

● 临床报道 ●

引用:杨文,睦湘宜. 葶苈饮治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗 40 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2021,37(8):42-44,52.

葶苈饮治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗 40 例临床观察

杨文¹,睦湘宜²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院,湖南 株洲,412000)

[摘要] 目的:观察葶苈饮治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的临床疗效。方法:将慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者 80 例随机分为治疗组和对照组,每组各 40 例。对照组采用西医常规治疗,治疗组在对照组基础上加用葶苈饮治疗。观察 2 组治疗前后 24h 尿量、体质量、心功能指标(左室射血分数、B 型钠尿肽前体)、电解质(血钠、血钾)、肾功能指标(血肌酐、尿酸)、Lee 氏心衰积分、中医证候积分的变化,分别采用中医证候积分减少率、Lee 氏心衰积分减少率评定中医证候疗效及综合疗效。结果:综合疗效总有效率治疗组为 80.00%(32/40),对照组为 52.50%(21/40),差异有统计学意义($P < 0.05$)。中医证候疗效总有效率治疗组为 85.00%(34/40),对照组为 62.50%(25/40),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 组 24h 尿量、体质量、心功能指标均较治疗前改善,且治疗组优于对照组(均 $P < 0.05$);治疗后 2 组血钾较治疗前均下降($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),血钠、肾功能指标治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:葶苈饮联合利尿剂能增加慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者的 24h 尿量,改善心功能及临床症状,且安全性高。

[关键词] 慢性心力衰竭;利尿剂抵抗;葶苈饮;膀胱气化

[中图分类号] R259.416 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.08.014

心力衰竭是指心脏结构和功能异常,导致收缩和舒张功能障碍,引起肺循环和体循环淤血、组织和器官血液灌注不足的临床综合征,是各种心脏疾病的终末期阶段。其临床表现为呼吸困难、乏力、水肿。利尿剂作为心力衰竭治疗的基石,可以减轻患者水钠潴留,改善其临床症状。研究发现,对心力衰竭患者长期使用利尿剂治疗,利尿剂的作用削弱甚至消失,患者的体质量减轻和尿量增多未达预期,这种现象称为利尿剂抵抗^[1]。中国心血管病研究报告指出,我国人群心血管病的发病率和病死率持续上升,预估全国心血管病患者达 2.9 亿人,其中心力衰竭患者达 450 万,而利尿剂抵抗患者约占 20%~30%^[2]。有研究证明,益气温阳活血利水法可缓解心力衰竭患者水液潴留,改善其心功能^[3]。故本研究采用葶苈饮治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗,获效满意,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 10 月在湖南中医药高等专科学校附属第一医院住院的

慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者 80 例,将其随机分为治疗组和对照组,每组各 40 例。治疗组中,男 24 例,女 16 例;平均年龄(66.85±7.73)岁;合并基础疾病:冠心病 26 例,瓣膜病 10 例,扩张型心肌病 1 例,高血压病 30 例,糖尿病 16 例;心功能Ⅲ级 17 例,Ⅳ级 23 例。对照组中,男 22 例,女 18 例;平均年龄(66.82±7.50)岁;合并基础疾病:冠心病 30 例,瓣膜病 8 例,扩张型心肌病 2 例,高血压病 32 例,糖尿病 12 例;心功能Ⅲ级 19 例,Ⅳ级 21 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 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 慢性心力衰竭的诊断标准符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[4]中有关内容。在原有慢性心脏病的基础上,逐渐出现肺淤血、体循环淤血及外周水肿。具体表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留,体查可见颈静脉充盈,双肺湿啰音。慢性心力衰竭利尿剂抵抗的诊断标准参照文献^[5]制定:慢性心力衰竭患者,每天静脉滴注呋

第一作者:杨文,女,2019 级硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病

通讯作者:睦湘宜,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治心血管疾病,E-mail:381742301@qq.com

塞米 ≥ 80 mg 或相当于上述呋塞米的日剂量,但仍不能达到合适的尿量[0.5~1.0 ml/(kg·h)]。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中的有关标准拟定阳虚水泛合并气虚血瘀证的辨证标准。主症:心悸气喘或不得卧,胸胁作痛,咳吐泡沫痰,面肢浮肿,畏寒肢冷。次症:烦躁出汗,颜面灰白或晦暗,唇甲青紫,尿少腹胀,或伴胸水、腹水。舌脉:舌暗淡或暗红、苔白滑,脉细促或结代。以上主症具备2项,同时次症兼具1项,并结合舌脉即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断和中医辨证标准;2)年龄47~82岁;3)心功能Ⅲ~Ⅳ级;4)患者神志清楚,家属及本人知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)严重室性心律失常、完全性房室传导阻滞、心源性休克、心包填塞、肺栓塞;2)合并严重肝肾功能不全或内分泌系统、神经系统、血液系统疾病;3)处于哺乳或妊娠期妇女;4)依从性差;5)对本研究使用药物过敏。

