

强心灵流浸膏治疗充血性心力衰竭的临床研究

林慧娟 王翠萍 郭伟星 包培蓉 蔡爱华

内容提要 **目的:**为研究治疗充血性心力衰竭安全有效的药物和方法。**方法:**对充血性心力衰竭心功能分级属Ⅲ~Ⅳ级的 90 例患者随机分为 3 组,每组 30 例。A 组服用强心灵流浸膏,B 组服用强心灵流浸膏加小剂量地高辛,C 组服用地高辛。**结果:**心功能疗效,A 组总有效率为 86.7%,B 组为 93.3%,C 组为 83.3%,B 组疗效优于 A 组及 C 组($P<0.05$, $P<0.01$)。地高辛停减率,B 组为 86.7%,C 组为 50.0%,两组比较有显著性差异($P<0.05$)。A、B、C 组治疗前后比较,均可改善左室收缩功能指标,包括每搏输出量(SV)、每分钟心输出量(CO)、射血分数(EF),其中 B 组作用显著($P<0.05$, $P<0.01$)。A、B 组治疗前后比较,具有改善左室舒张功能作用,即改善舒张晚期最大血流速度(A)、舒张早期最大血流速度(E)、舒张晚期与舒张早期最大血流速度之比(A/E)的作用($P<0.05$, $P<0.01$)。A、B 组治疗后血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、心钠素(ANF)含量浓度与 C 组比较,亦有显著性差异($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论:**强心灵流浸膏可改善心功能、临床症状和神经内分泌指标,并可降低洋地黄的毒副作用。

关键词 强心灵流浸膏 充血性心力衰竭 左心室功能 神经内分泌因子

Clinical Study on Qiangxinling Liquid Extract in Treating Congestive Heart Failure Lin Huijuan, Wang Cuiping, Guo Weixing, et al *The Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan (250011)*

Objective: To find the safe and effective treatment and drugs for congestive heart failure (CHF). **Methods:** Ninety CHF patients whose heart function belong to Ⅲ - Ⅳ grade were randomly divided into 3 groups: Group A was treated with Qiangxinling liquid extract (QXLLE); Group B with QXLLE plus small dose of digoxin and Group C with digoxin alone. **Results:** The total effective rate on heart function of Group A was 86.7%, Group B 93.3% and Group C 83.3%, the effect of Group B was better than that of the other two groups ($P<0.05$, $P<0.01$). The digoxin withdrawing and reducing rate in Group B was higher than that in Group C (86.7% vs 50.0%, $P<0.05$). The left ventricular systolic function, including stroke volume, cardiac output, ejection fraction of the 3 groups were improved after treatment, among them the effect of Group B was the best ($P<0.01$). Moreover, improvement in ventricular diastolic function was shown in Group A and B, including the maximum blood flow of the late and the early diastolic stage as well as the ratio of them ($P<0.05$, $P<0.01$). The plasma renin activity, angiotensin Ⅱ and atrial natriuretic peptide of Group A and B were also lowered after treatment and were significantly different to those of the Group C ($P<0.01$). **Conclusions:** QXLLE could improve the heart function, clinical symptoms and neuro-endocrinal indexes of CHF patients and reduce the side effects of digoxin.

Key words Qiangxinling liquid extract, congestive heart failure, left ventricular function, neuro-endocrinal factor

充血性心力衰竭(心衰)属重危病症,是各种心脏

病死亡的主要原因。治疗充血性心力衰竭的传统强心药或药物,虽能明显地改善心功能状态,但长期服用可产生严重的毒副作用。因此,探讨安全有效的抗心衰药物和治疗方法,具有十分重要的意义。3 年来,我们运

* 山东省卫生厅资助课题

山东中医药大学附属医院(济南 250011)

