

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.24.012

参附注射液辅助治疗对冠心病慢性心力衰竭患者生活质量及生存情况的影响

姚魁武¹, 陈孟倩¹, 刘甜甜², 刘张静¹, 王欣³, 郭宇⁴, 姜敏⁵, 王占荣⁵, 冯兴中⁵, 张良登^{5*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 首都医科大学; 3. 中国中医科学院望京医院; 4. 北京中医药大学; 5. 首都医科大学附属北京世纪坛医院)

摘要 目的 观察参附注射液辅助常规西药治疗冠心病慢性心力衰竭的临床疗效。方法 将 102 例冠心病慢性心力衰竭心肾阳虚证患者随机分为治疗组与对照组各 51 例。对照组予西医常规治疗, 治疗组予参附注射液 40 ml/d 静脉滴注辅助西医常规治疗, 分别在治疗前及治疗 2 周应用明尼苏达心力衰竭生活质量调查表 (LHFQ) 进行生活质量评价, 并于治疗前、治疗 1 周与 2 周分别进行中医证候评分, 以电话或门诊方式随访进行生存情况分析。结果 治疗组治疗 2 周后中医证候疗效显著 19 例, 有效 22 例, 无效 6 例, 恶化 4 例, 总有效率 80.39%; 对照组分别为 13 例、21 例、10 例、7 例及 66.67%, 两组比较治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗 2 周 LHFQ 总分均较本组治疗前下降 ($P < 0.05$)。两组治疗 1 周、2 周中医证候总积分均较本组治疗前下降 ($P < 0.05$), 治疗 2 周治疗组中医证候总积分均低于同时间点对照组 ($P < 0.05$)。治疗组生存率为 96.1% 高于对照组的 82.4% ($P < 0.05$)。结论 参附注射液辅助西药常规治疗冠心病慢性心力衰竭可提高临床疗效及生存时间, 改善临床症状及生活质量。

关键词 冠心病; 慢性心力衰竭; 参附注射液; 生活质量; 生存分析

心力衰竭是各种心脏疾病发展的终末阶段, 随着老龄化社会的到来其形势尤为严峻。65 岁以后美国人心力衰竭发病率接近 10/1000^[1], 我国 2014 年部分市县前十位疾病死因中心脏病均位居第三, 主要由心力衰竭所致^[2]。中西医结合防治冠心病慢性心力衰竭是实现慢病管理的有效途径^[3]。本研究旨在通过应用西医常规疗法联合参附注射液治疗冠心病心力衰竭患者, 以明确中西医结合的疗效优势。

1 临床资料

1.1 诊断标准

冠心病诊断标准参照 1979 年 WHO 临床命名标准化联合专题组报告的《缺血性心脏病命名暨诊断标准》^[4]。心力衰竭诊断标准参照 1971 年充血性心力衰竭诊断标准^[5]和 2005 年美国心脏病学会 (ACC) 及美国心脏学会 (AHA) 关于《成人慢性收缩性心力衰竭治疗指南》^[6]。心功能分级参照 1994 年纽约心脏病学会 (NYHA) 分级标准^[7]。

中医辨证标准参照 1993 年中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[8]中心力衰竭心肾阳虚证诊断标准。

1.2 纳入标准

年龄 50 ~ 80 岁; 符合慢性心力衰竭诊断标准, 心功能分级 II ~ IV 级; 原发病符合冠心病诊断标准; 中医辨证属心肾阳虚证; 危险因素 (如高血压病、高脂血症、糖尿病、吸烟、饮酒等) 控制平稳; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

急性心功能不全; 非冠心病引起的慢性心力衰竭; 3 个月内发生急性缺血事件 (急性冠脉综合征、急性脑缺血性疾病等); 伴有心源性休克、致病性心律失常、高度房室传导阻滞、未控制的高血压病; 严重血液系统疾病、骨髓感染、严重肝肾功能异常及恶性肿瘤接受放疗、化疗治疗者; 妊娠或哺乳期妇女; 依从性差及精神病患者。

1.4 一般资料

102 例冠心病慢性心力衰竭患者来自 2009 年 12 月至 2011 年 1 月在中国中医科学院广安门医院心内

基金项目: 首都医学发展科研基金北京医学卫生科技联合攻关项目 (SF-2007-1-04)

