

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.14.010

临床研究

益气温阳利水方辅助治疗对经导管主动脉瓣置换术后患者生活质量及预后的影响

兰玥, 张文佳, 殷仕洁, 吴永健, 于欣, 马丽红*

(中国医学科学院阜外医院, 北京市西城区北礼士路 167 号, 100037)

摘要 目的 探讨益气温阳利水方辅助治疗对经导管主动脉瓣置换术(TAVR)术后患者心功能、症状及生活质量的影响。方法 选取接受TAVR治疗的主动脉瓣重度狭窄患者100例,将其随机分为治疗组和对照组各50例。对照组进行常规西药治疗,治疗组在对照组基础上联合中药益气温阳利水方治疗,两组疗程均为8周。治疗后观察临床疗效、中医证候疗效,治疗前后比较两组中医症状积分、氨基末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)、6分钟步行距离、左室射血分数(LVEF)、生活质量评分,统计平均住院日和再住院率。结果 治疗组临床疗效总有效率(90%)高于对照组(82%),治疗组中医证候疗效总有效率(86%)高于对照组(68%)($P < 0.05$)。治疗组治疗后心悸、气短、乏力及中医症状总积分均较治疗前明显降低,而对照组仅气短较治疗前降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与对照组治疗后比较,治疗组心悸、气短、乏力、浮肿、中医症状总积分、生活质量评分及NT-proBNP均明显降低,6分钟步行距离及LVEF值均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组平均住院日及再住院率明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 益气温阳利水方辅助治疗在TAVR术后稳定病情、提高心功能、改善症状及生活质量方面具有明显优势。

关键词 主动脉瓣狭窄; 经导管主动脉瓣置换术; 生活质量; 益气温阳利水方

主动脉瓣狭窄是临床常见的一种心脏瓣膜病,在西方国家,老年退行性主动脉瓣狭窄已成为仅次于冠心病、高血压病的第三大疾病^[1]。接受经导管主动脉瓣置换术(TAVR)的患者多为高龄,且术后易出现并发症,而中西医结合治疗在TAVR术后具有一定优势。本研究基于临床随机对照试验方法,选择100例TAVR术后心功能不全患者,予以中西医结合干预治疗,旨在评价中药治疗对TAVR术后患者生活质量及预后的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

主动脉瓣重度狭窄诊断标准^[2]: 主动脉瓣最大血流速度(V_{max}) > 4.0 m/s, 平均跨瓣压差 ≥ 40 mmHg, 一般情况下主动脉瓣口面积(AVA) ≤ 1.0 cm²。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]及《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[4],辨证为气虚血瘀、阳虚水泛证。

1.2 纳入标准

符合上述主动脉瓣重度狭窄诊断标准并接受TAVR手术后3天以内者,并且符合中医气虚血瘀、阳虚水泛证辨证标准;年龄 ≥ 40 岁;近1周内未服用中药汤剂及中成药者;签署知情同意书。

1.3 排除标准

TAVR术后急性心力衰竭;合并恶性心律失常;合并严重肝肾功能不全。

1.4 一般资料

选取2015年1月至2017年12月在中国医学科学院阜外医院就诊的患者100例,按随机数字表法将患者分为治疗组和对照组各50例。治疗组中男28例,女22例;年龄61~90岁,平均(76.16 ± 6.78)岁;病程5~15.5年,平均(9.59 ± 2.86)年。对照组中男27例,女23例;年龄57~91岁,平均(74.74 ± 8.81)岁;病程6~15年,平均

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划(2014BAI1B00);北京市科技计划(Z171100001017117)

* 通讯作者: mlh4463@163.com, (010) 88322692

(9.1 ± 2.40) 年。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：采用常规西药治疗，主要根据患者具体病情采用强心利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、扩血管药等药物治疗，限制患者水分和钠盐的摄入量，纠正电解质紊乱，给予营养支持，必要时给予患者吸氧支持。

治疗组：在对照组治疗基础上给予益气温阳利水方，处方：黄芪 30 g，太子参 10 g，茯苓 30 g，葶苈子 15 g，车前子 30 g，红景天 10 g，瓜蒌 30 g，薤白 12 g，丹参 30 g，桂枝 10 g，白术 10 g，中药饮片均来源于中国医学科学院阜外医院合作单位白塔寺药店，水煎服，每日 1 剂，分 2 次口服。

