

益气宁心汤联合左西孟旦对慢性心力衰竭患者心电图指标及心率变异性的影响

闫战军

(河南省浉池县人民医院心血管内科 浉池 472499)

摘要:目的:探讨益气宁心汤联合左西孟旦对慢性心力衰竭(CHF)患者心电图指标及心率变异性的影响。方法:前瞻性选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月于浉池县人民医院治疗的 68 例 CHF 患者作为研究对象,采用交替分组法分为对照组和观察组,各 34 例。两组均给予常规治疗,在此基础上,对照组加用左西孟旦治疗,观察组采用益气宁心汤联合左西孟旦治疗,两组均治疗 4 周。比较两组治疗前、治疗 4 周后心电图指标[QT 离散度(QTd)、QRS 波时限变化]、心率变异性[相邻正常 R-R 间期差值均方根(rMSSD)、窦性心律 R-R 间期总体标准差(SDNN)、全程每 5 分钟 NN 节段的窦性 RR 间期标准差(SDANN)];并记录两组治疗期间的不良反应发生情况。结果:两组治疗 4 周时 QTd、QRS 均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗 4 周后 SDNN、rMSSD、SDANN 均高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:益气宁心汤联合左西孟旦可改善 CHF 患者心电图指标,提高心率变异性,且不增加药物不良反应。

关键词:慢性心力衰竭;益气宁心汤;左西孟旦;心电图指标;心率变异性

中图分类号:R541.6

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.02.004

慢性心力衰竭 (Chronic Heart Failure, CHF) 是心血管疾病的终末期表现,机体心功能障碍,影响全身血氧供应,易引起心源性猝死^[1]。目前,临床治疗 CHF 主要以改善患者临床症状、延缓疾病进展为原则,左西孟旦是一种新型钙增敏剂,能够增强心肌收缩功能,但左西孟旦长期应用,可产生低钾血症、失眠、心动过速等不良反应,影响临床干预效果^[2]。CHF 在中医学中属于“心悸、怔忡”等范畴,病因在于体虚,与心、肾、脾等脏器有关,病位在心,治疗应以益气养心、温阳补气为主。益气宁心汤是中药汤剂,具有温阳利水、益气宁心之效,与 CHF 的治疗原则相契合^[3]。考虑益气宁心汤联合左西孟旦用于 CHF 患者可获益。鉴于此,本研究主要探讨益气宁心汤联合左西孟旦对 CHF 患者心电图指标及心率变异性的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医院医学伦理委员会批准。前瞻性选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月于浉

池县人民医院治疗的 68 例 CHF 患者作为研究对象,采用交替分组法分为对照组和观察组,各 34 例。对照组男 19 例,女 15 例;年龄 51~76 岁,平均 (63.68 ± 5.84) 岁;病程 5~17 个月,平均 (11.28 ± 3.48) 个月;心功能分级:Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 8 例。观察组男 20 例,女 14 例;年龄 52~75 岁,平均 (63.42 ± 5.29) 岁;病程 6~15 个月,平均 (10.92 ± 3.28) 个月;心功能分级:Ⅱ级 16 例,Ⅲ级 11 例,Ⅳ级 7 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南 (实践版·2019)》^[4] 中 CHF 诊断标准,患者左心室增大,左心室收缩期末容量增加,心脏彩超显示左室射血分数 $\leq 40\%$,且患者出现呼吸困难、乏力等症状。中医诊断标准:符合《中医病证诊断疗效标准》^[5] 中心肾阳虚证诊断标准:主症为胸闷气短、心痛彻背、形寒肢冷、心悸盗汗,次症为腰酸乏力、面浮足肿,舌淡胖苔白,脉沉细。

1.3 入组标准 (1)纳入标准:符合上述中西医诊断标准;心功能等级^[9]Ⅱ~Ⅳ级;经彩超、超声心动图等检查确诊;自愿签署知情同意书。(2)排除标准:合并恶性肿瘤疾病;伴严重心律失常;合并其他心肌疾病(如心肌炎、肥厚型心肌病)、器质性心脏疾病(如先天性心脏病、风湿性心脏病);伴肝肾功能异常;对本研究药物存在禁忌证。

