

• 论 著 •

参芪益心方联合托伐普坦对 CHF 患者 TSP-1、cMyBP-C 水平的影响*

严 蓉,李婷婷,张 琴,周婷婷
海安市中医院药剂科,江苏南通 226600

摘 要:目的 探讨参芪益心方联合托伐普坦对慢性心力衰竭(CHF)患者血小板反应蛋白-1(TSP-1)、心脏型肌球蛋白结合蛋白-C(cMyBP-C)水平的影响。**方法** 选取该院 2018 年 4 月至 2020 年 10 月收治的 CHF 患者 158 例,将患者分为单药组(79 例,托伐普坦治疗)和联合用药组(79 例,参芪益心方联合托伐普坦治疗),均治疗 2 周。比较两组治疗 2 周后的疗效,比较两组间治疗前、治疗 2 周后的血清 TSP-1、cMyBP-C 水平以及心功能指标[左心室舒张末容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、6 min 步行试验(6MWT)、N-端脑钠肽前体(NT-proBNP)],观察两组用药的安全性。**结果** 治疗 2 周后,联合用药组的临床总有效率高于单药组($P<0.05$),血清 TSP-1、cMyBP-C 水平低于单药组($P<0.05$),心功能指标中的 LV-EDV、NT-proBNP 低于单药组($P<0.05$),LVEF、CO、6MWT 高于单药组($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学以($P>0.05$)。**结论** 参芪益心方联合托伐普坦治疗 CHF 患者,可有效改善其心功能,提高治疗效果,可能与下调 TSP-1、cMyBP-C 表达水平有关。

关键词:参芪益心方; 托伐普坦; 慢性心力衰竭; 血小板反应蛋白-1; 心脏型肌球蛋白结合蛋白-C
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.016 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2022)07-0842-04 **文献标志码:**A

Effect of Shenqi Yixin decoction combined with tolvaptan on TSP-1 and cMyBP-C in patients with CHF*

YAN Rong,LI Tingting,ZHANG Qin,ZHOU Tingting
Department of Pharmacy,Traditional Chinese Medicine Hospital of Haian,
Nantong,Jiangsu 226600,China

Abstract: Objective To investigate the effect of Shenqi Yixin decoction combined with tolvaptan on platelet reactive protein-1(TSP-1) and central visceral myosin binding protein-C(cMyBP-C) levels in patients with chronic heart failure(CHF). **Methods** A total of 158 patients with CHF in our hospital from April 2018 to October 2020 were enrolled in the study. The patients were divided into single-drug group(79 cases, treated with tolvaptan) and combined-drug group(79 cases, treated with Shenqi Yixin Decoction Combined with tolvaptan), who were both treated for 2 weeks. The curative effect of the two groups after 2 weeks of treatment was compared. The levels of serum TSP-1, cMyBP-C and the changes of cardiac function indexes[left ventricular end-diastolic volume(LVEDV), left ventricular ejection fraction(LVEF), cardiac output(CO), six minute walk test(6MWT), N-terminal pro brain natriuretic peptide(NT-proBNP)] before and after 2 weeks of treatment were compared. The safety of the two groups was observed. **Results** After 2 weeks of treatment, the total clinical effective rate in the combined-drug group was higher than that in the single-drug group($P<0.05$), the serum levels of TSP-1 and cMyBP-C were lower than those in the single drug group($P<0.05$), and the cardiac function indexes such as LVEDV and NT-proBNP was lower than the single-drug group($P<0.05$), LVEF, CO, 6MWT were higher than the single-drug group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Shenqi Yixin Decoction combined with tolvaptan in the treatment of CHF patients can effectively improve their cardiac function and improve the therapeutic effect, which may be related to the down-regulation of the expression levels of TSP-1 and cMyBP-C.

