

[临 床]

益气养阴活血方联合常规治疗对扩张型心肌病患者的临床疗效

吴 琼, 董艺丹, 王佑华*, 王 恽, 马梦娇, 彭珑萍, 邓 兵
(上海中医药大学附属龙华医院心内科, 上海 200032)

摘要: **目的** 考察益气养阴活血方联合常规治疗对扩张型心肌病患者的临床疗效。**方法** 80例患者随机对照组和观察组, 每组40例, 对照组给予常规治疗(参照2018年版《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》), 观察组在对照组基础上加用益气养阴活血方, 疗程12周。检测临床疗效、NYHA分级、6MWT、MLHFQ评分、Lee氏心衰评分、心超指标(LVEF、LVEDD、LVESD、IVS、LVPWT)、BNP、TGF- β 、安全性指标(血尿常规、肝肾功能、心电图)变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组心功能分级优于对照组($P<0.05$), 6MWT更长($P<0.05$), MLHFQ评分、Lee氏心衰评分、LVEDD、LVESD、BNP、TGF- β 更低($P<0.05$), LVEF更高($P<0.05$), 但2组IVS、LVPWT比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。2组未发现明显不良反应。**结论** 益气养阴活血方联合常规治疗可安全有效地缓解扩张型心肌病患者临床症状, 增强心功能, 可能与改善心室重构有关。

关键词: 益气养阴活血方; 常规治疗; 扩张型心肌病

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)09-2830-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.014

Clinical effects of Yiqi Yangyin Huoxue Formula combined with conventional treatment on patients with dilated cardiomyopathy

WU Qiong, DONG Yi-dan, WANG You-hua*, WANG Yi, MA Meng-jiao, PENG Long-ping, DENG Bing

(Department of Cardiology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the clinical effects of Yiqi Yangyin Huoxue Formula combined with conventional treatment on patients with dilated cardiomyopathy. **METHODS** Eighty patients were randomly assigned into control group (40 cases) for 12-week intervention of conventional treatment complying with Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dilated Cardiomyopathy (2018 Edition), and observation group (40 cases) for 12-week intervention of both Yiqi Yangyin Huoxue Formula and conventional treatment. The changes in clinical efficacy, NYHA grade, 6 MWT, MLHFQ score, Lee's heart failure score, cardiac ultrasound indices (LVEF, LVEDD, LVESD, IVS, LVPWT), BNP, TGF- β and safety indices (routine blood and urine, liver and kidney functions, electrocardiogram) were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate than the control group ($P<0.05$). After the treatment, the observation group displayed better NYHA grade than the control group ($P<0.05$), along with longer 6 MWT ($P<0.05$), lower MLHFQ score, Lee's heart failure score, LVEDD, LVESD, BNP, TGF- β ($P<0.05$), and higher LVEF ($P<0.05$), but no significant differences in IVS and LVPWT were found between the two groups ($P>0.05$). No obvious adverse reactions were observable in the two groups. **CONCLUSION** For the patients with dilated cardiomyopathy, Yiqi Yangyin Huoxue Formula combined with conventional treatment can safely and effectively alleviate clinical symptoms and

收稿日期: 2021-09-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873264, 82004319)

作者简介: 吴 琼(1987—), 女, 博士, 主治医师, 从事中西医结合防治心血管疾病预防研究。Tel: (021) 64385700, 18917047505, E-mail: wuqiong1203@126.com

*通信作者: 王佑华(1972—), 男, 博士, 主任医师, 从事中医药防治心血管疾病预防的基础与临床研究。Tel: (021) 64385700, 15821725508, E-mail: doctorwyh@163.com

enhance cardiac functions, which may contribute to the improvement of ventricular remodeling.

