

温阳利水法治疗急性心源性肺水肿研究进展

谭晓欣¹ 戚海蓝¹ 程金喜¹ 林文慧¹ 彭晓谕¹ 叶瑞妍^{2,△}

摘要: 温阳利水法是中医治疗阳虚水泛证的基本原则,慢性心力衰竭的患者因久病而心肾阳虚、阳不制水,导致水气凌心射肺而并发急性心源性肺水肿。运用温阳利水法对证治疗,对后期产生利尿剂抵抗和肾功能恶化的心衰患者有一定的疗效。此文通过文献回顾,探究运用温阳利水法治疗急性心源性肺水肿的可行性与机制,为中医的温阳利水法在临床的有效应用提供证据,以扩大温阳利水法在急性心源性肺水肿治疗中的应用范围。

关键词: 心水; 肺饮; 急性心源性肺水肿; 真武汤; 温阳利水法

doi: 10.3969/j.issn.1003-8914.2024.14.061 文章编号: 1003-8914(2024)-14-2955-04

急性心源性肺水肿(Acute cardiogenic pulmonary edema, ACPE)是心力衰竭的严重并发症,主要表现为突然性的剧烈喘息、呼吸浅快、端坐呼吸、低血压、咳嗽以及咳大量的白色或粉红色的泡沫样痰液等症状,患者的肺通气和换气功能障碍在一定时间内得不到纠正,呼吸困难加重,严重可导致呼吸衰竭或心力衰竭而死亡。慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是最常见的心血管疾病之一,是多种心血管疾病终末期的临床表现。中国人口老龄化加剧,冠心病、高血压病、糖尿病等慢性病的发病率升高,医疗水平的提高延长了心脏疾病患者生存期限,导致心力衰竭患病率呈持续升高趋势^[1],ACPE 发病率随之上升。

1 病理生理与治疗

1.1 ACPE 从病理生理角度的临床治疗思路 急性肺水肿是液体通过肺泡毛细血管膜的结果,通常是急性心脏事件的结果。ACPE 进一步发展可能会导致呼吸窘迫综合征的发生,这种病症的危害不容忽视,它不仅会引起低氧血症,还随着病情的发展会引起其他脏器的功能损伤。所以,对于急性肺水肿的患者来说,及早、精准的诊断和有效的治疗是至关重要的。在治疗中,初始目标是确保血流动力学状态和纠正低氧血症,可以使用硝酸甘油、袪利尿剂等血管扩张剂以及在特定情况下使用阿片类药物^[2],这是针对于原发疾病的治疗。对于治疗原发疾病效果不

佳的患者需采用氧疗这一纠正患者低氧血症的基本手段^[3],氧疗是呼吸支持的一种方式,能够帮助患者恢复良好的血液循环,并且能够降低血管阻力、减少血管收缩以及降低血液凝固,此外通气疗法可改变肺容量和胸内压^[4],改善血流动力学,促进心肺协同工作,有助于缓解肺水肿。

1.2 ACPE 的药物治疗现状

1.2.1 西药治疗的选择及其局限性 ACPE 是心力衰竭的严重并发症,是由于肺毛细血管上皮细胞损伤、通透性增加等,导致肺组织间隙液体增多潴留而造成呼吸困难等一系列症状。通过应用利尿剂,不仅可以改善 CHF 后期的症状,还可以显著降低 ACPE 的发生率,因此利尿剂被认为是心力衰竭患者最佳选择,因为其是惟一具备良好的控制和消除液体潴留功效的药物^[5],目前临床上常使用的利尿药物有甘露醇、呋塞米、依他尼酸。

然而,越来越多的临床观察发现 CHF 患者出现利尿剂耐受情况,且其发生机制复杂,尚未完全明确。当患者出现利尿剂抵抗时,不仅会使其临床利尿效果减弱,还会加剧水钠潴留,导致持续水肿,使治疗变得更加困难,而且还有可能带来严重的后果,例如反复住院、预后恶化等^[6]。长期大量使用利尿剂诱发痛风性关节炎发作,使患者苦不堪言,骤然停药又致心力衰竭再发加重。利尿剂的使用增加血糖异常发生风险,可诱发糖尿病或增加已发生糖尿病患者血糖控制难度,以至于不得不加大降糖药的用量或增加降糖药物的种类。后期利尿效果差,全身浮肿、气促等心力衰竭症状难以纠正,甚至会多次发生 ACPE 且预后较差,多数患

