

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00037

麝香保心丸对慢性缺血性心力衰竭患者心功能的影响

丁茹, 桂艳萍, 陈金明*, 吴宗贵

第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨麝香保心丸对慢性缺血性心力衰竭患者心功能的影响。**方法** 96例临床症状稳定的慢性缺血性心力衰竭患者, 随机分为麝香保心丸组($n=48$)及安慰剂组($n=48$), 分别在西药治疗的基础上加用麝香保心丸或安慰剂治疗(2粒/次, 3次/d, 口服)24周, 比较两组治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDV)、血清脑钠肽(BNP)水平及6 min步行试验(6MWT)的变化。**结果** 两组患者一般资料之间差异无统计学意义。治疗24周后与治疗前比较, 麝香保心丸组LVEF平均提高5.6%[治疗前(34.2 ± 3.5)%, 治疗后(36.1 ± 4.0)%, $P < 0.05$], 血清BNP水平降低[治疗前(680.2 ± 203.9) pg/mL, 治疗后(621.8 ± 200.7) pg/mL, $P < 0.05$], 6MWT距离增加[治疗前(385.3 ± 69.2) m, 治疗后(401.7 ± 75.0) m, $P < 0.05$], 而LVEDV治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$);安慰剂组各指标治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在西药治疗的基础上加用麝香保心丸能有效改善缺血性心力衰竭患者的心功能, 是否能逆转左室重塑可能需要更长时间的观察。

[关键词] 麝香保心丸; 心力衰竭; 冠心病; 心脏功能试验

[中图分类号] R 541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)01-0037-04

Effect of *Shexiangbaoxin* pills on heart function in patients with chronic ischemia heart failure

DING Ru, GUI Yan-ping, CHEN Jin-ming*, WU Zong-gui

Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of *Shexiangbaoxin* pills on the heart function of patients with chronic ischemia heart failure. **Methods** A total of 96 patients with documented stable chronic ischemia heart failure were evenly randomized into *Shexiangbaoxin* pill group (*Shexiangbaoxin* pill plus basic treatment) and placebo group (placebo plus basic treatment) for 24 weeks. The left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic volume (LVEDV), serum brain natriuretic peptide (BNP) level, and 6 minute walk test (6 MWT) were compared before and after treatment in the two groups. **Results** In *Shexiangbaoxin* pill group, the LVEF was increased by 5.6% after 24 weeks of treatment ($[34.2 \pm 3.5]\%$ vs $[36.1 \pm 4.0]\%$, $P < 0.05$), the serum BNP level was significantly decreased ($[680.2 \pm 203.9]$ pg/mL vs $[621.8 \pm 200.7]$ pg/mL, $P < 0.05$), and the distance of 6MWT was significantly increased ($[385.3 \pm 69.2]$ m vs $[401.7 \pm 75.0]$ m, $P < 0.05$); the LVEDV had no significance before and after treatment ($P > 0.05$). The above parameters were not significantly different in placebo group before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** *Shexiangbaoxin* pills plus basic treatment can effectively improve the left ventricular function in patients with chronic ischemia heart failure, and further study is needed to observe whether it can reverse left ventricular remodeling.

[Key words] *Shexiangbaoxin* pills; heart failure; coronary disease; heart function tests

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(1): 37-40]

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段, 而冠心病引起的缺血性心力衰竭是目前临床最常见的心力衰竭类型。近年来, 尽管以阻滞神经激素激活及心

肌重塑为主的综合治疗已使慢性心力衰竭的治疗现状有了较大改善, 但其高致残率、高病死率的特性未得到根本性的转变, 心力衰竭的临床治疗亟待突破。

[收稿日期] 2012-06-14 **[接受日期]** 2012-10-08

[基金项目] 上海市中药现代化基金(09DZ1971400)。Supported by Modernization Project of Traditional Chinese Medicine of Shanghai (09DZ1971400)。

[作者简介] 丁茹, 主治医师。E-mail: drdr1@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885295, E-mail: drchenjm@yahoo.com.cn

