

心宝丸对阳虚血瘀证老年慢性心力衰竭患者的临床疗效

何 军¹, 张 宏²

[1. 皖南医学院附属宣城医院 (宣城市人民医院), 安徽 宣城 242000; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031]

摘要: **目的** 探讨心宝丸对阳虚血瘀证老年慢性心力衰竭患者的临床疗效。**方法** 107 例患者随机分为对照组 (常规治疗, 53 例) 和观察组 (常规治疗+心宝丸, 54 例), 疗程 4 个月。检测临床疗效、心功能指标 (NT-proBNP、CT-1、GDF-15、LVEF、E/A、MEE)、心衰症状 (心功能分级、Lee 氏心衰评分、阳虚血瘀证评分)、运动耐力 (6MWT)、生活质量 (MLHFQ)、心肌纤维化情况 (TIMP-1、TIMP-1、TGF- β 1、IL-6)、安全性指标变化。**结果** 观察组显效率和总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组 NT-proBNP、CT-1、GDF-15、MMP-9、TGF- β 1、IL-6、MEE、Lee 氏心衰评分、阳虚血瘀证评分、MLHFQ 评分、心功能分级降低 ($P<0.05$), TIMP-1、LVEF、E/A 升高 ($P<0.05$), 6 min 步行距离增加 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。2 组未发现相关不良反应。**结论** 心宝丸可安全有效地改善阳虚血瘀证老年慢性心力衰竭患者心功能, 临床疗效显著, 其机制可能与减轻心肌纤维化、逆转心脏重构有关。

关键词: 心宝丸; 常规治疗; 老年慢性心力衰竭; 阳虚血瘀

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)06-2121-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.058

慢性心力衰竭是全球严重公共卫生问题之一, 我国 35~74 岁成人心衰患病率为 0.9%, 且呈持续升高趋势, 并随年龄的增长而增加^[1]。心衰预后较差, 病死率与患者年龄呈正相关, 5 年存活率与恶性肿瘤相仿^[2]。近来心衰治疗取得了长足进步, 但诊疗规范化程度不够, 药物达标率低, 重治轻防问题严重, 因此实际临床治疗效果并不理想^[3]。西医常规治疗靶点较为单一, 药物不良反应较多, 治疗效果已进入平台期, 而中医治疗具有整体调节效应, 作用靶点多, 是慢性心力衰竭规范化治疗可联合和利用的重要治疗手段, 其临床有效性和安全性证据正在不断增加^[2-5]。

心宝丸具有温补心肾, 益气助阳, 活血通脉之功, 用于慢性心力衰竭等多种心脏疾病治疗, 具有强心、调节心血管炎症反应、心肌重塑、心肌氧化代谢和激素水平等药理作用, 但仍需要更多高质量的证据^[6-7]。中医认为本病以

气虚为本, 标实主要为血瘀^[5], 老年患者素体虚弱或心病日久, 致心阳虚损, 不能藏归, 温养于肾, 使肾阳虚衰, 终致心肾阳气不足, 阳虚鼓动无力, 温煦运化失司, 则瘀血、痰浊、水饮内生。心宝丸正投老年慢性心力衰竭病机特点, 本研究观察心宝丸治疗老年慢性心力衰竭 (阳虚血瘀证) 的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 4 月 16 日至 2021 年 12 月 22 日收治于皖南医学院附属宣城医院心内科门诊和住院部的 107 例阳虚血瘀证老年慢性心力衰竭患者, 随机数字表法分为对照组 (53 例) 和观察组 (54 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。研究经皖南医学院附属宣城医院伦理委员会批准 (BF20200401202)。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	(男/女)/例	平均年龄/岁	平均病程/年	心功能分级/例			原发病/例		
					Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	冠心病	高血压	其他
对照组	53	34/19	69.29 $\pm$ 5.51	6.47 $\pm$ 0.95	12	26	15	24	22	7
观察组	54	33/21	69.55 $\pm$ 5.34	6.53 $\pm$ 0.87	11	28	15	25	23	6

