

◆ 经方古方 ◆

加味真武汤联合西药治疗腹膜透析合并慢性心力衰竭临床研究

彭玲¹, 孙致健¹, 刘兴正¹, 杨雪瑞¹, 莫锦莹¹, 宋高峰²

1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033

[摘要] 目的: 观察加味真武汤联合西药治疗腹膜透析 (PD) 合并慢性心力衰竭 (CHF) 阳虚水泛证的临床疗效。方法: 选取54例PD合并CHF阳虚水泛证患者, 采用随机数字表法分为对照组与观察组各27例。研究过程中对照组剔除2例、观察组剔除3例, 最终纳入研究对照组25例、观察组24例。对照组给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上给予加味真武汤治疗, 2组均治疗24周。比较2组临床疗效、中医证候积分及心功能指标[脑钠肽 (BNP)、半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)]水平。结果: 治疗24周后, 观察组总有效率79.17%, 高于对照组28.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组中医证候积分较治疗前降低, 且低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组中医证候积分与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组血清BNP、Galectin-3水平均较治疗前降低, 且均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组血清BNP、Galectin-3水平与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 加味真武汤联合西药治疗PD合并CHF阳虚水泛证临床疗效较好, 可有效改善临床症状, 降低血清BNP、Galectin-3水平。

[关键词] 慢性心力衰竭; 腹膜透析; 阳虚水泛证; 加味真武汤; 半乳糖凝集素-3; 脑钠肽

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2024) 16-0001-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.16.001

Clinical Study on Modified Zhenwu Decoction Combined with Western Medicine for Peritoneal Dialysis Complicated with Chronic Heart Failure

PENG Ling¹, SUN Zhijian¹, LIU Xingzheng¹, YANG Xuerui¹, MO Jinying¹, SONG Gaofeng²

1. The Fourth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518033, China;
2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong 518033, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of the therapy of modified Zhenwu Decoction combined with western medicine on peritoneal dialysis (PD) complicated with chronic heart failure (CHF) with syndrome of yang deficiency with water flood. **Methods:** A total of 54 PD cases of patients complicated with CHF with syndrome of yang deficiency with water flood were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 27 cases in each group. During the study, two and three cases were culled in the control group and the observation group respectively, and finally 25 and 24 cases were included in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was additionally treated with modified Zhenwu Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 24 weeks. The clinical

[收稿日期] 2023-11-29

[修回日期] 2024-05-02

[基金项目] 广东省中医药局中医药科研项目 (20231300); 深圳市中医院2021年度“3030计划”中医临床研究项目 (G3030202117)

[作者简介] 彭玲 (1997-), 女, 住院医师, E-mail: 1617889078@qq.com。

[通信作者] 宋高峰 (1980-), 男, 博士, 副主任医师, E-mail: 236244042@qq.com。

effects, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, and levels of heart function indexes [brain natriuretic peptide (BNP) and Galectin-3] were compared between the two groups. **Results:** After 24 weeks of treatment, the total effective rate was 79.17% in the observation group, higher than that of 28.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores in the observation group were reduced when compared with those before treatment and were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of TCM syndrome scores in the control group with those before treatment ($P > 0.05$). The levels of serum BNP and Galectin-3 in the observation group were down-regulated when compared with those before treatment and were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparisons of levels of serum BNP and Galectin-3 in the control group with those before treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of modified Zhenwu Decoction combined with western medicine has a great clinical effect on PD complicated with CHF with syndrome of yang deficiency with water flood, which can effectively improve the clinical symptoms and decrease the levels of serum BNP and Galectin-3.

Keywords: Chronic heart failure; Peritoneal dialysis; Syndrome of yang deficiency with water flood; Modified Zhenwu Decoction; Galectin-3; Brain natriuretic peptide

腹膜透析(PD)是终末期肾病(ESRD)主要的肾脏替代治疗方式之一。近年来,我国PD人群数量逐年增多^[1]。PD常合并多种并发症,如慢性心力衰竭(CHF)等,不仅严重影响患者的生活质量,也是PD患者主要的致死原因^[2]。目前,临床降低PD患者心血管事件发生风险的手段主要包括改变生活方式、药物干预、使用生物相容性更好的腹透液、保护残余肾功能等,但PD患者CHF的发病率仍居高不下^[3]。研究发现,PD患者中医证型以阳虚水泛证多见^[4]。脾肾阳虚则不能温阳化气行水,水饮凌心可引起CHF,因此治宜利水化饮、温补脾肾。真武汤出自张仲景的《伤寒论》,是治疗脾肾阳虚、水湿内停的经典方剂,在改善CHF患者心功能方面取得了较好的效果^[5]。根据PD合并CHF的核心病机,结合多年临床经验,广东省名中医李顺民教授自拟加味真武汤,该方由真武汤合《金匱要略》中葶苈大枣泻肺汤加味而成,方中真武汤温补肾阳、化气行水治其本,葶苈大枣泻肺汤泻肺行水、下气平喘治其标。加桂枝有温心阳之意,桂枝与茯苓、白术、甘草配伍成苓桂术甘汤,有温阳健脾、利水降冲功效。全方具有温补脾肾、利水化饮功效。本研究观察加味真武汤联合西药治疗PD合并CHF阳虚水泛证的临床疗