KEY WORDS: Yiqi Yangyin Huoxue Formula; conventional treatment; dilated cardiomyopathy

扩张型心肌病属原发性混合型心肌病的一种,常因心室重构引起心脏扩大、心肌收缩功能进行性降低,临床主要表现为难治性心衰、恶性心律失常、心源性休克甚至猝死等^[1],本病猝死率高,预后差,缺乏针对性治疗,至今仍是心脏移植的主要原因^[2]。中医药治疗扩张型心肌病具有一定优势,大量研究证实它在改善患者心功能、缓解临床症状、提高生存率等方面有着积极作用^[3-5]。

上海中医药大学附属龙华医院周端教授结合其长期治疗扩张型心肌病临床经验,认为扩张型心肌病基本病机为“正虚(气阴虚损)邪阻(痰瘀水阻留)”,治以益气养阴、活血通脉为主,辅以化痰利水,并采用益气养阴活血方治疗。目前,该方作为治疗扩张型心肌病的经验方在临床应用多年,可改善症状和心功能,但缺乏具体研究。因此,本研究探讨益气养阴活血方联合常规治疗对扩张型心肌病患者的临床疗效及对心功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018年1月至2021年5月收治于上海中医药大学附属龙华医院心病科的80例扩张型心肌病患者,随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例,治疗期间对照组因病情加重脱落1例,私自口服其他具有益气养阴活血作用的中成药剔除1例,失访脱落1例,最终纳入37例;观察组因依从性差、不按规律服用中药剔除3例,因病情加重脱落1例,最终纳入36例,2组一般资料见表1,可知差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(伦理批号2018LCSY042)。

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(n=37)	观察组(n=36)
男性/[例(%)]	22(59.5)	21(58.3)
女性/[例(%)]	15(40.5)	15(41.7)
平均年龄/岁	59.96±10.2	60.96±15.57
平均病程/年	3.49±1.97	3.43±2.89
NYHA心功能分级/例		
Ⅱ级	11	10
Ⅲ级	21	22
Ⅳ级	5	4

1.2 诊断标准 参照2018年版《中国扩张型心肌

病诊断和治疗指南》^[1]。

1.3 纳入、排除、剔除、脱落标准

1.3.1 纳入标准 (1)年龄18~80岁;(2)NYHA心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级的扩张型心肌病;(3)患者了解本研究,签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)有急性心肌梗死、冠脉支架植入术、冠脉搭桥术史;(2)合并严重心律失常、肺栓塞、休克等危及生命的疾病;(3)合并严重肝肾功能不全、电解质严重失衡;(4)妊娠期、哺乳期妇女;(5)有恶性肿瘤病史,预期寿命短于3年;(6)过敏体质或对常见药物过敏;(7)近期参加其他中药临床研究,或目前规律服用其他中药不愿停药;(8)合并精神病,或中药治疗依从性差。

1.3.3 剔除及脱落标准 (1)治疗期间依从性差,不按规律服用中药,或服用其他具有益气养阴活血功效的中药;(2)病情加重,需改变治疗本病的基础西药种类或剂量;(3)出现与中药相关的不良反应;(4)进入研究后发现符合排除标准。

1.4 治疗手段 对照组参照2018年版《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》^[1],采用常规治疗;观察组在对照组基础上采用益气养阴活血方,组方药材黄芪、黄精、党参、灵芝、生地、丹参、瓜蒌皮、桂枝,用水煎成1剂,分2次服用。2组均连续治疗12周。

1.5 疗效评价 参照NYHA心功能分级标准^[6]及《中医病证诊断疗效标准》^[7],(1)显效,治疗后心功能分级提高2级,主要症状及体征明显改善;(2)有效,治疗后心功能分级提高1级,主要症状及体征有所改善;(3)无效,治疗后心功能分级无改善,主要症状及体征加重或导致死亡。总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.6 指标检测 (1)参照NYHA心功能分级标准^[6]进行分级;(2)检测MLHFQ评分、6MWT距离、Lee氏心衰评分;(3)采用彩色多普勒超声,检测LVEF、LVEDD、LVESD,IVS、LVPWT;(4)采用酶联免疫吸附测定法检测血清BNP、TGF-β水平;(5)检测血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等安全性指标,并记录可能存在的不良反应。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 24.0 软件进行处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 符合正态分布者组间比较采用 t 检验, 不符合者组间比较采用秩和检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效[例(%)]
对照组($n=37$)	7	14	16	16(56.8)
观察组($n=36$)	9	23	4	23(88.9)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 2 组 6MWT、MLHFQ 评分、Lee 氏心衰评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of 6MWTs, MLHFQ scores and Lee's heart failure scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	6MWT/m	MLHFQ 评分/分	Lee 氏心衰评分/分
对照组($n=37$)	治疗前	309.82±73.21	45.82±8.97	10.12±2.01
	治疗 4 周后	325.25±66.43	44.40±9.16*	8.47±1.22*
	治疗 12 周后	348.31±92.83 [▲]	43.19±8.62	8.21±1.87
观察组($n=36$)	治疗前	310.62±74.17	46.81±9.34	10.21±2.12
	治疗 4 周后	366.28±71.42* [△]	39.18±8.72* [△]	7.43±1.90* [△]
	治疗 12 周后	408.81±83.07 [▲]	34.45±7.32 ^{▲△}	7.31±2.03

