

参附益心颗粒联合米力农治疗慢性心力衰竭的疗效及其对患者心室重塑及心功能的影响

李霞, 郭玉红, 张华

天津市红桥医院心内科, 天津 300130

【摘要】 目的 观察参附益心颗粒联合米力农治疗慢性心力衰竭(CHF)的疗效,并探讨其对患者心室重塑及心功能的影响。**方法** 选取天津市红桥医院心内科2018年3月至2020年1月收治的110例CHF患者为研究对象,按照入院单双号分为观察组和对照组各55例,两组患者均采用常规治疗并加用米力农治疗7 d,观察组在此基础上联合参附益心颗粒治疗6个月,6个月治疗结束后比较两组患者的心功能疗效、中医症候疗效、治疗前后6 min步行试验距离(6MWD)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDd)和收缩末内径(LVESd)及安全性。**结果** 治疗结束时,观察组和对照组分别有53例和51例患者完成研究;观察组患者的心功能治疗总有效率为83.02%,明显高于对照组的62.74%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的中医症候疗效的总有效率为88.68%,明显高于对照组的66.67%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组和对照组患者的6MWD [(409.72±67.23) m vs (381.29±69.24) m]和LVEF [(44.23±6.53)% vs (41.08±7.11)%], LVEDd [(61.43±6.19) mm vs (64.29±6.41) mm]和LVESd [(54.83±6.09) mm vs (57.48±6.51) mm]比较,观察组明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 参附益心颗粒联合米力农治疗CHF有助于改善患者的心功能和心室重塑,安全性好。

【关键词】 慢性心力衰竭;米力农;参附益心颗粒;心功能;心室重塑;安全性

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)09-1120-04

Effect of Shenfu Yixin Granule combined with Milinon on chronic heart failure and its effect on ventricular remodeling and cardiac function. Li Xia, GUO Yu-hong, ZHANG Hua. Department of Cardiology, Tianji Hongqiao Hospital, Tianjin 300130, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the effect of Shenfu Yixin Granule combined with Milrinone on chronic heart failure (CHF) and its effect on ventricular remodeling and cardiac function. **Methods** A total of 110 patients with chronic heart failure in Tianjin Hongqiao Hospital from March 2018 to January 2020 were selected as the research objects. They were divided into the research group and the control group according to the admission single and double number, with 55 patients in each group. Both groups were treated with conventional therapy and Milrinone for 7 days, while the observation group was treated with Shenfu Yixin Granule for 6 months on this basis. After 6 months' treatment, the cardiac function efficacy and TCM syndrome efficacy, six minute walk test distance (6MWD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDd), end systolic diameter (LVESd) before and after treatment and safety of the two groups were compared. **Results** At the end of treatment, 53 patients in the observation group and 51 patients in the control group completed the study. The total effective rate of cardiac function treatment in the observation group was 83.02%, which was significantly higher than 62.74% in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of TCM symptom in the observation group was 88.68%, which was significantly higher than 66.67% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the 6MWD, LVEF, LVEDd, LVESd in the observation group were (409.72±67.23) m, (44.23±6.53)%, (61.43±6.19) mm, (54.83±6.09) mm, which were significantly higher than (381.29±69.24) m, (41.08±7.11)%, (64.29±6.41) mm, (57.48±6.51) mm in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Shenfu Yixin Granule combined with Milrinone can improve heart function and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure, and has good safety.

【Key words】 Chronic heart failure (CHF); Milrinone; Shenfu Yixin Granule; Cardiac function; Ventricular remodeling; Safety

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心脏病的终末阶段,临床症状复杂。国内CHF患者数量高达450万,其中约4%患者住院期间死亡^[1],尤其是射血

