

四逆汤合参附汤治疗慢性心力衰竭阳虚血瘀证

刘琛怡¹, 李济廷¹, 卢洁¹, 卢健棋^{2*}, 温志浩², 黄明剑², 周宇祯¹, 王林海¹, 黄舒培¹
(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院心血管内科, 南宁 530022)

摘要: 目的 探讨四逆汤合参附汤治疗广西地区慢性心力衰竭(CHF)阳虚血瘀证患者的临床疗效和生活质量, 为中医药指导CHF提供资料。方法 纳入7家医院CHF阳虚血瘀证患者病例, 随机分为治疗组26例、对照组27例, 治疗组在对照组治疗基础上加服四逆汤合参附汤加减。疗程为6个月。比较2组患者的心功能指标(6MWT、LVEF、NT-proBNP)、中医四诊要素积分临床疗效、中医四诊要素积分、明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(MLHFQ)。结果 治疗组心功能分级、中医四诊要素积分临床疗效有效率较对照组高, 中医四诊要素积分、6MWT、LVEF、NT-proBNP、MLHFQ各领域积分改善均优于对照组($P < 0.05$)。结论 四逆汤合参附汤可改善广西地区CHF阳虚血瘀证患者的心功能和提高生活质量。

关键词: 四逆汤; 参附汤; 慢性心力衰竭; 阳虚血瘀证; 心功能; 生活质量

中图分类号: R256.2

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2018)04-0715-04

Sini decoction and *Shenfu* decoction in the treatment chronic heart failure of yang deficiency and blood stasis syndrome

LIU Chenyi¹, LI Jiting¹, LU Jie¹, LU Jianqi^{2*}, WEN Zhihao², HUANG Mingjian²,
ZHOU Yuzhen¹, WANG Linhai¹, HUANG Shupe¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of *Sini* decoction and *Shenfu* decoction on the clinical effect and quality of life of patients with yang deficiency and blood stasis syndrome of chronic heart failure in Guangxi, and to provide information for guiding CHF. **Methods** The patients with CHF of yang deficiency and blood stasis syndrome in seven hospitals were randomly divided into treatment group ($n = 26$) and control group ($n = 27$). The treatment group was treated with *Sini* decoction and *Shenfu* decoction based on the treatment of control group. The course of treatment was 6 months. The cardiac function indexes of the two groups were compared, such as 6MWT, LVEF, NT-proBNP and the clinical efficacy of TCM four-diagnosis factor integral, TCM four-diagnosis factor score, and Minnesota heart failure quality of life questionnaire (MLHFQ). **Results** The effective rate of the treatment group was higher than that of the control group. The score of TCM four diagnostic factors, 6MWT, LVEF, NT-proBNP and the MLHFQ domain integral is better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Sini* decoction and *Shenfu* decoction can improve the cardiac function and quality of life of CHF patients with yang deficiency and blood stasis

基金项目: 广西科技攻关计划“慢性心力衰竭中医治疗规范化技术方案及应用研究”(14124003)。

作者简介: 刘琛怡(1993-), 女, 硕士研究生, 主要从事中西医结合治疗心血管病方向的研究。

*通信作者: 卢健棋, 男, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 电话-13977138039, 电子信箱-lujianqi666@163.com

syndrome.

Keywords: *Sini* decoction; *Shenfu* decoction; chronic heart failure; *yang* deficiency and blood stasis syndrome; cardiac function; quality of life

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一种进行性综合征, 最突出的症状之一是休息或劳累后的呼吸困难, 它导致患者的生活质量差, 给患者家庭和社会带来沉重的经济负担^[1]。通过大量临床研究说明, 中医辨证论治形成了自己独特的优势, 中医药在改善 CHF 症状、提高生活质量、维持心功能、减少再住院率等方面具有优势, 广泛地应用于 CHF 的治疗^[2]。本研究将中医“天”“地”“人”合一的治疗理念充分利用到临床中, 广西地处岭南, 气候湿热, 偏颇体质以湿热质为多^[3]。本研究根据中医和地域特点, 在前期研究^[4-8]中, 系统回顾和总结了既往中医治疗 CHF 的研究成果, 提取广西地区的 CHF 中医四诊要素和临床疗效评价指标, 并运用德菲尔法 (Delphi) 经过 2 轮专家的调查咨询和反馈信息, 确定了广西区域 CHF 中医四诊要素常见程度专家调查, 初步建立了广西地域化 CHF 中医四诊要素、中医证候、中医治疗及整体效应的规范化治疗技术方案。根据此方案, 运用四逆汤合参附汤防治 CHF 阳虚血瘀证, 进行了多中心随机对照临床研究, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月—2017 年 6 月广西桂东、桂西、桂南、桂北共 7 家医院 (分别为广西中医药大学第一附属医院、南宁市中医医院、柳州市中医院、桂平市中医医院、武鸣县中医医院、宾阳县中医院、钦州市中医医院) 门诊和住院收治的慢性心力衰竭患者 62 例, 按入组时间顺序随机分为治疗组 33 例和对照组 29 例, 其中因患者不配合中途退出研究、发生严重心血管事情、失访三种原因, 参照脱落和排除标准最后纳入统计完成研究, 治疗组 26 例, 对照组 27 例。其中治疗组, 男 14 例, 女 12 例, 年龄 (63.50±14.10) 岁; 心功能 II 级 1 例, III 级 6 例, IV 级 9 例; 基础心脏病: 冠心病 10 例, 扩张型心肌病 7 例, 高血压性心脏病 6 例, 风湿性心脏病 2 例, 老年性心脏瓣膜病 2 例, 肺源性心脏病 1 例。对照组, 男 14 例, 女 13 例, 年龄 (69.26±11.04) 岁; 心功能 II 级 2 例, III 级 8 例, IV 级 17 例; 基础心脏病: 冠心病 10 例, 扩张型心肌病 4 例, 高血压性心脏病 9 例, 风湿性心脏病 1 例, 老年性心脏瓣膜病 2 例, 肺源性心脏病 1 例。

