

附子汤对慢性心力衰竭患者心功能及血浆 NT-pro-BNP 的影响

侯晓亮, 洪健康, 肖雪云, 蔡慧颜, 张雪莲

佛山市中医院三水医院内二科, 广东 佛山 528100

[摘要] 目的: 观察附子汤对慢性心力衰竭患者心功能及血浆氨基末端 B 型尿钠肽前体 (NT-pro-BNP) 的影响, 探索附子汤治疗慢性心力衰竭的机理。方法: 选择 2009 年 1~6 月在本院住院患者中符合慢性心力衰竭诊断标准, 心功能 II~IV 级 (NYHA 分级) 的患者 80 例, 随机分为对照组和治疗组各 40 例。2 组均常规使用强心、利尿、血管紧张素受体抑制剂 (ARB)、 β 受体拮抗剂等药物治疗; 治疗组加用附子汤。疗程为 1 月。观察临床疗效及治疗前后左心室射血分数 (LVEF)、血浆 NT-pro-BNP。结果: 总有效率治疗组为 90.0%, 对照组为 72.5%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后 LVEF 与治疗前比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后比较, 差异也有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组治疗后 NT-pro-BNP 与治疗前比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后比较, 差异也有显著性意义 ($P < 0.05$)。结论: 附子汤对于慢性心力衰竭患者有确切、安全的疗效, 可以有效改善左室收缩功能, 显著降低血浆 NT-pro-BNP 的含量, 其作用机制可能是通过调节神经体液免疫, 从而有效地治疗慢性心力衰竭。

[关键词] 慢性心力衰竭 (CHF); 附子汤; 氨基末端 B 型尿钠肽前体 (NT-pro-BNP); 左心室射血分数 (LVEF)

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

[文章编号] 0256-7415 (2013) 12-0032-03

慢性心力衰竭 (CHF) 是一种以左心室功能不全、神经内分泌激活和外周血流分布异常为特征的复杂的临床综合征。血浆 B 型尿钠肽 (BNP) 是在血容量增加和压力超载下, 主要由心室分泌的一种神经激素, 包括 BNP 和氨基末端 B 型尿钠肽前体 (N-terminal pro-BNP, NT-pro-BNP)。研究表明, CHF 患者血浆 BNP 浓度可迅速升高^[1]。近年来, 临床已将 BNP 与 NT-pro-BNP 作为心血管疾病的辅助诊断指标, 并已纳入美国心脏病学院/美国心脏协会新的心力衰竭诊断指南及诊断准则^[2]。NT-pro-BNP 检测的分析前影响因素比 BNP 少, 是一个比 BNP 更适合于临床辅助诊断心力衰竭的血清学指标^[3]。本研究对 CHF 患者在常规治疗基础上联合使用附子汤, 以观察附子汤对心功能及 NT-pro-BNP 的影响, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 观察病例符合《实用内科学》^[4] 诊断标准, 心功能 II~IV 级 (NYHA 分级), 共入选 80 例。排除急性心肌梗死、急性肺感染、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能不全、慢性肝病、风湿性心脏病。

1.2 一般资料 本研究观察的 80 例 CHF 患者, 均为 2009 年 1~6 月佛山市中医院三水医院内科住院患者, 随机分为对照组与治疗组各 40 例。对照组男 18 例, 女 22 例; 平均年龄 (66.7 ± 17.5) 岁; 冠心病 19 例 (其中陈旧性心肌梗死 12 例), 风湿性心脏病 3 例, 高血压性心脏病 11 例, 肺源性心脏病 4 例, 原发性扩张性心肌病 3 例; 平均病程 4.1 年; 心功能分级: II 级 17 例, III 级 16 例, IV 级 7 例。治疗组男 19 例, 女 21 例; 年龄 (65.5 ± 18.6) 岁; 冠心病 18 例 (其中陈旧性心肌梗死 12 例), 风湿性心脏病 4 例,

[收稿日期] 2013-05-26

[基金项目] 佛山市卫生局科研课题 (编号: 2009310)

