

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.23.011

生脉养心颗粒联合西药治疗老年慢性心力衰竭 50 例临床观察

石衍梅¹, 刘晓倩², 尉若川¹, 李虹^{2*}, 薛一涛³, 李长生²

(1. 山东中医药大学, 济南市历下区经十路 16369 号, 250014; 2. 山东省千佛山医院; 3. 山东中医药大学附属医院)

摘要 目的 探讨生脉养心颗粒治疗老年慢性心力衰竭患者的临床疗效及可能作用机制。方法 将 100 例气阴两虚、瘀血阻络证老年慢性心力衰竭患者随机分成治疗组和对照组各 50 例。对照组采用常规西药治疗, 治疗组在常规西药基础上加服生脉养心颗粒, 两组疗程均为 12 周。观察两组患者的临床疗效, 检测治疗前后左室射血分数 (LVEF)、脑钠肽 (BNP)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、内皮素 1 (ET-1)、血管加压素 (VP) 的含量。结果 治疗组临床显效 18 例, 有效 25 例, 无效 7 例, 总有效率为 86%; 对照组显效 19 例, 有效 15 例, 无效 16 例, 总有效率为 68%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。治疗后两组 IL-6、TNF- α 、ET-1、VP 及 BNP 均较治疗前明显降低, 而 IL-10、LVEF 较治疗前明显升高 ($P < 0.01$); 治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 、ET-1 及 BNP 均低于对照组, IL-10 及 LVEF 高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 生脉养心颗粒可能通过降低炎症因子及内皮素的激活, 从而改善老年慢性心力衰竭患者心功能、提高临床疗效。

关键词 慢性心力衰竭; 生脉养心颗粒; 心功能; 炎症因子; 内皮素; 血管加压素

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是各种原因所致心脏疾病的严重阶段, 其年存活率与恶性肿瘤相仿, 已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题^[1]。中医药因其独特的疗效, 已成为客观存在且被广泛接受的医疗模式^[2]。本研究以生脉养心颗粒联合西药干预气阴两虚、瘀血阻络型老年 CHF 患者, 探讨该方对老年 CHF 患者心功能及炎症因子的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 2014 年由中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定及发布的《中国心力衰竭诊断及治疗指南》^[3]中关于 CHF 诊断标准。

中医辨证标准参照《中医诊断学》^[4]辨证为气阴两虚、瘀血阻络证。

1.2 纳入标准

1) 符合 CHF 的西医诊断标准; 2) 心功能分

级^[5]为 II、III 级者; 3) 符合中医气阴两虚、瘀血阻络辨证分型标准者; 4) 已接受 CHF 标准化治疗至少 12 周, 所用药物已调整至稳定剂量; 5) 年龄 ≥ 60 岁; 6) 患者均知情同意。

1.3 排除标准

1) 有能增加死亡率的因素: 如心源性休克、心包填塞、恶性心律失常、高度房室传导阻滞、梗阻性心肌病、未修补的瓣膜病、肺栓塞等; 2) 合并肝、肾、造血及内分泌系统等严重原发性疾病或可能造成严重不良预后者; 3) 精神疾病患者; 4) 合并恶性肿瘤或严重感染者; 5) 未按规定服药者。

1.4 一般资料

选择山东省千佛山医院 2012 年 9 月至 2015 年 5 月期间住院治疗的老年 CHF 患者 100 例, 按随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组中男 26 例, 女 24 例; 年龄 60 ~ 83 岁, 平均 (72.08 $\pm$ 9.99) 岁; 心功能分级^[5]: II 级 18 例, III 级 32 例; 引起 CHF 病因: 冠心病 20 例, 高血压病 10 例, 肺源性心脏病 6 例, 扩张型心肌病 6 例, 病毒性心肌炎 4 例, 风湿性心脏病 4 例。对照组中男

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2011BJZD02)

* 通讯作者: lihong7752@medmail.com.cn, (0531) 89268811

22 例, 女 28 例; 年龄 61 ~ 83 岁, 平均 (72.00 ± 9.41) 岁; 心功能分级: II 级 14 例, III 级 36 例; 引起 CHF 病因: 冠心病 21 例, 高血压病 11 例, 肺源性心脏病 5 例, 扩张型心肌病 6 例, 病毒性心肌炎 3 例, 风湿性心脏病 4 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: 给予口服螺内酯 (上海信谊药厂股份有限公司, 国药准字: H31021273) 20 mg, 每天 1 次; 缬沙坦 (北京诺华制药有限公司, 国药准字: H20040217) 80 mg, 每天 1 次; 酒石酸美托洛尔 (北京诺华制药有限公司, 国药准字: H32025391) 25 mg, 每天 2 次。

