

参芪强心胶囊对慢性心力衰竭患者心功能及细胞因子的影响*

任印新¹, 戴小华², 花继平¹, 张 凤¹

(1. 安徽省淮北市中医院, 安徽 淮北 235000; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230038)

摘要: **目的** 观察参芪强心胶囊对慢性心力衰竭(CHF)患者心功能及血浆 N 端前脑钠肽(NT-proBNP)与肿瘤坏死因子(TNF- α)水平的影响。**方法** 把 80 例心衰患者随机分为对照组、治疗组。对照组常规抗心力衰竭治疗, 治疗组加服参芪强心胶囊, 2 组疗程均为 4 周。观察两组临床疗效、左室收缩末期容积(LVESV), 左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF), 检测治疗前后血浆 NT-proBNP、TNF- α 水平。**结果** 治疗组加用参芪强心胶囊后临床症状、左室收缩末期容积(LVESV), 左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF)、血浆 N 端前脑钠肽(NT-proBNP)与肿瘤坏死因子(TNF- α)比治疗前明显改善, 且明显优于对照组, 并有显著性差异($P < 0.05$)。对照组治疗后临床疗效、左室收缩末期容积(LVESV), 左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF)、血浆 N 端前脑钠肽(NT-proBNP)与肿瘤坏死因子(TNF- α)也有明显改善($P < 0.05$)。**结论** 参芪强心胶囊治疗心衰能改善心衰患者临床疗效并降低左室收缩末期容积(LVESV), 左室舒张末期容积(LVEDV)、血浆 N 端前脑钠肽(NT-proBNP)与肿瘤坏死因子(TNF- α)水平, 提高心衰患者左室射血分数(LVEF), 改善左室功能。

关键词: 参芪强心胶囊; 心功能; 细胞因子; 心力衰竭; 肿瘤坏死因子; 血浆 N 端前脑钠肽

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2015)03-0047-04

慢性心力衰竭是各种心脏病终末期心功能失代偿的一组临床综合征, 是大多数心血管疾病的最终归宿, 也是最主要的死亡原因。心力衰竭的发生、发展与血流动力学异常、神经内分泌激活, 以及心脏重塑等因素有关, 三者互为因果, 可致恶性循环, 加重心脏衰竭的恶化程度。脑钠肽主要在左心室容积扩张和压力负荷增加时由心室释放的一种心脏神经激素, 具有扩管、排钠和利尿的作用, 在心衰时血浆浓度明显升高, 对于心力衰竭的诊断、预后判断甚至指导治疗均有重要价值。肿瘤坏死因子是心衰病理生理和发病机制中的重要因子。由于心脏是 TNF- α 的靶器官, 因此 TNF- α 与心衰的关系最为密切, 心衰时心肌缺血缺氧及血流动力学负荷过重激活了心肌细胞和心肌局部的单核巨噬细胞, 导致心肌合成 TNF- α 增加, TNF- α 的异常表达可增加心衰患者诱导型一氧化氮的合成与分泌, 促发心肌细胞凋亡, 参与和加重心室重构^[1]。肿瘤坏死因子在心衰的发生发展中有重要的意义, 其增高是心衰晚期血液生化改变的特征之一, 其增高的幅度可反映

心功能损伤的严重程度, 作为临床监测心衰变化的指标而应用于临床。本研究通过观察患者在常规应用抗心力衰竭药物治疗的基础上, 给予参芪强心胶囊治疗, 观察治疗前后血浆 N 端前脑钠肽、肿瘤坏死因子及临床疗效的变化, 探讨参芪强心胶囊对患者 N 端前脑钠肽、肿瘤坏死因子及临床疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 8 月—2014 年 12 月就诊于淮北市中医院心内科门诊和住院的心衰患者 80 例, 均为心功能 II~III 级 (NYHA 分级), 左室射血分数 (LVEF) 小于 50%, 中医辨证为心气 (阳) 虚证, 依据《实用内科学》诊断标准入选^[2]。把患者随机分为 2 组, 治疗组 40 例, 男 19 例, 女 21 例, 年龄 40~80 岁, 平均 62.5 岁; 病程 1~20 年, 其中高血压心脏病 12 例, 缺血性心肌病 13 例, 风湿性心脏瓣膜病 5 例, 扩张性心肌病 4 例, 慢性肺源性心脏病 6 例, 心功能 II 级 28 例, 心功能 III 级 12 例。对照组 40 例,

