

· 临床报道 ·

参芪营心饮治疗慢性心力衰竭心脏自主神经病变的疗效观察

杨金龙¹ 刘昕烨² 李 晓¹

慢性心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病进展至终末期的一种复杂的临床综合征,心功能Ⅳ级(NYHA 分级)患者的病死率可达 40%~50%,未能控制病情的心衰患者,5 年的病死率可达 62%^[1]。心率变异性(heart rate variability, HRV)是一种无创性检测心脏自主神经功能的方法,是检测心脏自主神经功能异常的可靠手段。有研究表明心衰患者 HRV 下降,且随着心功能的不断恶化,HRV 各参数逐渐下降^[2]。HRV 降低是预测心脏病患者死亡的独立危险因素,且能预测慢性心衰患者的预后^[3]。笔者在桂枝汤基础上化裁,以调和营卫、益气养心为治疗原则,组方参芪营心饮,观察本方对心衰患者心功能及心率变异性的影响。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 心衰及心功能分级标准 依据心力衰竭诊断标准^[4]及 NYHA 心功能分级标准^[4]确定心力衰竭患者及其心功能分级,选择心功能Ⅱ级或Ⅲ级患者。

1.2 中医辨证分型标准 依据《中药新药临床指导原则(试行)》^[5]中医证候诊断标准,结合临床表现辨证属营卫失调证。主症:胸闷憋喘、浮肿、心悸、气短、疲倦乏力、失眠、自汗、盗汗。次症:咳嗽、咳痰、颈部青筋暴露、腹胀。舌脉:舌质淡或红,脉沉细或细数。凡具备 4 项主症和具备次症任意 2 项及 2 项以上,兼顾舌脉即可。

2 纳入标准 (1)符合上述心衰诊断及心功能分级标准;(2)中医辨证分型标准;(3)年龄 18~75 岁;(4)自愿参加临床试验并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)冠心病急性心肌梗死心衰、非

心脏疾病所致心衰者;(2)心源性休克、严重室性心律失常、完全性房室传导阻滞、梗阻型心肌病、未修补的瓣膜病、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞、有明显感染者;(3)未得到控制的高血压。

4 一般资料 79 例均为 2012 年 10 月—2014 年 5 月在山东中医药大学附属医院心内科住院的慢性心衰患者,采用随机数字表法分组,试验组 40 例,其中男 21 例,女 19 例;年龄 45~74 岁,平均(65.70±6.74)岁;原发病:冠心病 26 例,高血压病 13 例,风湿性心脏病 2 例,扩张型心肌病 3 例,糖尿病 16 例;心功能Ⅱ级 15 例,心功能Ⅲ级 25 例。对照组 39 例,其中男 18 例,女 21 例;年龄 46~75 岁,平均(65.31±6.08)岁;原发病:冠心病 21 例,高血压病 15 例,风湿性心脏病 3 例,扩张型心肌病 3 例,糖尿病 13 例;心功能Ⅱ级 16 例,心功能Ⅲ级 23 例。两组患者性别、年龄、原发病及心功能分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 对照组:马来酸依那普利片(5 mg/片,山东鲁抗辰欣药业有限公司),5~15 mg/d;琥珀酸美托洛尔片(47.5 mg/片,阿斯利康有限公司),12.5~47.5 mg/d;氢氯噻嗪片(25 mg/片,山东仁和堂药业有限公司),25~50 mg/d,如水肿症状不能改善或加重,可改用呋塞米 20 mg/d,并根据病情随时调整剂量;地高辛片(0.25 mg/片,上海信宜药厂有限公司生产),0.125~0.25 mg/d。

试验组:在对照组治疗的基础上,加用参芪营心饮(党参 12 g 黄芪 30 g 桂枝 12 g 白芍 12 g 麦冬 30 g 白术 20 g 当归 12 g 甘草 6 g),每日 1 剂,水煎取药液 100 mL(山东中医药大学附属医院制剂室提供),分早、晚 2 次温服。两组均连续用药 4 周。

6 观察指标及检测方法

6.1 观察两组治疗前后主症及次症的变化 主症按轻、中、重分别计 2、4、6 分,次症按轻、中、重分别计 1、2、3 分,并参照《中药新药临床指导原则(试行)》^[5]评定心衰、心功能及中医证候疗效。

6.2 24 h 动态心电图 采用十二导动态心电图

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81072962, No. 81673970)

作者单位:1. 山东中医药大学附属医院心内科(济南 250011);
2. 中共山东省委党校卫生所(济南 250103)

通讯作者:李 晓, Tel: 0531-68616009, E-mail: lixiao617@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2017. 02. 0247

(Holter) 记录器(型号:BI-9800,深圳博英有限公司)检测 HRV 指标:(1)时域指标:正常窦性心搏间期的标准差(SDNN)、每 5 min 窦性心搏间期平均值的标准差(SDANN)、24 h 相邻窦性心搏间期之差的均方根(RMSSD)、24 h 相邻窦性心搏间期差值 > 50 ms 的心搏占总心搏间期数的百分比(PNN50%);(2)频域指标:高频功率(HF)、低频功率(LF)。

