

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.06.010

泻肺利水合剂联合西医常规方法治疗慢性缺血性心力衰竭气虚血瘀证疗效的真实世界、多中心、队列研究

来晓磊, 尚菊菊, 刘红旭[✉], 佟彤, 邢文龙, 李享

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** 探讨泻肺利水合剂联合西医常规方法治疗慢性缺血性心力衰竭气虚血瘀证的临床疗效。**方法** 纳入 8 家协作医院因慢性缺血性心力衰竭气虚血瘀证住院患者, 依据患者意愿分为泻肺利水合剂组 73 例及辨证施治组 72 例。所有患者均给予西医规范化治疗, 在此基础上泻肺利水合剂组给予泻肺利水合剂, 辨证施治组由临床应诊医师根据个人经验依辨证施治原则处方。两组患者均每日 1 剂口服, 疗程 (14±3) 天。治疗前后比较患者血清 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平、NT-proBNP 下降幅度、临床症状积分 (包括喘息、气短、神疲乏力、肢体浮肿、小便短少)、心功能 [包括左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室射血分数 (LVEF)]、6 分钟步行距离, 记录患者治疗期间不良反应; 治疗结束 30 天及 180 天随访记录主要心血管不良事件 (MACE) 发生情况。**结果** 两组治疗后 NT-proBNP 水平均较本组治疗前下降, 治疗后泻肺利水合剂组 NT-proBNP 水平低于辨证施治组, 泻肺利水合剂组 NT-proBNP 下降 (1920±1115.49) pg/ml, 大于辨证施治组的下降值 (1273±120.81) pg/ml ($P<0.05$)。治疗后泻肺利水合剂组 LVEDD 水平较治疗前下降, LVEF 水平较治疗前上升 ($P<0.05$)。两组患者 6 分钟步行试验距离均较治疗前增加、各项临床症状积分均较治疗前下降, 且泻肺利水合剂组 6 分钟步行距离大于辨证施治组, 气短、肢体浮肿、小便短少症状积分低于辨证施治组 ($P<0.05$)。治疗后结束 30 天及 180 天随访时两组 MACE 发生情况差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组均未见明显不良反应。**结论** 在联合西医常规疗法基础上, 泻肺利水合剂较常规中药辨证治疗可以更好地降低慢性缺血性心力衰竭气虚血瘀证患者血清 NT-proBNP 水平、改善患者临床症状与心功能、延长 6 分钟步行距离, 且安全性好。

[关键词] 慢性缺血性心力衰竭; 泻肺利水合剂; 气虚血瘀证; N 端脑钠肽前体; 6 分钟步行距离; 真实世界研究; 队列研究

心力衰竭 (heart failure, HF) 是由于心脏结构或者功能异常导致心室充盈或者射血能力受损的一组复杂临床综合征^[1]。《中国心血管病报告 2018》显示, 缺血性心脏病是导致心力衰竭最常见的病因之一^[2]; 缺血性心力衰竭已成为 21 世纪大众健康的重要公共卫生问题, 其防治也成为心血管研究领域的重要课题^[3-4]。20 世纪 60 年代, 全国名老中医药专家学术经验继承工作指导老师许心如教

授结合中医经典理论和临床实践, 在国内率先提出“泻肺利水法”治疗慢性心力衰竭^[5]。既往研究^[6-11]显示, 泻肺利水法在减轻慢性心力衰竭患者的临床症状、改善心功能、提高患者的生活质量方面显示出良好的效果。本研究在前期研究的基础上, 通过前瞻性、多中心、真实世界的队列研究, 进一步观察泻肺利水法规范化治疗对慢性缺血性心力衰竭 (chronic ischemic heart failure, CIHF) 气虚血瘀证患者的临床疗效及安全性, 为 CIHF 的临床诊疗提供循证医学证据。本项目已通过首都医科大学附属北京中医医院医学伦理委员会批准 (审批号: 2016BL-016-02)。

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目 (2019XZZX-XXG001); 北京市医院管理局重点医学专业发展计划 (ZYLX201817)