* 基金项目: 安徽省卫计委中医药科研课题(2014zy70)

收稿日期: 2015-04-16

作者简介: 任印新(1976-), 男, 安徽淮北人, 主治中医师, 从事中医药防治心血管疾病。

男 29 例,女 20 例,年龄 42~78 岁,平均 61.3 岁;病程 3~19 年,其中高血压心脏病 11 例,缺血性心脏病 14 例,风湿性心脏瓣膜病 4 例,扩张性心肌病 5 例,慢性肺源性心脏病 6 例,心功能 II 级 27 例,心功能 III 级 13 例。2 组在性别、年龄、基础心脏病及心力衰竭程度方面比较,差异无统计学意义,具有可比性。排除急性心肌梗死、病态窦房结综合征或二度 II 型以上的房室传导阻滞、活动性心肌炎、肥厚型心肌病、严重感染、未控制的糖尿病及慢性肾功能不全、慢性肝病。

1.2 治疗方法

2 组患者均常规给予血管紧张素转换酶抑制剂、洋地黄制剂、 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂等抗心力衰竭治疗,对照组采用常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用参芪强心胶囊。芪参强心胶囊处方:由红参、黄芪、三七粉、益母草、制附子、葶苈子等组成,具有益气温阳,活血化瘀利水之功,主治心力衰竭偏心气(阳)亏虚者。由淮北市中医院制剂室提供,批号:01032。餐前服用,每次 5 粒,3 次/d,疗程 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 分级评定

按照美国纽约心脏病学会(NYHA)分级评定心脏功能。

1.3.2 测定左室功能指标

患者取左侧卧位,取心尖标准口腔切通,测定和左室收缩末期容积(LVESV),左室舒张末期容积(LVEDV)计算左室射血分数(LVEF)。应用恩普 EMP-3000 彩色超声仪测定左室功能指标。

1.3.3 测定 TNF- α 含量

于治疗前后,清晨空腹抽取静脉血,离心取上层清液,标本收集后分装,冻存于-20℃,采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定,试剂盒购自上海博谷生物科技有限公司,操作步骤均严格按说明书进行,测定 TNF- α 含量。NT-proBNP 测定,应用荧光免疫干片法,使用 Triage 诊断仪,试剂由美国博适公司提供。

1.3.4 中医证候总积分

依据临床主要症状如胸闷、气喘、心悸、畏寒肢冷、下肢水肿、倦怠乏力、自汗、舌象、脉象等轻重采用 1~4 分半定量积分法判定疗效。无为 0 分,轻为 1 分,中为 2 分,重为 4 分。

1.4 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》。显效:心力衰竭主要临床症状基本消失,心功能分级改善 2 级,LVEF 明显改善,证候积分减少大于 70%;有效:心力衰竭主要临床症状明显减轻,心功能分级改善 I 级及 LVEF 有所改善,证候积分减少 30%~70%;无效:治疗后达不到有效标准或死亡者,证候积分减少小于 30%或超过治疗前。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS11.5 统计软件进行统计学处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,各组间采用 t 检验。

2 结果

见表 1。

表 1 2 组治疗前后临床疗效的比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	40	26(65)	12(30)	2(5)	95.0
对照组	40	19(47.5)	8(20)	13(32.5)	67.5