Key words: Shenqi Yixin decoction; tolvaptan; chronic heart failure; thrombospondin-1; central

* 基金项目:南通市科研计划项目(MB2019038)。
作者简介:严蓉,女,主管中药师,主要从事中药药理学的相关研究。
本文引用格式:严蓉,李婷婷,张琴,等.参芪益心方联合托伐普坦对 CHF 患者 TSP-1、cMyBP-C 水平的影响[J].国际检验医学杂志, 2022,43(7):842-845.

visceral myosin binding protein-C

慢性心力衰竭(CHF)是以心脏循环障碍为主要特征的心血管疾病,主要症状有疲乏、呼吸困难、液体潴留等,因其较高的患病率、住院率和病死率,已成为全球范围内危害较重的公共卫生问题之一^[1]。CHF的发病机制复杂,以往的研究认为神经内分泌异常、血流改变、心室重构等均是引起 CHF 的主要原因^[2]。同时被过度激活的细胞因子如血小板反应蛋白-1(TSP-1)^[3]、心脏型肌球蛋白结合蛋白-C(cMyBP-C)^[4]等会引起心肌损伤,加速心室重构,促进患者 CHF 病情进展。CHF 的治疗尚无统一方案,多以改善临床症状,防止和延缓心力衰竭的发生、发展为主^[5]。托伐普坦是一种血管加压素 V2 受体拮抗药,其对肾脏的重吸收起到一定的限制作用,是近年来临床上治疗心力衰竭的常用药物,但也无法改变 CHF 预后较差的事实,且长期用其进行治疗的不良反应较多,患者耐受性变差^[6]。参芪益心方具有活血利水、益气温阳之功效^[7]。以往的基础研究证实其可有效调节大鼠的心肌能量代谢^[8]。目前尚无参芪益心方联合托伐普坦治疗 CHF 的相关研究报道,所以本课题组对此进行了研究,旨在为临床制订治疗方案,改善 CHF 预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 4 月至 2020 年 10 月收治的 CHF 患者 158 例。采用奇偶数分组法将患者分为单药组(79 例,托伐普坦治疗)和联合用药组(79 例,参芪益心方联合托伐普坦治疗),两组患者的一般资料如下:单药组男 42 例,女 37 例;年龄(43.59±4.81)岁,32~68 岁;病程(2.16±0.38)年,6 个月至 4 年;体质指数(24.36±1.15)kg/m²,20~28 kg/m²;合并高血压、冠心病、风湿性心脏病、扩张性心脏病者分别为 12 例、8 例、7 例、6 例;纽约心脏病协会(NYHA)分级:Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级分别为 29 例、25 例、25 例。联合用药组男 44 例,女 31 例;年龄(42.96±5.37)岁,31~70 岁;病程(2.23±0.47)年,8 个月至 5 年;体质指数(24.51±1.24)kg/m²,21~28 kg/m²;合并高血压、冠心病、风湿性心脏病、扩张性心脏病分别为 12 例、10 例、5 例、5 例;NYHA 分级:Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级分别为 31 例、27 例、21 例。两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南》,出现乏力、呼吸困难、血液淤滞、运动受限等症状,经超声心动图确诊^[9];(2)NYHA 分级Ⅱ~Ⅳ级;(3)参考《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[10],辨证为气虚血瘀型,主症包括气短/喘息、乏力、心悸,次症包括自汗、倦怠懒言、活动易劳累,舌脉包括舌紫暗、苔白、脉沉、细或虚无力,具备 2 项主症,2 项次症,结合舌脉,可诊断;(4)对本研究知情同意,自愿参加本研究。排除标准:(1)妊娠或

哺乳期妇女;(2)严重肝肾功能不全者;(3)对参芪益心方或托伐普坦存在禁忌证者;(4)体内存在辅助性的循环设备;(5)存在精神疾病或认知障碍者。

1.3 方法 入院后,视情况进行吸氧操作,均给予血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等常规药物处理,纠正机体酸碱平衡,治疗期间保证患者有充足的睡眠、适量运动、合理膳食,同时给予患者心理和健康教育,消除其恐惧/紧张的心理。在此基础上,单药组接受托伐普坦片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20213152,规格:15 mg)治疗,口服,初始药量 15 mg/d,1 周后无不适反应增加至 30 mg/d,服用 2 周;联合用药组接受托伐普坦片(与单药组的用药方案相同)联合参芪益心方治疗。药方组成如下:黄芪、太子参、五味子各 20 g,茯苓、麦冬、丹参、紫苑、益母草、淫羊藿、白术各 15 g,桂枝 10 g,仙鹤草 30 g,汤剂由本院中药房统一熬制,100 mL/袋,2 袋/日,治疗 2 周。