✉ 通讯作者: lhx_@263.net, 13501161583

1 临床资料

1.1 诊断标准

慢性心力衰竭西医诊断标准参照中华医学会心血管病学分会《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[1]。心功能分级诊断标准根据美国纽约心脏病学会的 NYHA 心功能分级^[12]。缺血性心脏病西医诊断标准参照《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[13]。

中医辨证标准参照《中医临床诊疗术语·证候部分》^[14]中气虚血瘀型辨证标准，以喘息、气短、神疲乏力、肢体浮肿、小便短少为主要症状。

1.2 纳入标准

1) 年龄 18~85 岁；2) 参考慢性心力衰竭西医诊断标准，NYHA 分级^[12]为Ⅱ~Ⅲ级，同时至少符合以下任意 1 项：①左室舒张末期内径（LVEDD）女性 > 50 mm，男性 > 55 mm；②左室射血分数（LVEF）< 50%；③N 端脑钠肽前体（NT-proBNP）年龄 < 50 岁者 > 450 pg/ml，年龄 50~75 岁者 > 900 pg/ml，年龄 > 75 岁者 > 1800 pg/ml；3) 参考缺血性心脏病西医诊断标准，且至少符合以下任意 1 项：①冠状动脉计算机断层血管造影成像（computed tomography angiography, CTA）或冠状动脉造影证实单支或多支病变（靶病变狭窄 > 70%）；②既往冠脉血运重建史（经皮穿刺冠状动脉腔内血管成形术+支架植入术/冠状动脉旁路移植术）；③既往陈旧性心肌梗死病史；4) 中医辨证属于气虚血瘀证；5) 自愿参加临床研究并签署知情同意书者。

1.3 排除标准

1) 近 2 周内出现过急性心肌梗死；2) 合并严重肝功能、肾功能异常〔丙氨酸氨基转移酶（ALT）或门冬氨酸氨基转移酶（AST）高于正常值上限 2 倍；肌酐（Cr）> 3 mg/dl 或 265.2 μmol/L〕；3) 严重消耗状态或合并恶性肿瘤者；4) 妊娠期、哺乳期妇女或有妊娠计划者；5) 对试验药物可疑或明确过敏；6) 近 3 个月内参加其他临床研究者；7) 近 2 周内服用泻肺利水功效中药制剂。

1.4 剔除标准

违反方案合并用药的规定；未按规定用药以致影响药物疗效判断者；资料不全影响疗效和安全性的判断者。

1.5 脱落标准

因下述任一原因未完成临床方案的人组病例应视为脱落：1) 依从性差；2) 受试者自行退出（患

者个人意愿变化等）；3) 失访。

1.6 研究对象招募

患者为 2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日首都医科大学附属北京中医医院心血管科（中心单位）、北京中医医院顺义医院心血管科、北京中医医院怀柔医院心血管科、北京中医医院延庆医院心血管科、北京中医医院平谷医院心血管科、北京市房山区中医医院心血管科、北京市丰台区中西医结合医院心血管科、北京市天通苑中医医院心血管科收治的 CIHF 气虚血瘀证住院患者。

1.7 样本量估算

以疗程结束时 NT-proBNP 降幅 ≥ 30% 结合课题组前期预试验结果，设定泻肺利水合剂组 NT-proBNP 降幅 ≥ 30% 为 70%，辨证施治组 NT-proBNP 降幅 ≥ 30% 为 50%，采用队列研究两组率比较的样本量公式^[15]进行估算。最终估算出泻肺利水合剂组和辨证施治组均需 68 例，增加 ≤ 10% 的剔除和脱落病例数，因此两组共需 150 例患者作为临床观察对象。

2 方法

2.1 干预方法

依据患者意愿分为泻肺利水合剂组及辨证施治组，形成暴露于两种不同中医治疗方法的两个队列。两组患者均依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[1]进行规范化的缺血性心脏病二级预防治疗及抗心力衰竭治疗，包括抗血小板药物、他汀类药物、硝酸酯类、β 受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素转换酶受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂等。

