

# 益气活血温阳利水法治疗 慢性充血性心力衰竭的临床观察<sup>※</sup>

● 周平生\* 程仕萍 吴翔<sup>▲</sup> 刘新亚

**摘要** 目的:观察益气活血温阳利水法对气虚血瘀、阳虚水泛型慢性充血性心力衰竭(CHF)患者临床疗效及治疗前后患者血清肿瘤坏死因子水平的变化。方法:将入选的CHF病例随机分为两组,其中对照组30例给予常规西药治疗,试验组30例在常规西药治疗基础上给予益气活血温阳利水方药,观察两组病人治疗前后临床症状以及学者TNF- $\alpha$ 水平。结果:与治疗前比较,两组临床心功能级别、症状、体征、六分钟步行距离、中医证候治疗后均有显著改善,且试验组优于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),两组TNF- $\alpha$ 值均有显著改善,试验组优于对照组( $P < 0.05$ )。结论:益气活血温阳利水剂可有效改善气虚血瘀、阳虚水泛型CHF患者的心力衰竭程度,可有效改善气虚血瘀、阳虚水泛型CHF患者的TNF- $\alpha$ 水平。

**关键词** 慢性充血性心力衰竭 气虚血瘀 阳虚水泛 益气活血温阳利水 TNF- $\alpha$

慢性充血性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)是由各种不同病因的心血管疾病发展到心功能受损时出现的病理生理征候群。根据其临床表现相当于中医的惊悸、怔忡、喘证、水肿等。其发病机理比较复杂,目前越来越多的证据表明细胞因子(肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6)是影响慢性充血性心衰的病理生理和发病机制中的重要因素。早在1990年,Levine等就首次报道了在严重心力衰竭病人和恶病质CHF病人的血浆中发现高水平的TNF- $\alpha$ <sup>[1-2]</sup>。此后,大量的实验研究和临床观察表明衰退的心肌表达TNF- $\alpha$ ,而正常的心肌不表达;有心力衰竭症状的病人有较高的TNF- $\alpha$ 的代谢水平;严重心力衰竭(NYHA分类Ⅲ~Ⅳ级)病人的TNF- $\alpha$ 的代谢水平与心衰的级别成比例,CHF病人血清中的TNF- $\alpha$ 水平增高,而恶病质CHF病人则更高,TNF- $\alpha$ 的水平与心

肌血流动力学负荷的程度也密切相关。为观察中药对CHF患者血清肿瘤坏死因子水平的干预作用,笔者采用益气活血温阳利水法治疗气虚血瘀、阳虚水泛型CHF患者,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 60例慢性充血性心衰患者均来自江西中医学院附属医院心血管内科2011年7月至2013年10月的住院病人,初选符合纳入标准者,随机分为试验组和对照组,每组各30例。试验组30例,年龄48~65岁,平均56.8岁,男性18例,女性12例,CHF在1年以下者7例,1~2年者11例,2年以上者12例;对照组30例,年龄45~67岁,平均54.7岁,男性16例,女性14例,CHF在1年以下者9例,1~2年者8例,2年以上者13例。两组年龄、性别、病种、心功能无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照Framingham的心衰诊断标准(1971年)、1995年全国心力衰竭诊断与治疗专题研讨会标准、Boston心衰定量标准(1985年):有活动后呼吸困难或夜间阵发性呼吸困难,两肺下部可闻及湿性啰音,LVFE < 40%;或胸片示肺淤血或肺泡

※基金项目 江西省高等学校教学改革研究课题(No. JXJG-10-9-19)

\* 作者简介 周平生,男,医学硕士,主治医师。研究方向:中医内科心血管方向。

▲通讯作者 吴翔,男,教授,主任医师。E-mail:864440645@qq.com

● 作者单位 江西中医药大学(330000)

水肿;或闻及第三心音及舒张期奔马律。

1.2.2 中医诊断辨证标准 参照《中药新药临床指导原则》<sup>[3]</sup>:中医辨证属于气虚血瘀、阳虚水泛型。主症:心悸,气短,气喘,下肢浮肿,颈部青筋暴露,肋下痞块,畏寒肢冷。次症:倦怠乏力,胸闷,自汗,烦躁,尿少,腹胀,面色晦暗,唇甲青紫,或伴胸水、腹水。舌脉:舌质暗淡或晦暗,或紫暗或有瘀斑、瘀点,脉象细促或涩或结代。具备主症4项或4项以上(畏寒肢冷必备),加次症3项可以判断。

1.3 纳入标准 (1)符合西医的慢性充血性心衰的诊断标准,心功能3~4级(NYHA)的中重度心衰,病程在2年左右;(2)中医辨证属于气虚血瘀、阳虚水泛证者;(3)年龄在40~75岁之间者;(4)原发病选择:冠心病,陈旧性心梗,高血压,扩张性心肌病。