两组疗程均为 8 周。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 疗效评价指标 分别检测两组患者治疗前后心功能分级^[3]、中医症状积分^[3-4]、中医证候评分^[5]、生活质量评分^[6]、血清氨基末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP)、左室射血分数 (LVEF) 以及 6 分钟步行距离^[7]，统计平均住院天数以及再住院率。

2.2.2 安全性评价指标 治疗前后分别检测患者血压、心率、血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图等安全性指标。

2.3 疗效标准

2.3.1 临床疗效标准 参照《临床诊疗指南·心血管分册》^[8]中有关标准。显效：心悸、疲乏、呼吸困难等临床症状明显改善，心功能分级提高 ≥ 2 级；有效：临床症状有所改善，2 级 $>$ 心功能分级提高 ≥ 1 级；无效：临床症状无明显改善，心功能分级提高 < 1 级。总有效率 = (显效病例 + 有效病例) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

2.3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9]中有关标准。显效：症状、体征基本消失，中医证候评分降低率 $\geq 70\%$ ；有效：症状、体征明显改善， $30\% \leq$ 中医证候评分降低率 $< 70\%$ ；无效：症状、体征无明显变化，中医证候评分降低率 $< 30\%$ 。总有效率 = (显效病例 + 有效病例) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析处理。计量资料进行正态性检验和方差齐性检验，数据呈正态分布，以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组内比

较用自身前后对照配对 t 检验，两组之间比较用独立样本 t 检验；计数资料用率表示；等级资料比较采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 50 例中显效 28 例，有效 17 例，无效 5 例，总有效率为 90%；对照组 50 例中显效 17 例，有效 24 例，无效 9 例，总有效率为 82%。两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗组临床疗效优于对照组。

3.2 两组中医证候疗效比较

治疗组 50 例中显效 26 例，有效 17 例，无效 7 例，总有效率为 86%；对照组 50 例中显效 18 例，有效 16 例，无效 16 例，总有效率为 68%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗组中医证候疗效优于对照组。

3.3 两组患者平均住院日、再住院率比较

表 1 示，治疗组平均住院日及再住院率明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组经导管主动脉瓣置换术后患者平均住院日、再住院率比较

组别	例数	平均住院日 (天, $\bar{x} \pm s$)	再住院率 例 (%)
治疗组	50	$13.9 \pm 4.1^{**}$	18 (36.0) [*]
对照组	50	17.2 ± 6.4	23 (46.0)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

3.4 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 2 示，两组治疗前中医症状总积分以及单项中医症状积分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后心悸、气短、乏力及中医症状总积分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)；对照组仅气短积分较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)，而其余症状积分与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组治疗后比较，治疗组心悸、气短、乏力、浮肿及中医症状总积分均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后生活质量评分、NT-proBNP、6 分钟步行距离、LVEF 值比较

表 3 示，两组治疗前生活质量评分、NT-proBNP、6 分钟步行距离、LVEF 值比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组生活质量评分及 NT-proBNP 均低于本组治疗前及对照组治疗后 ($P < 0.01$)，6 分钟步行距离及 LVEF 值均高于本组治疗前及对照组治疗后 ($P < 0.01$)。

表 2 两组经导管主动脉瓣置换术后患者治疗前后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	心悸	气短	乏力	身寒肢冷	浮肿	面色晦暗	总积分
治疗组	治疗前	50	4.04 ± 1.48	4.48 ± 1.11	3.52 ± 1.37	2.16 ± 1.50	1.92 ± 0.85	1.84 ± 0.74	27.54 ± 2.15
	治疗后	50	2.64 ± 1.10 ^{**△△}	2.72 ± 1.24 ^{**△△}	2.48 ± 1.11 ^{*△△}	2.08 ± 1.34	1.46 ± 0.65 [△]	1.66 ± 0.71	21.04 ± 3.42 ^{**△△}
对照组	治疗前	50	4.28 ± 1.46	4.52 ± 1.20	3.92 ± 1.51	2.20 ± 1.58	2.04 ± 0.75	1.88 ± 0.80	27.02 ± 3.17
	治疗后	50	3.92 ± 1.07	3.92 ± 1.21 [*]	3.52 ± 1.31	2.16 ± 1.20	1.82 ± 0.69	1.74 ± 0.83	25.60 ± 2.99