1.4 观察指标 (1)治疗 2 周后,评估两组总有效率,总有效率=(好转例数+治愈例数)/总例数;参考《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[11],其中 NYHA 分级达到Ⅰ级者为治愈,心功能有所好转但 NYHA 分级未达到Ⅰ级者为好转,未能达到上述标准者表示为无效。(2)治疗前、治疗 2 周后取患者 4~5 mL 肘前静脉血,经 3 600 r/min 离心 10 min,离心半径为 13 cm,吸取血清,置于一 80 ℃冰箱中保存,待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 TSP-1、cMyBP-C 水平,采用电化学发光法检测血清 N-端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,检测所用试剂盒分别购自上海酶联生物科技有限公司(批号分别为 20180119、20171225)、武汉博士德生物工程有限公司试(批号为 20180217),严格遵守试剂盒说明书的方法进行检测。(3)治疗前、治疗 2 周后采用美国 Philips 公司生产的 EnVisor 型彩色多普勒超声心动图仪监测两组患者左心室舒张末容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)。同时于治疗前、治疗 2 周后采用 6 min 步行试验(6MWT)记录患者步行距离。(4)观察两种用药方案下的安全性,包括生命体征,尿、血、便、凝血常规的检测情况等。

1.5 统计学处理 使用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理。对计量资料均进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料采以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验或者独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗 2 周后,联合用药组的临床总有效率高于单药组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组血清 TSP-1、cMyBP-C 水平比较 治疗 2

周后,两组血清 TSP-1、cMyBP-C 水平均下降,且联合用药组低于单药组($P<0.05$)。治疗前,两组间血清 TSP-1、cMyBP-C 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组疗效比较($n=79$)				
组别	治愈(n)	好转(n)	无效(n)	总有效率[$n(\%)$]
单药组	18	40	21	58(73.42)
联合用药组	24	44	11	68(86.08)
χ^2	3.919			
P	0.048			

2.3 两组心功能指标对比 治疗 2 周后,两组 LV-EDV、NT-proBNP 均下降,且联合用药组低于单药组($P<0.05$);治疗 2 周后,LVEF、CO、6MWT 升高,且联合用药组高于单药组($P<0.05$)。治疗前,两组间

LVEDV、LVEF、CO、6MWT、NT-proBNP 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 两组血清 TSP-1、cMyBP-C 水平对比($\bar{x}\pm s, n=79$)			
组别	时间点	TSP-1($\mu\text{g/L}$)	cMyBP-C(ng/mL)
单药组	治疗前	10.88 \pm 1.76	122.35 \pm 23.28
	治疗 2 周后	7.36 \pm 0.84	94.72 \pm 18.46
t		16.043	8.266
P		<0.001	<0.001
联合用药组	治疗前	10.45 \pm 1.24	121.82 \pm 24.35
	治疗 2 周后	4.52 \pm 0.89*	61.55 \pm 14.32*
t		34.532	18.963
P		<0.001	<0.001

注:与单药组治疗 2 周后比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组心功能指标对比($\bar{x}\pm s, n=79$)						
组别	时间点	LVEDV(mL)	LVEF(%)	CO(L/min)	6MWT(m)	NT-proBNP(pg/mL)
单药组	治疗前	134.92 \pm 8.82	32.39 \pm 4.35	3.09 \pm 0.45	281.78 \pm 18.29	9 613.32 \pm 128.24
	治疗 2 周后	122.39 \pm 10.93	36.15 \pm 3.51	3.87 \pm 0.36	366.53 \pm 27.27	5 944.91 \pm 139.51
t		7.930	-5.979	-12.030	-22.941	172.055
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
联合用药组	治疗前	135.59 \pm 8.76	32.96 \pm 5.86	3.14 \pm 0.42	282.63 \pm 23.87	9 624.14 \pm 142.97
	治疗 2 周后	108.13 \pm 11.87*	41.72 \pm 5.64*	4.59 \pm 0.63*	483.46 \pm 24.72*	3 628.93 \pm 123.12*
t		16.544	-9.573	-17.021	-51.945	282.433
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与单药组治疗 2 周后比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组不良反应发生率比较 单药组的不良反应发生率为 11.39%(9/79),联合用药组的不良反应发生率为 12.66%(10/79),出现不良反应后作出停药处理后缓解。两组间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生率比较[$n(\%)$]				
组别	恶心、呕吐	水肿	血小板减少	不良反应发生率
单药组	4(5.06)	3(3.80)	2(2.53)	9(11.39)
联合用药组	5(6.33)	4(5.06)	1(1.27)	10(12.66)
χ^2	0.060			
P	0.807			

