黄芪对慢性心力衰竭患者心功能与血清肿瘤坏死因子水平的影响

杨庆有 陆 曙 孙慧茹

摘要 目的 探索黄芪对慢性心力衰竭(心衰)患者心功能与血清肿瘤坏死因子(TNF- α)水平的影响。

方法 心气(阳)虚证慢性心衰患者 45 例按照随机数字表法随机分为西药组和中药组,两组均给予口服地高辛、利尿剂等标准治疗,中药组加服黄芪颗粒剂 2.25 g,每日 2 次,连续治疗 2 周。检测治疗前后 NYHA 心功能分级、血清 TNF- α 、左室射血分数(LVEF)、6 min 步行距离等指标,并进行相关性分析。**结果** 治疗后两组 TNF- α 水平下降($P < 0.05$),且中药组[(54.77 $\pm$ 9.34) $\mu\text{g/L}$] 低于西药组[(62.10 $\pm$ 9.94) $\mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$);治疗后两组 LVEF 升高($P < 0.05$),且中药组(64.45 $\pm$ 12.47)% 高于西药组(56.03 $\pm$ 13.33)% ($P < 0.05$);治疗后两组 6 min 步行距离提高($P < 0.05$),且中药组(446.97 $\pm$ 68.82)m 长于西药组(345.40 $\pm$ 63.62)m ($P < 0.05$);心功能分级改善中药组优于西药组($P < 0.05$)。心功能改善与 TNF- α 水平呈负相关。**结论** 黄芪可以减轻钙超载心肌损伤,改善心衰患者心脏的收缩和舒张功能。

关键词 黄芪;慢性心力衰竭;心功能;肿瘤坏死因子

Effects of Astragalus on Cardiac Function and Serum Tumor Necrosis Factor- α Level in Patients with Chronic Heart Failure YANG Qing-you, LU Shu, and SUN Hui-ru *Wuxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu (214001)*

ABSTRACT Objective To explore the effects of Astragalus on cardiac function and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) level in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Forty-five patients of Xin-qi deficiency or Xin-yang deficiency types were assigned to the Chinese medicine (CM) group and the Western medicine (WM) group by a randomizing digital table. Standard treatment for correcting heart failure, including digoxin, diuretics, etc. was administered to both groups, but to the CM group oral medication of Astragalus granule was given additionally at the dosage of 2.25 g twice a day, the treatment for both was continued for two weeks. NYHA cardiac functional grading, serum TNF- α level, left ventricular ejection fraction (LVEF) and walk distance in 6 min (WD) were measured before and after treatment, and a correlation analysis was carried out. **Results** After therapy, the level of TNF- α in the two groups decreased ($P < 0.05$) and it was lower in the CM group [(54.77 $\pm$ 9.34) $\mu\text{g/L}$] than in the WM group [(62.10 $\pm$ 9.94) $\mu\text{g/L}$] ($P < 0.05$); LVEF in the two groups increased ($P < 0.05$) and it was higher in the CM group [(64.45 $\pm$ 12.47)%] than that in the WM group [(56.03 $\pm$ 13.33)%] ($P < 0.05$); both groups' WD increased ($P < 0.05$) and it was longer in the CM group [(446.97 $\pm$ 68.82)m] than in the WM group [(345.40 $\pm$ 63.62)m] ($P < 0.05$); the improvement of cardiac functional grading in the CM group was outstriper than the WM group ($P < 0.05$). The improvement in cardiac function was negatively correlated with TNF- α level. **Conclusion** Astragalus can alleviate the calcium overload-induced myocardial damage and improve both systolic and diastolic functions of heart in patients with CHF.

KEYWORDS Astragalus; chronic heart failure; cardiac function; tumor necrosis factor

黄芪增强心肌收缩力、改善心功能的作用已成为共识,结合现代心力衰竭(心衰)理论的发展以及我们以往关于黄芪对肌浆网钙泵活性及对钙超载心肌损伤

保护作用的研究^[1-3],我们采用 NYHA 心功能分级、左室射血分数(LVEF)、6 min 步行距离等心功能评价指标,对 45 例心衰患者治疗前后肿瘤坏死因子(TNF- α)水平与心功能变化的相关性进行了研究。

基金项目:江苏省中医药局中医药科学技术研究专项课题(No. HL07113)

作者单位:无锡市中医医院(江苏 214001)

通讯作者:陆 曙, Tel:0510-82723081, E-mail:lushu@medmail.com.cn

资料与方法

1 诊断标准 参照 2007 年中华医学会心血管病分会制订的《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中的诊断

标准^[4]。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准,且 NYHA 心功能分级为 II ~ III 级者。(2)符合《中药新药临床研究指导原则》中心肺气虚证和/或心肾阳虚证的临床诊断标准者^[5]。(3)同意参加临床试验,签署知情同意书者。

3 排除标准 (1)先天性心脏病、肺源性心脏病、急性心肌炎;(2)由于肝、肾等重要脏器功能衰竭导致心功能不全者;(3)合并有肝肾及内分泌系统、造血系统等严重原发病者以及其他严重疾病如恶性肿瘤、重度营养不良、精神障碍等;(4)妊娠或哺乳期妇女、过敏体质及对多种药物过敏者;(5)依从性差者。