效,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[6]中CHF的诊断标准制定。脑钠肽(BNP)水平升高;左室射血分数(LVEF) $< 50\%$;下述表现至少存在1项:左心房扩大和(或)左心室肥厚,心脏舒张功能异常。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中心力衰竭的辨证标准辨为阳虚水泛证。主症:心悸,胸闷(痛),喘促,咳嗽咳痰,面目浮肿或四肢水肿,畏寒肢冷;次症:倦怠乏力,汗出,面色晄白,口唇青紫,小便短少或夜尿增多,或伴胸水、腹水;舌脉象:舌体胖大、边有齿痕,舌质暗淡,舌苔薄白或水滑,脉沉细无力或促、结、代。主症具备2项或以上,次症具备1项或以上,结合舌脉象即可辨证。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;年龄18~75岁;参与研究前规律PD治疗1个月以上。

1.4 排除标准 意识、精神障碍,智力障碍,不能配合研究或随访者;因其他疾病并发CHF者;罹患其他严重疾病,如慢性阻塞性肺疾病、恶性肿瘤、活动性感染、肝硬化、严重心脑血管疾病者;PD

合并血液透析(HD)患者;发生过PD相关性腹膜炎的患者;参与研究前5个月内进行过其他临床研究。

1.5 剔除标准 治疗、随访期间出现严重药物不良反应和(或)不良事件,如PD相关性腹膜炎、其他严重感染性疾病者;依从性差者;失访者;因各种原因自行退出研究者。

1.6 一般资料 选取2021年1月—2023年2月在深圳市中医院治疗的54例PD合并CHF阳虚水泛证患者,使用随机数字表法分为对照组和观察组各27例。因失访、并发腹膜炎等原因,对照组剔除2例,观察组剔除3例,最终纳入研究对照组25例、观察组24例。对照组男19例,女6例;年龄(53.16±12.15)岁;透析龄[26.74(4.00, 39.50)]个月;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:I级10例,II级6例,III级6例,IV级3例。观察组男18例,女6例;年龄(51.25±10.87)岁;透析龄[23.19(13.50, 46.50)]个月;NYHA心功能分级:I级9例,II级7例,III级6例,IV级2例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获深圳市中医院医学伦理委员会批准(审批号:K2022-055-01)。

2 治疗方法

2组均采用持续性不卧床式腹膜透析(CAPD)治疗。给予葡萄糖浓度为1.5%或2.5%的低钙腹膜透析液(广州百特公司),每次留腹透析液2L。每次留腹时间:白天3~6h,夜间10~12h。每天交换腹透液3~5次,每周治疗7d。

2.1 对照组 给予常规西药治疗。包括使用强心、利尿、降压药物(血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、 α 受体拮抗剂、 β 受体拮抗剂、钙离子通道阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂)等。必要时给予吸氧、心电监护等处理。密切关注患者的病情变化并及时调整用药方案。治疗24周。

2.2 观察组 在对照组基础上给予加味真武汤治疗。处方:茯苓30g,麸炒白术20g,制附子(先煎)、白芍、葶苈子、桂枝、大枣各15g,生姜10g,炙甘草5g。随证加减:气虚甚者加黄芪20g,太子参15g;瘀血者加益母草、泽兰各15g;水肿明显者加冬瓜皮30g,大腹皮15g。药物由深圳市中医院康美药房统一调配煎煮,每天1剂,浓煎为100mL,早晚各服50mL,隔天服药,治疗24周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。治疗前、治疗24周后,参考文献[8]进行量化分级评分。按无、轻度、中度、重度,主症心悸、胸闷(痛)、喘促、咳嗽咳痰、面目浮肿或四肢水肿、畏寒肢冷分别计0、2、4、6分,次症倦怠乏力、汗出、面色㿔白、口唇青紫、小便短少或夜尿增多、胸水与腹水分分别计0、1、2、3分。总分0~54分,分值越高表示症状越严重。③心功能指标。治疗前、治疗24周后,采用美国雅培全自动化学发光免疫分析仪检测血清BNP水平。以酶联免疫吸附法检测血清半乳糖凝集素-3(Galectin-3)水平,试剂盒购于美国Aviscera Bioscience公司。

