

◆临床证治◆

麝香通心滴丸联合西药治疗缺血性心肌病 并发慢性心力衰竭气虚血瘀证临床研究

孙亮¹, 徐永伟², 胡珍¹

1. 丽水市中医院药剂科, 浙江 丽水 323000; 2. 丽水市中医院心血管内科, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 观察麝香通心滴丸联合西药治疗缺血性心肌病(ICM)并发慢性心力衰竭(CHF)气虚血瘀证的临床疗效。方法: 选取100例ICM并发CHF气虚血瘀证患者, 按随机数字表法分为治疗组与对照组各50例。对照组给予西药治疗, 治疗组在对照组基础上给予麝香通心滴丸治疗, 2组均治疗4周。比较2组临床疗效, 治疗前后中医证候积分、心功能指标[平均室壁应力(MWS)、左室心肌质量指数(LVMI)、血清N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)]与血清晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、核转录因子(NF)- κ B及S100钙结合蛋白A8/A9复合物(S100A8/A9)水平。结果: 治疗后, 治疗组临床疗效总有效率98.00%, 高于对照组86.00% ($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候积分均较治疗前降低 ($P<0.05$), 治疗组中医证候积分低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组MWS、LVMI及血清NT-proBNP水平均较治疗前降低 ($P<0.05$), 治疗组MWS、LVMI及血清NT-proBNP水平均低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2组血清RAGE、NF- κ B、S100A8/A9水平均较治疗前降低 ($P<0.05$), 治疗组血清RAGE、NF- κ B、S100A8/A9水平均低于对照组 ($P<0.05$)。结论: 麝香通心滴丸联合西药治疗ICM并发CHF气虚血瘀证疗效确切, 可减轻患者的临床症状, 改善其心功能, 作用机制可能与下调血清NT-proBNP、RAGE、NF- κ B、S100A8/A9水平有关。

[关键词] 缺血性心肌病; 慢性心力衰竭; 气虚血瘀证; 麝香通心滴丸; 心功能; 晚期糖基化终末产物受体; 核转录因子- κ B; S100钙结合蛋白A8/A9复合物

[中图分类号] R542.2; R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 06-0022-05
DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.06.005

Clinical Study on Shexiang Tongxin Dripping Pills Combined with Western Medicine for Ischemic Cardiomyopathy Complicated with Chronic Heart Failure with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome

SUN Liang, XU Yongwei, HU Zhen

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Shexiang Tongxin Dripping Pills combined with western medicine for ischemic cardiomyopathy (ICM) complicated with chronic heart failure (CHF) with qi deficiency and blood stasis syndrome. **Methods:** A total of 100 cases of patients who had ICM complicated with CHF of qi deficiency and blood stasis syndrome were selected and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The control group was treated with western medicine, and the treatment group was additionally treated with Shexiang

[收稿日期] 2022-04-29

[修回日期] 2023-01-03

[作者简介] 孙亮 (1983-), 男, 主管药师, E-mail: sl57831332@163.com。

Tongxin Dripping Pills based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 4 weeks. Clinical effects were compared between the two groups. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, the heart function indexes [mean wall stress (MWS), left ventricular myocardial mass index (LVMI), serum N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)], and the levels of serum receptor for advanced glycation end products (RAGE), nuclear factor- κ B (NF- κ B), and S100 calcium-binding protein A8/A9 complex (S100A8/A9) before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total clinical effective rate was 98.00% in the treatment group, higher than that of 86.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the score in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MWS, LVMI, and serum NT-proBNP in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of MWS, LVMI, and serum NT-proBNP in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of RAGE, NF- κ B, and S100A8/A9 in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of RAGE, NF- κ B, and S100A8/A9 in serum in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shexiang Tongxin Dripping Pills combined with western medicine has a definite curative effect in treating ICM complicated with CHF of qi deficiency and blood stasis syndrome, and can relieve clinical symptoms of patients and improve their heart function. Its mechanism may be related to the down-regulation of the levels of serum RAGE, NF- κ B, and S100A8/A9.

