

参芪扶心口服液对心肌梗塞后慢性心功能不全患者 血浆利钾尿肽与左心室重塑的影响

马 路¹ 雷 燕² 王士雯¹ 杨丁友¹ 路志正² 陈 瑞¹

摘要 目的:观察参芪扶心口服液对心肌梗塞后慢性心功能不全患者血浆利钾尿肽(KP)、心功能及左室重塑的影响。方法:将 80 例心肌梗塞后慢性心功能不全患者随机分为治疗组(44 例)和对照组(36 例),两组患者常规治疗相同,治疗组加用参芪扶心口服液,对照组加用卡托普利,两组治疗前后采用放血法检测血浆 KP、内皮素-1(ET-1)及心钠素(ANP),于 6 个月后运用超声心动图观察心脏重塑和心功能的变化。结果:治疗组总有效率 86.1%,对照组总有效率 90.3%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后心脏重塑和心功能指标与治疗前比较均有显著改善($P<0.01$),且 ANP、ET-1 与治疗前相比均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗组治疗后 KP 较治疗前明显下降($P<0.05$),而对对照组无明显变化($P>0.05$)。结论:参芪扶心口服液能降低心肌梗塞后慢性心功能不全患者血浆 KP 水平,具有阻止心脏重塑、改善心功能的作用。

关键词 心肌梗塞/中医药疗法 @ 参芪扶心口服液 心室功能障碍/中医药疗法

利钾尿肽(KP)是由心钠素氨基端前体肽(N-ProANF)进一步水解生成。有研究表明,心肌梗塞及心功能不全患者血浆 KP 水平升高,且 N-ProANF 水平升高与心室扩大、心功能不全及死亡密切相关^[1,2]。本研究通过超声心动图观察了参芪扶心口服液对心肌梗塞后慢性心功能不全患者心功能及心脏重塑的作用,并观察了参芪扶心口服液对患者血浆 KP 的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料:80 例患者,男 43 例,女 37 例,按性别、心功能分级、梗塞部位分层随机分组法,分为治疗组 44 例和对照组 36 例。试验过程中脱失 13 例,余 67 例患者中男 38 例,女 29 例;平均年龄 67.3 ± 10.2 岁。治疗组 36 例和对照组 31 例。治疗组梗塞部位:前侧壁 12 例,下间壁 9 例,下侧壁 9 例,广泛前壁 6 例。心功能分级:Ⅱ级 15 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 9 例。对照组梗塞部位:前侧壁 10 例,下间壁 9 例,下侧壁 7 例,广泛前壁 5 例。心功能分级:Ⅱ级 11 例,Ⅲ级 13 例,Ⅳ级 7 例。两组患者年龄、性别、病程、病情等方面无明显差异,有可比性。

1.2 诊断标准:曾发生的冠心病心肌梗塞按《急性心肌梗死诊断和治疗指南》的诊断标准^[3],心肌梗塞后慢性心功能不全患者的心功能分级按照美国纽约心脏病协会(NYHA)分级标准。入选标准:在符合以上诊断标准的同时,符合以下条件:(1)急性心肌梗塞经治疗心肌酶正常后 6 个月~7 年,且有典型的陈旧性心肌梗塞心电图表现者;(2)窦性心率,心率 >60 次/分,无房室传导阻滞及严重心律失常;(3)有不同程度的左室扩大,心功能Ⅱ~Ⅳ级;(4)无严重的肝、肾、神经系统和血液系统病变,无恶性肿瘤等全身疾病。排除梗塞面积小或下壁梗塞无明显左室功能障碍者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:两组患者西医基础治疗相同,即口服消心痛、肠溶阿司匹林,对照组加用卡托普利(常州制药厂,批号 0201019)12.5mg,2 次/日。治疗组加用参芪扶心口服液(由红参、黄芪、麦冬、枳实、丹参、川芎、熟附子、淫羊藿、葶苈子组成,每支 10ml,每毫升含生药 2g,解放军总医院老年心血管病研究所研制,北京同仁堂制药股份有限公司制药厂提供),每次 10ml,3 次/日。20 日为 1 个疗程,6 个月后评定疗效。