6.3 超声心动图 采用 GE Vivid7 Dimension 心脏超声仪(美国通用电气公司)检测治疗前后左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、左室舒张末期内经(LVd)的变化。

6.4 血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) 采用化学发光免疫分析系统(型号:E601,美国罗氏公司)检测 NT-proBNP 治疗前后的变化,评估心衰病情。

7 统计学方法 应用统计软件 SPSS 17.0 进行分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,方差不齐进行秩和检验,等级资料用 Ridit 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 Lee 氏积分及中医证候积分比较(表 1) 与治疗前比较,两组治疗后, Lee 氏积分及中医证候积分均下降($P < 0.01$);且治疗后试验组 Lee 氏积分及中医证候积分明显低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。

2 两组治疗前后心衰 Lee 氏积分的疗效比较 试验组显效 13 例,有效 22 例,无效 5 例,总有效率 87.50%(35/40);对照组显效 6 例,有效 20 例,无效 12 例,加重 1 例,总有效率 66.67%(26/39);经 Ridit 分析,试验组优于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 Lee 氏积分及中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Lee 氏积分	中医证候积分
试验	40	治疗前	9.85 ± 4.14	36.45 ± 7.76
		治疗后	3.85 ± 3.18 ^{*△}	13.83 ± 8.35 ^{*△△}
对照	39	治疗前	9.30 ± 3.61	34.85 ± 6.73
		治疗后	5.35 ± 4.33 [*]	25.72 ± 11.96 [*]

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

3 两组治疗前后心功能(NYHA 分级)疗效比较 试验组显效 14 例,有效 21 例,无效 5 例,总有效率 87.50%(35/40);对照组显效 9 例,有效 17 例,无效 11 例,加重 2 例,总有效率 66.67%(26/39);经 Ridit 分析,心功能疗效试验组优于对照组($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后中医证候疗效比较 试验组显效 11 例,有效 24 例,无效 5 例,总有效率 87.50%(35/40);对照组显效 6 例,有效 21 例,无效 11 例,加重 1 例,总有效率 69.23%(27/39);经 Ridit 分析,试验组优于对照组($P < 0.05$)。

5 两组患者治疗前后 HRV 各参数比较(表 2) 试验组治疗后 SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50、HF、LF 亦较治疗前均明显升高($P < 0.01$),对照组治疗后,除 SDANN 外,SDNN、RMSSD、PNN50、HF、LF 升高($P < 0.05, P < 0.01$)。且试验组较对照组升高明显($P < 0.01$)。

6 两组患者治疗前后超声心动图及 NT-proBNP 的比较(表 3) 两组治疗后 LVEF、SV 均明显升高($P < 0.05, P < 0.01$),NT-proBNP 明显下降($P < 0.01$),试验组治疗后 LVd 下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。在改善 LVEF、SV、LVd 及 NT-proBNP 方面,试验组明显优于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后 HRV 各参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SDNN(ms)	SDANN(ms)	RMSSD(ms)	PNN50(%)	HF(ms ²)	LF(ms ²)
试验	40	治疗前	86.91 ± 12.78	91.50 ± 18.46	20.69 ± 4.09	10.42 ± 3.00	243.83 ± 38.68	398.35 ± 41.63
		治疗后	105.21 ± 9.19 ^{**△}	107.05 ± 10.35 ^{**△}	30.56 ± 5.01 ^{**△}	15.81 ± 3.51 ^{**△}	517.58 ± 95.27 ^{**△}	663.03 ± 88.11 ^{**△}
对照	39	治疗前	87.88 ± 11.49	92.70 ± 19.07	21.55 ± 4.81	10.76 ± 2.88	241.08 ± 40.13	402.00 ± 41.49
		治疗后	94.59 ± 9.74 ^{**}	96.98 ± 10.79	23.33 ± 3.69 [*]	12.32 ± 3.32 [*]	450.18 ± 97.00 ^{**}	580.95 ± 77.16 ^{**}

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

表 3 两组治疗前后心脏超声心动图及 NT-proBNP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	LVEF (%)	LVd(mm)	SV(mL)	NT-proBNP(pg/mL)
试验	40	治疗前	38.18 ± 5.80	62.73 ± 9.89	52.80 ± 7.45	3314.82 ± 355.61
		治疗后	43.48 ± 6.40 ^{**△}	53.95 ± 7.93 ^{**△}	71.43 ± 7.66 ^{**△}	610.95 ± 79.42 ^{**△}
对照	39	治疗前	37.74 ± 5.77	61.26 ± 9.61	52.62 ± 8.75	3377.66 ± 361.91
		治疗后	40.54 ± 6.35 [*]	58.67 ± 11.44	67.23 ± 9.07 ^{**}	861.57 ± 98.08 ^{**}

