

补肾活血方治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗的疗效观察

孙雨晨¹, 张艳^{2*}, 尹文浩¹, 赵庶君¹, 张牧晨¹, 刘国华¹, 王雅琴¹, 赵一霖¹

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] 目的:探讨补肾活血方对慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者心脏功能、炎症反应及生活质量的影响。方法:选取符合纳入标准的患者78例随机分为观察组、对照组,各39例,两组患者均依据指南进行心力衰竭利尿剂抵抗规范化治疗,观察组在此基础上加用中药补肾活血方,对比两组治疗前后心脏功能指标、症状疗效总有效率、运动耐力、尿量、体质量、生活质量、炎症因子水平。结果:治疗前两组患者在24 h尿量、体质量、6 min步行试验(6MWT)、明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)、N-末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、血清白细胞介素-6(IL-6)、血清白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)方面对比差异无统计学意义。治疗后与对照组比较,观察组患者在中医证候有效率、美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级治疗有效率更优($P<0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组患者体质量、MLHFQ、IL-6、TNF- α 、NT-proBNP水平均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),观察组相较于对照组改善更明显($P<0.05$, $P<0.01$)。与本组治疗前比较,两组患者治疗后24 h尿量、6MWT、LVEF、SV、IL-4均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后与对照组比较,观察组患者治疗后改善更明显($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:补肾活血方联合规范化治疗能改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者的临床症状,改善利尿剂抵抗及心脏功能,且安全性良好。

[关键词] 慢性心力衰竭;利尿剂抵抗;补肾活血方;炎症因子

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R287;R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)21-0123-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241124

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240407.1049.002>

[网络出版日期] 2024-04-09 13:01:55

Therapeutic Effect of Bushen Huoxue Prescription on Diuretic Resistance in Chronic Heart Failure

SUN Yuchen¹, ZHANG Yan^{2*}, YIN Wenhao¹, ZHAO Shujun¹, ZHANG Muchen¹, LIU Guohua¹,
WANG Yaqin¹, ZHAO Yilin¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Bushen Huoxue prescription on the cardiac function, inflammation, and quality of life of the patients with chronic heart failure resistant to diuretics. **Method:** A total of 78 patients who met the inclusion criteria were randomized into observation and control groups (39 cases). Both groups received standardized treatment for diuretic resistance in accordance with the guidelines. In addition, the observation group received Bushen Huoxue prescription. The cardiac function indicators, total response rate regarding symptom alleviation, exercise endurance, urine volume, body mass, quality of life, and levels of inflammatory cytokines were compared between the two groups before and after treatment. **Result:** Before treatment, the two groups of patients showed no significant differences in terms of 24 h urine volume, body mass, 6 minute walk test (6MWT), Minnesota Living with Heart Failure

[收稿日期] 2024-02-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774157,82174241);全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2022-304)

[第一作者] 孙雨晨,博士,从事中西医结合心血管研究,E-mail:545424657@qq.com

[通信作者] *张艳,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合心血管研究,E-mail:yanzhang1016@126.com

Questionnaire (MLHFQ) score, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level, left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), and serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). After treatment, the observation group outperformed the control group in terms of the response rates regarding traditional Chinese medicine symptom scores and New York Heart Association (NYHA) grading of cardiac function ($P<0.05$). After treatment, the body mass, MLHFQ score, and IL-6, TNF- α , and NT-proBNP levels decreased in both groups ($P<0.05$, $P<0.01$), and the observation group showed more significant decreases than the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). Both groups showed increases in 24-h urine volume, 6MWT, LVEF, SV, and IL-4 after treatment ($P<0.05$, $P<0.01$), and the observation group showed more significant increases than the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** The combination of Bushen Huoxue prescription with standardized treatment is effective in ameliorating the clinical symptoms of the patients with chronic heart failure resistant to diuretics. Moreover, it alleviates diuretic resistance and improves the cardiac function without causing obvious adverse reactions.