Keywords: Ischemic cardiomyopathy; Chronic heart failure; Qi deficiency and blood stasis syndrome; Shexiang Tongxin Dripping Pills; Heart function; Receptor for advanced glycation end products; Nuclear factor- κ B; S100 calcium-binding protein A8/A9 complex

缺血性心肌病(ICM)是由冠状动脉粥样硬化引起长期心肌缺血,致心肌局限性或弥漫性纤维化,导致心脏舒张和(或)收缩功能受损,引起心脏扩大、心律失常、充血性心力衰竭等一系列表现的临床综合征。ICM发展至终末期可引发慢性心力衰竭(CHF),危及患者生命。西医临床针对ICM并发CHF多进行利尿、扩张血管及强心等对症治疗,虽能有效缓解症状,但随着病情发展,药物的作用逐渐减弱,难以达到理想效果^[1]。ICM并发CHF归属于中医学心悸范畴,中医学认为,本病以心气虚为本,心气虚则无力推动血行,血瘀于脉内而发病。故治疗应坚持益气活血、通络散瘀的原则^[2]。笔者研究发现,以麝香通心滴丸联合西药治疗ICM并发CHF气虚血瘀证可取得满意疗效,其作用机制可能与下调血清N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、核转录因子(NF)- κ B、

S100钙结合蛋白A8/A9复合物(S100A8/A9)水平有关,现将研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ICM的诊断标准参考文献[3]制定。有明确冠心病病史;存在心脏扩大症状,男性左室舒张末期内径(LVEDD) >55 mm,女性LVEDD >50 mm;心电图检查提示频发多源性室性期前收缩。CHF的诊断标准参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[4]制定。有呼吸困难、心慌、频繁咳嗽、乏力等心力衰竭症状;左室射血分数(LVEF) $<50\%$; NT-proBNP >125 μ g/L;心脏舒张功能异常或左心房扩大、左心室肥厚。

1.2 辨证标准 参考文献[5]中心力衰竭的辨证标准辨为气虚血瘀证。主症:心悸,气短,胸胁作痛,胁下痞块;次症:面色晦暗,唇甲青紫,颈部青筋暴露,下肢水肿;舌脉象:舌质紫暗、有瘀点或瘀

斑,脉涩。

1.3 纳入标准 符合上述诊断和辨证标准;年龄 ≥ 40 岁,病程 ≥ 1 年;纽约心脏病协会心功能分级Ⅱ~Ⅳ级;对本研究所用的药物无过敏反应;患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 有心肌炎、非冠心病引起的心肌缺血、难控制性心律失常、心源性休克等疾病;有肺心病、先天性心脏病、瓣膜性心脏病等心脏疾病;合并严重的肝、肺、肾等重要脏器疾病及精神疾病;妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 剔除标准 不能坚持完成本研究治疗方案者;研究过程中突发其他疾病,需进行专科治疗者;数据收集不全,影响疗效判定者。

1.6 一般资料 选取2020年6月—2021年12月在丽水市中医院治疗的100例ICM并发CHF气虚血瘀证患者,按随机数字表法分为治疗组与对照组各50例。治疗组男27例,女23例;年龄40~78岁,平均 (60.45 ± 10.78) 岁;ICM病程3~10年,平均 (5.67 ± 1.82) 年;CHF病程1~5年,平均 (2.93 ± 0.56) 年;心功能分级:Ⅱ级11例,Ⅲ级17例,Ⅳ级22例。对照组男29例,女21例;年龄42~76岁,平均 (59.62 ± 11.94) 岁;ICM病程3~12年,平均 (5.81 ± 1.89) 年;CHF病程1~6年,平均 (3.04 ± 0.67) 年;心功能分级:Ⅱ级8例,Ⅲ级18例,Ⅳ级24例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规西药治疗。阿托伐他汀钙片[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20193144]口服,每次10 mg,每天1次。呋塞米注射液(遂成药业股份有限公司,国药准字H41021056)静脉注射,每次40 mg,每天1次。马来酸依那普利片(湖南千金湘江药业股份有限公司,国药准字H20066383)口服,每次10 mg,每天1次。琥珀酸美托洛尔缓释片(AstraZeneca AB,国药准字J20150044)口服,每次23.75 mg,每天1次。盐酸曲美他嗪片[施维雅(天津)制药有限公司,国药准字H20055465]口服,每次20 mg,每天3次。治疗4周。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予麝香通心滴丸(内蒙古康恩贝药业有限公司圣龙分公司,国药准字Z20080018)口服治疗。每次70 mg,每天3次。治疗