4 一般资料 45 例临床确诊的慢性心衰患者,均来自 2007 年 4 月—2008 年 8 月在无锡市中医医院内科住院患者,其中冠心病 24 例,风湿性心脏病 3 例,扩张型心肌病 6 例,高血压性心脏病 12 例;按照随机数字表分为标准治疗组(西药组)23 例和标准治疗加黄芪颗粒剂组(中药组)22 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	合并 高血压 (例)	合并 糖尿病 (例)	合并 血脂异常 (例)	吸烟 (例,是/否)
中药	22	12/10	63.0 ± 4.7	5.6 ± 3.4	12	6	18	18/4
西药	23	13/10	62.5 ± 4.3	5.9 ± 4.3	10	8	17	19/4

5 治疗方法 所有患者入院后给予抗心衰标准治疗,即口服地高辛、利尿剂、血管扩张剂等药物治疗,治疗组在早、晚饭前冲服黄芪颗粒剂 2.25 g(每包 1.5 g,相当于生药 10 g,由江苏天江药业股份有限公司提供),每日 2 次,连续治疗 2 周。治疗期间均停用其他中药汤剂和中成药,急性心衰发作者给予吸氧、静脉使用强心、利尿剂及对症处理。

6 检测项目和检测方法

6.1 放射免疫法测定血清 TNF-α 含量 入院当天及治疗第 14 天,清晨空腹肘前静脉抽血 5 mL,收集在含有 15 μmol EDTA - K2 的试管中,立即以 4 ℃ 4 000 r/min 离心 10 min,分离细胞,取 1 mL 血清加入 10 μL 抑肽酶,混匀后置 -70 ℃ 冰箱保存备检。TNF-α 测定时严格按照试剂盒说明书要求操作(试剂盒由北京北方生物技术研究所提供,批号:20080924)。

6.2 心脏彩超测定 LVEF 使用美国 GE 公司的 LOGIQ7 型心脏彩色超声诊断仪,选取心尖四腔心的平面,采用改良 Simpson 法测量左室收缩末期容积、左室舒张末期容积,并计算 LVEF 值。每个参数均取连续 3 个心动周期的平均值。

6.3 评估 NYHA 心功能分级 参照美国纽约心

脏病学学会 1928 年标准^[6]。

6.4 6 min 步行试验 在医生监护下让患者在平直走廊内快速行走,计算 6 min 内步行距离。

7 统计学处理 采用 SPSS 11.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先行正态检验和方差齐性检验,再采用单因素方差分析和 *t* 检验;等级资料用秩和检验。TNF-α 与 LVEF 和 6 min 步行距离的相关性采用二元线性回归分析。

结 果

1 本研究所有患者均完成了临床试验,治疗期间急性心衰发作者共 5 例,其中西药组 3 例(13%),中药组 2 例(9%),所使用药物及急性心衰发生率经配比两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 两组治疗前后心功能分级变化比较(表 2) 两组治疗后心功能分级改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后中药组心功能分级优于西药组($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后心功能分级情况(例)

组别	例数	时间	NYHA 心功能分级			
			I 级	II 级	III 级	秩和
西药	23	第 1 天	0	8	15	544.5
		第 14 天	3	12	8	614.0*
中药	22	第 1 天	0	9	13	490.5
		第 14 天	8	11	3	521.0* ^Δ

注:与本组第 1 天比较,* $P < 0.01$;与西药组同期比较,^Δ $P < 0.05$

3 两组治疗前后 TNF-α、LVEF 及 6 min 步行距离变化比较(表 3) 两组治疗后 TNF-α 水平下降,LVEF 及 6 min 步行距离增加,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后中药组 TNF-α 水平下降,LVEF 和 6 min 步行距离与西药组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 TNF-α、LVEF 及 6 min 步行距离比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TNF-α(μg/L)	LVEF(%)	6 min 步行距离(m)
西药	23	第 1 天	87.49 ± 8.09	45.27 ± 12.59	220.87 ± 20.77
		第 14 天	62.10 ± 9.94*	56.03 ± 13.33*	345.40 ± 63.62*
中药	22	第 1 天	83.25 ± 9.57	48.83 ± 11.77	218.45 ± 25.76
		第 14 天	54.77 ± 9.34* ^Δ	64.45 ± 12.47* ^Δ	446.97 ± 68.82* ^Δ

注:与本组第 1 天比较,* $P < 0.05$;与西药组同期比较,^Δ $P < 0.05$

4 血清 TNF-α 水平与 6 min 步行距离和 LVEF 的相关性 血清 TNF-α 水平与心衰患者 LVEF 间的 $r_s = 0.359$ ($P < 0.05$),线性回归分析 $r = 0.129$,直线回归方程: $Y = 90.6948 - 0.4723X$;血清 TNF-α 水平与心衰患者 6 min 步行距离间的 $r_s = 0.315$ ($P < 0.01$),线性回归分析 $r = 0.561$,直线回归方程 $Y =$