2 治疗方法

2.1 对照组 予西医常规治疗。包括控制液体量、吸氧、利尿,采用血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等基础治疗。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用葶苈饮治疗。药物组成:附子(先煎)9 g,干姜6 g,淫羊藿9 g,党参15 g,黄芪20 g,白术15 g,茯苓15 g,猪苓12 g,泽泻12 g,桂枝6 g,薏苡仁15 g,葶苈子5 g,木香15 g,益母草20 g,黄连6 g,炙甘草10 g。每天1剂,水煎取汁300 ml,分2次温服。

2组疗程均为4周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)24h尿量、体质量。2)心功能。采用心脏彩超观察左室射血分数(LVEF),抽血查B型钠尿肽前体(BNP)。3)电解质指标(血钠、血钾)。4)肾功能指标。包括血肌酐、尿酸。5)中医证候积分。根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]中的有关标准对2组治疗前后中医证候予以评分,主症按无、轻、中、重分别计为0、1.5、3、4.5分,次症按无、轻、中、重分别计为0、1、2、3分,舌脉有计1分,无计0分,分值越高,表明症状越明显。6)Lee氏心衰计分。根据《中药新药临床研究指导原则》^[6]对患者临床表现(呼吸困难、肺部另外音、

浮肿、肝大、颈静脉)及胸片改变进行评分,按轻、中、重、危分别计为1、2、3、4分。

3.2 疗效标准

3.2.1 综合疗效 《中药新药临床研究指导原则》^[6],根据Lee氏心衰积分减少率进行评定。积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效:积分减少率 $\geq 75\%$;有效:积分减少率 $>50\%$ 、但 $<75\%$;无效:积分减少率 $<50\%$;加重:治疗后积分超过治疗前积分。

3.2.2 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6],根据中医证候积分减少率进行判定。中医证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效:主次症基本或完全消失,证候积分减少率 $\geq 70\%$;有效:主次症减轻,证候积分减少率 $\geq 30\%$ 、 $<70\%$;无效:主次症均无明显变化,证候积分减少率 $<30\%$;加重:治疗后积分超过治疗前积分。

3.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,若计量资料满足正态性和方差齐性,则采用成组 t 检验,非正态分布则采用Wilcoxon秩和检验或Mann-Whitney U检验。计数资料以率(%)表示,若计数资料总例数 ≥ 40 且 $T\geq 5$ 时采用Pearson χ^2 检验;若 $T<5$ 则采用Yates校正 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为80.00%,对照组为52.50%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 2组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	40	16(40.00)	16(40.00)	8(20.00)	0	32(80.00) ^a
对照组	40	11(27.50)	10(25.00)	19(47.50)	0	21(52.50)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.2 2组中医证候疗效比较 总有效率治疗组为85.00%,对照组为62.50%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 2组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	40	20(50.00)	14(35.00)	6(15.00)	0	34(85.00) ^a
对照组	40	15(37.50)	10(25.00)	15(37.50)	0	25(62.50)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.3 2组治疗前后24h尿量、体质量、心功能指

标比较 与治疗前比较,2组治疗后24h尿量增多,LVEF增高,体质量、BNP均下降,治疗组优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表3)

表3 2组治疗前后24h尿量、体质量、心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	24h尿量(ml)	体质量(kg)	BNP(pg/ml)	LVEF(%)
治疗组	40	治疗前	773.75±82.26	76.35±4.84	2320.72±345.07	38.40±3.55
		治疗后	2210.75±86.00 ^{ab}	70.05±4.55 ^{ab}	854.6±72.87 ^{ab}	48.57±1.10 ^{ab}
对照组	40	治疗前	772.25±84.01	76.10±4.70	2297.62±297.57	38.32±3.72
		治疗后	1889.50±93.99 ^a	72.97±4.52 ^a	1113.90±77.76 ^a	42.90±1.53 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3.4.4 2组治疗前后电解质、肾功能指标比较

2组治疗后血钾较治疗前有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗后组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组血钠、血肌酐、尿酸治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表4)

表4 2组治疗前后电解质、肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	血钠(mmol/L)	血钾(mmol/L)	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)
治疗组	40	治疗前	139.15±5.27	4.12±0.37	101.57±11.57	434.95±17.60
		治疗后	139.12±5.21 ^{ac}	4.03±0.37 ^{bc}	101.20±12.27 ^{ac}	435.10±17.42 ^{ac}
对照组	40	治疗前	139.12±5.30	4.10±0.36	101.72±11.41	434.52±16.42
		治疗后	138.97±5.37 ^a	4.04±0.36 ^b	101.57±12.20 ^a	434.55±16.37 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P>0.05$,^b $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P>0.05$ 。