[作者简介] 侯晓亮 (1974-), 男, 副主任中医师, 研究方向: 心血管内科。

高血压性心脏病 10 例, 肺源性心脏病 4 例, 原发性扩张性心肌病 4 例; 平均病程 3.8 年; II 级 15 例, III 级 17 例, IV 级 8 例。2 组性别、年龄、基础疾病、病程、心功能分级等经统计学处理, 差异均无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予西医常规治疗, 卧床休息, 持续低流量给氧, 血管紧张素受体抑制剂(ARB), β 受体拮抗剂, 利尿剂, 地高辛, 纠正电解质紊乱, 治疗原发病, 对症支持等综合措施。

2.2 治疗组 西医常规治疗同对照组, 另外加服附子汤。处方: 炮附子、茯苓、白芍各 15g, 人参 10g, 白术 20g。煎煮方法: 上 5 味药置于东华 DH-1 自动煎药机制备, 用水浸泡 20~30min, 水量一般以浸过药面 3~5cm 为宜。然后以武火煮至沸腾后, 改文火煎煮约 30min。每天 1 剂, 煎煮 1 次, 每次煎得量 100~150mL, 晚上服 1 次。

疗程 1 月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗前后询问或观察患者的症状与体征, 划分轻重标准依据卫生部 1993 年发布的《中药新药临床研究指导原则》^[5]。治疗前后分别做心脏超声检查, 采用日本日立 EUB--5500 彩色多普勒超声心动图机, 测量左心室射血分数(LVEF)。NT-pro-BNP 检测: 全部受试者于参加实验第 1 天及 1 月实验完毕后, 均于卧位休息 20min 后经肘静脉抽血 3mL(无抗凝剂), 采用美国罗氏公司的诊断试剂盒, 运用电化学发光法(ECLIA)在 Roche Elecsys 2010 上测定。所有检测严格按照试剂盒说明书所列的步骤执行, 由专人操作。

3.2 统计学方法 所有的统计分析用 SPSS13.0 软件处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5] 相关标准。疗效指数: [(治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分] $\times 100\%$ 。临床控制: 疗效指数 $\geq 80\%$; 显效: $56\% \leq$ 疗效指数 $< 80\%$; 有效: $11\% \leq$ 疗效指数 $< 56\%$; 无效(包括死亡): $< 11\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。总有效率治疗组为 90.0%, 对照组为 72.5%, 2 组比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	40	7	12	10	11	72.5
治疗组	40	13	16	7	4	90.0 ^①

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后 LVEF 比较 见表 2。2 组治疗后 LVEF 与治疗前比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$); 2 组治疗后比较, 差异也有显著性意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 LVEF 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LVEF
对照组	40	治疗前	37.3 \pm 13.52
		治疗后	55.3 \pm 13.31 ^①
治疗组	40	治疗前	36.5 \pm 15.55
		治疗后	62.5 \pm 16.15 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后 NT-pro-BNP 含量比较 见表 3。2 组治疗后 NT-pro-BNP 与治疗前比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$); 2 组治疗后比较, 差异也有显著性意义($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后 NT-pro-BNP 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	NT-pro-BNP
对照组	40	治疗前	11 870.73 \pm 5 490.32
		治疗后	3 476.57 \pm 1 260.55 ^①
治疗组	40	治疗前	12 265.31 \pm 6 081.15
		治疗后	1 388.12 \pm 1 078.43 ^②

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

CHF 是一种复杂的临床症状群, 为各种心脏病的严重阶段。初始的心肌损害、心肌应力增加以及神经内分泌激活等均可引起心肌肥厚和心室腔扩张, 即心室再塑或心室重构, 继以舒张功能障碍, 逐渐发展成为 CHF。治疗不仅应纠正血流动力学紊乱, 还应干预神经内分泌作用, 从而减轻心肌损害, 延缓进展并提高患者存活率。附子汤始见于《伤寒论·辨少阴病脉证并治》: “附子二枚(炮, 去皮, 破八片), 茯苓三两, 人参二两, 白术四两, 芍药三两。”阳虚弱而阴气盛就是仲景对于《伤寒论》附子汤证病因病机的基本论述, 大多数医家认为附子汤为正治伤寒之