分数低于40%的患者,其住院病死率是射血分数高于40%人群的1.67倍^[2]。 β 受体阻滞剂等药物的应用极大的提升了基础抗心力衰竭治疗的疗效,CHF患者预后

得到明显改善。米力农是磷酸二酯酶抑制剂,具有较强的正性肌力作用,与基础抗心力衰竭治疗联合应用可有效提升疗效^[3]。但也有研究发现,米力农对维持 CHF 长期疗效效果欠佳^[4]。中医治疗 CHF 积累较多经验,其中参附益心颗粒对 CHF 患者体征、症状的改善作用已得到临床验证。本研究将进一步探讨参附益心颗粒联合米力农治疗对 CHF 患者心室重塑和心功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2020 年 1 月天津市红桥医院心内科收治且符合以下纳入和排除标准的 110 例 CHF 患者作为研究对象。纳入标准:18~75 岁;符合中华医学会《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018)》^[5]中的诊断标准;符合《中医内科学》^[6]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中心阳亏虚、血瘀水停或心气阳虚、心血瘀阻分型辨证标准;NYHA II 级~III 级;原发病为扩张性心肌病或冠心病;入组后接受为期 7 d 的药物洗脱。排除标准:射血分数 $>50\%$;哺乳期或妊娠期女性;合并肺栓塞、心源性休克等增加死亡风险疾病;合并严重肝肾或造血系统疾病;合并精神疾病;药物过敏。根据入院单双号分为观察组与对照组各 55 例。观察组患者中男性 34 例,女性 21 例;年龄 46~76 岁,平均(59.38±10.25)岁;病程 1~312 个月,中位病程 53 个月;扩张性心肌病 18 例,冠心病 37 例;中医分型包括心阳亏虚、血瘀水停 9 例,心阳气虚、心血瘀阻 46 例;美国纽约心脏病学会(NYHA)分级 II 级 31 例、III 级 24 例。对照组患者中男性 31 例,女性 24 例;年龄 48~75 岁,平均(59.21±10.42)岁;病程 2~301 个月,中位病程 51 个月;扩张性心肌病 20 例,冠心病 35 例;中医分型包括心阳亏虚、血瘀水停 12 例,心阳气虚、心血瘀阻 43 例;NYHA 分级 II 级 33 例、III 级 22 例。两组患者的基础资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究取得医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者均给予常规治疗,包括阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、地高辛等抗心力衰竭药物,剂量用法根据个体差异调整。在此基础上两组患者入院后采用米力农(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H10970051)治疗,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$,经静脉滴注,连续用药 7 d。观察组患者在此基础上给予参附益心颗粒治疗。基础方:人参 6 g,淡附片 10 g,桂枝 12 g,车前子 12 g,赤芍 12 g,泽泻 12 g,大腹皮 12 g,大枣 10 g,葶苈子 15 g,猪苓 15 g,砂仁 15 g,益母草 30 g,丹参 30 g。心阳气虚、心血瘀阻采用基础方治疗,心阳亏虚、血瘀水停加味枳实 8 g、清半夏 10 g,陈皮 10 g,口服 2 次/d,连续治疗 6 个月。患者出院后继续按方服

药,定期门诊随诊。

1.3 观察指标

待观察组治疗结束后,对两组患者临床疗效进行评估。比较两组患者的心功能疗效、中医症候疗效、治疗前后 6 min 步行试验距离(6MWD)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDd)和收缩末内径(LVESd)指标以及不良事件发生情况。

1.4 评价标准

1.4.1 心功能及心室重塑指标

由同一医师在治疗前后采用美国惠普 2500 型彩色心脏超声仪检测患者心功能,探头频率为 2.5 MHz,测量后数据自行分析,记录 LVEF、LVESd 和 LVEDd 等指标。治疗前后各记录 1 次患者 6MWD。

1.4.2 疗效评价

根据心功能 NYHA 分级评价疗效,心功能提高 2 级或达到 I 者为显效,心功能提高 1 级者为有效,心功能分级未明显改变为无效,心功能恶化 1 级及以上为加重。

1.4.3 中医症候疗效评价

按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中中医症候评分对患者进行评价,主要对心悸、乏力、胸闷、水肿、小便短少、口唇紫绀、肋下痞块、面色瘀暗、脘腹胀满等症状进行评估计分。在治疗前后各评估一次,其中临床症状消失,症候评分 0 分为痊愈;主次症状基本消失,评分降幅 $\geq 70\%$ 为显效;评分降幅 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ 为有效;评分降幅 $<30\%$ 为无效。

1.4.4 安全性评价

记录治疗期间不良反应发生情况,计算不良反应发生率。

1.5 统计学方法

应用 SPSS18.0 统计软件分析数据,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的心功能治疗效果比较

治疗结束时,观察组 2 例脱落(依从性差),对照组 4 例脱落(3 例依从性差,1 例不明原因失访),最终分别有 53 例和 51 例患者完成研究。观察组患者的心功能疗效优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.430, P=0.019<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的心功能治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	53	26	18	9	83.02
对照组	51	13	19	19	62.74

2.2 两组患者的中医症候疗效比较

观察组患者的中医症候疗效总有效率优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=7.312, P=0.006<0.05$),见表 2。

表2 两组患者的中医症候疗效比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	53	3	27	17	6	88.68
对照组	51	0	8	26	17	66.67

2.3 两组患者的心室重塑指标比较 治疗后,两组患者的6MWD、LVEF、LVEDd和LVESd均较治疗前

明显改善,且观察组治疗后的6MWD、LVEF、LVEDd和LVESd明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者的安全性比较 两组患者的不良事件总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.929, P=0.335 > 0.05$),见表4。