用自制的强心灵流浸膏进行了临床研究,取得了较好疗效,现将研究结果报告如下。

资料与方法

1 临床资料 充血性心力衰竭的诊断标准及中医辨证标准参照《中药新药研究指导原则》^[1];心功能判断标准参照美国纽约心脏病协会 1974 年心衰判定标准。试验病例标准:符合西医充血性心力衰竭的诊断标准心功能分级属Ⅲ~Ⅳ级及中医辨证属阳气亏虚、水瘀内阻证,排除病例标准:急性心肌梗塞、急性左心衰竭及肝、肾等重要脏器疾病导致的心力衰竭。纳入病例共 90 例,全部来源于山东中医药大学附属医院门诊与住院患者,随机分为 3 组。A 组 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄 42~64 岁,平均 55.33 ± 10.48 岁;病程 4~24 年,平均 18.99 ± 5.79 年;原发心脏病属冠心病 9 例,风湿性心脏病 9 例,高血压性心脏病 6 例,扩张性心肌病 6 例;心功能Ⅲ级 18 例,Ⅳ级 12 例。B 组 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 46~66 岁,平均 56.00 ± 12.59 岁;病程 3~23 年,平均 17.46 ± 5.28 年;原发心脏病属冠心病 17 例,风湿性心脏病 7 例,高血压性心脏病 3 例,扩张性心肌病 3 例;心功能Ⅲ级 16 例,Ⅳ级 14 例。C 组 30 例,男 19 例,女 11 例;年龄 50~67 岁,平均 56.33 ± 8.50 岁;病程 7~22 年,平均 18.89 ± 6.38 年;原发心脏病属冠心病 11 例,风湿性心脏病 7 例,高血压性心脏病 5 例,扩张性心肌病 7 例;心功能Ⅲ级 15 例,Ⅳ级 15 例。以上资料,经统计学处理 A、B、C 组无显著性差异,具有可比性。同时选择健康献血员 20 名作为测定血浆神经内分泌因子的对照(健康人组),其中男 12 例,女 8 例;年龄 25~38 岁,平均 32.25 ± 3.24 岁。

2 治疗方法 A 组给予强心灵流浸膏(由人参 9g 黄芪 30g 制附子 9g 北五加皮 6g 丹参 30g 川芎 10g 麦冬 30g 五味子 9g 葶苈子 15g 泽泻 30g 猪苓 30g 组成),由山东中医药大学附属医院提供,批号 950110,每毫升含生药 1g,每次 50ml,每日 3 次,口服。B 组给予强心灵流浸膏,用量服法同上,同时给予地高辛(杭州民生药厂生产,每片 0.25mg) 0.125mg,每天 1 次,口服。C 组给予地高辛 0.25mg,每日 1 次,口服。A、B、C 组均以 2 周为 1 个疗程,1 个疗程结束观察,统计疗效。各组患者在观察期间停用其他抗心衰药物。门诊患者每 3 天,住院患者每天观察服药前后变化情况,记录症状、体征及不良反应等。

3 观测指标

3.1 安全性指标 于治疗前后做血、尿常规,肝、

肾功能测定。

3.2 疗效性指标 症状体征按无、轻、中、重进行计分^[2]。于治疗前后做心电图、胸部 X 线检查,部分患者用丹麦产 AL-4800 型心脏彩色多普勒超声心动图改良的 simpson 法测定每搏输出量(SV),每分钟心输出量(CO),射血分数(EF),舒张晚期最大血流速度(A),舒张早期最大血流速度(E),舒张晚期与舒张早期最大血流速度之比(A/E)等指标;神经内分泌因子测定,采用放射免疫法测定血浆肾素活性(PRA),血浆血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ),血浆心钠素(ANF)的浓度,药盒由中国同位素公司北方免疫试剂研究所提供,用西安 262 厂生产的 γ 计数器测定,按药盒说明进行操作。

3.3 统计学处理 计量资料采用 t 检验,率的显著性检验用 χ^2 检验,临床分级比较用 Ridit 检验及直线相关分析。神经内分泌指标先以百分位数法表示,然后经对数转换处理后以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1 疗效判定标准 参照《中药新药研究指导原则》^[1]。

1.1 心功能疗效评定标准 临床近期治愈:心功能纠正至Ⅰ级,症状、体征基本消失,各项检查基本恢复正常;显效:心功能提高 2 级以上,而未达到Ⅰ级心功能,症状、体征及各项检查明显改善;有效:心功能进步 1 级,而未达到Ⅰ级心功能水平,症状、体征及各项检查有所改善;无效:心功能提高不足 1 级及心衰未能控制者。

