

温阳益气活血汤治疗射血分数保留性心力衰竭患者 微血管内皮的影响

安敬芝¹,步 玮²,杨 劼¹,宋 岩³,徐 静⁴

(1.河北医科大学第三医院 临床药学部,河北 石家庄 050000;2.河北医科大学第三医院 神经外科,河北 石家庄 050000;
3.河北医科大学第三医院 放射科,河北 石家庄 050000;4.东光县医院 心内科,河北 沧州 061600)

【摘要】目的 探究温阳益气活血汤治疗射血分数保留性心力衰竭患者微血管内皮的影响。方法 通过对2020年9月至2022年10月来我院就诊的保留性射血分数型心力衰竭(HFpEF)患者进行筛查,选取符合标准的118例HFpEF患者作为研究对象,按照随机数表法分为西药组和联合组,每组各59例。入院后两组根据病情给予西药治疗,联合组采用西药治疗的基础上加用中药温阳益气活血汤。观察两组治疗前后6 min步行距离(6 MWT)、左室射血分数(LVEF)等心功能指标;左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD)等心肌重塑指标,血清超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)等氧化应激指标,血清血管生长因子(VEGF)、血栓素(TVB2)、内皮素(ET-1)等血管内皮功能指标。分析两组疗效差异,判断温阳益气活血汤治疗HFpEF的临床疗效。**结果** 治疗后,联合组治疗总有效率为96.61%(57/59),高于西药组的83.05%(49/59);治疗前,两组患者6 MWT、LVEF、LVEDD、LVESD比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组6 MWT、LVEF、LVEDD、LVESD水平均得到改善,且联合组6 MWT、LVEF水平高于西药组,联合组LVEDD、LVESD水平低于西药组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组SOD、NO、MDA、VEGF、TVB2和ET-1比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组SOD、NO、MDA、VEGF、TVB2以及ET-1均得到改善,且联合组SOD、VEG高于西药组,NO、MDA、TVB2、ET-1低于西药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在常规西药治疗基础上,联合温阳益气活血汤治疗HFpEF,能够有效改善患者机体氧化应激与心肌功能,抑制心肌重塑,安全性极高,值得临床推广。

【关键词】温阳益气活血汤;射血分数保留性心力衰竭;血管内皮功能;氧化应激

中图分类号: R91

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)04-0354-04

保留性射血分数型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)又称舒张性心力衰竭^[1]。近年随着人民生活质量的改善, HFpEF患病率不断攀升。据统计每年患病新增人数在50万例左右,且病死率较高,已引起临床密切关注^[2]。然而目前临床尚无特异性治疗HFpEF患者方案,多以缓解患者症状为主,但对远期效果并不理想。近年有学者指出,微血管内皮炎症可作为HFpEF患者的治疗靶点, HFpEF的合并症(如糖尿病、高血压、肥胖)为激活血管内皮炎症发生的主要因素^[3]。内皮炎症激活后持续的刺激可导致血管内皮功能障碍,使炎症因子入侵心脏组织,进一步导致心肌功能障碍进展为心力衰竭^[4,5]。近年中医辨证施治在心力衰竭中取得了较好的临床效果,中医症候将HFpEF归于本虚标实之证^[6]。诸多文献均指出,温阳益气

活血汤具有生脉、生血、生肌的功效,同时,其可温养和推动血的运行,使血脉通利,消散瘀血,这与血管生成有密切关系^[7,8]。然而,温阳益气活血汤对微血管内皮炎症的干预作用尚未有研究。故本文旨在分析温阳益气活血汤治疗HFpEF患者微血管内皮功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过对2020年9月至2022年10月来河北医科大学第三医院救治的HFpEF患者进行筛查,选取118例HFpEF患者作为研究对象,其中,男性68例,女性50例;年龄45~82岁,平均年龄(65.88±6.8)岁,按照随机数表法分为西药组59例和联合组59例。

收稿日期:2023-04-14;修回日期:2023-07-22

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2020182)

第一作者:安敬芝(1986—),女,本科,主管药师。研究方向:药学。E-mail:anjingzhiok@163.com

纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[9]慢性心力衰竭HFpEF西医诊断标准;(2)年龄>20岁;(3)所有参加研究患者治疗前1年均以药物治疗;(4)放松状态下左心室舒张末压升高 ≥ 15 mmHg、收缩压维持在110~180 mmHg(1 mmHg=0.133kPa);脑钠肽>200 ng/L、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平升高>400 ng/L;肺毛细血管楔压升高 ≥ 20 mmHg、运动状态下肺毛细血管楔压升高 ≥ 25 mmHg;(5)超声心动图检查显示心脏舒张功能障碍。排除标准:(1)伴有胸痛、疲劳、呼吸困难病史导致不能运动;(2)对温阳益气活血汤过敏;(3)肝肾功能不全、恶性肿瘤、凝血功能异常。