注:2 组临床疗效比较,治疗组优于对照组, $P < 0.05$

治疗后,2 组 LVEDV、LESV 均较治疗前下降明显($P < 0.01$),治疗组较对照组治疗后也明显下降($P < 0.05$)。治疗后,2 组 LVEF 均较治疗前上升明显($P < 0.01$),治疗组较对照组治疗后也明显上升($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后心功能比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	<i>n</i>	LVEDV	LESV	LVEF
治疗组	40	治疗前 113.8 $\pm$ 19.3	74.3 $\pm$ 11.6	38.8 $\pm$ 7.0
		治疗后 93.7 $\pm$ 19.8**	58.8 $\pm$ 12.3**	49.9 $\pm$ 8.3**
对照组	40	治疗前 111.4 $\pm$ 20.2	73.8 $\pm$ 12.8	39.2 $\pm$ 6.1
		治疗后 103.0 $\pm$ 23.2*	62.8 $\pm$ 11.2*	46.6 $\pm$ 6.9*

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较:** $P < 0.01$

治疗后,2 组 NT-proBNP、TNF- α 均较治疗前下降明显($P < 0.01$),治疗组较对照组治疗后也明显下降($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后细胞因子比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP	TNF- α
治疗组	40	治疗前 1276.75 $\pm$ 70.82	484.27 $\pm$ 59.39
		治疗后 256.58 $\pm$ 20.32**	422.65 $\pm$ 48.67**
对照组	40	治疗前 1198.90 $\pm$ 67.59	470.90 $\pm$ 52.15
		治疗后 349.49 $\pm$ 27.78*	446.36 $\pm$ 49.37*

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$;与治疗前比较,** $P < 0.01$

3 讨论

心力衰竭是各种心血管疾病的最终阶段。在发生心力衰竭的过程中,心肌最初的适应性肥大进展到随后的不适应性心力衰竭,即从代偿性心肌肥大到失代偿性心力衰竭,这方面的研究越来越受到人们的重视。并且随着研究的深入,心力衰竭发病机制越来越复杂,涉及的方面越来越广,包括神经内分泌因子及细胞因子的过度激活,引起了心肌细胞受损、心肌间质病变、心脏血管重塑,从而导致了心室重塑。这一过程可能牵涉到多种细胞因子、多种神经内分泌因子的交相网络作用,并且可能通过多种途径、多个靶点而起作用。

传统医学认为心力衰竭发生的病变部位在心,可累及肺、脾、肝、肾,为五脏俱损,虚实夹杂之证,其中以脏腑虚损为本,主要表现为阳虚、气虚;瘀饮内停为标,主要表现为血脉瘀阻、水饮、痰湿内停,痰瘀互结为病,滞络损脉,渐成窠囊,有其源远的理论基础^[3]。心气虚、心阳虚是病理基础,血瘀是中心病理环节,痰饮和水湿是主要病理产物。因此慢性心力衰竭以心气虚衰或心阳虚衰,血瘀水停为主要病机,临床上心气虚多出现在心力衰竭的早期或潜在性心力衰竭阶段,晚期或重度心衰以心阳虚衰为主。芪参强心胶囊是我科花继平主任多年临床工作中总结出的经验方,方中黄芪、附子益气温阳为君药;红参气血双补,三七活血通络,葶苈子泻肺利水为臣药;益母草活血利水,泽泻利水消肿为佐药;桂枝温阳化气为使药。该方以益气温阳药为强心之本,辅以活血通络药,使气旺血行络通,阻断血瘀阻络的病理中心环节,兼用利水消肿药以治其标;标本兼治通补共济,从而改善患者心衰症状。研究证实中药不仅能够产生强心苷样效益,而且能够调控神经内分泌系统,降低 NT-proBNP 和 cTnI 水平,并能抑制左室重构^[4-5]。本研究显示加用参芪强心胶囊后临床症状、左室收缩末期容积(LVESV),左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF)较治疗前明显改善,且明显优于对照组,从而证实了参芪强心胶囊的显著临床疗效,也为心力衰竭心气虚、心阳虚,血瘀水停的病机提供了依据。

