

益气活血、通阳泄浊方对冠心病慢性心力衰竭伴颈动脉斑块患者的影响

杜文婷¹ 明冠¹ 刘萍² 唐靖一² 邓兵² 汤诺²

摘要 目的 评估益气活血、通阳泄浊方治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)慢性心力衰竭(简称心衰)伴颈动脉斑块患者的临床疗效,探索中医药治疗冠心病慢性心衰伴颈动脉斑块的新途径。**方法** 采用平行队列研究方法,将 69 例气虚痰瘀证冠心病慢性心衰伴颈动脉斑块患者分为两组,对照组(34 例)予西医常规治疗,治疗组(35 例)在西医常规治疗基础上加益气活血、通阳泄浊方治疗,每日 2 次,疗程均为 3 个月。治疗前后比较两组心功能分级、心脏超声(简称心超)、颈动脉斑块、血脂、安全性指标。**结果** 两组心功能疗效比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。治疗组 LDL-C 下降高于对照组($P < 0.01$)。与治疗前比较,治疗组左室射血分数(LVEF)、颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)值、LDL-C、TC、TG 治疗后差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组 LDL-C、TG 较治疗前下降($P < 0.05$)。对照组左室射血分数、颈动脉 IMT、TC 及两组每搏输出量、左室舒张末内径、颈动脉斑块面积、HDL-C 治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 益气活血、通阳泄浊方能有效改善气虚痰瘀证冠心病慢性心衰伴颈动脉斑块患者的心功能,降低血脂水平及 IMT 值,对老年患者短期使用未见明显不良反应。

关键词 冠心病;慢性心力衰竭;颈动脉斑块;气虚痰瘀证

Treatment of Chronic Heart Failure with Carotid Plaque Patients by Yiqi Huoxue Tongyang Xiezhuo Recipe DU Wen-ting¹, MING Guan¹, LIU Ping², TANG Jing-yi², DENG Bing², and TANG Nuo² 1 Graduate School, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201210); 2 Department of Cardiology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effectiveness of Yiqi Huoxue Tongyang Xiezhuo Recipe (YHTXR, capable of supplementing qi, activating blood, warming yang, and discharge turbidity) in treating coronary atherosclerotic heart disease (CAHD) and chronic heart failure (CHF) with carotid plaque patients, and to explore new ways of Chinese medicine (CM). **Methods** Totally 69 CAHD-CHF patients of qi deficiency phlegm stasis syndrome (QDPSS) with carotid plaque were recruited in this study using parallel cohort method. They were assigned to the treatment group (35 cases) and the control group (34 cases). Patients in the control group received routine treatment of Western medicine, while those in the treatment group were additionally treated with YHTXR (twice daily). The therapeutic course for all was three months. Cardiac function levels, echocardiography, carotid plaque, blood lipids and safety indicators were observed before and after treatment. **Results** After treatment the improvement of cardiac function levels was better in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). Decreased LDL-C levels were higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). There was statistical difference in left ventricular ejection fraction (LVEF), carotid intima-media thickness (IMT), LDL-C, TC, TG in the treatment group between before and after treatment ($P < 0.05$). LDL-C and TG also decreased in the control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the left ventricular ejection fraction, carotid IMT, or TC in the control group between before and after treatment

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(No.12401903403)

作者单位:1.上海中医药大学研究生院(上海 201210); 2.上海中医药大学附属龙华医院心病科(上海 200032)

通讯作者:刘萍, Tel:021-33324132, E-mail:liuping23@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.11.1322

($P > 0.05$)。There was no significant difference in stroke volume, left ventricular end-diastolic diameter, the area of carotid artery plaque, or HDL-C in the two groups between before and after treatment ($P > 0.05$)。Conclusions YHTXR could effectively improve cardiac functions of CAHD-CHF patients of QDPSS with carotid plaque, reduce blood lipids and IMT. It had no significant adverse reactions for elderly patients in short term.

