

芪苈强心胶囊对缺血性心力衰竭患者心室重构、心肌纤维化及血管再生的影响

邱新成¹, 周婧¹, 李延晖², 江家荣¹, 王莉莉¹, 刘慧娟¹, 文童¹

(火箭军特色医学中心, 1. 心内科; 2. 中医科, 北京 100088)

【摘要】目的: 探讨芪苈强心胶囊联合常规西医治疗对缺血性心力衰竭(IHF)的疗效。**方法:** 将 102 例 IHF 患者按照治疗方式不同分为对照组与观察组, 每组各 51 例。对照组予以常规西医治疗; 观察组在除常规西医治疗外, 加服芪苈强心胶囊(4 粒/次, 3 次/d)。治疗 6 个月后, 比较两组患者治疗前后左心室射血分数(LVEF)、左室重构指数(LVRI)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩内径(LVESD)、左室质量指数(LVMI)、血清 N 末端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)、中医证候积分、6 min 步行试验(6MWT)、心肌纤维化相关细胞因子[转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、III 型前胶原(PCIII)、透明质酸(HA)]、血管再生相关指标[血管内皮生长因子(VEGF)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)]的差异, 并进行安全性评价。**结果:** 治疗后, 观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组 LVEF、LVRI 均增高($P < 0.05$), 且观察组高于对照组($P < 0.05$); LVEDD、LVESD、LVMI、NT-proBNP 均降低($P < 0.05$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$); 观察组中医证候积分及 MLHFQ 评分均显著低于对照组($P < 0.05$), 6MWT 显著高于对照组($P < 0.05$); 观察组血清 TGF- $\beta 1$ 、PCIII、HA 水平低于对照组($P < 0.05$), VEGF、CTRP3、HIF-1 α 水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 芪苈强心胶囊联合西医常规治疗 IHF 疗效显著, 能够有效改善患者心室重构、心功能及临床症状, 减轻心肌纤维化、促进血管再生可能是其作用机制。

【关键词】 缺血性心力衰竭; 芪苈强心胶囊; 心室重构; 心肌纤维化; 血管再生

【中图分类号】 R972 **【文献标志码】** A

Effect of Qiliqiangxin capsule on ventricular remodeling, myocardial fibrosis and angiogenesis in patients with ischemic heart failure

QIU Xin-cheng¹, ZHOU Jing¹, LI Yan-hui², JIANG Jia-rong¹, WANG Li-li¹, LIU Hui-juan¹, WEN Tong¹

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Rocket Army Specialty Medical Center, Beijing 100088, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of Qiliqiangxin capsule combined with conventional western medicine treatment on ischemic heart failure (IHF). **Methods:** 102 patients with IHF were divided into two groups according to different treatment methods, with 51 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine, and the observation group was treated with Qili Qiangxin Capsule (4 capsules/time, 3 times/d) in addition to conventional western medicine, both continuously for 6 months. The clinical efficacy was evaluated after treatment. The left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular remodeling index (LVRI), left ventricular mass index (LVMI), serum N-terminal B-type brain natriuretic peptide (NT-proBNP), TCM syndrome score, 6-minute walk test (6MWT), myocardial fibrosis indexes [transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), type III procollagen (PCIII), hyaluronic acid (HA)], angiogenesis-related indexes [vascular endothelial growth factor (VEGF), C1q tumor necrosis factor-related protein 3 (CTRP3), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)] before and after treatment were compared between the two groups, and conducted a safety evaluation. **Results:** Compared with the control group, the observation group's total effective rate was higher ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF and LVRI increased in both groups ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$), the LVEDD, LVESD, LVMI and NT-proBNP were all reduced ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The TCM syndrome score and MLHFQ of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the 6 MWT was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The serum levels of TGF- $\beta 1$, PCIII and HA of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the levels of VEGF, CTRP3 and HIF-1 α in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Qiliqiangxin Capsule combined with conventional

基金项目: 全军保健专项科研项目(19BJZ08)

作者简介: 邱新成(1982-), 男, 主治医师。E-mail: 15011386058@163.com

通讯作者: 周婧。E-mail: 18911561226@163.com

western medicine has a significant effect on IHF. It can effectively improve ventricular remodeling, cardiac function and clinical symptoms. Reducing myocardial fibrosis and promoting angiogenesis may be its mechanism.