1.2 诊断标准

1.2.1 西医 参考文献 [1] 报道, 根据病史、体格检查、心电图、胸片初步评估有无心衰的可能性, 再经利钠肽检测 and 超声心动图明确诊断。

1.2.2 中医 (阳虚血瘀证) 参考文献 [5] 报道, 主证气短/喘息, 乏力, 心悸; 次证怕冷和/ (或) 喜温, 胃脘/

腹/腰/肢体冷感, 冷汗, 面色/口唇紫暗; 舌质紫暗 (或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫), 舌体胖大, 或有齿痕, 脉细、沉、迟无力, 具备主证 2 项、次证 2 项, 结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合“1.2”项下诊断标准, N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) ≥ 160 ng/L; ②左室射血分数

收稿日期: 2023-03-23

作者简介: 何 军 (1979—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心脑血管疾病。Tel: 13171761906, E-mail: 847820037@qq.com

(LVEF) 30%~50%；③心功能分级Ⅱ~Ⅳ级；④辨证为阳虚血瘀证；⑤年龄 60~80 岁；⑥患者了解本研究，签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①LVEF≥50%；②2 个月内有发生急性心肌梗死、急性冠脉综合征者，近 1 个月有心源性休克、急性心肌炎者；③急性心衰患者、需要器械治疗的慢性心衰患者、顽固性终末期心衰、需要行手术治疗的心衰、慢性心力衰竭急性加重期患者；④合并难以控制的恶性心律失常、药物难以控制的高血压、心包填塞、肺栓塞；⑤合并严重的肝、肾功能不全、严重贫血者，合并肺部感染者，合并恶性肿瘤、精神疾病患者；⑥对本研究已知药物具有不可接受的副作用；⑦合并认知功能障碍者；⑧同期合并中医药治疗措施，影响疗效判断者。

1.5 治疗手段 对照组采用常规治疗，包括调整生活方式、针对病因干预、视情况给予强心药物^[1]，其中抗心衰药物包括呋塞米片（成都第一制药有限公司，国药准字 H51022778）口服，每天 1 次，每次 20~80 mg；氯沙坦钾片（华润双鹤药业股份有限公司，国药准字 H20143019）口服，每天 1 次，每次 150 mg；富马酸比索洛尔片（北京华素制药股份有限公司，国药准字 H20023132）口服，每天 1 次，每次 10 mg；螺内酯片（长春白求恩制药有限公司，国药准字 H22021742）口服，每天 1 次，每次 20 mg。观察组在对照组基础上加用心宝丸（广东太安堂药业股份有限公司，国药准字 Z44022728）口服，每天 3 次，每次 240~360 mg。2 组均连续治疗 4 个月。

1.6 指标检测

1.6.1 心功能指标 采用酶联免疫分析法（ELISA）检测血清 NT-proBNP、心肌营养素 1（CT-1）、生长分化因子-15（GDF-15）水平，相关试剂盒均购自上海泽叶生物科技有限公司。采用胸超声心动图检测左室射血分数（LVEF）、二尖瓣口舒张早期及舒张晚期流速峰值（E/A）、心肌能量消耗值（MEE）。

表 2 2 组血清 NT-proBNP、CT-1、GDF-15 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	CT-1/(ng·L ⁻¹)	GDF-15/(pg·mL ⁻¹)
对照组	53	治疗前	2 358.36±564.18	225.48±35.16	2 251.38±510.63
	53	治疗后	1 003.78±318.92 [*]	183.29±24.91 [*]	1 107.36±281.29 [*]
观察组	54	治疗前	2 413.55±572.04	218.74±33.28	2 305.45±528.32
	54	治疗后	625.42±157.31 ^{**}	156.22±20.15 ^{**}	773.65±143.57 ^{**}

注：与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

2.2 LVEF、E/A、MEE 变化 由表 3 可知，治疗后 2 组 LVEF、E/A 升高（*P*<0.05），MEE 降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05）。

表 3 2 组 LVEF、E/A、MEE 变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	LVEF/%	E/A	MEE/(cal·min ⁻¹)
对照组	53	治疗前	37.28±4.93	0.64±0.10	98.36±13.17
	53	治疗后	47.67±7.13 [*]	0.74±0.13 [*]	89.03±11.72 [*]
观察组	54	治疗前	37.04±5.11	0.63±0.09	99.27±14.09
	54	治疗后	52.80±7.86 ^{**}	0.82±0.15 ^{**}	78.51±10.35 ^{**}