2.2 血浆 KP、心钠素(ANP)、内皮素-1(ET-1)的测定:采用放射免疫法。(1)KP 的放免分析:取血浆 100 μ l,加入兔抗人抗血清 100 μ l(购自 Phoenix Pharm, Inc),在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜,再加入 100ml ¹²⁵I-KP (15000cpm/管)^[2]。再于 4 $^{\circ}$ C 下孵育 24h,加入 500 μ l IPR 分离剂(东亚免疫技术研究所),混匀室温放置 15min,4 $^{\circ}$ C,3000r/min 离心 20min,取沉淀作 γ 计数,再根据同时用 KP 标准品(Phoenix Pharm, Inc)配制的标准曲线计算出样品的 KP 含量,此标准曲线测定范围为 36.6~2345.4pmol/L,非特异结合 $<6\%$ 。KP 抗血清具有很强的特异性,与 ANP、内皮素、降钙素基因相关肽均无交叉反应。(2)ANP 及 ET-1 的放射免疫分析:采用解放军总医院东亚免疫技术研究所提供的心钠素、内皮素放射免疫药盒,依说明书完成测定。

2.3 超声心动图及多普勒检测,两组患者治疗前后心脏各检查 1 次,采用美国 GE Vingmed 公司 system-five 型彩色多普勒超声显像系统,探头频率 2.5MHz。用 M 型超声时按 ISFC/WHO 推荐的标准检测,所得数据均

1 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所,北京复兴路 28 号(100853)

2 中国中医研究院

收稿日期:2002-11-20;修回日期:2003-01-15

重复 2~3 遍,以两次近似值的平均值作为检查结果。

2.4 心脏重塑指标:计算左室短长轴之比(D/L)、左室舒张末期内径(LVEDd)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPWT),并计算出左室心肌重量(LVM)及其指数(LVMI)。

2.5 左室收缩功能指标:左心室舒张末期容积(EDV)、收缩末期容积(ESV)、每搏输出量(SV)、心搏量(CO)、射血分数(EF)。

2.6 左室舒张功能指标:舒张早期速度峰值(E)、舒张末期速度峰值(A),并计算 E/A。

2.7 统计学方法:采用 SPSS 10.0 软件包处理数据。计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验, $P < 0.05$ 为有显著差异。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:参照中国心力衰竭学会第一届学术会议制定的疗效判断标准^[4]。显效:能达到心衰完全缓解,或心功能改善相差 2 级以上者;有效:能达到部分缓解标准,心功能改善相差 1 级,症状及体征减轻,但仍有若干心衰的症状;无效:心功能改善不足 1 级,或症状及体征无改善,甚至恶化、死亡者。

3.2 临床疗效:治疗组 36 例中显效 19 例,有效 12 例,无效 5 例,总有效率 86.1%,对照组 31 例中显效 17 例,有效 11 例,无效 3 例,总有效率 90.3%,两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

3.3 两组治疗前后血浆 KP、ANP、ET-1 变化比较:表 1 示,治疗后治疗组 ET-1 及对照组 ANP、ET-1 与治疗前相比均明显改善($P < 0.01$),但两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。治疗组治疗后 KP 较治疗前明显下降($P < 0.05$),而对照组 KP 较治疗前无明显下降($P > 0.05$)。

3.4 两组治疗前后心脏重塑指标变化比较:表 2 示,两组治疗后除 IVST 无明显改善外,其他各项指标均明显改善(P 均 < 0.01),两组治疗后比较差异无显著

表 1 两组治疗前后 KP、ANP、ET-1 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KP(pmol/L)	ANP(pmol/L)	ET-1(ng/L)
治疗组	治疗前	36 615.10±209.23	61.56±31.42	91.58±15.34
	治疗后	36 436.24±186.38**	52.26±24.38	51.57±14.20**
对照组	治疗前	31 605.04±191.89	61.79±25.14	90.16±14.35
	治疗后	31 635.92±203.49	47.88±23.55*	48.94±14.30**

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$ 。下表同

性($P > 0.05$)。

3.5 两组治疗前后左室收缩及舒张功能变化比较:表 3 示,两组治疗后各项指标均较治疗前明显改善(P 均 < 0.01),两组治疗后比较,E 值差异有显著性差异($P < 0.01$),其余指标比较差异无显著性($P > 0.05$)。

