

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.15.013

消心痹方联合西药对肥厚型心肌病患者中医症状及左室功能的影响

张大炜, 戴梅, 周旭升, 韩垚, 华春萱, 褚福永, 张竹华*

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010)

摘要 目的 观察消心痹方联合西药对肥厚型心肌病 (HCM) 的中医症状及对左室功能的影响。方法 67 例经彩色多普勒超声心动图证实的 HCM 患者随机分为对照组 33 例和治疗组 34 例。对照组给予倍他乐克缓释片 47.5 mg 口服, 每日 1 次, 根据血压、心率调整剂量治疗。治疗组在对照组治疗的基础上给予消心痹方口服, 每日 1 剂。两组疗程均为 90 天。观察两组患者胸闷、胸痛、心悸、乏力、气短、头晕中医症状疗效, 超声心动图检测两组患者治疗前后室间隔厚度 (IVS)、左室后壁厚度 (IVPW) 及二者比值 (IVS/IVPW) 变化, 检测两组治疗前后血浆 NT-proBNP 并比较 NYHA 分级水平变化情况。结果 治疗组治疗后胸痛、心悸、乏力、气短症状总有效率显著优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后 NT-proBNP 含量均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后 IVS、IVPW 及 IVS/LVPW 均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 NT-proBNP 含量及 IVS、IVPW、IVS/LVPW 均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后 NYHA 心功能分级均明显降低, 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 消心痹方联合西药可以改善 HCM 患者临床症状, 提高左室功能。

关键词 肥厚型心肌病; 消心痹方; 左室功能

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是以心肌非对称性肥厚、心腔变小为特征, 以左室舒张期血流充盈受阻, 顺应性下降为基本病理表现的遗传性心肌疾病。该病病理生理机制复杂, 临床表现多变, 患者可出现劳力性呼吸困难、胸痛、晕厥、心功能减退或衰竭、心律失常, 甚至猝死, 临床预后差^[1]。目前除了采用手术进行室间隔切除或消融术外, 西医对肥厚型心肌病尚无较好的治疗方法^[2]。消心痹方是基于肥厚型心肌病患者脾虚失运、水湿痰瘀痹阻心肌的病理特点而制成的具有运脾破积、利水消痹功效的中药复方制剂, 临床发现其具有改善肥厚型心肌病患者临床症状, 逆转心肌肥厚的功效。本研究观察了消心痹方联合西药对 HCM 患者中医症状及左心室功能的影响, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

肥厚型心肌病西医诊断标准参照《ACCF/

AHA 肥厚型心肌病诊断和治疗指南》^[3]。中医脾虚痰阻证辨证标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[4]。

1.2 纳入标准

1) 年龄 18 ~ 80 岁; 2) 符合上述诊断标准及中医辨证标准; 3) 拒绝接受任何形式的外科室间隔减容和起搏器置入治疗; 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 因高血压病、主动脉瓣狭窄等导致左室压力负荷增加引起的心室壁肥厚; 2) 合并重度肺功能不全, 重度心律失常, 肝、肾、造血系统等严重原发性疾病; 3) 精神病患者; 4) 近 1 个月内服用任何中药或中成药; 5) 妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

所有病例均来自 2012 年 7 月至 2015 年 6 月首都医科大学附属北京中医医院心内科住院的肥厚型心肌病患者, 共 67 例, 采用 SAS 6.3 生成的随机序列号按照患者就诊顺序分为治疗组 34 例和对照组 33 例。治疗组中男 21 例, 女 13 例; 年龄 24 ~ 68 岁, 平均年龄 (45.6 ± 7.2) 岁; 病程 1.6 ~

* 通讯作者: bettytime@163.com, 13810123927

13.0 年, 平均病程 (5.9 ± 2.3) 年; 心功能 NYHA 分级^[6]: II 级 11 例, III 级 17 例, IV 级 6 例; 合并症: 左室流出道梗阻 18 例, 房颤 7 例, 频发室性期前收缩 11 例。对照组中男 19 例, 女 14 例; 年龄 35 ~ 72 岁, 平均年龄 (56.8 ± 5.4) 岁; 病程 2.2 ~ 17.2 年, 平均 (5.7 ± 3.6) 年; 心功能 NYHA 分级: II 级 12 例, III 级 16 例, IV 级 5 例; 合并症: 左室流出道梗阻 16 例, 房颤 6 例, 频发室性期前收缩 10 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