在基础治疗的同时，泻肺利水合剂组依据许心如教授泻肺利水法组方泻肺利水合剂，组成：黄芪 30 g、太子参 30 g、葶苈子 30 g、桑白皮 30 g、茯苓皮 15 g、防己 10 g、车前子 30 g、水红花子 10 g、赤芍 15 g、五加皮 6 g，加水浓煎至 200 ml，早晚各 100 ml 分服。辨证施治组由 8 家分中心的临床应诊医师根据患者的中医四诊资料及医师个人经验依辨证施治原则处方，煎服法同泻肺利水合剂组。两组疗程均为（14±3）天。疗程结束后，如患者仍自愿服用中药，可继续依据组别服用。

由协作组中心单位控制、均衡两个队列入组患者进程，各分中心通过手机信息报送入组情况，如果两组入组病例数差距超过 10 例，则暂停病例较多组筛选入组，差距小于 5 例后再次开放入组。病

例入组结束后进行中医治疗用药评估, 辨证施治组使用泻肺利水合剂核心药物组成中药物 ≥ 5 味者, 归入泻肺利水合剂组队列。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 主要疗效指标 治疗前后观察两组血清 NT-proBNP 降幅、降幅 $\geq 30\%$ 者的比例及下降率。NT-proBNP 降幅=治疗前 NT-proBNP 值-治疗后 NT-proBNP 值, NT-proBNP 下降率=(治疗前 NT-proBNP 值-治疗后 NT-proBNP 值)/治疗前 NT-proBNP 值 $\times 100\%$ 。分别于治疗前后由同一医师在 25℃ 实验室温度下检测血清 NT-proBNP 水平变化, 分中心单位在规定时间内抽取静脉血, 分离血清并标记, 保存在 -80℃ 冰箱, 于统一时间在中心单位北京中医医院心血管科行血清检测。NT-ProBNP 检测选用罗氏 Cobas h 232 型心脏标志物检测仪(上海罗氏诊断有限公司)及 NT-ProBNP 试剂盒(上海罗氏诊断有限公司, 批号 05533643190), 检测方法为酶联免疫吸附法, 具体操作严格按试剂盒说明书进行。

2.2.2 次要疗效指标 1) 临床症状积分^[16]。分别于治疗前后记录中医主要症状或体征频率及积分变化, 包括喘息、气短、神疲乏力、肢体浮肿、小便短少。计分方法: 依据各主症(征)严重程度分别计 0、2、4、6 分; 0 分为无症状, 6 分为症状最重; 例如: 无喘憋, 计 0 分; 偶感喘憋, 可自行缓解, 计 2 分; 喘憋较频繁, 但不影响生活和工作, 计 4 分; 喘憋持续不缓解, 影响生活和工作, 计 6 分。

2) 心脏超声。分别于治疗前后由具有超声心动检查资质的同一医师通过超声心动图测定 LVED, 采用辛普森法测量 LVEF^[17], 仪器选用常规 M 型、二维及多普勒超声心动图机(PHILIPS 公司, 型号 IE33)。

3) 6 分钟步行试验。治疗前后参照 Guyatt 等设计方案^[18]进行。受试者在安静通风的走廊内来回行走, 让患者尽可能快地走完 6 min, 记录运动中的症状如心绞痛、呼吸困难、疲惫、头昏和昏厥。记录 6 min 内走过的最长距离。

4) 主要心血管不良事件(MACE)。治疗结束 30 天及 180 天采用门诊随诊结合电话随访的方式, 记录 MACE 发生情况。MACE 定义^[19-20]为: 心源性死亡; 心力衰竭加重导致的再次住院; 全因死亡。

2.2.3 安全性评估 自患者签署知情同意书并入选研究开始至最后一次随访之间, 监测受试者不良事件, 并如实记录不良事件的发生时间、严重程

度、持续时间、采取的措施和转归。

分别于用药前、用药后监测受试者的实验室检查, 包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、空腹血糖、血脂、血钾、心电图。