1.4 治疗方法 患者入组后,参照《慢性心力衰竭基层诊疗指南(实践版·2019)》均给予常规治疗,包括:戒烟戒酒,限钠(每日钠的摄入量需<3 g),充分休息,维持酸碱平衡,纠正水电解质紊乱,同时维持血压至 130/80 mm Hg;服用抗凝剂;口服替米沙坦氢氯噻嗪片(注册证号 H20171206)利尿,起始量为 12.5~25.0 mg,1~2 次/d,可根据患者自身耐受情况逐步增加剂量,每日最大剂量<100 mg,一般每日常用剂量为 25~50 mg;口服马来酸依那普利片(国药准字 H44024933)改善心功能,初始剂量为 2.5 mg/次,2 次/d,根据患者自身耐受情况逐步增加剂量,7.5~10.0 mg/次,2 次/d,每日最大剂量≤20 mg;口服地高辛片(国药准字 H11020053)强心,0.25 mg/次,1 次/d;静脉滴注注射用硝普钠(国药准字 H20054536)扩张血管,将 50 mg 硝普钠溶于 5 ml 的 5%葡萄糖溶液中静脉滴注,1 次/d。在此基础上,对照组采用左西孟旦注射液(国药准字 H20110104)治疗,初始剂量为 10 μg/kg,缓慢静脉注射 10 min,后按照 0.1 μg/(kg·min)静脉滴注,60 min 后以 0.2 μg/(kg·min)为维持剂量静脉滴注 23 h,1 次/周,持续治疗 4 周。观察组在对照组基础上采用益气宁心汤治疗,组方:生黄芪 28 g,白参 28 g,猪苓 28 g,茯苓 25 g,大枣 25 g,麦冬 15 g,葶苈子 15 g,泽泻 15 g,丹参 10 g,白术 10 g,五味子 8 g,桂枝 8 g,佛手 5 g,木香 5 g,加水煎煮,取汁液 250 ml,1 剂/d,分早晚 2 次服用。2 周为一个疗程,持续治疗 2 个疗程。

1.5 观察指标 比较两组治疗前及治疗 4 周时心电图指标、心率变异性。(1)心电图指标:采用心电图(北京中西远大科技有限公司,型号:BFS4FX-7000)检测 QT 离散度(QTdispersion, QTd)、QRS 波时限变化。(2)心率变异性:采用 24 h 动态心电图分析心率变异性时域参数,包括相邻正常 R-R 间期差值均

方根(The Root Mean Square Successive Differences, rMSSD)、窦性心律 R-R 间期总体标准差(Standard Diviation of NN Intervals, SDNN)、全程每 5 分钟 NN 节段的窦性 RR 间期标准差(Standard Diviation Average of NN Intervals, SDANN)。记录两组治疗期间不良反应发生情况,如低钾血症、失眠、心动过速、胃肠道不适等。

1.6 统计学方法 数据采用 SPSS22.0 软件处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用独立样本 *t* 检验,组内数据用配对样本 *t* 检验,计量资料以%表示,采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心电图指标比较 两组治疗前 QTd、QRS 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗 4 周时 QTd、QRS 均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组心电图指标比较(t/ms, $\bar{x} \pm s$)					
时间	组别	<i>n</i>	QTd	QRS	
治疗前	观察组	34	66.28± 7.01	123.54± 12.65	
	对照组	34	65.84± 7.21	122.87± 12.85	
	<i>t</i>		0.255	0.217	
	<i>P</i>		0.799	0.829	
治疗 4 周后	观察组	34	45.29± 4.62*	108.32± 9.84*	
	对照组	34	51.69± 5.47*	115.41± 10.54*	
	<i>t</i>		5.212	2.867	
	<i>P</i>		0.000	0.006	

