

· 临床研究 ·

生脉散对慢性心力衰竭患者心室重塑和生活质量的影响

顾颖敏 叶穗林 孙 颖 刘月珍 吴文锋 黄洁红 何皓珊 高雅琦

(广东省广州市中医医院, 广州市荔湾区珠玑路 16号, 510130)

[摘要] 目的 观察生脉散对慢性心力衰竭患者心室重塑及生活质量的作用。方法 120例慢性心力衰竭患者随机进入治疗组 and 对照组各 60例, 对照组予以基础治疗, 治疗组在基础治疗的同时加用生脉散, 疗程 12周。观察心功能分级、Lee氏心力衰竭计分、中医证候、生活质量、肾素活性(PRA)、血管紧张素II(AngII)、内皮素(ET)、醛固酮(ALD)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室射血分数(LVEF)等疗效指标及安全性指标。结果 两组患者上述各指标均有明显改善, 且治疗组在心力衰竭疗效、心室重塑指标及生活质量方面优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 生脉散治疗慢性心力衰竭具有显著的疗效和逆转心室重塑作用, 能明显改善患者的生活质量。

[关键词] 生脉散; 慢性心力衰竭; 心室重塑; 生活质量

Effect of Shengmai Powder on Ventricular Remodeling and Quality of Life of Chronic Heart Failure Patients

GU Yingmin, YE Suilin, SUN Ying, et al.

(Guangzhou Hospital of TCM, Guangdong 510130)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Shengmai Powder on ventricular remodeling and quality of life of chronic heart failure patients. **Methods** The 120 patients with chronic heart failure were randomly divided into two groups, 60 cases in each group. The control group was treated by routine therapy, while the treatment group was added by Shengmai Powder, for 12 weeks. The heart function grading, Lees scoring of heart failure, traditional Chinese medicine syndromes, quality of life, plasma renin activity (PRA), angiotensin II (AngII), endothelin (ET), aldosterone (ALD), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular systolic volume (LVESV), left ventricular ejection fraction (LVEF) and the safety parameters were observed. **Results** The above mentioned indices of both groups were obviously improved. The effect of heart failure and TCM syndromes, and the indices of ventricular remodeling and quality of life in the treatment group were better than those in the control group with a significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** In the treatment of chronic heart failure, Shengmai Powder is obviously effective in ventricular remodeling, and can improve the quality of life of the patients.

Key Words Shengmai Powder; Chronic heart failure; Ventricular remodeling; Quality of life

在过去的 10~15 年间, 心力衰竭的治疗模式发生了很大变化, 治疗目的已从过去的改善血液动力学转变为阻断神经激素的过度激活和心脏重塑, 提高生活质量和延长寿命^[1]。我们从 2004 年开始, 开展了生脉散对神经激素系统、心室重塑、血管内皮功能及患者生活质量作用的临床研究, 现将 2006 年 8 月~2008 年 5 月观察生脉散对慢性心力衰竭患者心室重塑及生活质量作用的研究结果报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

120 例患者来源于广州市中医医院心血管内科病房和门诊, 按就诊时间顺序随机分为治疗组 60 例, 其中男 32 例, 女 28 例, 年龄 41~72 岁, 病程 3 个月~20 年,

心功能 II 级 34 例, III 级 26 例; Lee 氏心力衰竭分级: 轻度 33 例, 中度 27 例, 对照组 60 例, 其中男 31 例, 女 29 例, 年龄 39~74 岁, 病程 3 个月~22 年, 心功能 II 级 33 例, III 级 27 例; Lee 氏心力衰竭分级: 轻度 32 例, 中度 28 例。两组患者性别、年龄、病程、心功能及心力衰竭分级等方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准按《实用内科学》拟定^[2]; 中医证候诊断标准参照《中医临床诊疗术语证候部分》^[3]及高等医药院校教材《中医内科学》^[4]制定。气阴两虚证: 主症: 心悸, 气短, 疲乏, 动则汗出, 自汗或盗汗。次症: 头晕, 心烦, 口干, 面颧暗红。舌脉: 舌红少苔, 脉细数无力或结代。