注：与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

1.6.2 心衰症状 采用纽约心脏协会（NYHA）心功能分级，根据患者的症状表现评估心功能，由轻至重分为 I~Ⅳ级，治疗前后各评价 1 次。参考文献 [8] 报道，进行 Lee 氏心衰评分和阳虚血瘀证评分。Lee 氏心衰评分包括呼吸困难、肺部湿啰音、浮肿等 6 项症状/体征，总分 0~18 分，评分越高，症状越重。阳虚血瘀证各症状按无（0 分）、轻度（1 分）、中度（2 分）、重度（3 分）评分，计算总分。

1.6.3 运动耐力 治疗前后进行 6 min 步行试验，记录 6 min 步行距离（6MWT）。

1.6.4 生活质量 治疗前后进行明尼苏达心衰生活质量调查表（MLHFQ）评价^[8]，共 21 个条目，各条目计分 0~5 分，得分越高，表示生活质量越差。

1.6.5 心肌纤维化 采用 ELISA 试验检测外周血基质金属蛋白酶抑制剂-1（TIMP-1）、基质金属蛋白酶-9（MMP-9）、转化生长因子-β1（TGF-β1）、白介素-6（IL-6）水平，相关试剂盒均购自南京建成生物工程研究所有限公司。

1.6.6 安全性指标 治疗期间，记录 2 组不良事件，进行肝、肾功能，血、尿常规和心电图检查，分析异常情况，并与药物相关性进行分析，判断是否为药物不良反应。

1.7 疗效标准 参考文献 [8] 报道，①显效，心衰基本得到控制或心功能提高 2 级以上；②有效，心功能提高 1 级，但不及 2 级；③无效，心功能提高不及 1 级；④恶化，心功能恶化 1 级或以上。总有效率=〔（显效例数+有效例数）/总例数〕×100%。

1.8 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，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验；等级资料组间比较采用秩和检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 NT-proBNP、CT-1、GDF-15 水平 由表 2 可知，治疗后 2 组血清 NT-proBNP、CT-1、GDF-15 水平降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05）。

2.3 心衰症状、运动耐力、生活质量 由表 4 可知，治疗后 2 组 6MWT 增加（*P*<0.05），Lee 氏心衰评分、阳虚血瘀证评分、MLHFQ 评分降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05）。

表 4 2 组心衰症状、运动耐力、生活质量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	6MWT/m	Lee 氏心衰评分/分	阳虚血瘀证评分/分	MLHFQ 评分/分
对照组	53	治疗前	321.44±47.53	11.54±1.83	19.34±2.52	87.94±10.72
	53	治疗后	419.67±51.24 [*]	6.76±0.94 [*]	8.91±1.29 [*]	40.16±5.98 [*]
观察组	54	治疗前	318.39±46.17	11.82±1.95	20.14±2.62	86.41±11.26
	54	治疗后	496.02±59.36 ^{*#}	5.13±0.77 ^{*#}	4.28±0.86 ^{*#}	31.43±5.75 ^{*#}

注：与同组治疗前比较，^{*}*P*<0.05；与对照组治疗后比较，[#]*P*<0.05。

2.4 心肌纤维化指标 由表 5 可知，治疗后 2 组血清 降低（*P*<0.05），以观察组更明显（*P*<0.05）。TIMP-1 水平升高（*P*<0.05），MMP-9、TGF-β1、IL-6 水平

表 5 2 组心肌纤维化指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	TIMP-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	MMP-9/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF-β1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组	53	治疗前	3.74±0.63	175.15±20.84	50.69±7.32	25.64±3.37
	53	治疗后	4.37±0.69 [*]	153.91±18.26 [*]	41.27±6.03 [*]	19.43±2.89 [*]
观察组	54	治疗前	3.79±0.58	177.43±21.12	49.74±6.91	26.15±3.42
	54	治疗后	4.89±0.71 ^{*#}	132.57±16.47 ^{*#}	33.15±5.17 ^{*#}	15.53±2.12 ^{*#}

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 心功能分级 由表 6 可知，治疗后观察组心功能分级 优于对照组（*P*<0.05）。