KEYWORDS coronary heart disease; chronic heart failure; carotid plaque; qi deficiency phlegm stasis syndrome

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF),简称心衰,是大多数心血管疾病的最终归宿,全球每年新增近 200 万心衰患者^[1],也是目前临床最主要的死亡原因之一。流行病学显示,2000 年心衰的病因第一是冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病),占 55.7%^[2]。冠心病的发生是动脉粥样硬化累及冠状动脉,造成冠状动脉部分狭窄而引起的一系列全身病变,颈动脉粥样硬化病变是早期动脉粥样硬化形成的标志,与冠状动脉粥样硬化有着相同的病理生理学基础和危险因素^[3]。针对西医治疗冠心病心衰合并颈动脉粥样硬化患者的诸多局限和缺点,中医药整体观念和辨证论治具有一定优势,已经广泛应用于临床。前期大量的动物实验研究证实中药复方冠心康在调控血脂、抑制炎症反应、延缓动脉粥样硬化的进展等方面均有明显疗效^[4,5]。益气活血、通阳泄浊方是在冠心康的基础上结合心衰中医学病因病机演变而来的,本研究采用平行对照方法研究此方治疗冠心病慢性心衰伴有颈动脉斑块的临床疗效,探讨冠心病慢性心衰伴颈动脉斑块新的治疗思路。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 冠心病诊断标准参照 2010 年《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》^[6];心衰诊断标准参照 2007 年《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]和 1971 年 Framingham 标准^[8]制定。心力衰竭程度分级标准参照美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)标准^[9]制定。

1.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]和《中医内科学》^[11]中标准,属气虚痰瘀证。

2 纳入标准 经冠脉造影或冠脉 CT 确诊为冠心病;慢性心衰(NYHA 心功能Ⅲ级),BNP > 125 pg/mL;颈动脉超声检测有斑块,颈总动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT) ≥ 1.0 mm;中医辨证分型为气虚痰瘀证;年龄 18~80 岁;自愿接受临床试验

并签署知情同意书。

3 排除标准 合并严重肺、肝、肾功能不全及造血系统等原发性疾病患者;其他原发疾病导致的心力衰竭患者;双下肢因病变或外伤导致不能行走者;妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对本药过敏者;精神病且病情控制不良者;心率 < 50 次/min 的患者(如病态窦房结综合征、房室或室内传导阻滞等)及安装起搏器者。

4 一般资料 69 例来源于 2013 年 3 月—2014 年 3 月上海中医药大学附属龙华医院及上海同济大学附属同济医院门诊及病房符合纳入标准的患者,采用平行队列研究方法进行分组。其中为治疗组 35 例,对照组 34 例。治疗组及对照组各 2 例患者不愿服药或表示不愿配合随访而剔除。治疗组平均年龄(76.00 ± 8.75)岁,平均病程(6.32 ± 2.25)年;对照组平均年龄(75.00 ± 10.00)岁,平均病程(6.01 ± 1.87)年;两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 对照组予西医常规治疗,适当休息、戒烟、低盐、低脂饮食、减轻精神负担、教育指导,基础药物治疗包括利尿剂、抗血小板抑制剂、扩血管药物,血管紧张素受体拮抗剂(ARB),血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI), α 受体阻滞剂,他汀类,强心剂等,合并其他疾病根据患者实际情况选择相关药物(降脂药物规定为可定 5~10 mg 或立普妥 20~40 mg 口服,每晚 1 次)。治疗组予益气活血、通阳泄浊方加西医常规治疗。处方:黄芪 12 g 栝蒌 9 g 薤白 6 g 石菖蒲 6 g 葛根 9 g 桂枝 3 g 丹参 9 g 益母草 12 g 淫羊藿 9 g 何首乌 9 g,由上海市龙华医院中药房制成浓缩颗粒剂。每次 1 包,每天早、晚各 1 次,开水冲服。两组疗程均为 3 个月;治疗组及对照组禁止使用与本病治疗相关的其他中药制剂,心力衰竭急性发作可予利尿、强心等对症治疗。

6 观察指标和检测方法

6.1 评价心功能指标 采用 NYHA 心功能分级、心脏超声、B 型钠尿肽(BNP)评价患者心功能。心脏超声指标采用日本 ALOKA 彩色多普勒超声诊断仪主要测定指标主要包括左室射血分数(LVEF)、每

搏输出量(SV)及左心室舒张末期经(LEVDD)。采用荧光免疫测定原理,利用 Biosite Diagnostics 公司的 BNP 仪器 Triage-METER PLUS 测定 BNP,静脉抽血以 EDTA-K2 抗凝,离心分离血浆或用全血,按仪器说明书操作,读取结果。

6.2 颈动脉斑块测评 通过颈动脉 IMT、颈动脉斑块面积消退评价斑块疗效。颈动脉超声检测采用意大利百盛公司的四位数字彩色超声诊断仪,测量颈总动脉内膜中层厚度,经颈总动脉结构最清晰处测量管壁动脉 IMT,测 3 次,取平均值。