法,少阴固本御邪之剂。本方重用附子为君药,取其浮而不沉,走而不守,通行十二经,外则达皮毛而除表寒,里则达下元而温痼冷,彻内彻外。其所含去甲乌药碱能兴奋心脏和血管的肾上腺素能 β -受体,对抗缓慢型心律失常,即通过强心升压,改善微循环,起到温阳散寒作用^[6]。臣以人参,其味甘,微苦,性微温,入肺、脾、心、肾经,取其“补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸……”(《神农本草经》),“能回阳气于垂绝,却虚邪于俄顷”(《本草经疏》)。人参主要有效成分人参皂甙对各种因素造成的心肌损伤均呈现出良好的保护作用,且能增强机体对各种有害刺激的反应能力,加强机体适应性^[6]。医家有云,附得参回阳无燥烈伤阴,参得附则补气兼温养,二药相须配伍温而且补,是故大补元气,相得益彰。白术味甘苦,性温,入脾、胃经,取白术培太阴之土以助火,土旺则“水精四布,五经并行”。白术挥发油类主要成分苍术酮、苍术醇等能促进胃肠蠕动,增加水及电解质的排泄。茯苓其味甘淡,性平无毒,入心、脾、肺、胃经,利水渗湿,健脾和胃,宁心安神,用以利少阴之水。现代药理研究表明,茯苓素是利尿消肿的主要成分,能激活细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,而ATP酶与利尿有关;茯苓的水提取物、乙醇提取物、乙醚提取物均能使心肌收缩力增强,心率增快^[6]。白术、茯苓二药合用,健脾燥湿之功效更著,善治水气,且助人参补中培土,协附子利水消阴,以为佐药。白芍其味苦酸,性微寒,归肝、脾经,可敛阴和营血,兼制附子之辛燥,达到刚柔相济之目的。现代药理研究表明,白芍含有白芍总苷、安息香酸、天冬碱等成分。在临床上,白芍总苷可能通过降温作用和直接改善细胞呼吸功能而提高小鼠的耐缺氧能力,具有收缩血管和降低外周阻力的作用^[6]。现代药理研究提示附子汤扩张血管,对心肌营养血流量有显著增加作用,可有效地改善心肌血液供应,对抗心肌缺血;提示附子汤能够抑制血小板凝集及血栓形成^[7]。附子汤还具有一定的镇痛、抗炎作用^[8]。

本研究对比观察CHF患者80例,其中40例单纯使用常规疗法,另外40例除常规治疗外加用附子汤,临床疗效结果显示,附子汤可以显著改善CHF患者的临床症状及体征,并有效地提高其生活质量,

减轻患者痛苦。超声心动图结果显示,附子汤可以明显提高LVEF,增强心肌收缩功能,从而增加心排量,减轻心脏前、后负荷,缩小心室腔,从而改善心功能。实验室检查结果表明,附子汤在降低NT-pro-BNP方面明显优于对照组($P < 0.05$)。故笔者推测其治疗作用机制可能为:附子汤通过抑制过度激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS),使异常的心、肺、血管压力感受器功能正常化或加强其作用,而降低交感神经系统和RASS的活性,血管紧张素和醛固酮生成减少,降低心室壁的张力负荷,改善某些组织低灌注的发生,降低肺水肿、肺毛细血管通透性及肺静脉压,扩张冠状动脉,增加冠脉血量,降低心肌耗氧量,调节神经内分泌。附子汤在治疗CHF上安全有效,很有应用前景,在常规治疗药物的基础上加用附子汤,其效果更佳,值得在临床上进一步探索和推广应用。

[参考文献]

- [1] 赵雪燕,杨跃进. B型利钠肽临床应用的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(8): 590-593.
- [2] Tang WH, Francis GS, Morrow DA, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure [J]. Circulation, 2007, 116(5): 99-109.
- [3] 戴雯,李艳,苏汉文. 标本类型及存放时间对心衰患者BNP和NT-proBNP检测结果的影响[J]. 微循环学杂志, 2010, 20(2): 37-38.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 1244.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第1辑[S]. 1993.
- [6] 马清均,王淑玲. 临床实用中药学[M]. 南昌:江西科学技术出版社, 2002: 701, 318, 821.
- [7] 韩涛. 附子汤对心血管药理作用的研究[J]. 山东中医学院学报, 1992, 16(5): 33.
- [8] 李睿明,王明亮,雷朝霞,等. 附子汤合芍药甘草汤镇痛抗炎作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(10): 899.

(编辑: 骆欢欢)