

芪参益气滴丸联合比索洛尔对糖尿病合并左心室射血分数保留性心力衰竭患者氧化应激及心脏重构的影响研究

——附 60 例临床资料

侯建伟 杨 静

(西安医学院第二附属医院, 陕西西安 710038)

摘 要 目的:观察芪参益气滴丸联合比索洛尔对糖尿病合并左心室射血分数保留性心力衰竭(HF-PEF)患者氧化应激及心脏重构的影响。方法:将120例患者按照随机数字表分为治疗组和对照组各60例。2组均给予常规基础治疗。对照组给予比索洛尔,治疗组给予芪参益气滴丸联合比索洛尔治疗,疗程12周。记录2组治疗前后中医症候积分、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MAD)和心功能指标[超声心动图、血浆N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)]的变化,并比较2组临床疗效。结果:治疗组临床总有效率91.67%,明显高于对照组的75.00% ($P<0.05$);2组均较治疗前显著降低中医症候积分、FBG及HbA1c ($P<0.05$),且治疗组较对照组显著降低中医症候积分 ($P<0.05$);2组均能显著升高血清SOD、GSH-Px水平及降低MAD水平 ($P<0.05$),且治疗组优于对照组 ($P<0.05$)。2组均能显著升高二尖瓣舒张早期血流峰速和舒张晚期血流峰速比值及降低血浆NT-proBNP水平 ($P<0.05$),且治疗组优于对照组 ($P<0.05$)。结论:芪参益气滴丸联合比索洛尔可显著改善糖尿病合并HF-PEF患者临床症状,改善左心室舒张功能,其机制可能与其抑制氧化应激、改善心脏重构有关。

关键词 芪参益气滴丸;比索洛尔;糖尿病;心力衰竭;氧化应激;心脏重构;盐酸二甲双胍

中图分类号 R587.105 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 10-0026-03

基金项目 陕西省科技厅课题(2018SF-114)

糖尿病是心力衰竭发生最常见的独立危险因素之一,其心力衰竭发生风险是非糖尿病患者的2~3倍^[1]。左心室射血分数保留性心力衰竭(HF-PEF)是心力衰竭的一种特殊类型,亦称为舒张性心力衰竭,其预后较差,病死率与左心室射血分数降低性心力衰竭(HF-REF)基本相同^[2]。目前,针对HF-PEF治疗仍以西医对症治疗为主,现代循证医学虽能改善患者部分临床症状,但综合疗效仍不甚满意,患者生活质量并未得到显著提高。中西医结合治疗模式整合了西医循证医学与中医辨证施治的优势,可通过多环节、多靶点途径发挥心脏保护功效,进而显著改善患者预后,因而愈来愈受临床医师的青睐。基于此,本研究在常规西药比索洛尔基础上,观察应用复方中药制剂“芪参益气滴丸”治疗糖尿病合并HF-PEF患者的临床疗效及对氧化应激和心脏重构的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年4月至2018年4月间西安医学院第二附属医院收治的120例糖尿病合并HF-PEF患者为研究对象,按照随机数字表分为治疗组和对照组。治疗组60例:男38例,女22例;年龄54~72岁,平均年龄(61.40 ± 6.21)岁;糖尿病病程3~12年,平均病程(7.39 ± 3.54)年。对照组60例:男36例,女24例;年龄55~74岁,平均年龄(62.21 ± 7.13)岁;糖尿病病程4~13年,平均病程(7.58 ± 3.40)年。2组性别、年龄、病程等一般资料比较无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 2型糖尿病诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[3]中相关标准。HF-PEF诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南

2014》^[4]中相关诊断标准:具有心力衰竭的临床症状,超声心动图检查提示左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$,且伴有舒张功能不全($E/A < 1$)。

1.2.2 中医诊断标准 参照《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[5]中相关标准制定,辨证属心衰病-气虚血瘀证。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准;年龄50~75岁;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级属于II~IV级;患者签署知情同意书,并经过西安医学院第二附属医院伦理委员会批准。

1.4 排除标准 合并有糖尿病急性并发症如急性心力衰竭、心肌梗死、急性脑血管疾病者;先天性心脏病、心脏瓣膜病者;伴有严重肝、肾等脏器功能障碍者;严重的心律失常;精神障碍和认知障碍者。

2 治疗方法

2组均给予包括戒烟戒酒、合理运动、低盐低脂饮食、控制血糖血压血脂等基础治疗方案。药物治疗给予口服盐酸二甲双胍(0.5g/次,3次/d),血糖控制目标为空腹血糖(FBG) $< 6.1 \text{ mmol/L}$ 或糖化血红蛋白(HbA1c) $< 7.0\%$,若血糖控制不良则给予皮下注射胰岛素。

