

临床研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.07.008

升解通瘀汤联合常规西药治疗缺血性心肌病致慢性心力衰竭气虚血瘀证的随机对照研究

孙梓宜¹, 姚魁武², 王子涵¹, 史载祥³, 樊佳溶¹, 杨德爽¹, 黄力³, 李春岩³✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院眼科医院; 3. 中日友好医院

[摘要] **目的** 评价升解通瘀汤联合西药治疗缺血性心肌病致慢性心力衰竭气虚血瘀证的疗效及安全性。**方法** 60 例缺血性心肌病致慢性心力衰竭气虚血瘀证患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组予常规西药治疗, 治疗组在对照组基础上联合升解通瘀汤口服, 每日 1 剂, 两组疗程均为 8 周。分别于治疗前后检测两组患者的堪萨斯城心肌病问卷 (KCCQ) 积分、纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级、左室射血分数 (LVEF)、6 分钟步行试验 (6MWT)、血清 N 端脑钠肽前体 (NTpro-BNP) 水平及中医证候积分, 治疗后判定中医证候疗效并进行安全性评价。**结果** 治疗组中医证候疗效总有效率为 96.67% (29 例/30 例), 对照组为 50% (15 例/30 例), 治疗组疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组患者 KCCQ 积分、NYHA 心功能分级、中医证候积分、6MWT 均明显改善, 治疗组 LVEF、血清 NTpro-BNP 水平亦明显改善 ($P < 0.05$); 与对照组治疗后比较, 治疗组 KCCQ 积分、NYHA 心功能分级、LVEF、6MWT、中医证候积分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组改善程度更佳。试验过程中对照组有 6 例患者、治疗组有 1 例患者因心力衰竭加重而入院, 对照组发生不良事件 8 例, 治疗组发生不良事件 4 例, 经判断均与试验药物无关。**结论** 在常规西药基础上联合升解通瘀汤治疗可改善缺血性心肌病致慢性心力衰竭气虚血瘀证患者的心功能、中医证候, 提高运动耐量及生活质量, 且安全性良好。

[关键词] 缺血性心肌病; 慢性心力衰竭; 气虚血瘀证; 升解通瘀汤; 堪萨斯城心肌病问卷

缺血性心肌病 (ischemic cardiomyopathy, ICM) 是指由于心肌梗死或长期心肌缺血引起心肌局限性或弥漫性纤维化, 从而产生心脏收缩和/或舒张功能受损而导致的临床综合征, 属于冠心病的晚期或终末阶段^[1]。由于缺血所致的心肌坏死是不可逆的, 伴随着心肌细胞的大量丢失以及每搏输出量的持续减少, ICM 患者会发生不良的心室重塑, 并最终发展为慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF)^[2]。中医药在治疗 ICM 方面积累了丰富的经验, 尤其在控制症状、改善心功能、提高患者生活质量方面具有一定优势^[3-4]。升解通瘀汤 (又名升陷祛瘀汤) 是全国名老中医史载祥教授的经验方, 具有益气升陷、化瘀利水的功效, 临床用于治疗冠心病、CHF 辨证属气陷血瘀或气虚血瘀证者具有较

好疗效。既往研究^[5-6]证实, 升解通瘀汤/颗粒具有抗氧化、抑制炎症反应的作用, 可改善冠心病难治性心绞痛、不稳定型心绞痛患者的心绞痛症状, 提高患者生活质量。基于既往研究结果及本方益气化瘀功效, 我们推测升解通瘀汤对于 ICM 致 CHF 气虚血瘀证应具有较好疗效, 故采用开放标签、随机、对照的研究方法, 对升解通瘀汤治疗 ICM 致 CHF 气虚血瘀证的临床有效性与安全性进行观察及评价。本研究通过中日友好医院临床研究伦理委员会审查批准 (2019-120-K82)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

ICM 西医诊断标准参考《内科学》^[7]: 1) 有明确的心肌坏死或心肌缺血的证据; 2) 心脏明显扩大; 3) 心功能不全的临床表现和 (或) 实验室证

✉ 通讯作者: lezyryhy@sina.com

据; 4) 排除冠心病的某些并发症, 如室间隔穿孔、孤立室壁瘤和乳头肌功能不全所致二尖瓣关闭不全等, 除外其他心脏病或其他原因引起的心脏扩大和心力衰竭。CHF 西医诊断标准参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[8] 制定。

