苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭临床研究

孙腾飞，金虎，王品晓

浙江中医药大学附属温州中医院心内科，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的临床疗效及对心功能、血清炎性因子水平的影响。**方法：**选择114例慢性心力衰竭患者，按随机数字表法分为观察组和对照组各57例。对照组接受常规抗心衰及曲美他嗪治疗，观察组在对照组基础上给予苓桂术甘汤加减治疗。比较2组临床疗效及治疗前后心功能指标、炎症因子水平的变化。**结果：**观察组总有效率为87.72%，高于对照组71.93%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组N端脑钠肽前体（NT-proBNP）水平较治疗前降低，左室射血分数（LVEF）及6 min步行距离较治疗前升高（$P<0.05$），且观察组NT-proBNP水平低于对照组，LVEF及6 min步行距离高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清超敏C-反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）水平较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组血清hs-CRP、TNF-α、IL-6水平低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭能够有效抑制炎症反应，改善心功能，提高临床疗效。

［关键词］慢性心力衰竭；苓桂术甘汤；曲美他嗪；心功能；炎性因子

［中图分类号］R541.61 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）07-0058-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.010

Clinical Study on Modified Linggui Zhugan Decoction Combined with Trimetazidine for Chronic Heart Failure

SUN Tengfei, JIN Hu, WANG Pinxiao

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Linggui Zhugan Decoction combined with Trimetazidine on chronic heart failure and its effect on the heart function and levels of serum inflammatory factors. **Methods:** A total of 114 patients with chronic heart failure were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 57 cases in each group. The control group was given the routine treatment of anti-heart failure and Trimetazidine, and the control group was additionally treated with modified Linggui Zhugan Decoction based on the treatment of the control group. The clinical effects, and the changes of indexes of heart function and levels of inflammatory factors were compared between the two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 87.72% in the observation group, higher than that of 71.93% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in both groups were decreased when compared with those before treatment, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) and 6-minute walking distance were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the NT-proBNP level in the observation group was lower than that in the control group, and the LVEF and 6-minute walking distance

［收稿日期］2021-09-28
［修回日期］2022-12-15
［作者简介］孙腾飞（1987-），男，主治医师，E-mail：simon4452@163.com。
［通信作者］金虎（1986-），男，主治医师，E-mail：Coreljin@163.com。

were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment，the levels of serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)，tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion：** Modified Linggui Zhugan Decoction combined with Trimetazidine for chronic heart failure can effectively inhibit the inflammatory responses，improve the heart function and enhance the clinical effect.

Keywords： Chronic heart failure；Linggui Zhugan Decoction；Trimetazidine；Heart function；Inflammatory factors

慢性心力衰竭(CHF)是各种心血管疾病发展到终末期阶段的结果，患者由于心肌顺应性降低、心肌收缩力下降导致心排血量降低而不能满足机体代谢的需要，进而引起循环功能障碍综合征[1]。西医治疗CHF以增强心肌收缩力、降低心脏负荷、改善心室重构为主，曲美他嗪具有改善心肌缺血及心肌细胞代谢的作用，在CHF的治疗中占有重要地位[2-3]。苓桂术甘汤是具有温心阳、健脾气及化水饮作用的经典方，已广泛应用于心血管疾病的治疗[4]。本研究观察苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪治疗CHF的疗效及对心功能指标及血清炎性因子水平的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》[5]中关于CHF的诊断标准。患者存在呼吸困难、咳嗽咳痰以及浮肿、腹胀、尿少等症状；肺底湿啰音、颈静脉怒张、心界扩大、第三心音奔马律以及肝界扩大、心动过速、浮肿等体征；辅助检查：胸X线片提示肺瘀血，血清脑钠肽(BNP)升高，同时心脏彩超提示左室射血分数降低，心脏结构或功能异常。

1.2 辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]，辨证为心肺气虚证。症见：心悸气短，活动后加重，倦怠乏力；神疲咳喘，面色苍白；舌质淡或边有齿痕、脉沉细。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级在Ⅱ～Ⅳ级；患者自愿参与本次研究，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 急性心力衰竭以及合并心源性休克、急性心肌梗死、严重心律失常、完全性房室传导阻滞等疾病的患者；合并肝肾功能衰竭、活动性消化道出血以及恶性肿瘤的患者；合并精神障碍性疾病及认知功能障碍的患者。

1.5 一般资料 选择2020年1月—2021年5月浙江中医药大学附属温州中医院心内科收治的114例CHF患者为研究对象，按随机数字表法分为观察组和对照组各57例。观察组男30例，女27例；年龄53～78岁，平均(66.22±10.21)岁；病程1～11年，平均(3.21±1.01)年；NYHA分级：Ⅱ级14例，Ⅲ级29例，Ⅳ级14例。对照组男34例，女23例；年龄55～79岁，平均(67.07±10.67)岁；病程1～10年，平均(3.16±0.98)年；NYHA分级：Ⅱ级17例，Ⅲ级27例，Ⅳ级13例。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组均常规给予抗心力衰竭治疗，包括吸氧、利尿以及洋地黄药物强心、硝酸酯类药物扩血管、他汀类药物调脂，同时应用血管紧张素转换酶抑制剂改善心室重塑等。