1.2 方法

西药组采用琥珀酸美托洛尔缓释片(国药准字J20100098规格:47.5 mg*7片)、培哌普利片(国药准字H20051755规格:0.625 mg*20片)、沙库巴曲缬沙坦(国药准字J20190001;规格:50 mg/片)、螺内酯(国药准字H33020070规格:20 mg*100片)进行治疗,口服美托洛尔,1片/次,1次/d;口服曲美他,嗪1片/次,3次/d;沙库巴曲缬沙坦需根据患者病情严重程度,口服50~200 mg/d;口服螺内酯,20 mg/次,2次/d;口服培哌普利初始剂量2 mg,1次/d,若患者无明显病情变化,将剂量调整增加至4~8 mg,1次/d。联合组在西药组的基础上联用温阳益气活血汤进行治疗,西药用量同西药组。温阳益气活血汤由玄参、金银花、当归、甘草4味药组成,水煎服用,1剂/d,分早晚服用,持续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定

1.3.1 疗效判定 两组治疗后依据《中药新药临床研究指导原则》^[10]评估临床疗效:(1)临床症状及体征基本消失,且心绞痛发作次数下降 $\geq 80\%$,为显效;(2)临床症状及体征得到改善,且心绞痛发作次数下降 $\geq 50\% < 80\%$,为有效;(3)临床症状及体征未得到改善甚至加重,且心绞痛发作次数下降 $< 30\%$,为无效。总有效率=(显效+有效) \div 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 观察指标 使用6 min步行试验检测两组治疗前后6 MWT。使用超声心动图检测LVEF、LVEDD、和LVESD。收集两组晨空腹静脉血,离心处理取血清,将采集标本放入冰箱待检,采用黄嘌呤氧化酶法、硝酸还原法、硫代巴比妥酸法分别检测SOD、NO和MDA;以ELISA法检测VEGF、TVB2及ET-1。

2 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用[n(%)]描述,采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较

治疗后,联合组治疗总有效率显著高于西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

表1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
西药组	59	32(54.24)	17(28.81)	10(16.95)	49(83.05)
联合组	59	39(66.10)	18(30.51)	2(3.39)	57(96.61)
χ^2					6.039
P					< 0.05

3.2 两组6 MWT、LVEF水平比较

治疗前,两组6 MWT、LVEF、LVEDD、LVESD比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组6 MWT、LVEF、LVEDD、LVESD水平均得到改善,且

联合组6 MWT、LVEF水平高于西药组,联合组LVEDD、LVESD水平低于西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

表2 两组6 MWT、LVEF水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	时间	西药组(n=59)	联合组(n=59)	t	P
6 MWT(m)	治疗前	281.73 \pm 30.34	278.95 \pm 30.31	0.533	> 0.05
	治疗后	379.97 \pm 39.21	415.75 \pm 43.54	5.046	< 0.05
LVEF(%)	治疗前	38.94 \pm 4.12	38.91 \pm 4.10	0.042	
	治疗后	51.92 \pm 5.25	59.88 \pm 6.13	8.118	< 0.05
LVEDD(mm)	治疗前	64.91 \pm 7.14	64.95 \pm 7.17	0.032	> 0.05
	治疗后	58.87 \pm 9.136	54.84 \pm 5.62	4.034	< 0.05
LVESD(mm)	治疗前	58.79 \pm 5.99	58.83 \pm 6.02	0.038	> 0.05
	治疗后	54.85 \pm 5.72	47.76 \pm 4.81	7.796	< 0.05

3.3 两组SOD、NO、MDA比较

治疗前,两组SOD、NO、MDA、VEGF、TVB2和ET-1比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组SOD、NO、MDA、VEGF、TVB2以及ET-1均得到

改善,且联合组SOD、VEG高于西药组,NO、MDA、TVB2、ET-1低于西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表3)。

表3 比较两组SOD、NO、MDA水平 ($\bar{x} \pm s$)

参数	时间	西药组(n=59)	联合组(n=59)	t	P
SOD(kU/L)	治疗前	76.76 ± 7.74	75.85 ± 7.71	0.685	>0.05
	治疗后	103.74 ± 11.75	128.62 ± 13.21	11.594	<0.05
NO(umol/L)	治疗前	77.83 ± 8.40	78.95 ± 8.42	0.775	>0.05
	治疗后	64.68 ± 6.62	55.85 ± 5.73	8.302	<0.05
MDA(umol/L)	治疗前	8.19 ± 0.90	8.25 ± 0.93	0.376	>0.05
	治疗后	6.84 ± 0.70	5.16 ± 0.53	15.530	<0.05
VEGF(ng/L)	治疗前	60.53 ± 6.29	60.20 ± 6.26	0.305	>0.05
	治疗后	70.88 ± 7.22	77.07 ± 7.82	4.789	<0.05
TVB2(ng/L)	治疗前	86.88 ± 8.91	54.70 ± 5.61	0.254	>0.05
	治疗后	87.27 ± 8.94	40.75 ± 4.21	16.367	<0.05
ET-1(ng/L)	治疗前	130.60 ± 14.49	132.86 ± 14.52	0.907	>0.05
	治疗后	101.57 ± 11.37	88.94 ± 9.02	7.168	<0.05

