

· 综述 ·

康达心口服液治疗慢性心力衰竭研究进展

钟 铭 熊尚全

摘 要 康达心口服液具有温阳利水、活血化瘀、健脾益气等功效,适用于阳气亏虚血瘀型慢性心力衰竭。康达心口服液具有强心、利尿、抑制心室重构、促进外周血干细胞的形成等作用,在治疗慢性心力衰竭的过程中取得显著效果。

关键词 康达心口服液;作用机制;慢性心力衰竭;进展

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由初始心肌损伤引起心脏功能或结构异常改变,导致左心室舒张充盈和(或)收缩射血功能下降而产生的一系列临床综合征,临床表现以呼吸喘促、周围组织灌注不足和体液潴留为主。心力衰竭是大部分心血管疾病迁延进展的最后阶段,也是因心血管疾病死亡的主要原因。随着社会老龄化进展,CHF 发病率、再住院率和死亡率逐年递增^[1]。心力衰竭的治疗重心应是改善临床症状及生活质量,预防心肌重构的进展,降低心衰的再住院率和死亡率。康达心口服液由熊尚全教授所创,为福建中医药大学附属人民医院配置而成的中药医院制剂。经过 20 余年的临床应用,该药治疗慢性心力衰竭的安全性和有效性得到证明,现对其展开综述。

1 中医学对 CHF 的认识与治疗

祖国传统医学把慢性心力衰竭归为“喘证”“心水”“胸痹”等范畴,及至现代,“心衰”一词才被肯定为中医病名。究其病因,外因感受六淫、疫毒之邪,心体受损;内因情志过极,气滞阻碍血行,心体失养,或劳倦内伤耗伤心气,血行无力,体用受损,发为心衰。2016 年修订的《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[2]指出,慢性心衰临床表现多为本虚标实、虚实夹杂之证,本虚以气虚、阳虚多见,标实以瘀血、痰浊、水饮为主。慢性心衰的病机,可归纳为“虚”“瘀”“水”。其基本病机为心气亏虚、心阳虚衰。心气、心阳亏虚,血行无力推动,血液不得温煦,心血瘀滞,“血不利则为水”,瘀血阻碍三焦气化,水液代谢不利,则生痰浊、

水饮,病情因此迁延进展。瘀血这一病理产物的生成在心衰中占重要环节,与心、肝、肾相关;痰浊、水饮为津液代谢障碍产生的病理产物,与肺、脾、肾相关。因此,慢性心衰病位在心,与肺、肝、脾、肾相关,正如邓铁涛教授所言:“五脏皆致心力衰竭,非独心也。”

熊尚全教授根据慢性心力衰竭的病因病机提出温阳活血利水法,同时治疗慢性心力衰竭过程中提出“瘀水同治”的思想,认为在慢性心衰的发展过程中,阳气亏虚是心衰的根本,瘀血贯穿疾病的始终,以此为基础拟出阳气亏虚血瘀型慢性心衰的中药组方“康达心”。康达心口服液由附子、丹参、葶苈子、党参、黄芪、茯苓、泽泻、当归、白芍、白术等 10 味中药组成,具有温阳利水、活血化瘀、健脾益气之效。

2 方解

康达心口服液方中,君以辛热之附子温补心肾阳气以化气行水,暖脾抑阴以温化水饮;黄芪补气健脾,利水消肿。臣以丹参活血祛瘀;葶苈子泻肺水、平喘逆,行水消肿;党参补中益气,健脾益肺,增强黄芪补气健脾之功效,使气行则血行;茯苓利水渗湿健脾。君臣相配,既温阳利水,又益气健脾,活血祛瘀。佐以泽泻利水渗湿;当归辛温活血通络,为活血行气之要药,合丹参可祛瘀活血而通心脉,使瘀祛而不伤血;白术补气健脾以运化水湿,合茯苓既可显健脾利水之效,又可配合附子温脾阳而助运化;加以酸收之白芍既能利小便以行水气,又能防止附子燥热伤阴。诸药合而用之,共奏行气活血祛瘀,温阳利水之效。