3 讨 论

CHF 是各种心脏疾病发展的终末阶段,CHF 发病时人体心脏结构和(或)功能可发生异常改变,导致患者的 CO 显著降低,引起心肌缺血坏死,容易引发心源性休克,甚至猝死^[12]。血清学指标检测具有取样方便、检测操作简单等优势,通过检测一些与 CHF 疾病进展相关的指标,可有效预测患者治疗情况及预后^[13-15]。TSP-1 主要由成纤维细胞、血小板 α 颗粒、血管内皮细胞等分泌,在健康者血液中的水平较低,但血管粥样硬化病变可导致 TSP-1 水平明显升高^[13]。NT-proBNP 是临床应用最为广泛的心功能评

估指标,通常在人体心肌受损时被分泌释放入血^[14]。cMyBP-C 是一种位于心肌粗肌丝上的分子,在人体心脏收缩和舒张功能中发挥重要作用,而心脏收缩和舒张功能障碍的程度又决定了 CHF 的病情严重程度^[4]。李源繁等^[15]检测了 CHF 患者血浆 cMyBP-C 水平,发现其呈异常升高状态,而且也有研究发现,血清 cMyBP-C 水平可能具有预测心血管相关不良事件的能力,灵敏度较好^[16]。血清 cMyBP-C 水平可反映 CHF 治疗的有效性。本研究通过观察上述指标以及心功能指标的变化,验证了治疗方案的有效性和可靠性。

血管紧张素转换酶抑制剂、血管扩张剂、利尿剂等常规药物处理是治疗 CHF 的常用方案,而不少患者易出现利尿剂抵抗、水钠潴留、电解质失衡等情况,导致疗效一般^[5]。托伐普坦主要通过抑制远端肾小管和集合管对水重吸收,从而维持人体水电解质平衡、减少水钠潴留^[5]。既往刘燕飞等^[17]在常规治疗 CHF 的基础上给予托伐普坦,对于促进水钠潴留改善产生了较好的作用。尽管 CHF 的治疗取得了显著的进步,但如何进一步提高患者临床疗效、降低复发率仍是医学界不断追求的目标。中医学强调整体观念,认为 CHF 为本虚标实之症,本虚以气虚为主,日久致心阴虚、心阳虚,故而益气为基本治疗原则。标

