

● 临床论著 ●

五苓散联合呋塞米治疗 慢性心力衰竭阳虚水泛证 90 例临床观察

彭筱平, 吴思亮, 邓丽敏, 赵彬, 丁建广, 周拥志, 王玲

(湖南中医药高等专科学校附属第一医院, 湖南 株洲, 412000)

[摘要] 目的: 观察五苓散联合呋塞米治疗慢性心力衰竭阳虚水泛证的临床疗效。方法: 将 180 例慢性心力衰竭阳虚水泛证患者随机分为 2 组, 每组各 90 例。2 组均行常规治疗, 治疗组在常规治疗基础上给予呋塞米联合五苓散治疗, 对照组仅予呋塞米治疗。2 组均以 4 周为 1 个疗程。观察 2 组治疗后、出院 3 个月末及 6 个月末的 6min 步行距离、射血分数、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、再入院率、呋塞米用量及利尿剂抵抗发生率。结果: 2 组 6min 步行距离、射血分数、NT-proBNP 与本组治疗前及对照组治疗后各观察时间点比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 3、6 个月再入院率治疗组分别为 33.3%、44.4%, 对照组分别为 40.0%、50.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后 3、6 个月呋塞米用量比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后 3、6 个月利尿剂抵抗发生率治疗组分别为 7.78%、14.44%, 对照组分别为 17.78%、23.33%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 五苓散能较好地改善心功能, 并减少利尿剂抵抗发生率, 进一步改善了远期预后。

[关键词] 慢性心力衰竭; 阳虚水泛证; 利尿剂抵抗; 五苓散; 呋塞米

[中图分类号] R259.416 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.11.001

Clinical effect of Wuling powder combined with furosemide in treatment of chronic heart failure with edema syndrome due to Yang deficiency: An analysis of 90 cases

PENG Xiaoping, WU Siliang, DENG Limin, ZHAO Bin, DING Jianguang, ZHOU Yongzhi, WANG Ling

(The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412000, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Wuling powder combined with furosemide in the treatment of chronic heart failure with edema syndrome due to Yang deficiency. Methods: A total of 180 patients with chronic heart failure with edema syndrome due to Yang deficiency were randomly divided into treatment group and control group, with 90 patients in each group. In addition to conventional treatment, the patients in the treatment group were given furosemide combined with Wuling powder, and those in the control group were given furosemide alone. Each course of treatment was 4 weeks for both groups. The two groups were compared in terms of 6-minute walk distance, ejection fraction, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), readmission rate, amount of furosemide used, and incidence rate of diuretic resistance after treatment and at 3 and 6 months after discharge. Results: Both groups had significant changes in 6-minute walk distance, ejection fraction, and NT-proBNP after treatment, and there were significant differences in these indices between the two groups after treatment ($P < 0.05$). There were significant differences between the two groups in readmission rate at 3 and 6 months after treatment (33.3%/44.4% vs 40.0%/50.0%, $P < 0.05$). There was a significant difference in the amount of furosemide used between the two groups at 3 and 6 months after treatment ($P < 0.05$). There was a significant difference between the two groups in the incidence rate of diuretic resistance at 3 and 6 months after treatment (7.78%/14.44% vs 17.78%/23.33%, $P < 0.05$). Conclusion: Wuling powder can improve cardiac function, reduce the incidence rate of diuretic resistance, and further improve long-term prognosis.

[Key words] chronic heart failure; edema syndrome due to Yang deficiency; diuretic resistance; Wuling powder; furosemide

基金项目: 湖南省科技计划项目 (编号: 2012SK3024)

第一作者: 彭筱平, 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合诊治心血管疾病

慢性心力衰竭是大多数心血管疾病的最终归宿,也是当前中国人口重要的死亡原因。本病相当于中医学的“心悸”“怔忡”及“喘证”等范畴,为本虚标实之证,本虚为心气虚、心阳虚、心阴虚等,标实为水饮、血瘀、痰饮等。治疗当以温阳益气治其本,活血利水治其标。据统计,国内人群心衰的总发病率为1%~2%,重症患者的病死率可达50%^[1]。利尿剂是心衰标准治疗中必不可少的组成部分,但单用利尿剂并不能维持长期的临床稳定,而且还有利尿剂抵抗的风险^[2],其发生与总病死率、猝死和泵衰竭导致的死亡存在独立相关性^[3-4]。其治疗过程中存在诸多问题,而中西医结合在治疗心衰方面有积极的作用^[5]。本研究旨在已有的研究基础上探讨五苓散治疗慢性心力衰竭阳虚水泛证患者的临床疗效及对远期利尿剂抵抗的效果,以期为临床探索合理的治疗方案提供理论依据,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2012年4月至2015年4月在我院心内科住院确诊为心衰阳虚水泛证的患者180例,按数字表法随机分为治疗组和对照组,每组各90例。治疗组中,男49例,女41例;年龄(62.1±5.8)岁;病程(3.5±0.9)年;心功能Ⅱ级31例,Ⅲ级59例。对照组中,男47例,女43例;年龄(62.7±6.1)岁;病程(3.5±0.6)年;心功能Ⅱ级30例,Ⅲ级60例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国心力衰竭诊断与治疗指南》^[6]制定。在原有慢性心脏疾病基础上逐渐出现心衰症状、体征:体质量增加,双下肢水肿,颈静脉充盈、怒张,夜间阵发性呼吸困难以及端坐呼吸,肺部湿啰音,活动后呼吸困难加重。