表 6 2 组心功能分级比较

组别	例数/例	时间	I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例
对照组	53	治疗前	0	12	26	15
	53	治疗后	14	15	16	8
观察组	54	治疗前	0	11	28	15
	54	治疗后	26	16	8	4

2.6 临床疗效 由表 7 可知，观察组显效率和总有效率均 高于对照组（*P*<0.05）。

表 7 2 组临床疗效比较 [例（%）]

组别	例数/例	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照组	53	25(47.17)	19(35.85)	7(13.21)	2(3.77)	44(83.02)
观察组	54	38(70.37)	*14(25.93)	2(3.70)	0(0.00)	52(96.30) [*]

注：与对照组比较，^{*}*P*<0.05。

2.7 不良反应情况 治疗期间，2 组均未发现相关不良 反应。

3 讨论

根据不同的表现，慢性心力衰竭可归中医“怔忡” “喘证” “痰饮” “水肿” 等范畴，病机可用“虚” “瘀” “水” 概括^[5]。心气虚、心阳虚衰是心衰的主要病机。心与肾是坎离交泰的关系，水火既济，心衰病患者多因年老体衰，肾阳虚损，久病及肾，心衰病程日久，必损元阳，终至心肾阳虚，阳虚鼓动无力，则心血不运，瘀血内停，心脉痹阻；血不利则为水，阳虚浊气不化，则水饮凌心射肺。可见心衰病本在心，与肾、肺等脏密切相关，心阳气虚衰是病机关键，血瘀是中心病理环节^[5,9]。

心宝丸中洋金花平喘止咳、解痉定痛，人参大补元气、益气通脉，附子补火助阳、温化痰湿，肉桂补火助阳、活血通经，鹿茸壮肾阳、益精血，麝香开窍醒神、活血通经，蟾酥、冰片醒神开窍，三七活血通脉。全方共奏温补心肾，益气助阳，活血通脉之功。

NT-proBNP 是评估慢性心力衰竭病情严重程度及预后

的公认标志物^[1]。CT-1 参与了诱导心肌细胞肥大、心室重塑及炎症细胞因子等的产生，是慢性心力衰竭病情恶化预测因子；GDF-15 在心脏受压力负荷过大的刺激下表达升高，反映了心肌细胞凋亡和代谢的风险，并间接反映了心脏重塑和纤维化的程度^[10-11]。MEE 能全面反映机体心肌能量消耗状况，是评估机体心肌能量代谢重要指标，MEE 与 NT-proBNP 呈正相关性，可作为评价慢性心力衰竭严重程度的指标^[12]。本研究显示，心宝丸联合西医常规疗法能降低 MEE、NT-proBNP、CT-1、GDF-15，增加 6 min 步行距离、LVEF、E/A，降低 Lee 氏心衰、阳虚血瘀证、MLHFQ 评分，减轻 NYHA 心功能分级，提高显效率和总有效率，表明心宝丸治疗老年阳虚血瘀型慢性心力衰竭患者，可改善患者心功能，减轻临床症状，增加活动耐力，提高生活质量，临床疗效优于单纯西医常规治疗。

心肌重构是慢性心力衰竭基本病理过程，包括心肌细胞、非心肌细胞和细胞外基质（ECM）发生适应不良性改变，进而心室几何形态病理性改变，如心肌纤维化、肥厚，使心脏僵硬度增加，心肌细胞缺血、缺氧，收缩力下降，心脏泵血功能下降，从而引发心衰症状^[13-14]。

MMP-9 是 ECM 合成和降解的重要调节因子，可增加间质蛋白降解，促进心肌重构，而 TIMP-1 能抑制 MMP-9 合成，两者动态平衡，共同维护 ECM 的稳定性^[15-16]。TGF-β1 可促进心肌纤维化进程，是心室重构促进因子^[17]。IL-6 通过调控炎症损伤、氧化应激、心肌细胞凋亡等多种途径影响心肌肥厚与纤维化，参与心室重构^[18]。本研究显示，心宝丸可升高 TIMP-1 水平，降低 MMP-9、TGF-β1、IL-6 水平，提示心宝丸治疗老年阳虚血瘀型慢性心力衰竭患者可调节基质金属蛋白酶等因子，减轻心肌纤维化，逆转心脏重构，从而有利于心功能的改善。

综上所述，心宝丸联合常规疗法治疗阳虚血瘀证老年慢性心力衰竭患者能明显改善心功能，临床疗效显著，其机制可能与减轻心肌纤维化，逆转心脏重构有关，值得临床使用与进一步研究。

参考文献：

[1]

中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

[2]

《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗心力衰竭临床应用指南 (2021 年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 261-275.

