

芪参益气滴丸联合阿托伐他汀对慢性心力衰竭患者心功能和 BNP、TNF- α 和 IL-6 的影响

郑俊华 唐浩然 景丽英 罗琼珍

【摘要】 目的 探讨芪参益气滴丸联合阿托伐他汀对慢性心力衰竭患者心功能和 B 型脑钠肽 (BNP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的影响,以期能为临床治疗慢性心力衰竭提供参考。**方法** 选取 100 例中医辨证为阳气虚乏、血淤水停的慢性心力衰竭患者,以数字表格法分为治疗组与对照组,各 50 例,对照组给予常规利尿、强心、扩血管等治疗,治疗组在以上治疗基础上加用芪参益气滴丸餐后 0.5 h 服用,1 袋/次,3 次/d,阿托伐他汀睡前服用 20 mg,疗程 3 个月,检测治疗前后左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、收缩末期内径 (LVDs)、左心室射血分数 (LVEF)、BNP、TNF- α 和 IL-6 变化。**结果** 两组患者治疗后 LVESD、LVEDD、LVEF 均较治疗前明显改善 (均 $P < 0.05$); 治疗后 LVESD、LVEDD、LVEF 治疗组较对照组改善更为明显 (均 $P < 0.05$); 两组患者治疗后 TNF- α 、IL-6、BNP 均较治疗前明显改善 (均 $P < 0.05$); 治疗后 TNF- α 、IL-6、BNP 治疗组较对照组改善更为明显 (均 $P < 0.05$); 治疗组患者治疗疗效 (51.06%) 明显优于对照组 (26.67%) ($P < 0.05$)。**结论** 中医辨证为阳气虚乏、血淤水停的慢性心力衰竭患者在常规治疗基础上加用芪参益气滴丸联合阿托伐他汀有助于进一步改善患者心功能,降低血浆 BNP 及血清 TNF- α 、IL-6 水平,改善改善心室重构。

【关键词】 心力衰竭; 心室功能,左; 利钠肽,脑; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 6; 芪参益气滴丸; 阿托伐他汀

Effect of the Qishenyiqi Diwan combined with atorvastatin treatment on cardiac function, serum levels of BNP, TNF- α and IL-6 in patients with chronic heart failure Zheng Junhua, Tang Haoran, Jing Liying, Luo Qiongzhen. Department of Cardiology, Tianmen Hospital of TCM, Tianmen 431700, China

Corresponding author: Zheng Junhua, Email: 617546066@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of the Qishenyiqi Diwan combined with atorvastatin treatment on cardiac function, and serum levels of B-type brain natriuretic peptide (BNP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 100 patients diagnosed as CHF and characterized by Yang asthenia and blood stasis in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation were randomly divided into 2 groups (control group and treatment group). The patients in the control group were administrated with conventional CHF treatment including diuretics, digitalis and vasodilators, while the patients in the treatment group were treated with conventional CHF agents plus Qishenyiqi Diwan (1 bag half an hour after a meal, t.i.d. for 3 months) and atorvastatin (20 mg before bedtime for 3 months). Left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular diameter (LVDs), left ventricular ejection factor (LVEF), serum level of TNF- α and IL-6 and BNP were detected in pre-and post-treatment.

Results LVESD, LVEDD and LVEF were significantly improved in both groups(post-treatment vs. pre-treatment, all $P<0.05$); Δ LVESD, Δ LVEDD and Δ LVEF in treatment group were significantly higher than that in control group (all $P<0.05$); The levels of TNF- α , IL-6 and BNP were significantly declined in both groups (post-treatment vs. pre-treatment, all $P<0.05$); The levels of Δ TNF- α , Δ IL-6 and Δ BNP in treatment group were significantly higher than that in control group (all $P<0.05$); The therapeutic effect in treatment group (51.06%) was significantly higher than that in control group (26.67%)($P<0.05$).

Conclusion Conventional treatment combined with Qishenyiqi Diwan and atorvastatin can help improve cardiac function and lower serum TNF- α , IL-6 and BNP level in patients diagnosed as Yang asthenia, blood stasis by TCM syndrome differentiation.

