

生脉真武救心汤对心衰患者氧化应激状态影响的研究

谢健燕

台山市中医院内二科, 广东 台山 529200

[摘要] 目的: 观察生脉真武救心汤对心力衰竭患者氧化应激状态的影响。方法: 采用随机平行对照方法纳入 98 例心衰患者为研究对象, 随机分为 2 组各 49 例。对照组予以常规西医治疗, 观察组在对照组治疗方案的基础上予以生脉真武救心汤治疗。以治疗 8 周为 1 个疗程, 均持续治疗 1 个疗程。比较 2 组中医证候疗效, 观察治疗前后天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH)、羟丁酸脱氢酶 (HDBH) 水平, 并分析氧化应激指标谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平。结果: 总有效率观察组 91.84%, 对照组 75.51%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组 AST、CK、CK-MB、LDH、HDBH、MDA 水平均低于治疗前, GSH-Px、CAT、SOD 水平高于治疗前, 前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组间 AST、CK、CK-MB、LDH、HDBH、MDA、GSH-Px、CAT、SOD 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 生脉真武救心汤治疗心衰疗效显著, 能有效降低心肌酶谱水平, 改善氧化应激状态。

[关键词] 心力衰竭; 氧化应激; 生脉真武救心汤; 肌酸激酶同工酶 (CK-MB); 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px); 过氧化氢酶 (CAT); 超氧化物歧化酶 (SOD); 丙二醛 (MDA)

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 05-0119-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.035

Study on the Effect of Shengmai Zhenwu Jiuxin Tang on Oxidative Stress Status in Patients with Heart Failure

XIE Jianyan

Abstract: Objective: To observe the effect of Shengmai Zhenwu Jiuxin tang on oxidative stress status in patients with heart failure. Methods: A total of 98 cases of patients with heart failure were enrolled as the study subjects according to the random parallel control method, and were randomly divided into two groups, 49 cases in each group. The control group was given the routine western medicine for treatment, and the observation group was additionally given Shengmai Zhenwu Jiuxin tang based on the treatment of the control group. The two groups continuously received the treatment for one week, eight weeks being a course. The curative effect of the Chinese medicine syndrome in the two groups was compared. The levels of aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), hydroxybutyrate dehydrogenase (HBDH) before and after treatment were observed and the oxidative stress indexes including the levels of glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (GAT), superoxide dismutase (SOD) and Malonic dialdehyde (MDA) were analyzed. Results: The total effective rate was 91.84% in the observation group and 75.51% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, CK, CK-MB, LDH, HDBH and MDA in the observation group were decreased when compared with those before treatment, and the levels of GSH-Px, CAT and SOD were increased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). Compared with the levels of AST, CK, CK-MB, LDH, HDBH, MDA, GSH-Px, CAT and SOD between the two groups, differences being significant ($P < 0.05$). Conclusion: The therapy of Shengmai Zhenwu Jiuxin tang for heart failure has significant curative effect, which can effectively decrease the level of myocardial enzymes and improve the oxidative stress status.

Keywords: Heart failure; Oxidative stress; Shengmai Zhenwu Jiuxin tang; Creatine kinase muscle-brain (CK-MB); Glutathione peroxidase (GSH-Px); Catalase (CAT); Superoxide dismutase (SOD); Malonic dialdehyde (MDA)

