

“心衰 I 号”辅助治疗急性心肌梗死后心力衰竭 30 例临床研究

王令谨¹ 何安霞¹ 李 婕¹ 徐 天¹ 韩 捷¹ 湛武逸² 陈建东¹

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029; 2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏南京 210023)

摘 要 目的:观察在常规西药治疗基础上加用中药汤剂“心衰 I 号”对急性心肌梗死(AMI)后心功能不全气阴两虚、痰瘀痹阻证患者临床症状、心脏超声指标等的影响,并探索其可能的作用机制。方法:将60例急性心肌梗死后心功能不全气阴两虚、痰瘀痹阻证患者按区组分组方法随机分为治疗组与对照组,每组30例。对照组予常规西药抗血小板、调脂等治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂“心衰 I 号”口服,2组均治疗8周后观察疗效。比较2组患者治疗前后中医证候积分、心脏超声指标以及血清微小核糖核酸(miR)-133a、转化生长因子(TGF)- β 1、结缔组织生长因子(CTGF)水平变化情况,治疗后评价2组患者中医证候疗效,观察治疗期间与治疗药物相关的不良反应发生情况。结果:治疗后2组患者气短、乏力、心悸等各项中医证候积分和总分均明显低于本组治疗前($P<0.01$),治疗组患者各单项积分和总分治疗前后差值与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组对患者中医证候的改善明显优于对照组。心脏超声指标检测结果显示,治疗后治疗组患者左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)均明显低于治疗前($P<0.01$),对照组患者LVIDs明显低于治疗前($P<0.05$),2组患者每搏输出量(SV)、左室短轴缩短率(FS)、左室射血分数(LVEF)均明显高于本组治疗前($P<0.05$, $P<0.01$);治疗组患者LVIDs、SV、FS、LVEF治疗前后差值与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组对上述指标的改善明显优于对照组。治疗后治疗组患者血清miR-133a、TGF- β 1、CTGF水平均明显低于治疗前($P<0.05$, $P<0.01$),对照组患者miR-133a表达明显低于治疗前($P<0.05$);治疗组患者上述指标治疗前后差值与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗组对上述指标的改善明显优于对照组。治疗后治疗组中医证候总有效率为96.67%,明显高于对照组的90.00%($P<0.05$)。2组患者治疗前后血常规、尿常规、粪常规、肝肾功能等指标均未出现明显异常,治疗过程中均未发生严重的皮肤黏膜淤青、黑便、肌痛、恶心呕吐等不良事件。结论:在常规西药治疗的基础上加用中药汤剂“心衰 I 号”能有效改善AMI后心功能不全患者的中医证候,有效减轻临床症状,改善心脏超声各项指标,考虑其作用机制可能与调节血清miR-133a/TGF- β 1/CTGF信号通路,改善心肌纤维化,减轻心室重构有关,且药物安全性高,值得进一步研究。

关键词 急性心肌梗死;心力衰竭;心衰 I 号;心脏超声指标;miR-133a/TGF- β 1/CTGF通路;心室重构;心肌纤维化

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81973763);江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020007)

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是心血管系统疾病中最凶险的疾病,具有很高的死亡率。急性心肌梗死后心力衰竭的发生率呈上升趋势,ST段抬高型心肌梗死患者在心肌梗死后7d内心力衰竭的发生率为19.3%。心脏重构是急性心肌梗死后心力衰竭发生的基本病理过程,主要包括心肌纤维化、心肌细胞肥大、心肌细胞凋亡、心肌细胞表型改变等^[1]。如果早期发现并使用药物干预,对于改善心肌梗死的预后至关重要。在治疗方面,现代医学主要使用“金三角”方案或新四联疗法(β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、钠-葡萄糖协同转运

蛋白2抑制剂)等进行干预,但是受到患者血压及心率的影响,该类药物不能完全被使用并充分发挥作用^[2]。近年来,中医药治疗心力衰竭取得确切疗效^[3],但对于中医药改善AMI后心室重构机制的研究不多。“心衰 I 号”为南京中医药大学附属医院李七一教授治疗心力衰竭的经验方(国家发明专利 ZL201510406802.7),基础研究证实其能通过降低心力衰竭模型大鼠肿瘤坏死因子(TNF)- α 、I型胶原、III型胶原、转化生长因子(TGF)- β 1的表达,改善心肌纤维化^[4-5],临床研究发现其能改善AMI合并心力衰竭患者的各项临床表现、心脏超声指标、血可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)表达结果,考虑其作用机制可能与其可改善心肌及微循环