2.3 统计学方法

采用 SPSS15.0 统计学软件进行分析。计量资料均符合正态分布, 采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述, 方差齐的连续型变量组间比较采用 *t* 检验; 方差不齐采用秩和检验。计数资料采用频数(构成比)进行统计描述, 组间比较采用卡方检验, 当期望频数 <5 , 采用 Fisher 确切概率检验。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基线资料比较

共计纳入受试者 150 例, 其中泻肺利水合剂组 75 例, 辨证施治组 75 例。共脱落 5 例, 脱落率 3.33%, 无剔除病例。泻肺利水合剂组脱落 2 例(1 例患者治疗第 5 天出现胃部不适, 主动要求退出, 随访患者于 1 天后胃部不适缓解; 1 例患者治疗第 3 天无原因主动要求退出试验); 辨证施治组脱落 3 例(2 例患者分别于第 4、5 天无原因主动要求退出试验; 1 例患者治疗第 2 天出现皮疹, 主动要求退出, 随访患者于 3 天后皮疹消退)。最终泻肺利水合剂组纳入结果分析 73 例, 辨证施治组纳入结果分析 72 例。表 1 示, 两组患者治疗前基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

3.2 两组患者服用中药情况

治疗结束后 30 天随访时, 泻肺利水合剂组继续服用中药的患者 60 例(82.20%), 辨证施治组为 61 例(84.72%); 90 天随访时, 泻肺利水合剂组继续服用中药的患者 35 例(49.95%), 辨证施治组为 37 例(51.39%); 180 天随访时, 泻肺利水合剂组继续服用中药的患者 26 例(35.62%), 辨证施治组为 23 例(31.94%)。两组服用中药情况差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血清 NT-proBNP 水平比较

表 2 示, 两组患者治疗前 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 与本组治疗前比较, 两组患者治疗后 NT-proBNP 水平均下降($P<0.05$); 治疗后组间比较, 泻肺利水合剂组 NT-proBNP 水平低于辨证施治组($P<0.05$)。泻肺利水合剂组下降(1920 ± 1115.49) pg/ml, 辨证施治

表1 两组慢性缺血性心力衰竭气虚血瘀证患者基线资料比较

项目	泻肺利水合剂组 (73例)	辨证施治组 (72例)
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	69.22±9.15	71.32±8.50
男性/例 (%)	39 (53.42)	37 (51.39)
汉族/例 (%)	69 (94.52)	66 (91.67)
收缩压/mmHg, $\bar{x}\pm s$	122.60±14.06	119.99±18.78
舒张压/mmHg, $\bar{x}\pm s$	65.51±5.76	67.56±10.72
心率/次·分 ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	68.00±8.98	69.31±10.54
既往史		
高脂血症/例 (%)	49 (67.12)	45 (62.50)
糖尿病/例 (%)	45 (61.64)	40 (55.56)
基础用药		
利尿剂/例 (%)	63 (86.30)	61 (84.72)
β受体阻滞剂/例 (%)	51 (69.86)	46 (63.89)
ACEI类/例 (%)	47 (64.38)	39 (54.17)
ARB类/例 (%)	20 (27.40)	21 (29.17)
螺内酯/例 (%)	49 (67.12)	40 (55.56)
他汀类/例 (%)	70 (95.89)	68 (94.44)
阿司匹林/例 (%)	66 (90.41)	63 (87.50)
氯吡格雷/例 (%)	53 (72.60)	48 (66.67)
硝酸酯类/例 (%)	51 (69.86)	47 (65.28)

注: ACEI, 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB, 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂。

组下降(1273±120.81)pg/ml, 泻肺利水合剂组下降率(40.91%)大于辨证施治组(28.29%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 泻肺利水合剂组 NT-proBNP 降幅超过 30% 的患者 56 例(76.71%) 大于辨证施治组的 35 例 (48.61%, $P<0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后心功能指标比较

表2示, 两组患者治疗前 LVEDD 及 LVEF 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后泻肺