3.2 统计学方法 采用SPSS26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗24周后,参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]拟定。显效:症状及体征显著改善,NYHA心功能分级提升 ≥ 2 级或心功能恢复正常,血清BNP水平恢复正常;有效:症状及体征有所缓解,NYHA心功能分级提升1级,血清BNP水平显著改善;无效:症状及体征无任何改善,NYHA心功能分级提升不足1级,血浆BNP水平无明显变化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗24周后,观察组总有效率79.17%,高于对照组28.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	24	7(29.17)	12(50.00)	5(20.83)	19(79.17)
对照组	25	5(20.00)	2(8.00)	18(72.00)	7(28.00)
χ^2 值					4.032
P 值					0.045

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗前,2组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>$

0.05)。治疗24周后,观察组中医证候积分较治疗前降低,且低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组中医证候积分与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.4 2组治疗前后心功能指标水平比较 见表3。治疗前,2组血清BNP、Galectin-3水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗24周后,观察组血清BNP、Galectin-3水平均较治疗前降低,且均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组血清

BNP、Galectin-3水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分比较[M(P_{25} , P_{75})] 分

组别	例数	治疗前	治疗24周后
观察组	24	15.00(12.00,19.75)	7.00(6.00,8.75) ^①
对照组	25	9.00(7.00,18.00)	15.00(10.00,20.00)
Z值		-1.894	-3.639
P值		0.058	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表3 2组治疗前后心功能指标水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

组别	例数	BNP(pg/mL)		Galectin-3(ng/mL)	
		治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后
观察组	24	377.50(151.00,768.75)	144.50(70.75,349.25) ^①	26.59(18.96,35.00)	20.62(11.79,28.02) ^①
对照组	25	242.00(85.75,942.50)	352.00(271.50,932.50)	23.84(15.18,28.76)	29.76(26.76,35.39)
Z值		-1.130	-2.930	-1.258	-2.092
P值		0.258	0.003	0.208	0.036

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

5 讨论

CHF是PD的常见并发症。现代医学治疗PD合并CHF的临床疗效仍不尽如人意,且存在一定的临床局限性,如部分患者因心率下降或存在哮喘,无法耐受 β 受体拮抗剂,也有部分患者无法耐受血管紧张素II受体拮抗剂,引发血压降低及干咳等不良反应^[9]。李顺民教授将真武汤、葶苈大枣泻肺汤合方加味而成加味真武汤,可有效治疗PD合并CHF阳虚水泛证。

CHF归属于中医学胸痹、心悸、心水、喘证等范畴。中医学认为,ESRD的病性为本虚标实,基本病机为脾肾亏虚、痰瘀内阻^[10]。其中肾气不足为根本,肾气亏虚则脾失温养,脾气亦虚,见脾肾气虚,水湿浸渍。PD患者腹透液长期留存于腹腔,水湿浸渍可进一步伤及脾肾阳气,发展为脾肾阳虚,致水湿泛滥,上凌于心而发为CHF。故阳虚水泛证是PD合并CHF的主要证型。真武汤是治疗阳虚水泛证的经典方剂,加味真武汤由真武汤加桂枝、葶苈子、大枣组成,方中以大辛大热的制附子为君药,温肾助阳,以化气行水,兼暖脾土,温运水湿。臣以茯苓、麸炒白术健脾利湿、淡渗利水,使水气从小便而出。佐以生姜之温散,既助制附子以温阳祛寒,又伍茯苓、麸炒白术以散水湿;白芍一者利小便以

行水气,二者兼制制附子燥热伤阴之弊。桂枝辛甘温,温经通阳,与茯苓配伍,有通阳化气利水之功效;配伍炙甘草,辛甘化阳,可温振心阳。葶苈子可泻肺利水。大枣、炙甘草顾护脾胃。诸药合用,温脾肾、利水湿,共奏温阳利水之效。气虚甚者加黄芪、太子参加强补气之功效;瘀血者加益母草、泽兰化瘀利水;水肿明显者,加冬瓜皮、大腹皮利水消肿。