2.1 对照组 给予盐酸曲美他嗪片治疗。盐酸曲美他嗪片(天津施维雅制药有限公司，国药准字H20055465)口服，每次20 mg，每天3次。

2.2 观察组 在对照组基础上加用苓桂术甘汤加减治疗。处方：茯苓12 g，桂枝9 g，白术、炙甘草各6 g。气虚显著者加人参10 g；咳喘痰多者加用旋覆花、紫苏子各10 g；阴虚口干者加太子参、沙参各10 g；恶心腹胀者加枳壳、莱菔子各10 g；瘀血者加三七粉(冲服)3 g，赤芍10 g。每天1剂，水煎分早晚2次口服。

2组疗程均为2周。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①6 min 步行距离。治疗前后 2 组患者均行 6 min 步行试验，记录 6 min 的步行距离。②心功能。由心脏彩超室同一医师行心脏彩超检查，测量并计算患者的左室射血分数(LVEF)。③实验室指标。抽取患者空腹静脉血 5 mL，离心后分离血清，保存在-20 ℃条件下待测。N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的测定采用化学发光法，超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平的测定采用免疫比浊法，采用酶联免疫法(ELISA)测定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平，试验步骤均严格符合试剂盒说明书要求。

3.2　统计学方法　采用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]制定疗效标准。显效：患者经过治疗后，临床症状包括气促、水肿等基本控制，NYHA 分级提高 2 级以上；有效：患者治疗后 NYHA 分级至少提高 1 级；无效：治疗后，患者临床症状缓解不明显，或者病情恶化。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2　2 组临床疗效比较　见表 1。观察组总有效率为 87.72%，高于对照组 71.93%，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1　2 组临床疗效比较　例

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	57	18	32	7	87.72
对照组	57	10	31	16	71.93
χ^2值					4.412
P值					0.036

4.3　2 组治疗前后心功能指标比较　见表 2。治疗前，2 组 LVEF、NT-proBNP 及 6 min 步行距离比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 NT-proBNP 水平较治疗前降低，LVEF 及 6 min 步行距离较治疗前升高($P<0.05$)，且观察组 NT-proBNP 水平低于对照组，LVEF 及 6 min 步行距离高于对照组($P<0.05$)。

表 2　2 组治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	LVEF(%)	NT-proBNP (pg/mL)	6 min 步行距离 (m)
观察组	治疗前	57	43.25±5.31	4188.96±1232.56	327.33±97.46
	治疗后	57	49.87±4.15①②	1572.32±332.42①②	457.34±121.29①②
对照组	治疗前	57	42.88±4.86	4009.26±1121.07	320.61±73.77
	治疗后	57	46.98±3.42①	2273.64±540.17①	410.02±113.55①

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

4.4　2 组治疗前后血清炎症因子水平比较　见表 3。治疗前，2 组血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组血清 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平低于对照组($P<0.05$)。

表 3　2 组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)
观察组	治疗前	57	12.82±3.13	60.57±18.24	47.94±10.84
	治疗后	57	7.12±1.98①②	27.31±6.17①②	30.28±5.73①②
对照组	治疗前	57	13.17±3.07	61.26±20.52	48.82±11.69
	治疗后	57	9.82±2.04①	35.46±7.30①	37.96±6.24①

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

5　讨论

CHF 是临床上多数心血管疾病的最终归宿，西医治疗从既往强调短期血流动力学的改善，如增强心肌收缩力、降低心脏负荷，到目前已经转变为注重抑制神经内分泌，以及延缓、改善心室重构为主要治疗目标[7]。曲美他嗪具有改善心肌能量代谢作用，通过抑制长链 3-酮酞辅酶 A 硫解酶进而抑制游离脂肪酸 β 氧化，对葡萄糖的有氧氧化起到促进作用，进而有效改善心肌细胞代谢及能量的供给[8]。同时，研究表明曲美他嗪具有拮抗肾上腺素作用，可以起到降低血管阻力、改善冠脉供血的作用，因而可以有效改善心力衰竭患者的心功能[9]。

CHF 属于中医学水肿、心悸、痰饮等范畴，属于本虚标实之证[10]。CHF 的病变部位在心，但是可使五脏受累，治疗原则应该以益气温阳、活血化瘀及利水渗湿为主。苓桂术甘汤由茯苓、桂枝、白术及甘草四味药组成，具有健脾化饮及温阳益气功效。