* 通讯作者: zldeng3@163.com, (010) 63926771

科病房,按就诊先后顺序采用随机数字表法将患者分为治疗组和对照组各 51 例。治疗组中男 23 例,女 28 例;年龄 50 ~ 81 岁,平均 (71.73 ± 8.205) 岁;病程 3 ~ 504 个月,平均 (113.588 ± 112.4338) 个月;合并陈旧性心肌梗死 15 例,心房纤颤 16 例,高血压病 38 例,糖尿病 1 例,高脂血症 24 例;NYHA 心功能分级^[1]属于Ⅱ级 12 例,Ⅲ级 32 例,Ⅳ级 7 例;治疗期间使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 14 例,血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 10 例,β 受体阻滞剂 22 例,钙离子拮抗剂 (CCB) 22 例,利尿剂 14 例,地高辛 14 例,硝酸酯类 33 例。对照组中男 21 例,女 30 例;年龄 51 ~ 80 岁,平均 (71.22 ± 8.218) 岁;病程 3 ~ 420 个月,平均 (112.340 ± 110.9353) 个月;合并陈旧性心肌梗死 9 例,心房纤颤 8 例,高血压病 40 例,糖尿病 0 例,高脂血症 33 例;NYHA 心功能分级属于Ⅱ级 16 例,Ⅲ级 27 例,Ⅳ级 8 例;治疗期间使用 ACEI 11 例,ARB 10 例,β 受体阻滞剂 18 例,CCB 30 例,利尿剂 7 例,地高辛 4 例,硝酸酯类 28 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:给予西医常规治疗,包括联合使用两种利尿剂(呋塞米 20 ~ 80 mg,每片 20 mg,天津力生制药股份有限公司,批号 H12020163;螺内酯 20 ~ 80 mg,每片 20 mg,上海金不换兰考制药有限公司,批号 H41021619);选用 1 种 ACEI (福辛普利钠 5 ~ 15 mg,每片 10 mg,中美上海施贵宝制药有限公司,批号 H19980197;盐酸贝那普利 5 ~ 15 mg,每片 10 mg,先声药业有限公司,批号 H20063041) 或 1 种 ARB (氯沙坦 25 ~ 50 mg,每片 50 mg,杭州默沙东制药有限公司,批号 H20030654;缬沙坦 40 ~ 120 mg,每片 80 mg,鲁南贝特制药有限公司,批号 H20090092);选用 1 种 β 受体阻滞剂 (酒石酸美托洛尔 12.5 ~ 50 mg,每片 25 mg,苏州爱美津制药有限公司,批号 H20058292;卡维地洛 5 ~ 10 mg,每片 10 mg,北京嘉林药业股份有限公司,批号 H20051931);强心剂 (地高辛 0.125 ~ 0.25 mg,每片 0.25 mg,北京紫竹药业有限公司,批号 H11020053);硝酸酯类 (单硝酸异山梨酯 20 ~ 40 mg,每片 20 mg,山东方明药业集团股份有限公司,批号 H20067336)。

治疗组:在西药常规治疗基础上予参附注射液 (主要成分为红参、附片,每支 10 ml,四川雅安三九药业公司,批号 Z51020664),每次 40 ml 加入 5% 葡萄糖注射液 100 ml 或生理盐水 100 ml,静脉滴注,每天 1 次。两组疗程均为 2 周。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 生活质量评价 两组患者分别在治疗前、治疗 2 周后应用明尼苏达心力衰竭生活质量调查表 (LHFQ)^[2] 进行评分。

2.2.2 中医证候评分 两组分别于治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周参照《中药新药临床研究指导原则》^[3] 中标准进行中医证候评分,并于治疗 2 周后评价中医证候疗效。

2.2.3 生存状况 两组患者出院后采用电话或门诊随访至 2011 年 9 月。

2.3 中医证候疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[3],显效:治疗后证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:治疗后证候积分减少 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$;无效:治疗后证候积分减少 $< 30\%$;恶化:治疗后积分 $>$ 治疗前积分。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,定量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用配对 t 检验,定性资料比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,运用时序检验 Log-rank 进行统计学显著性分析;多因素分析采用 COX 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 LHFQ 评分比较

治疗组治疗前 LHFQ 总分为 (62.41 ± 11.152) 分,治疗 2 周后为 (40.61 ± 10.711) 分;对照组分别为 (58.90 ± 12.940) 分、(35.58 ± 9.088) 分。两组治疗前 LHFQ 总分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组治疗 2 周后 LHFQ 总分均较治疗前下降 ($P < 0.05$),两组治疗 2 周后 LHFQ 总分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后不同时间中医证候积分比较

表 1 示,两组治疗前中医证候评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组治疗 1 周、2 周中医证候总积分均较本组治疗前下降 ($P < 0.05$);两组治疗 2 周中医证候总积分均较本组治疗 1 周下降 ($P < 0.05$);治疗 2 周治疗组中医证候总积分低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组冠心病慢性心力衰竭患者治疗前后不同时间
中医证候总积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候总积分
治疗组	治疗前	51	31.98 ± 4.802
	治疗 1 周	51	23.23 ± 3.897*▲
	治疗 2 周	51	15.02 ± 3.579*▲▲
对照组	治疗前	51	30.86 ± 6.502
	治疗 1 周	51	26.21 ± 5.099*
	治疗 2 周	51	18.85 ± 4.400*▲