1.3 纳入标准

符合慢性心力衰竭的诊断标准及中医证候诊断标

基金项目: 广东省科技计划项目立项资助项目 (2006B35630005)

通讯作者: 顾颖敏, xxkgym@163.com, 13640833864

准者;年龄 18~ 75岁;以冠心病为心力衰竭的主要病因;心功能Ⅱ~Ⅲ级(NYHA分级法)、病史 3个月以上的轻、中度慢性心力衰竭患者;知情同意者。

1.4 排除标准

合并有肝、肾及内分泌系统、造血系统严重原发性疾病;妊娠及哺乳期妇女;过敏体质及对多种药物过敏者;有精神异常及不愿合作者;凡能增加死亡率的因素:如心源性休克、严重室性心律失常、完全性房室传导阻滞、梗阻型心肌病、未修补的瓣膜病、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞、明显感染者,以及没有控制的高血压病。

2 方法

2.1 治疗方法

对患者进行心力衰竭知识的宣教,如限制钠盐的摄入,食盐量每日 2~5g;减少体力活动和精神应激。诱因治疗:预防和控制感染;纠正心律失常;纠正电解质紊乱和酸碱平衡失调。基础治疗药物:消心痛片(江苏方强制药厂生产,国药准字: H32024617) 10mg,每日 3次;地高辛片(上海医药集团有限公司信谊制药总厂生产,国药准字: H31020678) 0.125mg,每日 1次;雅施达[施维雅(天津)制药有限公司生产,国药准字: H20034053] 4mg,每日 1次。持续性体液潴留的患者可考虑选用利尿剂。治疗组在以上基础治疗的同时加用生脉散袋泡剂(由红参、麦冬、五味子组成,每袋含生药 2.8g,本院制剂,粤药制字: Z06022708)。服用法:用滚开水约 100ml冲泡,加盖 15min,温服。服完再加滚开水约 100ml泡 1次,加盖 15min,温服。每日 2次,每次 1包。4周为 1个疗程,持续 3个疗程。对照组在以上基础治疗的同时加服安慰剂(本院制剂),观察时间同治疗组。

2.2 观察指标

2.2.1 临床观察 记录患者的症状、体征变化,每周记录 1次,根据文献[5]进行中医证候评分;判断心功能分级变化;进行心力衰竭计分。

2.2.2 理化检查 治疗前后各检测 1次。神经激素系统的指标:肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、内皮素(ET)、醛固酮(ALD),采用放免检测方法。心室重塑的指标:左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室射血分数(LVEF),采用通用 GE-ViVid 7型彩色多普勒心脏超声仪测量。安全性指标:肝肾功能、血、尿、便常规。

2.2.3 生活质量评分 采用明尼苏达心力衰竭生活调查表^[5]。

2.3 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中“中药新

药治疗心力衰竭的临床研究指导原则”制定。

心功能疗效,根据美国纽约心脏协会制订的分级标准(NYHA),评定心功能疗效^[5]。显效:心功能改善 2级以上。有效:心功能改善 1级以上。无效:未达到有效指标。加重:心功能恶化 1级或以上。

心力衰竭疗效,采用 Lee氏心力衰竭计分法^[5]。显效:治疗后积分减少 > 75%者。有效:治疗后积分减少在 50%~75%者。无效:治疗后积分减少 < 50%者。加重:治疗后积分超过治疗前积分者。

中医证候疗效:参照文献[5]制定。显效:症状、体征基本或完全消失,治疗后证候积分为 0或减少 ≥ 70%。有效:治疗后证候积分减少 ≥ 30%但 < 70%。无效:治疗后证候积分减少 < 30%。加重:治疗后积分超过治疗前积分。

2.4 统计学方法

采用 SPSS10.0统计软件进行数据分析。计量资料选用 *t* 检验;分类资料选用 χ^2 检验;等级资料选用 *Ridit* 分析。

3 结果

3.1 两组患者心功能疗效的比较

治疗组显效 29例,占 48.3%,有效 22例,占 36.7%,无效 9例,占 15.0%,无加重者,总有效率为 85.0%;对照组显效 26例,占 43.3%,有效 18例,占 30.0%,无效 15例,占 25.0%,加重 1例,占 1.7%,总有效率为 73.3%。两组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 两组患者心力衰竭疗效比较