治疗组: 在对照组用药的基础上再给予口服生脉养心颗粒 [主要成分: 人参 9 g, 淫羊藿 15 g, 麦冬 10 g, 当归 10 g, 五味子 6 g, 葶苈子 10 g。由山东省千佛山医院药剂科委托企业配制, 将上述药物制成颗粒剂 (批号 20110007), 每包 10 g], 每次 1 包, 每日 3 次。

两组均连续服药 12 周, 此期间未合并其他治疗方法。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 心功能 治疗前后于山东省千佛山医院心脏超声室行心脏超声检查, 并记录左室射血分数 (LVEF); 治疗前后抽取患者清晨空腹肘静脉血约 5 ml, 采用免疫荧光法检测 B 型脑钠肽 (BNP)。

2.2.2 炎症因子及血管加压素 (VP) 治疗前后抽取患者清晨空腹肘静脉血约 5 ml, 离心提取血清, 采用酶联免疫吸附法检测内皮素 1 (ET-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10) 及 VP。试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司, IL-6 试剂盒批号: O15135493, IL-10 试剂盒批号: R09135494, TNF- α 试剂盒批号: R25135492, ET-1 试剂盒批号: R13135490, VP 试剂盒批号: P12135491, 均按照试剂说明书进行。

表 2 两组老年慢性心力衰竭患者治疗前后炎症因子及 VP 比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-6	IL-10	TNF- α	ET-1	VP
治疗组	治疗前	16.75 ± 6.32	30.96 ± 9.40	51.33 ± 24.10	28.14 ± 18.38	25.54 ± 10.35
	治疗后	6.36 ± 4.26 ^{*△}	36.90 ± 7.78 ^{*△}	17.37 ± 9.79 ^{*△}	9.99 ± 5.09 ^{*△}	13.70 ± 8.01 [*]
对照组	治疗前	18.23 ± 9.53	28.25 ± 7.66	52.27 ± 21.02	26.54 ± 16.63	23.51 ± 7.51
	治疗后	9.28 ± 6.96 [*]	33.65 ± 4.59 [*]	22.99 ± 13.95 [*]	13.08 ± 8.42 [*]	16.52 ± 6.91 [*]

注: IL-6, 白细胞介素 6; IL-10, 白细胞介素 10; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; ET-1, 内皮素 1; VP, 血管加压素; 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

2.3 疗效判定标准

参照《中国心力衰竭诊断及治疗指南》^[3], 显效: 病情基本得到控制, 或心功能提高 2 级以上; 有效: 心功能提高 1 级以上但不足 2 级; 无效: 心功能提高不足 1 级。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料应用秩和检验或卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组显效 18 例, 有效 25 例, 无效 7 例, 总有效率为 86%。对照组显效 19 例, 有效 15 例, 无效 16 例, 总有效率为 68%。两组临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.2 两组患者治疗前后心功能比较

表 1 示, 两组治疗前 LVEF、BNP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组 LVEF 均较本组治疗前升高、BNP 均明显降低 ($P < 0.01$); 两组治疗后比较, 治疗组 LVEF、BNP 均较对照组改善明显 ($P < 0.05$)。

表 1 两组老年慢性心力衰竭患者
治疗前后心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVEF (%)	BNP (pg/ml)
治疗组	治疗前	50	47.58 ± 11.92	429.98 ± 201.30
	治疗后	50	55.72 ± 8.41 ^{*△}	75.62 ± 44.05 ^{*△}
对照组	治疗前	50	47.14 ± 9.80	427.24 ± 179.03
	治疗后	50	51.66 ± 7.76 [*]	99.70 ± 50.01 [*]

注: LVEF, 左室射血分数; BNP, B 型脑钠肽; 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后炎症因子及 VP 比较

表 2 示, 治疗后两组 IL-6、TNF- α 、ET-1 及 VP 均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 而 IL-10 较治疗前明显升高 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 及 ET-1 均低于对照组、IL-10 高于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后 VP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