气虚血瘀证中医辨证标准参考《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[9]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10] 制定。主症: 气短, 乏力, 心悸, 面部和口唇青紫; 次症: 气促, 自汗, 胸闷(痛); 舌脉: 舌质淡暗或紫暗有瘀斑瘀点, 脉涩或结代。具备上述 2 项主症, 或 1 项主症+2 项次症, 并参考舌脉, 即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准; 2) 年龄 35 ~ 85 岁, 性别不限; 3) 能配合完成 6 分钟步行试验(6MWT)^[11], 纽约心脏协会(NYHA) 心功能分级^[10] II ~ III 级; 4) 自愿参加并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 肝功能异常[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)为正常上限 3 倍以上], 或严重的肾功能异常[血肌酐(Cr) > 256 μmol/L 或估算肾小球滤过率(eGFR) < 20 ml/(min·1.73 m²)]; 2) 近 2 周内出现不稳定型心绞痛; 3) 心肌梗死急性期或计划行心外科手术; 4) 有明显出血倾向的血液系统疾病; 5) 对试验药物过敏; 6) 有精神疾患, 药物或其他物品滥用史; 7) 妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女。

1.4 脱落标准

1) 依从性差, 拒绝接受用药效果的评价; 2) 因个人意愿变化等自行退出; 3) 研究过程中出现疾病加重, 经研究者判断不适合继续本研究治疗; 4) 失访。

1.5 剔除标准

1) 违反合并用药规定; 2) 未按规定用药以致影响药物疗效判断; 3) 入选后无任何治疗后的访视记录。

1.6 病例来源

观察病例来源于 2020 年 12 月至 2022 年 2 月在中日友好医院中西医结合心脏科门诊及病房就诊的 ICM 致 CHF 气虚血瘀证患者。

2 方法

2.1 样本量计算及随机方法

本研究未进行样本量估算, 因研究类型为探索

性研究, 依据文献[12]中至少选择 30 个或更多的样本量以获得足够的精确度, 从而用于随后确定性随机对照试验样本量计算的建议, 结合研究经费及临床可承担能力, 本研究最终确定样本量为 60 例, 治疗组与对照组各 30 例。

本研究设计为开放标签、随机、对照, 采用简单随机化方法, 由不参与试验的第三方利用 SPSS 26.0 软件中的随机数字生成器生成 60 个随机数字, 奇数划为治疗组、偶数划为对照组, 同时用不透光的信封进行随机隐藏。

2.2 治疗方法

对照组依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[8]、《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[13] 予常规西药治疗, 包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、β 受体阻滞剂、抗血小板药物等, 使用剂量在符合临床标准范围内依据患者的病情变化进行调整。

治疗组在对照组基础上加用升解通瘀协定方治疗, 组成: 黄芪 30 g, 山萸肉 15 g, 党参 20 g, 知母 15 g, 升麻 6 g, 北柴胡 6 g, 桔梗 10 g, 三棱 15 g, 莪术 15 g, 益母草 15 g。药物由中日友好医院药学部统一配制, 使用中药多功能提取罐(武汉制药机械厂, 2M3 型)每次加 10 倍量水提取, 共两次, 每次 1 h。合并两次滤液, 使用双效减压浓缩设备(常熟市中药制药机械有限公司, 700 kg/h 型)浓缩至生药含量为 0.735 g/ml 后进行分装。每剂 2 袋, 每袋 100 ml。每日 1 剂, 分别于早、晚饭后 30 min 服用。

两组疗程均为 8 周, 在观察期间不接受其他中药及中成药治疗。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 分别于治疗前后采用堪萨斯城心脏病问卷(KCCQ)积分^[14] 进行评价。KCCQ 包括对于躯体受限、自我评价、临床症状、社会功能、自我认识、心理方面的评估, 满分 100 分, 得分越高表示生活质量越好。采用患者自评的方式, 必要时由经过培训的研究人员协助完成。

2.3.2 次要疗效指标 1) 心功能分级。分别于治疗前后由同一位具有副高级职称的心内科医师依据 NYHA 心功能分级标准^[10] 对患者进行评估。2) 左室射血分数(LVEF)。分别于治疗前后由两位具有

5 年以上从业经验的超声科医师采用美国 GE Vivid E9 型彩色多普勒超声诊断仪完成二维超声心动图检查。3) 6MWT。参照 6MWT 操作指南^[11], 由研究人员分别于治疗前后进行记录。4) 中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10] 拟定中医证候积分量表, 量表包含 9 个项目, 分别为气短、乏力、心悸、气喘、胸闷(痛)、自汗、下肢浮肿、紫绀、少尿; 每个项目根据无、轻、中、重程度分别计 0、2、4、6 分, 量表的总分即为中医证候积分。由研究人员分别于治疗前后进行评估。5) 血清 N 端脑钠肽前体 (NTpro-BNP) 水平。所有受试者均于治疗前后清晨空腹留取静脉血标本, 于中日友好医院检验科检测。