作者单位:1. 广州医科大学中西医临床学院(广东 广州 510180);

2. 广州医科大学附属中医医院心血管内科(广东 广州 510407)

△通信作者: E-mail: 1135533191@qq.com

者不可避免要走上长期血液透析之路。口服西药对 CHF 后期的治疗效果不佳,且不良反应多。

1.2.2 中药治疗的临床优势 中医药治疗心脏病的历史悠久,ACPE 的患者辨证为阳虚水泛,由于组方中药物独特的温阳利水作用,使得真武汤成为治疗肺水肿的理想选择,真武汤具温阳利水之功,治疗肺水肿为对证论治。经过临床研究的证实,真武汤可以显著改善 CHF 后期症状,提高心脏功能,同时还可以显著提升 24 h 尿量^[7],预防 ACPE 的发生。王梦玺等^[8]通过 Meta 分析发现,温阳利水中药可改善心力衰竭患者的利尿剂抵抗且安全性良好,可延长利尿剂的使用时长并保证其疗效。因此 CHF 患者长期接受中医药治疗,标本同治,固本清源,能有效地延缓 CHF 的发展,减少 ACPE 的发生。

2 中医药治疗 ACPE 的机制与疗效

2.1 病因病机的探究

2.1.1 关于 ACPE 肺失宣降 水道失于通调,痰饮积聚于肺而形成肺水肿。肺与心联系密切,心血布散肺气,心气不足或心阳不振,血液瘀阻于肺,也会导致肺失宣降。中医上心力衰竭亦称为“心水”,由张仲景在《灵枢·胀论》描述的“心胀者,烦心短气,卧不安”的基础上提出,心胀者与心力衰竭的急性发作期呼吸浅快、端坐呼吸的症状一致,可见急性肺水肿多为 CHF 的并发症,CHF 以心阳亏虚为主,阳虚无以温煦、濡养心脉^[9,10],气机阻滞,血脉运行不畅致瘀血水停。心病及肺,血瘀于肺,肺失宣降,则易引起胸痛、咳嗽、咯血。心病及脾,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,痰饮上注于肺^[11],日久水饮凌心射肺,导致心力衰竭急性发作而并发急性肺水肿^[12]。

2.1.2 关于 ACPE 伴利尿剂抵抗 利尿剂抵抗属于中医“水肿”范畴,《诸病源候论》详述“肾主水,肺主气,肾虚不能制水……上乘于肺,肺得水而浮,浮则上气而咳嗽也”。CHF 心阳亏虚,日久水火不济,心阳无力温补肾阳,以致心肾阳虚、瘀水内停^[13],因此具有利尿剂抵抗的 ACPE 属心肾肺同病之证,为心肾阳虚、水泛于肺。

2.2 中医治疗原则

2.2.1 标本同治 痰饮水饮停留于肺,属于肺之“肺饮”,《金匱要略》提出两大治疗原则“夫短气有微饮,当从小便去之”“病痰饮者,当以温药和之”,即温阳补

虚、利水祛邪。痰饮内停是一种急性发作的症状,其中利尿治疗是最重要的,而心阳虚衰则是导致这种症状的根源,因此温补心阳则固本清源^[14]、利小便则治标的治疗应该作为 ACPE 发作期的治疗方案,以达到治疗的最终目的。对于有利尿剂抵抗的患者,应加以温肾阳,恢复其气化功能。

2.2.2 温阳利水法动物实验及临床疗效观察研究 研究表明,采用益气温阳活血利水法治疗 CHF 伴利尿剂耐药性的患者,其心脏功能状态得到了有效改善^[15,16]。沈淑静等^[17]通过动物实验研究发现,采用益气温阳、活血利水等方法,可以显著提高心力衰竭模型兔的心脏收缩功能,减少重度心功能不全的发生和发展。林家茂等^[18]通过动物实验证实使用益气温阳、活血利水药物,可明显改善 CHF 造模大鼠的病死率、心功能和心重指数。王筠等^[19]通过临床研究发现,运用温阳利水功效的相关组方,可明显改善心力衰竭患者的心功能症状、体征等。总的来说,温阳利水是中医治疗 ACPE 的基本原则,且可改善 CHF 后期的利尿剂抵抗,其有效性已经过动物实验与临床试验的证实,为临床上后期的 CHF 伴利尿剂抵抗治疗提供思路。