对照组给予倍他乐克缓释片 (北京阿斯利康制药有限公司, 批号 1511220) 47.5 mg 口服, 每日 1 次, 根据血压、心率调整剂量; 有明显心力衰竭症状患者可适量加用呋塞米注射液 (上海禾丰制药有限公司, 批号 34151005) 20 mg 静脉注射, 每日 1 次, 盐酸贝那普利 (北京诺华制药有限公司, 批号 X2302) 10 mg 口服, 每日 1 次, 不耐受 ACEI 者可口服厄贝沙坦 (北京赛诺菲制药有限公司, 批号 5A264) 150 mg, 每日 1 次, 根据血压调整药物使用剂量。

治疗组在对照组基础上给予消心痹方, 组成: 白术 30 ~ 120 g, 黄精 30 g, 肉苁蓉 30 g, 威灵仙 15 g, 枳实 15 g, 白芥子 10 g, 葶苈子 10 g, 三棱 10 g。辨证加减: 气虚或久服, 酌加黄芪 15 g、党参 15 g; 阴虚, 加生地 15 g、麦冬 15 g; 气阴两虚, 加太子参 15 g、麦冬 15 g、五味子 15 g; 阳虚, 加鹿角 10 g、淫羊藿 10 g、仙茅 10 g; 水肿, 加桑白皮 20 g、茯苓皮 20 g、泽泻 15 g、车前子 15 g; 血瘀, 加土鳖虫 3 g、水蛭 3 g (焙干打粉, 入胶囊吞服); 脉见数、促, 加牡丹皮 15 g、赤芍 15 g; 脉迟缓, 加羌活 10 g、鹿角 10 g; 舌苔滑润欲滴, 加茯苓 15 g、桂枝 10 g。每日 1 剂, 水煎 200 ml, 早晚分两次口服。所有患者治疗期间清淡饮食, 避免劳累, 忌剧烈运动。两组患者疗程均为 90 天。

2.2 观察指标及方法

1) 观察两组患者治疗前后中医症状积分^[6], 包括胸闷、胸痛、心悸、乏力、气短、头晕, 按照无、轻、中、重分别计为 0、2、4、6 分; 2) 治疗前后采用 GE 公司 Vivid7 彩色多普勒超声诊断仪检测两组患者室间隔厚度 (IVS)、左室后壁厚度 (IVPW) 及二者比值 (IVS/IVPW); 3) 治疗前后监

测两组患者血浆氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 含量; 4) 治疗前后用 NYHA 分级评价两组患者心功能^[6]; 5) 记录两组患者治疗期间不良心血管事件发生情况, 包括全因死亡、心源性猝死、因心力衰竭住院、非致死性脑卒中发生情况。

安全性指标: 记录两组患者治疗期间不良反应, 治疗前后检测血常规、尿常规、便常规及肝功能、肾功能。

2.3 疗效判定标准

中医症状疗效评定参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[6] 进行。痊愈: 中医症状减分指数 $\geq 90\%$; 显效: $70\% \leq$ 中医症状减分指数 $< 90\%$; 有效: $30\% \leq$ 中医症状减分指数 $< 70\%$; 无效: 中医症状减分指数 $< 30\%$ 。症状减分指数 = (治疗前症状积分 - 治疗后症状积分) / 治疗前症状积分 $\times 100\%$ 。为便于统计, 本研究将痊愈病例视为显效病例。

2.4 统计学方法

采用 SAS 6.3 进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较方差齐性时采用独立样本 t 检验, 方差不齐时用 t' 检验; 计数资料或等级资料采用 χ^2 或 $CMH\chi^2$ 检验。均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者中医症状疗效比较

表 1 示, 治疗组胸痛、心悸、乏力、气短症状总有效率显著优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组肥厚型心肌病患者不同中医症状疗效比较 [例 (%)]

症状	组别	例数	显效	有效	无效	总有效
胸痛	治疗组	24	8 (33.3)	11 (45.8)	5 (20.8)	19 (79.2)
	对照组	25	6 (24.0)	12 (48.0)	7 (28.0)	18 (72.0)
胸闷	治疗组	25	10 (40.0)	10 (40.0)	5 (20.0)	20 (80.0)
	对照组	23	5 (21.7)	13 (56.5)	5 (21.7)	18 (78.3)
心悸	治疗组	21	9 (42.9)	9 (42.9)	3 (14.3)	18 (85.7)
	对照组	19	6 (31.6)	7 (36.9)	6 (31.6)	13 (68.4)
乏力	治疗组	28	14 (50.0)	9 (32.1)	5 (17.9)	23 (82.1)
	对照组	29	7 (24.1)	8 (27.6)	14 (48.3)	15 (51.7)
气短	治疗组	25	12 (48.0)	9 (36.0)	4 (16.0)	21 (84.0)
	对照组	25	7 (28.0)	6 (24.0)	12 (48.0)	13 (52.0)
头晕	治疗组	17	5 (29.4)	7 (41.2)	5 (29.4)	12 (70.6)
	对照组	18	3 (16.7)	8 (44.4)	7 (38.9)	11 (61.1)