治疗组显效 31例,占 51.7%,有效 22例,占 36.7%,无效 7例,占 11.7%,无加重者,总有效率为 88.3%;对照组显效 25例,占 41.7%,有效 17例,占 28.3%,无效 17例,占 28.3%,加重 1例,占 1.7%,总有效率为 70.0%。治疗组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 两组患者中医证候疗效比较

治疗组显效 36例,占 60.0%,有效 22例,占 36.7%,无效 2例,占 3.3%,加重 0例,总有效率为 96.7%;对照组显效 25例,占 41.7%,有效 19例,占 31.7%,无效 15例,占 25.0%,加重 1例,占 1.7%,总有效率为 73.3%。治疗组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后神经激素系统指标比较

表 1示,两组患者治疗前 PRA、AngⅡ、ET、ALD 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组均明显降低,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且两组治疗后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 PRA AngII、ET ALD变化比较(̄x± s)

组别	时间	例数	PRA(ng /ml /h)	AngII (ng /ml)	ET(pg /ml)	ALD(pg /ml)
治疗组	治疗前	60	4. 26± 1. 28	130. 2± 45. 61	86. 42± 23. 16	132. 86± 51. 62
	治疗后	60	2. 62± 0. 82△	92. 32± 38. 52△	51. 24± 16. 21△	102. 22± 44. 52△
对照组	治疗前	60	4. 53± 1. 67	129. 14± 46. 63	88. 63± 24. 25	132. 49± 48. 65
	治疗后	60	3. 64± 1. 09	113. 25± 43. 52	68. 4± 22. 31*	118. 26± 46. 32

注:与本组治疗前比较,* P<0. 05;与对照组治疗后比较,△ P<0. 05

3. 5 两组患者治疗前后心室重塑指标比较

表 2示,两组治疗前 LV EDV、LV ESV、LV EF差异无统计学意义(P> 0. 05),治疗后两组 LV EDV、LV ESV降低,LV EF提高,治疗前后比较差异有统计学意义(P<0. 01),且两组治疗后比较差异亦具有统计学意义(P<0. 01)。

表 2 两组患者治疗前后 LV EDV、LV ESV、LV EF变化比较(̄x± s)

组别	时间	例数	LV EDV (ml)	LV ESV (ml)	LVEF(%)
治疗组	治疗前	60	152. 8± 22. 41	74. 2± 15. 4	42. 2± 6. 50
	治疗后	60	127. 6± 16. 8△	51. 4± 11. 2△	58. 2± 8. 1△
对照组	治疗前	60	153. 6± 23. 6	72. 6± 16. 3	41. 8± 7. 1
	治疗后	60	144. 1± 15. 2	62. 5± 12. 2	51. 2± 6. 2

注:与本组治疗前比较,* P<0. 01;与对照组治疗后比较,△ P<0. 01

3. 6 两组患者治疗前后生活质量评分的比较

表 3示,两组治疗前生活质量差异无统计学意义,治疗后两组生活质量评分总分较前降低,治疗前后比较差异有统计学意义(P<0. 01),且两组治疗后比较差异亦具有统计学意义(P<0. 01)。

表 3 两组患者治疗前后生活质量评分变化比较(分,̄x± s)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	60	56. 12± 15. 26	20. 22± 11. 67△
对照组	60	54. 34± 14. 98	31. 62± 12. 24*

注:与本组治疗前比较,* P<0. 01;与对照组比较,△ P<0. 01

3. 7 安全性指标

两组患者肝肾功能、血、尿、便常规变化情况比较差异无统计学意义(P> 0. 05),均未发现与试验药物有关的严重不良反应。

4 讨论

心力衰竭是一种复杂的临床症状群,为各种心脏病的终末阶段,其发病率高,5年存活率与恶性肿瘤相仿。防止心力衰竭的进展,关键在于阻断神经内分泌激素系统的进一步激活和延缓心衰发生发展的基本机制—心室重塑,同时降低心衰患者的再住院率和死亡率。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)是证实能降低心衰患者死亡率的第一类药物,一直被公认为是治疗心衰的