[Keywords] chronic heart failure; diuretic resistance; Bushen Huoxue prescription; inflammatory cytokines

慢性心力衰竭(简称慢性心衰),是多种原因导致心脏结构或功能异常,使心室收缩舒张能力受损,表现出呼吸困难、乏力及水液潴留等症状的复杂临床综合征^[1]。研究证实,炎症反应同慢性心衰在发病机制、发展过程、病情预后等方面密切相关,许多炎症因子参与了慢性心衰的病理生理机制^[2]。利尿剂抵抗(DR)被定义为对利尿剂的敏感性受损,导致尿钠排泄减少和利尿不足,限制了机体达到正常血容量的可能性^[3]。在容量负荷的情况下,钠和水的慢性潴留会进一步加剧血管内容量,引起过量的血管外液体积聚。利尿剂作为慢性心衰治疗的基石之一,可以增加肾脏对钠和水的输出。利尿效率决定了患者的预后^[4-5],一般而言,利尿效率患者预后较差,而使用高剂量袢利尿剂的患者预后最差。利尿剂抵抗同慢性心衰总病死率、猝死和泵衰竭导致的死亡独立相关^[6],解决利尿剂抵抗的重要性不言而喻,然而目前对于慢性心衰患者出现利尿剂抵抗缺乏有效的治疗方法。慢性心衰利尿剂抵抗者多有严重的水钠潴留,当属中医学“水肿”范畴,多见阳虚水泛、瘀血内停之证,故在治疗上以“益气活血,温阳利水”为则^[7]。张艳教授总结慢性心衰诊疗多年临床经验^[8-10],化裁四君子汤拟定补肾活血方,心肾同调,补气温阳,活血利水。本研究旨在前期研究基础^[11-13]上对补肾活血方应用进行进一步探索,通过观察慢性心衰利尿剂抵抗患者应用补肾活血方治疗前后的比较,探讨其临床疗效及安全性并做出评价。

1 资料

1.1 临床资料 选取辽宁中医药大学附属医院专

家门诊2022年6月至2023年12月就诊的慢性心衰利尿剂抵抗患者78例,以随机数字表法随机分为观察组和对照组,各39例。本研究经辽宁中医药大学附属医院伦理委员会批准[批号Y2023107CS(KT)-107-01]。研究流程见图1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 慢性心衰参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[1]制定。①在原有慢性心脏病的基础上,逐渐出现肺瘀血、体循环瘀血及外周水肿。具体表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留,查体可见颈静脉充盈,双肺湿啰音;②射血分数降低的心衰(HFrEF),左室射血分数(LVEF) $<40\%$;射血分数轻度降低的心衰(HFmrEF),LVEF $40\%\sim 49\%$;射血分数保留的心衰(HFpEF),LVEF $\geq 50\%$;③血浆N-末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)升高;④以下至少符合1项:左心室肥厚和(或)左心房扩大;心脏舒张功能异常。

心功能分级:参照美国纽约心脏病协会(NYHA)标准。Ⅰ级,一般活动不受限制,日常活动不会引起心脏病患者出现心衰症状;Ⅱ级,体力活动受到轻度限制,休息时无自觉症状,一般活动可产生心衰症状;Ⅲ级,体力活动受到明显限制,低于一般活动即可产生心衰症状;Ⅳ级,任何体力活动皆不能从事,休息状态下就可出现心衰症状,活动后加重。

利尿剂抵抗:每日静脉呋塞米剂量 ≥ 80 mg或其他足剂量的袢利尿剂,但仍未达到合适的尿量($0.5\sim 1.0\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)^[14]。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指