灌注、调节心肌形变能力、减轻心肌纤维化有关^[6-7],但确切的作用机制仍不明确。本研究观察了在抗血小板、调脂、降压、降糖等常规治疗基础上加用中药汤剂“心衰Ⅰ号”对急性心肌梗死后心力衰竭气阴两虚、痰瘀痹阻证患者中医证候积分、心脏超声指标以及血清微小核糖核酸(miR)-133a、TGF-β1、结缔组织生长因子(CTGF)水平的影响,进一步探讨其治疗机制,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2021年6月至2023年2月南京中医药大学附属医院心内科病房收治的急性心肌梗死后心力衰竭患者60例,采用区组分组方法随机分为治疗组与对照组,每组30例。2组患者性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究经南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(2021NL-073-02)。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

一般资料	治疗组(n=30)	对照组(n=30)	χ^2/t	P
性别/例(%)				
男	23(76.67)	19(63.33)	1.270	0.260
女	7(23.33)	11(36.67)		
平均年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	61.07±11.76	63.30±10.57	-0.774	0.697
平均病程[M(P25,P75)]/h	11.00(4.75,39.00)	12.00(6.00,30.00)	-0.452	0.652
BMI($\bar{x}\pm s$)/(kg/m ²)	25.24±1.66	25.54±3.16	-0.453	0.089
合并症/例(%)				
高血压	21(70.00)	18(60.00)	0.659	0.417
高脂血症	14(46.67)	12(40.00)	0.271	0.602
糖尿病	12(40.00)	15(50.00)	0.606	0.436
肾脏病	4(13.33)	4(13.33)	0.000	1.000
有家族史/例(%)	11(36.67)	9(30.00)	0.300	0.584

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 急性心肌梗死诊断参照《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[8]中的诊断标准,心力衰竭诊断参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[9]中的诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[10]79}以及《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[11]拟定急性心肌梗死后心力衰竭患者气阴两虚、痰瘀痹阻证中医辨证标准。主症:气短,乏力,心悸;次症:口渴,汗出,手足心热,口唇紫暗;兼症:咳嗽,腹胀,肢肿,小便不利;舌脉:舌质暗红或紫暗,或有瘀斑、瘀点,或舌下脉络迂曲青紫,舌体瘦,少苔,或无苔,或剥,或有裂纹,或舌苔润滑或腻,脉细数无力或结代或滑。具备2项主症,2项次症,1项兼证,结合舌脉,即可辨证。

1.3 纳入标准 符合急性心肌梗死、心力衰竭西医诊断标准和气阴两虚、痰瘀痹阻证中医辨证标准;年龄18~80岁;心功能Ⅱ~Ⅲ级(Killip分级),左室射血分数(Simpson法) $<50\%$;自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有严重的心脏瓣膜病、心肌炎的患者;恶性肿瘤、结缔组织病、风湿免疫病、血液病患者;哮喘、慢性阻塞性肺疾病、严重急慢性感染性疾病患者;严重的肝肾功能不全者;怀孕或哺乳期女性;患有精神疾病,不能控制者;心脏超声图像不清晰者;对本研究药物成分过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 抗血小板治疗:予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号:BJ59714,规格:100 mg/片,1片/次,1次/d)联合替格瑞洛片(石药集团欧意药业有限公司,批号:598220401,规格:90 mg/片,1片/次,2次/d)或硫酸氢氯吡格雷片(乐普药业股份有限公司,批号:B220120A2,规格:75 mg/片,1片/次,1次/d)口服。调脂治疗:予阿托伐他汀钙片(浙江乐普药业股份有限公司,批号:202206210C,规格:20 mg/片,1片/次,1次/d)口服。心力衰竭治疗药物根据患者心率及血压参考指南使用,合并糖尿病患者可服用降糖药物。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用中药汤剂“心衰Ⅰ号”口服。药物组成:生黄芪30 g、炙黄芪30 g、山萸肉12 g、麦冬15 g、海藻15 g、生蒲黄10 g、路路通30 g、桂枝9 g。中药饮片由南京中医药大学附属医院制剂科统一提供并煎制,每日1剂,分2次温服。