4 讨论

KP 与 ANP 来源于同一前体分子——心钠素前体(ProANF),是具有 20 个氨基酸的活性多肽。心钠素前体肽主要有三个:ProANF1~30 称为长效利钠刺激因子(LANP),ProANF31~67 称为血管舒张因子(Vessel Dilator),ProANF79~98 即利钾尿肽,均由心钠素氨基端前体肽 N-ProANF1~98 进一步水解生成。KP 主要在心房合成,而后储存在心肌细胞的储藏颗粒中,在受到释放刺激因子如血容量增加、心房扩张及钠负荷增加等刺激时释放入血。它和 ANP 一样具有降血压、利尿、利钠和排钾等作用,但作用机制不尽相同,且作用时间比 ANP 长、效力大^[5]。新近发现,尽管三个心钠素前体肽的受体不同,N-ProANF 的血浆浓度可被用作心肌梗塞后心衰病人的诊断和危险分层^[6],N-ProANF 升高,显示左室功能不全和左室扩张、肺动脉高压的危险性增加^[7],这是机体的一种代偿反应,并且 ProANF 水平与进展性高血压的左室重塑相关^[8]。

充血性心力衰竭属中医学心悸、怔忡、心痹、喘证、血瘀、水肿、痰饮等范畴,初期多为心气虚,继而出现心

表 2 两组患者治疗前后心脏重塑指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDd(cm)	D/L	IVST(cm)	LVPWT(cm)	LVM(g)	LVMI(g/m ²)
治疗组	治疗前	36 6.95±0.79	0.75±0.09	0.97±0.24	1.64±0.27	337.1±113.4	157.1±28.3
	治疗后	36 5.32±0.58**	0.66±0.08**	0.98±0.26	1.16±0.24**	227.4±101.7**	111.2±18.1**
对照组	治疗前	31 6.87±0.63	0.78±0.11	0.94±0.21	1.63±0.27	331.6±111.2	158.9±28.9
	治疗后	31 5.18±0.46**	0.67±0.07**	0.95±0.23	1.15±0.24**	228.6±101.2**	107.2±17.8**

表 3 两组患者治疗前后左室功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESV(ml)	EDV(ml)	SV(ml)	CO(L)	EF	E(cm/t)	A(cm/t)	E/A
治疗组	治疗前	36 127.76±28.97	211.13±38.64	48.97±9.32	5.14±0.97	0.385±0.021	32.78±10.07	59.81±21.56	0.59±0.15
	治疗后	36 54.49±26.81**	134.97±21.17**	53.11±9.86**	6.27±0.89**	0.583±0.097**	57.57±11.83** Δ	43.39±12.65**	1.34±0.51**
对照组	治疗前	31 138.27±31.96	219.67±37.16	47.27±9.29	5.21±0.93	0.393±0.041	35.31±10.39	59.83±25.72	0.59±0.11
	治疗后	31 53.97±25.91**	131.89±19.79**	52.67±11.79**	6.19±0.74**	0.611±0.121**	76.53±11.17**	42.64±12.67**	1.56±0.37**

阳虚,日久可累及肾阳,气阳两虚,无力温运则血瘀水停,水饮瘀血皆为阴邪,又可加重心肾阳虚。故以益气温阳,活血行水为治则。

参芪扶心口服液是根据古方参附汤、生脉饮等,结合现代药理学研究加减化裁而成,以人参、黄芪补益心气为君,气为血帅,气虚无力推动则血瘀,心气旺盛,行血有度,故瘀血可祛。附子、淫羊藿温肾助阳而为臣,“益火之源,以消阴翳”。佐以丹参、川芎祛瘀活血。枳实、葶苈子理气行水而为使,麦冬养心气、滋心阴以反佐。共奏益气温阳,活血行水之功。本组资料结果显示,参芪扶心口服液治疗后患者心脏重塑和左室收缩、舒张功能的各项指标均明显改善、血浆 ANP 及 ET-1 水平明显下降,与对照组比较在统计学上无明显差异,但参芪扶心口服液可使患者 KP 水平显著下降,而卡托普利组治疗后患者 KP 水平却有升高,其机制尚不清楚。新近研究发现 ANF,与三种前体肽互相抑制其分泌^[9],对照组 KP 水平升高的原因可能是卡托普利降低了循环血管紧张素 II (Ang II) 水平,醛固酮释放减少,钠水潴留减轻,LANP 分泌减少,从而 KP 升高;另外醛固酮释放减少又可使钾的排泄减少,钾潴留使 KP 代偿性升高。说明本方在阻止梗塞后患者心脏重塑及改善心功能方面可能比卡托普利更为有利。