2.1 对照组 给予富马酸比索洛尔片(北京华素制药股份有限公司生产,国药准字H10970082),5mg/d,1次/d。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用芪参益气滴丸(天士力医药集团股份有限公司生产,国药准字Z20030139,主要组方包括黄芪、丹参、三七、降香。规格:0.5g/袋)口服,每次1袋,每日3次。

2组疗程均为12周,疗程结束后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)中医症候积分变化:采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中量化评分原则对2组患者“气虚血瘀证”相关中医症状(胸闷气喘、胸胁作痛、心悸、咳嗽、神疲乏力、面色苍白、口唇紫绀、舌质暗或有瘀斑,脉沉细或涩)进行评分,按照无、轻、中、重不同严重程度分别赋分0分、1分、2分、3分,计算中医症候总积分并进行比较。(2)记录2组治疗前后FBG、HbA1c水平并进行比较;(3)氧化应激指标:记录2组治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽

过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MAD)水平并进行比较;(4)心室重构指标:记录2组治疗前后超声心动图指标包括LVEF、左室舒张末期内径(LVEDD)、二尖瓣舒张早期血流峰速和舒张晚期血流峰速比值(E/A)及血浆N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)变化并进行比较。

3.2 疗效评定标准 临床疗效标准参照《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[5]制定。优:中医症候积分较治疗前减少 $> 90\%$,且NYHA分级恢复至I级;良:中医症候总积分较治疗前减少70%~90%,NYHA分级较治疗前提高 ≥ 2 级;尚可:中医症候总积分较治疗前减少30%~69%,NYHA分级较治疗前提高 ≥ 1 级;无效:未达到上述标准。总有效率=(优+良+尚可)例数/总治疗例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 本研究数据应用SPSS 19.0软件分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率或者构成比表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组临床疗效比较 治疗组60例,优34例,良15例,尚可6例,无效5例,总有效率91.67%;对照组60例,优27例,良13例,尚可5例,无效15例,总有效率75.00%。2组总有效率比较具有显著性差异($P < 0.05$),治疗组临床疗效明显优于对照组。

3.4.2 2组中医症候积分、血糖指标比较 2组治疗后中医症候积分、FBG、HbA1c均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗组中医症候积分明显低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

3.4.3 2组氧化应激指标比较 2组治疗后血清SOD、GSH-Px水平较治疗前显著升高($P < 0.05$),MAD水平较治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗组上述指标均优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表1 治疗组与对照组治疗前后中医症候积分、血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	中医症候积分(分)		FBG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	60	14.10 $\pm$ 5.43	4.27 $\pm$ 1.50 ^{#*}	9.74 $\pm$ 2.18	6.34 $\pm$ 1.20 [#]	8.38 $\pm$ 1.40	6.56 $\pm$ 1.13 [#]
对照组	60	14.35 $\pm$ 5.63	7.33 $\pm$ 2.70 [#]	9.81 $\pm$ 2.23	6.42 $\pm$ 1.45 [#]	8.42 $\pm$ 1.51	6.61 $\pm$ 1.15 [#]

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD (U/mL)		GSH-Px (U/mL)		MAD (nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	60	54.40 $\pm$ 12.74	96.50 $\pm$ 15.73 ^{#*}	162.40 $\pm$ 41.54	246.20 $\pm$ 58.85 ^{#*}	5.96 $\pm$ 2.12	3.20 $\pm$ 1.14 ^{#*}
对照组	60	52.95 $\pm$ 11.84	84.29 $\pm$ 13.40 [#]	158.56 $\pm$ 38.84	204.74 $\pm$ 49.50 [#]	6.10 $\pm$ 2.24	4.67 $\pm$ 1.25 [#]

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组超声心动图指标、血浆NT-proBNP水平的比较 2组治疗后E/A较治疗前显著升高($P<0.05$), NT-proBNP较治疗前显著降低($P<0.05$), 且治疗组上述指标均优于对照组($P<0.05$)。见表3。

4 讨论

流行病学研究表明,心力衰竭患者中HF-PEF比例高达50%~70%,且在合并糖尿病的患者中发生率显著增高^[7]。糖尿病发生HF-PEF的相关因素与以下有关:(1)当遭受致病因素作用后机体抗氧化-氧化系统失衡,诱发氧化应激,导致氧自由基生成过多而清除减少,不仅损伤胰岛 β 细胞,还能激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,诱发炎症反应损伤心肌细胞与心功能^[8]。(2)心脏重构:糖尿病患者高血糖、炎症反应等可导致心肌微循环障碍,心肌缺血缺氧,心肌纤维化,以致心室顺应性降低和僵硬度增加而诱发HF-PEF^[8-9]。血清SOD与GSH-Px属于抗氧化系统,是清除氧自由基的重要力量,血清MAD则是反映氧化应激与氧自由基含量的重要指标。前二者水平降低,后者含量增高则提示氧化应激的存在^[8]。血清NT-proBNP是评价心力衰竭心功能状态与心脏重构的重要指标,对评估临床疗效及预后具有重要临床意义^[9]。比索洛尔属于高选择性 β 1-肾上腺受体拮抗剂,能减慢心率,降低心肌耗氧量,改善心肌缺血;还能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,阻断神经内分泌过度激活,降低心肌僵硬度,提高心肌顺应性,改善心室舒张功能^[10]。