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与同组治疗 4 周后比较, [▲] $P < 0.05$; 与对照组治疗同一时间后比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.4 心超指标 治疗后, 观察组 LVEDD、LVESD 而 IVS、LVPWT 无明显变化 ($P > 0.05$), 见表 5。低于对照组 ($P < 0.05$), LVEF 更高 ($P < 0.05$),

表 5 2 组心超指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of cardiac ultrasound indices between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm	IVS/mm	LVPWT/mm
对照组($n=37$)	治疗前	38.55±5.01	62.55±5.76	46.98±6.29	8.89±1.45	7.67±1.61
	治疗后	43.79±6.23*	58.53±7.10*	45.13±7.77	9.34±1.58	8.61±2.26
观察组($n=36$)	治疗前	37.96±4.70	63.17±4.20	47.13±5.97	8.84±1.91	7.81±1.70
	治疗后	50.31±8.07* [△]	54.71±5.32* [△]	40.23±5.91* [△]	9.41±1.41	8.52±1.82

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.5 血清 TGF- β 、BNP 水平 治疗后, 观察组 TGF- β 、BNP 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 2 组血清 BNP、TGF- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Comparison of serum BNP and TGF- β levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BNP/(pg·mL ⁻¹)	TGF- β /(pg·mL ⁻¹)
对照组($n=37$)	治疗前	934.78±85.46	404.97±46.85
	治疗后	536.29±94.57*	335.08±85.84*
观察组($n=36$)	治疗前	956.49±94.58	411.87±43.66
	治疗后	396.49±91.05* [△]	257.22±43.65* [△]

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.6 安全性指标 治疗后, 2 组均未发现恶心、呕吐、皮疹、发热、肝肾功能异常等不良反应。

2.2 NYHA 分级 治疗后, 观察组 NYHA 分级优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组 NYHA 分级比较 (例)

Tab. 3 Comparison of NYHA grades between the two groups (case)

组别	时间	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组($n=37$)	治疗前	0	11	21	5
	治疗后	11	14	7	5
观察组($n=36$)	治疗前	0	10	22	4
	治疗后	16	15	4	1

2.3 6MWT、MLHFQ 评分、Lee 氏心衰评分 治疗 4 周后, 观察组 6MWT 长于对照组 ($P < 0.05$), MLHFQ 评分、Lee 氏心衰评分更低 ($P < 0.05$); 治疗 12 周后, 观察组 MLHFQ 评分仍低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

扩张型心肌病以单侧或双侧心室扩大及收缩功能障碍为特征, 本病起病隐匿, 病因不明, 病理生理机制复杂, 晚期可出现各种并发症, 心室重构是其重要病理环节, 也是引起诸多严重并发症的重要原因之一^[2,8]。TGF- β 是一种重要的促纤因子, 在病理性心肌纤维化中表达量明显增加, 可刺激心脏成纤维细胞增生、胶原合成, 激活 TGF- β /Smad 通路, 从而引起心室重构^[9-11]。

周端教授认为, 扩张型心肌病基本病机为“正虚邪阻”, 基本治则为益气养阴、活血通脉, 辅以化痰利水, 常以益气养阴活血方治疗该病, 临

床获益明显。全方主要由黄芪、黄精、党参、灵芝、生地、丹参、瓜蒌皮、桂枝等药材组成，其中黄芪、黄精为君药，具有补气、滋阴填精作用；臣以党参、灵芝、生地，助黄芪、黄精行益气养阴之功；佐以丹参、瓜蒌皮以活血化瘀、理气宽胸，桂枝行温阳利水之效。现代药理研究表明，黄芪可通过减少炎症因子释放、抑制氧化应激、抗凋亡等多靶点多途径来发挥提高大鼠心功能的作用^[12-13]；黄精可降低异丙肾上腺素腹腔注射所致心脏重塑模型小鼠心肌细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附因子-1蛋白表达，从减少氧化应激、抗炎的途径来发挥心脏保护作用^[14]；丹参可改善心肌重构，其机制可能与抑制血管紧张素 I 受体（AT1）、阻断 TGF-β/Smads 信号通路有关^[15]；灵芝具有降低氧化应激、减轻细胞凋亡，从而发挥心肌细胞保护作用^[16]。益气养阴活血方中多味药物可提高心功能，改善心室重构，全方从整体观念出发，组方合理，标本兼治，共奏益气养阴，活血化瘀之效^[17-18]。