2组疗程均为8周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[10]81}拟定。于治疗前后对2组患者进行中医证候评分,将主症(气短、乏力、心悸)按严重程度无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,将次症(口渴、汗出、手足心热、口唇紫暗)和兼症(咳嗽、腹胀、肢肿、小便不利)按严重程度无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,舌脉按正常、不正常分别计0、2分。中医证候总分为各单项积分之和。

3.1.2 心脏超声指标 于治疗前后使用彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦,型号:Epic7c,探头型号:S5-1)采集2组患者心尖两腔、三腔、四腔的动态图像,检测并记录2组患者左心房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期内径(LVIDs)、每搏输出量(SV)、左室短轴缩短率(FS)、左室射血分数(LVEF)。

3.1.3 实验室指标 于治疗前后抽取2组患者晨起空腹静脉血5 mL,常规离心取血清,使用实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)分析仪(ABI,Cobas Taqman48)检测血清miR-133a表达(Ct值),使用酶联免疫检测分析仪(赛默飞,Multiskan FC)检测血清TGF-β1、CTGF水平。

3.1.4 不良反应发生情况 于治疗前后检测2组患者血常规、尿常规、粪常规以及肝肾功能,治疗期间观察2组患者有无出现严重的皮肤黏膜淤青、黑便、肌痛、恶心呕吐等不良反应。

3.2 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]⁸³以及《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[11]中相关标准拟定中医证候疗效判定标准。治愈:中医证候总分较治疗前减少≥90%;显效:中医证候总分较治疗前减少≥70%、<90%;有效:中医证候总分较治疗前减少≥30%、<70%;无效:中医证候总分较治疗前减少<30%。总有效率(%)=[(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

3.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(P25, P75)$]表示,组间比较采用独立样本的非参数检验,组内比较采用相关样本的非参数检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用wilcoxon秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前2组患者各项中医证候积分及总分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后2组患者各单项积分

及总分均明显低于本组治疗前($P < 0.01$);2组患者各单项积分和总分治疗前后差值比较差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),治疗组患者中医证候改善情况明显优于对照组。详见表2。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

中医证候	治疗组($n = 30$)			对照组($n = 30$)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
气短	5.00±1.15	0.80±1.00**	4.20±1.22 [#]	4.73±1.44	1.07±1.36**	3.67±1.30
乏力	4.87±1.25	0.67±0.96**	4.20±1.22 [#]	4.47±1.46	1.00±1.15**	3.47±1.38
心悸	4.33±1.40	0.80±1.00**	3.53±1.25 [#]	4.47±1.55	1.00±1.46**	3.47±1.57
口渴	2.37±0.77	0.27±0.45**	2.10±0.85 [#]	2.30±0.65	0.40±0.62**	1.90±0.71
汗出	2.23±0.73	0.17±0.46**	2.07±0.69 [#]	2.30±0.70	0.47±0.68**	1.83±0.87
手足心热	2.23±0.68	0.30±0.47**	1.93±0.69 [#]	2.37±0.62	0.43±0.63**	1.93±0.79
口唇紫暗	2.20±0.71	0.23±0.43**	1.97±0.72 [#]	2.50±0.51	0.37±0.56**	2.13±0.68
咳嗽	2.17±0.65	0.20±0.55**	1.97±0.67 [#]	2.17±0.70	0.40±0.68**	1.77±0.82
腹胀	2.27±0.79	0.20±0.55**	2.07±1.01 [#]	2.30±0.65	0.47±0.94**	1.83±0.87
肢肿	2.10±0.76	0.27±0.58**	1.83±0.83 [#]	2.03±0.72	0.57±0.86**	1.47±0.86
小便不利	2.10±0.80	0.20±0.41**	1.90±0.76 [#]	1.77±0.73	0.40±0.72**	1.37±0.67
舌象	1.67±0.76	0.40±0.81**	1.27±0.98 [#]	1.73±0.69	0.80±1.00**	0.93±1.02
脉象	1.27±0.98	0.33±0.76**	0.93±1.14 [#]	1.33±0.96	0.60±0.93**	0.73±1.11
总分	34.87±3.10	4.83±3.14**	30.03±3.87 [#]	34.47±3.86	7.97±3.67**	26.50±4.68