[收稿日期] 2018-09-05

[作者简介] 谢健燕 (1978-), 女, 副主任中医师, 主要从事心血管病临床工作。

心力衰竭(简称心衰)为临床常见多发疾病,是诸多心血管疾患的终末状态,流行病学调查发现,其发病率呈逐年增长趋势,5年存活率与恶性肿瘤相仿^[1]。西医治疗以醛固酮受体拮抗剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂、强心剂等为主,虽能获得一定疗效,但副作用明显,易引起肝肾功能损害、心律失常、洋地黄类药物中毒等毒副作用,甚至会诱发患者死亡,其临床应用受限^[2]。中医学认为,本病属“水肿”“心悸”等范畴,病机以心肾气虚为本,以瘀血、痰阻、水停为标,治疗上以固护阳气、活血化瘀利水为法则。生脉真武救心汤为经方化裁,属经典名方,效能温肾助阳,活血化瘀,在本病治疗中具有重要作用^[3]。本研究旨在探讨生脉真武救心汤对心衰患者氧化应激状态的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 (1)诊断标准:参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2014)》^[4],伴阵发性夜间呼吸困难或端坐呼吸、颈静脉怒张、肺部啰音、第三心音奔马律、静水压增高 >16 cm H₂O、肝颈回流征阳性或循环时间 >25 s,或伴踝部水肿、胸腔积液、肝肿大、咳嗽等;(2)辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5],辨为心肾阳虚、水瘀互结型:①主症:心悸气喘,面肢水肿;②次症:面色无华,畏寒肢冷,腰膝酸软,口唇青紫,疲倦乏力;③舌脉:舌淡胖或舌质暗红,或有瘀斑瘀点,脉沉弱,或促涩,或结代。符合上述全部主症兼有舌脉及任何2项次症即可诊断。

1.2 纳入标准 ①符合上述诊断及辨证标准;②心功能分级(NYHA)为Ⅱ、Ⅲ级者;③慢性心衰,年龄 ≥ 35 岁;④对本研究知情且签署同意书;⑤获得本院医学伦理委员会批准。

1.3 排除标准 急性慢性心衰合并脑血管、肝、肾、肺和造血系统等严重原发性疾病及精神病、行为障碍者,如感染性脑病、高血压脑病、肝肾功能衰竭、支气管扩张、肺栓塞、动脉夹层等;过敏体质或对本方药物成分过敏者;合并其他可能引起类似心衰症状的疾病,如下肢静脉血栓形成、慢性阻塞性肺病等;近半年有脑卒中病史、急慢性感染、重大创伤等;参加本研究前6个月内接受冠状动脉旁路搭桥术或经皮冠状动脉介入术治疗者,或近1个月内接受其他药物治疗者;哺乳或妊娠期女性。

1.4 一般资料 采用随机平行对照方法纳入2015年2月—2018年2月于本院治疗的98例心衰患者为研究对象,按照抽签随机方法分为2组各49例。观察组男28例,女21例;平均年龄(57.85 ± 6.34)岁;平均病程(6.45 ± 3.20)年;心功能分级Ⅱ级27例,Ⅲ级22例;发病部位左心衰竭29例,右心衰竭20例;Lee氏心衰计分轻度16例,中度19例,重度14例;原发病冠心病16例,高血压18例,扩张型心肌病12例,其他3例。对照组男23例,女26例;平均年龄(56.89 ± 7.02)岁;平均病程(6.72 ± 2.89)年;心功能分级Ⅱ级25例,Ⅲ级24例;发病部位左心衰竭26例,右心衰竭23例;Lee氏心衰计

分轻度17例,中度19例,重度13例;原发病冠心病18例,高血压19例,扩张型心肌病9例,其他3例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 治疗方法

所有患者均给予基础治疗,主要包括适度卧床休息、限制钠盐及水分摄入、适度运动、氧疗与通气支持、积极控制血压及感染等。

2.1 对照组 在基础治疗的基础上行常规西医治疗,①常规使用 β -受体阻滞剂,酒石酸美托洛尔片(石家庄以岭药业,国药准字H20065355,每片25 mg),每次12.5 mg,每天2次,口服;②常规使用血管紧张素转换酶抑制剂,盐酸贝那普利片(北京诺华制药,国药准字H20000292,每片5 mg),每次10 mg,每天1次,口服;③常规使用利尿剂,呋塞米片(上海朝晖药业,国药准字H31021074,每片20 mg),每次20 mg,每天1次,口服;④强心苷类药物,地高辛片(杭州赛诺菲制药,国药准字H33021738,每片0.25 mg),每次0.125 mg,每天1次,口服;⑤醛固酮受体拮抗剂螺内酯片(上海信谊药厂,国药准字H31021273,每片20 mg),每次20 mg,每天1次,口服;⑥咳嗽无法耐受者,使用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,氯沙坦钾片(浙江华海药业,国药准字H20070264,每片50 mg),每次50 mg,每天1次,口服;⑦伴严重水肿者,呋塞米注射液(湖北天药药业股份有限公司,国药准字H42020034,每支2 mL:20 mg),每次20 mg,每天1次,静脉注射;⑧心衰严重者,西地兰(上海朝晖药业,国药准字H31021070,0.4 mg/2 mL),每次0.2 mg,加入生理盐水20 mL中,每天1次,静脉注射。