药理学研究表明,真武汤主要发挥强心、利尿、抗炎的药理作用,可改善心肌收缩舒张能力,提高CHF患者的心功能^[11]。葶苈子水提取物具有显著的强心、提高LVEF和利尿等作用,并能抑制心肌重构^[12]。茯苓的有效成分茯苓素是一种醛固酮受体拮抗剂,可促进尿液排出,有助心力衰竭的恢复^[13]。桂枝中的主要成分桂皮醛、桂皮酸钠具有扩血管、促进发汗等作用^[14]。附子中的强心成分主要为生物碱类如去甲乌药碱、去甲猪毛菜碱、乌头原碱,苷类如附子苷、香豆素苷及尿嘧啶等,可以通过调节心肌细胞离子浓度、激活肾上腺素 β_2 受体、降低炎症因子水平、抗氧化损伤等起到强心作用^[15]。炙甘草中的甘草苷能有效降低模型动物的心率,减小乌头碱的心脏毒性,同时扩大乌头碱的强心作用和安全使用范围^[16]。

本研究结果显示,治疗24周后,观察组总有效

率高于对照组($P < 0.05$)。提示加味真武汤联合西药治疗PD合并CHF阳虚水泛证临床疗效较好。研究显示, BNP是反映心功能受损程度的敏感指标, 在一定程度上反映了CHF病情严重程度和预后^[17]。Galectin-3是预测CHF患者预后情况的早期血清标志物, Wu C等^[18]通过Meta分析表明, Galectin-3水平升高与CHF患者的死亡率较高有关。治疗24周后, 观察组血清BNP、Galectin-3水平均低于对照组($P < 0.05$)。提示加味真武汤能够降低PD合并CHF患者的血清BNP、Galectin-3水平, 改善心功能。治疗24周后, 观察组中医证候积分低于对照组($P < 0.05$)。提示加味真武汤联合西药治疗可改善PD合并CHF阳虚水泛证患者的临床症状。另外, 本研究发现, 对照组治疗前后血清BNP、Galectin-3水平比较, 差异均无统计学意义, 且对照组总有效率偏低, 可能与部分患者透析不充分, 贫血及高血压等指标控制不理想及患者依从性差等因素有关。

综上所述, 加味真武汤联合西药治疗PD合并CHF阳虚水泛证疗效满意, 能够有效改善患者的心功能, 减轻临床症状, 降低血清BNP、Galectin-3水平。本研究属于单中心研究, 人群规模较小, 可能存在选择偏倚; 也由于时间限制, 入组样本量较少。后续研究可以在此基础上进一步完善方案, 开展多中心、大样本研究。

[参考文献]

- [1] BISH, CHEN W, WU J S, et al. The history of peritoneal dialysis in China: past, present and future trends[J]. Renal Failure, 2021, 43(1): 1601-1608.
- [2] 李小云, 向娥英, 卢佳, 等. 腹膜透析患者生存状况及危险因素研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(6): 79-83.
- [3] 史春夏, 李妍, 史亚男, 等. 自动化腹膜透析治疗持续不卧床腹膜透析并发心力衰竭患者的临床观察[J]. 中国血液净化, 2020,

- 19(2): 99-102.
- [4] 方吕贵, 任翼, 郭传, 等. 腹膜透析患者中医证型研究的文献特征分析[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2020, 44(4): 1-5.
- [5] 徐梦启, 王强. 中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中医临床研究, 2023, 15(36): 65-68.
- [6] 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.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [8] 杜安. 桂苓温阳利水饮治疗阳虚水泛证慢性心力衰竭的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [9] 田新利, 胡大一. 血管紧张素转换酶抑制剂所致干咳的临床探讨[J]. 中国医刊, 2008, 43(7): 3-4.
- [10] 刘佳诚, 郝娜. 从“水渍三焦”理论探讨腹膜透析并发症病机[J]. 陕西中医, 2022, 43(11): 1592-1595.
- [11] 贺梦媛, 丛竹凤, 王升光, 等. 真武汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 56-62.
- [12] 李彬, 谢世阳, 王新陆, 等. 葶苈大枣泻肺汤治疗心力衰竭现状探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 238-240.
- [13] 路平, 史汶龙, 杨思雨, 等. 茯苓化学成分及药理作用研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1246-1254.
- [14] 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-678.
- [15] 于武华, 钟凌云. 附子的强心作用及其机理研究进展[J]. 江西中医药, 2021, 52(3): 77-80.
- [16] 张硕峰, 吴金英, 贾占红, 等. 甘草苷对乌头碱强心作用效-毒剂量关系的影响[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会中药实验药理分会2012年学术年会论文集. 2012: 24-25.
- [17] 陈利广, 沈雪彬. 血清BNP、LCN-2在慢性心力衰竭患者疾病严重程度及预后评价的临床价值[J]. 心血管病防治知识, 2023, 13(28): 18-21, 25.
- [18] WU C, LV Z, LI X, et al. Galectin-3 in Predicting Mortality of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Heart Surgery Forum, 2021, 24(2): 327-332.

(责任编辑: 刘迪成)