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗前后差值比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后心脏超声指标比较 治疗前2组患者心脏超声各项指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组患者LAD值均低于治疗前,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组患者LVIDd、LVIDs均明显低于治疗前($P < 0.01$),对照组患者LVIDs明显低于治疗前($P < 0.05$);治疗后2组患者SV、FS、LVEF均明显高于治疗前($P < 0.05, P < 0.01$);2组患者LVIDs、SV、FS、LVEF治疗前后差值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组上述指标的改善显著优于对照组。详见表3。

3.4.3 2组患者治疗前后实验室指标比较 治疗前2组患者血清miR-133a、TGF-β1、CTGF水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后治疗组患者上述指标表达均明显低于治疗前($P < 0.05, P < 0.01$),对照组患者miR-133a水平明显低于治疗前($P < 0.05$);2组患者上述指标水平治疗前后差值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组上述指标改善显著优于对照组。详见表4。

3.4.4 2组患者中医证候疗效比较 治疗组患者中医证候总有效率为96.67%,明显高于对照组的90.00%($P < 0.05$)。详见表5。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后心脏超声指标比较

项目	治疗组 (n = 30)			对照组 (n = 30)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
LAD ($\bar{x} \pm s$) /mm	36.07 $\pm$ 5.13	35.73 $\pm$ 4.22	0.33 $\pm$ 3.16	36.53 $\pm$ 5.52	35.90 $\pm$ 5.27	0.63 $\pm$ 5.14
LVIDd ($\bar{x} \pm s$) /mm	52.43 $\pm$ 6.28	49.80 $\pm$ 5.05**	2.63 $\pm$ 5.10	52.47 $\pm$ 5.18	52.07 $\pm$ 5.90	0.40 $\pm$ 4.90
LVIDs [M (P25, P75)] /mm	38.00 (36.00, 44.25)	34.00 (32.00, 37.25) **	4.50 (-1.00, 7.00) #	40.00 (37.00, 44.00)	36.50 (33.50, 43.00) *	3.00 (-0.50, 6.00)
SV [M (P25, P75)] /mL	61.00 (54.70, 71.85)	69.05 (59.10, 82.95) *	-6.15 (-14.03, 2.45) #	57.10 (52.60, 64.63)	64.40 (58.50, 67.75) *	-5.90 (-14.05, 2.30)
FS ($\bar{x} \pm s$) /%	24.54 $\pm$ 4.16	29.40 $\pm$ 4.30**	-4.86 $\pm$ 3.41#	22.51 $\pm$ 4.55	26.90 $\pm$ 6.91**	-4.09 $\pm$ 6.97
LVEF [M (P25, P75)] /%	47.00 (41.75, 49.00)	56.00 (49.00, 60.00) **	-9.45 (-13.25, -6.25) #	45.00 (38.00, 48.25)	48.50 (41.75, 58.00) **	-7.00 (-11.20, -1.50)

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗前后差值比较，# $P < 0.05$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后血清miR-133a、TGF- β 1、CTGF水平比较[M (P25, P75)]

项目	治疗组 (n = 30)			对照组 (n = 30)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
miR-133a (Ct值)	37.61 (33.72, 38.56)	34.93 (30.04, 37.75) **	2.00 (2.00, 3.00) #	36.00 (34.53, 37.17)	34.29 (32.05, 35.70) *	1.57 (-1.22, 4.18)
TGF- β 1 (pg/mL)	325.00 (177.50, 535.00)	220.00 (130.00, 342.50) *	55.00 (-122.50, 300.00) #	400.00 (247.50, 507.50)	310.00 (130.00, 442.50)	85.00 (2.50, 120.00)
CTGF (ng/mL)	23.75 (20.75, 25.83)	20.50 (16.13, 23.13) *	3.00 (-1.25, 8.75) #	24.25 (21.00, 26.12)	21.45 (20.00, 24.25)	2.00 (-1.50, 6.00)

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与对照组治疗前后差值比较，# $P < 0.05$ 。

表5 治疗组与对照组患者中医证候疗效比较

组别	例数	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	30	8	18	3	1	96.67#
对照组	30	5	11	11	3	90.00

注：与对照组比较，# $P < 0.05$ 。

3.5 不良反应发生情况 2组患者治疗前后血常规、尿常规、粪常规、肝肾功能等指标均未出现明显异常，治疗过程中均未发生严重的皮肤黏膜淤青、黑便、肌痛、恶心呕吐等不良事件。