2.3.3 安全性观察 治疗前后分别检测两组患者血常规、肝功能、肾功能及电解质水平, 治疗期间观察并记录不良反应及事件的发生情况。

2.4 中医证候疗效

中医证候疗效判定标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10] 制定。显效: 症状基本或完全消失, 治疗后中医证候积分为 0 或较治疗前降低 70%; 有效: 治疗后中医证候积分降低 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$; 无效: 治疗后中医证候积分降低 $< 30\%$; 加重: 治疗后中医证候积分大于治疗前。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.5 统计学方法

应用意向性分析原则, 意向治疗集定义为合格病例和脱落病例的集合, 对未能观察到全部治疗过程的病例资料采用末次观测值结转的方法评估。采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 计量资料服从正态分布时用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验; 不服从正态分布时则用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较采用非参数秩和检验。 $P < 0.05$ 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

共纳入患者 60 例, 对照组和治疗组各 30 例。无剔除病例, 共脱落 4 例, 其中对照组脱落 2 例 (2 例患者在治疗 4 周后失访), 治疗组脱落 2 例 (1 例患者在试验过程中因 CHF 急性加重而入院, 经研究者判定不适宜继续治疗; 1 例患者在治疗 4 周后失访)。依据意向性分析原则, 最终将 60 例患者均纳入分析。表 1 示, 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。

表 1 两组缺血性心脏病致慢性心力衰竭气虚血瘀证患者一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics of patients with chronic heart failure caused by ischemic cardiomyopathy with *qi* deficiency and blood stasis syndrome in two groups

指标	对照组 (30 例)	治疗组 (30 例)	P 值
男性/例 (%)	21 (70.0)	25 (83.3)	0.222
病史/例 (%)			
高血压病	17 (56.7)	13 (43.3)	0.606
心律失常	7 (23.3)	3 (10.0)	0.299
糖尿病	8 (26.7)	8 (26.7)	1.000
慢性肾脏病	4 (13.3)	2 (6.6)	0.671
PCI 史	16 (53.3)	21 (70.0)	0.184
CABG 史	1 (3.0)	5 (16.7)	0.085
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	70.13 $\pm$ 14.82	68.77 $\pm$ 12.52	0.701
病程/年, $\bar{x} \pm s$	5.00 $\pm$ 3.47	4.53 $\pm$ 3.35	0.593
体重指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$	25.70 $\pm$ 4.91	24.93 $\pm$ 3.42	0.482
血压/ mmHg , $\bar{x} \pm s$			
SBP	133.97 $\pm$ 20.47	126.60 $\pm$ 18.35	0.148
DBP	72.70 $\pm$ 16.57	76.70 $\pm$ 13.37	0.266
血脂/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$			
TC	3.87 $\pm$ 1.16	3.65 $\pm$ 1.06	0.465
TG	1.91 $\pm$ 0.41	1.14 $\pm$ 0.39	0.663
LDL-C	2.40 $\pm$ 0.87	2.26 $\pm$ 0.82	0.530
HDL-C	1.09 $\pm$ 0.28	1.06 $\pm$ 0.24	0.640
血 Cr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$	102.10 $\pm$ 40.68	99.11 $\pm$ 54.08	0.822

注: PCI, 经皮冠状动脉介入; CABG, 冠状动脉旁路移植术; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; Cr, 肌酐。

3.2 两组患者治疗前后 KCCQ 积分比较

表 2 示, 两组患者治疗前 KCCQ 积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 KCCQ

表 2 两组缺血性心脏病致慢性心力衰竭气虚血瘀证患者治疗前后 KCCQ 积分比较

Table 2 Comparison of KCCQ scores before and after treatment in patients with chronic heart failure caused by ischemic cardiomyopathy with *qi* deficiency and blood stasis syndrome (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	KCCQ 积分
对照组	治疗前	30	56.67 $\pm$ 20.02
	治疗后	30	66.46 $\pm$ 19.39 ^{a)}
	差值	30	9.82 $\pm$ 15.03
治疗组	治疗前	30	54.17 $\pm$ 19.65
	治疗后	30	72.37 $\pm$ 10.34 ^{a) b)}
	差值	30	18.22 $\pm$ 15.46 ^{c)}