753.2521 - 5.4115X。随着血清 TNF- α 水平的降低,心衰患者心功能和运动耐量改善。

5 两组均未见到不良反应。

讨 论

慢性心衰患者心功能的恶化不仅仅是心肌收缩功能的降低,同时存在严重的心肌舒张功能障碍和钙超载心肌损伤^[1]。因此,目前的强心、利尿、扩血管以及抑制神经内分泌激活等措施并不能缓解所有心衰患者的临床症状。TNF- α 是一个多效应的细胞因子,在心力衰竭的病理生理和发病机制中起到重要作用。在心衰早期,升高的 TNF- α 通过干扰细胞 Ca²⁺ 内流,降低细胞内 Ca²⁺ 浓度而缓解了钙超载心肌损伤的程度,促使心肌主动松弛而改善心脏舒张功能,并间接地改善收缩性心功能不全的程度。因此,心衰患者外周血 TNF- α 水平升高可以看作机体对心脏收缩功能下降的应激反应。但是,随着 TNF- α 水平的进一步升高,心肌收缩力减弱、心肌细胞凋亡增加,加重了左心室的重构,同时患者运动耐量下降,从而促使心力衰竭进一步加重,以致造成恶性循环,这已经在转基因小鼠及临床大量研究中得以证实^[7]。因此,可以通过 TNF- α 水平来评估慢性心衰的病情及预后,并可评判治疗效果。

笔者对慢性心衰患者心功能与血清肿瘤坏死因子水平的相关性进行了研究,结果显示:心衰患者口服黄芪颗粒剂后左室射血分数提高,运动耐量增加,这与文献报道结论相一致^[8]。随着黄芪对钙超载心肌损伤的保护以及心功能的改善,TNF- α 水平随之下降,且心脏收缩功能和患者运动耐量的改善与外周血 TNF- α 水平呈负相关,这一作用的机制值得深思。结合笔者以往的一系列研究,笔者认为,黄芪不仅可以改善心肌细胞的收缩功能,还可以改善其舒张功能,其作用机制一方面是通过增加心肌环磷酸腺苷含量、抑制心肌细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性而发挥正性肌力作用以外,另一方面还可以通过提高心肌细胞肌浆网钙泵的活力,减轻钙超载心肌损伤防治舒张性心力衰竭。

因此,黄芪改善慢性心力衰竭患者心功能的作用是多途径、多靶点的,从降低血清 TNF- α 浓度、抑制细胞内钙超载的角度来研究黄芪保护心肌细胞和改善心功能、提高生活质量的作用,将具有重要意义。

参 考 文 献

[1] 陆曙,张寄南,杨笛,等.黄芪总皂甙对病毒性心肌炎小鼠心肌损伤及肌浆网钙泵的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(11):672-674.

Lu S, Zhang JN, Yang D, et al. Effects of astragaloside in treating myocardial injury and myocardial sarco/endoplasmic Ca²⁺-ATPase of viral myocarditis mice[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1999, 19(11):672-674.

- [2] 陆曙.中药对钙超载心肌细胞损伤保护作用的研究现状[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(1):42-43.
- Lu S. Study on protective effect of Chinese herbal medicine on myocardial damage by calcium overload[J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovas Dis, 2005, 3(1):42-43.
- [3] 陆曙,张寄南,杨笛,等.黄芪总皂甙影响病毒感染心肌细胞肌浆网钙泵活力及其基因表达[J].中华医学杂志,2000,80(12):953-954.
- Lu S, Zhang JN, Yang D, et al. Effects of astragaloside in activity of sarcoplasmic reticulum calcium pump of myocardial cells affected by viral and its gene expression[J]. Natl Med J China, 2000, 80(12):953-954.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- Cardiovascular Disease Branch, Chinese Medical Association, the Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Guidline to the diagnosis and treatment of chronic heart failure [J]. Chin J Cardiovasc Dis, 2007, 35(12):1076-1095.
- [5] 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,2002:77-80.
- Zheng XY, editor. Guiding principle for clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine[M]. Beijing: China Medic-Pharmaceutical Sciences and Technology Publishing House, 2002: 77-80.
- [6] 陈敏章.中华内科学(上册)[M].北京:人民卫生出版社,2000,1856.
- Chen MZ, editor. Chinese internal medicine (1st Vol) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 1856.
- [7] Mocelin AO, Issa VS, Bacal F, et al. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic, dilated cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(5):869-873.
- [8] 庞晓,刘红阳,王月香,等.充血性心力衰竭患者血浆一氧化氮、内皮素-1与肿瘤坏死因子- α 的含量及其临床意义[J].临床心血管病杂志,2006,22(5):310-311.
- Pang X, Liu HY, Wang YX, et al. The contents and its clinical significance of nitric oxide, endothelin-1 and tumor necrosis factor- α in congestive heart failure in patients[J]. J Clin Cardiol, 2006, 22(5):310-311.

(收稿:2009-06-20 修回:2009-11-16)