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与本组治疗 1 周后比较, ▲ $P < 0.05$; 与对照组治疗后同时间比较, ▲▲ $P < 0.05$

3.3 两组患者中医证候疗效比较

治疗组显效 19 例, 有效 22 例, 无效 6 例, 恶化 4 例, 总有效率 80.39%; 对照组分别为 13 例、21 例、10 例、7 例及 66.67%。经秩和检验比较, 两组临床疗效比较有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。

3.4 两组患者生存情况分析

患者出院后开展随访, 对照组 17 例于门诊复诊时随访, 其余对照组患者通过家庭电话随访; 治疗组 23 例于门诊复诊时随访, 其余治疗组患者通过家庭电话随访。对照组死亡 9 例, 存活 42 例, 生存率 82.4%; 治疗组死亡 2 例, 存活 49 例, 生存率 96.1%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.229$, $P < 0.05$), 治疗组生存率高于对照组 (图 1)。

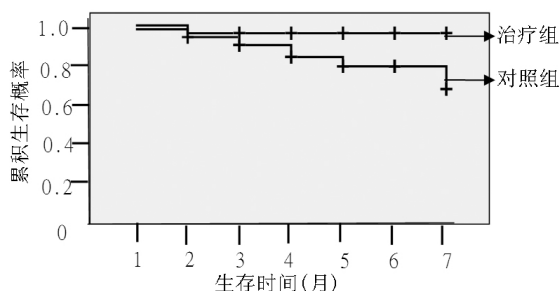


图 1 两组冠心病慢性心力衰竭患者预后比较的生存曲线

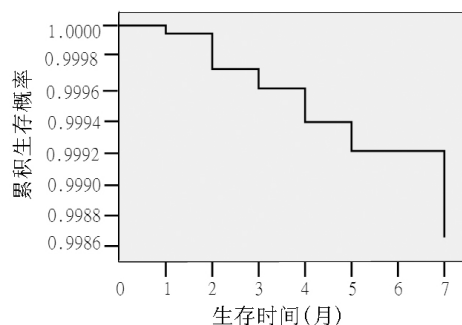


图 2 102 例冠心病慢性心力衰竭患者多因素影响
预后的生存曲线
对影响两组患者生存时间的危险因素 (陈旧

性心肌梗死、心房纤颤、高血压病等) 进行全变量模型检验分析, 检验 ($\chi^2 = 20.786$, $P > 0.05$) 与似然比检验 ($\chi^2 = 20.998$, $P > 0.05$) 差异均无统计学意义, 提示陈旧性心肌梗死、心房纤颤、高血压病、糖尿病等均为冠心病慢性心力衰竭的高危因素 (图 2)。

4 讨论

慢性心力衰竭已成为大多数心力衰竭患者的生存状态, 冠心病是引起慢性心力衰竭最主要的直接原因之一, 虽然西医介入手术在防治冠心病上疗效卓著, 但冠心病介入术后慢性心力衰竭的发病率仍然很高。目前慢性心力衰竭西医常规治疗普遍存在副作用, 尽管在唤起个体化医学思想的临床中, 不良反应仍难以避免, 以致于慢性心力衰竭患者远期疗效与生存质量改善不大^[10]。参附注射液源自参附汤, 由红参、黑附片组成, 具有回阳救逆、益气固脱之功。《删补名医方论》载 “补后天之气, 无如人参; 补先天之气, 无如附子, 此参附汤之所由立也, ……二药相须, 用之得当, 则能瞬息化气于乌有之乡, 顷刻生阳于命门之内, 方之最神捷者也。” 研究表明, 参附注射液具有改善微循环、强心利尿、控制心室率、减少心肌耗氧量、抗缺血再灌注损伤、改善组织代谢、抑制炎症反应、抗感染等效果, 在治疗心脑血管疾病以及危急重症方面疗效确切^[11-12]。

