

宁心痛颗粒对冠心病气虚血瘀证患者 左室舒张功能不全的影响

吴同启¹ 顾 宁² 王芳芳¹ 汪 静² 庞家华²

摘要 目的 观察宁心痛颗粒对冠心病气虚血瘀证患者左室舒张功能不全的影响。方法 将 76 例冠心病气虚血瘀证左室舒张功能不全患者随机分为治疗组(40 例)与对照组(36 例),对照组采用常规西药治疗,治疗组在常规西药的基础上加用宁心痛颗粒(由黄芪、葛根、川芎、毛冬青、细辛制成,每包 10 g)每次 1 包,每天 3 次,疗程 4 周。采用多普勒超声心动图检测治疗前后左室舒张功能指标舒张早期二尖瓣血流峰值(E_{mas})、舒张晚期二尖瓣血流峰值(A_{mas})及两者之比值(E/A),E 峰减速度时间(DT)和等容舒张时间(IVRT),并观察临床疗效及中医证候疗效。结果 治疗组 E_{mas}、E/A 增加, A_{mas}、DT、IVRT 降低,与治疗前及对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中医证候疗效及临床疗效亦优于对照组。结论 具有益气活血功能的宁心痛颗粒对气虚血瘀证冠心病左室舒张功能不全患者具有明显改善作用。

关键词 宁心痛颗粒;益气活血法;冠心病;左室舒张功能不全

Effect of Ningxintong Granule in Treating Patients of Coronary Heart Disease with Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Qi-deficiency Blood-stasis Syndrome WU Tong-qi, GU Ning, WANG Fang-fang, et al
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of Ningxintong Granule (NXTG) on left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in patients with coronary heart disease (CHD) of qi-deficiency and blood-stasis syndrome in Chinese medicine. **Methods** Seventy-six CHD patients with LVDD of qi-deficiency blood-stasis syndrome were randomized into two groups. The 36 patients in the control group were treated by Western medical conventional treatment alone, and 40 patients in the treated group were treated by NXTG (Consisting of milkvetch root, pueraria root, ligustici, ilexpuhesceus, manchurian wildginger, 10 g in each package) and Western medical conventional treatment in combination, one package each time, thrice daily, 4 weeks as one the therapeutic course. The left ventricular function (LVF) of all patients (including E_{mas}, A_{mas}, E/A, DT and IVRT) was evaluated by Doppler echocardiography before and after treatment, and the changes of clinical effectiveness and TCM syndrome effectiveness were observed. **Results** Compared with the control group after treatment, E_{mas}, E/A increased, while A_{mas}, DT, IVRT decreased showing statistical difference ($P < 0.05$). The therapeutic effects in the treated group were significantly better ($P < 0.05$). **Conclusion** NXTG with qi-enriching and blood-activating actions shows favorable effect in treating CHD patients with LVDD.

KEYWORDS Ningxintong Granule; qi-enriching and blood-activating therapy; coronary heart disease; left ventricular diastolic dysfunction

心脏舒张功能异常是冠心病心功能受累早期改变的敏感指标^[1], 91% 的冠心病患者存在左室舒张功能障碍^[2]。临床上舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)亦常见于冠心病^[3]。左室舒张功能不全的

早期诊断有助于改善冠心病患者的预后,因此我们在常规西药治疗基础上联合运用自制具有益气活血作用的中药宁心痛颗粒剂治疗冠心病左室舒张功能不全,取得了较好疗效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 左室舒张功能障碍性心力衰竭诊断标准 参照《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[4]及第六届全国心力衰竭学术会第二次修订的左室舒张功能障碍性心力衰竭诊断参考标准拟定。

基金项目:江苏省中医药管理局资助项目(No. HZ07033);南京市科技局科技发展计划项目(No. 200801081)