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

2.2 两组心率变异性比较 两组治疗前 SDNN、rMSSD、SDANN 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗 4 周时 SDNN、rMSSD、SDANN 均高于治疗前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组心率变异性比较(t/ms, $\bar{x} \pm s$)					
时间	组别	<i>n</i>	SDNN	rMSSD	SDANN
治疗前	观察组	34	82.14± 8.65	30.45± 5.14	84.20± 7.55
	对照组	34	81.62± 8.92	30.59± 5.36	85.03± 7.60
	<i>t</i>		0.244	0.110	0.452
	<i>P</i>		0.808	0.913	0.653
治疗 4 周后	观察组	34	114.84± 12.36*	48.74± 7.11*	105.02± 8.11*
	对照组	34	102.63± 10.48*	41.62± 6.28*	98.97± 7.85*
	<i>t</i>		4.394	4.376	3.126
	<i>P</i>		0.000	0.000	0.003

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

2.3 两组不良反应发生情况比较 治疗期间,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	低钾血症	失眠	心动过速	胃肠道不适	合计
观察组	34	1 (2.94)	2 (5.88)	0 (0.00)	2 (5.88)	5 (14.71)
对照组	34	0 (0.00)	3 (8.82)	0 (0.00)	4 (11.76)	7 (20.59)
χ^2						0.405
P						0.525

3 讨论

目前,临床多通过药物(如利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂)改善 CHF 患者心肌收缩力,改善患者心力衰竭症状,但相关研究发现,部分患者可能受自身病情、个人体质或其他因素影响,导致治疗效果并不显著^[7]。因此,临床需探寻其他有效的治疗方案。

左西孟旦属于正性肌力药,为钙离子增敏剂,可与肌钙蛋白相结合,增强心脏的收缩能力,可在短时间内改善患者的临床症状。但该药的不良反应较多,不适用于长期维持治疗。因此,需寻找更为高效、安全的治疗方案。中医学将 CHF 归于“胸痹、心悸”等范畴,病因机制在历代医籍中有较为全面的记载,主要包括先天禀赋不足、外感之邪扰及肺肾肝脾等脏器之病传变至心,可继发气滞、血瘀、水停等。其中肾阳虚证被认为主要因阳气不足、久病不愈所致,导致机体气滞血瘀,出现水肿情况^[8]。《金匱要略》云:“腰以下肿,当利小便”;《血证论》云:“血积既久,其水乃成”,“瘀血化水,亦发水肿”,说明心阳虚,失于营运,而致血瘀,因此,治疗应以活血化瘀、温阳补气为主。益气宁心汤具有益气温阳、活血化瘀等功效,与疾病治疗机制相一致,方中生黄芪可补气升阳、行水消肿,白参可养阴清热,猪苓、茯苓可利水渗湿、健脾宁心,大枣可补中益气、养血安神,均为君药;麦冬可养阴生津,葶苈子可行水消肿,泽泻可清湿热、活血,均为臣药,可助君药益气养血;丹参可活血祛瘀止痛,白术可健脾益气,五味子可益气生津,桂枝可温通经脉、助阳化气,均为佐药;佛手、木香皆可益气,共为方中使药,诸药合用可有效发挥活血化瘀、温阳补气功效,缓解临床症状^[9]。

有研究指出,CHF 患者心肌细胞会出现缺损、凋亡情况,心室肌在复极过程中存在电不稳定性及不同步性心电不稳定,导致患者 QT 离散度异常升高;心电图 QRS 波能够将心室各部位心肌细胞除极时间明确显示,其时间延长可引发心律失常,甚至猝死^[10]。本研究结果显示,观察组治疗后 QTd、QRS 水平均低于对照组,可见益气宁心汤联合左西孟旦可改善 CHF 患者心电图指标。观察组治疗后 SDNN、rMSSD 水平均高于对照组,可见益气宁心汤联合左西孟旦可提高 CHF 患者心率变异性。分析原因在于,生黄芪含有黄芪总皂苷、多糖、黄酮类等多种微量元素,可增强心肌收缩力,改善心功能,抑制心肌细胞损伤,进而维持心肌电的稳定;葶苈子可提高心肌收缩能力,改善心功能;丹参可扩张外周血管,改善微循环,促进组织的修复与再生,保护心肌细胞功能^[11-13]。而左西孟旦对钾离子通道开放具有促进作用,可扩张血管,降低外周血管阻力,减轻心脏负荷,改善心脏组织血流动力学,达到强心的目的,进而保护心肌细胞功能,与益气宁心汤联合运用可进一步维持心肌粒细胞膜结构的完整性,促进心肌细胞代谢,维持心律稳定,促进心肌电平稳,改善心率变异性。此外,本研究观察了治疗期间的不良反应发生情况,结果提示联合用药不增加不良反应发生情况。