在长期实践中不断积累经验的中医药可能对心力衰竭治疗形成有益补充,但循证医学研究的缺失限制了其发展与推广。

本研究为一项随机、双盲、安慰剂平行对照的前瞻性临床研究,旨在观察麝香保心丸对缺血性心力衰竭患者心功能的影响,为中医药治疗慢性心力衰竭提供循证医学佐证。

1 材料和方法

1.1 研究对象 2010年11月至2011年12月,在本院内科门诊及病房诊治的确诊为慢性缺血性心力衰竭的患者96例,年龄33~82岁,平均(64.5±7.2)岁,中位年龄66岁;男性56例,女性40例。心脏彩超示左室射血分数(LVEF)≤40%,纽约心功能协会心功能分级(NYHA)Ⅱ~Ⅳ级,冠心病病程1~20年,心力衰竭病程1~8年。

冠心病的诊断为满足以下任一条件:(1)有陈旧性心肌梗死史;(2)冠状动脉造影发现冠脉至少1支主要分支管径狭窄≥50%;(3)筛选前以下任一项检查结果提示心肌缺血:静息或症状发作时心电图、运动负荷心电图试验、动态心电图、超声负荷心动图、核素心肌显像、冠状动脉CT造影(冠脉至少1支主要分支管径狭窄≥50%),并不伴有重度主动脉瓣窄、关闭不全、主动脉炎、冠状动脉栓塞、原发性心肌病。

入选病例中37例有陈旧性心肌梗死病史,34例经冠状动脉经皮或CT造影提示冠脉3支病变或左主干、前降支近端重度狭窄。患者均已根据我国《慢性收缩性心力衰竭及冠心病治疗指南》接受规范化治疗,心力衰竭症状稳定2周以上,冠心病症状稳定4周以上,均未进行心脏再同步化治疗,近3个月内未行冠状动脉介入治疗、近3个月内未发生急性心肌梗死。

本研究已通过第二军医大学长征医院医学伦理委员会批准[CZEC(2010)-07]。

1.2 分组及访视 本研究共分为两个阶段。入选患者首先进入为期2周的导入期,确定冠心病及心力衰竭处于稳定状态,确定患者已按照治疗指南优化冠心病及心力衰竭治疗并治疗其他伴随疾病,确定患者有良好的服药依从性。导入期结束时,符合入组标准的患者采用区组随机化法,分为麝香保心丸组和安慰剂组,每组48例,进入24周双盲治疗期。麝香保心丸组:冠心病、心力衰竭优化治疗+麝

香保心丸(上海和黄药业有限公司,生产批号:100399;2粒/次,3次/d,口服);安慰剂组:冠心病、心力衰竭优化治疗+安慰剂(2粒/次,3次/d,口服)。冠心病、心力衰竭的优化治疗包括抗血小板类、他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、β受体阻滞剂、利尿剂、硝酸酯类、洋地黄类等药物的应用。安慰剂是与麝香保心丸外形、气味、口感相近的模拟剂。患者于随机化后每4周来院访视1次,进行有效性和安全性评估,直到研究结束。本研究设计严格遵循随机对照试验(RCT)原则。

1.3 心功能评估

1.3.1 超声心动图 采用美国GE-vivid 7彩色超声诊断仪,配有二次谐波功能的M3S探头(频率设置为1.7/3.4 MHz)和组织多普勒模式,连接心电图。受检者左侧卧位,平静呼吸,首先完成常规超声心动图各项参数的检查和测量,随后于心尖四腔和二腔切面中采用双平面Simpson法测量左室舒张末期容积(LVEDV)、LVEF,各项测值均取3个心动周期之平均值。

1.3.2 脑钠肽(BNP)测定 肘静脉采血3 mL,4.0℃离心10 min(1 200×g),血浆置-80.0℃冰箱保存。测定时,将标本置于室温复融混匀,同上离心5 min,取上清液。BNP测定采用竞争酶免疫分析法,试剂盒由美国ADR公司提供,结果单位为pg/mL,批内变异<5%,批间变异<14%,阴性值为<100 pg/mL。

1.3.3 6 min步行试验(6MWT) 试验场地为长30 m的走廊,每3 m做一标记,折返点上放置圆锥形路标作为标记,在地上标出起点线。患者在试验前10 min到达试验地点,核实患者是否具有试验禁忌证,确认患者穿着适宜的衣服和鞋,测量患者血压、脉搏、血氧饱和度,让患者站立,应用Borg评分对其基础状态下的呼吸困难情况做出评分,嘱患者在6 min内走出尽可能远的距离。当患者开始出发时计时。计时6 min时在他们停止的位置做好标记,记录患者行走之后的Borg呼吸困难及疲劳程度评分。记录下患者最后一个来回中走过的距离,计算患者走过的总路程,并将结果记录到工作表上。