3 药理作用

现代药理学研究表明,附子含去甲乌头碱和去甲

猪毛菜碱,通过多种途径发挥其强心、扩血管的作用^[3];黄芪含黄芪甲苷等多种成分,通过作用于NF- κ B信号通路等关键靶点而发挥其正性肌力作用及增加心脏每搏射血量,能改善心肌细胞能量代谢,减少心肌细胞凋亡^[4];丹参有效成分丹参酮及丹酚酸能减少基质金属蛋白酶-9分泌,从而抑制心肌重塑^[5];葶苈子提取液不仅能增强心肌收缩力,控制心率,提高心排血量,并且能增加心衰大鼠的尿量^[6];党参具有增强机体免疫力、抗氧化应激、抗缺氧、延缓衰老等药理作用^[7];茯苓能增加心肌收缩力、镇静,其有效成分茯苓素通过神经活性配体受体相互作用能改善水钠潴留^[8-9];泽泻能利尿,减少循环血容量,减轻心脏容量负荷;当归使白介素 10 活性提高,可抑制趋化因子和促炎因子活性,增加冠脉血流,改善预后^[10-11];白术配合茯苓、泽泻增强其利尿作用;白芍有镇静、抗炎、抗缺血作用,大鼠实验表明芍药提取物能减轻心室重构^[12],改善心肌缺血缺氧动物的生存时间^[8]。康达心口服液不仅能加强心肌收缩力、利尿,增加心脏射血量,减轻前后负荷,降低体、肺循环淤血;而且能增加冠脉血流,保护血管内皮,降低心肌耗氧,减慢心率,保护缺血、缺氧心肌,能有效改善心衰症状及体征。

3.1 强心作用 CHF患者体内有效循环血容量负荷增大,心肌损伤或坏死、心肌肥厚导致心肌收缩力减弱,射血分数下降,进一步导致体、肺循环淤血加重。既往研究^[13-16]发现,CHF患者血浆NO水平较常人显著升高,且NO能抑制心肌收缩力及降低心排血量。临床研究^[17-18]发现,加用康达心口服液治疗的CHF患者较常规治疗的CHF患者NO水平更低,LVEF更高,说明康达心口服液具有增加心肌收缩力作用。

3.2 利尿作用 心力衰竭发生时心排血量降低,肾脏血流低灌注,神经内分泌系统激活,心肌收缩力提高,外周血管收缩,循环血容量再分配,醛固酮分泌增加,肾小管和集合管重吸收水钠增加,引起水钠潴留。临床研究^[19]发现,康达心口服液能抑制神经内分泌系统,抑制醛固酮的分泌,且对肾小球滤过率有升高作用,能保护肾脏,促进尿量的排出,减轻水钠潴留。

3.3 抑制心室重构 心室重构是在CHF发生、发展中贯穿始终的一个过程。心室重构的机制包括神经内分泌系统过度激活、炎性因子浸润、细胞凋亡、心肌细胞纤维化等。

3.3.1 抑制神经内分泌系统过度激活 神经内分泌系统激活是心室重构过程中的重要因素。神经内分

泌系统过度激活主要为交感神经系统(SNS)活性增强、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活。

3.3.1.1 抑制交感神经系统活性 CHF患者SNS活性增强而副交感神经系统活性减弱,使得SNS活性相对亢奋,释放大量的去甲肾上腺素(NE)入血,血浆NE水平升高,初期可使心率加快,心肌收缩力增强,心射血量提高,是CHF的代偿作用;持续NE升高可加重心脏后负荷,心肌耗氧增加,引起成纤维细胞表型改变和蛋白质合成增多,导致心室重构。心率变异性(heart rate variability, HRV)是每次心搏之间连续R-R间期差异的定量描述,可反映自主神经系统的活动、心脏交感神经系统和迷走神经系统的平衡。交感神经兴奋则增加心率,HRV降低;迷走神经兴奋则降低心率,HRV升高。刘革命等^[20]采用临床随机对照试验证实康达心口服液可明显提高CHF患者HRV,抑制交感神经兴奋,可减少SNS活性。