从患者自身耐受情况、病情、有无禁忌症等方面考虑调整用药。治疗8周为1疗程,持续治疗1疗程。

2.2 观察组 在对照组治疗方案的基础上予以生脉真武救心汤治疗。处方:茯苓30 g,丹参、党参各20 g,白术、赤芍、麦冬各15 g,葶苈子、熟附子、生姜、炙甘草各10 g,五味子5 g(均购自湖北辰美中药饮片有限公司)。每天1剂,取水煎煮2次,共滤出药液约300 mL,分早、晚2次饭后30 min温服,每次150 mL。治疗8周为1个疗程,持续治疗1个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候疗效;②心肌酶谱指标:分别于治疗前后抽取患者清晨空腹外周静脉血6 mL,2500 r/min速度离心5 min后留取血清,分为2份,1份用于测定心肌酶谱指标,另1份用于测定氧化应激指标,均保存于 -80 °C冰箱中待测。采用URIT-8060全自动生化分析仪(常州锐品精密仪器有限公司),以免免疫化学发光法及速率酶学法检测天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、肌酸激酶(Creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、羟丁酸脱氢酶(Hydroxybutyrate dehydrogenase, HDBH)水平,相应试剂盒均购于厦门惠嘉物科技有限公司;③氧化应激指标:采用

UniCel DxI 800 全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司),以分光光度法测定谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(Catalase, CAT),以黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD),以硫代巴比妥酸法检测丙二醛(Malonic dialdehyde, MDA),相应试剂盒均购于北京邦定生物医学公司,严格按照说明书进行操作。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 处理数据,计数资料用百分率(%)表示,组间对比行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 中医证候疗效标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6],疗效指数(n)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。基本痊愈: $n \geq 95\%$; 显效: $70\% \leq n < 95\%$; 有效: $30\% \leq n < 70\%$; 无效: $n < 30\%$ 。

4.2 2组中医证候疗效比较 见表1。总有效率观察组91.84%,对照组75.51%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组中医证候疗效比较

组别	例数	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效	χ^2 值	P值
观察组	49	26(53.06)	12(24.49)	7(14.29)	4(8.16)	45(91.84)	4.781	0.029
对照组	49	20(40.82)	11(22.45)	6(12.24)	12(24.49)	37(75.51)		

4.3 2组心肌酶谱指标比较 见表2。治疗后,观察组AST、CK、CK-MB、LDH、HDBH水平均低于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

4.4 2组氧化应激指标比较 见表3。治疗后,观察组GSH-Px、CAT、SOD水平显著高于治疗前,且高于对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组MDA水平显著低于治疗前及对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组心肌酶谱指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	AST		CK		CK-MB		LDH		HDBH	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	53.21 \pm 6.98	27.62 \pm 4.45 ^①	199.12 \pm 21.10	117.98 \pm 21.74 ^①	43.48 \pm 8.46	20.78 \pm 7.24 ^①	312.15 \pm 56.50	167.10 \pm 40.65 ^①	396.85 \pm 46.54	252.23 \pm 29.48 ^①
对照组	49	52.90 \pm 7.42	39.26 \pm 5.85 ^①	198.87 \pm 21.25	165.20 \pm 21.06 ^①	43.27 \pm 8.49	32.52 \pm 6.82 ^①	311.10 \pm 52.72	224.95 \pm 45.66 ^①	395.87 \pm 46.78	312.50 \pm 38.22 ^①
t值		0.213	11.085	0.058	10.920	0.123	8.262	0.095	6.624	0.104	8.741
P值		0.832	0.000	0.953	0.000	0.903	0.000	0.924	0.000	0.917	0.000