糖尿病可归属于中医学“消渴病”范畴,心力衰竭可归属于“胸痹”“心悸”“喘证”等范畴。消渴病日久不愈,耗气伤阴,气阴两虚,后期致阴阳俱虚,导致心阳不振,阳气虚衰,气血温煦和推动乏力,血行不畅瘀阻于脉管,心脉失于濡养而发病。本病实则为本虚标实之证,阳气虚弱为本,瘀血阻脉为标。本研究所用芪参益气滴丸主要由黄芪、丹参、三七、降香组成。方中黄芪益气升阳,利尿消肿;丹参活血通经,祛瘀止痛;三七散瘀定痛;降香祛瘀行气。现代药理研究显示,该药能调节血脂,保护血管内皮功能,改善心肌微循环,降低心肌耗氧量,具有显著的心血管保护功能^[11]。

本研究结果提示,芪参益气滴丸联合比索洛尔治疗糖尿病合并HF-PEF可显著提高临床疗效,改善临床症状,其作用机制可能与升高血清SOD、GSH-Px水平,降低血清MAD水平发挥抗氧化应激效应,升高E/A比值及降低血浆NT-proBNP改善心脏重构有关。基于本研究结果,今后研究方向拟从以下

表3 治疗组与对照组治疗前后超声心动图指标、血浆NT-proBNP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF (%)		LVEDD (mm)		E/A		NT-proBNP (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	60	58.21 $\pm$ 7.47	62.10 $\pm$ 8.75	57.29 $\pm$ 6.74	56.10 $\pm$ 6.80	0.84 $\pm$ 0.23	1.15 $\pm$ 0.28 [*]	886.95 $\pm$ 310.84	365.84 $\pm$ 112.80 [*]
对照组	60	57.45 $\pm$ 6.76	60.63 $\pm$ 9.28	58.43 $\pm$ 7.40	57.24 $\pm$ 7.65	0.83 $\pm$ 0.25	0.99 $\pm$ 0.26 [‡]	891.23 $\pm$ 345.29	495.78 $\pm$ 214.56 [‡]

注:与本组治疗前比较, [#] $P<0.05$;与对照组治疗后比较, ^{*} $P<0.05$ 。

两个方面开展:(1)由于本研究样本量偏少,且为单中心研究,可能存在选择性偏倚情况,因此今后要开展大样本、多中心的临床研究;(2) HF-PEF发病的病理生理机制有多种,本研究仅是针对氧化应激及心室重构环节进行中西医干预,今后可能要更多地针对神经内分泌激活、NF- κ B炎症信号通路等途径实施干预,从而进一步证实中成药与西药在循证医学与中医施治方面能通过多靶点取得疗效。

参考文献

- [1] 林雪,方理刚.糖尿病与心力衰竭[J].临床内科杂志,2016,33(4):227.
- [2] 柴珂,王华,杨杰孚.射血分数保留性心力衰竭的病理生理机制和治疗进展[J].中国循环杂志,2016,31(9):921.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,30(8):893.
- [4] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):3.
- [5] 毛静远,朱明军.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258.
- [6] 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,2002:198.
- [7] 刘长清,樊光辉.射血分数保留的心力衰竭合并2型糖尿病患者的临床特征分析[J].中国心血管杂志,2018,23(3):251.
- [8] 蒋春海.氧化应激与糖尿病心血管并发症[J].中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(26):12.
- [9] 宋婷婷,贾红丹,国强华,等.高血压合并射血分数保留心衰老年患者N末端脑钠肽前体水平与心脏超声改变的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1307.
- [10] 操炎庆.血塞通软胶囊联合比索洛尔治疗2型糖尿病合并左室舒张功能减退的疗效及对血液流变学、血小板参数的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(11):1185.
- [11] 王伊丽,李澜,徐赞晟,等.芪参益气滴丸在心血管系统疾病模型中的药理作用研究进展[J].天津中医药大学学报,2018,37(2):169.

第一作者:侯建伟(1978—),男,医学硕士,主治医师,研究方向为冠心病的临床研究。

通讯作者:杨静,医学硕士,主治医师。
yangjing1001@126.com

收稿日期:2019-02-27

编辑:傅如海 岐 轩