【Key words】 Ischemic heart failure; Qiliqiangxin capsule; Ventricular remodeling; Myocardial fibrosis; Vascular regeneration

缺血性心力衰竭(ischemic heart failure, IHF)是指因缺血性心肌病所引起的心力衰竭,其特征性表现是心肌局限性或弥漫性纤维化^[1]。心室重构是IHF重要病理生理过程,与疾病预后紧密关联^[2]。此外,心肌缺血会促进缺血心肌血管再生,而诱导血管再生对改善心室重构和心肌缺血具有重要价值^[3]。药物在IHF治疗中占据主要位置,但在实际应用中,其剂量难以达到靶剂量,进而治疗效果不佳。近年来,血运重建、干细胞移植等新型治疗方法也在临床得以应用,但始终难以彻底改善心肌缺血症状^[4]。因此,中医药以其多靶点、多效应的优势,在IHF治疗中日益受到重视。中医认为,IHF病机主要在于气虚阳亏,应行温阳益气活血之治法。益气活血法能够减轻心室重构,抑制炎症反应,抗心肌缺血等多重作用^[5],已成为IHF治疗的重要措施。芪苈强心胶囊是一种中药复方制剂,可产生益气温阳、活血通络等功效,具有抗炎、减轻心室肥厚、抑制心肌纤维化等多种效应,有助于冠心病患者心功能的提高^[6]。但关于芪苈强心胶囊治疗IHF的疗效

研究尚少,尤其是其作用机制仍缺乏全面报道。因此,本研究旨在观察芪苈强心胶囊联合常规西医治疗对缺血性心力衰竭患者心室重构及心肌纤维化、血管再生的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年12月火箭军特色医学中心收治的102例IHF患者为研究对象。纳入标准:(1)符合IHF相关诊断^[7];(2)符合中医气虚血瘀辨证分型^[8];(3)NYHA分级II~IV级;(4)≥18岁;(5)患者知情同意。排除标准:(1)病情为进展期;(2)其他类型心衰;(3)合并严重肝、肾、脑疾病;(4)既往PCI治疗或有起搏器者;(5)合并认知障碍者。按照治疗方式不同将患者分为对照组和观察组,每组各51例。两组一般资料比较无统计学差异($P>0.05$)。见表1。本研究得到本院伦理委员会审查通过。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	冠心病病程(年)	心衰病程(年)	NYHA心功能分级(II/III/IV级,例)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	空腹血糖(mmol/L)
观察组(n=51)	27/24	63.47±6.46	24.36±1.49	6.78±1.01	3.12±0.65	17/24/10	94.25±5.14	135.58±11.38	5.68±0.81
对照组(n=51)	28/23	64.12±6.67	24.52±1.53	6.84±1.23	3.24±0.71	15/25/11	94.41±5.23	136.21±10.45	5.71±0.89
χ^2 值	0.039	0.500	0.535	0.269	0.890	0.193	0.156	0.291	0.178
P值	0.843	0.618	0.594	0.788	0.376	0.908	0.877	0.772	0.859

1.2 治疗方法

对照组进行常规治疗,予以控制血糖、降压及使用抗血小板聚集药物、使用利尿剂、使用 β 受体阻断剂等干预。酒石酸美托洛尔片(烟台巨先药业,25 mg/次,2次/d)+盐酸曲美他嗪片(施维雅制药有限公司,口服,20 mg/次,3次/d)+螺内酯片(江苏涟水制药,口服,20 mg/次,1次/d)。

观察组在对照组基础上,另予以芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业),每次4粒,3次/d。

两组均治疗6个月。

1.3 观察指标

(1)左心室重塑。使用多普勒超声进行检测,对患者左心室射血分数(LVEF)进行测定,获取左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩内径(LVESD)参数,并收集患者左室重构指数(LVRI)以及左室质量指数(LVMI);采集患者空腹静脉血,用电化学发

光双抗法测血清N末端B型脑钠肽(NT-proBNP)水平。(2)症状评分及运动耐量评价。对患者进行气虚血瘀证的中医证候积分以评价患者临床症状,以明尼苏达心力衰竭生活质量调查表(MLHFQ)作为评定工具,对患者生活质量进行评估,采用6 min步行试验(6MWT)来评定患者运动耐量。(3)心肌纤维化指标。对患者采集空腹静脉血,抽取5 mL,离心后,将得到的血清储存-80℃下,对转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)进行测定,使用酶联免疫吸附法,进行III型前胶原(PC III)的检测,并完成透明质酸(HA)的测定,后两项指标均使用放射免疫法检测。(4)血管再生相关指标。取上述血清标本,进行血管内皮生长因子(VEGF)的检测,使用酶联免疫吸附法进行,此外,同法完成C1q肿瘤坏死因子相关蛋白3(CTRP3)的检测及缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)水平测定。(5)不良反应。

1.4 疗效评价

依据文献^[9]拟定标准。显效:患者 NYHA 分级获得 ≥ 2 级的提升,症状改善明显;有效:患者 NYHA 分级获得 1 级提升,症状获得缓解;无效:未达到以上提及的标准。合计每组总有效(显效例数 + 有效例数),统计每组治疗总有效率。