基石和首选药物。但 ACEI对部分心衰患者治疗不理想^[6]。同时,ACEI干咳发生率较高,出现高血钾症、肾功能减退(血肌酐显著升高)、持续性低血压等。既往有研究结果表明,在西医基础治疗上加生脉散对心衰患者有着积极的治疗作用^[7,8]。

心力衰竭可归属中医学“胸痹”、“心悸”、“喘证”、“饮证”、“水肿”等范畴,病机为本虚标实,本虚以气阴两虚较为常见,治以益气养阴,以达扶正固本之效。生脉散由人参、麦冬、五味子 3味药组成,是益气养阴治法的基本方。现代药理研究发现,人参能兴奋中枢神经,增加肾上腺皮质功能,提高机体对外界不良刺激的抵抗力,有抗疲劳作用;麦冬能显著提高动物的耐缺氧能力,增加冠脉血流量和心输出量,扩张外周血管;五味子能调节中枢神经兴奋与抑制过程,增强心肌收缩力,对呼吸有兴奋作用。诸药合用,主要通过抑制平滑肌细胞 Na⁺/K⁺-ATP酶的活性而影响钠、钾和钙交换,使钙内流增多,促进钙收缩蛋白接触浓度的增加,增加心肌与膈肌的收缩力,具有强心甙样作用^[9]。

本研究表明,经 3个月治疗后,两组患者的心功能分级、Lee氏心力衰竭计分、中医证候、心室重塑指标(PRA、AngII、ET、ALD、LV EDV、LV ESV、LV EF)和生活质量等方面有明显改善,除心功能分级外,治疗组改善优于对照组。表明生脉散具有调节心衰患者的神经激素系统,改善血管内皮功能,抑制心肌细胞肥厚和减弱心肌纤维化的作用,从而达到逆转心室重塑的治疗效应。生脉散袋泡剂能改善基础治疗可能出现的不良反应,显著提高患者的生活质量,且使用安全、方便,患者服药依从性好,未见严重不良反应。

参考文献

[1]林曙光.当代心脏病学最新进展[M].长春:吉林出版集团有限责任公司,2008:494,498.
[2]陈灏珠.实用内科学[M].1版,北京:人民卫生出版社,2001:236-255.
[3]国家技术监督局发布.中医临床诊疗术语——证候部分[M].北京:中国标准出版社,1997:17-20.
[4]张伯臾主编.中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,1985:63-70.

(下转第 14页)

还有待于进一步长期随访。但此结果提示肝豆状核变性患者应坚持长期服药治疗为好。

3.6 不良反应

在治疗过程中治疗组有 2 例患者出现轻微腹痛、腹泻,调整药方后症状消失,血常规、肝肾功能未出现异常。对照组有 1 例出现多种不良反应,其中胃肠不适、恶心呕吐、食欲减低、腹泻最多,其次有血小板减少、鼻、齿龈出血及皮肤瘀点瘀斑等症状,另有荨麻疹、斑丘疹、瘙痒、发热及出现轻微蛋白尿现象。

4 讨论

铜是人体必需的微量元素之一,食物中的铜在胃和十二指肠被吸收,正常情况下,吸收的铜主要由肝摄取。铜是许多含铜酶类的必需成分,30%~80%的铜经胆汁排入肠中,随粪便排出,少量由尿液排出。关于肝豆状核变性病机国内外学者有多种假说,其中对该类患者肝内溶酶体缺陷的认识相对一致,认为胆汁是铜排泄极为重要的途径,肝和胆囊直接参与了铜滞留的病理机制,铜在溶酶体内积聚过多,而从胆汁中排泄不足,导致肝内铜积聚过多,肝损害程度与胆汁排泄量有极为密切的关系,目前肝豆状核变性的真正原因尚未完全明了,但普遍认为,胆汁排铜障碍可能是肝豆状核变性的基本缺陷。