4 讨论

随着人口老龄化的加剧,心血管疾病的增多,心力衰竭的发病率升高,利尿剂抵抗的现象频发。现代医学认为,其发生机制与利尿剂的药效和药代动力学改变、利尿剂吸收减慢、远端小管的改变、肾小管阻力、低钠、低蛋白血症有关。临床多通过加大利尿剂剂量、改为静脉应用、加用改善肾血流的药物或超滤等治疗来减轻容量负荷^[7]。

中医学无“心力衰竭”“利尿剂抵抗”的病名,观其临床表现,可将其归属于“胸痹”“心悸”“水肿”“关格”“癃闭”范畴。《诸病源候论》载:“水病者,由肾脾俱虚故也。肾虚不能宣通水气,脾虚又不能制水,故水气盈溢,渗液皮肤,流遍四肢,所以通身肿也。”脾主运化水谷精微,肾主蒸腾气化水液,若肾阳衰微,不能温养脾土,脾肾俱虚,膀胱气化不利,可造成水肿、小便不利。可见本病以脾肾亏虚为本,膀胱气化不利是其标,病性为本虚标实,虚实夹杂,虚为气虚、阳虚,实为痰浊、瘀血、水毒。心气

亏虚,运血无力,日久成瘀;心阳衰微,阳虚水泛,水湿内阻;瘀水胶着,日久成毒;故虚、瘀、水、毒为本病的辨证要点。

清代医家王旭高认为,治水之法,不外通阳利水,浅则治膀胱,深则治肾,久则治脾。眭湘宜主任医师在此基础上,将《伤寒论》中五苓散化裁,并加用温肾扶脾之药治疗本病,验之临床颇效。五苓散主治膀胱气化失司,水蓄于下,津液不布之蓄水证。方中萆苈子之使用,古今均有记载。《伤寒论》载:“大病瘥后,从腰以下有水气者,牡蛎泽泻散主之。”近代朱良春先生治严重心力衰竭患者,如心肾阳虚,下肢浮肿,久久不退者,每每加用萆苈子末4g,服后尿量增加,浮肿渐渐消退^[8]。慢性心力衰竭患者多出现瘀水胶结,耗气化毒^[9],故眭师常于方中酌加清热解毒之品。萆苈饮方中以附子、干姜、淫羊藿补火助阳;黄芪、白术、党参益气健脾;茯苓、猪苓、泽泻、薏苡仁利水渗湿;萆苈子行脏腑之水;桂枝温化水湿;木香调气宣滞;益母草活血利水;黄连清热解毒,炙草调和诸药。全方共奏温阳利水、活血通脉解毒之功。现代药理学研究表明,附子可兴奋 β 受体、调节 Ca^{2+} 浓度、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,从而产生强心、抗心力衰竭的作用^[10]。淫羊藿具有抗心肌缺血、促血管生成、改善心肌微环境的作用^[11]。黄芪可改善肾脏血流,抗氧化及肾纤维化^[12],其活性成分黄芪甲苷可抑制心肌纤维化、调节内皮细胞功能、延缓心肌重塑、改善心功能^[13]。党参可调节血液循环、抑制心肌细胞氧化、改善心功能^[14]。五苓散中的各成分可通过升高心房促尿钠排泄因子增加尿量,其中桂枝、泽泻作用最强^[15]。萆苈子可通过抑制肾小管对 Na^+ 、 Cl^- 和水的重吸收,从而促进 Na^+ 、 Cl^- 和水的排出^[16],其还具有强心、抑制心室重构、保护心肌细胞的作用^[17]。益母草可改善微循环,减轻胃肠淤血^[18]。