3.3.1.2 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活 CHF患者RAAS激活初期能发挥其代偿作用,但过度长期激活,可促进NE、血管紧张素II及醛固酮释放增加,使得血管强烈收缩,影响水电解质平衡,水液代谢紊乱,心脏前、后负荷增加,引起心肌肥厚、纤维化,进一步引起心室重构,也是CHF的特征之一。刘革命等^[21]通过临床对照试验发现CHF组血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素II(Ang II)、醛固酮(ALD)浓度均较正常人组高,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明CHF患者存在RAAS过度激活;且停用影响RAAS的西药后给予CHF患者康达心口服液治疗,发现治疗后血浆PRA、Ang II、ALD浓度水平较治疗前明显下降($P<0.05$),说明康达心口服液能抑制CHF患者RAAS过度激活。

3.3.2 抑制心肌抗炎浸润 CHF患者心脏发生一系列的炎性反应,包括白介素6、肿瘤坏死因子 α 等大量释放,可引起心肌纤维化和细胞凋亡,加速CHF的心室重构。临床随机对照试验研究发现康达心口服液组能更显著降低C反应蛋白、白介素6、肿瘤坏死因子 α 、降钙素原,减少心肌的炎性刺激,提示康达心口服液对CHF患者的抗炎作用^[17,19,22]。

3.3.3 抑制心肌细胞凋亡 在血流动力学稳定时,心肌细胞正常凋亡对机体维持内环境稳定具有重要意义,而细胞凋亡异常会导致内环境稳态破坏,机体功能发生异常。相关研究^[23-25]发现,减少心肌细胞凋亡,可以提高心功能,控制心力衰竭的进展。林飞宁

等^[26]通过体外培养心肌细胞对照发现康达心能抑制异丙肾上腺素诱导的内质网应激,减少 H9c2 细胞凋亡,达到抑制氧化应激损伤的作用,从而抑制心肌细胞凋亡。吴翔等^[27]通过动物试验研究发现康达心口服液通过抑制心肌细胞 ASK1-JNK/p38 信号通路的 mRNA 及蛋白表达,减少心肌细胞凋亡。

3.3.4 抑制心肌纤维化 心肌纤维化导致心功能下降是 CHF 心肌重塑及左室扩大的重要病理生理机制。细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)沉积过度是心肌纤维化的重要因素;组织转化生长因子-β1(TGF-β1)能调控心肌成纤维细胞调节 ECM 的动态平衡;基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是 ECM 转化的主要物质,而 MMP-9 活性升高可使心肌纤维化增加。郑峰等^[28]通过临床试验研究证明康达心口服液能有效降低 CHF 患者 MMP-9 水平,抑制心肌纤维化。而吴翔等^[29]也通过研究射血分数保留心力衰竭的大鼠发现,康达心口服液能降低心肌 TGF-β1 蛋白表达,抑制心肌纤维化,从而改善心力衰竭症状。薛姗姗等^[30]和祝雪丽等^[31]将缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, ICM)患者随机分为两组,通过观察 ICM 患者 NT-proBNP 和心肌纤维化相关性指标,如Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢNP)、Ⅳ型胶原(Col-Ⅳ)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)的浓度变化情况,通过对比发现试验组 ICM 患者 NT-proBNP、PⅢNP、Col-Ⅳ、LN、HA 含量显著低于对照组,表明康达心口服液能抑制 ICM 患者心肌细胞纤维化。康达心口服液更能显著改善患者 6 min 步行距离,改善患者心功能^[32]。

3.4 促进外周血干细胞的形成 CHF 患者心肌细胞损伤后,骨髓干细胞动员入血参与损伤心肌细胞的修复及减少心肌细胞坏死数量,动员入血的骨髓干细胞也叫外周血干细胞(peripheral blood stem cell, PBSC)。研究表明,慢性心力衰竭患者 PBSC 与左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)呈正相关,而与 NT-proBNP 呈负相关关系, PBSC 能改善心功能,增加 LVEF,降低 NT-proBNP^[33]。林飞宁等^[18]研究发现与对照组相比,治疗组患者给予康达心口服液治疗后 LVEF 与 PBSC 均较对照组高,而 NT-proBNP 降低,提示康达心口服液能促进 PBSC 生成。