1.5 统计学分析

应用 SPSS24.0 软件对数据进行统计学处理。计量资料采取 $(\bar{x} \pm s)$ 形式进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料采取 $[n(\%)]$ 形式描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=51$)	25(49.02)	21(41.18)	5(9.80)	46(90.20)
对照组($n=51$)	19(37.25)	18(35.29)	14(27.45)	37(72.55)
χ^2 值				5.239
P 值				0.022

2.2 两组患者左心室重构指标比较

治疗后,两组 LVEF、LVRI 均增高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);LVEDD、LVESD、LVMI、NT-proBNP 均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者中医证候积分、MLHFQ 评分及 6MWT 比较

治疗后,两组中医证候积分、MLHFQ 评分均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);6MWT 均增高($P < 0.05$);且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者左心室重构指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

时间	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVMI(g/m ²)	LVRI(g/mL)	NT-proBNP(ng/L)
治疗前						
观察组($n=51$)	38.45 \pm 4.67	68.47 \pm 6.87	46.64 \pm 3.67	142.54 \pm 17.36	0.94 \pm 0.15	1 723.58 \pm 312.54
对照组($n=51$)	39.12 \pm 4.84	69.11 \pm 5.84	45.69 \pm 3.98	140.39 \pm 18.74	0.93 \pm 0.13	1 749.58 \pm 289.54
t 值	0.711	0.507	1.253	0.601	0.360	0.436
P 值	0.479	0.613	0.213	0.549	0.720	0.664
治疗后						
观察组($n=51$)	51.36 \pm 5.75*	62.12 \pm 5.42*	38.41 \pm 3.55*	116.25 \pm 14.25*	1.08 \pm 0.14*	512.25 \pm 69.58*
对照组($n=51$)	46.58 \pm 5.29*	65.58 \pm 5.17*	42.58 \pm 3.83*	125.38 \pm 12.98*	1.02 \pm 0.12*	858.58 \pm 89.25*
t 值	4.369	3.299	5.703	3.383	2.324	21.855
P 值	<0.001	0.001	<0.001	0.001	0.022	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

表 4 两组患者中医证候积分、MLHFQ 评分及 6MWT 比较 $(\bar{x} \pm s)$

时间	中医证候积分(分)	MLHFQ 评分(分)	6MWT(m)
治疗前			
观察组($n=51$)	20.45 \pm 3.41	59.49 \pm 7.12	302.58 \pm 34.58
对照组($n=51$)	20.67 \pm 3.29	60.11 \pm 6.89	298.47 \pm 33.87
t 值	0.332	0.447	0.606
P 值	0.741	0.656	0.546
治疗后			
观察组($n=51$)	9.25 \pm 1.74*	28.45 \pm 3.74*	442.58 \pm 53.68*
对照组($n=51$)	14.29 \pm 1.98*	37.41 \pm 4.76*	411.58 \pm 46.74*
t 值	13.655	10.570	3.110
P 值	<0.001	<0.001	0.002

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

表 5 两组患者心肌纤维化指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

时间	TGF- β 1(μ g/L)	PCIII(ng/L)	HA(ng/L)
治疗前			
观察组($n=51$)	57.41 \pm 7.58	310.28 \pm 34.44	267.54 \pm 28.31
对照组($n=51$)	56.59 \pm 7.42	306.71 \pm 36.12	272.41 \pm 25.68
t 值	0.552	0.703	0.910
P 值	0.582	0.484	0.365
治疗后			
观察组($n=51$)	37.41 \pm 5.12*	198.58 \pm 24.21*	199.41 \pm 31.57*
对照组($n=51$)	44.25 \pm 5.69*	231.41 \pm 26.23*	229.46 \pm 28.64*
t 值	6.382	6.568	5.035
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.4 两组患者心肌纤维化指标比较

治疗后,两组血清 TGF- β 1、PCIII、HA 水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者血管再生相关指标比较

治疗后,两组血清 VEGF、CTRP3、HIF-1 α 水平均增高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表6 两组患者血管再生相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	VEGF(ng/L)	CTRP3(ng/mL)	HIF-1 α (pg/mL)
治疗前			
观察组(n=51)	62.41 \pm 6.89	224.41 \pm 24.36	7.89 \pm 1.68
对照组(n=51)	63.52 \pm 6.76	222.69 \pm 26.14	7.95 \pm 1.74
t值	0.821	0.344	0.177
P值	0.414	0.732	0.860
治疗后			
观察组(n=51)	86.47 \pm 9.24*	316.58 \pm 36.41*	13.41 \pm 2.27*
对照组(n=51)	72.64 \pm 7.45*	274.58 \pm 32.67*	10.74 \pm 1.98*
t值	8.321	6.131	6.330
P值	<0.001	<0.001	<0.001