虽然中医药防治心力衰竭的疗效显著,但其确切机制并不明确。研究显示 BNP、TNF- α 独立与 LVEF、LVEDD、NYHA 相关,心衰程度越重,血浆 BNP、TNF- α 浓度越高,且 BNP 与 TNF- α 独立相

关^[6],从而揭示了 BNP 和 TNF- α 在心衰发生发展的过程中具有重要意义。研究显示苓桂术甘汤对急性心肌梗死后心室重构大鼠心脏舒缩性能具有显著的改善作用,其作用与降低大鼠血清 BNP 含量密切相关^[7]。心衰患者血浆 BNP 水平显著升高,重症心衰时 BNP 升高更明显,BNP 和左室射血分数和左室舒张末压及心功能分级密切相关,且心钠素含量的升高与心力衰竭严重程度相平行^[8]。随着心功能分级的增高,BNP 的水平越高,且 BNP 与 NYHA 分级、LVEDD、LVESD 呈正相关,与 LVEF 呈负相关^[9]。研究显示 NT-proBNP 水平的增加与心功能损伤的程度成正比,甚至是心衰患者死亡的重要预测因子^[10]。老年慢性心衰患者血清 NT-proBNP 水平随着心力衰竭严重程度的增加而升高,而心肌损伤标志物 cTnI、MYO、CK-MB 的变化在不同心功能分级组之间一般没有显著性差异,与心功能衰竭程度的关系不如血清 NT-proBNP 密切^[11]。

目前认为除神经内分泌系统的过度激活以外,非特异性炎症参与心衰发病的重要机制,细胞因子是许多心血管疾病病理生理变化的重要介质。研究表明 TNF- α 是心力衰竭发生发展的重要参与因素,血浆中 TNF- α 水平增高的患者存在病死率增高的趋势,因此有助于心衰发病机制的研究。TNF- α 也可诱导机体氧化应激反应,引起心室扩张,促进心肌间质纤维化,导致心室重构和心功能减退。老年 CHF 患者血浆 TNF- α 、hs-CRP 明显升高,并且其水平与心功能进展密切相关^[12]。通过抑制心力衰竭患者外周血单核细胞分泌的生成 TNF- α 的生成改善心力衰竭患者心功能,降低心力衰竭患者的死亡率和猝死率^[13]。有学者报道高水平的 TNF- α 能诱导左室功能紊乱,导致左室重塑及心肌细胞代谢异常和凋亡,从而诱发心血管功能受损^[14],同时 TNF- α 水平除与心衰患者的心功能分级有关外,也与其住院率及死亡率呈正相关^[15]。本研究显示心衰患者血浆 NT-proBNP 和 TNF- α 较对照组显著升高($P<0.05$),治疗后显著改善($P<0.05$),表明左心功能与血浆 NT-proBNP 含量和血浆 TNF- α 含量有密切关系,降低血浆 NT-proBNP 含量和血浆 TNF- α 含量有助于心脏功能的改善,从而证实 BNP 和 TNF- α 在心衰的发生发展过程中起着重要的作用。

对于 BNP 和 TNF- α 在心衰患者心室重构中的作用机制,以及两者之间是否存在相互影响及其影

响机制尚缺乏足够的认识,对其作用机制及相互关系的了解有助于深入研究芪参强心胶囊治疗心力衰竭作用靶点及机理的研究。本研究显示加用参芪强心胶囊后血浆 N 端前脑钠肽 (NT-proBNP)与肿瘤坏死因子(TNF- α)较对照组有显著改善($P < 0.05$),提示参芪强心胶囊改善左心功能可能是通过抑制心脏 BNP 和 TNF- α 的分泌以及干预它们相互作用的中间靶点和通路及影响其相互作用的网络关系从而抑制心室重塑,从而达到心脏保护作用。

参考文献:

- [1] 范存忠,曹勇,谢仁兵. 慢性充血性心力衰竭患者肿瘤坏死因子- α 变化的临床观察 [J]. 河北医学,2006,12(10): 1037-1038.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:1244.
- [3] 黄益麒,孙亚京,马红珍. 痰瘀与血管内皮细胞的关系研究[J]. 云南中医学院学报,2014,37(5):49-50.
- [4] 陈欣华,梁建英,孟文格,等. 芪苈强心胶囊对缺血性心脏病心力衰竭患者左室重构、心功能、N-末端脑钠肽前体及肌钙蛋白 I 的影响[J]. 疑难病杂志,2014,13(8):831-834.
- [5] 陈图刚,谭维岭,马战清,等. 芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能和细胞因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011,31(5):742-744.
- [6] 阮国虎,何松芹,刘卫清. 脑钠肽和肿瘤坏死因子- α 在心力衰竭患者中的浓度变化及相关性 [J]. 中外医学研究, 2013,11(8):7-8.
- [7] 龚晓燕,王靓,黄金玲,等. 苓桂术甘汤对急性心梗后心室重构模型大鼠心功能及血清 BNP 的影响[J]. 云南中医学院学报,2014,37(1):1-3.
- [8] 钟萍,李志樑,吴宏超,等. 心力衰竭患者血浆尾加压素 II 与心钠素关系的研究 [J]. 中国循环杂志,2003,18(2): 132-134.
- [9] 赵亚樵,何成毓. 慢性充血性心力衰竭患者血浆脑利钠肽及血清尿酸的表达及其临床意义 [J]. 中国医药导报, 2013,10(23):91-94.
- [10] Hinderliter AL, Blumenthal JA, O'Conner C, et al. independent prognostic value of echocardiography and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure[J]. Am heart J,2008,156(6),1191.
- [11] 杨义明,张瑞霞,李玢,等. 老年慢性心衰患者 N-末端脑钠肽前体和其它生化指标的检测及意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(1):74-76.
- [12] 周凡. 血浆肿瘤坏死因子- α 和超敏 C 反应蛋白在老年慢性心力衰竭患者的变化及临床意义 [J]. 中国医药导报,2013,10(2):68-72.
- [13] 王志坚,杭娟,蒋宝琦,等. 胺碘酮抑制肿瘤坏死因子- α 生成对心力衰竭患者猝死的预防价值[J]. 中国心血管病研究,2008,11(6):804-807.
- [14] Bruggink AH, van Oosterhout MF, De Jonge N, et al. TNF- α in patients with end-stage heart failure on medical therapy or supported by a left ventricular assist device [J]. Transpl Immunol,2008,19(1):64-68.
- [15] Lin J, Ziring D, Desai S, et al. TNF- α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety [J]. Clin Immunol,2008,126(1):13-30.

(编辑:徐建平)

The Effect of Shenqi Qiangxin Capsule on Heart Function and Serum Cytokines in Patients with Chronic Heart Failure

REN Yinxin¹, DAI Xiaohua², HUA Jiping¹, ZHANG Feng¹

(1. Huabei Traditional Chinese Medical Hospital, Huabei 235000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the effect of Shenqi Qiangxin Capsule on Heart Function and Serum N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Tumor Necrosis Factor- α in patients with chronic heart failure. **Methods** 80 patients were divided into the randomly treatment group and the control group. Both groups were treated with regular treatment for 4 weeks. Simultaneously the Shenqiqiangxin capsule was added into the treatment group. We observe the changes of Clinical Efficacy, LVESV, LVEDV, LVEF, NT-proBNP and TNF- α in 80 cases before and after therapy. **Results** Clinical Efficacy, LVESV, LVEDV, LVEF, NT-proBNP and TNF- α were promoted after therapy in the two groups, the deference of reatment group was obvious than control group. **Conclusion** Shenqi Qiangxin capsule can improve the levels of LVESV, LVEDV, NT-proBNP and TNF- α in patients with chronic heart failure and improve clinical efficacy, inceased LVEF, improvement of left ventricular function.

KEY WORDS: Shenqi Qiangxin capsule; heart function; serum cytokines; chronic heart failure; TNF- α ; NT-proBNP