作者单位:1. 南京中医药大学(南京 210029); 2. 南京中医药大学第三附属医院

通讯作者:顾 宁, Tel: 025 - 52276242, E-mail: guning @ med-mail.com.cn

1.2 心功能分级 参照 NYHA 标准^[5]。

1.3 中医证候诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]相关标准拟定。中医证候包括主症和次症。主症:胸闷胸痛;气短,动则气喘;心悸;乏力。次症:面色晦暗,唇甲暗紫;舌质紫暗或有瘀点、瘀斑;脉沉弱或细涩。凡具备主症中任意 3 项和次症中任意 2 项者可诊断为气虚血瘀证。

1.4 排除标准 超声心动图示:左室收缩功能严重障碍;急性心肌梗死;有严重躯体疾病如肝、肾功能不全;过敏体质或对本药及多种药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女。

1.5 临床资料 将 76 例患者采用随机数字表法分为两组。宁心痛组(简称治疗组)40 例,男 20 例,女 20 例;年龄 46~75 岁,平均(62.5±4.2)岁;病程 5~12 年,平均(7.0±5.3)年;NYHA 心功能分级:Ⅱ级 16 例,Ⅲ级 16 例,Ⅳ级 8 例;合并高血压病 14 例,糖尿病 12 例。西药组(简称对照组)36 例,男 19 例,女 17 例;年龄 47~75 岁,平均(63.1±5.6)岁;病程 5~11 年,平均(6.4±5.6)年;NYHA 心功能分级:Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 15 例,Ⅳ级 7 例;合并高血压病 12 例,糖尿病 13 例。两组基线水平比较,差异无统计学意义。

2 治疗方法 对照组:给予西医常规疗法,包括吸氧、休息、限制钠盐,应用利尿剂(呋塞米 20~40 mg,每天 2 次;螺内酯 20 mg,每天 2 次)、血管紧张素转换酶抑制剂(培哚普利 2~8 mg,每天 1 次)、β-受体阻滞剂(美托洛尔 12.5~25 mg,每天 2 次)及对症处理。治疗组在对照组治疗的基础上加用宁心痛颗粒剂(由黄芪、葛根、川芎、毛冬青、细辛制成,每包 10 g,院内制剂,苏药制字 Z04000781),每日 3 次,每次 1 包。两组均以 4 周为 1 个疗程。

3 观察指标及检测方法

3.1 治疗前后心脏舒张功能指标 包括舒张早期二尖瓣血流峰值(E_{mas}),舒张晚期二尖瓣血流峰值(A_{mas}),以及两者之比值(E/A),E 峰减速度时间(DT)和等容舒张时间(IVRT),采用美国惠普 HP5500 型超声诊断仪,由专人测量。

3.2 中医证候评分 主症计分:(1)胸痛:无症状(0 分);轻度(2 分):因重体力活动诱发,<2~3 次/周,持续时间短;较重(4 分):日常活动即可诱发,数次/日,每次 10~15 min;严重(6 分):轻微活动即可诱发,伴肢冷出汗,每次>10~15 min。(2)胸闷气短:无症状(0 分);轻度(2 分):重体力活动诱发,<2~3 次/周,时间短;较重(4 分):日常活动诱发,数次/日,每次 10~15 min;严重(6 分):轻微活动即可诱发,伴

肢冷出汗,每次>10~15 min。(3)心悸不宁:无症状(0 分);轻度(2 分):偶然出现,重体力劳动诱发,不影响工作和休息;较重(4 分):经常出现,轻体力活动诱发,休息则缓解;严重(6 分):频繁发作,休息时亦发作,休息不易缓解。次症计分:(1)舌质淡暗、紫暗或有瘀斑,舌下络脉青紫:无(0 分);舌质呈淡紫暗色(1 分);舌质呈紫暗色或有瘀斑(2 分);舌质呈深紫暗色、舌下络脉青紫(3 分)。(2)脉细弱、涩或结代:无(0 分);脉细弱(1 分);脉涩(2 分);脉结、代(3 分)。