【Key words】 Heart failure; Ventricular function, left; Natriuretic peptide, brain; Tumor necrosis factor-alpha; Interleukin-6; Qishenyiqi Diwan; Atorvastatin

随着我国老龄化社会进程的发展,老年人群所占比例逐年升高,使得慢性心力衰竭的发病人数也逐年增多,据临床相关文献报道显示^[1],约一半的慢性心力衰竭为冠心病所致。中医药治疗慢性心力衰竭历史悠久,有助于改善患者症状及提高生存质量,慢性心力衰竭的发生、发展又与炎症因子及B型脑钠肽(BNP)关系密切^[2],因而我院于2012年3月至2014年4月对慢性心力衰竭患者在常规治疗基础上采用中药芪参益气滴丸联合阿托伐他汀进行治疗,观察了患者心功能及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、BNP的变化,旨在探讨芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者心功能和BNP、TNF- α 和IL-6的影响,以期能为临床治疗慢性心力衰竭提供参考,结果如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取我院2012年3月至2014年4月诊治的慢性心力衰竭患者100例为研究对象,纳入研究标准:(1)符合慢性心力衰竭诊断标准^[3],心功能(NYHA)分级II~IV级,左心室射血分数(LEVF) $\leq 40\%$ 。(2)病史在3个月以上,接受常规的利尿剂、ACEI、 β 受体阻滞剂或洋地黄等药物治疗。(3)中医辨证患者为胸痹证阳气虚乏、血瘀水停之证。(4)患者知情同意。排除标准:(1)心脏介入术后。(2)合并有房扑、房颤等严重心律失常。(3)合并有严重肝、肾、造血系统疾病,合并

精神病或神经性疾病、恶性肿瘤者,活动性消化性溃疡及其他出血性疾病者。(4)急性心力衰竭,急性心肌梗死伴有或不伴有血源性休克者,严重心脏瓣膜病变。(5)急慢性感染性疾病。(6)严重的电解质紊乱,妊娠期及哺乳期妇女。符合纳入标准及排除标准的共100例患者,其中男47例、女53例,平均年龄(64.72 \pm 8.90)岁,平均病程(6.59 \pm 5.11)年,原发疾病分布:高血压性心脏病33例、冠心病54例、其他13例,心功能分级II级25例、III级37例、IV级38例,以数字表格法分为治疗组与对照组,各50例,两组患者一般资料及心功能分级等比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2. 方法:对照组按照慢性心力衰竭诊治规范中的要求继续给予利尿、强心、扩血管等治疗,治疗组患者在以上治疗基础上加用芪参益气滴丸(天津天士力集团生产,批号:20111118,规格:0.5 g/袋)餐后30 min服用,1袋/次,3次/d,阿托伐他汀20 mg睡前服用,连续服用3个月。

3. 观察指标:(1)心功能:采用美国GE公司生产的Vivid7型多普勒超声心动图检查患者治疗前后左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、收缩末期内径(LVDs)、LVEF等,测量时均测量3个心动周期数值,取均值。(2)TNF- α 、IL-6、BNP:在治疗前后抽取患者外周静脉血5 ml,以3 000 r/min转速离心处理15 min,分离血清及血浆,以双抗夹心免疫荧光法测定血浆BNP

表1 两组患者一般资料及心功能分级比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	男/女 (例)	原发疾病(例)			心功能分级(例)		
					高血压性心脏病	冠心病	其他	II级	III级	IV级
对照组	50	64.23 \pm 9.84	6.30 \pm 5.38	24/26	18	26	6	13	20	17
治疗组	50	65.02 \pm 8.65	6.85 \pm 4.87	23/27	15	28	7	12	17	21
t/χ^2 值		0.43	0.54	0.04	0.42			0.70		
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05		

浓度,以放射免疫法测定血清 TNF- α 、IL-6 浓度, BNP 检测试剂盒为美国博适公司生产, TNF- α 、IL-6 检测试剂盒为英国 Randox 公司生产。

4. 疗效判定标准:根据《中药新药临床研究指导原则》中的相关标准进行判定^[4]:患者治疗后心功能进步 2 级以上,临床症状及体征、辅助检查明显改善,心功能分级尚未达到 I 级心功能水平,为显效;患者治疗后心功能进步 1 级,临床症状及体征、辅助检查有所改善,但是心功能分级未达 I 级,为有效;患者治疗后心功能无明显进步或加重、死亡,为无效。

5. 统计学分析:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析,计数资料采用卡方检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,等级资料采用秩和检验,检验基准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 两组患者完成治疗情况:治疗组患者 3 例脱落,对照组 5 例脱落,均为患者自行脱离我院治疗,未能完成治疗疗程,脱落率分别为 6.00%、10.00%,脱落率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.14, P>0.05$)。