6.3 血脂测评 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或总胆固醇(total cholesterol, TC)或甘油三酯(triglyceride, TG)下降率,或高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)上升率来评价血脂达标情况。

7 疗效判定标准 根据 NYHA 心功能分级疗效判定标准^[7],显效为心衰基本控制或心功能提高 2 级以上者;有效为心功能提高 1 级,但不及 2 级者;无效为心功能提高不足 1 级者;恶化为心功能恶化 1 级或以上。总有效率(%)=(显效+有效)例数/患者总例数×100%。

8 安全性评价 记录所有不良反应,并进行相关性分析,包括一般体格检查,心电图,血、尿、便常规,肝、肾功能等。若患者治疗过程中转氨酶升高至正常 5 倍以上,则终止方案治疗,进行保肝药物治疗。

9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布或近似正态分布者采用 *t* 检验,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布者采用非参数检验,数据采用 M(QR)表示;构成比资料比较采用 χ^2 检验,单向有序等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗组 1 例患者因服药第 2 天出现眼底出血中止试验,计为脱落病例。

2 两组心功能疗效比较(表 1) 治疗 3 个月后,两组总有效率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = -2.317$, $P < 0.05$)。

表 1 两组心功能分级疗效比较 [例(%)]						
组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效
治疗	32	5(15.63)	21(65.63)	6(18.75)	0(0.00)	26(81.25)*
对照	32	1(3.13)	18(56.25)	12(37.50)	1(3.13)	19(59.38)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 两组 BNP 水平比较(表 2) 两组治疗前 BNP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 BNP 较治疗前均下降($P < 0.05$),但治疗组 BNP 下降幅度小于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)		
组别	BNP (pg/mL)	
	治疗前	治疗后
治疗	6.09 ± 0.48(33)	5.59 ± 0.83(32)* [△]
对照	6.08 ± 0.52(32)	4.79 ± 1.03(32)*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$;()内数据为例数

4 两组治疗前后心脏超声比较(表 3) 两组治疗前 LVEF、SV、LVEDD 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗 3 个月后治疗组 LVEF 值较治疗前有提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后心脏超声指标比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	时间	LVEF(%)	SV(mL)	LVEDD(mm)
治疗	33	治疗前	60.23 ± 10.40	84.63 ± 19.71	53.81 ± 6.56
	32	治疗后	64.42 ± 11.67*	82.20 ± 24.54	52.97 ± 6.74
对照	32	治疗前	58.09 ± 12.93	78.06 ± 20.11	51.38 ± 7.40
	32	治疗后	61.03 ± 12.91	79.15 ± 15.44	52.25 ± 6.97

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

5 两组治疗前后双侧颈动脉超声比较(表 4) 治疗前、治疗后两组颈动脉 IMT 值及斑块面积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但治疗后治疗组双侧 IMT 值较治疗前均下降($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后双侧颈动脉超声比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	时间	IMT(mm)		斑块面积(mm ²)
			左侧	右侧	
治疗	33	治疗前	1.03 ± 0.11	1.03 ± 0.09	3.79 ± 0.79
	32	治疗后	0.99 ± 0.07*	1.00 ± 0.07*	3.69 ± 0.79
对照	32	治疗前	1.03 ± 0.06	1.03 ± 0.07	3.81 ± 0.86
	32	治疗后	1.02 ± 0.06	1.02 ± 0.06	3.88 ± 0.77

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

6 两组治疗前后血脂指标检测结果比较(表 5) 治疗前两组 LDL-C、HDL-C、TC、TG 比较,差异均无统

表 5 两组治疗前后血脂指标检查结果比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	时间	LDL-C	HDL-C	TC	TG
治疗	33	治疗前	2.64 ± 0.95	1.10 ± 0.30	4.12 ± 0.98	1.87 ± 1.21
	32	治疗后	1.81 ± 1.01* [△]	1.12 ± 0.23	3.72 ± 1.07*	1.54 ± 0.98*
对照	32	治疗前	2.64 ± 0.95	1.09 ± 0.30	4.23 ± 1.14	1.72 ± 1.25
	32	治疗后	2.29 ± 0.77*	1.12 ± 0.23	4.03 ± 0.95	1.47 ± 0.95*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.01$

计学意义($P > 0.05$),治疗后治疗组 LDL-C、TC、TG 较治疗前均下降($P < 0.01$),对照组 LDL-C、TG 较治疗前下降($P < 0.05$),且治疗组 LDL-C 下降程度大于对照组($P < 0.01$)。

