司, 批号 X2462; 代文片 80 mg 口服, 每日 1 次, 诺华制药有限公司, 批号 X2078); 合并冠心病、高血压病、糖尿病等患者, 均给予相应血小板拮抗剂、血管扩张剂、他汀类药物、降糖药。根据患者生命体征调整上述药物剂量, 并纠正贫血及水电解质、酸碱平衡紊乱。

治疗组在对照组治疗基础上加用益气温阳活血利水方, 处方: 黄芪 45 g, 党参 18 g, 淫羊藿 15 g, 山萸肉 15 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g, 砂仁 10 g (后下), 泽兰 15 g, 丹参 30 g, 鹿衔草 30 g, 大黄 6 g, 川芎 15 g, 鸡骨草 30 g。加减: 水湿较甚、肢体浮肿明显者加车前子 30 g, 通草 5 g; 血瘀明显者加红花 6 g。每日 1 剂, 水煎服, 早晚各服 1 次。

两组均治疗 20 天后评价疗效。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 证候疗效 参照《中医新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 中评分方法观察两组患者治疗前后喘息、夜间阵发性呼吸困难、咳嗽、水肿等症状进行评分, 计算证候疗效。

2.2.2 心功能、内生肌酐清除率 (Ccr) 治疗前后两组患者行床旁心脏超声, 评估心脏射血分数 (EF)。两组患者治疗前后留取 24 小时尿液中部分尿样检测尿肌酐浓度, 同时晨起空腹抽取静脉检测血浆肌酐浓度, 根据公式 $Ccr (ml/min) = \frac{\text{尿肌酐浓度} (\mu mol/L) \times \text{每分钟尿量} (ml/min)}{\text{血浆肌酐浓度} (\mu mol/L)}$ 计算^[10]。

2.2.3 利尿剂使用剂量及不良反应 记录两组患者治疗前后口服利尿剂及静脉应用利尿剂剂量的变化, 同时记录两组患者利尿剂不良反应情况。

2.3 临床疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9], 显效: 临床症状基本消失、水肿消失、心功能较前改善 ≥ 2 级; Ccr 提升 $\geq 20\%$; 治疗后证候疗效 $\geq 70\%$; 口服及/或静脉利尿剂用量较前明显减少。有效: 临床症状减轻、水肿明显好转、心功能较前改善 1 级; $10\% \leq Ccr \text{ 提升} < 20\%$; 治疗后 $30\% \leq \text{证候疗效} < 70\%$ 。无效: 临床症状及心功能较前无明显缓解; Ccr 较前无明显改变; 静脉及口服利尿剂用量均无明显改变; 治疗后证候疗效 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

最终共有 120 例患者 (两组各 60 例) 完成观察, 治疗组脱落 2 例 (自行退出), 对照组脱落 1 例 (死亡)。

3.1 两组患者临床疗效比较

对照组 60 例中显效 18 例, 有效 19 例, 无效 23 例, 总有效率为 61.67%; 治疗组 60 例中显效 30 例, 有效 20 例, 无效 10 例, 总有效率为 83.33%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组优于对照组。

3.2 两组患者治疗前后心功能、Ccr 比较

表 1 示, 治疗组治疗后 EF 及 Ccr 均较治疗前明显提高 ($P < 0.01$); 对照组治疗前后比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组 EF 及 Ccr 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组心肾综合征患者治疗前后 EF 及 Ccr 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	EF (%)	Ccr (ml/min)
治疗组	治疗前	60	35.65 $\pm$ 8.25	45.26 $\pm$ 7.76
	治疗后	60	52.30 $\pm$ 9.27 * Δ	55.35 $\pm$ 8.13 * Δ
对照组	治疗前	60	36.52 $\pm$ 8.45	46.14 $\pm$ 8.10
	治疗后	60	44.59 $\pm$ 8.41	47.20 $\pm$ 8.35