1.4 排除标准 (1)不符合纳入标准者;(2)急性心力衰竭者;(3)因全身疾病而致的继发性心力衰竭患者(4)孕妇、体质过敏患者(5)不能配合的患者。

### 1.5 疗效判定标准

1.5.1 心功能疗效判定 参照中国心力衰竭学会第一届学术会议制定的疗效标准。显效:能达到心衰完全缓解标准,或心功能改善2级以上者;有效:能达到部分缓解标准,心功能改善1级,症状及体征减轻,但仍有心衰的症状;无效:心功能改善不足1级,或症状及体征无改善,甚至恶化、死亡者。

1.5.2 中医证候疗效判定标准 参照《中药临床药理学》,根据治疗前后近候积分变化情况(疗效指数)进行中医证候改善作用的评阶,疗效指数计算公式是:疗效指数(Ce)=(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分×100%。(1)临床痊愈:临床症状、体征消失,Ce≥95%;(2)显效:临床症状、体征明显改善,Ce≥70%,<95%;(3)有效:临床症状、体征有所改善,Ce≥30%,<70%;(4)无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,Ce<30%。

## 2 研究方法

2.1 治疗方法 对照组:予以厄贝沙坦(赛诺菲安万特制药有限公司)150mg,日1次,口服;美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司)25~50mg,日2次,口服;螺内酯片(江苏瑞年前进制药有限公司)20mg,日1次,口服;地高辛片(上海信谊药厂有限公司)0.25mg,日1次,口服。

试验组:在对照组西药基础上,给予益气活血、温阳利水剂,方药如下:红参10g、制附片10g、红景天

6g、天山雪莲3g、桂枝10g、薤白10g、丹参20g、茯苓20g、益母草15g、泽兰10g、白芍20g、生姜3片、大枣6枚。每日1剂,水煎温服,早晚各1次,必要时分多次服用。两组患者均治疗8周,治疗过程中观察其疗效及安全性,每周1次。

2.2 观察指标及方法 (1)记录心率、心律、血压的变化。(2)临床症状计分,心悸、气短而喘、面肢浮肿、畏寒肢冷、咯吐泡沫痰、尿少腹胀、大便溏泻、烦躁出汗、胸闷(或痛)、颜面灰白、口唇青紫。每周定时记录一次,按单项症状记分标准计分、积分。(3)体征:肺部啰音、颈静脉怒张、水肿、肝肿大按单项计分、积分。(4)按心脏功能判断进行心功能分级,在治疗前及治疗后各记录1次。(5)六分钟步行试验步行距离测定:测定六分钟步行试验步行距离。治疗前后各测定2次,两次时间间隔>24h,两次测量取其平均值记录。(6)超声心动图:各组治疗前后由专人分别记录治疗前后左心室射血分数(LVEF)等指标。(7)所有对象均于晨起7点取静脉血4mL,用ELISA法检测TNF-α水平,治疗前后各测1次。

2.3 统计方法 用SPSS13.0进行统计处理,根据观察指标和数据的类型进行统计分析。所有计量资料均采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用Ridit分析。

## 3 结果

3.1 治疗后临床疗效 两组中医证候均有改善,尤以试验组改善明显。试验组临床显效11例,有效16例,无效3例,总有效率90%,对照组临床显效为6例,有效14例,无效10例,总有效率为66.67%。两组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ),试验组临床疗效优于对照组。

3.2 心功能改善情况 在改善心功能方面,两组比较有显著性差异( $P < 0.05$ ),试验组疗效优于对照组。见表1。

表1 两组患者治疗前后心功能比较(例)

组别	例	1级	2级	3级	4级
试验组治疗前	30	0	0	23	7
试验组治疗后	30	10	15	3	2
对照组治疗前	30	0	0	24	6
对照组治疗后	30	7	12	8	3

注:经Ridit分析,与对照组比较, $P < 0.05$

3.3 中医证候总积分 试验组总积分治疗前为

35.56 ± 8.78, 治疗后为 10.67 ± 5.83, 对照组总积分治疗前为 35.63 ± 8.93, 治疗后为 14.56 ± 7.62, 经统计学分析, 在改善中医证候总疗效方面, 治疗后两组症候积分比较  $P < 0.05$ , 治疗前后两组患者症候积分自身比较  $P < 0.01$ 。说明该方联合常规的西药治疗气虚血瘀、阳虚水泛证候疗效优于对照组。见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候总积分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	治疗前	治疗后
试验组	30	35.56 ± 8.78	10.67 ± 5.83**
对照组	30	35.63 ± 8.93	14.56 ± 7.62*

注: 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.01$ ; 与对照组比较, #  $P < 0.05$