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$

表3 2组氧化应激指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	GSH-Px(U/g)		CAT(U/L)		SOD(μ U/L)		MDA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	89.42 \pm 11.30	124.76 \pm 13.58 ^①	15.30 \pm 2.04	26.25 \pm 2.75 ^①	68.73 \pm 7.31	91.36 \pm 6.58 ^①	6.78 \pm 0.97	4.12 \pm 0.74 ^①
对照组	49	88.76 \pm 12.45	98.74 \pm 13.12 ^①	14.86 \pm 2.17	19.47 \pm 2.36 ^①	69.01 \pm 7.74	76.89 \pm 7.43 ^①	6.63 \pm 1.02	5.28 \pm 1.13 ^①
t值		0.275	9.646	1.034	13.097	0.184	10.206	0.746	6.011
P值		0.784	0.000	0.304	0.000	0.854	0.000	0.458	0.000

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

中医学认为,本病属本虚标实之证,病机在于心肾阳气虚衰、瘀血水饮内停,早期表现为心阳气亏虚,中期肺脾亏虚,后期肾阳亏虚,而心阳、心气推动及温化功能异常致使痰湿、血瘀产生,总体可概括为“虚”“瘀”“水”^[6]。有报道称本病不同证型用药多从益气温阳、活血利水、益气养阴、活血化瘀、补肾等方面出发,笔者认为心肾阳虚、水瘀互结型主要以固护阳气、活血化瘀利水为法则,可选生脉真武救心汤^[7]。

生脉真武救心汤由茯苓、丹参、党参、白术、赤芍、麦冬、葶苈子、熟附子、生姜、五味子、炙甘草组成,其中茯苓善入脾经,健脾补中,入肺经,利水渗湿而不伤正气,使水邪自小便而去;丹参活血化瘀,除烦安神;党参性温,健脾益肺,益气补中;白术健脾燥湿,防附子燥热伤阴,祛诸经之湿

而正气不伤;熟附子回阳救逆,化气行水,兼暖脾,温运水湿;赤芍活血止痛而不伤中,防附子燥热伤阴,利小便而行水气;麦冬甘,微寒,养阴清热,润肺生津;葶苈子泻肺利水,强心;生姜除湿消痞,温下焦之寒,助熟附子温阳散寒,又合茯苓、白术宣散水湿;五味子养五脏,生津敛汗,涩精止泻;炙甘草和中缓急,调和诸药^[8]。纵观全方,诸药连用,可达益气温阳、利水消肿、活血化瘀之效。

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,证实生脉真武救心汤治疗心衰疗效显著。生脉真武救心汤是在真武汤、生脉散基础上发展而来,其中真武汤为温阳利水名方,以附子为君,臣以茯苓、白术,佐以生姜、赤芍,一治少阴病阳虚水泛,二治太阳病汗后阳虚;生脉散益气养阴、敛阴止汗,在气阴衰微等危重症治疗中具有重要作用,以人参为君药,麦

冬为臣药，五味子为佐药，一补一润一敛，气充脉复，气复津生^[9]。笔者认为，生脉真武救心汤结合常规西医治疗，补中有泻，泻中寓补，标本兼顾，益气温阳以治本，活血利水以治标。

本研究结果显示，观察组治疗后 AST、CK、CK-MB、LDH、HDBH 水平均明显低于治疗前及对照组治疗后，证实生脉真武救心汤能有效降低心衰患者心肌酶谱水平，抑制心肌重塑，改善心功能。心肌酶为心肌损伤判断的重要标准，一旦血清中心肌酶含量下降，往往预示着心肌细胞损伤或坏死改善^[10]。实验表明，生脉散与真武汤均存在非洋地黄样强心作用；其中，熟附子中去甲乌药碱可诱导 α 受体兴奋，增加心率，增强心肌收缩力；茯苓可促肾脏排氯、纳钾等电解质，缓解心脏后负荷，纠正电解质紊乱；赤芍可抑制去甲肾上腺素及内皮素释放，对抗神经体液因子缩血管效应，实现强心效果^[11-12]。动物实验表明，真武汤能明显提高动物心肌细胞膜的 Mg^{2+} -ATP 酶、 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶及脑细胞 Ca^{2+} -ATP 酶活性，改善抗利尿激素分泌，纠正动物体内水电解质紊乱，并可拮抗外源性糖皮质激素对肾上腺皮质分泌功能的抑制，兴奋受抑 HPA 轴，提高机体有效循环血容量，改善心房钠尿肽分泌，增强心肌收缩力，改善心功能；生脉散组方能提高琥珀脱氢酶活性及心肌细胞功能，改善缺血心电图^[13-14]。