2.3 代表方真武汤的作用机制

2.3.1 从中医角度辨证论治 真武汤为温阳化气的代表方,出自《伤寒论》,分别可从太阳、少阴进行证治,太阳病篇有论述“太阳病,发汗,汗出不解,其人仍发热,心下悸……真武汤主之”,“汗出不解”是感受表邪仍在或原有疾病加重,即表未解而本虚更甚^[20]。CHF 患者并发 ACPE 多属于心阳虚衰、复感外邪或不感外邪导致水饮射肺的本虚标实之机。

少阴病篇有论述“少阴病……有水气。其人或咳,或小便利,或下利,或呕者,真武汤主之”。心阳气衰不能温肾阳,肾阳渐衰,肾功能下降,发生利尿剂抵抗,水气不化更甚而“小便不利”“咳”,加重肺水肿。方中附子温壮命火以化气行水、散寒止痛,生姜、茯苓、白术散寒燥湿行水,加以芍药敛制水,并制约附子之温燥,五药相合,共奏温阳、敛阳、利水之功。西药的长期运用会使心力衰竭患者产生利尿剂抵抗,而真武汤等温阳利水方重于温阳补气、协调脏腑、疏利三焦,能有效改善心力衰竭伴利尿剂抵抗。

2.3.2 真武汤的基础研究及功效 大量患者在运用

真武汤后,尿量显著增加,排尿顺畅,利尿剂抵抗的情况得到改善,与其具有温和的利尿、扩血管、强心作用有关联^[21]。于江等^[22]通过研究发现真武汤加味联合西药治疗能提高急性失代偿心力衰竭患者尿排出量,改善利尿剂抵抗。夏建文等^[23]通过真武汤合丹参饮加减联合多巴胺、呋塞米治疗 CHF 伴利尿剂抵抗的总治疗效果显著,患者尿量远高于治疗前及单用西药治疗的尿量。根据方奕芬等^[24]和许洪彬等^[25]的研究结果,真武汤比西药更具有抗舒张性心力衰竭阳虚水泛证的特异性,这种特异性的形式是由真武汤中的多种组分和药物共同发挥的,它们的功效是提高心脏收缩力以及减少神经内分泌,促进心脏功能恢复。根据鞠静等^[26]的研究,真武汤具有显著的温阳效果,这种效果主要通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺、下丘脑-垂体-甲状腺及其相关组织,减少 NO 和内皮素的摄入,有效地抑制心脏细胞的死亡有关。此外,它还通过调节血液中渗透压以及蛋白质水平,有效地促进尿液的排泄。

2.4 中药治疗 ACPE 的现代药理研究

2.4.1 ACPE 水肿的发病因素

静水压的升高是 APCE 的始动因素,随着病情发展,还有血气屏障的受损、表面活性物质功能障碍的参与^[27]。血气屏障及肺表面活性物质是肺内液体转运的屏障,AQP1 和 AQP5 是与水通透性有关的主要细胞膜转运蛋白,表达于组成肺内液体转运屏障的细胞上,是终末肺组织参与水转运的主要载体^[28]。临床上运用温阳利水法,可运用桂枝、党参、黄芪、人参、丹参等温阳补气中药,葶苈子、猪苓、茯苓等渗湿利水中药,组合成具温化水湿之功的方剂如真武汤、葶苈大枣泻肺汤^[29]、苓桂术甘汤等治疗 ACPE。

2.4.2 中药药理研究 调节心脏功能。

党参、黄芪等补气中药可调节心肌能量代谢^[30],提高左室内压上升/下降最大速率、改善血流动力学^[31],增强心肌收缩功能从而改善心力衰竭、缓解静水压的升高,有助于解决造成 ACPE 的始动因素。茯苓则通过抑制心衰大鼠的肾水通道蛋白-2 表达发挥利尿作用,并通过 AVP-V2R-AQP2 轴改善 CHF 大鼠的心脏功能^[32]。