4 疗效评定标准

4.1 临床疗效评定标准 参照《充血性心力衰竭学》^[7]制定临床疗效评定标准。显效:治疗后心力衰竭症状或体征消失,心功能达到Ⅰ级或提高Ⅱ级者;有效:心功能提高Ⅰ级者;无效:未达到有效标准或恶化者。

4.2 中医证候疗效评定标准 根据下列公式计算证候积分变化:(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分×100%。显效:证候总积分减少>70%;有效:证候总积分减少 30%~70%;无效:证候总积分减少<30%;加重:证候总积分增加>10%。

5 统计学方法 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组临床疗效比较(表 1) 治疗后治疗组与对照组比较,显效率差异有统计学意义($\chi^2 = 5.02$, $P < 0.05$);但两组总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.66$, $P > 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	40	20(50.0)*	14(35.0)	6(15.0)	34(85.0)
对照	36	9(25.0)	19(52.8)	8(22.2)	28(77.8)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2 两组中医证候疗效比较(表 2) 治疗组治疗后患者中医症状明显好转,与对照组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.05$, $P < 0.05$)。

表 2 两组中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	40	13(32.5)	23(57.5)	4(10.0)	36(90.0)*
对照	36	8(22.2)	17(47.2)	11(30.6)	25(69.4)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组用药前后左室舒张功能比较(表 3) 治疗后,两组左室舒张功能均有改善。治疗组 E_{mas}、E/

表 3 两组治疗前后左室舒张功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E _{mas} (cm/s)	A _{mas} (cm/s)	E/A	DT(ms)	IVRT(ms)
治疗	40	治疗前	46.02 ± 10.08	72.81 ± 17.54	0.67 ± 0.17	251.2 ± 32.1	108.6 ± 15.8
		治疗后	72.38 ± 12.05* ^Δ	50.24 ± 10.07* ^Δ	1.35 ± 0.42* ^Δ	164.0 ± 26.6* ^Δ	84.5 ± 14.4* ^Δ
对照	36	治疗前	45.38 ± 11.41	74.32 ± 17.02	0.69 ± 0.41	246.9 ± 26.4	112.8 ± 13.8
		治疗后	56.98 ± 11.06*	69.26 ± 14.18	0.83 ± 0.29	217.2 ± 21.6*	97.6 ± 15.4*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^Δ $P < 0.05$
A 升高,A_{mas}、DT、IVRT 下降,与治疗前比较,差异有统计学意义(t 值分别为 10.62、9.21、7.06、13.24、7.13, $P < 0.05$);而对照组仅 E_{mas} 升高,DT、IVRT 下降,差异有统计学意义(t 值分别为 4.38、5.22、4.41, $P < 0.05$)。治疗组与对照组治疗后比较,E_{mas}、A_{mas}、E/A、DT、IVRT 差异有统计学意义(t 值分别为 5.81、6.67、5.11、9.62、3.82, $P < 0.05$)。

讨 论

现代医学认为,冠心病早期舒张功能受损,主要是由于心肌缺血,引起心肌能量代谢障碍,心肌舒张时钙泵所需的三磷酸腺苷(ATP)酶缺乏,肌质中钙离子转输减慢或障碍而致浓度升高,导致去极-舒张偶联障碍及心肌舒张不同步所致^[7]。目前关于 DHF 治疗的大规模临床试验尚未得出一致的结果,故 DHF 的治疗只是经验性和对症性的^[3],主要包括针对病因的治疗(使用硝酸盐、血运重建等积极改善心肌缺血)和针对心衰的治疗[β 受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、肾上腺素能受体结合剂(ARB)]。钙拮抗剂、转换酶抑制剂和 β -受体阻滞剂联用,能阻滞心肌和血管平滑肌细胞膜上的钙通道功能,抑制细胞外钙离子内流,使细胞内钙离子水平降低^[8]。