注: KCCQ, 堪萨斯城心脏病问卷。

a) 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$; c) 与对照组差值比较, $P < 0.05$ 。

积分均较本组治疗前升高 ($P<0.05$), 且治疗组高于对照组 ($P<0.05$)。治疗组治疗前后差值高于对照组 ($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 NYHA 心功能分级比较

表 3 示, 两组患者治疗前 NYHA 心功能分级比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者 NYHA 心功能分级与本组治疗前比较均明显改善 ($P<0.05$), 且治疗组改善程度优于对照组 ($P<0.05$)。

表 3 两组缺血性心脏病致慢性心力衰竭气虚血瘀证患者治疗前后 NYHA 心功能分级分布比较

Table 3 Comparison of NYHA functional classification before and after treatment in patients with chronic heart failure caused by ischemic cardiomyopathy with qi deficiency and blood stasis syndrome [例(%)]

组别	时间	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组	治疗前	30	0	10(33.3)	20(66.7)	0
	治疗后	30	5(16.7)	17(56.7)	8(26.7)	0
治疗组	治疗前	30	0	11(36.7)	19(66.7)	0
	治疗后	30	6(20.0)	24(80.0)	0	0

注: NYHA, 美国纽约心脏病协会。

3.4 两组患者治疗前后 LVEF、中医证候积分、6MWT、血清 NTpro-BNP 水平比较

表 4 示, 两组患者治疗前 LVEF、中医证候积分、6MWT、血清 NTpro-BNP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后治疗组 LVEF、6MWT 均增加, 中医证候积分、血清 NTpro-BNP 水平均降低 ($P<0.05$); 对照组 6MWT 增加、中医证候积分降低 ($P<0.05$), 其他两项指标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 LVEF、6MWT 增加而中医证候积分降低 ($P<0.05$), 血清 NTpro-BNP 水

表 4 两组缺血性心脏病致慢性心力衰竭气虚血瘀证患者治疗前后 LVEF、6MWT、中医证候积分、血清 NTpro-BNP 水平比较
Table 4 Comparison of LVEF, 6MWT, TCM syndrome scores, and serum NTpro-BNP levels in patients with chronic heart failure caused by ischemic cardiomyopathy before and after treatment

组别	时间	例数	LVEF/%, $\bar{x}\pm s$	6MWT/m, $\bar{x}\pm s$	中医证候积分/分, $\bar{x}\pm s$	NTpro-BNP /pg·ml ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$
对照组	治疗前	30	41.23±10.54	285.60±107.98	12.60±7.70	1948.00 (948.50, 3651.50)
	治疗后	30	40.69±10.07	331.50±113.23 ^{a)}	9.23±7.39 ^{a)}	1062.00 (339.25, 4337.50)
	差值		0.54±6.60	45.90±43.27	3.37±4.48	136.50 (-872.75, 1389.00)
治疗组	治疗前	30	39.03±9.75	328.20±99.47	14.20±7.47	1445.50 (528.00, 3042.75)
	治疗后	30	46.83±10.18 ^{a) b)}	412.47±106.52 ^{a) b)}	5.80±3.87 ^{a) b)}	944.50 (408.00, 2133.00) ^{a)}
	差值		-7.80±8.17 ^{c)}	84.27±46.37 ^{c)}	8.40±5.83 ^{c)}	338.00 (5.75, 1049.00)

注: LVEF, 左室射血分数; 6MWT, 6 分钟步行试验; NTpro-BNP, N 端脑钠肽前体。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$; c) 与对照组治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组 LVEF、中医证候积分、6MWT 治疗前后差值比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 血清 NTpro-BNP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 30 例, 显效 7 例, 有效 22 例, 无效 1 例, 总有效率为 96.67%; 对照组 30 例, 显效 4 例, 有效 11 例, 无效 13 例, 加重 2 例, 总有效率为 50.00%, 治疗组总有效率高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.6 安全性评价

试验过程中对照组有 6 例患者、治疗组有 1 例患者因 CHF 加重而入院, 对照组发生不良事件 8 例 (其中腹泻 1 例, 恶心呕吐 1 例, 肾功能异常伴电解质紊乱 3 例, 肝肾功能异常 1 例, 肾功能异常 2 例), 治疗组发生不良事件 4 例 (其中腹泻 2 例, 咳嗽 1 例, 肾功能异常伴电解质紊乱 1 例), 经判断后均与研究药物无关。治疗后治疗组血清钾离子 (K^+) 浓度 (4.43 ± 0.50) mmol/L 较治疗前 (3.97 ± 0.18) mmol/L 升高, 对照组血尿素氮 (BUN) 水平 (11.54 ± 7.73) mmol/L 较治疗前 (8.58 ± 3.75) mmol/L 升高 ($P<0.05$), 其余安全性观察指标治疗前后均无明显变化。