1.4 统计学处理 用Microsoft Excel软件建立数据库,录入量表数据,用SPSS 13.0软件包进行统计学处理,各计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分

率表示,两组基础资料比较采用两样本 t 检验或 χ^2 检验,每组治疗前后数据比较采用配对 t 检验,检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组患者基础资料的比较 两组患者在年龄、性别、体质指数、NYHA 分级、心率、血压(表 1)以及病程、伴随疾病(高血压、糖尿病等)、药物治疗(ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、利尿剂、他汀类、硝酸酯类、洋地黄类、抗血小板类)等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者基线 LVEDV、LVEF、血清 BNP 水平及 6MWT 距离差异无统计学意义($P>0.05$)。随访中 8 例患者出现轻度胃肠道不适,无人因药物不良反应退出研究。

2.2 LVEDV 及 LVEF 的比较 治疗 24 周后与基线值比较,麝香保心丸组 LVEF 提高约 5.6% ($P<0.05$);安慰剂组治疗前后 LVEF 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗前后 LVEDV 差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

2.3 血清 BNP 水平的比较 治疗 24 周后与基线值比较,麝香保心丸组血清 BNP 水平降低约 8.7% ($P<0.05$);安慰剂组治疗前后血清 BNP 水平差异

无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

2.4 6MWT 的比较 治疗 24 周后与基线值比较,麝香保心丸组 6MWT 距离平均提高约 16 m,差异有统计学意义($P<0.05$);安慰剂组治疗前后 6MWT 距离差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 1 两组患者一般临床资料

Tab 1 Clinical data of patients in two groups

N=48

Item	Shexiangbaoxin pill group	Placebo group
Age (year) $\bar{x}\pm s$	64.8 \pm 6.2	64.2 \pm 7.8
Male/female n/n	26/22	30/18
BMI (kg·m ⁻²), $\bar{x}\pm s$	23.5 \pm 5.7	23.8 \pm 6.1
NYHA n (%)		
II	17(35.4)	18(37.5)
III	25(52.1)	22(45.8)
IV	6(12.5)	8(16.7)
HR f/min ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$	77.9 \pm 13.6	78.9 \pm 11.3
SBP p/mmHg, $\bar{x}\pm s$	121.4 \pm 16.8	120.9 \pm 18.1
DBP p/mmHg, $\bar{x}\pm s$	77.9 \pm 10.1	75.4 \pm 9.6

BMI: Body mass index; NYHA: New York Heart Association (classification of heart function); HR: Resting heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 两组治疗前后 LVEF、LVEDV、BNP 及 6MWT 的比较

Tab 2 Comparison of LVEF, LVEDV, BNP and 6MWT between the two groups before and after treatment

n=48, $\bar{x}\pm s$

Item	Shexiangbaoxin pill group		Placebo group	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
LVEF (%)	34.2 \pm 3.5	36.1 \pm 4.0*	34.9 \pm 2.8	35.1 \pm 2.81
LVEDV V/mL	162.5 \pm 10.4	160.9 \pm 11.4	163.1 \pm 12.0	161.6 \pm 12.0
BNP ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	680.2 \pm 203.9	621.8 \pm 200.7*	659.8 \pm 195.3	639.8 \pm 187.2
6MWT l/m	385.3 \pm 69.2	401.7 \pm 75.0*	394.4 \pm 61.9	397.3 \pm 57.1

LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVEDV: Left ventricular end diastolic volume; BNP: Serum brain natriuretic peptide; 6MWT: 6 minutes walk test. * $P<0.05$ vs pre-treatment

3 讨论

本研究发现,对慢性缺血性心力衰竭患者在西药基础上加用麝香保心丸治疗 24 周后,LVEF 较治疗前增加约 5.6% ($P<0.05$),而安慰剂对照组改善不明显,提示麝香保心丸治疗 24 周可使缺血性心力衰竭患者心肌收缩功能提高。与此改变相一致的是,麝香保心丸组患者 6MWT 步行距离也在 24 周后较治疗前增加了约 16 m,反映了其运动耐量的改善。心力衰竭生物学指标 BNP 是室壁张力升高时