心肌梗塞后坏死心肌功能丧失及存活心肌缺血缺氧,可使梗塞面积逐渐延伸及心肌功能下降,出现心脏重塑,心肌梗塞瘢痕愈合后,心脏重塑仍未停止,表现为左室进行性扩大、心室容积增加等改变,使病死率升高^[10]。参芪扶心口服液具有益气活血、温阳利水之功效,能阻止心肌重塑及改善心功能,机制可能与以下几方面有关:(1)循环 ET 浓度增高时,血管收缩,心脏负荷增加,刺激心房分泌利钾尿肽与 ANF,负向调节而使 ET 浓度降低^[11]。方中丹参、川芎调节内皮素、降钙素代谢平衡,扩张血管,减轻心脏负担^[12,13]。ET 浓度减低从而使血浆利钾尿肽的分泌减少。这可能是患者服本方后血浆利钾尿肽降低的主要原因。(2)本方抑制了利钾尿肽而使血管舒张因子(Vessel Dilator)分泌增加。(3)Ang II 的长期升高是心室重塑、加速心衰恶化的关键因素^[14],人参、麦冬能显著降低血浆 Ang II 浓度^[15]。(4)附子的拟交感类强心作用、参芪的磷酸二酯酶抑制作用和葶苈子所含的强心甙等都有显著的正性肌力作用^[16]。其长期疗效有待进一步研究。

参考文献

1 Hall C, Rouleau JL, Moye L, et al. N-terminal proatrial natriuretic factor: an independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1994, 89(5): 1934-1942.
2 曾强, 陈练, 苑杰, 等. 利钾尿肽与心钠素摩尔比在老年原发性高血压中的作用. *中国病理生理杂志*, 2000, 16(9): 775-778.

3 中华医学会心血管病学会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12): 710-725.
4 张子彬, 郑宗鐸. 充血性心力衰竭. 北京: 科学技术文献出版社, 1991: 127.
5 Vesely DL, Douglass MA, Dietz JR, et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produced diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation*, 1994, 90(3): 1129-1140.
6 Beltowski J. N-koncowe przedsiwionkowe peptydy natriuretyczne. *Postepy Hig Med Dosw*, 2000, 54(6): 895-914.
7 Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, et al. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1996, 116(13): 1562-1566.
8 Willette RN, Anderson KM, Nelson AH, et al. Enrasentan improves survival, limits left ventricular remodeling, and preserves myocardial performance in hypertensive cardiac hypertrophy and dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001, 38(4): 606-617.
9 Vesely DL, San Miguel GI, Hassan I, et al. Intact negative feedback of four cardiac hormones in congestive heart failure. *Metabolism*, 2002, 51(5): 582-588.
10 Ertl G, Gaudron P, Hu K. Ventricular remodeling after myocardial infarction, experimental and clinical studies. *Basic Rec Cardiol*, 1993, 88(suppl): 125-137.
11 Vesely DL, Chiou S, Douglass MA, et al. Atrial natriuretic peptides negatively and positively modulate circulating endothelin in humans. *Metabolism*, 1996, 45(3): 315-319.
12 黄志宏, 汤秦秦, 黄纳斯, 等. 川芎嗪对缺氧肺动脉高压大鼠血浆内皮素、降钙素基因相关肽水平的影响. *广州中医药大学学报*, 1998, 15(4): 275-277.
13 杨雪英. 复方丹参注射液对冠心病合并充血性心力衰竭患者降钙素基因相关肽和内皮素的影响. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(2): 137.
14 Dzau VJ. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol*, 1992, 70(10): 4C-11C.
15 张善堂, 王钦茂, 陈礼明, 等. 参麦注射液对实验性心力衰竭大鼠左室舒缩性能及血浆 Ang II、ET 和 ANP 的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 3(1): 21-24.
16 赵卫. 正性肌力作用的单味中草药实验研究. *中国中西医结合杂志*, 1995, 15(7): 433-434.

您只需打个电话:

《乙肝康复》手册、VCD 光盘寄到家
欢迎咨询、索取

防治乙肝

“家庭医生”普及工程启动

诚聘“家庭医生”顾问(在职医生 乡医), 年龄不限, 待遇优厚, 资料备案。

主办单位: 北京华神制药有限公司

地址: 北京东直门内北新仓 18 号华神制药公司

邮政编码: 100700, 联系人: 杜主任、武小姐

电话: 010-84032002, 010-64024363 转 307

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Effects of Tongsai Granules on Extracellular Matrixes and Adhesion Molecule in the Patient of Senile Chronic Obstructive Pulmonary Diseases at the Acute Exacerbation Stage

Li Suyun, Li Jiansheng, Ma Lijun, et al.