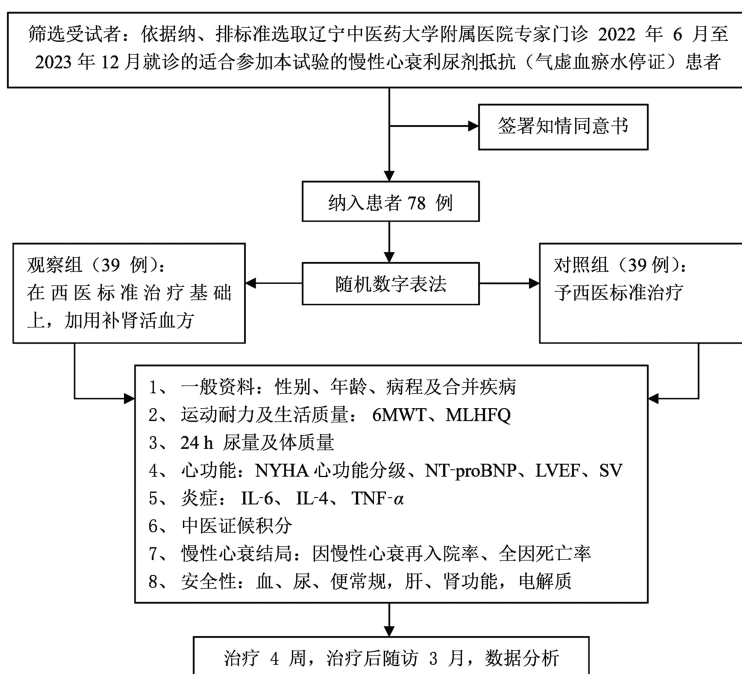


图1 研究流程

Fig. 1 Research process

导原则(试行)》^[15]中相关标准拟定气虚血瘀水停证的辨证标准,主证为心悸气喘或不得卧,倦怠乏力,面肢浮肿。次证为胸胁作痛,胸闷自汗,畏寒肢冷,唇甲青紫,尿少腹胀,或伴胸水、腹水。舌脉为舌暗淡或暗红、苔白滑,脉细促或结代。以上主证具备2项,同时次证兼具1项,结合舌脉可明确辨证。

1.3 纳入标准 ①同时符合上述中西医辨证标准;②心功能Ⅱ~Ⅲ级;③NT-proBNP>450 ng·L⁻¹;④年龄18~80岁,性别不限;⑤LVEF在30%~50%。所有患者均知晓本试验内容,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①妊娠期或哺乳期的妇女;②患有明显血流动力学改变的疾病;合并急性冠脉综合征者;患有严重内分泌、肝、肾原发疾病者;严重感染者;合并自身免疫性疾病者;合并恶性肿瘤者;③高血压未经控制者;④精神、情志异常不能配合试验者;⑤近1月参加其他临床试验者;⑥对本试验用药成分过敏者等。

1.5 剔除、脱落及中止标准 ①受试者主动退出;②依从性差,未按要求服药者;③试验期间服用与试验药物成分相近药物者;④试验过程中发生严重不良事件者;⑤受试者试验过程中并发其他严重疾病,不适宜继续应用本方法治疗者;⑥受试者失访。

2 方法

2.1 干预方法 一般治疗,包括控制原发性疾病、限制钠摄入以及适当运动等。两组患者均依据指

南^[1]用药规范化治疗,赖诺普利片(阿斯利康贸易有限公司,国药准字J20150046,规格5 mg/片)5 mg,每日1次(qd);比索洛尔片(德国Merck KgaA公司,批号H20160674,规格5 mg/片)10 mg,qd;螺内酯片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31021273,规格20 mg/片)20 mg,qd;达格列净片(英国AstraZeneca Pharmaceuticals LP公司,国药准字HJ20170118,规格10 mg/片)10 mg,qd;托拉塞米片(南京正科医药股份有限公司,国药准字H20052494,规格10 mg/片)10 mg,qd为起始剂量,若利尿效果不佳可加倍剂量方式追加药量,每日最大剂量不超过200 mg。合并糖尿病、高血压、高血脂者予对症治疗。观察组在常规治疗的基础上,加用补肾活血方,方药组成:黄芪30 g、人参15 g、制附子8 g、桂枝10 g、白芍15 g、葶苈子12 g、茯苓15 g、丹参20 g、红花15 g、菟丝子15 g、黄精15 g(上述中药饮片由辽宁中医药大学附属医院中药房提供,并经该院药剂科李亚秋主任中药师鉴定合格后由本院煎药室制备)。每日1剂,早晚各100 mL分服。连续治疗4周。治疗结束后随访3月。

