

活血利水法对左心室射血分数正常心力衰竭患者 心功能及血清 NT-proBNP 水平的影响

邹国良¹ 仲维莉² 隋艳波¹ 金娟¹ 刘莉¹

摘要 **目的** 探讨活血利水法对左心室射血分数正常心力衰竭(heart failure with normal ejection fraction, HFNEF)患者心功能及血清 N 末端脑利钠肽原(NT-proBNP)水平的影响。**方法** 将 64 例 HFNEF 患者随机分为对照组和治疗组,各 32 例。对照组行常规西药治疗,治疗组在西药治疗基础上加服活血利水中药方剂。观察两组患者治疗前后中医证候变化、舒张早期二尖瓣血流峰速度/舒张早期二尖瓣舒张速度(E/E')及血清 NT-proBNP 含量的变化。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗后中医证候、E/E'均明显改善,血清 NT-proBNP 值均减小,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组中医证候改善明显,E/E'、NT-proBNP 明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 活血利水法联合西药治疗 HFNEF 疗效确切,可改善 HFNEF 患者心脏舒张功能,降低血清 NT-proBNP 水平。

关键词 活血利水法;左心室射血分数正常心力衰竭;N 末端脑利钠肽原

Effect of Blood Activating Water Relieving Method on Heart Functions and Serum Levels of NT-proBNP in Patients with Heart Failure with Normal Ejection Fraction ZOU Guo-liang¹, ZHONG Wei-li², SUI Yan-bo¹, JIN Juan¹, and LIU Li¹ 1 Department of Cardiovascular Disease, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin (150040), China; 2 Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin (150040), China

ABSTRACT **Objective** To study the effect of blood activating water relieving method (BAWRM) on heart functions and serum levels of NT-proBNP in patients with heart failure with normal ejection fraction (HFNEF). **Methods** Sixty-four HFNEF patients were admitted to our hospital during January 2011 to June 2012. They were randomly assigned to the treatment group (32 cases) and the control group (32 cases). Patients in the control group received routine Western medical treatment, while those in the treatment group additionally took Chinese medical recipes for activating blood circulation and relieving water retention. Changes of Chinese medical syndromes, E/E', serum NT-proBNP contents were observed between the two groups. **Results** Compared with before treatment, their Chinese medical syndromes and E/E' were significantly improved, and serum NT-proBNP contents decreased in the two groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, Chinese medical syndromes, E/E', serum NT-proBNP contents obviously decreased in the treatment group, showing statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** BAWRM was an effective way to improve the diastolic function of HFNEF patients and lower the serum level of NT-proBNP with confirmative efficacy.

KEYWORDS blood activating water relieving method; heart failure with normal ejection fraction; N-terminal brain natriuretic peptide

左心室射血分数正常心力衰竭(heart failure with normal ejection fraction, HFNEF)是指一组以具有心力衰竭的症状和体征、左心室射血分数(left

ventricular ejection fraction, LVEF)正常而舒张功能异常为特征的临床综合征^[1]。流行病学研究表明, HFNEF 在全部心力衰竭中所占比例超过 50%,且每年以 1%递增^[1,2]。而目前大规模的临床试验都是选取射血分数降低的心力衰竭患者作为研究对象, HFNEF 患者则被排除在外,尚缺乏关于 HFNEF 的大规模临床试验用于指导治疗。HFNEF 对常规药物治疗的反应较差^[3,4],笔者在临床工作中发现以“活血利水”为治则的中药方剂对改善 HFNEF 临床症状效果良好,现报告如下。

基金项目:黑龙江省科技攻关计划课题(No.GC09C404)

作者单位:1.黑龙江中医药大学附属第一医院心血管科(哈尔滨 150040); 2.黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌科(哈尔滨 150040)

通讯作者:刘莉, Tel: 15945691850; E-mail: zougouliang198118

@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 02. 0146

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《2007 ESC 心力衰竭和超声协会对诊断左室射血分数正常心力衰竭的共识》^[1]中关于 HFNEF 的诊断标准:(1)有典型的心衰的症状和体征;(2) LVEF 正常(>50%);(3)超声心动图提示 $E/E' > 15$ 。中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中阳气虚乏,血瘀水停证标准。主症:胸闷、夜间喘促,咳嗽,坐起后缓解,畏寒肢冷。次症:尿少,面色晦暗。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合上述 HFNEF 的西医诊断标准及中医辨证分型标准者;年龄 18~75 岁;自愿接受临床观察的患者并签署知情同意书。排除标准:急性心肌梗死或伴有心源性休克、致命性心律失常;合并未控制的感染、严重的电解质紊乱,严重的肝、肾功能不全;超声心动图检查提示心瓣膜疾病、心包疾病、肥厚型心肌病、限制性心肌病等。