4 讨论

AMI是由于各种原因导致急性冠状动脉内血栓形成或者严重冠状动脉痉挛使得血流中断的病理过程，缺血时间过长可能出现心力衰竭。心室重构作为心功能恶化的主要病理学机制，对于心力衰竭的形成及患者预后起到很大作用。心肌梗死后心室重构的过程包括分子、细胞等的变化，最终导致心脏结构和功能产生重要改变^[12]。心肌纤维化作为心室重构的最主要原因，主要表现为心肌细胞外基质中呈网状的蛋白沉积，微小疤痕形成，顺应性下降，僵硬增加。减少心肌纤维化的形成，对于心室重构的预防可起到很好的作用。

AMI可归属于中医学“真心痛”范畴，心室重构乃至心力衰竭则可归属于中医学“心衰”范畴。“真心痛”迁延不愈，延及肺脾肾等脏腑，合而为患，发为“心衰”，实为心系疾病之临终阶段。“心衰”属本虚标实之证，李七一教授总结其病机主要为气阴两虚、痰瘀痹阻、水湿内停，治以益气养阴、活血化痰、温阳利水，自拟“心衰I号”用于临床，取得较好疗效。方中重用黄芪，生用偏于走表利水，炙用偏于走里益气，量大效强，患者心气不足，元气耗散，可用之

补益心气、固本培元，为君药；山萸肉补益精气、收敛固脱，麦冬养阴生津，患者心阴不足，津液匮乏，可用之滋补阴液、补益心血，为臣药；海藻化痰软坚、利水消肿，生蒲黄活血散瘀、利水除胀，路路通行气通脉、利水祛湿，患者痰湿内阻，血瘀水停，可用之增强化痰祛瘀、逐水利湿之功，为佐药；桂枝温经通阳，化气利水，患者心阳不振，血运无力，可用之振奋心阳，鼓动血行，为使药。全方痰瘀水气并治，气血阴阳共调，达到标本兼顾、补虚泻实之目的。本研究结果显示，2组患者治疗后中医证候均得到明显改善，治疗组患者改善程度明显优于对照组，且治疗组的中医证候总有效率明显高于对照组，证明在常规抗血小板、调脂等治疗手段基础上加用中药汤剂“心衰I号”治疗急性心肌梗死后心力衰竭临床疗效显著。

左心室容量是心室重构的标志，也是加重心力衰竭的危险因素，LAD、LVIDd和LVIDs作为心脏超声中左心容量改变的敏感指标，可以客观评价心室重构的程度。本研究结果表明，2组治疗方法均可降低患者LAD、LVIDd和LVIDs，治疗组LVIDs的改善程度明显优于对照组，从而反映出治疗组延缓心室重构的作用更强。SV是心脏收缩功能的常用指标，FS是心肌收缩力的敏感指标，LVEF是最常用的反映左心室泵血的特异性指标，三者能够反映左心室收缩能力的变化，起到客观评价心脏功能的作用。本研究结果表明，2组治疗方法均可明显升高患者SV、FS和LVEF指标，治疗组改善程度明显优于对照组，表明加用中药汤剂“心衰I号”可进一步改善急性心肌梗死后心力衰竭患者心脏功能。