2.2 观察指标 ①6 min步行试验(6MWT)、明尼苏达生活质量量表(MLHFQ)。②24 h尿量及体质量。③心功能:NYHA心功能分级;抽取静脉血检测患者血清NT-proBNP(上海烜雅生物科技有限公司,货号XY2685A2)变化;超声心动检测患者

LVEF、每搏输出量(SV)。^④炎症:免疫化学发光法检测血清白细胞介素-6(IL-6,杭州联科生物技术股份有限公司,货号70-EK106)、血清白细胞介素-4(IL-4,上海富雨生物科技有限公司,货号FY-03181H2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,杭州联科生物技术股份有限公司,货号70-EK182-24)水平。^⑤症状疗效评价^[15]:取主证心悸、气喘、疲倦乏力、面肢浮肿,标准依据无、轻、中、重不同程度依次赋予0、2、4、6分;次证胸痛、胸闷、自汗、畏寒肢冷、唇甲青紫、尿少、伴胸水或腹水,标准依据无、轻、中、重不同程度依次赋予0、1、2、3分,统计患者中医证候积分从而判断其临床疗效。^⑥慢性心衰结局:因慢性心衰再入院率、全因死亡率。^⑦安全性:血、尿、便常规,肝、肾功能,电解质。

2.3 疗效评价 ①依据NYHA心功能分级:显效,心功能提高 ≥ 2 级,和(或)达到1级心功能;有效,心

功能进步1级;无效,心功能无明显变化;恶化,心功能恶化 ≥ 1 级。②依据中医证候积分:显效,主证、次证几乎消失,积分下降 $\geq 70\%$,每日出量在1 500 mL以上;有效,30% $\leq$ 积分减少 $< 70\%$,每日出量在500~1 500 mL;无效,积分减少 $< 30\%$,每日出量在500 mL以下;恶化,试验结束之后,积分高于试验前,每日出量小于治疗前。有效率=(显效+有效)/总人数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法 采用SPSS 23.0进行分析。计量资料用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用 χ^2 检验;等级资料用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基线资料比较 本次试验实际完成72例符合条件的受试者,试验过程中,观察组脱落1例,对照组脱落5例。治疗前,两组患者基线资料对比差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	例数	性别(男/女) /例	年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	病程($\bar{x} \pm s$) /年	合并疾病(高血压/2型糖尿病/高脂血症)/例	NYHA心功能分级(Ⅱ/Ⅲ级)/例
观察组	38	23/15	56.68 $\pm$ 10.86	3.59 $\pm$ 1.79	16/11/15	24/14
对照组	34	20/14	57.00 $\pm$ 11.01	3.48 $\pm$ 1.86	14/12/13	21/13

3.2 两组患者运动耐力及生活质量比较 治疗前两组患者6MWT、MLHFQ差异无统计学意义。治疗后两组患者MLHFQ均较治疗前显著降低,6MWT均显著升高($P < 0.01$)。治疗后观察组相较于对照组改善更显著($P < 0.01$)。见表2。

表2 两组患者运动耐力及生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of exercise endurance and quality of life between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	6MWT/m	MLHFQ/分
观察组	38	治疗前	286.18 $\pm$ 63.24	71.71 $\pm$ 14.90
		治疗后	408.29 $\pm$ 83.26 ^{2,4)}	43.03 $\pm$ 13.03 ^{2,4)}
对照组	34	治疗前	300.44 $\pm$ 72.42	70.59 $\pm$ 14.08
		治疗后	355.59 $\pm$ 82.78 ²⁾	52.06 $\pm$ 12.19 ²⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表3-表8同)

3.3 两组患者24 h尿量、体质量比较 治疗前两组患者24 h尿量、体质量差异无统计学意义。与本组治疗前比较观察组患者24 h尿量显著增加、体质量治疗后显著降低($P < 0.01$),对照组患者24 h尿量显著增加($P < 0.01$),体质量较治疗前明显降低($P < 0.05$)。组间对比,观察组患者治疗后24 h尿量、体