3 一般资料 64 例均为 2011 年 1 月—2012 年 6 月黑龙江中医药大学附属第一医院心内一科的符合纳入标准的患者。采用随机数字表法分为对照组和治疗组。对照组 32 例,其中男性 18 例,女性 14 例,平均年龄(61.4 ± 10.3)岁,病程 1~12 年,平均(8.92 ± 2.65)年,LVEF 为(53 ± 5)%;治疗组 32 例,其中男性 19 例,女性 13 例,平均年龄(62.6 ± 9.8)岁,病程 2~12 年,平均(9.31 ± 2.18)年,LVEF 为(51 ± 6)%。两组患者平均年龄、性别、平均病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者随访 0.5 年均无脱落。

4 治疗方法 两组均采用控制饮食、钙离子拮抗剂或血管紧张素转换酶抑制剂或 β 受体阻滞剂降压、格华止或胰岛素降糖、阿托伐他汀降脂、硝酸异山梨酯改善心肌供血、磷酸肌酸钠营养心肌等针对 HFNEF 基础疾病及诱因的基础治疗。治疗组另给予活血利水中药方丹葶利水方(丹参 20 g 川芎 15 g 赤芍 10 g 三七 10 g 大腹皮 15 g 葶苈子 20 g 五加皮 10 g 党参 20 g 白术 20 g 桂枝 10 g 甘草 10 g 组成,每日 1 剂,水煎 300 mL,分早、晚 2 次,每次 150 mL,空腹温服)。两组疗程均为 15 天。治疗期间停用其他治疗 HFNEF 中药。

5 观察指标及方法 观察两组治疗前后胸闷、夜间喘促、咳嗽等主症及畏寒肢冷、乏力等次症的变化,其中 1 项主症积 2 分,1 项次症积 1 分。超声心动图检测舒张早期二尖瓣血流峰速度(E)、舒张早期二尖瓣舒张速度(E'),计算 E/E' 。采用电化学发光双抗体

免疫夹心法检测血清 N 末端脑利钠肽原(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP)。

6 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中中医证候疗效判定标准。显效:证候积分减少 >70%;有效:证候积分减少 30%~70%;无效:证候积分减少 <30%;加重:积分超过治疗前的积分。

7 统计学方法 数据采用 SPSS 16.0 统计软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料用百分比表示,两样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 两组治疗前后中医证候疗效比较 治疗组显效 18 例(56.3%),有效 10 例(31.2%),无效 4 例(12.5%),总有效率 87.5%;对照组依次为 14 例(43.8%)、8 例(25.0%)、10 例(31.2%),总有效率 68.8%。治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 两组治疗前后 E/E' 及血清 NT-proBNP 比较(表 1) 与治疗前比较,两组患者治疗后超声心动图提示 E/E' 均有所改善,治疗组优于对照组(均 $P < 0.05$);血清 NT-proBNP 均有所下降,治疗组血清 NT-proBNP 下降幅度大于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 E/E' 及血清 NT-proBNP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E/E'	NT-proBNP (pg/mL)
治疗	32	治疗前	19.7 ± 5.6	624.86 ± 82.71
		治疗后	$11.4 \pm 2.4^{* \Delta}$	$210.43 \pm 36.81^{* \Delta}$
对照	32	治疗前	19.9 ± 4.3	637.69 ± 81.52
		治疗后	$14.8 \pm 1.7^{*}$	$392.68 \pm 42.11^{*}$

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

3 两组不良反应比较 治疗组有 3 例患者出现大便质稀,大便次数增多,但 1~2 日后即恢复正常,且患者能够耐受。治疗前后两组患者肝、肾功能,血常规均无明显异常。

讨论

CHF 属中医学“心悸”、“胸痹”、“喘症”等范畴,近代医家已有详细论述^[6,7]。CHF 病机以心气阳虚为主,属本虚标实,突出表现为心悸、胸闷、气短,动则尤甚,因此 CHF 的治则应以益气温阳为主,兼以活血利水。但关于 HFNEF 的论述较少。HFNEF 与 CHF 病机及症状存在差别^[7,8]。根据 HFNEF 的症状,笔者认为 HFNEF 突出表现为夜间喘促,咳嗽,咯痰,坐起后缓解,而活动后期气促则少见,这是明显区别于 CHF 的

症状,故笔者认为 HFNEF 的病机是水饮、瘀血为标实,心气阳虚为本虚。水为阴邪,赖阳气化之,今阳虚不能化水,水邪内停,上凌于心肺,故见夜间喘促,咳嗽,咯痰,坐起后缓解。心主血脉,心之气阳不足,心血瘀阻,血不利则为水,更加重水饮内停,因此 HFNEF 的治则应以活血利水为主,兼以益气温阳。本研究采用丹参、川芎、赤芍、三七活血化瘀,大腹皮、葶苈子、五加皮以利水,党参、白术补养心气,桂枝温阳化气,共奏活血利水、益气温阳之效。