由心肌细胞分泌的,其血清水平反映了心室舒张末期压力的变化^[1],本研究中 BNP 的血清学水平在麝香保心丸组降低了约 8.7% ($P<0.05$),而对照组改变不明显,提示麝香保心丸可以降低左室舒张末期压力,降低左室前负荷。与此同时,两组 LVEDV 治疗前后变化均不大,反映其左室结构尚未发生明显变化。综上,本研究结果提示,心力衰竭患者接受麝香保心丸治疗 24 周,其左室收缩功能得到改善,心室舒张末期压力有所降低,运动耐量明显增加,而心室重塑尚未逆转,这可能与心脏组织学的改变需

要更为长期的观察有关。

麝香保心丸以麝香、人参提取物、苏合香、牛黄、肉桂、蟾酥和冰片等7味中药为组方,从中医角度不仅能芳香温通、缓解胸痹,同时可以扶正益气、强心固本。而以现代化的研究手段进行的动物实验和人体研究显示,麝香保心丸具有扩张冠状动脉、减少心梗面积、预防心室重构、抑制炎症反应、稳定动脉粥样斑块、促进缺血心肌血管新生的作用,且苏合香、冰片可以减慢心率;麝香有扩张血管、强心的功效;人参皂苷有抗氧化、正性肌力的疗效;蟾酥也有良好的强心效果^[2-6]。故麝香保心丸对缺血性心力衰竭既通过纠正病因、改善症状而产生积极疗效,又通过中药所特有的整体作用和“双向调节”作用使机体趋于稳态。吴晞等^[7]给予链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠灌服麝香保心丸8周后发现,大鼠心肌间质纤维化明显减轻,左室舒张末期压力下降,心室舒缩功能改善。曹芳芳等^[8]发现,麝香保心丸可以降低心肌梗死后心力衰竭大鼠的血浆肾素活性和血管紧张素Ⅱ水平,提高其LVEF,大剂量组效果更为显著。徐晓红^[9]研究发现麝香保心丸可以改善心瓣膜病患者的LVEF及心排血量,总有效率为97%。高英姿等^[10]对心肌梗死后心功能不全患者加用麝香保心丸治疗1年,其心室重塑及心功能指标均有所改善。本研究则进一步验证了麝香保心丸对缺血性心力衰竭患者心功能的保护作用。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochem-

istry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides[J]. J Cardiol, 2011, 57:131-140.

[2] 赵建龙, 谢吟灵. 麝香保心丸的作用机制与临床研究进展[J]. 中国医学创新, 2009, 6:92-94.

[3] 黄婧娟, 洪小苏, 徐卫亭, 陈建昌, 张诗吟. 麝香保心丸对心梗后心衰家兔心肌细胞外间质重构及 MMP-9/TIMP-1 mRNA 表达的影响[J]. 中成药, 2011, 33:1116-1121.

[4] 许昌声, 宁若冰, 柴大军, 林金秀. 麝香保心丸对过氧化氢诱导人脐静脉内皮细胞凋亡及炎症因子表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19:813-818.

[5] 沈伟, 范维琥, 施海明, 李勇, 罗心平, 张晓龙, 等. 麝香保心丸对动脉粥样硬化斑块和缺血心肌中血管新生影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30:1284-1287.

[6] 张玲姬, 李艳芳, 曹芳芳, 刘飞. 麝香保心丸对心力衰竭大鼠 Th1 和 Th2 型细胞因子水平的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30:323-326.

[7] 吴晞, 张琳, 周丽诺, 刘红, 胡仁明, 朱禧星. 麝香保心丸对 STZ 大鼠心脏功能和病理变化的保护作用[J]. 中成药, 2006, 28:846-849.

[8] 曹芳芳, 李艳芳, 刘飞, 白雪源, 吕杨. 麝香保心丸对心力衰竭大鼠心脏血管紧张素受体的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30:241-245.

[9] 徐晓红. 麝香保心丸对老年退行性心瓣膜病左心功能不全的治疗作用[J]. 中华现代内科学杂志, 2007, 4:37-38.

[10] 高英姿, 郑韶华, 王宏伟. 麝香保心丸对心肌梗死后慢性心功能不全患者左心室重塑的影响[J]. 中原医刊, 2007, 34:44-45.

[本文编辑] 尹茶