质量均较对照组改善更显著($P < 0.01$)。见表3。

表3 两组患者24 h尿量、体质量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of 24 hour urine volume and body weight between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	24 h尿量/mL	体质量/kg
观察组	38	治疗前	694.87 $\pm$ 48.90	68.39 $\pm$ 9.13
		治疗后	1 938.16 $\pm$ 336.84 ^{2,4)}	59.24 $\pm$ 8.98 ^{2,4)}
对照组	34	治疗前	701.62 $\pm$ 33.16	68.88 $\pm$ 14.20
		治疗后	1 393.82 $\pm$ 169.94 ²⁾	64.82 $\pm$ 13.45 ¹⁾

3.4 两组患者NT-proBNP及心功能比较 治疗前两组患者NT-proBNP、LVEF、SV差异无统计学意义。治疗后两组患者NT-proBNP均显著改善($P < 0.01$),观察组相较于对照组改善程度更显著($P < 0.01$)。两组患者治疗后LVEF、SV均较治疗前有所改善($P < 0.05$),治疗后同对照组比较,观察组改善程度更好($P < 0.05$)。见表4。

3.5 两组患者血清炎症因子比较 治疗前两组患者IL-6、IL-4、TNF- α 差异无统计学意义。治疗后两组IL-6、TNF- α 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),IL-4水平均较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组疗效优于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组患者NT-proBNP及心功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of NT-proBNP and cardiac function between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	NT-proBNP /ng·L ⁻¹	LVEF/%	SV/mL
观察组	38	治疗前	1 767.03±620.11	35.53±5.11	44.47±4.62
		治疗后	756.97±500.33 ^{2,4)}	42.08±5.85 ^{1,3)}	52.32±6.05 ^{1,3)}
对照组	34	治疗前	1 796.12±664.01	35.74±4.79	44.29±4.21
		治疗后	1 180.56±749.81 ²⁾	38.85±5.94 ¹⁾	49.35±4.94 ¹⁾

表5 两组患者炎症因子比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory factors between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-4/ng·L ⁻¹	TNF-α/μg·L ⁻¹
观察组	38	治疗前	24.55±5.54	83.45±9.63	87.11±9.13
		治疗后	15.08±6.40 ^{1,3)}	101.11±12.85 ^{1,3)}	65.92±10.44 ^{1,3)}
对照组	34	治疗前	25.82±3.71	84.12±8.92	86.44±9.33
		治疗后	17.97±4.03 ¹⁾	94.03±10.89 ¹⁾	71.29±7.93 ¹⁾

3.6 两组患者结局指标比较 观察组各时间再入院率均低于对照组,差异无统计学意义。见表6。

表6 两组患者心力衰竭结局指标比较

Table 6 Comparison of prognostic indicators in heart failure between two groups 例(%)

组别	例数	30 d内再住院	60 d内再住院	90 d内再住院	全因死亡
观察组	38	0(0.00)	1(2.63)	2(5.26)	0(0.00)
对照组	34	2(5.88)	3(8.82)	2(5.88)	0(0.00)

3.7 两组患者疗效比较 治疗后观察组中医证候有效率($Z=-2.441, P<0.05$)、NYHA心功能分级有效率($Z=-2.177, P<0.05$)均高于对照组。见表7、表8。

表7 两组患者中医证候积分有效率比较

Table 7 Comparison of effectiveness of traditional Chinese medicine syndrome score between two groups

组别	例数	中医证候积分				有效率/%
		显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	
观察组	38	14	21	3	0	92.11 ³⁾
对照组	34	6	19	8	1	73.53

表8 两组患者NYHA心功能分级有效率比较

Table 8 Comparison of effectiveness of NYHA cardiac function grading between two groups

组别	例数	NYHA心功能分级				有效率/%
		显效/例	有效/例	无效/例	加重/例	
观察组	38	12	21	5	0	86.84 ³⁾
对照组	34	4	22	8	0	76.47