1.2.2 中医辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则》^[7]中阳虚水泛证的辨证标准。主症:心悸气喘或不得卧,咳吐泡沫痰,面肢浮肿,畏寒肢冷。次症:烦躁出汗,颜面灰白,口唇青紫,尿少腹胀,或伴胸水、腹水。舌脉:舌暗淡或暗红、苔白滑,脉细促或结代。具备主症2项、次症1项及舌脉者即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)经超声心动图检查确诊;3)美国心脏病协会 NYHA 分级Ⅱ~Ⅲ级。

1.4 排除标准 1)急性心力衰竭患者;2)心律失常及难以控制的急性冠状动脉综合征患者;3)严重肝肾功能不全患者;4)感染性心内膜炎、舒张型心力衰竭、肺动脉栓塞患者。

2 治疗方法

2组均据病情需要按照指南给予常规综合治疗。包括ACEI、 β 受体阻滞剂、他汀类药物等。

2.1 对照组 在常规治疗基础上给予呋塞米治疗。呋塞米(江苏亚邦爱普森药业有限公司,批准文号:国药准字H32021428,规格:20mg/片)每次20mg,每天2次。其用量可根据患者心衰控制情况进行增减。

2.2 治疗组 在对照组基础上加用五苓散汤剂治疗。药物组成:猪苓15g,茯苓30g,泽泻12g,白术12g,桂枝8g,甘草6g。每天1剂,水煎,早晚2次分服。

2组均以4周为1个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标 治疗前、治疗1个疗程后、出院后3个月及出院后6个月2组患者6min步行距离、射血分数、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、再入院率、呋塞米用量及利尿剂抵抗发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行统计学处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组治疗前后6min步行距离比较 2组各观察时间点6min步行距离与本组治疗前及对照组治疗后同一观察时间点比较,差异均有统计学意义。(见表1)

表1 2组治疗前后6min步行距离比较($\bar{x} \pm s, m$)

组别	例数	治疗前	1个疗程后	3个月	6个月
治疗组	90	436.6±30.2	555.4±40.4 ^{ab}	620.3±10.8 ^{ab}	623.4±23.2 ^{ab}
对照组	90	438.2±28.3	497.9±29.7 ^a	569.3±20.4 ^a	580.5±11.3 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后同一观察时间点比较,^b $P<0.05$ 。

3.3.2 2组治疗前后射血分数比较 2组各观察时间点射血分数与本组治疗前及对照组治疗后同一观察时间点比较,差异均有统计学意义。(见表2)

3.3.3 2组治疗前后NT-proBNP比较 2组各观察时间点NT-proBNP治疗前及对照组治疗后同一观察时间点比较,差异均有统计学意义。(见表3)

表 2 2 组治疗前后射血分数比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	治疗前	1 个疗程后	3 个月	6 个月
治疗组	90	30.87 ± 6.31	40.76 ± 7.60 ^{ab}	43.25 ± 6.62 ^{ab}	45.75 ± 8.32 ^{ab}
对照组	90	29.58 ± 6.20	35.39 ± 9.26 ^a	40.25 ± 8.11 ^a	43.68 ± 6.63 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后同一观察时间点比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后 NT-proBNP 比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	例数	治疗前	1 个疗程后	3 个月	6 个月
治疗组	90	4929.96 ± 283.96	3756.48 ± 225.77 ^{ab}	2643.25 ± 76.62 ^{ab}	2645.75 ± 58.32 ^{ab}
对照组	90	4456.48 ± 155.77	3945.39 ± 129.26 ^a	2842.25 ± 98.11 ^a	2847.68 ± 66.63 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后同一观察时间点比较, ^b $P < 0.05$ 。