4 小结与展望

随着科技的进步,现代医学对于心力衰竭的发生、发展机制研究得越来越透彻,并且中医药在治疗

慢性心力衰竭方面的优势越来越被人所认可,尤其是其能明显改善患者症状、体征,提高患者生活质量。结合现代化指标研究康达心口服液的药理作用机制发现,康达心口服液具有强心、利尿、抑制心室重构、促进外周血干细胞的形成等作用,可为中医药治疗慢性心衰提供思路。针对康达心口服液治疗 CHF 作用机制的研究仍在继续,亟待下一步研究能更深层次地挖掘其作用机理和拓宽其应用范围。

参考文献

- [1] TANAKA S, YAMASHITA M, SAITO H, et al. Multidomain frailty in heart failure: current status and future perspectives [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2021, 18(3): 107-120.
- [2] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(5): 340-347.
- [3] 杨洋, 朱婧, 张书亚, 等. 附子强心作用机制研究进展[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(6): 1-5.
- [4] 王单单, 郭丽娜, 田会东, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗心力衰竭作用机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(1): 19-24.
- [5] JIANG B, LI D, DENG Y, et al. Salvianolic acid A, a novel matrix metalloproteinase-9 inhibitor, prevents cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59621.
- [6] 张国顺, 白义萍, 王小兰, 等. 葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(4): 118-125.
- [7] 郭立忠. 补益药党参的药理作用与临床应用研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(22): 130-131.
- [8] 吴紫阳, 孙静, 杨君. 真武汤合葶苈大枣泻肺汤加减治疗慢性心力衰竭阳虚水泛证的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(16): 2712-2716.
- [9] 杨钦, 毛以林. 茯苓-薏苡仁对慢性心力衰竭作用机制研究[J]. *中医临床杂志*, 2021, 33(9): 1721-1725.
- [10] 刘威良, 姬昱, 黄艾祥. β-谷甾醇的研究及开发进展[J]. *农产品加工*, 2019(1): 77-79, 82.
- [11] 徐标, 孙璇. 炎症在心肌损伤和修复中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(7): 633-635.
- [12] LIU M, AI J, FENG J, et al. Effect of paeoniflorin on cardiac remodeling in chronic heart failure rats through the transforming growth factor β1/Smad signaling pathway [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(3): 272-280.
- [13] 徐莹, 操轩. 间断性血液透析与持续缓慢低效血液透析治疗扩张型心肌病合并心力衰竭的疗效观察[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(2): 132-133.
- [14] 王志甫, 王心东. 桂枝茯苓丸合真武汤治疗慢性心功能不全心肾阳虚证临床研究[J]. *新中医*, 2020, 52(2): 30-33.
- [15] 杨春艳, 闫晓雨, 贺玉泉, 等. Act A-FS 系统表达水平在急慢性心肌损伤中的变化及意义[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(4): 574-577.
- [16] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 慢性心力衰竭的微观指标辨证研究概况[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(28): 51-55.
- [17] 刘革命, 宋莉娟. 康达心口服液对慢性心力衰竭患者血浆 NO 及

TNF- α 含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(4): 294-295.

[18] 林飞宁, 黄丽华, 熊尚全, 等. 康达心对冠心病心力衰竭患者外周血干细胞的影响[J]. 中国老年保健医学, 2017, 15(1): 10-12.

[19] 吴翔, 熊尚全, 郑峰, 等. 康达心口服液改善 2 型肾综合征患者心肾功能作用的分析[J]. 福建医药杂志, 2016, 38(3): 88-90.

[20] 刘革命, 宋莉娟, 马成富. 康达心口服液对慢性心力衰竭患者心率变异性的影响[J]. 吉林中医药, 2004, 24(2): 16-18.

[21] 刘革命, 丁磊, 谢艳玲, 等. 康达心口服液对慢性心力衰竭患者血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 吉林中医药, 2005, 25(4): 12-13.

[22] 梁志奇, 吴晖, 何卫东, 等. 康达心口服液治疗脓毒症心肌损伤的临床观察[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(5): 180-182.