3.2 两组患者治疗前后超声心动图指标和血浆 NT-proBNP 水平比较

表 2 示, 两组治疗后 NT-proBNP 含量均较本组

表 2 两组肥厚型心肌病患者超声心动图指标及血浆 NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IVS (mm)	IVPW (mm)	IVS/LVPW	NT-proBNP (pg/ml)
治疗组	治疗前	34	18.5 ± 5.2	14.5 ± 4.2	1.4 ± 0.2	2892.5 ± 45.6
	治疗后	34	15.7 ± 4.6 ^{*△}	12.1 ± 3.8 ^{*△}	1.2 ± 0.1 ^{*△}	899.6 ± 48.4 ^{**△}
对照组	治疗前	33	18.9 ± 5.4	14.3 ± 3.9	1.4 ± 0.1	2860.3 ± 39.8
	治疗后	33	17.8 ± 6.1	14.4 ± 3.7	1.3 ± 0.1	1220.5 ± 42.1 ^{**}

注: IVS, 室间隔厚度; LVPW, 左室后壁厚度; NT-proBNP, 氨基末端脑钠肽前体; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$

治疗前明显降低 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后 IVS、IVPW 及 IVS/LVPW 均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 NT-proBNP 含量及 IVS、IVPW、IVS/LVPW 均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后心功能分级比较

表 3 示, 两组治疗前 NYHA 心功能分级比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 NYHA 心功能分级均明显降低, 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组肥厚型心肌病患者 NYHA 分级比较 (例)

组别	时间	例数	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
治疗组	治疗前	34	11	17	6
	治疗后	34	22	13	1
对照组	治疗前	33	12	16	5
	治疗后	33	17	14	3

3.4 两组患者不良心血管事件发生情况及不良反应比较

两组患者治疗期间均未见不良心血管事件发生, 均未见明显不良反应。两组患者治疗前后血常规、尿常规、大便常规及肝功能、肾功能均未见异常。

4 讨论

肥厚型心肌病病因不明, 可能与遗传、胚胎发育障碍、原癌基因表达异常及心肌细胞钙负荷过重等因素有关, 可以引起左室流出道梗阻、二尖瓣反流、舒张期功能障碍、心肌缺血和心律失常等, 其临床表现多样, 往往不具备特异性^[4], 常见的临床转归包括猝死、心力衰竭、栓塞等。目前针对肥厚型心肌病治疗, 目标在于缓解症状和预防猝死, 尚无明确的临床证据表明治疗可预防和逆转左室肥厚的发生。

我们经过多年的临床实践认为, 肥厚型心肌病可归属于中医学“胸痹心痛”“心悸”范畴, 证属先天禀赋不足, 心气亏虚, 脾失健运, 水湿痰瘀, 痹阻心肌, 从而出现一系列临床症状和病理改变。病位虽然在心, 其辨证施治的重点却应在脾, 盖因

脾主肌肉, 心中肌肉肿重而成坚积, 痹着阻脉, 因此脾的功能障碍是本病的核心病机, 脾虚痰阻是本病发病的关键病理改变, 其余诸证皆以此为基, 演变而生。消心痹方以枳实白术汤为主, 取“补正而破坚, 气行则结开”之意, 重用白术为君, 《神农本草经》记载其“治风寒湿痹, 死肌疮痍”, 本方以其健脾益气, 温中燥湿以逐痹, 超剂量且生用方有运脾利水、削克死肌之功; 黄精补气养阴, 健脾润肺, 除风湿, 安五脏; 肉苁蓉滋肾补精血, 疗五劳七伤, 两者合而为臣, 脾肾双补, 益精填髓, 且可濡润白术之燥性, 久服无过燥伤阴之弊; 君臣相得, 精气相生, 生生不息, 可使正气凛然, 邪不可干; 另一方面, 以补剂为悍将, 威灵仙主诸风, 性善走, 能宣疏五脏十二经络, 去腹内冷滞、心膈痰水、癥瘕痞; 枳实主消胸中之痞满, 逐心下之停水, 化日久之稠痰, 消年深之坚积, 朱丹溪评价其“泻痰有冲墙倒壁之力”; 两者合用, 寒热相抵, 直入胸中, 破积消痰, 消痹逐水以为佐。白芥子利气豁痰、散肿止痛而不伤正气, 最善祛除胁下及皮里膜外之痰; 葶苈子治癥瘕积聚, 破坚逐邪, 通利水道; 三棱破血消积, 主消老癖癥瘕结块; 三者相互协同, 水湿痰瘀之邪自无流连之处, 共以为使。全方共奏运脾破积, 利水消痹之功。

