

· 综 述 ·

慢性心力衰竭中医辨证客观化研究现状

王鹏军¹ 苗 阳¹ 王 健² 罗良涛² 宗 飞² 刘玲玲¹

慢性心力衰竭(心衰)发病率高,病死率高,成为 21 世纪危害人类健康的主要疾病之一。中国最新的一项流行病学调查资料显示,35~74 岁成年人中约有 400 万心衰患者,病死率为 30%,5 年病死率达 67%,甚至与一些恶性肿瘤相当^[1]。我国多项心衰流行病学调查显示^[2,3]:心衰住院患者病因中冠心病占 45.6%,居各种病因之首。因此,对心衰的防治显得尤为迫切。

随着中医药研究的不断深入,中医药治疗心衰取得了明显进步,尤其在改善患者临床症状,控制病程发展,提高患者生活质量等方面尤为突出^[4,5]。但同时也存在不少问题,例如中医对于证候本质研究不够,使得心衰的辨证分型缺乏规范及标准,影响了临床医师对慢性心衰的辨证施治。

近年来,随着研究的不断深入,目前认为导致心衰发生发展的病理生理机制是心肌重构,同时内源性神经激素及细胞因子在心衰发展中的作用越来越受到重视。基于对心衰病理生理机制认识地不断深入,国内诸多学者从各种角度对心衰的中医证候本质进行了大量的研究,兹将目前的研究概况赘述如下。

1 心衰中医证型与神经内分泌及细胞因子的关系 基于神经内分泌及细胞因子在心室重构中的重要作用,国内学者对慢性心衰中医证型与神经内分泌及细胞因子相关性探讨较多,尤其是心脏激素与肾素—血管紧张素—醛固酮系统。

1.1 不同中医证型与心脏激素 心脏激素是指脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)。心衰时,心室心房压力增高,BNP 与 ANP 分泌增多,尤其是 BNP。因此,不同中医证型与 BNP 的相关性研究较多。多项研究结果表明^[6-11],病情越严重,证型越复杂,BNP 及 ANP 升高越明显,诸虚证中心阳亡脱证升高最明显,诸实证中血瘀水停痰阻证升高最明显。

1.1.1 不同中医证型与 BNP 严萍^[6]、李健等^[7]参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]对慢性心衰患者血浆 BNP 水平的研究结果提示,阳虚证组 BNP 水平明显高于气虚证组($P < 0.01$)。张艺英等^[9]的研究不仅提示心衰不同证型间 BNP 水平有差异($P < 0.01$),心肾阳虚组 > 气虚血瘀阻 > 气阴两虚组,而且证明 BNP 水平与不同证型呈显著正相关($r = 0.87, 0.65; P < 0.01$)。潘光明等^[10]对 95 例慢性心衰受试者血浆 BNP 水平的研究结果显示,BNP 水平与慢性心衰不同证型呈显著正相关($r = 0.87, P < 0.01$),且随着心气虚→气阴两虚→心阳虚→阳虚水泛的演变而逐渐升高,不同证型间 BNP 水平有显著性或非显著性差异($P < 0.01, P < 0.05$)。朱红俊等^[11]的研究结果亦显示心衰各证型间 BNP 水平有显著差异($P < 0.001$),且随中医证型严重程度的增加,血浆 BNP 水平显著升高,阴竭阳脱证 BNP 含量最高,呈显著正相关,相关系数 0.536。

1.1.2 不同中医证型与 N 端 B 型脑钠肽(N terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 段文慧等^[12]对 160 例心衰患者不同证型与 NT-proBNP 关系的研究结果显示,NT-proBNP 水平与中医证型有一定的联系,气阴两虚、心血瘀阻证 < 气虚血瘀水停证 < 心肾阳虚血瘀水停证($P < 0.05$),两者呈正相关关系($r = 0.416, P < 0.05$)。周育平等^[13]的研究亦得出了相似的结论,心肾阳虚、阳虚水泛证组血浆 NT-proBNP 水平明显高于心肺气虚、气阴两虚、痰饮阻肺和气虚血瘀证组($P < 0.05, P < 0.01$)。