3.8 安全性评价 试验过程中两组均未出现不良反应与不良事件,安全性检查指标均未见明显异常。

4 讨论

对于慢性心衰患者的治疗,尤其合并液体潴留的中重度患者,利尿剂是唯一能够充分有效控制心衰患者液体潴留的药物。而利尿剂抵抗的发生,不仅影响了治疗效果,更危及患者的生命安全。中医认为慢性心衰伴利尿剂抵抗的患者一般以阳虚水泛、瘀血内停证多见。气虚是慢性心衰发病重要的病理基础,决定了慢性心衰的发展趋势;血瘀乃中心病理环节^[16]。“百病必有瘀”,瘀血是慢性心衰的发病过程中的关键病理产物之一,有着重要影响,“血不利则为水”,血行不畅引发机体水液代谢异常。肾虚血瘀为慢性心衰之本^[17]。肾中所藏精气乃人体生命之基本物质,五脏盛衰,机能强弱,皆与肾中精气充盛与否息息相关。肾精足,精气化血则心血得充、脉道得养。肾之阴阳为五脏阴阳之根本,心阳根于命门之火,肾阳的蒸动可助心调控血脉运行,若肾阳虚惫不能上腾于心,令心失温煦,则心阳不振,无力鼓动气血,血行迟缓成瘀。故在治疗时当补肾益心,温阳活血利水。补肾活血方以黄芪、人参、菟丝子共为君药,黄芪、人参补气以行血布津;菟丝子味辛甘,可补肾益精,行气利水,通经除瘀;三药共补肾益心,活血利水。三七活血不伤正,治血脉瘀阻之效甚佳;丹参辛散苦降,能活血养血、清心凉血,用于血瘀诸证;龟板胶补心肾,滋阴血,三药共为臣。佐黄精、红花,黄精味甘,补脾益肾,先后天同调,可治诸虚;红花入心经血分,行脏腑经络之血,散周身之瘀;以益母草为使药,善治血病,有活血祛瘀,利尿消肿之功,属行、散之剂,可增补肾化瘀利水之效。《周慎斋遗书·阴阳脏腑》云:“欲补心者须实肾”,补肾以培本扶元,令心肾既济,助心复主血脉之用,此为治本;活血以通脉,气行血利水布,意在治标,标本兼顾、通补并用。

补肾活血方治疗慢性心衰利尿剂抵抗的机制仍处于研究阶段,课题组前期研究^[11,18]证实补肾活血方可以通过调节精氨酸加压素(AVP)系统调控肾脏中水通道蛋白(AQP)的表达从而影响水液代谢。AQPs可以通过AVP/AQP2的异常调控参与心衰水潴留恶化的进程^[19]。集合管是肾脏调节体内水盐平衡的重要肾小管段。AVP通过精氨酸加压素受体2(V2R)增加下游AQP2和AQP3表达以使集合管细胞的渗透水通透性增高。AQP2是AVP调节集合管水通透性的主要靶点,在慢性心衰中由于有效

循环血量的减少刺激垂体后叶分泌AVP。然后,AVP循环至集合管中主细胞基底外侧膜上的V2R结合,并通过与异源三聚体G蛋白偶联启动细胞内信号转导^[20]。V2R介导腺苷酸环化酶/蛋白激酶A(cAMP/PKA)信号通路磷酸化AQP2。诱导c-Jun/c-Fos转录因子结合,使得磷酸化的AQP2从细胞质易位到顶端膜,使细胞具有透水性并导致水重吸收^[21]。AVP可以通过长时和短时两种途径调控肾脏中AQP2的表达。如上所述,AVP的短时作用是通过AQP2从胞内囊泡易位到顶膜来发挥的。而当AVP水平在24 h或更长时间内增加时,集合管水渗透性会表现出长期适应,导致集合管中每个细胞的AQP2丰度增加,使尿液浓缩,即AVP的长期调节是通过诱导的集合管细胞中AQP2蛋白总丰度增加来实现的。AQP3和AQP4组成的位于肾脏集合管中的基底外侧水通道,则是通过AQP2重吸收的水的出口途径。目前课题组已证实补肾活血方可通过影响小鼠体内AQP2的表达改善其水液代谢,但该结论是否适用于补肾活血方对人体水液代谢的机制调节目前尚缺乏足够的临床试验作为证据支持,这也将作为课题组进一步研究的主要方向之一。本次临床研究是在前期的理论及实验研究基础上对补肾活血方的进一步探索。研究结果显示,联合应用补肾活血方可有效改善患者临床症状,增加24 h尿量、心搏量,降低体质量等。采用NYHA心功能分级^[22]、6MWT^[23]、MLHFQ^[24]对补肾活血方从症状疗效、运动耐力及生活质量评价上分别进行评定,结果显示联合应用补肾活血方治疗的患者心功能改善明显,患者运动耐量提高,生活质量改善,且优于应用常规治疗的患者。