方中茯苓为君药，主要发挥宁心健脾、利水渗湿的功效；臣药为桂枝，起到温通经脉、化气行水的作用；白术为佐药，具有补脾化湿的功效；使药为甘草，起到补脾益气及调和诸药的作用。苓桂术甘汤可以应用于水饮上逆冲心之诸证的治疗，也切中了CHF的病机特点，达到标本兼治目的。现代药理学研究表明，茯苓的有效成分茯苓素具有类似于醛固酮结构，通过与醛固酮受体结合起到拮抗醛固酮进而利尿的作用，尤其对心源性及肾源性水肿患者的利尿作用显著；桂枝则具有抗凝、增加冠状动脉血供的作用；白术也具有良好的利尿作用，且可以抗血小板聚集；甘草则具有良好的抗血小板聚集、调脂、抗心律失常等作用[11-12]。本研究中，治疗后2组心功能指标LVEF及血NT-proBNP均得到一定程度改善，6 min步行距离明显延长，运动耐力得以提高；但观察组改善更加明显，且观察组治疗总有效率也明显高于对照组。说明联合应用苓桂术甘汤加减可以有效改善患者的心功能，提高临床疗效。

CHF的发病机制复杂，涉及血流动力学异常以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统、神经内分泌及交感神经系统的过度激活等多方面的因素，其中炎症反应在本病发生、发展过程中的作用也越来越得到临床重视[13]。研究认为，各种原因引起的心肌损伤、坏死可进一步造成单核巨噬细胞的不同程度激活，进而促进机体释放一系列炎症因子，如C-反应蛋白、TNF-α及IL-6等，反过来又加重了心肌损伤、心室重构及心功能恶化的进展[14]，抑制炎症反应也成为CHF治疗中重要的一环。施慧等[15]进行的动物实验发现，CHF模型大鼠使用苓桂术甘汤治疗后，其血清中TNF-α、IL-1β及IL-6等炎症因子的含量明显降低，指出苓桂术甘汤具有抑制炎症反应及抑制心室重构的作用。本研究结果发现，治疗后2组血清hs-CRP、TNF-α、IL-6等炎症因子水平明显降低，但观察组降低程度更为明显，说明苓桂术甘汤治疗CHF可以降低炎症因子水平，因而其改善心功能的效果也更为显著。

综上所述，苓桂术甘汤加减联合曲美他嗪应用于CHF的治疗，能够有效抑制机体的炎症反应，改善患者的心功能，提高临床疗效。

［参考文献］

[1] HOFFMAN T M. Chronic Heart Failure[J]. Pediatr Crit Care Med，2016，17(8 Suppl 1)：S119-S123.

[2] JACKEVICIUS C A，PAGE R L，BUCKLEY L F，et al. Key Articles and Guidelines in the Management of Heart Failure：2018 Update[J]. J Pharm Pract，2019，32(1)：77-92.

[3] 黎国德，许庆波，叶海涛，等. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2017，15(4)：468-470.

[4] 孙静，孙宇婷. 苓桂术甘汤在心血管病中的应用[J]. 中医药学报，2017，45(1)：99-102.

[5] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 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)：98-122.

[6] 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，2002：78-84.

[7] 王宙，周琳，刘洋，等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志，2019，11(8)：1022-1024.

[8] 杨婷，赵茜茜，崔晓博，等. 曲美他嗪联合卡维地洛对高血压心脏病慢性心力衰竭患者心功能及N末端脑钠肽前体、肌钙蛋白Ⅰ的影响[J]. 安徽医药，2018，22(5)：971-974.

[9] 王磊，王军，刘树文，等. 曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响[J]. 现代生物医学进展，2017，17(21)：4159-4162.

[10] 张碧华，杨莉萍，唐鹏. 慢性心力衰竭与中医相关病证的渊源与发展[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(5)：633-635.

[11] 周鹏，黄金玲. 苓桂术甘汤防治慢性心力衰竭的临床应用及药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药，2018，29(9)：2231-2233.

[12] 高敏，周淑丽，解红霞，等. 苓桂术甘汤化学成分及药理学作用研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报，2019，41(4)：442-445.

[13] BUI A L，HORWICH T B，FONAROW G C. Epidemiology and risk profile of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol，2011，8(1)：30-41.

[14] 陈旭，郭林，刘子由. 慢性心力衰竭患者心功能与血浆N端脑钠肽激素原、血管紧张素1～7、心型脂肪酸结合蛋白及相关炎症因子的相关性研究[J]. 临床医药实践，2019，28(11)：836-838.

[15] 施慧，许闪，王靓，等. 苓桂术甘汤调节心室重构模型大鼠心肌组织NF-κB信号通路的分子机制研究[J]. 中药材，2017，40(3)：680-683.

（责任编辑：郑锋玲）