**3.4 两组患者治疗前后六分钟步行试验步行距离比较** 治疗前试验组和对照组六分钟步行试验步行距离比较, 无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。治疗后试验组和对照组与同组治疗前六分钟步行试验步行距离比较, 有显著性差异 (\*  $P < 0.01$ ), 步行距离增加明显。试验组和对照组六分钟步行试验步行距离比较, 有极显著性差异 (\*  $P < 0.01$ ), 试验组较对照组步行距离增加明显。见表3。

表3 两组患者治疗前后六分钟步行试验步行距离比较

组别	n	六分钟步行距离(m)
试验组	治疗前	30 205.60 ± 32.28
	治疗后	30 296.53 ± 60.78**
对照组	治疗前	30 205.93 ± 32.86
	治疗后	30 246.30 ± 28.06*

注: 与本组治疗前比较, \*  $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较, #  $P < 0.01$

**3.5 两组患者 TNF -  $\alpha$ 、LVEF 比较** 治疗前两组 TNF -  $\alpha$ 、LVEF 水平比较, 均  $P > 0.05$ ; 治疗后两组比较, 均  $P < 0.05$ ; 两组自身治疗前后比较均  $P < 0.01$ 。

说明该方联合西药组和常规西药组都能降低 TNF -  $\alpha$  水平, 但是该方联合西药组对 TNF -  $\alpha$  水平的影响更明显 ( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组患者治疗前后 TNF -  $\alpha$  比较、LVEF 比较 ( $\bar{x} \pm s \cdot \%$ )

	组别	治疗前	治疗后
TNF - $\alpha$ (pmol/L)	试验组	42.79 ± 5.55	18.66 ± 6.19**
	对照组	42.1 ± 5.78	22.96 ± 9.97*
LVEF	试验组	39.26 ± 6.23	52.86 ± 7.68**
	对照组	39.67 ± 7.43	49.12 ± 6.14*

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

**3.6 安全性检测** 临床试验中, 对试验组及对照组患者治疗前后分别进行了一般体检项目及血、尿、大便常规、肝功能 (ALT)、肾功能 (Cr, BUN)、心电图等安全性指标的检测, 均未发现明显异常, 提示具有很好的安全性。

## 4 讨论

慢性充血性心衰是多种心脏疾病的末期表现, 中医理论认为本病的发生与外邪的反复侵袭, 水气凌心, 过度劳累及思虑等因素有关。心主血脉, 推动血行, 心气不足, 则鼓动无力, 血运不畅, 瘀血内生, 心失所养, 则出现心悸、气短、唇紫等症状; 气虚渐而及阳, 阳虚无以化气, 不能帅血循行及蒸化水液, 逐变生瘀血、饮邪, 导致病情加重。血不利则为水; 水饮停聚又能阻滞经络气血运行, 故血瘀与水饮又互相影响。心气阳虚, 久必累及肾, 阳气渐衰, 肾失摄纳、温煦, 日久阳虚水泛。在整个疾病发展过程中, 心气不足是本病的病理基础, 而血脉瘀滞为其中心病理环节。本人依据多年经验自拟方治疗气虚血瘀、阳虚水泛型 CHF, 本方具有益气活血, 温阳利水之功, 临床运用效果良好。方药中红参补气升阳, 以纯阳温热之附子大振阳气, 红景天<sup>[4]</sup> 补气清肺, 天山雪莲除寒壮阳, 四者合而为君药; 薤白理气通阳, 桂枝温通助阳化气, 丹参活血祛瘀以促新生血; 益母草<sup>[5]</sup>、泽兰<sup>[6]</sup> 活血利水两效并兼; 茯苓<sup>[7]</sup> 利水渗湿, 兼调补与水液代谢关系密切之肺、脾、肾三脏, 且各有侧重; 佐以白芍, 佐制附子、桂枝等药热毒之性, 酸甘化阴使利中有养; 生姜、大枣调和脾胃。方中附子温经扶阳, 散寒止痛, 助卫固表; 薤白理气通阳, 解肌通经; 附子薤白配伍能起到温阳通经散寒的协同作用; 茯苓化湿利水, 助膀胱气化利水。诸药组合成方, 内合真武汤、五苓散、葶苈大枣泻肺汤<sup>[8]</sup> 等方之意, 为温阳益气活血利水之剂。该方把握病机审因立方, 以法定方治疗 CHF, 若有兼证则随证加减。

在临床疗效观察中, 两组患者心功能分级、CHF 程度、中医主症均有改善, 试验组优于对照组, 且以中医主症改善最为明显; 说明益气活血温阳利水方药治疗气虚血瘀、阳虚水泛型 CHF 是有效的。两组患者 TNF -  $\alpha$  水平较治疗前也均有显著改善, 以试验组更为明显, 与其他临床报道相一致。比较两组差距形成的原因, 主要有以下几种可能: (1) 方中附子具有调节细细胞因子介导的心肌损伤的作用; 黄芪通过调节细胞因子在心脏组织的表达而发挥治疗作用。(2) TNF