血浆NT-proBNP是慢性心衰患者心血管风险的有力生物标志物^[25],具有极高的诊断价值。相较于BNP,NT-proBNP有着更长的半衰期,更易检测,可信度更高。且NT-proBNP在体外室温稳定性好,检测准确度高,患者体内变异性更低^[26]。结果显示,补肾活血方可显著降低患者NT-proBNP水平,对慢性心衰确有疗效,且优于常规西药治疗。心肌纤维化是慢性心衰的主要病理变化,也是引发心室重构的主要原因,可导致心肌顺应性下降、心脏舒缩功能受损,最终因长期的容积或压力过负荷而导致心力衰竭^[27]。大量研究证实,炎症反应和纤维化关联密切,二者可以相互促进^[28-29]。机体炎症反应细胞因子分为两种类型,一种是抗炎性细胞因子,一种是促炎性细胞因子,促炎细胞因子在慢性心衰

的发病机制及其预后中起重要作用^[30-34]。IL-4是抗炎性细胞因子,IL-6、TNF- α 是促炎性细胞因子。两种炎症细胞因子的平衡得到有效调节,能够改善心室重构,抑制心肌细胞肥大,有效治疗慢性心衰^[35-36]。本次研究中,相较治疗前观察组患者IL-4水平升高,IL-6、TNF- α 水平下降,且优于对照组,说明应用补肾活血方治疗慢性心衰可有效减轻患者的炎症反应,抑制患者心肌纤维化,从而改善其心脏的结构与功能。

综上所述,本课题组认为补肾活血方联合标准化治疗对慢性心衰利尿剂抵抗患者疗效确切,且具有良好的安全性,对于本病的临床诊疗具有一定的参考价值。受限于样本量偏小,本次研究亦有不足,但基于本次的研究结果,后续可以通过扩大样本量、延长随访周期、联合多中心数据评价等方法进一步研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 王华,梁延春.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] BOZKURT B, MANN D L, DESWAL A. Biomarkers of inflammation in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(4):331-41.
- [3] ELLISON D H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure [J]. Cardiology, 2001, 96: 132-143.
- [4] GOMES D S F, CALCA R, RITA M A, et al. Diuretic-resistant heart failure and the role of ultrafiltration: A proposed protocol [J]. Rev Port Cardiol, 2023, 42(9):797-803.
- [5] BLÁZQUEZ-BERMEJO Z, FARRÉ N, CARAVACA P P, et al. Dose of furosemide before admission predicts diuretic efficiency and long-term prognosis in acute heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(1):656-666.
- [6] NEUBERG G W, MILLER A B, O'CONNOR C M, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure [J]. Am Heart J, 2002, 144(1):31-38.
- [7] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [8] 杨硕,张艳,孔繁达,等.参草通脉颗粒对大鼠慢性心力衰竭心室重构的影响[J].中华中医药学刊,2021,39(01):33-35.
- [9] 刘悦.参草通脉颗粒干预慢性心力衰竭大鼠效应机制的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.