*P<0.05,与同组治疗前相比。

2.6 不良反应

两组血常规检测未见明显异常,肝肾功能也未见明显改变,且无严重不良事件。

3 讨论

目前,临床针对IHF的治疗方式以西药为主。西医主要采用 β 受体阻断剂、醛固酮拮抗剂等进行综合治疗,尽管治疗方案不断优化,但药物靶点单一,IHF治疗现状仍不是很理想,临床有效仍有待进一步提高。

中医认为,IHF属于“洛病”范畴,《黄帝内经》有云:“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘”“劳则喘息汗出……心气不足,血不得运,停为瘀血,而致病发”。由此可见该病病位在心,本为气阳亏虚,心气虚则血运不畅,心阳不足则血脉阻滞、脉络不通,而导致血瘀络阻之标实^[10]。史君等^[11]研究表明,气虚、血瘀是IHF的主要证候,该病属于本虚标实之证,以心之阳气亏虚为本,瘀血为标,故其治疗应以益气活血为主要原则。芪苈强心胶囊是由丹参、黄芪、人参、桂枝等多种中药成分组成的中药复方制剂,可发挥益气温阳、活血化瘀通络之功效,适用于气虚阳亏引起的心衰病。其中黄芪作为君药,益气利水,红花、丹参活血化瘀,人参大补元气,结合桂枝补气温阳,陈皮理气,香加皮强心,全方共奏温阳益气通脉、活血化瘀之功效。现代药理研究^[12]表明,芪苈强心胶囊的中药成分人参茎叶总皂苷具有抗心肌缺血、保护心肌组织、抗肺纤维化等多种药理作用;丹参有扩张血管、抗动脉粥样硬化、抗心室肥厚及改善微循环的药理作用^[13];黄芪具有调节免疫功能、保护血管内皮的作用;桂枝能够温通经脉,改善心悸等症^[14]。本研究中,相较于对照组,观察组治疗总有效率、LVEF、LVRI和6MWT更高,

LVEDD、LVESD、LVMI、NT-proBNP及中医证候积分、MLHFQ评分更低,由此表明,联合使用芪苈强心胶囊利于IHF心室重构及心肌功能,患者生活质量明显提升,与既往研究^[15]一致。

逆转心室重构、延缓心肌纤维化及促进血管再生是IHF治疗的关键。多种血清因子参与心肌纤维化,其中TGF- β 1与心、肾纤维化病理改变有关,其可促进细胞外基质沉积,减少细胞外基质降解,促进纤维分裂,使得心肌纤维化发生或加重^[16]。血清PC III是细胞外基质的主要成分,HA是机体一种常见的氨基多糖,其在结缔组织中广泛存在,既往研究^[17]表明,PC III与HA水平与心肌纤维化有关。VEGF与血管再生及血管内膜修复有关^[18]。CTRP3是一种新型的抗炎脂肪因子,可通过抗炎等作用发挥促进心脏血管新生,发挥心脏保护作用^[19]。HIF-1 α 是与心肌缺氧适应相关的重要因子,可通过调控多种基因,促进缺血区血管新生^[20]。本研究中,相较于对照组,观察组治疗后血清TGF- β 1、PCIII、HA水平更低,VEGF、CTRP3、HIF-1 α 水平更高,结果表明芪苈强心胶囊利于减轻HF患者心肌纤维化进程,在促进心肌血管再生、逆转心室重构中发挥重要作用。

综上,芪苈强心胶囊通过改善心肌纤维化及促进血管再生,改善IHF患者心室重构,有着较好疗效。

参考文献

- [1] Koba S, Xing J, Sinoway LI, et al. Bradykinin receptor blockade reduces sympathetic nerve response to muscle contraction in rats with ischemic heart failure [J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2010, 298(5): H1438 - H1444.
- [2] Dizaye K, Ali R, Al-Rawi R. Impact of Sacubitril and RAAS inhibitors on p53 expression in rat-induced heart failure. A new approach for ischemic heart disease therapy [J]. Annals of the College of Medicine, Mosul, 2020, 42(1): 11 - 18.
- [3] Chen K, Yan M, Li Y, et al. Intermedin-1-53 enhances angiogenesis and attenuates adverse remodeling following myocardial infarction by activating AMP-activated protein kinase [J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 15(4): 1497 - 1506.
- [4] 王宙, 周琳, 刘洋, 等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 1022 - 1024.
- [5] 史君, 王星, 赵慧辉, 等. 近20年慢性心力衰竭中医现代临床用药规律分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(10): 841 - 848.

(下转第336页)