本研究中治疗组与对照组治疗后 LHFQ 总分均下降并且两组间差异无统计学意义, 提示中西医结合干预效果与西医常规治疗在改善患者生活质量方面疗效相当。本研究治疗后对照组中医证候总分高于治疗组, 提示治疗组中医证候改善状况优于对照组; 中医证候疗效分析亦提示治疗组优于单纯西医常规治疗, 表明中西医结合治疗冠心病慢性心力衰竭在疗效方面具有优势, 但由于本研究样本量偏小, 需要开展多中心大样本临床试验以提供高级别证据。生存分析结果提示, 中西医结合治疗改善预后优于对照组, 陈旧性心肌梗死、心房纤颤、高血压病、糖尿病等均为冠心病慢性心力衰竭的高危因素, 表明中西医结合治疗能明显提高慢性心力衰竭生存率。另外, 中西医结合干预冠心病慢性心力衰竭所取得的近期疗效优势可能来自其对患者的整体论治效应, 包括通过整体干预陈旧性心肌梗死、心房纤颤、高血压病、糖尿病等多个危险因素及靶向修复损伤的心脏而实现, 其相关作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN EJ, GO AS, et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2015, 131(4): e29–e322.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 2015 中国卫生和计划生育统计提要 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 27–41.
- [3] 张良登, 王阶, 姚魁武, 等. 心力衰竭中医证候研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2010, 12(6): 864–869.
- [4] BOURASSA MG, ALDERMAN EL, BERTRAND M, et al. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature [J]. Circulation, 1979, 59(3): 607–609.
- [5] MCKEE PA, CASTELL WP, MCNAMARA PM, et al. The natural history of congestive heart failure, the Framingham study [J]. N Engl J Med, 1971, 285(26): 1441–1446.
- [6] HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [J]. Circulation, 2005, 112(12): 154–235.
- [7] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1339.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第一辑 [M]. 1993: 77–85.
- [9] MORCILLO C, AGUADO O, DELAS J, et al. Utility of the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire for assessing quality of life in heart failure patients [J]. Rev Esp Cardiol, 2007, 60(10): 1093–1096.
- [10] YAO KW, ZHANG LD, WANG J. The mobilization of autologous bone marrow stem cells in the treatment of heart failure with Chinese medicine [J]. Chin J Inter Med, 2011, 17(11): 873–880.
- [11] 史伟, 张良登, 宋玉明, 等. 参附注射液在脑血管疾病方面的临床应用与实验研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(S1): 109–111.
- [12] 文爱珍, 曾勇, 田争. 参附注射液抗休克作用机制的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(14): 1626–1628.

Impact of Shenfu Injection (参附注射液) Adjunctive Therapy on Quality of Life and Survival Condition of Patients with Coronary Heart Disease with Chronic Heart Failure

YAO Kuiwu¹, CHEN Mengqian¹, LIU Tiantian², LIU Zhangjing¹, WANG Xin³, GUO Yu⁴, JIANG Min⁵, WANG Zhanrong⁵, FENG Xingzhong⁵, ZHANG Liangdeng⁵

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Capital Medical University; 3. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. Beijing University of Chinese Medicine; 5. Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University)

ABSTRACT Objective To examine the clinical effect of *Shenfu Injection* assisting routine western drug to treat coronary heart disease with chronic heart failure. **Methods** Totally 102 cases of coronary heart disease with chronic heart failure with syndrome of Yang deficiency of heart and kidney were randomized into a treatment group (51 cases) and a control group (51 cases). The control group was given western medicine routine therapy. The treatment group was given *Shenfu Injection* 40 ml/d intravenous drip to assist western medicine routine therapy. The Minnesota Living with Heart Failure questionnaire (MLHFQ) was applied to evaluate quality of life before and 2 weeks after treatment. Chinese medicine syndrome score was rated before, and 1 week and 2 weeks after treatment. Survival condition analysis was made by telephone or during outpatient follow-up. **Results** After 2 weeks of treatment, as for Chinese medicine syndrome effect, there were 19 cases markedly improved, 22 improved, 6 invalid, and 4 getting worse in the treatment group, with the total effective rate of 80.39%. In the control group, there were 13 cases markedly improved, 21 improved, 10 invalid, and 7 getting worse, with the total effective rate of 66.67%. The treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). The total score of MLHFQ in both groups decreased 2 weeks after treatment ($P < 0.05$). The total score of Chinese medicine syndrome in both groups decreased one and 2 weeks after treatment ($P < 0.05$). The total score of Chinese medicine syndrome in the treatment group 2 weeks after treatment was lower than that in the control group at the same time point ($P < 0.05$). The survival rate of the treatment group was 96.1%, higher than 82.4% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Shenfu Injection* assisting western drug routine therapy might enhance the clinical effect, extend survival time, relieve clinical symptoms, and improve quality of life in the treatment of coronary heart disease with chronic heart failure.

Keywords coronary heart disease; chronic heart failure; *Shenfu Injection*; quality of life; survival analysis

(收稿日期: 2016-05-18; 修回日期: 2016-06-27)

编辑: 叶晨