综上所述,益气宁心汤联合左西孟旦可改善 CHF 患者心电图指标,提高心率变异性,且不增加不良反应,值得临床运用。

参考文献

[1]吴刚,周宇.左西孟旦对老年慢性心力衰竭心室重构及相关指标的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(4):393-396.
[2]吴林栩,王卿语,叶张章,等.常规治疗加用左西孟旦治疗慢性进展性心力衰竭的疗效[J].心脏杂志,2018,30(6):713-715.
[3]吕晓燕,胡小菁.通痹宁心汤联合美托洛尔对缺血性心脏病心力衰竭患者心率变异性,跨室壁复极离散度和主要心脏不良事件的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(29):3228-3232,3259.
[4]中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性心力衰竭基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2019,18(10):948-956.
[5]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994.35-40.
[6]Bennett JA,Riegel B,Bittner V,et al.Validity and (下转第 60 页)

素、LH、FSH 水平,促进内膜蜕膜化,减少排卵,从而减轻痛经症状,预防经前综合征发生^[13]。醋酸亮丙瑞林是一种促性腺激素释放激素类似物,可作用于垂体,抑制卵巢分泌激素,同时降低雌激素含量,从而达到闭经作用,以缩小 EMS 病灶,减轻临床症状,但其生物稳定性差、半衰期短,难以穿过小肠上皮。结合其可降解聚合物制备而成的注射用醋酸亮丙瑞林微球能实现药物均衡释放,同时能增加起效时间至 1 个月,因此能提高药物稳定性^[14-16]。本研究结果显示,治疗后联合组主观症状评分及血清 FSH、E₂、LH 水平均低于单一组 ($P<0.05$),可见注射用醋酸亮丙瑞林微球联合去氧孕烯炔雌醇治疗重度 EMS 术后患者能有效减轻临床症状,改善性激素水平。

MMP-9 为重要酶物质,能降解细胞外基质、基底膜,而基底膜、细胞外基质降解过程与 EMS 发生、进展有密切关联性;TIMP-1 是分子量最大、活性最高的 MMP-9 抑制剂,生理状态正常时与 MMP-9 比例为 1:1,能维持细胞外基质破坏、修复过程平衡。如果发生 EMS,会导致 TIMP-1、MMP-9 含量异常升高,致使其比例失衡,继而引发各种病理变化^[17-18]。本研究结果显示,治疗后联合组血清 TIMP-1、MMP-9 水平均低于单一组 ($P<0.05$),提示注射用醋酸亮丙瑞林微球 + 去氧孕烯炔雌醇有利于调节机体 TIMP-1、MMP-9 平衡,从而减轻患者疾病程度。

综上所述,重度 EMS 术后患者采用注射用醋酸亮丙瑞林微球、去氧孕烯炔雌醇联合治疗有利于调节 TIMP-1、MMP-9 平衡,降低性激素含量,减轻临床症状。

参考文献

[1]Almasi Mina Zamani,Hosseini Elham,Jafari Reza,et al.Evaluation of toll-like receptor 3 (TLR3) signaling pathway genes and its genetic polymorphisms in ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis [J].Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction,2021,50(9):102153.

(上接第 17 页)reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease [J].Heart Lung, 2002,31(4):262-270.

[7]罗吉,刘溯.左西孟旦治疗老年慢性心力衰竭的效果及安全性研究[J].世界中医药,2017,12(2):56.

[8]刘乃瑞.芪参益气滴丸联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(3):341-344.

[9]王祚克,曾庆宁,周晓露,等.益气复脉汤联合左西孟旦治疗老年心力衰竭的临床研究[J].中华中医药学刊,2019,37(2):442-445.