4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中心力衰竭气虚血瘀证症状分级量化标准,根据症状的严重程度将主症心悸、气短、胸胁作痛、肋下痞块计为0、2、4、6分,次症面色晦暗、唇甲青紫、颈部青筋暴露、下肢水肿计为0、1、2、3分,中医证候积分为各项症状积分之和,总分36分,分值越高表示症状越严重。③心功能。采用心脏彩色多普勒超声检测仪(美国ATL公司,HDI 2300型)测量2组平均室壁应力(MWS),计算左室心肌重量指数(LVMI), $LVMI = \text{左室质量(LVM)} / \text{体表面积(BSA)}$ 。④实验室指标。采用荧光免疫层分析法检测血清NT-proBNP水平,试剂盒由上海羽喙生物科技有限公司提供;采用酶联免疫吸附法测定血清RAGE、NF- κ B、S100A8/A9水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。

3.2 统计学方法 采用SPSS21.0统计学软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗4周后,参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]拟定疗效标准。显效:心悸、气短、胸胁作痛等症状及体征明显减轻,中医证候积分降低 $> 70\%$,纽约心脏病协会心功能分级提高至Ⅰ级或提高 ≥ 2 级;有效:心悸、气短、胸胁作痛等症状及体征有所改善,中医证候积分降低 $30\% \sim 70\%$,纽约心脏病协会心功能分级提高1级;无效:心悸、气短、胸胁作痛等症状及体征无改变,中医证候积分降低 $< 30\%$,纽约心脏病协会心功能分级未提高或降低 ≥ 1 级。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后,治疗组临床疗效总有效率98.00%,高于对照组86.00%($\chi^2 = 4.891, P = 0.027 < 0.05$)。

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前,2组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$),治疗组中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	29(58.00)	20(40.00)	1(2.00)	49(98.00) ^①
对照组	50	21(42.00)	22(44.00)	7(14.00)	43(86.00)

注：①与对照组比较， $P < 0.05$

表2 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	26.64 ± 3.29	9.71 ± 2.45 ^{①②}
对照组	50	27.58 ± 4.16	13.39 ± 3.54 ^①

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后心功能指标比较 见表3。治疗前，2组MWS、LVMI及血清NT-proBNP水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组MWS、LVMI及血清NT-proBNP水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，治疗组MWS、LVMI及血清NT-proBNP水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MWS(N/cm ²)	LVMI	NT-proBNP(ng/L)
治疗组	治疗前	50	532.96 ± 31.48	152.38 ± 23.67	3584.65 ± 267.94
	治疗后	50	391.45 ± 28.82 ^{①②}	121.59 ± 17.37 ^{①②}	685.37 ± 104.75 ^{①②}
对照组	治疗前	50	526.13 ± 38.75	154.46 ± 20.65	3581.82 ± 265.73
	治疗后	50	473.58 ± 30.64 ^①	136.01 ± 18.48 ^①	931.76 ± 112.86 ^①

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后血清RAGE、NF-κB、S100A8/A9水平比较 见表4。治疗前，2组血清RAGE、NF-κB、S100A8/A9水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组血清RAGE、NF-κB、S100A8/A9水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，治疗组血清RAGE、NF-κB、S100A8/A9水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后血清RAGE、NF-κB、S100A8/A9水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	RAGE(μg/L)	NF-κB(ng/L)	S100A8/A9(μg/L)
治疗组	治疗前	50	9.27 ± 0.85	84.35 ± 15.62	159.48 ± 20.56
	治疗后	50	6.05 ± 0.54 ^{①②}	53.16 ± 7.74 ^{①②}	64.71 ± 9.35 ^{①②}
对照组	治疗前	50	9.30 ± 0.87	84.47 ± 15.98	160.12 ± 21.23
	治疗后	50	7.67 ± 0.69 ^①	64.96 ± 10.32 ^①	92.34 ± 13.67 ^①