1.2 临床症状疗效评定标准 显效:治疗后症状积分值下降 $>2/3$;有效:治疗后症状积分值下降 $2/3 \sim 1/3$;无效:治疗后症状积分值下降 $<1/3$ 。

2 心功能疗效 A 组:临床近期治愈 4 例(13.3%),显效 5 例(16.7%),有效 17 例(56.7%),无效 4 例(13.3%),总有效率为 86.7%;B 组:临床近期治愈 6 例(20.0%),显效 16 例(53.3%),有效 6 例(20.0%),无效 2 例(6.7%),总有效率为 93.3%;C 组:临床近期治愈 4 例(13.3%),显效 6 例(20.0%),有效 15 例(50.0%),无效 5 例(16.7%),总有效率为 83.3%。经 Ridit 分析,B 组与 A、C 组比较,改善心功能疗效,有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$);A 组与 C 组比较,无显著性差异($P > 0.05$)。

3 临床症状疗效 A 组:显效 10 例(33.3%),有效 18 例(60.0%),无效 2 例(6.7%),总有效率 93.3%;B 组:显效 16 例(53.3%),有效 13 例(43.3%),无效 1 例(3.3%),总有效率 96.7%;C 组:

表 1 各组治疗前后左室收缩、舒张功能变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	SV (ml/bet)	CO (L/min)	EF (%)	A (m/s)	E (m/s)	A/E
A 18 疗前	53.47 ± 5.45	4.21 ± 0.38	40.62 ± 11.91	0.83 ± 0.15	0.49 ± 0.09	0.60 ± 0.09
疗后	59.93 ± 3.95* [△]	4.64 ± 0.34* [△]	52.25 ± 17.32* [△]	0.73 ± 0.11* [△]	0.57 ± 0.06* [△]	0.70 ± 0.12* [△]
B 18 疗前	54.16 ± 6.31	4.25 ± 0.31	44.10 ± 10.17	0.86 ± 0.10	0.43 ± 0.12	0.62 ± 0.07
疗后	70.48 ± 6.12**	5.28 ± 0.37**	50.57 ± 10.59*	0.78 ± 0.14* [△]	0.58 ± 0.05** [△]	0.81 ± 0.07** ^{△△}
C 16 疗前	55.28 ± 7.18	4.27 ± 0.38	43.86 ± 10.20	0.86 ± 0.10	0.43 ± 0.12	0.62 ± 0.17
疗后	60.45 ± 3.63* [△]	4.68 ± 0.40* [△]	46.34 ± 10.23* [△]	0.79 ± 0.12	0.47 ± 0.15	0.68 ± 0.16

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与B组治疗后比较,[△] $P < 0.05$;与C组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。显效6例(20.0%),有效20例(60.7%),无效4例(13.3%),总有效率86.7%。临床症状疗效经Ridit分析,B组与A、C组比较,有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),A组与C组比较,无显著性差异($P > 0.05$)。

4 地高辛停减率分析 B组:停药6例,减量20例,停减率为86.7%;C组:停药3例,减量12例,停减率为50.0%。B组与C组比较,地高辛停减率有显著性差异($P < 0.05$)。说明强心灵流浸膏具有抗心衰作用。

5 各组患者治疗前后左室收缩、舒张功能变化见表1。各组治疗后左室收缩功能,SV、CO、EF改善,与治疗前比较均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗后3组间比较,B组与A组、C组比较,SV、CO、EF的改善有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。在改善左室舒张功能方面,A、B组治疗前后比较,改善A、E、A/E指标有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),C组治疗前后无显著性差异($P > 0.05$)。A组、B组与C组比较,A、E、A/E等指标的改善有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

6 对神经内分泌指标的作用 对20名健康人及44例心衰患者所测定的血浆PRA、Ang II、ANF用百分位数法计算出95%分布范围。因样本离散度较大,而正常人与患者各项指标交叉范围较大,不能确定二者之间是否有显著性差异,故将原数据进行对数转换后进行比较⁽³⁾,见表2。结果表明:与健康人比较,心功能Ⅲ和Ⅳ级患者血浆神经内分泌因子浓度均显著升高,其中以ANF含量为著($P < 0.01$)。