2. 两组患者治疗前后心功能指标比较:两组患者治疗前 LVESD、LVEDD、LVEF、LVDs 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患者治疗后 LVESD、LVEDD、LVEF 均较治疗前明显改善,组内治疗前后比较差异具有统计学意义(对照组: LVESD $t=7.81$, LVEDD $t=8.56$, LVEF $t=2.57$; 治疗组: LVESD $t=20.88$, LVEDD $t=18.30$, LVEF $t=8.44$; 均 $P<0.05$); 治疗后 LVESD、LVEDD、LVEF 治疗组较对照组改善更为明显,组间比较差

异具有统计学意义 (LVESD $t=11.66$, LVEDD $t=12.31$, LVEF $t=4.29$, 均 $P<0.05$), 见表 2。

3. 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、BNP 水平变化比较:两组患者治疗前 TNF- α 、IL-6、BNP 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患者治疗后 TNF- α 、IL-6、BNP 均较治疗前明显改善,组内治疗前后比较差异具有统计学意义(对照组: TNF- α $t=9.09$, IL-6 $t=7.28$, BNP $t=15.94$; 治疗组: TNF- α $t=16.67$, IL-6 $t=9.25$, BNP $t=28.54$; 均 $P<0.05$); 治疗后 TNF- α 、IL-6、BNP 治疗组较对照组改善更为明显,组间比较差异具有统计学意义(TNF- α $t=5.39$, IL-6 $t=3.29$, BNP $t=12.03$, 均 $P<0.05$), 见表 3。

4. 两组患者治疗前后疗效比较:治疗组患者治疗疗效明显优于对照组,差异具有统计学意义 ($U=5.47, P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗后疗效比较[例, (%)]

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	45	12(26.67)	33(73.33)	0
治疗组	47	24(51.06)	23(48.94)	0

讨 论

慢性心力衰竭发生后患者表现为左心室泵血功能下降、心脏前后负荷增加、心排出量下降,此过程中一系列的细胞及分子机制均会发生变化,引起心室功能及结构发生变化出现心室重构,因此治疗慢性心力衰竭以改善患者心功能及改善供血等为治疗目的。中医理论将慢性心力衰竭归纳在“胸痹”、“水肿”、“心悸”、“喘咳”等病证范畴^[5], 认

表 2 两组患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVDs(mm)	LVEF(%)	
对照组	治疗前	50	51.90±5.03	64.83±5.49	38.74±7.40	34.88±6.37
	治疗后	45	44.07±4.71 ^a	56.58±3.60 ^a	37.90±4.84	38.94±8.94 ^a
治疗组	治疗前	50	52.48±4.62	64.80±5.50	38.79±7.33	34.78±6.42
	治疗后	47	32.49±4.81 ^{ab}	46.45±4.25 ^{ab}	35.95±4.72	45.95±6.61 ^{ab}

注:与治疗前相比, ^a $P<0.05$, 与对照组治疗后相比, ^b $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、BNP 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (pg/ml)	IL-6(ng/L)	BNP(ng/L)	
对照组	治疗前	50	30.13±5.95	240.69±54.87	298.40±45.81
	治疗后	45	19.23±5.71 ^a	165.86±43.99 ^a	164.55±34.56 ^a
治疗组	治疗前	50	30.20±5.58	235.87±60.53	305.57±46.08
	治疗后	47	13.45±4.53 ^{ab}	135.50±44.54 ^{ab}	89.58±24.56 ^{ab}