2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 1) 纳入标准: ①均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[9] 慢性心力衰竭的诊断标准; 符合前期研究工作编制的中医辨证分型标准: 前期研究工作通过 Delphi 法, 将所编制的广西部分区域内 CHF 中医四诊要素、中医证候、中医治疗及效应评价调查表均进行 2 轮专家调查咨询, 并对专家所反馈的信息进行筛选、修正、整理以及统计分析, 制定了广西区域 CHF 中医证候评价方案, 最后通过认可的中医证候为气虚血瘀证、阳虚血瘀证、气阴两虚血瘀证, 兼夹痰湿 (或痰热) 阻滞, 水饮停积证^[4]。②纳入病例年龄在 30~85 岁。③签署知情同意书, 被调查者自愿参与本研究。2) 排除标准: 急性心肌梗死、一个月内发生急性心梗者; 心源性休克、严重室性心律失常、梗阻性心肌病、未修补的严重瓣膜病、缩窄性心包炎、心包填塞、肺栓塞、重症感染者; 严重肝肾功能障碍, 内分泌或者血液系统疾病者; 妊娠或哺乳期妇女; 过敏体质或有相关药物过敏史者; 合并有精神病或不愿或无法合作者; 近 2 个月内参加其他研究者。

1.3 治疗方法及检测指标 2 组患者均予利尿剂、ACEI/ARB、 β -受体阻滞剂, 必要时加用地高辛、血管扩张剂等基础治疗。治疗组在基础治疗上, 加服四逆汤合参附汤, 方药组成: 熟附子 (先煎) 10 g, 干姜 10 g, 党参 15 g, 扶芳藤 30 g, 三七 5 g, 泽兰 10 g, 炙甘草 6 g。随症加减, 兼痰湿者辅以化痰祛湿, 加陈皮、半夏等; 兼痰热者辅以清热化痰, 加黄芩、竹茹等; 兼水饮者辅以利水消肿, 加葶苈子、泽泻等。水煎服, 100 mL/次, 2 次/d。2 组疗程均为 6 个月。检测指标: 采用放射免疫法检测治疗前后血清脑钠利肽前体 (NT-proBNP) 含量、三大常规、肝肾功能、电解质。6 分钟步行试验 (6MWT): 治疗前后参照文献 [10] 方法, 选择病房走廊处, 划出一条距离为 30 m 的直线, 患者尽最大可能在走廊来回行走, 时间为 6 min, 计算可以走完的最长距离。超声心动图检测左室射血分数 (LVEF)。并将评测指标的数据录入广西 CHF 中医公共网络平台。

1.4 疗效标准 心功能分级疗效标准和中医证候积分疗效标准。参照《中药新药治疗心力衰竭的临床研究

指导原则》^[11] 中标准判定心功能分级疗效。中医证候积分疗效：中医证候疗效评定按积分比法：（疗前积分 - 疗后积分）/ 疗前积分 × 100%。显效：临床主要症状基本或完全消失，积分减少 ≥ 70%；有效：临床症状明显好转，积分减少 ≥ 30%；无效：治疗后积分减少不足 30%；加重：治疗后积分超过治疗前的积分或者病死。中医慢性心力衰竭四诊要素积分标准，根据广西部分区域内 CHF 规范化治疗方案中中医四诊要素表^[4]，中医四诊要素积分越高，代表心力衰竭症状更严重。明尼苏达心力衰竭生活质量调查表积分标准，为了更简便的说明问题，应用逆向转换法计算^[12]，各领域及综合分的转换分数最高为 100 分，最低 0 分，转换分换算的基本公式：转换分 = （该领域可能的最