表3 两组患者的心室重塑指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	6MWD (m)	LVEF (%)	LVEDd (mm)	LVESd (mm)
观察组	53	治疗前	317.65±64.26	35.47±7.18	72.52±5.96	63.28±6.35
		治疗后	409.72±67.23	44.23±6.53	61.43±6.19	54.83±6.09
		t值	7.207	6.571	9.396	6.992
		P值	0.001	0.001	0.001	0.001
对照组	51	治疗前	318.52±65.01	35.13±8.04	72.81±5.74	63.41±6.12
		治疗后	381.29±69.24 ^a	41.08±7.11 ^a	64.29±6.41 ^a	57.48±6.51 ^a
		t值	4.720	3.959	7.071	4.740
		P值	0.001	0.001	0.001	0.001

注:与观察组治疗后比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组患者的不良事件比较(例)

组别	例数	死亡	胃肠道反应	心悸	脱发	皮肤瘙痒	总发生率(%)
观察组	53	1	2	1	1	0	9.43
对照组	51	2	4	0	0	2	15.68

3 讨论

西医规范的基础治疗极大改善了CHF患者预后,但强心、抑制神经内分泌及利尿等药物综合运用后心力衰竭症状仍有较大改善空间。正性肌力药物的应用进一步提升了西医基础治疗的疗效。研究证实,短期应用正性肌力药物对改善心力衰竭症状效果显著,可为血管重建治疗、心脏移植术争取时间^[8]。米力农是正性肌力药物的典型代表,可通过抑制磷酸二酯酶促进心肌收缩力增强和心排量提高^[9]。研究证实,米力农对心肌细胞和冠脉的炎性因子表达有抑制作用,可通过减轻心肌损伤程度改善CHF患者心功能^[10]。但需要明确的是,米力农在急性加重期使用效果显著,但长期或大量使用可加重缺血性心力衰竭症状^[11]。因此,临床治疗CHF时可考虑加用其他药物改善患者预后。参附益心颗粒已被证实与西医联合治疗有助于改善CHF患者预后,但与米力农联合治疗时对患者心室重塑和心功能的具体影响有待研究^[12]。

CHF的病机虚实夹杂、本虚标实,其中本虚以气虚为主,标实以血瘀为主,夹杂阴虚、阳虚及痰浊水饮等症^[13]。中医认为,气为血帅,气是血液运行的基础。气虚则血运无力,形成血瘀,进而因血运不畅引起心慌、胸闷等症状。现代中医也认为,CHF由气血耗伤,心脉失养导致,因此必须要心气旺盛、心血充足才能维持正常的心功能。结合病程进展来看,心气虚是该病发生的基础,气虚血瘀是病机,心阳虚是进展标志,痰饮水停是疾病形成的最终病理产物。孙许涛等^[14]

研究了CHF患者的中医证候分型,结果发现气阳两虚兼血瘀水停的占比高达73.15%。因此,本次研究即针对心阳虚和兼血瘀水停患者采用参附益心颗粒益气扶阳利水。

参附益心颗粒由人参、淡附片、桂枝、车前子、赤芍等13味中药材组成。方中人参、淡附片和丹参共为君药,人参益补元气,淡附片助阳补火,丹参活血祛瘀,直接干预CHF气虚血瘀的病机。方中桂枝、益母草、葶苈子共为臣药,益母草利水活血,桂枝温通经脉,葶苈子利水消肿,主治痰浊水饮等兼证。方中泽泻、大腹皮、赤芍等6味药材共为佐药,大腹皮下气利水消肿,车前子、泽泻及猪苓利水渗湿,赤芍止痛散瘀,大腹皮行气化湿,起到加强兼证治疗效果的作用。大枣为使药,起到缓和药性,补中益气的作用。全方诸味药材合用,具有活血利水、益气补阳的功效,达到标本兼治的目的,对气短、水肿、咳喘等CHF典型症状均有良好改善作用^[15]。本次研究发现,治疗后观察组6MWD、LVEF、LVEDd和LVESd均优于对照组,心功能疗效和中医症候疗效也优于对照组,表明参附益心颗粒有助于改善CHF患者的心室重塑和心功能。除中医的作用机制外,现代医学也证实,参附益心颗粒对心肌细胞中血管紧张素II 1型和II 2型受体的表达有抑制作用,减轻心肌超微结构的损伤,有助于降低左室重量指数和提高射血分数^[16]。此外,参附益心颗粒还可通过抑制心肌纤维化、改善心肌细胞线粒体膜电位和心肌细胞代谢酶蛋白含量,起到抗心室重塑的作用,进而改善心功能^[17]。

综上所述,本次研究证实了参附益心颗粒联合米力农治疗有助于改善CHF患者心功能和心室重塑,延缓病情进展。但本次研究为单中心小样本量研究,缺乏长期随访观察,研究结果有待进一步研究验证。