微核糖核酸 (miRNAs) 作为一种内源性小单链非编码RNA，在细胞内调控抑制靶基因mRNA的

表达^[13]。心脏miRNAs表达于心肌中,在AMI发生时显著变化,可导致心脏损伤、心律失常、纤维化、细胞凋亡、细胞肥大和组织重塑等不良后果,研究显示AMI后的纤维化过程是潜在的治疗靶点^[14-16]。近年来,心肌miR-133a的表达在多种心脏疾病如心肌肥厚、心肌梗死、心力衰竭中获得关注,被认为是干预这些心脏疾病导致心室重构的潜在靶点,也被证实具有抗心肌纤维化、抑制心肌肥厚性重构、改善心脏舒张功能等作用。Target Scan数据库显示,miR-133a在TGF- β 1 mRNA、CTGF mRNA序列上有结合位点,能调控TGF- β 1、CTGF的表达进而调控纤维化^[17-18]。郑华峰等^[19]通过荧光素酶实验验证在NMVFs细胞中增加miR-133浓度可抑制TGF- β 1的表达而减轻AMI后心肌重构的发生。动物实验表明,过表达miR-133a使得CTGF显著下调,减少胶原生成^[20]。本研究结果表明,2组治疗方法均可明显降低急性心肌梗死后心力衰竭患者miR-133a的Ct值,使得血清miR-133a浓度明显升高,其中治疗组改善程度明显优于对照组,说明加用中药汤剂“心衰I号”可能更有助于抑制心力衰竭患者心肌纤维化的启动。TGF- β 1通过调节细胞外间质代谢启动纤维化^[21],具体而言,通过Smad信号通路在成纤维细胞及心肌细胞中诱导CTGF合成,形成调控网络促进细胞增殖趋化,将成纤维细胞转变为肌成纤维细胞,促进细胞外基质的合成。CTGF作为TGF- β 1重要的下游因子,在心肌纤维化形成过程中作为中间环节发挥重要作用,并维持纤维化进展^[22]。本研究结果表明,治疗后治疗组患者TGF- β 1、CTGF水平明显降低,且治疗组TGF- β 1、CTGF指标改善程度明显优于对照组,说明加用“心衰I号”可能更有助于延缓心力衰竭患者心肌纤维化的进程,并缩短心肌纤维化的病程。

综上,在常规西药治疗基础上加用“心衰I号”能够有效改善AMI后心力衰竭患者的中医证候和各项心脏超声指标,提高中医证候疗效,与单用抗血小板、调脂等常规西药治疗的对照组相比,显示出更好疗效,其可能通过调节血清miR-133a/TGF- β 1/CTGF信号通路,以改善心肌纤维化、减轻心室重构,从而发挥对AMI后心力衰竭的治疗作用。但是,基因表达转录调控是个非常复杂的过程,干扰因素多,需要多方面协同研究。后续,我们将继续深入研究“心衰I号”在miRNAs方面的作用机制,努力寻求与心肌纤维化治疗特异性强的miRNAs及其通路,为中医药多靶点、多途径治疗心肌纤维化提供依据。

参考文献

[1] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国心血管健康联盟,心

肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组.2020心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J].中国循环杂志,2020,35(12):1166.

- [2] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专业委员会.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(3):225.
- [3] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组,毛静远,张健,等.中成药治疗心力衰竭临床应用指南(2021年)[J].中国中西医结合杂志,2022,42(3):261.
- [4] 苗梦露,李七一,严士海,等.抗心力衰竭颗粒对舒张性心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J].医学研究生学报,2013,26(9):937.
- [5] 苗梦露,李七一,严士海,等.抗心衰颗粒对舒张性心衰大鼠RAAS及心肌细胞内TGF- β 1的影响[J].南京中医药大学学报,2013,29(3):247.
- [6] 陈建东,何安霞,陈超,等.“心衰I号”联合常规西药治疗急性心肌梗死冠状动脉介入治疗术后心功能不全30例临床研究[J].江苏中医药,2022,54(2):32.
- [7] 何安霞,陈建东,赵熙璇,等.“心衰I号”对急性心肌梗死后左室功能及重构的影响[J].药学与临床研究,2022,30(1):8.
- [8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2010,38(8):675.
- [9] 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,等.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.
- [10] 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.
- [11] 冠心病中医临床研究联盟,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中华中医药学会心病分会,等.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258.
- [12] SYGITOWICZ G, MACIEJAK-JASTRZĘBSKA A, SITKIEWICZ D. microRNAs in the development of left ventricular remodeling and postmyocardial infarction heart failure[J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(1):59.
- [13] VAN-ROOIJ E, SUTHERLAND L B, THATCHER J E, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(35):13027. doi: 10.1073/pnas.0805038105.
- [14] KALAYINIA S, ARJMAND F, MALEKI M, et al. microRNAs: roles in cardiovascular development and disease[J]. Cardiovasc Pathol, 2021, 50:107296. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107296.
- [15] CHEN C, PONNUSAMY M, LIU C Y, et al. microRNA as a therapeutic target in cardiac remodeling[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:1278436. doi: 10.1155/2017/1278436.