1.1.3 不同中医证型与 ANP 由于 ANP 对心衰的诊断价值较小,因此相关研究也较少。曹雪滨等^[14]的研究表明,在虚证中各证型慢性心衰患者 ANP 浓度大致呈单纯气虚 < 气阳两虚(气阴两虚) < 阳气虚脱趋势,而在标实证中,ANP 浓度呈单纯血瘀 < 血瘀兼水停和血瘀兼痰浊 < 血瘀兼水停、痰浊证趋势。

1.2 不同中医证型与血浆肾素活性(plasma rennin activity, PRA)、血管紧张素 II(angiotensin-II, Ang II)、醛固酮(aldosterone, ALD)

心衰时,肾素—血管紧张素—醛固酮系统激活,相

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81072930)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院心血管病科(北京 100091);2. 北京中医药大学研究生院(北京 100029)

通讯作者:苗 阳, Tel:010-62835342, E-mail:miya@163.com

应激分泌增多。国内诸多学者也开展了慢性心衰不同证型与其相关性的研究。结果表明^[14,15],在虚证中心肾阳虚、阳气虚脱证各激素含量最高,在实证中血瘀兼水停、痰浊证各激素含量最高。

蒋梅先等^[15]将 112 例慢性心衰受试者辨证分为 2 组,即心病组(气阴两虚型和气虚血瘀型)和心肾同病组(心肾阳虚、阳虚水泛和心阳虚脱型),用放免技术测定各组受试者 PRA、Ang II、ALD 的含量,结果提示心肾同病组 PRA、Ang II、ALD 水平显著高于心病组($P < 0.001$)。曹雪滨等^[14]的研究结果显示,在本虚证各证型充血性心衰患者中,PRA、Ang II、ALD 浓度大致呈单纯气虚组 < 气阳两虚(气阴两虚)组 < 阳气虚脱组趋势,气阳两虚组和气阴两虚组 PRA 水平高于单纯气虚组($P < 0.05$),气阳两虚组 Ang II、ALD 浓度高于单纯气虚组和气阴两虚组($P < 0.05$)。在标实证中,PRA、Ang II、ALD 浓度呈单纯血瘀组 < 血瘀兼水停和血瘀兼痰浊组 < 血瘀兼水停、痰浊组趋势,血瘀兼水停组和血瘀兼痰浊组 PRA、ALD 水平高于单纯血瘀组($P < 0.05$),血瘀兼水停、痰浊组 Ang II 浓度高于单纯血瘀组、血瘀兼水停组和血瘀兼痰浊组($P < 0.05$),血瘀兼水停组患者 Ang II 水平高于血瘀兼痰浊组($P < 0.05$)。

2 慢性心衰中医证型与超声心动图心脏结构相关指标及心脏收缩、舒张功能的关系 研究表明^[12,16-18],病情越严重,证候越复杂,心脏结构功能变化越显著,阳虚证较其他证型,射血分数明显降低,左室内径明显变大,而心脏舒张功能、室间隔厚度研究结果尚不统一。

2.1 不同中医证型与左室收缩舒张功能 段文慧等^[12]对 160 例慢性心衰不同中医证型与心功能关系的研究结果显示,左室射血分数心肾阳虚血瘀水停证 < 气阴两虚心血瘀阻证($P < 0.05$),舒张早期流速峰值比(A/E 比值)组间比较没有差异($P > 0.05$)。周杰等^[16]将 95 例 CHF 患者按中医辨证分为心气虚证、心气虚兼阴虚证、心气虚兼血瘀证、心气虚兼血瘀水停证四组,对 CHF 4 种证型与左心室功能的相关性研究结果显示,4 种中医证型与左室射血分数呈负相关($r = -0.27, P < 0.01$),心气虚兼血瘀水停证患者射血分数较其他 3 组明显降低($P < 0.01$),4 种中医证型与 A/E 呈显著正相关($r = 0.524, P < 0.01$),心气虚兼血瘀水停证患者 A/E 较其他 3 组明显增高($P < 0.01$)。