利水合剂组 LVEDD 较治疗前下降, LVEF 水平较治疗前上升 ($P<0.05$); 辨证施治组 LVEDD 及 LVEF 水平与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者治疗后 LVEDD 及 LVEF 水平组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后6分钟步行距离比较

表2示, 两组患者治疗前6分钟步行距离比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者6分钟步行距离均较本组治疗前增加 ($P<0.05$)。治疗后组间比较, 泻肺利水合剂组6分钟步行距离长于辨证施治组 ($P<0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后临床症状积分比较

表3示, 两组治疗前各项临床症状积分水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后两组各项临床症状积分均较本组治疗前下降 ($P<0.05$)。两组治疗后组间比较, 泻肺利水合剂组气短、肢体浮肿、小便短少症状积分低于辨证施治组 ($P<0.05$), 其他症状积分两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.7 两组患者随访时MACE事件发生情况比较

治疗结束30天时, 两组均无死亡病例; 泻肺利水合剂组有1例心力衰竭加重再住院 (1.37%), 辨证施治组有2例心力衰竭加重再住院 (2.78%), 两组 MACE 事件发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。至治疗结束180天, 泻肺利水合剂组有1例心源性死亡 (1.37%) 和4例心力衰竭加重再住院 (5.48%), 辨证施治组有2例心源性死亡 (2.78%) 和7例心力衰竭加重再住院 (9.72%), 两组 MACE 事件发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表2 两组慢性缺血性心力衰竭气虚血瘀证患者治疗前后血清 NT-proBNP 水平及心功能、6分钟步行距离比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	NT-proBNP/pg·ml ⁻¹	LVEDD/mm	LVEF/%	6分钟步行距离/m
泻肺利水合剂组	治疗前	73	4386±2704.64	61.19±6.81	38.10±8.19	310.12±39.61
	治疗后	73	2466±1589.15 ^{a)} b)	57.23±6.12 ^{a)}	42.29±6.18 ^{a)}	398.74±52.23 ^{a)} b)
辨证施治组	治疗前	72	4460±2738.07	60.23±6.25	39.97±7.95	303.08±57.44
	治疗后	72	3187±2617.25 ^{a)}	58.02±6.36	42.08±6.43	361.90±62.39 ^{a)}

注: NT-proBNP, N 端脑钠肽前体; LVEDD, 左室舒张末期径; LVEF, 左室射血分数。

a) 对本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与辨证施治组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表3 两组慢性缺血性心力衰竭气虚血瘀证患者治疗前后临床症状积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	喘息	气短	神疲乏力	肢体浮肿	小便短少
泻肺利水合剂组	治疗前	73	3.81±1.50	3.56±1.34	3.23±1.27	3.92±1.39	2.99±1.21
	治疗后	73	2.36±1.35 ^{a)}	1.95±1.05 ^{a)} b)	1.84±1.24 ^{a)}	1.73±1.12 ^{a)} b)	1.81±1.06 ^{a)} b)
辨证施治组	治疗前	72	4.00±1.54	3.61±1.43	3.27±1.32	3.77±1.44	3.10±1.34
	治疗后	72	2.79±1.27 ^{a)}	2.37±1.20 ^{a)}	2.20±1.19 ^{a)}	2.37±1.20 ^{a)}	2.17±1.07 ^{a)}

注: a) 对本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与辨证施治组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3.8 两组患者不良反应发生情况

泻肺利水合剂组 1 例患者试验第 5 天由于出现胃部不适退出试验, 随访患者于 1 天后胃部不适缓解; 辨证施治组 1 例患者试验第 2 天由于出现皮疹退出试验, 随访患者于 3 天后皮疹消退。其余患者服药期间未发现不良反应, 两组患者治疗前后血、尿、便常规及肝功能、肾功能检查等均无异常。

4 讨论

HF 是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因, 是心血管领域的重大挑战之一。冠心病引起的 CIHF 已成为 21 世纪大众健康的重要公共卫生问题, 如何防治 CIHF 也成为心血管领域的主要的研究方向。