实则血瘀为主,兼发饮、痰,故而治以活血化瘀为主,兼利水祛湿之法^[18]。参芪益心方由黄芪、太子参、五味子、茯苓、麦冬、丹参、紫苑、益母草、淫羊藿、白术、桂枝、仙鹤草等中药材组方而成,方中以太子参、黄芪为君药,益气生津;桂枝、茯苓、白术为臣药,健脾化湿利水、温阳通脉;丹参、紫苑、益母草为佐药,利水消肿;而且由于阳虚日久损阴,配以五味子、麦冬平衡阴阳,淫羊藿、仙鹤草使用具有补肾助阳之效;全方配伍,共奏活血利水、温阳益气之效。梁国庆等^[19]学者认为,参芪益心方可以减轻 CHF 患者临床症状,改善患者心功能及生活质量。本次研究结果显示,在托伐普坦治疗的基础上,联合参芪益心方治疗,疗效明显提升。中西医结合治疗可以发挥药物的协同作用,相辅相成,增强治疗效果。本次研究结果还显示,参芪益心方联合托伐普坦可有效改善 CHF 患者心功能,调节血清 TSP-1、cMyBP-C 水平。现代药理试验不断证实^[19],太子参具有延缓心肌纤维化、抑制心室重构等作用,从而促进心功能指标改善;黄芪可增强心肌收缩力、扩张冠状动脉、增强心肌细胞抗病毒能力;向清等^[20]学者通过动物实验研究发现,丹参提取液可通过降低 TSP-1 表达量,起到减轻肾间纤维化的作用。而 cMyBP-C 水平的改善可能与桂枝具有扩张动脉、增加冠脉血流量以及淫羊藿具有保护心血管系统,进而有效恢复心脏收缩和舒张功能等有关^[19]。同时观察两组用药安全性可知,联合参芪益心方治疗后不会增加不良反应发生率,是一个较为可靠的治疗方案。本研究仍存在以下不足:有关药物的内在作用机制分析较少,同时本研究受时间及人力所限,观察样本量也偏少,且为单中心研究,还需要大样本量、多中心及长时间的随访研究来论证目前得到的结论。

综上所述,参芪益心方联合托伐普坦治疗 CHF 患者,可有效改善其心功能,提高治疗效果,可能与下调 TSP-1、cMyBP-C 的表达有关。

参考文献

- [1] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [2] DICK S A, EPELMAN S. chronic heart failure and inflammation; what do we really know[J]. Circ Res, 2016, 119(1): 159-176.
- [3] 严婷, 李刚, 钟雷. 血小板反应蛋白-1、组织蛋白酶 S 在冠状动脉粥样硬化性心脏病并发心力衰竭患者中的表达及意义[J]. 浙江实用医学, 2020, 25(3): 165-166.
- [4] 邹玉宝, 王继征, 孙凯, 等. 心脏型肌球蛋白结合蛋白 CG416S 突变导致肥厚型心肌病[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2013, 13(2): 468-470.
- [5] 熊汉忠, 朱立欢, 魏宇森. 托伐普坦治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效研究[J]. 中国药业, 2021, 30(7): 40-43.
- [6] SEN J, CHUNG E, MCGILL D. Tolvaptan for heart failure in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(8): 928-939.
- [7] 梁国庆, 冉永玲, 付军, 等. 参芪益心方治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2577-2580.
- [8] 邹国良, 仲维莉. 参芪益心方对心力衰竭大鼠心肌纤维化及其血清 NT-proBNP 水平的影响[J]. 世界临床药物, 2019, 40(4): 266-270.
- [9] 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. 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): 98-122.
- [10] 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): 1258-1260.
- [11] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010.
- [12] GAO W Q, MENG X D, SUN Z. Efficacy of tolvaptan for chronic heart failure: study protocol for a systematic review of randomized controlled trial[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(7): e14540.
- [13] 穆艳会, 王永辉, 刘东梅. 慢性心力衰竭患者血清 Cat S、TSP-1 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(19): 67-70.
- [14] 郭玉梅, 张琳, 李海洲. 血清 NT-proBNP、Galectin-3 水平检测在慢性心力衰竭患者心功能分级中的应用[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(2): 274-276.
- [15] 李源繁, 杨国杰, 李栋博, 等. 慢性心力衰竭患者血浆 cMyBP-C 水平的变化[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(8): 755-759.
- [16] 寇晓庆, 常鹏, 孙润民, 等. 心脏型肌球蛋白结合蛋白-C 与心血管疾病的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(11): 1125-1127.
- [17] 刘燕飞, 王剑, 尹磊. 托伐普坦对急性充血性心力衰竭合并慢性肾功能不全患者的治疗效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 655-657.
- [18] 姚秀秀, 戴国华. 中医药干预慢性心力衰竭系统评价的研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(4): 84-87.
- [19] 梁国庆, 冉永玲, 付军, 等. 参芪益心方治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2577-2580.
- [20] 向清, 邓伟, 李宝, 等. 丹参对大鼠肾间质纤维化肾组织 TSP-1、VEGF 及 TGF- β 1 表达的影响[J]. 广西医学, 2013(12): 1582-1584.