Objective: To explore changes of serum extracellular matrixes and adhesion molecule and Tongsai Granules on them in the patient of senile chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at acute exacerbation stage. Methods: 56 cases of COPD at exacerbation stage were divided into treatment group and control group. The treatment group was treated by oral administration of Tongsai Granules on the basis of the same treatment for the control group. Serum levels of extracellular matrixes components and adhesion molecule before and after treatment were detected, and 20 healthy old people were taken as comparison. Results: Serum levels of collagen type I (C I), collagen type III (C III) and collagen type IV (C IV), soluble intracellular adhesion molecular-1 (ICAM-1), E-selectin in the patient of COPD at the exacerbation stage were significantly higher than those in the healthy old people ($P < 0.01$). After treatment, serum levels of C I, C III, C IV, ICAM-1 and E-selectin in the treatment group and C III level in the control group were significantly decreased ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The decreases of the above indexes in the treatment group were more significant than those in the control group ($P < 0.01$). Conclusion: Extracellular matrixes and adhesion molecule are involved in the pathological process of senile COPD at the acute exacerbation stage, and decreases of extracellular matrixes and adhesion molecule induced by Chinese herbs Tongsai Granules is possibly one of the main mechanisms of the recipe for treatment of senile COPD.

Author's address: Institute of Seline Medicine, Henan TCM College, Zhengzhou 450003

Key words: Pulmonary diseases, chronic obstructive/TCM therapy; Pulmonary diseases, chronic obstructive/blood; @Tongsai Granules

(Original article on page 906)

Effects of Shenqi Fuxin Oral Liquid on Plasma Kaliuretic Peptide and Left Ventricular Replasticity in the Patient of Chronic Cardiac Functional Insufficiency after Myocardial Infarction

Ma Lu, Lei Yan, Wang Shiwen, et al.

Objective: To observe effects of Shenqi Fuxin Oral Liquid on plasma kaliuretic peptide (KP), cardiac function and left ventricular replasticity. Methods: 80 cases of chronic cardiac functional insufficiency after myocardial infarction were randomly divided into treatment group ($n = 44$) and control group ($n = 36$). Both groups were given the same routine treatment, and the treatment group was added with Shenqi

Fuxin Oral Liquid and the control group with Captopril. Plasma KP, endothelin-1 (ET-1) and atrial natriuretic polypeptide (ANP) before and after treatment were determined, and 6 months later, changes of the left ventricular replasticity and cardiac function were investigated by color ultrasound cardiogram. Results: Total effective rate was 86.1% in the treatment group and 90.3% in the control group with no significant difference between two groups ($P > 0.05$). After treatment the indexes of the cardiac replasticity and cardiac function in both groups improved significantly ($P < 0.01$), and ANP and ET-1 levels significantly decreased as compared with those before treatment ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). After treatment, KP level in the treatment group decreased significantly as compared with that before treatment ($P < 0.05$), and in the control group it did not change significantly ($P > 0.05$). Conclusion: Shenqi Fuxin Oral Liquid can decrease plasma KP level and has functions of arresting cardiac replasticity, improving cardiac function in the patient of chronic cardiac functional insufficiency after myocardial infarction.

Author's address: Institute of Cardiovascular Diseases, General Hospital of PLA, Beijing 100853

Key Words Myocardial infarction/TCM therapy; @ Shenqi Fuxin Oral Liquid

(Original article on page 909)

Effects of Luohuo Capsules on Dynamic Blood Pressure and Life Quality in the Patient of Hypertention

Yu Xiangdong, Zhou Wenquan, Cui Ling, et al.

Objective: To observe clinical therapeutic effect of Luohuo Capsules. Methods: 90 cases of hypertension were randomly divided into treatment group ($n = 60$) and control group ($n = 30$). The treatment group was treated with Luohuo Capsules and the control group with Beijing Jiangya No. 0 for 4 therapeutic course, and safety, clinical symptoms, blood pressure, dynamic blood pressure of 24 hours (ABPM) and life quality were investigated. Results: The total effective rate was 85.0% in the treatment group and 86.6% in the control group with no significant difference between groups ($P > 0.05$). The treatment group in the improvement of most clinical symptoms were superior to the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Luohuo Capsules could decrease ABPM and improve life quality of the patient. Conclusion: Luohuo Capsules are safe with no reverse effect for treatment of hypertension grade I and II.

Author's address: Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053

Key words: Hypertension/TCM therapy; Blood pressure/drug effect; @Luohuo Capsules

(Original article on page 912)