高分 - 原始分）/ 该领域可能的最高得分 × 100，转换分越高，生活质量越好。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 16.0 软件包。计量资料均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 *t* 检验（符合正态分布）或非参数检验（不符合正态分布）；计数资料采用 χ^2 检验，等级资料用 Z 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 MLHFQ 4 个领域积分治疗前后比较 见表 1。

2.2 2 组中医四诊要素积分、6MWT、LVEF、NT-proBNP 治疗前后比较 见表 2。

2.3 2 组心功能分级疗效结果比较 见表 3。

2.4 2 组中医四诊要素积分临床疗效结果比较 见表 4。

表 1 2 组 MLHFQ 4 个领域积分治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		社会领域	身躯领域	情绪领域	经济领域
治疗组 (n=26)	治疗前	51.08±14.41	57.71±25.72	54±22.94	42.87±2.50
	治疗后	69.35±11.64 ^{#△}	70.06±11.55 ^{#△}	74.58±12.90 ^{#△}	53.01±8.57 ^{#△}
对照组 (n=27)	治疗前	54.52±17.05	56.17±11.96	52±13.85	43.97±2.62
	治疗后	62.44±13.85 [#]	63.35±11.06 [#]	64.26±14.30 [#]	47.91±9.41 [#]

注：与治疗前比较，[#]*P* < 0.05；与对照组比较，[△]*P* < 0.05

表 2 2 组中医四诊要素积分、6MWT、LVEF、NT-proBNP 治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		中医四诊要素积分 / 分	6MWT/m	LVEF/%	NT-proBNP/ (pg/mL)
治疗组 (n=26)	治疗前	61.50±14.35	165.27±71.86	42.03±15.37	4511.71±5143.86
	治疗后	31.23±12.11 ^{#△}	311.77±95.62 ^{#△}	52.07±12.62 ^{#△}	1242.57±1380.27 ^{#△}
对照组 (n=27)	治疗前	63.15±12.57	171.33±99.48	40.78±17.06	4816.13±7206.12
	治疗后	41.93±15.96 [#]	253.93±110.14 [#]	43.56±16.89	1954.39±1561.84 [#]

注：与治疗前比较，[#]*P* < 0.05；与对照组比较，[△]*P* < 0.05

表 3 2 组心功能分级疗效结果比较 例

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效率/%
治疗组	26	9	13	4	0	84.62 [#]
对照组	27	5	12	7	3	62.96

注：与对照组比较，[#]*P* < 0.05

表 4 2 组中医四诊要素积分临床疗效结果比较 例

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效率/%
治疗组	26	6	16	3	1	84.62 [#]
对照组	27	2	15	8	2	62.96

注：与对照组比较，[#]*P* < 0.05

3 结论

气血立论涵盖了中医学生理、病理的机理，即气血是生命的物质基础。如《灵枢·本脏篇》说：“人之气，血精神者，所以奉生而周于性命也。”阳气是构成机体、化生四肢百骸的物质本源，心无阳则血不能运，五脏协调皆赖阳气温运以完成物质与能量的转化。CHF 的中医病因病机较多，但总以阳虚血瘀为其基本病机。

四逆汤合参附汤加减是根据广西地区气候、地域

的独特性，结合心衰阳虚衰的发病机制而立方，方中熟附子取其大辛大热之性，达补火助阳之功，解救湿困之阳；干姜温阳散寒，祛除寒湿之邪，两药配伍加强温阳祛寒湿之力；党参补气之力而治其本；扶芳藤、三七活血、化瘀、行气；泽兰活血利水消肿，对阳虚而水泛有治标之功；甘草甘平，炙用则甘温，益气复脉，助心行血，全方共奏温阳益气、活血化瘀、散寒除湿、利水消肿之功。本方附子与干姜相须为用能恢复人体一身之阳气，固守生命之源。三七的主要成分皂苷和黄酮化合物有扩张冠状动脉及周围血管的作用，减慢心率，降低心肌耗氧量和氧利用率，防止心律失常发生，抗血小板聚集、溶栓，并有一定的降脂作用^[13-14]。泽兰增加凝血时间影响凝血因子激活而抗凝、抑制血小板聚集、利尿、降血脂、改善血细胞流动性减少全血黏度并改善微循环，抑制血管平滑肌增殖，全草亦有强心的作用^[15-17]；扶芳藤能抗血小板聚集、降低血液黏稠度^[18]、保护血管内皮功能^[19-20]；

甘草炙用后药性由甘偏凉转甘温,说明其中的化学成分可能也发生了变化,甘草总黄酮等是抗心律失常的重要物质,甘草炙用后黄酮的质和量均有增加,能对抗各类型心律失常,尚有抗心肌缺血,保护心肌、降胆固醇的效果^[21-23]。以上药物合用,共同发挥强心利尿、扩血管作用,以增加心肌收缩力,改善耗氧状态,纠正心衰。