4 讨论

HFpEF是以组织充血、耐受减低为体征的一种临床综合征^[9]。相关研究指出,血管内皮细胞是血流和血管壁间的一层单核细胞,能产生血管活性物质,可调节血管紧张性,防止血栓形成,抑制平滑肌细胞增殖,防止发生血管壁炎症反应等^[10-12]。然而内皮细胞结构和功能受到损害时可诱发多种心血管疾病。当HFpEF患者内分泌代谢出现异常后,可造成血管内皮损伤^[13]。HFpEF患者机体脂肪酸氧化降低使得游离脂肪酸在心肌细胞内堆积导致氧自由基生成过多和/或抗氧化能力下降出现氧化应激,使心肌细胞出现过氧化损伤,进而引起心肌细胞凋亡,与HFpEF发展存在着密切联系。此外,氧化应激会导致冠脉粥样硬化,进一步加快疾病进展。因此缓解机体氧化应激,减轻血管内皮损伤,有助于促进患者病情转归^[14]。

中医认为HFpEF的病位在于心,中医将其归属于本虚标实之证,气虚血瘀型^[15]。HFpEF发生与“心气之力、脉道之顺应性”下降有关。正常的心室舒张功能主要来自充盈的心之阳气,脉道之气推动经脉之血不休的循环。病理的心脏舒张功能下降是心的阳气不足,脉气无力推动血运,导致血瘀水停,加重了患者心脏负荷,终出现一系列喘息水肿、心悸等症状。在该病治疗上主要益气温阳扶正,标本兼治。华佗《神医秘传》古方中温阳益气活血汤,是由4味药组成,包括玄参、金银花、当归、甘草,其中金银花为君药,具有清热、解毒、凉血作用;当归与玄参为臣

药,当归可养气、补血、活血、通脉、散瘀,玄参长于益气、凉血、化痰,二者具有养血和气而生新之功;甘草为佐使药,既温阳补气,又调和诸药。全方组方严谨,诸药配伍,润而不膩,寒而不凝,清而不燥,滋而能通。四药共奏温阳益气、化痰活血之功。

本次研究结果显示,治疗后,试验组6MWT、LVE均高于对照组,LVEDD、LVESD均低于对照组,联合组治疗总有效率为96.61%(57/59),高于西药组的83.05%(49/59)。这提示温阳益气活血汤可提高HFpEF患者心功能,抑制心肌重塑,提升治疗效果。VEGF可诱导内皮细胞增殖,修复血管内膜^[16]。TVB2、ET-1均可提高血管收缩。TVB2由血小板产生,因TVB2长期处在高水平,进一步加剧血管内皮损伤。ET-1在心肌缺血初期具有心肌保护作用,当其水平一直处于高表达状态会导致心肌重塑^[17]。本次研究结果显示,治疗后,两组VEGF水平高于治疗前,TVB2、ET-1水平低于治疗前,且联合组患者VEGF水平高于西药组,TVB2、ET-1水平低于西药组。这提示温阳益气活血汤可促进血管收缩,避免血管内皮损伤的发生,诱导心机重塑。NO是一种较强的血管舒张物质,是L-精氨酸经一氧化氮合酶作用合成的^[18]。SOD是由含109个和119个氨基酸的两个肽链组成,是一种富含金属离子的蛋白质。丙二醛是生物体内的氧自由基攻击脂质中的不饱和脂肪酸而产生的一种重要代谢产物。NO、SOD、MDA可反映机体氧化应激反应,作为临床常用指标。本文结果显示,治疗后,两组SOD水平高于治疗

(下转第373页)

肝纤维化的分期。

综上所述,通过结合SWE弹性成像图像与AC-SL1表达可以提高乙型肝炎纤维化的诊断,有望在临床推广。

参考文献

- [1]梁萍,于杰.肝病超声诊断指南[J].临床肝胆病杂志,2021,37(8):1770-1785+1993-1994
- [2]张文富,王振常.中医药治疗肝纤维化分子机制的研究概况[J].中华中医药学刊,2022,40(12):119-124
- [3]黄江水,文建荣,宋国军,等.MRI-PDF降低对非酒精性脂肪性肝病肝纤维化预测研究[J].影像研究与医学应用,2022,6(23):69-71
- [4]尤红,王福生,李太生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].实用肝病杂志,2023,26(3):457-478