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$ ；②与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

5 讨论

目前，临床主要通过对症支持治疗ICM并发CHF以缓解症状^[7]。其中，阿托伐他汀为一种他汀类降脂药物，可调节血脂和改善心功能，并能延缓心肌纤维化，保护心肌结构^[8]；呋塞米为高效利尿剂，可直接影响肾脏的稀释功能，起到改善心功能的作用^[9]；马来酸依那普利叶酸片为血管紧张素转化酶抑制剂与叶酸类药物合剂，有控制血压、舒张心血管、增加心肌供氧量和抑制肾素-血管紧张素系统的作用，并可降低心脏前负荷，改善心功能^[10]；美托洛尔为选择性β受体阻滞剂，可控制心律，降低心肌缺血发生率^[11]；曲美他嗪能通过减轻心肌缺血所致细胞内酸中毒水平，提高线粒体活性，加强葡萄糖有氧代谢，减少心肌能量消耗与心肌脂肪酸摄取量^[12]。上述药物联合治疗ICM并发CHF对临床症状的控制效果显著，但易产生耐药性，停药后病情易反复。

ICM并发CHF归属于中医学心悸等范畴。中医学认为，心悸因心病迁延日久，阳气亏虚，血液运行无力，旧血不去，积为瘀血，血瘀于脉内，心肌失养而发病，以心气虚衰、血脉瘀阻为其主要病机。治疗应坚持益气活血、通络化瘀的原则。麝香通心滴丸是中药复方制剂，方中人工麝香活血通经止痛，蟾酥强心定痛，人参补益元气，丹参活血祛瘀，熊胆粉清热平肺，人工牛黄清热解毒、化痰定惊，冰片通窍止痛。诸药合用，共奏益气通脉、活血化瘀、镇静止痛之功。药理学研究表明：麝香的有效成分麝香酮有改善血管内皮功能作用，可恢复受损心肌细胞代谢水平，降低心肌耗氧量，延缓心室重构^[13]；蟾酥含蟾蜍内酯类、甾醇类、吲哚类生物碱等活性成分，有扩张冠状动脉、拮抗动脉粥样硬化斑块形成、提高心肌舒缩速率的作用^[14]；丹参多糖可有效降低血液黏度，抑制血小板聚集、血栓形成，保护缺氧心肌，增加心肌收缩力与心输出量，减轻心脏前后负荷，抗心力衰竭^[15]；人参中的三醇皂苷成分有改善心肌营养状态及抑制局部心肌炎症反应作用，人参总皂苷有保护心肌缺血损伤、抗心律失常、改善血流动力学及拮抗动脉粥样硬化作用^[16]；冰片有提高心肌耐缺氧能力、减少心肌耗氧量、减慢心率的效果^[17]。