《2007 ESC 心力衰竭和超声协会对诊断左心室射血分数正常心力衰竭的共识》^[2] 中认为 $E/E' > 15$ 是诊断 HFNEF 的证据。因此本研究采用 E/E' 作为观察心脏舒张功能改善的预测指标。经本研究证实,在常规治疗的基础上,加服活血利水中药方剂, E/E' 比值较对照组明显减小,说明活血利水中药方剂可明显改善 HFNEF 患者心脏的舒张功能。其机制可能与活血利水中药方剂能够减轻左室舒张末期压力相关。

NT-proBNP 是一个含有 76 个氨基酸残基的肽段,当心室壁张力增加时主要由心室心肌细胞合成分泌,是脑利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 基因翻译加工为成熟 BNP 过程中得到的无生物学活性的产物^[9]。左室舒张功能受损的最初表现几乎均为不完全弛缓或主动弛缓减慢,导致舒张期压力的升高,出现左室顺应性不良,在左室容量正常时出现左室舒张末压升高,且在左室容量轻度增加时则会出现左室舒张末压明显增高,而左室舒张末压的升高则刺激左心室心肌细胞合成分泌 NT-proBNP。NT-proBNP 是左心室舒张末压升高的独立预测因子,与左心室血流动力学应力及左心室舒张末压的升高程度有良好的相关性^[1,10,11]。本研究中,活血利水方剂可以减少 HFNEF 患者血清 NT-proBNP 浓度,其机制可能与活血利水方剂减轻左室舒张末期压力继而减少刺激左心室心肌细胞分泌 NT-proBNP 相关,说明活血利水法是改善 HFNEF 患者心脏舒张功能的一个有效治法。

目前 HFNEF 尚无统一的辨证分型标准,现代医家多根据个人经验进行辨证分型及治疗,治则主要有益气、温阳、养阴、活血、利水、化痰等,但活血法贯穿其中,如杨兰等^[12] 以化痰祛瘀方治疗 HFNEF 51 例,总有效率为 90.16%;牛天福等^[13] 应用八味通络颗粒治疗 HFNEF 患者 30 例,可见明显改善 HFNEF 患者心室舒张早期充盈速度最大值与舒张晚期充盈速度最大值的比值,其药物组成主要为水蛭、地龙、川芎、红花等活血化瘀中药。但由于缺乏统一的辨证分型标准,多数研究仅停留在少数病例的临床观察上,缺少对药物药理作用

机制等更深层次的探讨,所以许多成果难以被推广。因此,从循证医学角度对 HFNEF 的中医辨证分型及治疗进行合理的科研设计和多中心临床研究,是现代中医学亟待解决的问题。

参 考 文 献

- [1] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 [J]. Eur Heart J, 2008, 29(19): 2388-2442.
- [2] Kindermann M. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2007, 28(21): 2686-2687.
- [3] Aziz F, Tk LA, Enweluzo C, et al. Diastolic heart failure: a concise review [J]. J Clin Med Res, 2013, 5(5): 327-334.
- [4] Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it "Ok" to discontinue [J]. Curr Cardiol Rev, 2012, 8(1): 77-84.
- [5] 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: 121-122.
- [6] 张麟童. 益心调脉片治疗冠心病慢性充血性心力衰竭 30 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(10): 1106-1107.
- [7] 刘莉, 邹国良, 索传涛. 利心 I 号对 CHF 大鼠血流动力学、心肌细胞 ICQM-1 基因蛋白表达的影响 [J]. 心脏杂志, 2007, 19(2): 166-169.
- [8] 黄肇轩, 董辉, 饶磊, 等. 芪苈强心胶囊治疗舒张性心力衰竭的疗效及机制 [J]. 吉林医学, 2013, 34(22): 4469-4470.
- [9] Curiati MN, Silvestre OM, Pires LJ, et al. Agreement of BNP and NT-proBNP and the influence of clinical and laboratory variables [J]. Einstein (Sao Paulo), 2013, 11(3): 273-277.
- [10] Duan HY, Wu XS, Han ZH, et al. Factors influencing recovery of left ventricular structure in patients with chronic heart failure [J]. Chin Med J, 2011, 124(18): 2868-2873.
- [11] Terata M, Nakai K, Fukushima A, et al. Detection of peripartum myocardial burden by vector-projected 187 channel electrocardiography and serum NT-proBNP [J]. Int Heart J, 2013, 54(3): 140-145.
- [12] 杨兰, 刘宁, 姚福梅, 等. 化痰祛瘀方对冠心病舒张性心力衰竭患者 BNP 影响的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(6): 1163-1164.
- [13] 牛天福, 刘朋云, 李娟, 等. 八味通络颗粒治疗舒张性心力衰竭 30 例临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(1): 1-2.

(收稿: 2013-01-31 修回: 2013-10-28)