慢性心力衰竭的发病机制错综复杂,研究表明,心肌炎症是导致心肌纤维化、心室重构和心力衰竭的共同的病因^[5],可以说 CHF 是一种以免疫反应和炎症为特点的疾病。CHF 患者血清 IL-6 水平与活性均明显增强,并伴有 gp130 (IL-6 家族细胞因子共用的受体和信号传导子) 水平显著增高^[6]。IL-6 与特异性 IL-6 受体结合,相互作用并激活心肌细胞中广泛存在的 gp130,发挥负性肌力和细胞毒性作用^[7]。TNF- α 具有多种生物学活性,是炎症介质和免疫调节剂,能增加 CHF 患者诱导型一氧化氮 (NO) 的表达与合成从而抑制心肌收缩力^[8]; 还能通过激活多个细胞凋亡途径,诱导心肌细胞凋亡,从而导致心肌细胞总量下降,室壁变薄,心室重构^[9]。IL-10 是体内一种重要的抗炎与免疫调节细胞因子,对 CHF 患者的心肌具有一定的保护作用^[10]。本研究发现,治疗组患者 IL-6、TNF- α 降低及 IL-10 升高较对照组更为明显,提示在常规治疗的基础上口服生脉养心颗粒可显著降低老年 CHF 患者体内促炎性因子水平并显著增加抗炎性因子水平,降低炎性细胞因子对心脏的毒性作用。

除炎症反应外,内皮素系统 (尤其 ET-1) 与 CHF 的发生、发展水平呈正相关^[11]。VP 主要作用是抗利尿。研究表明,VP 的两种受体分别介导血管收缩作用与对水的重吸收,这两种作用使血压升高,心脏后负荷增加,而且其抗利尿作用使心脏前负荷增加,使心力衰竭恶化^[12]。本研究表明,生脉养心颗粒加常规西药可使老年 CHF 患者 ET-1 水平显著降低; 在降低 VP 方面,生脉养心颗粒未显示进一步优势。

根据 CHF 的症状体征将其归属于中医学“心悸”“喘证”“胸痹”“水肿”等范围。现代众多医家对于本病的病因病机虽各执己见,但大致可归纳为气虚为本,痰饮、瘀血为标^[13]。通过长期临床实践,我们认为气阴两亏、瘀血阻络是心力衰竭最为常见的病机。因此,确立了益气养阴、活血化瘀、温阳利水的治法,总结出生脉养心颗粒方剂。该方中以人参为君药,补气,益肺,生津,安神。淫羊藿温肾壮阳、气阳双补,麦冬润肺滋阴,用为臣药。葶苈子泻肺平喘、利水消肿; 当归和血补血,同时五味子益气养阴、敛肺滋阴、与人参、麦

冬同用,生脉散之一补一清一敛,共奏益气养阴、生津止渴、止汗之效,为佐使之用。本研究结果表明,生脉养心颗粒可改善气阴两亏、瘀水阻络型老年 CHF 患者的症状,抑制炎性因子、内皮素的激活和表达,延缓心肌间质纤维化及心肌重构,从而改善心脏功能,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] FONAROW GC, ABRAHAM WT, ALBERT NM, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program [J]. JAM Coll Cardiol, 2008, 52(3): 190-199.
- [2] 毛静远. 中医药在心力衰竭治疗中的应用研究述评 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 3-5, 38.
- [3] 胡大一, 王华, 袁方, 等. 中国心力衰竭诊断及治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [4] 季绍良, 成肇智. 中医诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 126, 130.
- [5] 陈军军, 刘巍, 李为民. 免疫炎症机制在心力衰竭进展中的作用 [J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(5): 253-256.
- [6] 刘晓柳, 李光千. 白介素-6 及其受体与心血管系统的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(2): 189-191.
- [7] FISCHER P, HILFIKER-KLEINER D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT axis [J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(5): 393-411.
- [8] 王瑞萍, 金醒昉, 王俊, 等. 老年心衰及心源性恶病质患者炎性因子的变化及临床意义 [J]. 中国老年保健医学, 2010, 8(5): 19-20.
- [9] 杨建峰, 魏经汉. 慢性心力衰竭患者血清可溶性肿瘤坏死因子受体 I、肿瘤坏死因子- α 含量及临床意义 [J]. 中国实用医药, 2011, 6(12): 3-4.
- [10] 沈学飞, 韩晓云, 殷爱民, 等. 维持性血液透析合并心力衰竭患者血清调节性 T 细胞与炎性因子的表达及意义 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(23): 2702-2703.
- [11] 宫丽鸿, 于波. 益气养阴活血中药对舒张性心力衰竭患者 ET-1 和 ANG II 的影响 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(2): 203-204.
- [12] 李春盛, 田茹敏, 李爱民, 等. 充血性心力衰竭患者血浆内阿片肽和精氨酸加压素的浓度及其相互作用关系 [J]. 急诊医学, 1997, 6(6): 340-342.
- [13] 石衍梅, 李洁, 张庆蕊, 等. 基于中医传承辅助平台的治疗慢性心力衰竭方剂组方规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 191-194.