4 讨论

ICM 发病率逐年增高, 已成为心力衰竭最常见的发病原因。与非缺血性心力衰竭患者相比, ICM 致心力衰竭患者生活质量低、生存时间短、药物治疗效果不佳, 预后更差^[15]。ICM 可归属于中医学“胸痹”“喘证”“心水”等范畴, 初起心气受损, 气虚不能推动血液、津液正常运行, 则酿生瘀血、痰浊、水湿; 瘀血、痰浊、水湿等实邪在体内停积

日久又会进一步损伤人体正气,最终导致心肾阳虚,甚至阴阳两虚之候。研究^[16]表明,ICM患者中医证候的演变规律为“气虚血瘀证→痰瘀互结证→气阴两虚血瘀证→阳虚水泛血瘀证”,且伴随着证候的演进,心力衰竭程度逐渐加重。其中气虚血瘀证作为疾病的早期阶段,对于决定疾病的发展方向具有重要意义。因此,我们选择ICM致CHF气虚血瘀证患者作为研究对象,观察升解通瘀汤的早期干预效果。

升解通瘀汤是史载祥教授受《医学衷中参西录》升陷汤的启发,依据心血管疾病的临床特点,结合中医学气血理论及升降理论所创制的临床验方。方中君以黄芪既补气又升气,与胸中之大气有“同气相求”之妙用,可升举胸中下陷之气。臣以山萸肉补肾先天元气,又可收敛耗散之气;党参补脾气,益后天气血生化之源,与山萸肉合用可使虚陷之大气得充而升;益母草活血利水,莪术、三棱活血祛瘀通络。佐以升麻、柴胡引下陷之气上升;知母性凉以制黄芪之温。使以桔梗引诸药上达胸中。全方气、血、水同调,共奏益气升陷、化瘀利水之功效,契合ICM致CHF“气虚-血瘀-水停”的核心病机^[17]。临床研究显示,升解通瘀颗粒能减轻冠心病患者心绞痛症状,并在改善中医证候及生活质量方面优于通心络^[18];对于经皮冠状动脉介入术、冠状动脉旁路移植术后仍存在心绞痛症状的难治性心绞痛,与单纯西药治疗相比,联合升解通瘀颗粒治疗可明显缓解患者疼痛程度,减少心绞痛发作次数、持续时间及硝酸甘油用量^[5]。

本研究观察到ICM致CHF气虚血瘀证患者年龄偏大、合并症多、临床症状明显、生活质量差,在疾病过程中易因CHF的急性加重而反复入院,并且即使接受了标准的西药治疗,其治疗效果仍然不理想。严重的症状和功能障碍是CHF患者生活质量的主要影响因素,而较低生活质量又与更差的预后直接相关,因此改善患者的临床症状和生活质量是ICM致CHF患者管理的重要目标^[19]。KCCQ是针对心力衰竭患者制定的一种有效、敏感的健康状况测量问卷。研究^[14,20-21]显示,KCCQ积分结果与心力衰竭患者的死亡及心血管入院均密切相关,并且在预测预后的敏感性上优于明尼苏达生活质量问卷。本研究结果表明,经升解通瘀汤联合常规西药治疗后患者的KCCQ积分升高而中医证候积分降低,且改善效果均优于单纯常规西药治疗,表明该