[3]

柴 珂, 杨杰孚. 心力衰竭诊断和治疗的现状和思考 [J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(1): 10-12; 24.

[4]

卢健棋, 李苏依, 卢俊桑, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 145-148.

[5]

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]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133-141.

[6]

李尊江, 于潇潇, 王冬梅, 等. 基于网络药理学研究心宝丸治疗慢性心力衰竭的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(6): 768-774.

[7]

于潇潇, 周仙仕, 吴炎华, 等. 心宝丸治疗慢性心力衰竭的系统评价 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2): 153-159.

[8]

国家食品药品监督管理局. 中药新药用于慢性心力衰竭临床研究技术指导原则 [EB/OL] (2017-12-27) [2022-07-07]. <https://gcp.gzbio.net/uploads/admin/202207/62c640c5f2aa4.pdf>.

[9]

王 蕊, 杨 莺. 杨积武治疗心衰病的经验总结 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 15-18.

[10]

胡玉芳, 殷博凯, 王 玲, 等. 慢性心力衰竭相关生物学评价指标的研究进展 [J]. 生命的化学, 2020, 40(4): 579-584.

[11]

May B M, Pimentel M, Zimmerman L I, et al. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116(3): 494-500.

[12]

庄 锐, 吴 旸, 常佩芬, 等. 参桂胶囊联合西药治疗冠心病慢性心力衰竭阳虚血瘀证患者临床疗效研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 54-58.

[13]

Chan W, Duffy S J, White D A, et al. Acute left ventricular remodeling following myocardial infarction: coupling of regional healing with remote extracellular matrix expansion [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(9): 884-893.

[14]

靳嘉麟, 刘 静, 万 洁, 等. 芪参桃红颗粒对心力衰竭小鼠心肌重构的干预作用及对自噬相关 miRNA 的影响 [J]. 世界中医药, 2023, 18(18): 2589-2596; 2602.

[15]

Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(3): 321-330.

[16]

刁承林, 赵震宇, 董振华, 等. 真武汤对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 世界中医药, 2023, 18(10): 1362-1365; 1373.

[17]

Mahmoudi M J, Hedayat M, Taghvaei M, et al. Interleukin-10 and transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in chronic heart failure [J]. *Acta Biomed*, 2019, 90(2): 221-227.

[18]

刘立柏, 黄思慧, 唐其柱. 白细胞介素 6 在病理性心肌重构中的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2): 211-213.

药事管理暨中药科学监管栏目征稿公告

国家药监局发布的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出，鼓励运用现代科学技术和传统中医药研究方法，深入开展中药监管科学研究。根据国家中药科学监管大会精神的新要求，进一步加强药品监管和政策法规的研究。《中成药》期刊即日起，增设药事管理栏目，以满足相关领域读者阅读学习和作者撰稿交流的需要，特发布征稿公告。

（一）征稿稿件的内容：
（1）与药事管理暨中药监管科学相关的政策与法规，如药监政策法规、卫生政策法规、医疗保险政策、医药产业政策等的研究与解读。

（2）药事管理法规在药品研制、生产、流通、使用等领域应用的理论探讨和实践经验总结。
（3）药事管理技术方法的介绍与效果评价。
（4）中药科学监管工作发展的展望及其他相关内容等。

（二）征稿要求：
（1）文稿主题明确、内容精练、文字通顺。
（2）文稿内容应具备思想性、科学性、新颖性、逻辑性、实用性、伦理性。
（3）文稿书写格式请参阅国家有关科技论文的标准，一般不要超过 6000 字。

投稿：请登陆 <http://www.zcyjjournal.com> 或 <http://zeya.cbpt.cnki.net> 进行线上投稿。

联系地址：上海市黄浦区福州路 107 号 206 室《中成药》编辑部

邮编：200002

电话：(021) 63213275

E-mail: zcy.med@foxmail.com

QQ: 1242130380