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 两组经导管主动脉瓣置换术后患者治疗前后生活质量评分、血浆 NT-proBNP、6 分钟步行距离、LVEF 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	生活质量评分 (分)	NT-proBNP (pg/ml)	6 分钟步行距离 (m)	LVEF (%)
治疗组	治疗前	50	74.46 ± 7.32	2107.92 ± 443.93	187.03 ± 45.24	47.46 ± 8.67
	治疗后	50	46.65 ± 10.63 ^{*△}	1337.46 ± 410.56 ^{*△}	287.68 ± 72.70 ^{*△}	51.42 ± 6.76 ^{*△}
对照组	治疗前	50	75.32 ± 7.21	2122.92 ± 421.43	183.82 ± 46.01	46.02 ± 7.71
	治疗后	50	53.18 ± 9.54	1722.58 ± 372.12	237.42 ± 61.12	47.16 ± 7.51

注: NT-proBNP, 氨基末端 B 型钠尿肽原; LVEF, 左室射血分数; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$

3.6 两组安全性指标比较

两组患者在治疗过程中均未发现药物所致不良反应。治疗前后血常规、尿常规以及肝功能、肾功能检查均未见明显异常改变。

4 讨论

研究证实, NT-proBNP 水平能反映心力衰竭症状的轻重和心功能受损的程度, 在 TAVR 术后患者中可根据其浓度的升高趋势, 判断其心功能受损程度、病情严重程度和预测近期发生心力衰竭的可能^[9]。LVEF 值、6 分钟步行距离、心功能分级可以反映 TAVR 术后心功能恢复情况, 并对心力衰竭的发生率和死亡率有较好的预测价值^[10-12]。有研究显示, 生存质量评分下降是其生存质量以及预后的影响因素^[13], 而中医症状积分可以客观准确地评价心功能不全患者的临床疗效^[14]。

严重主动脉瓣狭窄合并慢性心力衰竭属于中医学“喘证”“水肿”“痰饮”等范畴, 病机为本虚标实^[15-16]。我们在治疗瓣膜性慢性心力衰竭方面具有近 60 年的经验积累, 发现其病机为气虚血瘀、阳虚水泛, 在此基础上拟提出益气温阳利水方进行治疗。老年性退行性瓣膜病起病缓慢且病程长, 发病即见心气心阳亏虚, 鼓动无力, 则为心悸和喘憋; 瘀血内停, 心脉痹阻不通, 则见心胸疼痛。益气温阳利水方中黄芪固本益气, 利水止汗; 葶苈子、车前子、茯苓利水消肿; 太子参益气健脾、生津润肺; 丹参、红景天益气活血通脉, 化瘀止痛; 瓜蒌、薤白开胸通阳; 白术健脾燥湿, 桂枝通阳化气行水。诸药同用, 共奏益气活血、温阳利水之功。现代药理研究证实, 生黄芪具有增加心肌收缩性、减轻前负荷和后负荷, 排钠利尿, 改善心肌能

量代谢的作用^[17]; 太子参可以保护心肌、抗氧化^[18]; 葶苈子含有强心苷, 可增强心肌收缩力而减慢心率^[19]; 茯苓、车前子具有利水消肿的作用^[20-21]; 丹参可扩张冠状动脉血流, 减轻心脏负荷, 抗自由基, 抗脂质过氧化, 保护心肌^[22]; 红景天成分中的红景天苷可以保护受损的心肌细胞、抗缺氧、提高心肌细胞活力^[23]。

本研究结果显示, 在西药规范化治疗的基础上加用益气温阳利水方, 可有效改善患者心悸、气短、乏力等症状, 提高生活质量评分, 缩短住院时间并降低再住院率, 提示中西医结合治疗在 TAVR 术后稳定病情、提高心功能、改善症状等方面具有明显优势。

参考文献

- [1] NKOMO VT, GARDIN JM, SKELTON TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study [J]. Lancet, 2006, 368(9540): 1005-1011.
- [2] LEON MB, SMITH CR, MACK M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery [J]. N Engl J Med, 2011, 13(3): 1597-1607.
- [3] 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: 112-125.
- [4] 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会, 等. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.
- [5] 中华医学会心血管病分会. 《中华心血管病杂志》编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [6] 刘洪伟, 毛静远, 崔小磊. 心力衰竭患者生存质量评价量