3.3.4 2 组治疗后再入院率比较 治疗后 3、6 个月再入院率治疗组分别为 33.3%、44.4%, 对照组分别为 40.0%、50.0%, 2 组比较, 差异均有统计学意义。(见表 4)

表 4 2 组再入院率比较[例(%)]

组别	例数	1 个疗程后	3 个月	6 个月
治疗组	90	20(100.0) ^a	30(33.3) ^b	40(44.4) ^b
对照组	90	9(100.0)	36(40.0)	45(50.0)

注: 与对照组比较, ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$ 。

3.3.5 2 组治疗后呋塞米用量比较 治疗 3、6 个月后 2 组呋塞米用量比较, 差异均有统计学意义。(见表 5)

表 5 2 组治疗后呋塞米用量比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/d}$)

组别	例数	1 个疗程后	3 个月	6 个月
治疗组	90	39.47 ± 9.79 ^a	33.6 ± 14.34 ^b	42.41 ± 17.14 ^b
对照组	90	41.52 ± 10.67	45.05 ± 17.41	55.11 ± 21.32

注: 与对照组比较, ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$ 。

3.3.6 2 组治疗后利尿剂抵抗发生率比较 治疗 3、6 个月后利尿剂抵抗发生率治疗组分别为 7.78%、14.44%, 对照组分别为 17.78%、23.33%, 组间比较, 差异均有统计学意义。(见表 6)

表 6 2 组治疗后利尿剂抵抗发生率比较[例(%)]

组别	例数	1 个疗程后	3 个月	6 个月
治疗组	90	5(5.67) ^a	7(7.78) ^b	13(14.44) ^b
对照组	90	6(6.67)	16(17.78)	21(23.33)

注: 与对照组比较, ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$ 。

4 讨 论

慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段, 临床上病情复杂, 是心血管疾病患者死亡的主要原因之一。国内外指南^[8-9]提出心衰的 3 个治疗目标是缓解心衰的症状及体征、防止再住院、改善存活质量。目前系统的西医疗法尚未能达到令人满意

的效果, 临床实践表明, 中西医结合在治疗慢性心衰方面有着积极的作用。

五苓散源自《伤寒论》, 其虽为太阳蓄水兼有表证而设, 然而临证之时, 不论表证有无, 证见水蓄膀胱, 气化不利, 均可选用。《古今名医方论》引赵羽皇: “五苓散一方, 为行膀胱之水而设, 亦为逐内外水饮之首剂也, 五苓散利水之功不容忽视”; 《素问·经脉别论》云: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行”, 由此可见, 人体所饮入之水能否变生津液输布全身, 关键在于脾胃的运化、肺的通调以及膀胱的气化功能是否正常。五苓散方由猪苓、茯苓、白术、桂枝和泽泻五味药组成。方中重用泽泻为君, 取其甘淡之意, 直达肾与膀胱, 利水渗湿之功较强。茯苓、猪苓淡渗利水, 通调水道, 下输膀胱, 配泽泻导水下行, 通利小便, 通过利水使津液代谢恢复正常。白术燥湿, 健脾助土, 土旺而阴水有制, 既可化水又可输津四布。更有桂枝辛温, 助阳化气, 解表散邪, 可助肺之通调水道及膀胱之气化功能; 其味辛则能化气, 性热专主流通, 州都温暖, 寒水自行, 对于阳虚水泛型水饮内停疗效尤佳。白术、茯苓为临床常用药对, 其均能健脾利湿, 促进脾胃运化。五药合用, 共奏化气利水、通达表里之功。综上可知, 五苓散除了通利小便之外, 还具有健脾助运、布散津液及温阳化气之功。而阳虚水泛型心衰病机主要是阳气不足, 水饮内停, 故五苓散辅助治疗阳虚水泛型慢性心衰临床可行, 并因其在利尿之外, 尚能健脾助运及助阳化气, 故对阳虚水泛型慢性心衰的远期预后具有积极的意义。

现代药理研究表明, 五苓散中五味药均具有利尿作用, 复方强于单药, 且维持时间更长, 能抑制肾小管对钠的重吸收, 促进钠钾氯的排出^[10]。其中茯苓具有利尿、镇静和增强心肌收缩力的作用; 泽泻具有利尿、免疫调节、降压、降脂、抗动脉硬化等多种药理作用, 泽泻醇 A-24-乙酸酯及泽泻醇 B 是利尿消肿的主要成分, 能够增加尿量及促进钠的排出; 猪苓含有猪苓多糖及丰富的钾盐, 具有显著的利尿作用; 桂枝含有之桂皮油有利尿和强心作用; 白术具有明显而持久的利尿作用, 能促进电解质尤其是钠的排出^[11]。诸药配伍, 健脾利水消肿, 降低循环容量负荷, 增强心肌收缩力而改善心功能。朱海峰等^[12]通过动物实验证明, 五苓散对脱水状态的机体呈现抗利尿作用, 而对水肿状态的 (下转第 15 页)