5 年内院内感染假丝酵母菌菌群分布及耐药性分析

王兆龙, 张养民

西安市中心医院输血科, 陕西 西安 710000

【摘要】目的 了解医院临床感染标本中假丝酵母菌的分布及耐药现状, 为临床合理应用抗真菌药物提供实验依据。**方法** 回顾分析 2015 年 1 月至 2019 年 12 月西安市中心医院院内感染标本中分离出的假丝酵母菌的菌群分布及耐药性情况, 鉴定应用 VITEK II 全自动细菌鉴定分析仪, 药物敏感试验采用纸片扩散法, 按 CLSI 标准及相关标准进行, 并采用 WHONET5.6 软件进行数据分析。**结果** 从临床标本中 5 年内共分离到 1 634 株假丝酵母菌, 其中白色假丝酵母菌分离率最高, 占 55.57%, 热带假丝酵母菌占 31.21%; 其中各科室检出率以呼吸科最多, 占 19.52%, 其次是老年病科占 13.71%; 临床感染标本来源以痰液为主, 占 38.43%, 其次为中段尿, 占 27.17%, 两者占标本总数的 65.60%。4 种抗真菌药物中两性霉素 B 对假丝酵母菌敏感性比较好, 耐药率在 0.2% 以下; 氟康唑对白色假丝酵母菌的耐药率为 0.52%, 对热带假丝酵母菌的耐药率为 31.20%, 对光滑假丝酵母菌的耐药率为 9.09%。**结论** 临床分离假丝酵母菌感染中以白色假丝酵母菌和热带假丝酵母菌为主, 其感染标本来源仍以痰和尿为主, 5 年间, 假丝酵母菌对氟康唑和伏立康唑耐药率有逐渐增加趋势, 而对伊曲康唑和两性霉素 B 耐药性未见明显变化趋势, 随着广谱抗菌药物越来越滥用, 临床应高度重视真菌的检测及耐药性变化。

【关键词】 菌群分布; 假丝酵母菌属; 药物敏感性试验; 耐药性; 医院内感染; 广谱抗菌药

【中图分类号】 R378 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)09-1123-05

Distribution and drug resistance of Candida infection in hospital within 5 years. WANG Zhao-long, ZHANG Yang-min. Department of Blood Transfusion, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To comprehend the distribution and drug resistance of Candida Strains in the clinical samples in the hospital, and to provide experimental basis for clinical rational use of antifungal drugs. **Methods** The species distribution and drug resistance of the Candida isolates from infected specimens in Xi'an Central Hospital from Jan. 2015 to Dec. 2019 were analyzed retrospectively. VITEK II automated microbial identification system was used to identify the clinical isolates, and the disk diffusion method to perform the antifungal susceptibility test were used. The drug sensitivity results were recorded according to Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) standards, US and cor-

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(编号: 2017SF-234)

通讯作者: 张养民, E-mail: 284968393@qq.com

参考文献

- [1] 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.
- [2] 黄峻. 心力衰竭 2019: 进展和思考[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(1): 52-59.
- [3] 梁莹, 何飞, 刘源, 等. 诺迪康胶囊联合米力农治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1298-1302.
- [4] 李斐, 胡骏, 冯启凡. 米力农联合多巴胺对慢性心力衰竭的疗效及对血清 CysC NT-proBNP IL-6 的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1329-1333.
- [5] 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.
- [6] 肖振辉. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [7] 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.
- [8] 赵萍, 张博, 许杰. 米力农联合左西孟旦与联合新活素治疗顽固性心力衰竭的疗效对比[J]. 中国老年学杂志, 2020, 13(9): 1793-1795.
- [9] 李翔, 郑文武, 高毅滨. 米力农与洋地黄治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭急性加重期患者的比较观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(5): 84-86.
- [10] 陈辰, 胡松. 盐酸曲美他嗪联合米力农治疗老年心衰患者的临床疗效研究[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(7): 883-886.
- [11] 陈桐, 沈敏. 左西孟旦和米力农治疗对心力衰竭患者血管内皮因子、心室重构及心功能的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 269-272.
- [12] 朱明军, 王永霞, 李彬, 等. 参附益心颗粒辨证联合西药治疗慢性心力衰竭的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(21): 1843-1848.
- [13] 汪朝晖, 段骄, 杨忠奇, 等. 慢性心力衰竭中医药疗法的文献分析[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(2): 371-374.
- [14] 孙许涛, 姜德友, 陈飞, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭研究进展[J]. 中医学报, 2018, 33(3): 496-499.
- [15] 赵亮亮, 朱明军, 张晓燕, 等. 参附益心颗粒治疗慢性心衰机理探赜[J]. 国医论坛, 2018, 33(4): 26-28.
- [16] 江涛. 参附益心颗粒治疗慢性充血性心力衰竭合并肺动脉高压的效果观察[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2018, 6(2): 74-76.
- [17] 程彦玲, 谢世阳, 王小晓, 等. 参附益心颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(1): 68-73.

(收稿日期: 2020-10-10)