中医学认为,胆汁的分泌与排泄,主要责之于肝,肝之功能正常,气机调畅,疏泄有度,胆道无郁阻之患,胆汁排泄正常。肝豆状核变性因铜浊毒邪蓄积沉于肝,致肝之疏泄失常,胆汁排泄不畅,铜浊毒邪排出不利蓄积体内脏腑组织而发病,因此,治疗大法首当疏肝利胆以排毒;其次铜浊毒邪排出障碍,应给其排出以出路,即通利二便以驱铜排毒;再者铜浊毒邪以血为载体,病邪入深,沉着瘀积于脏腑之络脉(肝络、脑络、肾络等),络脉瘀痹,气血不通,铜浊毒邪更不易排出,所以还要重视活血通络,血脉通利,络脉流畅有利于铜浊毒邪排出。方中柴胡、郁金、青皮等疏肝理气;茵陈、金钱草利胆降浊排毒;大黄长于通腑泻浊,泽泻、萆薢长于通利,而萆薢又善于分清泻浊,三药合之通利二便以泻浊排

毒;鸡血藤、川芎活血流畅经络以利铜浊毒邪排出。诸药合用,共奏降浊驱铜排毒之效,药中肯綮,故疗效确切。

现代药理研究表明,萆薢^[3]含锌量较高既可在肠道内抑制铜离子的吸收,又促进体内铜离子的排泄。大黄^[4]的主要成分番泻苷甲在肠道中被细菌分解为大黄苷刺激肠壁促进大肠的排空运动,从而可能减少肠道对铜的吸收。茵陈^[5]中的主要含多种利胆有效成分如 6,7-二甲氧基香豆素、绿原酸、咖啡酸和羟基苯乙酮,能使胆汁分泌增加,胆汁中的固体物、胆酸、胆红素含量也增加。金钱草利尿祛湿,煎剂促进胆汁分泌,加大利胆作用。威灵仙、青皮、陈皮等可促进胆汁分泌,松弛胆道括约肌,有利于胆汁排出。

本研究结果表明,治疗组疏肝利胆排毒汤尿排铜较青霉胺稍差,但临床疗效及角膜 K-F 环消失情况两组并无明显差异。从治疗组血清铜、铜蓝蛋白和血清氧化酶治疗后,均有不同程度的改善,推测机理可能是中药疏肝利胆排毒汤有良好地促进胆汁分泌排泄,增加排铜作用,不仅可使铜浊毒邪从二便排出体外,还有可能扭转肝豆状核变性患者体内的铜代谢运转机制,使之渐趋于正常。其机理和临床疗效有待进一步研究观察。

参考文献

[1] 杨任民主编. 肝豆状核变性 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 167, 184, 205, 255.
[2] Goldstein NP, Rondall RV, Gross JB, et al. Treatment of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) with DL-penicillamine [J]. *Neural*, 1962, (12): 231-244.
[3] 松田胜彦, ほか. 生药に与金属の測定 [J]. *生药学杂志*, 1981, 34: 321.
[4] Pan JJ, Chu CJ, Chang FY, et al. The clinical experience of Chinese patients with Wilson's disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(61): 166-169.
[5] 李仪奎, 姜名瑛. 中药药理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 104.

(收稿日期: 2008-03-21; 修回日期: 2008-10-20)

[编辑: 崔京艳]

(上接第 129 页)

[5] 郑筱萸主编. 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.
[6] Tao Z, Huang Y, Xiao Q, et al. Combined effects of ramipril and angiotensin II receptor blocker TCV 116 on rat congestive heart failure after myocardial infarction [J]. *Chin Med J*, 2005, 118(2): 146-154.
[7] 钟荣光, 黄文强, 唐荣德. 厄贝沙坦联合加味生脉散治疗慢

性充血性心力衰竭的临床研究 [J]. *中西医结合心脑血管杂志*, 2007, 5(2): 99-101.

[8] 黄耀明, 黄惠泉, 陈大鸣. 生脉注射液治疗冠心病心力衰竭 40 例 [J]. *陕西中医*, 1999, 20(12): 546.
[9] 汪晓霞, 董静, 程广清. 生脉散加味治疗老年慢性心力衰竭 136 例疗效观察 [J]. *山东中医杂志*, 2007, 26(9): 602-603.

(收稿日期: 2008-05-19; 修回日期: 2008-09-02)

[编辑: 邓媛]