压力的加大、生活节奏的加快,便秘的患者呈逐年增多的趋势,尤其是老年人群的患病率较青年更高。长期使用泻剂易损伤肠神经而引起结肠黑变病,严重者可导致癌变^[5]。中医学认为,便秘发病与脾胃运化受纳正常与否密切相关,病位在大肠,多与肝、脾、肺、肾相关,而老年患者便秘的发生多责之于脾肾。随着年龄的增长,人体脏腑功能日渐衰退,肾气渐衰,气血亏虚,津液不足,推导无力,肠失濡润而形成大便闭结,燥屎难下。在治疗上应遵循“虚者补之”的原则,切不可滥用硝黄等攻下之品。

根据老年人气阴两虚的功能性便秘病机,本方中君药黄芪性味甘,微温,归肺、脾、肝、肾经,补中益气升清;生白术归脾、胃经,味苦、甘而性温,健脾益气,燥湿利水,使肠道推导有力,气血生化有源,津液得以输布,大便得以调畅。臣药肉苁蓉性温,补肾阳,益精血,润肠通便;火麻仁性味甘,性平,能益脾补虚,养阴润燥,通便。“六腑以通为顺”,糟粕内停,邪阻气滞,故以行气通腑、泄浊为要。行气多选厚朴、陈皮以行肠道气滞。大便干结难行,质硬如球,多属津液亏乏,故加用玄参、生地黄、沙参

(上接第 3 页)机体则显示利尿作用,五苓散的利尿机制作用于钠转运系统较少,而主要作用于水输送系统,因此基本不影响尿中电解质浓度,故能加强慢性心衰的利尿作用,改善患者的心功能,药效学研究进一步表明:五苓散按仲景原有比例用药,利尿作用最强;若药量均等,利尿作用明显减弱;若比例倒置,则利尿作用更差,故本研究药物用量参照仲景原文。

本研究结果通过 6 个月的随访,治疗组患者后期利尿剂抵抗的发生率较对照组明显减少。表明五苓散能较好地改善心功能、减少利尿剂的用量,并降低利尿剂抵抗的发生率,进一步改善远期预后,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure [J]. Heart, 2007(93):1137-1146.
- [2] Krum H, Cameron P. Diuretics in the treatment of heart failure: mainstay of therapy or potential hazard [J]. J Card Fail, 2006(12):333-335.
- [3] Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure [J]. Am Heart J, 2002, 144(1):31-38.
- [4] Shah N, Madanieh R, Kan MA, et al. A perspective on diuretic re-

以增液润肠、增水行舟。

综上所述,芪蓉排毒汤治疗老年患者气阴两虚型功能性便秘在改善患者粪便性状、排便时间、排便困难、神疲懒言、乏力气短等症状方面比生脉增液通胶囊更有优势。但本研究未进行后期随访,远期疗效仍需进一步深入探索。

参考文献

- [1] Chu H, Zhong L, Li H, et al. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China [J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, 53(27):34.
- [2] Drossman DA 著,方秀才,侯晓华译. 罗马 IV: 功能性胃肠病(中文翻译版) [M]. 4 版. 北京: 科学出版社, 2016, 25(9): 77-78.
- [3] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南: 中医病证部分 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 95-97.
- [4] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性便秘中医诊疗共识意见 [J]. 北京中医药, 2011, 30(1): 3-7.
- [5] Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis [J]. Gut, 2017, 66(9):1611.

(收稿日期: 2019-01-29)

sistance in chronic congestive heart failure [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2017, 11(10):217-278.

- [5] 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家委员会. 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):133-144.
- [6] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007(35):1076-1095.
- [7] 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: 77-85.
- [8] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2013(62): 147-239.
- [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] 王元飞, 刘舫. 五苓散的现代药理实验研究与临床应用概述 [J]. 环球中医药, 2010, 3(1):70-72.
- [11] 侯家玉. 中药药理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 97, 211, 214-215.
- [12] 朱海峰, 朱同宣, 朱冬霞. 五苓散的双向调节作用 [J]. 时珍国医医药, 1998, 9(6):542.

(收稿日期: 2019-07-01)