上调水通道蛋白。丹参可通过上调肺组织 AQP1 改善微循环障碍大鼠肺损伤及肺水肿^[33],葶苈子水提液通过上调 AQP5 蛋白的表达来改善急性肺损伤^[34],保护肺部液体转运屏障。

降低炎症因子活性。有研究发现由红花、当归、赤芍、川芎和丹参组合构成的水制剂具有抗氧化作用,能有效降低肺部白细胞 NF- κ B 活性^[35],阻止炎症的发生,缓解肺水肿。

方剂的联合作用。相关研究证实,由温阳利水药物构成的组方如真武汤合葶苈大枣泻肺汤等,可通过增强心力衰竭患者左室射血分数(LVEF),降低血浆 BNP 水平^[36],降低 ANP 水平^[37],抑制 NF- κ B 炎症因子通路活化^[38]等多通路多靶点治疗 ACPE。中医药干预可减少并发症如恶性心律失常的发生,从而提升临床整体有效率,降低患者全因病死率以及再住院率^[39],明显地改善患者生活质量,得到患者认可^[40]。

3 结语

通过分析已取得的研究成果以及温阳利水法治疗 ACPE 及相关疾病的机制,笔者发现运用温阳利水法如真武汤以及有温阳利水药物的各种组方,对于 ACPE 患者具有良好的临床疗效,对于晚期利尿剂抵抗患者具有一定的效果,具有临床可行性。从治本上,温阳利水法温补心肾阳虚,增强心肌收缩力、改善肾功能,改善心力衰竭、利尿剂抵抗。从治标上,温阳利水法制水利水,上调肺血气屏障的水通道蛋白促进肺泡液的转运,抑制炎症因子保护肺组织^[41],改善肺水肿。标本同治,为临床上治疗 CHF 急性发作、后期的利尿剂抵抗提供新的诊疗思路,目前中西医结合应用治疗肺水肿急症的案例仍较少,笔者希望通过整理提供部分证据,证明温阳利水法治疗 ACPE 的可行性、有效性,以扩大温阳利水法在 ACPE 治疗中的应用范围,彰显中医药治疗肺水肿急症的优势。

参考文献

- [1] 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.
- [2] MARTELES MS, URRUTIA A. Formas de presentación de la insuficiencia cardíaca aguda: Edema agudo de pulmón y shock cardiogénico [J]. Med Clínica, 2014, 142: 14-19.
- [3] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006) [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 430-435.
- [4] LAMIA B, MOLANO LC, MUIR JF, et al. Interactions cœur-poumons au cours de la ventilation mécanique [J]. Rev Des Mal Respir, 2016, 33(10): 865-876.