2.2 不同中医证型与左室内径 贺泽龙等^[17]对 408 例 CHF 患者不同中医证型之间心脏超声检查,左室内径(LV)顺序分别为阳虚水泛证 > 心肾阳虚证 >

阴阳两虚证 > 心阳气虚证 > 心气阴两虚证 > 气虚血瘀证;姚雷等^[18]对 74 例 CHF 不同证型的客观化研究也得出了相似的结果,左室舒张末期内径在各组之间的分布比顺序为心肾阳虚组 > 气虚血瘀组、气阴两亏组、心肺气虚组、正常对照组($P < 0.01$);左室收缩末期内径在各组间的分布比顺序为心肾阳虚组 > 气虚血瘀组、气阴两亏组 > 心肺气虚组 > 正常对照组($P < 0.01, P < 0.05, P < 0.01$)。

2.3 不同中医证型与室间隔厚度 贺泽龙等^[17]的研究显示室间隔厚度(inter ventricular septal thickness, IVST)测值的顺序依次为心气阴两虚证 > 阴阳两虚证 > 气虚血瘀证 > 心阳气虚证、心肾阳虚证和阳虚水泛证,而姚雷等^[18]的研究显示 IVST 各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 慢性心衰中医证型与纽约心功能分级的关系 慢性心衰不同证型与纽约心功能分级的多项研究表明^[7,12],病情越严重,证候越复杂,纽约心功能分级越高,气虚血瘀证纽约心功能分级多在 II ~ III 级,阳虚水停证纽约心功能分级多在 III ~ IV 级。

段文慧等^[12]对 160 例慢性心衰患者中医不同证型与美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级的关系的研究结果显示,心功能 II 级患者主要以气阴两虚心血瘀阻证为主,心功能 III 级主要以气虚血瘀水停证为主,心功能 IV 级的患者以心肾阳虚血瘀水停证为主,不同心功能分级中,各中医证型的分布组间比较均有统计学意义($P < 0.05$)。李健等^[7]对 168 例 CHF 患者不同中医证型的客观化研究显示,阳虚时纽约心功能分级高于气虚时心功能分级($P < 0.001$),以阳虚为主的心衰患者,纽约心功能分级大都在 III ~ IV,而以气虚为主的心衰患者,纽约心功能分级大都在 II ~ III 级。

4 心衰中医证型与其他客观指标的关系

4.1 不同中医证型与心率变异性(heart rate variability, HRV) 心衰不同中医证型与心率变异性的多项研究表明^[19,20],心阳虚脱、阳虚水泛证心率变异性最低。

吴文金等^[19]对 177 例 CHF 患者中医证型与 HRV 关系的研究显示,气虚证与气阴两虚证的 HRV 各项指标没有差异($P > 0.05$),气阴两虚证的全部正常窦性心搏间期标准差(standard deviation of normal-to-normal intervals, SDNN)、每五分钟为一段的平均正常心搏间期(R-R 间期)标准差(standard deviation of average normal-to-normal intervals, SDANN)大于阳虚证($P < 0.05$),气虚证的心率、

SDNN、SDANNI、5 分钟正常 R-R 间期均值的标准差 (SDNNI) 与阳虚证比较有显著差异 ($P < 0.05$), 其中 SDNN、SDANN 差异十分显著 ($P < 0.01$)。杜柏等^[20]对 150 例中医证型与 HRV 关系的研究显示, SDNN、SDANN 心阳虚脱证小于心气阴虚证、心气阳虚证、气虚血瘀证和阳虚水泛证 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 24 h 平均 R-R 间期 (Mean R-R)、SDNN 心阳虚脱证、阳虚水泛证小于心气阴虚证、心气阳虚证和气虚血瘀证 ($P < 0.05$)。

4.2 不同中医证型与 ACE 基因多态性 研究表明, 心阳虚脱、阳虚水泛证 ACE 基因多态性明显有别于其他证型。谢慧文等^[21]对 55 例慢性心衰患者不同证型与 ACE 基因多态性关系的研究显示, 心阳虚证、气虚血瘀证、阳虚水泛证和心阳虚脱证之间基因型频率和等位基因频率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步比较说明, 心阳虚证与气虚血瘀证之间差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 而心阳虚证和气虚血瘀证分别与阳虚水泛证、心阳虚脱证比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 ACE 基因多态性可以作為心衰中医辨证的参考。