根据冠心病左室舒张功能不全的临床表现,应属中医学“胸痹”、“怔忡”、“喘证”的范畴,基本病机为本虚标实。其本虚以气虚、阳虚为主;标实以血瘀、痰浊多见。病机关键在于气血失和。有学者认为:冠心病系由于心阳心气不足因而未能很好地营运血脉所致^[7]。廖家桢教授亦曾明确指出:冠心病基本病机是气虚血瘀,气虚为本,血瘀为标^[9]。作为心衰的一个类型和一个发展阶段,DHF 具有一般心衰的共性。但是,由于它的原发病和发病机制有别于收缩性心衰,在中医辨证施治方面也有它的特性。DHF 正虚方面以心气虚为基本证候,血液的运行,全赖心气推动,心气是心脏功能活动的原动力。但在心脏功能活动的过程中,自身亦需要气血阴阳的温煦和濡养,如果由于他脏病累及于心,或心脏自病,气不能温煦,阴不能濡养,心室壁发生僵硬,从而导致心脏充盈不足,运血无力。

宁心痛颗粒由黄芪、葛根、川芎、毛冬青、细辛组成。方中黄芪味甘性温,藉其甘补、升发温运之能,补益心气。对于气虚所致的血瘀具有行血化瘀之功。其有效成分黄芪苷 IV 的正性肌力作用与米力农相似^[10],对心肌收缩和舒张功能均有改善作用,而且不增加心肌耗氧量^[11],黄芪总皂苷还具有轻度钙拮抗作用^[12]。葛根辛甘平,解肌退热,消除血管炎症,生津舒筋,改善血管痉挛。早年即证实葛根具有广泛的 β 受体阻滞作用^[13],其醇提化合物葛根素能扩张血管,尤其扩张冠状动脉,改善缺血区血流,在减轻心脏负荷的同时减慢心率,降低心肌耗氧量^[14]。川芎辛温香窜,走而不守,为血中之气药,有活血行气、止痛等作用,现代药理证实其有效成分川芎嗪能够抑制心肌重构,具有明显的钙离子拮抗作用^[15,16]。毛冬青苦涩性寒,活血通脉,清热解毒,根据瘀毒致变学说,近年来被广泛用于治疗冠心病,其有效成分能够抑制血小板聚集,减慢心率,增加冠脉流量,减少心肌耗氧量^[17,18]。细辛辛温,气盛味烈,通窍止痛,乃为缓解胸痛而设。

益气活血药物用于治疗冠心病舒张功能不全具有较强的针对性。本研究采用具有益气活血、通脉止痛作用的宁心痛颗粒,治疗冠心病左室舒张功能不全,结果表明,本方可改善心脏舒张功能,具有进一步深入探究的广阔前景。

参 考 文 献

[1] Labovitz AJ, Pearson AC. Evaluation of left ventricular diastolic function: clinical relevance and recent Doppler echocardiographic insights[J]. Am Heart J, 1987, 114(1): 836-851.
[2] 苏哲坦. 冠心病的左室舒张功能不全及治疗[J]. 心血管病学进展, 1992, 13(1):47-49.
Su ZT. Diagnose and therapy of left ventricular diastolic dysfunction in coronary heart disease[J]. Adv Cardiovasc Dis, 1992, 13(1):47-49.
[3] 张运. 舒张性心力衰竭的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2004, 23(1):51-57.
Zhang Y. Investigating progression of diastolic heart failure [J]. J Cardiovasc Pulmon Dis, 2004, 23(1):51-57.
[4] 陈国伟. 左心室舒张功能障碍性心力衰竭诊断标准