Clinical Observation on 50 Elderly Chronic Heart Failure Patients Treated with *Shengmai Yangxin Granules* (生脉养心颗粒) Combined with Western Medicine

SHI Yanmei¹, LIU Xiaoqian², YU Ruochuan¹, LI Hong², XUE Yitao³, LI Changsheng²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014; 2. Qianfoshan Hospital in Shandong Province; 3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the clinical efficacy and the probable mechanism of *Shengmai Yangxin Granules* in treating elderly patients with chronic heart failure. **Methods** One hundred elderly patients with chronic heart failure whose pattern is Qi and Yin deficiency and obstruction of collaterals by blood stasis were randomly divided into a treatment group and a control group, with 50 cases in each. Both groups were treated with regular western medicine, while the treatment group was added with *Shengmai Yangxin Granules*. The treatment course was 12 weeks for both groups. The clinical efficacy was observed, and left ventricular ejection fraction (LVEF), as well as the levels of brain natriuretic peptide (BNP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), endothelin-1 (ET-1) and vasopressin (VP) were tested in two groups before and after the treatment. **Results** In the treatment group, 18 cases were markedly effective, 25 effective, and 7 ineffective. The total effective rate was 86%. In the control group, 19 cases were markedly effective, 15 effective, 16 ineffective. The total effective rate was 68%. There was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$) and the efficacy of the treatment group was better. After treatment, levels of IL-6, TNF- α , ET-1, VP and BNP in both groups decreased obviously, and level of IL-10 and LVEF increased evidently compared with those before treatment ($P < 0.01$). After treatment, levels of IL-6, TNF- α and ET-1 in the treatment group were lower, while level of IL-10 and LVEF were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Shengmai Yangxin Granules* could improve the cardiac function of elderly patients with chronic heart failure probably by lowering inflammatory factors and activating endothelin.

Keywords chronic heart failure; *Shengmai Yangxin Granules*; cardiac function; inflammatory factor; endothelin; vasopressin

(收稿日期: 2016-04-11; 修回日期: 2016-06-02)

编辑: 叶 晨

(上接第 2020 页)

Analysis of Syndrome Prognosis of 106 Cases of Pancreatic Cancer

YAO Dapeng, ZHANG Peitong

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 100053)

ABSTRACT Objective To discuss the syndrome prognosis of pancreatic cancer in three dimensions: location, therapy and clinical stage. **Methods** The registration and report form was designed to record patients' basic information, clinical stage, therapeutic status, signs, symptoms and previous treatments, and the syndromes in Chinese medicine (Qi deficiency, blood deficiency, Yin deficiency, Yang deficiency, Qi stagnation, blood stasis, damp encumbrance, Qi counterflow, cold congealing and internal heat are involved) were figured out. The patients were followed up every two months, totally for 3 times. Then the syndrome prognoses of patients with or in different locations, therapies and clinical stages were analyzed. **Results** There were 106 patients followed up for 3 times in total. Among the 76 patients with pancreatic head carcinoma, the syndromes with three highest remission rates were Qi deficiency, blood stasis, and Yang deficiency. Among the 30 patients with pancreatic body and tail carcinoma, the syndromes with three highest remission rates were cold congealing, Qi deficiency, and damp encumbrance. Among 25 patients with chemotherapy and Chinese medicine, the syndromes with three highest remission rates were damp-heat, Qi stagnation, and Qi counterflow. Among 65 patients with Chinese medicine only, the syndromes with highest three remission rates were damp-heat, blood deficiency, and Qi deficiency. Among 16 patients in stage II, the syndromes with highest three remission rates were Yang deficiency, blood stasis, and Qi deficiency. Among 78 patients in stage IV, the syndromes with highest three remission rates were cold congealing, Qi deficiency, and blood deficiency. **Conclusion** The prognoses of different syndromes in pancreatic cancer have different variation characteristics. Syndromes like Qi deficiency, blood deficiency, internal heat, damp encumbrance, blood stasis, and yang deficiency seem easy to be improved with Chinese medicine, while Qi stagnation, Qi counterflow and damp-heat not.

Keywords pancreatic cancer; syndrome in Chinese medicine; prognosis

(收稿日期: 2016-05-10; 修回日期: 2016-06-15)

编辑: 黄 健