肥厚型心肌病患者往往伴随有心功能的下降, NT-proBNP 是目前临床广泛应用的心力衰竭生化标志物, 具有血半衰期长、浓度较高、个体变异小和体外稳定性高等优点。研究表明, 随着心功能的恶化, 血清 NT-proBNP 水平逐渐升高^[5]。

本研究结果显示, 消心痹方联合西药能够更好地改善肥厚型心肌病患者胸痛、胸闷、心悸、气短、乏力等主观症状。同时, 消心痹方治疗 3 个月能有效降低时患者室间隔和左室后壁厚度及二者比值, 降低血浆 NT-proBNP 水平及改善心功能, 显示出良好的治疗肥厚型心肌病的作用, 且安全性良好。本研究为中医药治疗肥厚型心肌病提供了临床依据, 为今后开展大样本临床疗效评价及探索其作

用机理奠定了基础。

参考文献

- [1] MARON BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review [J]. JAMA, 2002, 287(10): 1308-1320.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 室间隔心肌消融术治疗专题组. 肥厚型梗阻性心肌病室间隔心肌消融术的中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(10): 886-891.
- [3] GERSH BJ, MARON BJ, BONOW RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11): e212-e260.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 15.
- [5] 陆再英. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 326.
- [6] 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: 68-77.
- [7] 夏思良, 周建松. NT-proBNP 在慢性心力衰竭中的临床应用. 心血管病学进展, 2008, 28(5): 801-804.

The Effect of *Xiaoxinbi Fang* (消心痹方) Combined with Western Medicine on Chinese Medicine Symptoms and Left Ventricular Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

ZHANG Dawei, DAI Mei, ZHOU Xusheng, HAN Yao, HUA Chunxuan, ZHU Fuyong, ZHANG Zhuhua
(Beijing Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010)

ABSTRACT Objective To observe the effect of *Xiaoxinbi Fang* (消心痹方) combined with western medicine on Chinese medicine symptoms and left ventricular function of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Methods** Randomly divided 67 cases of patients with HCM proved by Color Doppler Echocardiography into a control group with 33 cases and a treatment group with 34 cases. The control group was given Betaloc sustained release tablets (47.5 mg orally, once per day) and adjusted the dose according to blood pressure and heart rates. The treatment group was given *Xiaoxinbi Fang* in addition to the treatment of the control group, one dose per day. The treatment courses were both for 90 days. Observed curative effects of Chinese medicine symptoms, including chest distress, chest pain, heart palpitations, fatigue, shortness of breath and dizziness. Using echocardiography to examine the variation of interventricular septal thickness (IVS), left ventricular posterior wall thickness (IVPW) and their ratio (IVS/IVPW) before and after treatment. Examined NT-proBNP content in plasma and compared the change of NYHA ranking level of both groups before and after treatment. **Results** The total effective rates of chest pain, heart palpitations, fatigue, shortness of breath of the treatment group after treatment was remarkably superior to those of the control group ($P < 0.05$). The levels of NT-proBNP in the two groups after treatment were both remarkably lower than those before treatment ($P < 0.01$); IVS, IVPW and IVS/LVPW in the treatment group after treatment remarkably decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$); NT-proBNP levels of the treatment group after treatment as well as IVS, IVPW and IVS/LVPW were all lower than those of the control group ($P < 0.05$). NYHA cardiac functional grading in the two groups after treatment both remarkably decreased, with the treatment group superior to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Xiaoxinbi Fang* combined with western medicine can improve clinical symptoms of patients with HCM and improve left ventricular function.

Keywords hypertrophic cardiomyopathy; *Xiaoxinbi Fang* (消心痹方); left ventricular function

(收稿日期: 2015-11-29; 修回日期: 2016-04-20)

[编辑: 王利芬]