注: EF, 心脏射血分数; Ccr, 内生肌酐清除率; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者利尿剂使用剂量及不良反应比较

治疗结束后, 治疗组原口服联合静脉利尿剂 47 例患者静脉利尿剂的剂量较治疗前减半或者停用; 原单纯口服利尿剂的 13 例患者较治疗前剂量减半。对照组 60 例使用利尿剂的剂量治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

对照组治疗过程中 40 例患者出现不同程度的电解质紊乱症状, 如食欲减退、腹胀、口渴、胸闷、心悸、乏力; 32 例出现利尿剂抵抗, 即每天使用呋塞米注射液 80 mg 以上仍持续水肿; 25 例出现脂代谢紊乱。治疗组中出现电解质紊乱 20 例、利尿剂抵抗 15 例。治疗组不良反应明显少于对照组 ($P < 0.01$)。

4 讨论

心肾综合征属于中医学“水气病”“心悸”

“喘促”“虚劳”范畴, 其病因病机多从心肾相交理论方面阐述^[1]。心肾同属少阴, 而 CRS 为少阴的阴阳失调, 机体能力衰竭, 全身气血不畅, 温煦无力, 蒸腾水气不利, 气不化水, 水停为饮; 阳气虚, 则不能推动和调控血液在脉管中的正常运行及输布全身, 血液在血管里运行缓慢, 引起淤血、水饮停聚等病理现象^[2]。

多年来, 我们对 CRS 进行中西医结合治疗的探索, 根据患者喘息气促不得卧、乏力、恶心、腹胀、水肿等一系列共有症状, 综合舌苔脉象, 总结出 CRS 的中医基本病机为心肾阳虚与血瘀水停, 并提出了益气温阳、活血利水的治疗原则, 创立了益气温阳活血利水方。益气温阳可增强机体功能活动的动力, 活血化瘀可改善血流郁滞、阻遏的状态从而增强利尿的效果, 并改善心肾功能、减少利尿剂抵抗及利尿剂副作用, 从而提高患者的生存质量^[3]。

中医学认为, 气具有推动作用, 津液的输布、血液的循环均依靠该作用才得以正常运转。故血瘀水停与气的推动无力有直接关系。《素问·逆调论》曰“肾者水脏, 主津液”; 《类证治裁·喘证》曰“肺为气之主, 肾为气之根, 肺主出气, 肾主纳气, 阴阳相交, 呼吸乃和”, 故肾主水、主纳气的功能失调则会出现尿少水肿、气喘声微等症状; 脾主运化, 脾的功能失调, 无力运化水湿, 而致水湿内停^[4]。益气温阳活血利水方中重用黄芪、党参, 取其益气健脾利水消肿之功, 共为君药。淫羊藿、山萸肉、鹿衔草均为滋补肾阳之品, 大量应用起到温肾助阳化气行水的作用, 为臣药。丹参、川芎活血化瘀, 党参、白术、茯苓、砂仁、鸡骨草、泽兰均归脾经, 共达健脾利湿活血行水之效, 共为佐药。现代研究发现, 大黄的泻下作用可促进尿素和肌酐随尿液排泄并抑制肾代偿性肥大、缓解高代谢状态^[5]。全方标本兼顾, 共奏益气温阳、活血利水之功, 从而提高心肾功能, 并有效起到利尿作用。

本研究结果显示, 西药联合中药益气温阳活血通络方能更好地改善 CRS 患者的临床症状、心功能分级, 提高临床疗效。不仅心肾功能不全的症状好转, 反映心肾功能的诸多指标也能够得以改善, 且可一定程度上减少西药的用量及其所带来的副作用。

参考文献

[1] 王秀娟, 魏海玲. 心肾综合征的临床分型现状 [J]. 医

学综述, 2013, 19(17) : 3183-3185.