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

讨 论

心衰患者心脏自主神经功能紊乱,HRV 下降,交感神经兴奋性增加,迷走神经兴奋性降低,心脏交感—迷走神经平衡状态破坏。胡桃红等^[6]研究显示,慢性心衰患者 HRV 明显下降,并且 HRV 与心功能密切相关。心力衰竭时,机体神经体液调节机制激活,心脏交感神经兴奋性增强,同时迷走神经功能下降。迷走神经功能下降可能与压力反射敏感性降低,胆碱酯酶受体改变及 NO、Ang II 功能紊乱相关^[7]。Melillo P 等^[8]通过 HRV 对充血性心衰患者进行风险评估,得出 HRV 下降是评估慢性心衰患者风险的可靠手段,并且已达成共识。心衰时,心脏自主神经功能紊乱,HRV 下降,同时激活神经体液调节机制,促进心肌纤维化及心肌重构,严重影响患者的预后^[9]。

目前中医药治疗心衰,多从益气温阳、活血利水治疗,笔者多年经验认为,心衰均为多种心脏疾病久病缠绵而成,其病理基础及关键在于心气亏虚,日久导致心的气血营卫失调,心失所养,日久形成瘀血、水停等病理产物,气虚、阳衰、瘀血、水停四者关系密切,气虚致瘀,阳虚生水,血瘀气益虚,水泛阳更损,从而形成恶性循环^[10]。

慢性心衰病位在心,为虚损性疾病,故笔者认为,应以调理心的气血营卫失调为主,辅以活血化瘀,温阳利水等。笔者既往等研究表明,桂枝汤能够抑制炎症因子,防治心肌损伤,同时抑制心肌胶原重构及心肌纤维化^[11,12]。目前也有学者认为调营卫是治疗慢性心衰的基本治法^[13]。

参芪营心饮在桂枝汤基础上化裁而成。其中桂枝、白芍为君,温通心阳,鼓舞血行,通达营卫。同时桂枝助卫实表,合白芍酸甘化阴以和营,两药合用,滋阴和阳,调和营卫。党参、黄芪为臣,大补脾肺之气,气充则血充,气血运行流畅,以养心气,并助心气鼓动,周流全身。白术、当归、麦冬为佐药,白术使脾胃健运,营卫气血生化有源,并能利水燥湿。当归活血养血,合麦冬以养心血心阴。麦冬除了能养心阴以外,还可清心热、除烦安神以养神,并能制约桂枝、黄芪、白术的温热之性,使之补气温阳而不伤心阴。使药甘草,与桂枝合用辛甘化阳,与芍药合用酸甘化阴,条达调和营卫,同时还可调和诸药。上药并用共奏益气养心,调和营卫之功。

笔者既往研究显示,桂枝汤对糖尿病大鼠心脏自主神经损伤和失衡具有治疗作用,对自主神经重构具有调整作用^[14,15],本研究证明,参芪营心饮可以明显提高 HRV 各指标,同时改善患者的心功能,降低 NT-

proBNP,对于改善慢性心衰患者的预后有一定意义。值得今后大样本临床验证。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会.临床诊疗指南:心血管分册[M].北京:人民卫生出版社,2009:1-2.
- [2] 张辉,冯婧,梁婷,等.心率和心率变异性与心力衰竭及预后的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(3):274-278.
- [3] Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, et al. Improvements in heart rate variability with exercise therapy[J]. Can Cardiol, 2010, 26(6):303-312.
- [4] 陆再英,钟南山主编.内科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2007:165-179.
- [5] 郑晓萸主编.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,2002:77-85.
- [6] 胡桃红,宋有城.慢性充血性心力衰竭患者心率变异性与病情的相关性分析[J].中国循环杂志,1996,11(7):415-418.
- [7] 季萌.心力衰竭中迷走神经活性变化的研究进展[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2013,26(6):547-549.
- [8] Melillo P, De Luca N, Bracale M, et al. Classification tree for risk assessment in patients suffering from congestive heart failure via long-term heart rate variability[J]. IEEE Biomed Health Inform, 2013, 17(3):727-733.
- [9] Kobayashi M, Massiello A, Karimov JH, et al. Cardiac autonomic nerve stimulation in the treatment of heart failure[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(1):339-345.
- [10] 徐燕,杨爱东,唐靖一,等.严世芸治疗充血性心力衰竭的经验[J].上海中医药杂志,2006,40(10):10-11.
- [11] 姜萍,李晓,姜月华.桂枝汤对自发性糖尿病大鼠炎症因子及心肌损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,16(13):116-119.
- [12] 李晓,姜萍,徐云生,等.桂枝汤对自发性糖尿病大鼠心肌胶原重构的影响[J].中华中医药杂志,2009,24(8):1068-1071.
- [13] 李永民,李刚,罗飞.由“调其营卫”论治慢性心衰[J].河北北方学院学报(医学版),2010,27(3):77-79.
- [14] 李晓,姜萍,姜月华.桂枝汤对糖尿病大鼠右心房自主神经重构的调节作用[J].中华中医药杂志,2014,29(6):1991-1993.
- [15] Li X, Jiang Y, Jiang P, et al. Effect of Guizhi Decoction on heart rate variability and regulation of cardiac autonomic nervous imbalance in diabetes mellitus rats[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(7):524-533.

(收稿:2014-08-04 修回:2016-11-26)