本研究发现，观察组 NYHA 心功能分级改善程度优于对照组，LVEDD、LVESD、BNP 更低，LVEF 更高；治疗 4 周后 6 MWT、MLHFQ 评分、Lee 氏心衰积分上改善程度优于对照组，治疗 12 周后 MLHFQ 评分改善程度仍更优，表明益气养阴活血方治疗不仅可提高扩张型心肌病患者心功能，还可改善生活质量，并且随着服药时间的延长有持续获益。TGF-β 与心肌纤维化，心室重构密切相关，本研究发现，观察组血清 TGF-β 水平低于对照组。

综上所述，益气养阴活血方联合常规治疗可改善扩张型心肌病患者心功能，其机制可能与缓解心室重构相关，但本病临床较少见，病例数有限，导致难以开展多中心临床研究，无法提出更有力的循证医学证据。今后，将进一步开展大规模、高质量临床研究，对益气养阴活血方确切机制进行深入探讨。

参考文献：

[1] 中华医学会心血管病学分会，中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 421-434.
[2] Kim K H, Pereira N L. Genetics of cardiomyopathy: Clinical and mechanistic implications for heart failure[J]. *Korean Circ*

J, 2021, 51(10): 797-836.
[3] 梁志芳, 吴刚, 陆海鸥. 通心络胶囊联合马来酸依那普利治疗扩张型心肌病的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(15): 114-116.
[4] 黄利杰. 黄芪保心汤辅助治疗扩张型心肌病并慢性心力衰竭的临床疗效分析[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(14): 191.
[5] 秦佳枫, 赵永江. 养阴法治疗扩张型心肌病的中医研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(12): 157-159.
[6] 陈志强, 杨关林. 中西医结合内科学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 133.
[7] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 74-77.
[8] Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1173-1191.
[9] Wu M F, Guo Y G, Wu Y, et al. Protective effects of sacubitril/valsartan on cardiac fibrosis and function in rats with experimental myocardial infarction involves inhibition of collagen synthesis by myocardial fibroblasts through downregulating TGF-β1/Smads pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:696472.
[10] Su C P, Wang Q, Luo H, et al. Si-Miao-Yong-An decoction attenuates cardiac fibrosis via suppressing TGF-β1 pathway and interfering with MMP-TIMPs expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110132.
[11] Zheng H Q, Ying M F, Gu S L, et al. Molecular signaling mechanism behind myocardial fibrosis and advances in novel inhibitors[J]. *Chin J Cell Biol*, 2019, 41(2): 268-274.
[12] 谭雨晴, 武庆娟, 田盼盼, 等. 黄芪中药制剂治疗扩张型心肌病临床疗效的系统评价[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 934-939.
[13] 韦育林, 李楚强, 陈锡龙, 等. 黄芪注射液对充血性心力衰竭患者细胞因子和血管紧张素 II 的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 23(3): 54-56.
[14] 马怀芬, 方欢乐, 师西兰, 等. 黄精多糖对心脏重塑小鼠心脏组织中 ICAM-1、VCAM-1 蛋白表达的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(1): 25-29.
[15] 孙小鑫, 苗青, 王瑞海, 等. 丹参-葛根药对成分、药理及临床应用的研究进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2020, 22(12): 4308-4313.
[16] 李晶, 孔芳翠, 于海波, 等. 灵芝三萜对心肌缺血大鼠心脏的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14): 3074-3078.
[17] 邸海侠, 薛芳, 方诺, 等. 中药抗心肌缺血作用处方用药规律分析[J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 67-71.
[18] 张双伟, 李润美, 徐进文, 等. 毛冬青皂苷 E 对 H9C2 心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(5): 591-595.