- [J]. 中国社区医师, 2002, 18(2):20-21.
Chen GW. Diagnostic criterion of diastolic heart failure [J]. J Chin Rural Physic, 2002, (18)2:20-21.
- [5] The Criteria Committee of New York Heart. Assessment of patients with diseases of the heart[J]. Circulation, 1994, 90(1):644-645.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:79-81.
Zheng XY, ed. Guiding principle of clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine[S]. Beijing: China Medic-Pharmaceutical Sciences and Technology Publishing House, 2002:79-81.
- [7] 张子彬, Tsung O Cheng[美], 张玉传, 等. 充血性心力衰竭学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2002:87-281.
Zhang ZB, Cheng TO, Zhang YC, eds. Congestive heart failure[M]. Beijing: Science and Technology Documents Publishing House, 2002:87-281.
- [8] 李家泰. 临床药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991:665.
Li JT, ed. Clinical pharmacology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991:665.
- [9] 廖家桢. 中医气血理论指导冠心病的临床及实验研究[J]. 中药与临床, 1986, 1(1):40.
Liao JZ. Clinical and experimental study on coronary heart disease under the guidance of qi-blood of traditional Chinese medicine[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1986, 1(1):40.
- [10] 刘元元, 沈筱同. 黄芪注射液对离体小鼠心脏的作用[J]. 山西大学学报, 2002, 33(2):99-100.
Liu YY, Shen XT. Effects of Astragali injection on isolated hearts in rats[J]. J Shanxi Univ, 2002, 33(2):99-100.
- [11] 刘艳霞, 刘在萍, 焦建杰, 等. 黄芪苷 IV 对正常和心功能受抑制大鼠左心室心肌力学的影响[J]. 中草药, 2001, 32(4):332-344.
Liu YX, Liu ZP, Jiao JJ, et al. Effects of astragaloside IV on myocardial dynamics and cardiac function with normal and depressant cardiac function in rats[J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2001, 32(4):332-344.
- [12] 孟丹, 陈相建, 杨笛, 等. 黄芪总皂甙对大鼠培养心肌细胞钙超载的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(3):462-463.
Meng D, Chen XJ, Yang D, et al. Effects of astragalosides on the cultivation of calcium overload in rat cardiac myocytes[J]. Chin J Clin Rehabil, 2004, 8(3):462-463.
- [13] 吕欣然, 陈淑梅, 孙塘. 葛根对 β 肾上腺能受体阻断作用的研究[J]. 药学报, 1980, 15(4):218.
Lu XR, Chen SM, Sun T. Study of β -adrenergic receptor blocking of *Radix Puerariae*[J]. Acta Pharm Sin, 1980, 15(4):218.
- [14] 周远鹏, 范礼理, 张丽英. 葛根黄酮对急性心肌梗塞犬正常区和梗塞区心肌血流和代谢的作用[J]. 中华医学杂志, 1977, 57(9):550.
Zhou YP, Fan LL, Zhang LY. Effects of pueraria flavonoid on myocardial blood perfusion and metabolism in normal zone and infarct zone of dogs heart with acute myocardial infarction[J]. Chin Med J, 1977, 57(9):550.
- [15] 任志强, 孙兰军. 川芎嗪的心血管药理作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5):570-572.
Ren ZQ, Sun LJ. Angiomyocardiac pharmacologic action of ligustrazine[J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis, 2008, 6(5):570-572.
- [16] 徐浩. 川芎嗪心血管药理与钙拮抗作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(5):376-377.
Xu H. Angiomyocardiac pharmacological and calcium antagonistic effects of ligustrazine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2003, 23(5):376-377.
- [17] 华海婴, 李艳瑛. 毛冬青甲素药理作用的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 11(8):137-138.
Hua HY, Li YY. Study on Ilexonin A in pharmacologic action[J]. China J Mod Med, 2006, 11(8):137-138.
- [18] 乔宛红. 毛冬青的药理作用及临床应用研究概况[J]. 中国现代药物应用, 2008, 5(2):104-106.
Qiao WH. An overview in pharmacologic action and clinical application on *ilexpubesceus*[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2008, 5(2):104-106.

(收稿:2009-09-07 修回:2010-01-26)