故笔者认为，常规西药治疗(如利尿剂、 β 受体阻滞剂等)能维持心衰患者正常心肌酶，减轻其心肌损害，增强心肌功能；而辅生以生脉真武救心汤，益气温阳，复心气、通心阳、足心血、充血脉，能改善心衰患者心肌细胞血氧供应，诱导心脏房室传导功能早期恢复，修复受损心肌细胞，改善心功能。

本研究结果显示，观察组治疗后 GSH-Px、CAT、SOD 水平明显高于治疗前及对照组治疗后，且 MDA 水平明显低于治疗前及对照组治疗后，证实生脉真武救心汤能有效改善心衰患者氧化应激状态。有报道表明，氧化应激在肿瘤、慢性炎症、各种代谢性疾病中起着关键作用，其中 MDA 为膜脂过氧化最终产物，能加剧膜损伤，细胞毒性明显，是氧化应激反应程度及氧自由基生成量的反映指标；而 GSH-Px、CAT、SOD 均属一类抗过氧化物物质，能有效反映出机体抗氧化能力^[15]。笔者认为，生脉真武救心汤联合西药治疗能改善患者心肌重构，抑制细胞因子，降低过氧化脂质含量，增强自由基清除效果，诱导血清 MDA 水平下降，提高 GSH-Px、CAT、SOD 含量，维持机体氧化-抗氧化系统平衡。

综上，生脉真武救心汤治疗心衰疗效显著，能有效降低心肌酶谱水平，维持机体氧化-抗氧化系统平衡，值得临床积极推广。

[参考文献]

- [1] VADUGANATHAN M, MICHEL A, HALL K, et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2016, 18(1): 54-65.
- [2] LINDE C, ERIKSSON M J, HAGE C, et al. Rationale and design of the PREFERS (Preserved and Reduced Ejection Fraction Epidemiological Regional Study) Stockholm heart failure study: an epidemiological regional study in Stockholm county of 2.1 million inhabitants[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2016, 18(10): 1287-1297.
- [3] 孙龙飞, 安冬青, 郭龙龙. 心力衰竭的中医药治疗优势与特色[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(3): 452-456.
- [4] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南(2014)[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 3-10.
- [5] 郑筱萸. 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: 79-80.
- [6] 周亚滨, 邬慧美, 孙静, 等. 慢性心力衰竭中医治疗进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(1): 8-10.
- [7] 孙龙飞, 安冬青, 郭龙龙. 心力衰竭的中医药治疗优势与特色[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(3): 452-456.
- [8] 王永霞, 毋领娟, 李彬, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭系统评价现状分析[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2): 687-689.
- [9] 尚雪滢, 李文杰. 真武汤对心力衰竭大鼠血清 IL-6 及 CNP 水平的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(4): 864-866.
- [10] 胡江乔, 皮林, 宋丽芬, 等. 心力衰竭药物治疗前后患者心肌酶、cTnI、CRP 水平的变化[J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(6): 614-615.
- [11] 程艳刚, 荆然, 谭金燕, 等. 生脉散的现代药理及作用机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(5): 253-256.
- [12] 邹燕, 李文杰, 韩红. 真武汤对心力衰竭大鼠血清 ST2 及 IL-33 影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(5): 25-27.
- [13] 王恒和, 程刚, 刘兴磊. 新生脉散片对慢性心力衰竭患者近期疗效及血浆 BNP、Ang II、ALD 水平的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56(5): 59-61.
- [14] 刘中勇, 李林, 方家. 真武汤对心力衰竭模型大鼠心室重构及心肌细胞凋亡、纤维化的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58(14): 1218-1223.
- [15] 马晶, 李锦玉. 心力衰竭患者心肌衔接蛋白 p66Shc 的表达与氧化应激的关系[J]. *中国综合临床*, 2017, 33(10): 877-881.

(责任编辑: 刘淑婷)