- 表 [1]. 中国循证心血管医学杂志, 2009, 3(1): 186-188.
- [2] 张忠玲, 毛静远. 六分钟步行试验在慢性心力衰竭中的应用思考 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(7): 629-632.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南: 心血管分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 5-10.
- [4] BERGLER-KLEIN, KLAAR U, HEGER M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and post-operative outcome in severe aortic stenosis [J]. Circulation, 2004, 109(19): 2302-2308.
- [5] 赵振燕, 宋光远, 张文佳, 等. 主动脉瓣狭窄患者经导管主动脉瓣置换术后短期超声心动图和血 N 末端 B 型利钠肽原浓度变化特点分析 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 575-579.
- [6] GUYATT GH, SULLIVAN MJ, THOMPSON PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure [J]. Can Med Assoc J, 1985, 132(8): 919-923.
- [7] 蒋巨波. 经导管主动脉瓣置换术治疗重度主动脉瓣狭窄的疗效观察与安全性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014: 59-60.
- [8] 刘鸿昊. 主动脉瓣置换患者术后生存质量分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2016: 34-35.
- [9] 朱燕波, 罗晓霞, 唐芳. 心功能不全中医症状评分表的研制与临床适用性 [J]. 中医杂志, 2012, 53(6): 482-484.
- [10] 赵志强, 毛静远, 王贤良, 等. 病证结合治疗慢性心力衰竭理法方药刍议 [J]. 中医杂志, 2013, 54(7): 561-563.
- [11] 杜睿凯, 张鹏, 刘鹏, 等. 慢性心力衰竭常见证候、证候要素与症状对应性现代文献研究 [J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 151-154, 164.
- [12] 李淑芳. 中药黄芪药理作用研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(6): 73-75.
- [13] 程黎晖. 太子参化学成分、药理作用及临床应用研究近况 [J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(5): 307-309.
- [14] 王进. 葶苈子的药理研究与临床新用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(1): 39-40.
- [15] 张钟媛. 茯苓药理作用研究进展 [J]. 继续医学教育, 2015, 29(5): 108-109.
- [16] 张晓方. 车前子化学成分与药理活性研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(12): 33-34.
- [17] 杨志霞, 林谦, 马利. 丹参对心血管疾病药理作用的文献研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(2): 93-96, 114.
- [18] 熊云珍, 胡红艳, 熊新刚, 等. 红景天药理作用研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(8): 78-82.

Effect of *Yiqi Wenyang Lishui Formula* (益气温阳利水方) on the Quality of life and Prognosis of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement

LAN Yue, ZHANG Wenjia, YIN Shijie, WU Yongjian, YU Xin, MA Lihong

(Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037)

ABSTRACT Objective To study the effect of *Yiqi Wenyang Lishui Formula* (益气温阳利水方) on cardiac function, symptoms and quality of life of patients after transcatheter aortic valve replacement (TAVR). **Methods** A total of 100 patients who received AVR from January 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into treatment group and control group with 50 cases each. In the control group, conventional western medicine treatment was treated while the treatment group was treated with *Yiqi Wenyang Lishui Formula* in addition to the control. Both groups were treated for 8 weeks. The indicators before and after treatment were observed including clinical efficacy, symptom score, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), 6 minute walking distance (6MWT), left ventricular ejection factor (LVEF), average length of stay (ALOS), and rehospitalization rate, quality of life (QOL). **Results** The total effective rate of clinical efficacy in the treatment group (90%) was higher than that in the control group (82%). The total effective rate of the TCM syndrome in the treatment group (86%) was higher than that in the control group (68%) ($P < 0.05$). After treatment, the total scores of heart palpitations, shortness of breath, fatigue, and TCM symptoms in the treatment group were significantly lower than before treatment, while the shortness of breath in the control group was lower than before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the control group, the palpitation, shortness of breath, fatigue, edema, TCM symptom scores, quality of life scores, and NT-proBNP were all significantly reduced in the treatment group, and the 6MWD and LVEF values were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The ALOS and rehospitalization rate in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** *Yiqi Wenyang Lishui Formula* has obvious advantages in the stabilizing condition, improving heart function, and improving symptoms after TAVR surgery.

Keywords aortic stenosis; transcatheter aortic valve replacement; quality of life; *Yiqi Wenyang Lishui Formula* (益气温阳利水方)

(收稿日期: 2018-03-19; 修回日期: 2018-04-16)

编辑: 叶 晨