[23] 周咏梅, 舒燕, 唐艺加, 等. microRNA-423-5p 调节 PI3K/AKT 通路在大鼠心力衰竭进展中的作用探究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(2): 128-133.

[24] SONG Y, ZHANG C, ZHANG J, et al. Localized injection of miRNA-21-enriched extracellular vesicles effectively restores cardiac function after myocardial infarction[J]. Theranostics, 2019, 9(8): 2346-2360.

[25] ZHANG B, MAO S, LIU X, et al. MiR-125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 72.

[26] 林飞宁, 黄丽华, 熊尚全, 等. 康达心对异丙肾上腺素诱导的心肌

细胞损伤的影响研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(14): 2132-2134.

[27] 吴翔, 宫玉榕, 杨直, 等. 康达心对心肾综合征大鼠心脏保护效应的机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 643-646.

[28] 郑峰, 郑伯仁, 林超, 等. 慢性心力衰竭患者基质金属蛋白酶-9 的变化及康达心的影响[J]. 中国老年保健医学, 2012, 10(4): 57-59.

[29] WU X, ZHANG T, QIAO J, et al. Effects of Kangdaxin on myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction rats[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(4): 1157-1163.

[30] 薛姗姗, 林超, 郭进建, 等. 康达心口服液对缺血性心肌病 NT-proBNP 及心肌纤维化相关指标的影响[J]. 中国老年保健医学, 2012, 10(4): 18-20.

[31] 祝雪丽, 詹萍, 林超, 等. 康达心口服液对缺血性心肌病 NT-proBNP 及心肌纤维化治疗的效果分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(34): 172-173.

[32] 郭进建, 乔建峰, 林超, 等. 温阳活血利水法对缺血性心肌病心肌纤维化及心功能的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(8): 1309-1311.

[33] 周育平, 胡元会, 吴华芹, 等. 缺血性心脏病心力衰竭患者外周血干细胞数量与心功能的相关性[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(6): 491-494.

(收稿日期: 2022-11-04)

(本文编辑: 蒋艺芬)

(上接第 42 页)

[2] FORD A C, MARWAHA A, SOOD R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis [J]. Gut, 2015, 64(7): 1049-57.

[3] 徐文慧, 严晶, 孙志广. 老年人功能性消化不良的脏腑论治[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(1): 64-68.

[4] EFRAT B, ADI E A, HAIM S, et al. Is administration of proton pump inhibitors in functional dyspepsia worth the risk of developing gastric cancer: a Markov model to bridge the gap between scientific evidence and clinical practice[J]. BMJ Open, 2020, 10(2): e031091.

[5] 陈英英, 包安, 王海腾, 等. 基于“斡旋中焦”理论的腹部推拿治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2021, 38(10): 1268-1272.

[6] 张声生, 钦丹萍, 周强. 消化系统常见病功能性消化不良中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3619-3625.

[7] 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, 2010: 133-136.

[8] 张声生, 赵鲁卿. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2595-2598.

[9] MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4):

CD001960.

[10] 李冠江, 蒋莹, 董晓倩, 等. 老年功能性消化不良的发病机制及治疗现状的研究进展[J]. 老年医学研究, 2021, 2(6): 51-55.

[11] 刘华, 刘雪燕, 袁雪. 消痞五穴针刺疗法联合推拿夹脊穴在老年功能性消化不良中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2091-2093.

[12] 张声生, 陈贞, 许文君, 等. 基于“寒、热、虚、实”二次辨证的 565 例功能性消化不良证候分布特点研究[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(9): 833-835.

[13] 王鹤潼, 李勇, 李毅平. 析功能性消化不良从“心”论治[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(10): 92-93.

[14] 巩艳春. 浅析从气机论治功能性消化不良[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 717-718.

[15] 刘文静, 王盼, 韩增银, 等. 刘启泉从肝肺论治功能性消化不良经验[J]. 河北中医, 2021, 43(2): 193-195, 200.

[16] 韩永丽, 陈松, 张严, 等. 浅析“肾为胃之关”[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(4): 64-66.

(收稿日期: 2023-07-11)

(本文编辑: 黄明愉)