[2]Netter Antoine,Dechaud H,Chêne G,et al.Surgical management of endometriotic women with pregnancy intention in France: A national snapshot of centers performing a high volume of endometriosis procedures [J].Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction,2021,50(8):102130.

[3]濮莲芳,金友存,蔡钱根,等.重度子宫内膜异位术后左炔诺孕酮宫内缓释系统联合 GnRH-α 辅助治疗效果[J].中国计划生育学杂志,2020,28(1):22-25.

[4]李媛.孕三烯酮联合腹腔镜治疗子宫内膜异位症对生育功能影响[J].中国药物与临床,2021,21(14):2441-2443.

[5]郭晨,汪利群.不同药物联合宫腹腔镜术对不孕症合并早中期子宫内膜异位症疗效比较[J].中国计划生育学杂志,2021,29(2):271-274.

[6]张苗,应超,李明珠.注射用醋酸亮丙瑞林微球对子宫内膜异位症腹腔镜术后患者的临床价值[J].中国妇幼保健,2021,36(12):2705-2707.

[7]李宾,丁芳,梁攀.子宫内膜异位症微创术后应用去氧孕烯炔雌醇与 GnRH-α 对患者预后的影响[J].临床心身疾病杂志,2018,24(5):29-32.

[8]陶丽丹,贾旺,杨娜,等.稽留流产清宫术后去氧孕烯炔雌醇辅助治疗对子宫内膜组织 MMP9、TGF-β₃ mRNA 水平及内膜修复效果[J].中国计划生育学杂志,2021,29(9):1956-1959.

[9]张佟,叶红.丹莪妇康煎膏联合醋酸亮丙瑞林微球治疗复发性子宫内膜异位症的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(6):1424-1427.

[10]刘叶,冯春晖,薛健.丹黄祛瘀胶囊联合注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球对子宫内膜异位症合并不孕症腹腔镜术后患者血清炎症因子及性激素水平的影响[J].河北中医,2021,43(1):103-106.

[11]中国中西医结合学会妇产科专业委员会.子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J].中国中西医结合杂志,2019,39(10):1169-1176.

[12]王芳,叶梅青,周园园.红金消结胶囊联合亮丙瑞林治疗子宫内膜异位症的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(8):2445-2448.

[13]王丽华,徐景杰,张婧.子宫内膜异位症腹腔镜术后应用促性腺激素释放激素激动药联合去氧孕烯炔雌醇的疗效[J].武警医学,2019,30(3):189-192.

[14]刘友香,刘梅.注射用醋酸亮丙瑞林微球用于子宫内膜异位症术后患者的临床效果[J].中国医药,2018,13(6):917-920.

[15]王慧香,肖巍,倪成香,等.注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球联合屈螺酮炔雌醇片长期维持治疗减缓 III-IV 期卵巢子宫内膜异位症腹腔镜保守手术后复发的临床疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(7):832-835.

[16]李爱金,陶爽,林丽娜,等.醋酸亮丙瑞林联合替勃龙治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者血清 EMAb 水平、激素分泌及月经周期的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(16):3062-3065.

[17]章琼,滕慧,胡玉利,等.注射用醋酸亮丙瑞林微球联合腹腔镜对子宫内膜异位症患者血清 TIMP-1 MMP-9 水平及受孕率的影响[J].河北医学,2019,25(5):726-732.

[18]顾晓荔,吴新华,姬梦鸽,等.子宫内膜异位症患者血清 TIMP-1、MCP-1、MMP-9 水平及与不孕的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(2):234-238.

(收稿日期: 2021-10-16)

[10]李阳.心电图 QRS 波时限与慢性心力衰竭患者 NT-proBNP 及预后的相关性分析[J].中国医师杂志,2020,22(11):1749-1752.

[11]马园园,王静,罗琼,等.黄芪总皂苷药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(7):153-157.

[12]曹雅雯,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.

[13]董帅,王辉,谢治深.丹参功用本草考证及现代药理认识[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):152-155.

(收稿日期: 2021-12-28)