- [5] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7): 1-78.
- [6] YAMAMOTO T, TAKEDA S, SATO N, et al. Noninvasive ventilation in pulmonary edema complicating acute myocardial infarction[J]. Circ J, 2012, 76(11): 2586-2591.
- [7] 孙静怡, 苓桂真武汤治疗急性心力衰竭合并利尿剂抵抗的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(10): 1697-1699.
- [8] 王梦玺, 曹培华, 吴晨洁, 等. 温阳利水中药治疗心力衰竭合并利尿剂抵抗疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(29): 3734-3741, 3750.
- [9] 赖吉珍, 李可文, 陈世新, 等. 参桂强心利水方联合西药治疗慢性充血性心力衰竭临床研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 628-629, 647.
- [10] 鄂立平, 姚计文, 李海燕. 益气温阳利水方治疗老年阳气亏虚型慢性充血性心力衰竭疗效观察[J]. 海南医学, 2018, 29(19): 2714-2717.
- [11] 解琳莉, 赵勇, 张为, 等. 从气、血、水关系探析心水之病机与治疗[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2113-2115.
- [12] 张艳, 礼海, 王彩玲. 浅谈慢性心衰中医病名病机研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1547-1548.
- [13] 马妍, 任得志, 邱克伟, 等. 慢性心力衰竭利尿剂抵抗的发病机制与治疗进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 590-594.
- [14] 陈涛. 从痰饮论治心源性肺水肿的依据[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(1): 233-235.
- [15] 严迎娟. 益气温阳活血利水法治疗慢性心衰利尿剂抵抗(气虚血瘀阳虚水泛型)的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [16] 杨海燕, 李鹏, 金艳蓉. 益气温阳活血利水法对慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者心功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2307-2310.
- [17] 沈淑静, 冼绍祥, 黄衍寿, 等. 益气温阳活血利水中药对心力衰竭兔的血流动力学影响和配伍研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 195-199.
- [18] 林家茂, 李珩, 郭伟星, 等. 益气温阳、活血利水方药治疗慢性心力衰竭大鼠实验效应的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1949-1953.
- [19] 王筠, 张晓云, 黄斌, 等. 宣肺平喘、温阳利水法治疗肺心病急性发作期合并心衰临床观察[J]. 中国中医急症, 2008, 17(11): 1497-1499, 1505.
- [20] 毛妍, 梁慧慧, 朱俊平, 等. 真武汤的方证解析与现代研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 217-225.
- [21] 熊兴江. 基于 CCU 重症病例及现代病理生理机制的真武汤方证条文内涵解读及其治疗心力衰竭、心肾综合征、利尿剂抵抗等急危重症体会[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(10): 2595-2605.
- [22] 于江, 张笑笑, 刘宇, 等. 真武汤加味治疗急性失代偿性心力衰竭患者利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 79-82.
- [23] 夏建文, 郝爱华. 中西医结合治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗 35 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(4): 9-11.
- [24] 方奕芬, 蔡小丽, 何皓颖. 真武汤治疗舒张性心衰阳虚水泛证临床疗效[J]. 西部中医药, 2020, 33(7): 89-92.
- [25] 许洪彬, 暴向军, 方彩珊, 等. 基于网络药理学探讨真武汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1801-1811.
- [26] 鞠静, 杜武勋. 真武汤药效物质基础及温阳利水机制研究[J]. 吉林中医药, 2016, 36(7): 719-723.
- [27] 欧典强, 邓华钊. 心源性肺水肿发病机制的研究进展[J]. 海南医学, 2021, 32(5): 647-650.
- [28] 刘洋, 王月兰, 宋秀梅. 水通道蛋白与肺水肿的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(11): 1139-1140.
- [29] 杨成龙, 胡志希, 刘建和, 等. 《慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医结合诊疗专家共识》解读[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 363-367.
- [30] 马琰岩, 张萌, 马淑骅, 等. 补气中药治疗心衰新机制的研究: 调节心肌能量代谢[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(22): 3210-3212.
- [31] 李岩, 武乾, 林谦. 补气药党参黄芪对慢性心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7): 597-598.
- [32] WU ZL, REN H, LAI WY, et al. Sclederma of Poria Cocos exerts its diuretic effect via suppression of renal aquaporin-2 expression in rats with chronic heart failure[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 563-571.
- [33] 陈瑶. 丹参调节 AQP1 效应与其改善微循环障碍(水瘀)的关系研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- [34] 史佩玉, 林樾, 陈国铭, 等. 基于网络药理学的葶苈子潜在作用机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(20): 2823-2828.
- [35] 赵容顺, 单浩洪, 吴伟鸿. 血必净对急性肺损伤兔模型中 NF- κ B 信号通路的影响及其临床意义[J]. 中国医药导报, 2012, 9(30): 19-20.
- [36] 曾莉, 程玲, 居海宁, 等. 葶苈大枣泻肺汤治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(6): 11-14.
- [37] 李小球, 耿小茵, 王沙燕, 等. 苓桂术甘汤治疗充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(4): 220-222.
- [38] 丁薇, 汪文来, 何湛湛, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨苓桂术甘汤对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的抗炎保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 14-21.
- [39] 赵志强, 毛静远, 王贤良, 等. 中医药在慢性心力衰竭治疗中的应用及评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(12): 1701-1704.
- [40] 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.
- [41] 苏子珊, 刘佳欣, 张文凤, 等. 急性肺损伤肺泡液转运障碍的发生机制和中医治疗进展[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(9): 2212-2218.

(编辑: 孙俊俊 收稿日期: 2023-08-15)