本研究结果显示，治疗后，治疗组临床疗效总有效率优于对照组，中医证候积分低于对照组。提

示以麝香通心滴丸联合西药治疗 ICM 并发 CHF 气虚血瘀证的临床疗效优于仅给予西药治疗,更有助于缓解患者的症状、体征。MWS 和 LVMI 均为临床评价心室重构的重要指标,可有效反映心肌肥厚程度,MWS 与 LVMI 水平升高提示心室重构异常,进而影响患者心功能及预后^[18]。NT-proBNP 为心力衰竭的特异性指标,可反映心室容量负荷及压力的改变,其水平升高代表 CHF 程度加重^[19]。治疗后,治疗组心功能指标改善情况均优于对照组。提示麝香通心滴丸联合西药治疗 ICM 并发 CHF 气虚血瘀证,可有效改善患者的心功能。笔者研究发现,在 ICM 并发 CHF 疾病发展过程中,血清 RAGE、NF- κ B、S100A8/A9 发挥着重要作用,其中 RAGE 与 S100A8/A9 结合,可明显加快动脉粥样硬化斑块形成,加重缺血心肌区域炎症反应,NF- κ B 则在 RAGE 与 S100A8/A9 结合后,发挥病理刺激效应,有效下调机体炎症因子表达。本研究结果显示,治疗后,治疗组血清 RAGE、NF- κ B、S100A8/A9 水平均低于对照组。提示麝香通心滴丸联合西药治疗 ICM 并发 CHF 气虚血瘀证可下调血清 RAGE、NF- κ B、S100A8/A9 表达水平,缓解病情。

综上所述,麝香通心滴丸联合西药治疗 ICM 并发 CHF 气虚血瘀证有助于减轻患者的临床症状、改善心功能,其作用机制可能与下调血清 NT-proBNP、RAGE、NF- κ B 及 S100A8/A9 水平有关。

[参考文献]

- [1] 吕俊刚,逢媛博,翟莉,等.厄贝沙坦联合芪苈强心胶囊治疗缺血性心脏病并慢性心力衰竭患者的临床效果研究[J].中国医药,2020,15(1):9-12.
- [2] 李婷,钟超伶.养阴益气活血汤对慢性心力衰竭患者心功能及生活质量的影响[J].新中医,2020,52(4):37-39.
- [3] FELKER G M, SHAW L K, O'CONNOR C M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 39(2): 210-218.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 国家中医药管理局.ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:19.
- [7] 卢永昕.慢性心力衰竭的临床评估和治疗原则——2005ACC/AHA 慢性心力衰竭治疗指南简介[J].临床心血管病杂志,2005,21(11):691-695.
- [8] 朱琪,贾海波.胺碘酮联合阿托伐他汀钙片对心力衰竭患者心功能的影响[J].西北药学杂志,2021,36(3):490-493.
- [9] 吕园梅.观察曾学文利心水方联合多巴胺与呋塞米治疗心力衰竭的疗效[J].中国临床研究,2021,13(26):46-49.
- [10] 董晓瑞,臧兵兵.马来酸依那普利叶酸片治疗老年慢性心力衰竭临床疗效观察[J].重庆医学,2017,46(5):685-687.
- [11] 郑方芳,邓琴琴,裴兆辉,等.沙库巴曲缬沙坦联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠心病合并慢性心力衰竭的临床效果评价[J].四川生理科学杂志,2021,43(10):1811-1813.
- [12] 张云燕,黄伟剑,林威钢,等.脑心通胶囊联合盐酸曲美他嗪治疗老年冠心病心力衰竭气虚血瘀证临床研究[J].新中医,2019,51(4):123-126.
- [13] 齐娜,段文娟,李雅婧,等.麝香酮药理作用的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(8):3042-3047.
- [14] 孙崇峰,范圣此,罗毅,等.蟾酥化学成分及其人工合成的研究进展[J].中草药,2018,49(13):3183-3192.
- [15] 董帅,王辉,谢治深.丹参功用本草考证及现代药理认识[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):152-155.
- [16] 刘博,俞婷,韩晓蕾,等.人参皂苷抗炎作用及其分子机制的研究进展[J].中国药理学杂志,2019,54(4):253-258.
- [17] 苏坤莲,凡永杰,刘原,等.冰片对心脑血管系统药理作用及其机制的研究进展[J].辽宁中医杂志,2018,45(9):2001-2003.
- [18] 李月亮,李巧汶,张国奇.参芪扶正注射液联合左卡尼汀治疗风湿性心脏病合并心力衰竭的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1677-1680.
- [19] 朱杰,林兆奋,胡出聘,等.附苒汤对慢性心力衰竭患者心功能、心室重塑、NT-proBNP、H-FABP 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(2):200-203.

(责任编辑:刘迪成,蒋维超)