5 讨论 从以上论述可知, 心脏激素、心脏结构及心功能分级在慢性心衰不同证型间存在差异, 证候越复杂, 相关指标偏离正常值也就越大。BNP、NT-proBNP 及 ANP 浓度在心衰各虚证中大致呈单纯气虚 < 气阳两虚 (气阴两虚) < 阳气虚脱趋势, 在实证中大致呈单纯血瘀组 < 血瘀兼水停或血瘀兼痰浊组 < 血瘀兼水停、痰浊组趋势。PRA、Ang II、ALD 浓度在心衰各虚证中心肾阳虚、阳气虚脱证含量最高, 在实证中血瘀兼水停、痰浊证中含量最高。左室射血分数 (eject fraction, EF) 在心气虚兼血瘀水停证中含量最低, 左室舒张末期內径在心肾阳虚水泛证中明显增大。心衰患者纽约心功能分级越高, 其中医证候越复杂, 心功能 II ~ III 级多属气虚血瘀证, 心功能 III ~ IV 级多属阳虚水停证。进一步研究显示, 部分客观指标与证候复杂程度呈明显相关性, 提示上述相关指标可能为心衰中医辨证分型提供客观化依据, 为临床中医微观辨证提供量化指标。

然而, 临床应用客观指标进行中医辨证时又存在很大的局限性。首先, 中医证候具有明显的整体性, 每个证候涉及多个器官或多个系统的病理改变, 因此必然涉及多层次和多方面的物质基础。而某种客观指标具有明显的专一性与客观性, 体现不出证的整体性和系统性, 不能反应中医证候的本质^[22]。其次, 微观指标与证候之间的对应是非线性的关系, 目前尚未找到

具有相对排他的某一或某些理化指标可以作为某一证候的诊断标准^[23]。因此, 如何寻找多种能够综合反映和解决心衰证候本质的定位、定性、定量的综合实验指标, 辅佐中医四诊辨证, 成为当前中医辨证分型客观化亟待解决的问题。

近年来系统生物学以复杂性科学的蓬勃发展, 为现代医学模式的拓展和中医药学研究提供了可能的新思路, 而具有系统论的代谢组学方法很可能给予证候本质研究一个现实可行的途径。代谢组学作为系统生物学研究中一种重要的技术手段, 与中医辨证方法有一个共同点—强调整体观, 即挖掘机体内在的整体代谢规律, 故可以把代谢组的理论、方法和技术作为研究中医证本质的出发点和切入点。因此, 引入代谢组学技术, 结合心脏超声学等方法, 通过研究心衰不同证型间内源性代谢物的内在变化规律及其与心功能、心室重构之间的相关性, 建立不同证型与相关客观指标的回归方程, 确定各指标的贡献度, 从而为揭示冠心病心衰不同证型的病理生理基础提供客观依据, 成为当前研究心衰中医证型客观化的主要方法。

参 考 文 献

- [1] 金玫, 邓扬扬. “上工治未病”对心衰防治的指导意义[J]. 北京中医药, 2008, 6(27): 406-407.
- [2] 程康安, 吴宁. 中国部分地区 1980、1990、2000 年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管杂志, 2002, 30(8): 450-454.
- [3] 苗阳, 赵文静, 荆鲁, 等. 中西医结合治疗慢性心力衰竭的回顾性分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(5): 406-409.
- [4] 玛俊波, 牛志红, 贾秀兰. 慢性心力衰竭的中医药治疗进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(2): 197-198.
- [5] 徐强, 张伯礼, 高秀梅. 慢性心力衰竭的中医治疗进展[J]. 天津中医药, 2004, 21(3): 260-262.
- [6] 严萍, 黄飞翔, 林求诚, 等. 脑钠素与充血性心力衰竭中医辨证分型的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(5): 380-381.
- [7] 李健, 何怀阳, 林晓忠. BNP 在心衰中医辨证分型中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(9): 879.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 79-80.
- [9] 张艺英, 李长生. 充血性心力衰竭辨证分型与血浆 BNP、血清 CRP 相关性研究[J]. 山东医药, 2008, 48(13): 53-54.
- [10] 潘光明, 邹旭, 林晓忠, 等. 心力衰竭患者脑钠肽与中医辨证分型相关性的临床研究[J]. 新中医, 2006, 38