- [6] COLLINS AJ, FOLEY RN, CHAVERS B, et al. United States renal data system 2011 annual data report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1 Suppl 1) : A7, e1-e420.
- [7] AMANN K, TYRALLA K. Cardiovascular changes in chronic renal failure: pathogenesis and therapy [J]. Clin Nephrol, 2002, 58(Suppl 1) : S62-S72.
- [8] 韩越. 真武汤对心肾综合征大鼠的心肾保护作用 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(13) : 2112-2114.
- [9] 梁馨苓, 蔡璐. 心肾综合征的研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2013, 12(2) : 293-299.
- [10] 冯慧, 王焱, 严晓燕, 等. 心肾综合征发病机制及治疗的研究现状 [J]. 中华保健医学杂志, 2012, 8(14) : 323-325.
- [11] RONCO C, MCCULLOUGH P, ANKER SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of

the acute dialysis quality initiative [J]. Eur Heart J, 2010, 31(6) : 703-711.

- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-80.
- [13] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 162-163.
- [14] 刘文彬, 潘祥林. 诊断学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 350.
- [15] 欧阳秋芳, 游涛. 心肾综合征中医研究近况 [J]. 医学综述, 2011, 3(17) : 772-773.
- [16] 邹艳玲. 中西医结合治疗心肾综合征临床研究 [J]. 中国医学报, 2014, 29(4) : 480-481.
- [17] 周胜元. 从中西医结合角度探讨心肾综合征的发病机制与治疗 [J]. 西部中医药, 2013, 26(1) : 121-124.
- [18] 程锦. 从升降、表里、阴阳探讨心肾关系 [J]. 陕西中医学院学报, 2008, 11(31) : 17-18.
- [19] 沈映君. 中药药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 333-334.

Yiqi Wenyang Huoxue Lishui Fang (益气温阳活血利水方) in Adjuvant Treatment of Cardiorenal Syndromes: Clinical Observations on 60 Cases

ZHANG Jing, FENG Wei, YANG Baoyuan, JIA Hongwei, FANG Fang

(Tangshan Hospital of Chinese Medicine in Hebei Province, Tangshan, 063000)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of *Yiqi Wenyang Huoxue Lishui Fang* (益气温阳活血利水方, YWHLF) in adjuvant therapy of cardiorenal syndromes (CRS). **Methods** Totally 123 patients with CRS were randomized into treatment group (62 cases) and control group (61 cases). Both groups were given symptomatic treatment in western medicine, while the treatment group was additionally given oral YWHLF with one dose daily. Both groups were treated for 20 days. After treatment, clinical efficacy, improvement of heart function, creatinine clearance rate (Ccr), dose of diuretic and adverse reactions were observed. **Results** The total effective rate in the treatment group and the control group was 83.33% and 61.67% respectively, with significant difference between the two groups ($P < 0.01$). After treatment, the ejection fraction (EF) and Ccr in the treatment group improved significantly compared with those before treatment ($P < 0.01$), while there was no significant difference in the control group before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment in the treatment group, usage of the intravenous diuretics in the 47 patients with oral and intravenous diuretics reduced b half dosage, or they even stop using the intravenous diuretics; the dose usage of the diuretics in the 13 patients with oral diuretics alone reduced by half. However, there was no significant difference in the dose of diuretics before and after treatment in the 60 patients in the control group ($P > 0.05$). During the treatment, different degree of adverse reactions occurred in the control group, including electrolyte disturbance (40 cases), diuretic resistance (32 cases) and lipid disorders (25 cases), while there existed mild electrolyte disturbance (20 cases), diuretic resistance (15 cases) in the treatment group, with significant difference between the two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** YWHLF could improve the clinical efficacy in the adjuvant therapy of CRS, and could significantly reduce the adverse reactions caused by Western medicine.

Keywords cardiorenal syndromes; *Yiqi Wenyang Huoxue Lishui Fang* (益气温阳活血利水方); ejection fraction; creatinine clearance rate; adverse reaction

(收稿日期: 2017-02-09; 修回日期: 2017-03-22)

编辑: 叶 晨