表 2 心衰患者与健康人血浆 PRA、Ang II、ANF 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别 例数	PRA($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	Ang II (ng/L)	ANF (ng/L)
健康人 20	0.20 ± 0.11	1.75 ± 0.23	1.94 ± 0.11
心功Ⅲ级 28	0.30 ± 0.14*	1.90 ± 0.22*	2.44 ± 0.21**
心功Ⅳ级 16	0.39 ± 0.15** [△]	2.13 ± 0.23** [△]	2.91 ± 0.34** ^{△△}

注:与健康人组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与心功Ⅲ级组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

对不同心功能状态的A、B组与C组部分患者比较治疗前后的神经内分泌指标改变。见表3。

表 3 A、B组与C组部分患者不同心功能状态治疗前后神经内分泌改变 ($\bar{x} \pm s$)

心功能 级别	组别	PRA($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	Ang II (ng/L)	ANF (ng/L)
Ⅲ	A、B治前	0.28 ± 0.14	1.90 ± 0.18	2.46 ± 0.11
	(18)治后	0.20 ± 0.10* [△]	1.79 ± 0.12*	2.23 ± 0.11**
Ⅲ	C治前	0.32 ± 0.10	2.04 ± 0.22	2.42 ± 0.23
	(10)治后	0.29 ± 0.12	1.98 ± 0.29	2.29 ± 0.25
Ⅳ	A、B治前	0.40 ± 0.16	2.41 ± 0.23*	2.92 ± 0.35
	(10)治后	0.24 ± 0.12* [△]	2.18 ± 0.20	2.47 ± 0.31** [△]
Ⅳ	C治前	0.38 ± 0.29	2.44 ± 0.20	2.90 ± 0.30
	(6)治后	0.34 ± 0.15	2.22 ± 0.24	2.68 ± 0.29

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与同级别心功能C组比较,[△] $P < 0.05$;()内为例数

结果表明:A、B组部分患者治疗后血浆PRA、Ang II、ANF含量明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),C组也可减少血浆PRA、Ang II、ANF含量,但无统计学意义。治疗后以上指标的改善,A、B组均优于C组,组间差异显著($P < 0.05$)。

7 心衰患者神经内分泌指标与左室收缩、舒张功能的相关分析 心衰患者神经内分泌指标与左室收缩功能的相关分析:分别以44例心衰患者测得的血浆PRA、Ang II、ANF含量转换对数后,与心脏收缩功能指标SV、CO、EF进行相关分析。结果表明,PRA、Ang II、ANF与左室收缩功能之间皆有负相关,其中以ANF与SV、CO、EF的相关性最强。PRA与SV、CO、EF分别呈低、中度负相关(r 分别为-0.585、-0.382和-0.412, $P < 0.01$, $P < 0.05$ 和 $P < 0.05$);Ang II与SV、CO、EF呈低度负相关(r 分别为-0.465、-0.453和-0.464,均 $P < 0.05$);ANF与SV、CO、EF呈高度负相关(r 分别为-0.592、-0.608和-0.598,均 $P < 0.001$)。PRA、Ang II、ANF与左室舒张功能之间无相关关系(均 $P > 0.05$)。

8 不良反应 A、B组患者血、尿常规,肝、肾功能均未见异常,观察期间亦未见胃肠道刺激及其他异常

反应,提示服用强心灵流浸膏安全、可靠,无不良反应及毒副作用。观察期间,C组有6例患者出现恶心、纳呆、腹胀等胃肠道反应,地高辛减量后症状消失。

讨 论

充血性心力衰竭属于中医学的“心悸”、“喘症”、“水肿”等范畴。本研究认为其病机主要为阳气亏虚、水瘀内阻所致,根据病机结合研究者的临床经验,组方强心灵,经正交试验筛选,先进制备工艺,制成流浸膏。药物组成有君药人参、附子以益气温阳以治其本;臣药黄芪、北五加皮、丹参等药以补益五脏,通利血脉,标本兼治;佐药葶苈子、猪苓、麦冬等育阴利水;使药五味子能补能敛,引诸药入心。以上药物共奏温阳益气、化瘀利水功能。同时,现代药理研究证明人参、附子、北五加皮、葶苈子等均具有强心作用;丹参等药有改善微循环、抑制血小板聚集等作用^[4]。