治疗6个月后治疗组心功能分级疗效和中医四诊要素积分临床疗效均优于对照组。与对照组相比较,治疗组MLHFQ每个领域积分增加都更明显,说明四逆汤合参附汤能更好在MLHFQ中社会、身躯、经济、情绪4个领域多方面提高CHF阳虚血瘀证患者的生活质量。治疗组中医四诊要素积分较对照组下降更明显,说明加用四逆汤合参附汤的患者能显著改善CHF症状。NT-proBNP、6WMT、LVEF比较,说明在西药基础上加用四逆汤合参附汤的患者能增加心脏排血量,减少心肌耗氧,降低心肌损害,增加患者的活动耐受量。同时,通过Delphi法编制的广西部分区域内CHF中医四诊要素表也体现在了MLHFQ四个领域上,在西医规范化治疗阳虚血瘀证的CHF基础上加用四逆汤合参附汤可以更好的改善CHF患者的心功能,有效提高CHF患者的生活质量。

参考文献:

[1] ZHANG Yahui, XU Lisheng, YAO Yang, et al. Effect of short-term exercise intervention on cardiovascular functions and quality of Life of chronic heart failure patients: A meta-analysis[J]. Journal of Exercise Science and Fitness, 2016, 14(2):67-75.

[2] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(3):225-232.

[3] 邓小敏, 邱全, 柳彬, 等. 729例广西成年人中医体质类型特点分析[J]. 广西中医学院学报, 2010, 13(4):111-112.

[4] 彭志林, 卢健棋, 温志浩, 等. 运用德尔菲法对广西区域慢性心力衰竭四诊要素常见程度专家调查[J]. 新中医, 2016, 48(12):9-11.

[5] 朱博杰, 杨清华, 卢健棋, 等. 广西慢性心力衰竭中医临床证候及要素的回顾性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(24):2867-2870.

[6] 卢健棋, 李苏依, 温志浩, 等. 广西地区慢性心力衰竭中医证候要素分布规律文献分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(3):286-288.

[7] 卢健棋, 李苏依, 温志浩, 等. 广西地区中医治疗慢性心

力衰竭临床研究文献评价[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(6):1191-1194, 1198.

[8] 胡亮. 运用Delphi法对广西部分区域慢性心力衰竭中医治疗方案的调查研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.

[9] 中华医学会心血管病学分会, 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2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):98-122.

[10] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. Erratum: ATS statement: guidelines for the Six-Minute walk test[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016, 193(10):1185.

[11] 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, 2002:77-85.

[12] 朱明军, 李利锋, 王永霞, 等. 慢性心力衰竭中医证型与生存质量关系的初步研究[A]. 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 第十次中国中西医结合学会心血管病学术大会暨第五次江西省中西医结合学会心血管病学术大会论文汇编[C]// 中国中西医结合学会心血管病专业委员会: 中国中西医结合学会, 南昌: 2010.

[13] 吕兰薰, 孙喜才. 常用中药药理[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 1997:190-196.

[14] LAU A J, TOH D F, CHUA T K, et al. Antiplatelet and anticoagulant effects of Panax notoginseng: comparison of raw and steamed Panax notoginseng with Panax ginseng and Panax quinquefolium[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 125(3):380-386.

[15] 石宏志, 高南南, 李勇枝, 等. 泽兰有效部分对血小板聚集和血栓形成的影响[J]. 中草药, 2003, 34(10):923-926.

[16] 石宏志. 泽兰对血液流变学影响的研究与进展[J]. 中国临床康复, 2004, 8(34):7776-7777.

[17] 聂波, 李佳彦, 王硕仁, 等. 泽兰对冠状动脉平滑肌细胞增殖的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(9):1078-1080.

[18] 欧阳熙林, 韦新杰, 杨城. 扶芳藤的化学成分药理及其质量控制方法[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4):935-937.

[19] 李成林, 熊世磊, 卢健棋, 等. 扶芳藤对缺氧/复氧损伤后人心内膜微血管内皮细胞内皮素-1和一氧化氮水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7):2835-2837.

[20] 李成林, 常拓, 卢健棋, 等. 壮药扶芳藤对缺氧/复氧后人心内膜微血管内皮细胞VEGFR-2、VEGF的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(8):21-23.

[21] 周倩, 孙立立. 蜜炙对甘草化学成分影响研究[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(10):768-772.

[22] 王龙, 王化良. 炙甘草抗心律失常临床应用研究[J]. 吉林中医药, 2012, 32(10):1074-1076.

[23] 李美平, 何承敏, 胡继鹰, 等. 甘草汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(1):9-11.

(收稿日期: 2018-04-03)