- $\alpha$  激活血管内皮细胞合成和表达细胞间黏附因子,加剧心肌的炎症反应。方剂中人参可作为一种疗效显著的抗炎药物,对白细胞的激活、粘附、趋化等过程起抑制作用。(3)方中白芍对心血管系统的作用扩张冠状动脉,降低血压,从而改善 TNF- $\alpha$  的生成。综上所述,本方剂通过多条途径改善了 TNF- $\alpha$  水平,最终达到改善心衰症候的作用。

尽管大量研究文献表明中医治疗 CHF 在控制症状、改善预后以及在调整病人机体的免疫功能、减少 CHF 复发机会、提高病人生活质量等方面疗效独特,但以此作为研究方向的报道甚少,缺乏远期临床观察,更少有从心肌超微结构、免疫机制、细胞分子水平等方面进行研究探讨,限制了整体研究水平的提高。今后,中医药在充血性心力衰竭治疗机理方面应做更为深入的探讨。

## 参考文献

[1] Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF $\alpha$  in atherosclerosis, myo-

cardial ischemia/reperfusion and heart failure. Pharmacol Ther, 2010, 127: 295-314.

[2] 王 靛, 侯晓燕. 苓桂术甘汤对慢性心衰模型大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$  及血清 NF- $\kappa$ B 和 IL-1 $\beta$  的影响[J]. 中草药, 2013, (05): 36-37.

[3] 郑筱萸. 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, 18-19.

[4] 谭洪玲, 马增春, 肖成荣, 等. 红景天苷对心肌细胞缺氧/复氧的保护作用[J]. 解放军药学报, 2010, 3: 21-22.

[5] 晁 志, 马丽玲, 周秀佳. 益母草中生物碱成分对大鼠的利尿作用研究[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 11-12.

[6] 聂 波, 黄 锋, 刘 勇. 泽兰抗氧化活性的研究及活性部位的筛选[J]. 中国中药杂志, 2010, 16(1): 16-17.

[7] 沈玉萍, 李 军, 贾晓斌. 中药茯苓化学成分的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 3(34): 6-7.

[8] 陈金秋, 邵长利. 真武汤合葶苈大枣泻肺汤辅助治疗急性左心衰(阳虚水泛证)的临床研究及对生活质量的影响[J]. 中国医学创新, 2014, 31(1): 34.

## 中医故事

### 还少丹的故事

明代崇祯年间,有一个年逾六旬的刘员外,因无子嗣,去年新娶一妾,年方二十。谁知,不过三个月,刘员外一病不起,先是疲倦,耳鸣,健忘,心悸,小便白浊淋漓,尔后不思饮食,口吐清水,形体羸瘦。四方求医无效,奄奄一息,家人便抬他来万寿宫求神。万寿宫的道长见状,给他服用了一种叫“还少丹”的药丸。刘员外服用了道长的“仙丹”,饮食大进,精神振奋,真是今非昔比,像换了一个人似的。

这件事情恰巧被年轻的喻嘉言看到,于是他向道长请教:“何谓还少丹?”“山药、茯苓、山萸、茯苓、五味、大枣……”道长一口气报出十多味中药,全是温肾暖脾之药。道长见喻嘉言聪明好学,便详细地告诉他:“饮食男女,人之大欲。食欲、性欲是人的正常欲望,但是如果不加注意,不防微杜渐,便可造成肾阳虚、脾阳虚。温肾补脾,可使老人返老还童,故称还少丹。”对此,喻嘉言很感兴趣,用还少丹治好了不少病人。病例并记载于《寓意草》中。

还少丹是一张适合中老年常服的保健良方,适宜于中老年人未老先衰、脾肾两虚而火未大虚,身体瘦弱,面少精采,腰膝酸软无力,饮食无味,精神不振,目暗耳鸣,健忘怔忡,或中年阳痿,遗精早泄等。方出自宋代杨士瀛的《仁斋直指方论》,故也称杨氏还少丹。《洪氏集验方》、《卫生宝鉴》、《兰台轨范》、《汤头歌诀续集》等书中有记载,但所用药物及用量略有出入。杨氏原方为:山药、酒牛膝、茯苓、山茱萸、炒茴香各 45g,续断、酒菟丝子、杜仲(姜汁炙)、巴戟天、酒肉苁蓉、五味子、远志(姜汁炙)、熟地黄各 30g,为末,炼蜜为丸。

还少丹的服用方法为每次 6g~9g,每日 2 次,用淡盐汤或开水送服。应用此方时,应根据辨证施治原则而定,同时,须久服,方能有效。(邓来送)

(摘自《中国中医药报》)