本研究结果显示,与对照组比较,治疗组治疗后24h尿量、LVEF升高更明显,BNP、体质量降低更明显,Lee氏心衰积分和中医证候积分均显著降低,表明萆苈饮可改善慢性心力衰竭并利尿剂抵抗患者心功能及临床症状,且安全性高。但本实验纳入样本量少,仍需大样本、多中心、较长时间观察进一步验证临床疗效及安全性。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-294.
- [2] GARDSTEN C, BLOMQUIST K, RASK M, et al. Challenges in everyday life among recently diagnosed and more experienced adults with type 2 diabetes: a multistage focus group study[J]. Journal of clinical nursing, 2018, 27(19-20): 3666-3678.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识(2016年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(8): 623-627.
- [4] 郑晓辉, 宋铁萱, 史桂玲, 等. 度拉糖肽治疗2型糖尿病的临床研究进展[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(1): 184-188.
- [5] 晁俊, 刘桢, 钟文, 等. 基于“脾胰同源”理论从脾论治糖尿病[J]. 中医杂志, 2017, 58(17): 1458-1461.
- [6] 林莹宣, 李康, 李卉. 皮内针疗法联合七味白术散对中心性肥胖糖尿病患者血糖及血清人脂联素(ADP)、Apelin的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5): 936-938.
- [7] 李占伟. 七味白术散治疗消渴病临床研究[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(7): 111-112.
- [8] 路亮, 许华. 七味白术散加减治疗糖尿病胃肠功能紊乱30例[J]. 河南中医, 2014, 34(11): 2190-2191.
- [9] 吴勉华, 王新月. 中医内科学[M]. 9版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 383-388.
- [10] 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: 233-237.
- [11] 中国中医药学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- [12] 熊继柏. 析《内经》消瘴的病因与诊治[J]. 吉林中医药, 1997, 17(1): 2-3.
- [13] 朱琳琳. 中医药治疗糖尿病研究进展[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013: 9, 20-26.
- [14] 曾珺. 糖尿病的中医认识及辨证论治[J]. 吉林中医药, 2016, 36(3): 228-232.
- [15] 安文蓉, 徐云生, 黄延芹. 基于数据挖掘的健脾消渴方治疗2型糖尿病临床特点与规律分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 191-194.
- [16] 张梦鸽, 何昆, 郭智钰, 等. 北平四大名医医案中消渴病证治规律的研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(22): 49-52.
- [17] 祝勇, 祝肇刚, 王玉光, 等. 从痰论消渴: 祝谌予医话医案精读[J]. 环球中医药, 2012, 5(10): 742-743.
- [18] 龙泓竹, 田文杨, 杨晓晖. 吕仁和教授分期诊治消渴病探源[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(6): 508-510.
- [19] 史丽伟, 倪青. 当代名医辨治糖尿病用药经验举隅[J]. 河北中医, 2018, 40(2): 165-169, 186.
- [20] 张绪峰. 七味白术散合补阳还五汤加减治疗2型糖尿病脾虚湿困证疗效评价[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(9): 85-86.
- [21] 程成. 七味白术散加减治疗气阴两虚消渴病便溏[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(53): 145-146.
- [22] 周雪红, 刘曙艳, 林彦杰. 津力达颗粒联合度拉糖肽治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(8): 1584-1587.
- [23] 刘倩, 魏爱生, 刘天. 度拉糖肽联合生酮饮食治疗肥胖2型糖尿病效果观察[J]. 山东医药, 2020, 60(14): 51-53.

(收稿日期: 2021-01-10)

(上接第44页)

参考文献

- [1] KRAMER BK, SCHWEDA F, RIEGGER GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure[J]. Am J Med, 1999, 106(1): 90-96.
- [2] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟, 等. 《中国心血管病报告2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.
- [3] 杨海燕, 李鹏, 金艳蓉, 等. 益气温阳活血利水法对慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者心功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2307-2310.
- [4] 王华, 梁延春. 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] 崔炜. 心力衰竭患者利尿剂抵抗的处理策略[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(1): 1-3.
- [6] 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: 68-72.
- [7] 王丹妮, 冯津萍, 冯超, 等. 心力衰竭患者利尿剂抵抗的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(4): 347-352.
- [8] 朱良春. 朱良春用药经验[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1989: 50-52.
- [9] 张伟, 张艳, 康伊, 等. 心力衰竭的“虚瘀水毒”理论内涵[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1432-1434.
- [10] 周炜炜, 王朋倩, 戴丽, 等. 辛热药附子调节心血管作用和机制研究进展[J]. 中南药学, 2017, 15(5): 615-619.
- [11] 夏国莲, 黄兆铨. 淫羊藿对心血管系统药理作用的研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(8): 1676-1679.
- [12] 杨晓萍. 黄芪治疗肾脏病的现代研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(S1): 332-334.
- [13] 王书飞, 陈玉善, 王娜, 等. 黄芪甲苷对心衰大鼠血清炎症因子及心肌重塑影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(9): 1661-1665.
- [14] 李浅予, 汤岐梅, 侯雅竹, 等. 中药党参的心血管药理研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2604-2606.
- [15] 周联, 陈芝喜, 陈津岩, 等. 五苓散及其组分对正常小鼠血浆钠素含量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(1): 36-37.
- [16] 张晓丹, 范春兰, 余迎梅, 等. 葶苈子水提液对CHF大鼠利尿作用的影响[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(3): 210-213.
- [17] 曹雯雯, 汤岐梅, 侯雅竹, 等. 葶苈子治疗心力衰竭的药理研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(20): 3123-3126.
- [18] 姜华, 张利民, 刘艳凯, 等. 益母草注射液对急性血瘀大鼠肠系膜淋巴微循环的作用[J]. 中成药, 2004, 26(8): 686-687.

(收稿日期: 2021-02-17)