我院国家级名老中医许心如教授结合在医疗实践中对 HF 患者的详细诊察, 及对中医古籍中 HF 相关疾病的深刻认识, 提出气虚水停是 HF 的主要发病机制。许教授认为心主血脉, 心气推动血液在血脉中运行; 肺朝百脉, 全身的血液均朝会于肺, 且通调水道, 调节水液的代谢, 维持水液代谢的平衡。心肺同在上焦, 因而在生理上联系紧密, 在病理上也互相影响。心气受到损伤, 血脉循行不畅, 肺脏先受影响, 使水饮代谢异常, 故许教授认为心气亏虚, 水湿阻肺, 即气虚水停是慢性心力衰竭的主要发病机制。随着缺血性心脏病的患病率显著上升, CIHF 的患病率也显著增加。伴随着缺血性心脏病与 CIHF 的持续进展, 心气的虚损进一步使机体运血无力, 血液在体内停留, 形成瘀血, 瘀血内阻, 导致机体气血运行不畅, 水饮代谢失度, 故气虚血瘀水停可能是 CIHF 的重要的发病机制。

许心如教授根据心力衰竭气虚血瘀水停的病机, 创立了泻肺利水法治疗心力衰竭, 以《金匮要略》葶苈大枣泻肺汤为主方, 组成泻肺利水合剂。方中黄芪、太子参补益心肺之气; 葶苈子、桑白皮泻肺利水, 平喘消肿; 防己、五加皮利水消肿; 车前子、茯苓皮健脾利水; 水红花子、赤芍活血利水以通血脉; 诸药合用可达泻肺利水, 通调水道之功, 肺得清肃, 利氧气交换, 宗气乃复, 同时可以发挥“肺朝百脉”“肺主治节”之功能, 心力衰竭得以控制。

我们既往临床研究显示^[10-11, 21-22]泻肺利水法在减轻患者临床症状、改善生活质量、延缓 HF 进展等方面有良好的疗效, 并且副作用较少。基础研究显示, 泻肺利水法能够显著改善心肌梗死后心力衰

竭大鼠的心功能, 降低其血浆血管紧张素 II (Ang II) 水平, 对心室重构有一定的抑制作用^[23]; 具有下调大鼠体外心肌细胞肥大模型细胞内质网应激相关蛋白 Grp78、Caspase-12 表达水平, 减轻内质网应激防止细胞发生凋亡, 保护心肌细胞的功效^[24]; 且对维拉帕米诱导的心力衰竭斑马鱼的心脏功能具有改善作用^[25]。

本研究观察了在西医基础治疗的同时采用泻肺利水合剂治疗 CIHF 气虚血瘀证患者治疗前后血清 NT-proBNP 的变化。NT-proBNP 是 B 型钠尿肽 (BNP) 的一个生物学上非活性的片段, 在心肌细胞受到压力刺激后由心脏释放, 与心力衰竭患者发病率和死亡率的增加有关^[26-27]。本研究结果显示, 泻肺利水合剂组在降低 NT-proBNP 方面优于辨证施治组, 提示应用泻肺利水合剂治疗可以更好地降低 CIHF 气虚血瘀证患者血清 NT-proBNP 水平。

本研究选择气虚血瘀证作为观察证型, 以喘息、气短、神疲乏力、肢体浮肿、小便短少为主要症状。结果显示, 泻肺利水合剂组在改善患者气短、肢体浮肿、小便短少临床症状方面优于辨证施治组。泻肺利水合剂主要组成中黄芪补气利水, 葶苈子泻肺平喘, 防己祛风行水, 桑白皮泻肺平喘、利水消肿, 车前子利尿平喘, 诸药合用以达泻肺利水平喘之功。提示针对 CIHF 气虚血瘀证患者, 应用泻肺利水合剂治疗可以更好地改善患者的临床症状。同时本研究观察了泻肺利水合剂对 CIHF 气虚血瘀证患者 6 分钟步行试验的影响, 结果显示泻肺利水合剂组在延长患者 6 分钟步行距离方面亦优于辨证施治组, 说明泻肺利水合剂治疗可以更好地改善心功能, 并且试验过程后中未见明显不良反应, 安全性良好。