传统观念认为心衰是由于心功能受损,心室不能射出或接受相应的血液,心输出量减少,引起周围循环及肺瘀血。目前认为神经体液系统激活是影响慢性心衰预后的重要因素,故提出慢性心衰的神经内分泌失调学说^[6]。心衰时,由于右房压的升高及心房和心室的非特异性 ANFmRNA 亦明显增加,因此心钠素大量释放入血,使血浆心钠素水平升高,血浆心钠素的增高是机体的一种代偿反应,所以,心钠素可作为心功能不全的一个指标^[6]。目前研究发现,小剂量洋地黄,不仅

可以产生正性肌力作用,较少发生中毒,而且还对慢性心衰的过度激活的神经体液系统有抑制作用^[7]。

本研究证明了强心灵流浸膏加用小剂量地高辛治疗充血性心力衰竭的疗效优于单纯强心灵组和地高辛组,该制剂不仅改善心功能状态、临床症状、左室收缩、舒张功能和神经内分泌指标,并可大大降低洋地黄的毒副作用,故为临床治疗充血性心力衰竭提供了一种安全、有效的中药强心药物和治疗方法。

参 考 文 献

1. 中药新药研究指导原则. 第二辑. 中华人民共和国卫生部发布, 1993: 57—63.
2. 中华人民共和国卫生部药政管理局. 新药(中药)治疗老年病临床研究指导原则. 中国中医药学报 1980; 4(3): 74.
3. 杨树勒主编. 卫生统计学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 52.
4. 徐叔云主编. 药理实验方法学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 830—862, 863—920, 1052—1053.
5. 阴 健主编. 中药现代研究与临床应用. 北京: 学苑出版社, 1993: 6, 394, 596.
6. 金正均, 王永铭, 苏定均主编. 药理学进展. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 74—78.
7. 汤 健, 唐朝枢主编. 循环系统的内分泌功能. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1989: 22.

(收稿: 1998-01-24 修回: 1998-05-06)

· 征文通知 ·

▲第八届全国中西医结合疡科学术交流会拟于1999年第二季度在江西井冈山市(暂定)召开, 现将征文有关事项通知如下。(1)征文内容: 治疗疡科疾患的经验总结, 土、单验方和简易疗法; 有关疡科理、法、方、药的基础理论研究; 剂型改良; 剧毒及短缺药材代用品的开发; 疡科疾患的治疗与检查仪器; 应用引进国外新技术、新方法经验介绍。(2)征文要求: 论文要以中西医结合为主要内容; 文题显明、突出、层次清楚、标点准确, 一般不超过4000字, 正规稿纸, 楷书或打印; 总结材料要有客观指标和数据, 论证要充分, 有实用价值; 论文须经本单位推荐并加盖公章; 请自留底稿, 录用与否概不退稿。(3)论文投送地点: 天津市和平区多伦道169号天津市中医药研究院疮疡研究所办公室 邮编300030。(4)截稿日期: 1998年12月度(以邮戳为准)。会议期间开展“向老区人民献爱心”活动, 具体安排见附件。

▲中国中医药学会肿瘤学会定于1998年12月在杭州市召开第二届学术年会。现将征文有关事宜通知如下。(1)征文内容: 中医肿瘤学基础理论研究, 古籍的研究及整理, 中医肿瘤实验研究报告, 诊法与治则的研究; 学术经验、治疗特色、医案医话、心得体会; 经方、古方、时方、单药治疗肿瘤的临床报告, 内服、外治、针灸、介入性治疗肿瘤的临床探讨, 治癌新技术介绍; 癌症康复、护理、食疗及提高生活质量的研究; 防治癌前病变与防癌的实验和临床研究; 中西医结合防治癌瘤的实验临床研究;(2)征文要求: 文稿4000字以内并附600字摘要1份, 论文用400字稿纸正楷誉写或打印, 附单位介绍信及加盖公章, 注明作者姓名、地址、单位及邮编, 汇寄20元审稿费。请自留底稿, 来稿一律不退。(3)截稿日期: 1998年9月15日(以邮戳为准)。(4)论文请寄: 广州市机场路12号广州中医药大学第一附属医院肿瘤科林丽珠医师收, 邮编: 510407。