- (4): 33-35.
- [11] 朱红俊, 龚少愚, 邹逊, 等. 脑利钠肽与中医证型及 NY-HA 分级的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(4): 385-386.
- [12] 段文慧, 郑思道, 苗阳, 等. 慢性心力衰竭中医证型与心功能关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 511-513.
- [13] 周育平, 胡元会, 吴华芹, 等. 缺血性心力衰竭中医证候与心功能相关性的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(12): 1389-1391.
- [14] 曹雪滨, 胡元会, 王士雯. 充血性心力衰竭辨证分型与血管活性肽的关系[J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(10): 441-442.
- [15] 蒋梅先, 彭鹏, 唐静芬, 等. “心肾同病”等病机与充血性心力衰竭循环激素的关系[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(1): 27-29.
- [16] 周杰, 高晓玲, 张宝州, 等. 充血性心力衰竭中医辨证分型与心功能参数及甲状腺激素相关性的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 872-875.
- [17] 贺泽龙, 郭振球. 充血性心力衰竭中医证型的临床回顾性调查研究[J]. 湖南中医学院学报, 2003, 23(5): 33-36.
- [18] 姚雷. 充血性心力衰竭辨证分型与心脏彩超、血浆 BNP 的相关性及药物干预的临床研究[D]. 山东: 山东中医药大学, 2002.
- [19] 吴文金, 陆蔚. 心率变异性与心衰中医证型的关系研究[J]. 山西中医, 2008, 24(8): 35-37.
- [20] 杜柏, 商秀洋, 胡元会, 等. 冠心病心力衰竭患者中医证型与心率变异性、醛固酮及心功能关系的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(8): 906-908.
- [21] 谢慧文, 张伟. 慢性心力衰竭中医辨证分型与 ACE 基因多态性相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(1): 8-10.
- [22] 薛飞飞, 陈家旭. 对“微观辨证”的思考与展望[J]. 中医杂志, 2007, 48(2): 104-106.
- [23] 郭蕾, 王永炎. 论中医证候中的复杂现象及相应的研究思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(2): 3-6.
- (收稿: 2012-03-29 修回: 2012-12-12)

全国中西医结合生殖系统炎症性疾病专题学术研讨会征文通知

第八届全国中西医结合妇产科学术第二次会议(中西医结合生殖系统炎症性疾病专题学术研讨会暨中西医结合生殖系统炎症性疾病研究进展学习班)将于 2013 年 8 月 24—25 日在贵州省贵阳市举行。本次会议将就生殖系统炎症性疾病研究进展展开学术研讨, 相关专家就热点问题将进行深入分析和精彩辩论, 引发对生殖系统炎症性疾病临床及相关研究的思考和讨论。诚挚邀请各位妇产科同道踊跃投稿并参加会议。现将征文有关事项通知如下。

征文主题 中西医结合生殖系统炎症性疾病研究进展。

征文要求 未公开发表的论文, 以论文摘要形式投稿, 摘要应包括题目、作者、工作单位及地址、邮编、目的、方法、结果及结论, 字数 800~1 200 字, 不含图表。所有投稿请自留副本, 投稿无论是否采用, 一律恕不退稿。

投稿方式 会议将采用网上投稿方式, 投稿信箱: Dr.wangling@vip.163.com, 邮件主题请注明会议投稿。大会收到投稿后, 将回复邮件确认。会议录用的稿件将由中国中西医结合学会妇产科专业委员会寄送正式通知。为方便反馈信息, 请在稿件最后写清联系地址、电子信箱和联系电话。

截稿日期 2013 年 6 月 30 日。

联系人 王凌, Tel: 18221815182, E-mail: Dr.wangling@vip.163.com; 龚平, Tel: 13641645737。