- [5]陈端珍.超声检查对CHB患者肝纤维化的诊断价值[J].大理大学学报,2017,2(10):63-66
- [6]陈玮钰,覃小宾,乐滢玉,等.巨噬细胞极化在非肿瘤性肝脏疾病中的作用机制及其靶向治疗[J].临床肝胆病杂志,2022,38(11):2649-2653
- [7]赵旦波,林义,张敏青.彩色多普勒超声半定量评分在乙型肝炎纤维化诊断的应用价值[J].江苏医药,2023,49(1):26-30
- [8]骆浪,何伟,张磊.miR-34a在骨肉瘤患者血清中的表达及在诊断和预后中的价值[J].实用骨科杂志,2021,27(3):224-227+234
- [9]Chang YS, Bo L, Xian PG, et al. miR-34a/Notch/b mediated autophagy and apoptosis contrtoutes to oxidatiue stress amelioration by emotion in the in the intestine of teleost megalobrama amblycephala[J].Aguaculture, 2022, 547

(上接第356页)

前,NO、MDA水平低于治疗前,且联合组SOD水平高于西药组,NO、MDA水平低于西药组。这提示,温阳益气活血汤可减少心肌细胞的凋亡,分析原因可能为当归可养气、补血、活血、通脉、散瘀;玄参长于益气、凉血、化痰,二者具有养血和气而生新之功。

综上所述,在常规西药治疗基础上,联合温阳益气活血汤治疗HFpEF,能够有效改善患者机体氧化应激与心肌功能,抑制心肌重塑,安全性极高,值得临床推广。

参考文献

- [1]何健,赵世华,陆敏杰.心脏MRI在射血分数保留型心力衰竭中的应用进展[J].中国医学影像技术,2021,37(7):1086-1089
- [2]王玉,詹侠,邓燕.基层医院慢性心力衰竭患者生活质量调查及影响因素分析[J].全科医学临床与教育,2021,19(5):476-477+480
- [3]黄钰婷,张恺,苏菁,等.射血分数保留型心力衰竭与微血管内皮炎症[J].临床心血管病杂志,2021,37(6):512-515
- [4]王月峰,张其相,岳永焕.美托洛尔与曲美他嗪治疗老年冠心病心力衰竭的疗效及对患者心功能、心肌重塑和炎症因子的影响[J].临床研究,2021,29(5):81-83
- [5]叶少强,蒋守涛,吴永刚,等.沙库巴曲缬沙坦钠对急性心肌梗死后慢性心力衰竭患者心功能和血清炎症因子的影响[J].中国现代医生,2022,60(2):37-40
- [6]李刘英,车德亚,颜荟.中西医结合治疗高血压伴射血分数保留心力衰竭患者的临床疗效观察[J].成都医学院学报,2021,16(1):66-69
- [7]刘刃.温阳益气活血汤联合西药治疗对冠心病心绞痛患者血流动力学及心功能的影响[J].内蒙古中医药,2022,41(6):53-54
- [8]曹瑞娟,罗向卫,李远志.益气温阳活血汤辅助治疗冠心病

心力衰竭(心肺气虚兼血瘀型)的效果及对患者BNP,hs-CRP水平的影响[J].内蒙古中医药,2022,41(5):36-37

- [9]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
- [10]郑筱萸,中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:77-85
- [11]赵林丹,王汉卿,赵志强,等.射血分数正常心力衰竭的中医诊疗进展[J].中华中医药杂志,2022,37(6):3343-3345
- [12]瞿凯,邱菊辉,王贵学.血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(1):1-6
- [13]Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1): 21-30
- [14]Kura B, Szeiffova BB, Kalocayova B, et al. Oxidative stress-responsive microRNAs in heart injury[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(1): 358
- [15]张南龙,江丹娜,苏琼,等.老年射血分数正常心力衰竭患者贫血的临床特点及中医证候分析[J].光明中医,2021,36(11):1733-1736
- [16]Tual CS, Garcia CM, Redgrave RE, et al. Loss of endothelial endoglin promotes high-output heart failure through peripheral arteriovenous shunting driven by VEGF signaling[J]. Circ Res, 2020, 126(2):243-257
- [17]Ajaero CN, Procter NEK, Chirkov YY, et al. Endothelial dysfunction and glycocalyx shedding in heart failure: insights from patients receiving cardiac resynchronisation therapy[J]. HeartVessels, 2020, 35(2): 197-206
- [18]李花,苏日古格,包泽阳,等.心力衰竭蒙医寒证热证模型的建立方法及其评价[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(05):462-465+470