本研究对患者治疗结束后 30 天及 180 天进行了随访以观察 MACE 事件, 结果显示随访 30 天及 180 天时, 泻肺利水合剂组发生的 MACE 事件少于辨证施治组, 但差异无统计学意义, 考虑与 CIHF 是慢性疾病过程, 并且已经获得良好的规范化治疗, 而本次临床观察周期较短以及样本量较少有关。

综上所述, 泻肺利水合剂联合西医常规方法治疗 CIHF 气虚血瘀证, 较常规辨证中药治疗, 可以更好地降低患者血清 NT-proBNP 水平、改善患者临床症状、延长 6 分钟步行距离、改善心功能, 且未见明显不良作用, 具有较好的临床应用价值。本研究基于真实世界患者治疗, 进行前瞻性队列研究, 为暴露于两种不同治疗模式的队列中病例资料形成

的同期非随机病例对照研究, 希冀为建立科学有效的 CIHF 中西医结合综合治疗方案提供证据支持。

本研究还存在一些局限性, 主要是样本量与随访时间不足, 且未对各中心辨证论治情况进行规范化处理, 也未对各中心疗效指标进行进一步分析。未来应扩大样本量, 延长随访时间, 对各中心辨证论治进行规范, 并对各中心疗效结局进行进一步分析, 以证实泻肺利水合剂联合西医治疗 CIHF 气虚血瘀证的疗效。

参考文献

- [1] 张健, 张宇辉. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] ZHOU M, WANG H, ZHU J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. Lancet, 2016, 387 (10015): 251-272.
- [4] JIANG L, KRUMHOLZ HM, LI X, et al. Achieving best outcomes for patients with cardiovascular disease in China by enhancing the quality of medical care and establishing a learning health-care system [J]. Lancet, 2015, 386 (10002): 1493-1505.
- [5] 许心如, 魏执真, 许信国, 等. 心衰合剂治疗充血性心力衰竭 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 1983, 24(11): 25-26.
- [6] 杨雪卿, 王巍, 周琦. 心衰合剂对射血分数保留心力衰竭病人生存质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(4): 581-583.
- [7] 仇盛蕾, 戴梅, 时莉晓, 等. 泻肺利水法对冠心病心力衰竭患者心衰超声指数的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(8): 1833-1836.
- [8] 顾晶, 王巍, 周琦. 心衰合剂对慢性心力衰竭患者生活质量及用药安全性分析[J]. 河北医药, 2020, 42(14): 2195-2197.
- [9] 王巍, 杨雪卿, 周琦. 泻肺利水合剂治疗气虚水饮内停型心衰患者疗效评价研究[J]. 北京中医药, 2019, 38(2): 157-160.
- [10] 尚菊菊, 林谦, 张冬梅, 等. 心衰合剂对慢性心力衰竭患者作用的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(9): 768-771.
- [11] 仇盛蕾, 金玫, 刘红旭, 等. 心衰合剂对冠心病心力衰竭患者生活质量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(5): 683-685.
- [12] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 169-170.
- [13] 中华医学会心血管病专业组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 广东医学, 1982, 3(9): 33-34.
- [14] 中华人民共和国国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 13.
- [15] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 536-538.
- [16] 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: 77-85.
- [17] 王新房. 超声心动图学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 228-231.
- [18] 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.
- [19] KUCH M, JANISZEWSKI M, MAMCARZ A, et al. Major adverse cardiac event predictors in survivors of myocardial infarction with asymptomatic left ventricular dysfunction or chronic heart failure [J]. Med Sci Monit, 2009, 15(6): PH40-PH48.
- [20] DI LORENZO E, SAURO R, CAPASSO M, et al. Long-term results of the randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stent in patients with ST elevation myocardial infarction (RACES-MI trial) [J]. Int J Cardiol, 2016, 202(1): 177-182.
- [21] 佟彤, 尚菊菊, 陈嘉兴, 等. 泻肺利水法对心力衰竭患者血清中 NT-proBNP 及 GDF-15 水平的影响[J]. 现代中医临床, 2015, 22(6): 33-34.
- [22] 陈少军, 张宁, 孙久林, 等. 泻肺利水法治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗的临床研究[J]. 北京中医药, 2016, 35(7): 653-655, 659.
- [23] 戴梅, 温庆祥, 何俊仁, 等. 心衰合剂对心肌梗死后心力衰竭大鼠的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(12): 28-29.
- [24] 佟彤, 尚菊菊, 刘红旭, 等. 心衰合剂对大鼠心肌细胞肥大模型内质网应激因子 Grp78、Caspase-12 表达的影响[J]. 北京中医药, 2015, 34(3): 173-175.
- [25] 周明学, 李悦, 李思耐, 等. 泻肺利水方对维拉帕米诱导的心力衰竭模型斑马鱼心脏功能的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(10): 904-907.
- [26] HUNT PJ, RICHARDS AM, NICHOLLS MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1997, 47(3): 287-296.
- [27] HOBBS FD, DAVIS RC, ROALFE AK, et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations [J]. BMJ, 2002, 324(7352): 1498-1502.