清创挂线疗法治疗肿块期浆细胞性乳腺炎 42 例临床研究

陈一恒¹ 姚昶² 邱榕³

(1. 苏州大学附属第一医院, 江苏苏州 215006; 2. 江苏省中医院, 江苏南京 210029;

3. 江苏大学附属医院, 江苏镇江 212002)

摘要 目的:观察清创挂线疗法治疗肿块期浆细胞性乳腺炎的临床疗效及其对患者乳房外形、生活质量及复发率等的影响。方法:84例肿块直径大于3cm的浆细胞性乳腺炎患者采用完全随机化的方式分为治疗组与对照组,每组42例。治疗组采用清创挂线疗法治疗,对照组行常规乳腺腺叶区段切除术。采用乳房美容评定标准评价2组患者术后2周、术后2个月时乳房外形情况,采用世界卫生组织生活质量量表评价2组患者术后2个月生活质量情况,于术后3个月、6个月时分别统计2组患者复发率,于术后6个月评价2组患者临床疗效,并对上述观察内容做组间统计学比较。结果:术后2周、术后2个月时,治疗组乳房外形评价优秀率均明显高于同期对照组($P<0.05$)。术后2个月时,治疗组疼痛减轻程度、身材和样貌、日常生活能力、性生活、积极感受等生活质量评分均明显高于对照组($P<0.05$)。术后3个月时,2组复发率均为4.76%,差异无统计学意义($P>0.05$);术后6个月,治疗组复发率为4.76%,明显低于对照组的23.81%($P<0.05$)。术后6个月,治疗组治愈率为95.24%,明显高于对照组的76.19%($P<0.05$)。结论:清创挂线疗法对浆细胞性乳腺炎患者的乳房外形保护较乳腺腺叶区段切除术更具优势,能够明显提高术后乳房美容效果,也更能改善患者术后的生活质量,还可降低患者复发率从而获得更高的远期治愈率。因此,在手术方式选择上,对于肿块较大的肿块期浆细胞性乳腺炎应当选择清创挂线疗法作为首选手术方式。

关键词 浆细胞性乳腺炎;清创挂线疗法;乳房外形;生活质量;远期疗效

浆细胞性乳腺炎又称为导管周围乳腺炎(periductal mastitis, PDM),属于非哺乳期乳腺炎,是一种病因不明的、良性的、非特异性疾病,该病发病率占乳房良性疾病的1.4%~5.4%^[1-2]。近年来,本病的发病率呈

上升趋势^[3]。虽然浆细胞性乳腺炎是良性疾病,但常规抗生素治疗效果不佳,目前最有效的治疗方法为手术治疗^[4-5],但手术治疗的方式尚无明确的指南^[6]。目前对于肿块直径大于3cm的浆细胞性乳腺炎多采

- [16] MARIÉS L, MARIAN C, SOSDEAN R, et al. microRNAs—the heart of post-myocardial infarction remodeling[J]. *Diagnostics*, 2021, 11 (9): 1675.
- [17] DUISTERS R F, TIJSEN A J, SCHROEN B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling[J]. *Circ Res*, 2009, 104 (2): 170.
- [18] DUAN L J, QI J, KONG X J, et al. miR-133 modulates TGF- β 1-induced bladder smooth muscle cell hypertrophic and fibrotic response: implication for a role of microRNA in bladder wall remodeling caused by bladder outlet obstruction[J]. *Cell Signal*, 2015, 27 (2): 215.
- [19] 郑华峰, 陶晶, 张斌, 等. miR-133在心肌梗死中心肌的表达及通过Tgfb1改善心肌梗死后心肌重构的分子机制研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2015, 15 (3): 1341.
- [20] 谭文鹏. microRNA-133a在心肌梗死大鼠心肌纤维化中的作用及机制[D]. 长沙: 中南大学, 2012.

- [21] LIU G W, MA C, YANG H L, et al. Transforming growth factor β and its role in heart disease[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13 (5): 2123.
- [22] CHATZIFRANGKESKOU M, LE DOUR C, WU W, et al. ERK1/2 directly acts on CTGF/CCN2 expression to mediate myocardial fibrosis in cardiomyopathy caused by mutations in the lamin A/C gene[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25 (11): 2220.

第一作者:王令淳(1971—),男,医学博士,主任中医师,研究方向为中西医结合治疗冠心病、心力衰竭。

通讯作者:陈建东,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。yfy128@njucm.edu.cn

收稿日期:2023-08-08

编辑:吴宁 张硕秋