方对于改善ICM致CHF气虚血瘀证患者的临床症状及体征具有较好疗效,并可能通过症状的改善进一步提高患者的生活质量。此外,治疗后治疗组患者的NYHA心功能分级明显改善,LVEF、6MWT也均较对照组显著增加,证明了该方具有改善症状和生活质量、提高心功能和运动耐量的作用,可作为临床中ICM致CHF气虚血瘀证患者的治疗选择之一。对于血清NTpro-BNP水平,治疗后治疗组血清NTpro-BNP较本组治疗前降低,但与对照组比较差异无统计学意义,这与Mao等^[3]研究结果类似,可能是由于升解通瘀汤降低血清NTpro-BNP水平疗效不显著或是观察周期较短所致。在安全性评价方面,试验期间发生的腹泻、肾功能异常等不良事件经研究者判断后均与升解通瘀汤药物无关,提示升解通瘀汤的安全性良好。但值得注意的是,治疗后对照组的BUN水平、治疗组的血清K⁺浓度均较治疗前升高,其中血清K⁺浓度未超出正常范围、BUN水平超出正常范围,推测原因可能是由于对照组中有相当一部分患者在试验过程中因CHF加重而出现肾功能的异常;同时由于本研究中患者年龄较大、病程偏长,疾病自身的恶化以及长期应用大量利尿剂而导致的肾功能损害也可能与BUN的升高有关。而在治疗组中,由于升解通瘀汤具有活血利水的功效,可能在一定程度上减少了患者利尿剂的使用剂量,降低了由利尿剂导致的低钾血症的发生,而相对地肾功能受损也更轻。但是由于本研究并未记录患者治疗前后常规西药剂量的变化情况,因此在未来的研究中也应将相关指标纳入观察,从而明确升解通瘀汤对于血清K⁺浓度、BUN以及肾功能的影响。

综上,本研究结果初步证实升解通瘀汤治疗ICM致CHF气虚血瘀证患者安全、有效,可为该方未来确定性的随机对照试验提供依据。由于本研究是探索性研究,纳入的病例数较少,而对照组中部分患者因疾病恶化而造成治疗后部分指标改善不明显,可能会相对夸大升解通瘀汤的治疗作用;同时由于未采用盲法,故对于两组患者NYHA分级、中医证候评价结果可能存在一定偏倚。此外,在临床实际中,相当一部分ICM患者处于疾病的晚期阶段,多合并肝肾功能不全等合并症,因此未来还需要在本研究的基础上进一步拟定纳入标准并开展大样本的随机对照试验以及真实世界研究以验证升解通瘀汤的有效性及本研究结论的外推性。

参考文献

- [1] Task Force Members, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 esc guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [2] BUONO MGD, MORONI F, MONTONE RA, et al. Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction[J]. Curr Cardiol Rep, 2022, 24(10): 1505.
- [3] MAO J, ZHANG J, LAM CSP, et al. Qishen Yiqi dripping pills for chronic ischaemic heart failure: results of the CACT-IHF randomized clinical trial[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6): 3881-3890.
- [4] LI X, ZHANG J, HUANG J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [5] 潘光明, 崔嘉妍, 姚耿圳, 等. 升解通瘀汤颗粒治疗瘀血型难治性心绞痛的疗效分析[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(6): 761-765.
- [6] 滕静. 升解通瘀颗粒对不稳定型心绞痛的临床疗效及炎症因子的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 228-229.
- [8] 王华, 梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [9] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133-141.
- [10] 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: 79-81.
- [11] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 111-117.
- [12] LANCASTER GA, DODD S, WILLIAMSON PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice[J]. J Eval Clin Pract, 2004, 10(2): 307-312.
- [13] 王斌, 李毅, 韩雅玲. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [14] GREEN CP, PORTER CB, BRESNAHAN DR, et al. Development and evaluation of the kansas city cardiomyopathy questionnaire: a new health status measure for heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(5): 1245-1255.
- [15] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 acc/aha/hfsa focused update of the 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america[J]. Circulation, 2017, 136(6): e137-e161.
- [16] 戴超俊, 李翠云, 林超, 等. 缺血性心肌病患者中医证型、心功能、血清人可溶性生长刺激表达基因蛋白 2 水平的相关性[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1827-1831.
- [17] 李春岩. 史载祥学术思想及升陷祛瘀法治疗心血管疾病的理论及临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [18] 李春岩, 史载祥. 升解通瘀颗粒对稳定型心绞痛气陷血瘀证患者临床疗效及血脂的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1534-1537.
- [19] JOHANSSON I, JOSEPH P, BALASUBRAMANIAN K, et al. Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23 000 patients from 40 countries[J]. Circulation, 2021, 143(22): 2129-2142.
- [20] POKHAREL Y, KHARITON Y, TANG Y, et al. Association of serial kansas city cardiomyopathy questionnaire assessments with death and hospitalization in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: a secondary analysis of 2 randomized clinical trials[J]. JAMA Cardiol, 2017, 2(12): 1315-1321.
- [21] YEE D, NOVAK E, PLATTS A, et al. Comparison of the kansas city cardiomyopathy questionnaire and minnesota living with heart failure questionnaire in predicting heart failure outcomes[J]. Am J Cardiol, 2019, 123(5): 807-812.

(下转第 701 页)