7 不良反应 在本次临床观察过程中,治疗组 2 例患者复诊时肝功能轻度升高,未超过正常上限 3 倍,同时服用他汀类药物患者,予以暂停服他汀治疗,4 周后随访,肝功能恢复正常范围,其余患者未见明显血、尿、便常规,肝、肾功能异常,均未诉服药后出现与药物相关的明显不适。

讨 论

NYHA 心功能分级是 20 世纪 70 年代初,NYHA 提出的判定心衰患者心功能的方案,现已广泛用于临床急、慢性心衰患者心功能的疗效判定。超声心功能测定是一个心脏形态——功能学指标,较好的反映了心力衰竭的物质基础,可反映心肌不良力学重构的状态。BNP 是由心室合成分泌的神经激素,主要因心室内血容积增加和左室压力超负荷而分泌增多,与左室射血分数有很好的相关性,是自身保护代偿的表现。因此,NYHA 心功能分级、BNP、心脏超声常被用作评价慢性心衰疗效的指标。国内外大量研究认为,血脂异常尤其是 LDL-C 和 TC 代谢异常与是导致动脉粥样硬化形成最主要的危险因素^[12],血脂水平对我国中老年人发生颈动脉斑块有一定的预测作用^[13],斑块的不稳定性主要源于其以 LDL-C 为主要来源的大脂质核心的不稳定^[14]。近期临床上中医药治疗动脉粥样硬化斑块已成为研究热点,中医药疗效突出,而且相对他汀类药物引起的肝、肾功能损害等不良反应更具安全性。

益气活血、通阳泄浊方中黄芪健脾益气,丹参活血化瘀通络,栝蒌、薤白宽胸化痰散结,通畅全身血脉,仙灵脾、何首乌补肝肾、强筋骨,石菖蒲开窍豁痰祛湿,葛根助阳生津,益母草活血利水,桂枝温阳化气利水,全方标本兼顾,兼顾气、血、痰、湿各方面,临床疗效较好。以上药物的药理作用,可能是通过改善心肌细胞代谢、血管内皮细胞功能、改善脂类代谢,而起到改善患者心功能、稳定颈动脉斑块、调节血脂等的作用。本研究用益气活血、通阳泄浊方联合西医常规治疗气虚痰瘀型冠心病慢性心力衰竭伴有颈动脉斑块患者,与西医常规治疗形成对照试验,结果显示治疗组在改善心功能、提升 LVEF、降低 BNP 值以及调节血脂、降低 IMT 值等方面均优于对照组,表明益气活血、通阳泄浊方联合西药疗法较西医单纯疗法对气虚痰瘀型冠心病慢性心衰伴颈动脉斑块患者具有更好的临床疗效;为中医药

治疗该病提供了升清降浊法这一新思路。

参 考 文 献

- [1] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. C/ AHA2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation endorsed by the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2005, 112(12): 154–235.
- [2] 上海市心力衰竭调查协作组.上海市 1980、1990、2000 年心力衰竭住院患者流行病学及治疗状况调查[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(1): 24–27.
- [3] 丁雷.冠心病与颈动脉斑块的临床分析[J]. *心血管病防治知识*, 2013, (3): 26–28.
- [4] 毛美娇,胡俊萍,陈富荣,等.冠心康对载脂蛋白 E 基因敲除动脉粥样硬化小鼠血脂及炎症标志物的影响[J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(3): 306–312.
- [5] 毛美娇,胡俊萍,王从,等.冠心康对 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠 PPAR α -LXR α -ABCA1 信号通路的影响[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(7): 814–820.
- [6] 中华人民共和国卫生部.冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准[M].北京:中国标准出版社,2010:1–14.
- [7] 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.
- [8] Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective [J]. *Lancet*, 2013, 383(9921): 61752–61753.
- [9] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels [J]. *JAMA*, 1953, 153(9): 891.
- [10] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:77–85.
- [11] 田德禄主编.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:188–189.
- [12] Ascer E, Markevich N, Hingorani AP, et al. Internal carotid artery flow volume measurement and other intraoperative duplex scanning parameters as predictors of stroke after carotid endarterectomy[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 35(3): 439–444.
- [13] 王薇,霍勇,赵冬,等.中老年人群血脂水平对新发颈动脉斑块的预测作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(12): 118–122.
- [14] Mughal MM, Khan MK, Demareo JK, et al. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9(10): 1315–1330.

(收稿:2014-06-21 修回:2015-03-08)