Treatment of Chronic Ischemic Heart Failure with *Qi* Deficiency and Blood Stasis Pattern by *Xiefei Lishui Mixture* (泻肺利水合剂) Combined with Western Medicine Routine Therapy: A Real-world Multicenter Cohort Study

LAI Xiaolei, SHANG Juju, LIU Hongxu, TONG Tong, XING Wenlong, LI Heng

Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010

ABSTRACT **Objective** To analyze the clinical effect on chronic ischemic heart failure (CIHF) with *qi* deficiency and blood stasis pattern treated by *Xiefei Lishui Mixture* (泻肺利水合剂, XLM) combined with western medicine routine therapy. **Methods** Hospitalized CIHF patients with *qi* deficiency and blood stasis pattern in eight collaborative hospitals were included, and they were divided into XLM group and control group according to the patients' willingness. All the patients received routine western medicine. Additionally, patients in XLM group were administered with XLM, while those in the control group received syndrome-differentiated prescriptions based on clinicians' experience. The prescriptions in both groups were orally administered, one dose daily, and the course was 14 ± 3 days. The N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level in serum, the decline of NT-proBNP, scores of clinical symptoms including wheezing, shortness of breath, fatigue, limb edema and shortness of urine, cardiac function indicators left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF), and 6-minute walking distance (6MWD) were assessed before and after treatment, and the adverse reactions were recorded. The occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) were recorded 30 days and 180 days after treatment. **Results** The NT-proBNP level in both groups decreased after treatment, and it was lower in XLM group as more decrease was found in XLM group (1920 ± 1115.49 pg/ml) than in the control group (1273 ± 120.81 pg/ml, $P<0.05$). The LVEDD level in XLM group decreased, while the LVEF level increased after treatment ($P<0.05$). The 6MWD of the two groups were higher than those before treatment, and the clinical symptoms scores were lower. Moreover, more increase of 6MWD, as well as more decreases of clinical symptoms scores regarding shortness of breath, limb edema, and shortness of urine were found in XLM group than in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference between groups in the occurrence of MACE at follow-up of 30 days and 180 days after treatment ($P>0.05$). There were no obvious adverse reactions in both groups. **Conclusion** XLM combined with routine western medicine can better reduce the NT-proBNP level, improve the clinical symptoms and cardiac function, and prolong the 6MWD in CIHF patients with *qi* deficiency and blood stasis pattern when compared to the differentiated prescriptions combined with western medicine, and is safe.

Keywords chronic ischemic heart failure; *Xiefei Lishui Mixture* (泻肺利水合剂); *qi* deficiency and blood stasis pattern; N-terminal natriuretic peptide precursor; 6-minute walking distance; real-world study; cohort study

(收稿日期: 2021-07-20; 修回日期: 2021-11-25)

[编辑: 叶晨]