- [10] 张伟. 基于 Wnt/ β -caten 通路探讨补肾活血复方治疗心梗后心肌纤维化的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [11] 孔繁达, 张艳, 朱爱松, 等. 补肾活血方对慢性心力衰竭大鼠心功能及肾组织水通道蛋白 2 的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(6): 522-526.
- [12] 孔繁达, 张艳, 朱爱松, 等. 基于“肾藏精起亟”理论观察补肾活血中药对慢性心力衰竭大鼠骨桥蛋白影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5373-5376.
- [13] 孙增玉, 张秋梅, 张伟, 等. 补肾活血复方干预 klotho 蛋白对大鼠慢性心力衰竭心室重构的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2074-2076, 2308.
- [14] 崔炜. 心力衰竭患者利尿剂抵抗的处理策略[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(1): 1-3.
- [15] 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: 7-84.
- [16] 王雅琴, 张艳, 张伟. 冠心舒通胶囊治疗心血瘀阻型冠心病心力衰竭的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 153-159.
- [17] 李洁, 安佰海, 宋业琳. 补肾活血法治疗慢性心力衰竭探析[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9): 2008-2009.
- [18] 许瑞, 张艳, 何佳, 等. 补肾活血方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心室重构及心肌和结肠组织 AQP4 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 81-87.
- [19] 屈培荣, 胡骏, 刘兰椿等. 基于“心肾相关”探讨水通道蛋白在心衰中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 216-223.
- [20] LOLAIT S J, O'CARROLL A M, MCBRIDE O W, et al. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus [J]. *Nature*, 1992, 357(6376): 336-339.
- [21] KAKESHITA K, KOIKE T, IMAMURA T, et al. Impact of urine cyclic AMP relative to plasma arginine vasopressin on response to tolvaptan in patients with chronic kidney disease and heart failure [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2023, 27(5): 427-434.
- [22] HEIDENREICH P A, FONAROW G C, BREATHETT K, et al. 2020 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2020, 13(11): e000099.
- [23] MANITO N. New 2021 ESC/HFA heart failure guidelines. A practical comprehensive approach [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022, 75(7): 548-551.
- [24] CHEN X, XIN Y, HU W, et al. Quality of life and outcomes in heart failure patients with ejection fractions in different ranges [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218983.
- [25] HENDRICKS S, DYKUN I, BALCER B, et al. Higher BNP/NT-proBNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: A Meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5): 3198-3209.
- [26] STANCIU A E, HURDUC A E, STANCIU M M. Effects of thyroid hormone withdrawal on natriuretic peptides during radioactive iodine therapy in female patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76(8): 626-631.
- [27] LI L, ZHAO Q. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 490-506.
- [28] VAN L S, TSCHÖPE C. Inflammation cause or consequence of heart failure or both? [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(4): 251-265.
- [29] FU J, LI L, CHEN L, et al. PGE2 protects against heart failure through inhibiting TGF- β_1 synthesis in cardiomyocytes and crosstalk between TGF- β_1 and GRK2 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 172: 63-77.
- [30] GHIONZOLI N, GENTILE F, DEL FRANCO A M, et al. Current and emerging drug targets in heart failure treatment [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1119-1136.
- [31] TURNER M D, NEDJAI B, HURST T, et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(11): 2563-2582.
- [32] UELAND T, GULLESTAD L, NYMO S H, et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 443: 71-77.
- [33] DONG X, JIANG J, LIN Z, et al. Nuanxinkang protects against ischemia/reperfusion-induced heart failure through regulating IKK β /I κ B α /NF- κ B-mediated macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154093.
- [34] 董新禹, 邹国良, 韩宇博, 等. 加味参芪益心方对射血分数保留型心力衰竭伴胰岛素抵抗患者心血管危险因素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 104-111.
- [35] BOLTON A E. Biologic effects and basic science of a novel immune-modulation therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(11A): 24C-29C.
- [36] WU Q, YAO Q, HU T, et al. Dapagliflozin protects against chronic heart failure in mice by inhibiting macrophage-mediated inflammation, independent of SGLT2 [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(12): 101334.

[责任编辑 张丰丰]