注:与治疗前相比, ^a $P<0.05$, 与对照组治疗后相比, ^b $P<0.05$

为因多病因所致机体心之气血阴阳受损, 脏腑归纳失调致水湿淤血内停, 其病机为心阳、心气虚衰、血脉淤滞、水饮内停, 治疗则以益气补阳、活血通络为原则。

BNP 主要存在于心室肌细胞内, 在发生心力衰竭等心脏疾病后心室负荷增加会引起心肌细胞分泌 BNP 增加, BNP 进而影响到肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 增加尿量、扩张血管平滑肌及抑制心肌纤维, 有证据显示 BNP 的水平与心功能分级及病情严重程度呈现正相关性^[6], 因而 BNP 是评估慢性心力衰竭患者常用的检测指标。TNF- α 及 IL-6 均为机体炎症因子, 在机体存在炎症反应时血清 TNF- α 、IL-6 会明显升高, 主要为单核巨噬细胞所分泌, 慢性心力衰竭患者研究证实其存在慢性的心肌细胞炎症反应^[7], 在心肌纤维化、心室重构过程中 TNF- α 、IL-6 均有参与, 如能降低 TNF- α 、IL-6 的水平则有助于延缓心力衰竭的进展。本文对慢性心力衰竭患者通过在常规治疗基础上加用芪参益气滴丸联合阿托伐他汀进行治疗, 观察了患者治疗前后心功能及 TNF- α 、IL-6、BNP 的水平变化, 研究结果显示采取正规有效的基础治疗患者心功能均可得到明显改善, TNF- α 、IL-6、BNP 下降, 但是如加用芪参益气滴丸及阿托伐他汀则患者心功能改善更为明显, TNF- α 、IL-6、BNP 下降幅度较仅为单纯西医基础治疗的患者更大, 提示芪参益气滴丸联合阿托伐他汀对于慢性心力衰竭患者心功能改善有促进作用, 而且有助于降低炎症因子水平。芪参益气滴丸由黄芪、丹参、降香、三七等药物组方, 具有益气通络、活血止痛之功效, 方中黄芪有补阳气作用, 丹参活血化淤、通络止痛, 降香温通行滞, 三七活血祛淤、通络止痛, 现代医学研究显示芪参益气滴丸中黄芪有增强正性肌力、清除氧自由基等作用^[8], 对炎症因子有抑制分泌作用, 对心肌平滑肌有扩张血管提高左心室射血分数的作用, 丹参研究证实其主要成分为丹参酮, 丹参酮能改善血液黏稠度、有抑制血小板聚集、保护血管内皮细胞、抑制炎症因子、改善微循环等作用, 降香具有修复细胞损伤、促进血管再生作用, 三七具有抗凝、改善微循环作用, 以上药物共同作用对于慢性心力衰竭患者使用能明显改善其心功能及心室重构^[9-10], 抑制炎症因子的分泌, 尤其对于为阳气虚乏、血淤水停的患者更为适宜。阿托伐他汀具有调脂以外的多效性药理作用, 能抑制炎症反应, 降低患者血清中的 IL-6 及

血管细胞黏附分子 I (sVCAM-I) 的含量, 同时还具有调节免疫细胞的功能, 减少炎症因子的生成, 降低 C 反应蛋白的水平^[11-12]; 有资料显示, 他汀类药物还具有抑制心室重构, 降低左心室质量指数的作用^[13-14]; 因此, 阿托伐他汀具有治疗慢性心力衰竭的病理生理基础。

综上所述, 中医辨证为阳气虚乏、血淤水停的慢性心力衰竭患者在常规治疗基础上加用芪参益气滴丸联合阿托伐他汀有助于进一步改善患者心功能, 降低血浆 BNP 及血清 TNF- α 、IL-6 水平, 改善心室重构。

参 考 文 献

- [1] Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Circulation*, 2011, 123(13): 1367-1376.
- [2] Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers[J]. *Cardiology*, 2012, 122(1): 23-35.
- [3] 张澍, 华伟. 2012 ESC 急性和慢性心力衰竭诊断与治疗指南解读[J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16(5): 379-381.
- [4] 刘松山, 韩璐, 杨仁旭. 基于中药新药临床研究指导原则的 ITP 临床评价思路[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(3): 204-207.
- [5] 付莉, 闫亚非, 吴时达, 等. 慢性心力衰竭患者氨基末端脑钠肽前体水平与中医辨证分型关系的探讨[J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(3): 213-214.
- [6] 李生, 林英辉, 潘元平, 等. 慢性心力衰竭患者 N 末端脑钠肽前体及红细胞分布宽度与心功能分级的关系[J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(3): 187-188.
- [7] McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, 6(1): 133-141.
- [8] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5): 1246-1249.
- [9] 谢东霞, 毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者心室重构及心功能的影响[J]. *中国试验方剂学杂志*, 2011, 17(1): 193-194.
- [10] 王栓虎, 毛静远, 侯雅竹, 等. 西药常规加用芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭随机对照试验的系统评价[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 33(11): 1468-1474.
- [11] Tousoulis D, Antoniadou C, Bosnakou E, et al. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 178(2): 359-363.
- [12] Ascer E, Bertolami MC, Venturini ML, et al. Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 177(1): 161-166.
- [13] Nishikawa H, Miura S, Zhang B, et al. Statins induce the regression of left ventricular mass in patients with angina[J]. *Circ J*, 2004, 68(2): 121-125.
- [14] Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(11): 1933-1940.

(收稿日期: 2014-06-05)

(本文编辑: 张岚)