

白芍总苷对稳定期慢性心力衰竭的疗效 及对炎症水平的影响

高全彩¹ 吴红葵¹

【摘要】 目的:探讨白芍总苷(TGP)治疗稳定期慢性心力衰竭(CHF)患者的效果及其对炎症水平的影响。**方法:**选取 2015-07-01—2017-01-31 我院收治的 168 例 CHF 患者为研究对象,随机分为试验组 82 例和对照组 86 例。对照组给予常规门诊复查和心力衰竭(心衰)药物治疗,试验组在对照组的基础上给予 TGP 治疗。所有入选者在纳入研究时和之后 3 个月采集空腹静脉血,检测其肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和半乳糖凝集素-3(G-3),同时记录出院后 12 个月的再入院情况、B 型脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)及试验组的不良反应情况。**结果:**治疗后试验组患者 TNF- α 、IL-6 和 G-3 水平均显著低于对照组。出院后 12 个月试验组的再住院率和 BNP 水平均显著低于对照组,而 LVEF 水平显著升高。试验组中 3 例(3.7%)患者出现软便及大便次数增多,但无需停药。**结论:**TGP 可改善 CHF 患者体内炎症水平、降低住院率、改善心衰指标,并且其不良反应较少,值得在临床工作中进一步应用。

【关键词】 白芍总苷;慢性心力衰竭;炎症;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.018

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Efficacy of total glucosides of paeonia in patients with stable chronic heart failure and its effect on inflammation

GAO Quancai WU Hongkui

(Department of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Baoji Central Hospital, Baoji, Shanxi, 721008, China)

Corresponding author:

Abstract Objective: To explore the efficacy of total glucosides of paeonia (TGP) in patients with stable chronic heart failure (CHF) and its effect on inflammation. **Method:** This study included 168 CHF patients who were admitted to our hospital between 2015-07-01—2017-01-31, and were randomly divided into the test group (82 cases) and the control group (86 cases). The control group was given routine outpatient follow-up and conventional heart failure drugs, and the test group was given TGP on the basis of the control group. Abdominal venous blood were evacuated from all participants to detect tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and galectin-3 (G-3) at the time of enrollment and 3 months after enrollment, and readmission, Brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF) and adverse reactions were recorded simultaneously. **Result:** The levels of TNF- α , IL-6, and G-3 in the test group were significantly lower than those in the control group after treatment. Compared with the control group, the trial group had a lower readmission rate and BNP level and a higher LVEF at 1 year after discharge. 3 cases (3.7%) in the test group developed soft stools and increased stool frequency without stopping TGP. **Conclusion:** TGP can decrease the level of inflammation and improve heart failure indicators in patients with chronic heart failure and reduce the readmission rate with fewer adverse reactions. It is worth further applying in clinical work.

Key words total glucosides of paeonia; chronic heart failure; inflammation; prognosis

已有研究表明,炎性细胞因子在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的病理过程中发挥重要作用。因此,抑制 CHF 患者体内炎症水平可能是治疗心力衰竭(心衰)新的靶点^[1-2]。中医药在 CHF 治疗中的独特作用日益受到关注,其可以通过多途径、多环节治疗 CHF^[3]。白芍总苷(total

glucosides of paeonia, TGP)提取自白芍药根部,具有抗炎、镇痛、抗应激及免疫调节作用^[4]。目前, TGP 主要应用于免疫风湿疾病和肾脏疾病,但是近年其在心血管疾病中的作用越来越受到重视。相关研究表明, TGP 能够抑制心肌组织炎症^[5]、拮抗动脉粥样硬化^[6]和改善心肌重构^[7]。目前,关于 TGP 治疗 CHF 的研究极少,本研究拟探讨 TGP 治疗稳定期 CHF 患者的效果及其对炎症水平的影响,为进一步改善患者预后提供新的视角。

¹宝鸡市中心医院老年心脑血管病科(陕西宝鸡,721008)
通信作者:, E-mail:

1 对象与方法

1.1 对象

以 2015-07-01—2017-01-31 在我院心脑血管病科诊治的 168 例 CHF 患者为研究对象,其中男 92 例,女 76 例;年龄 36~86 岁,平均(64.7±9.5)岁。纳入标准:①符合 2014 年心力衰竭指南中 CHF 的诊断标准;②纽约心血管病学会(NYHA)心功能分级 II~IV 级^[8];③年龄≥18 岁。排除近 6 个月内发生急性心肌梗死、合并其他严重疾病(如全身性感染、肿瘤、意识障碍)以及不同意参与试验的患者。本研究经院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方案 应用随机数字表将入选者分为对照组(86 例)和试验组(82 例)。2 组患者在病情稳定出院后均经常规门诊复查,并由门诊医师根据病情调整药物。对照组主要药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、利尿剂、β受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂(CCB)、洋地黄类药物和利尿剂。试验组在此基础上给予口服 TGP,0.6 g/次,3 次/d,3 个月为 1 个疗程。

1.2.2 炎症因子水平检测 所有入选者分别于纳入研究时(T1)和纳入研究后 3 个月(T2)采集空腹静脉血,检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和半乳糖凝集素-3(galectin-3, G-3)。TNF-α 和 IL-6 的检测应用放射免疫分析法(购于

北京北方生物技术研究所,按说明书操作)。G-3 检测应用 BG medicine 公司的酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒,按说明书操作。

1.2.3 疗效评估 对所有入选者进行随访,以住院随访、门诊随访为主,辅以微信随访、QQ 随访和电话随访。记录 2 组患者出院后 12 个月内因心衰加重而入院的情况。同时检测 B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.2.4 TGP 的不良反应用检测 TGP 的不良反应用主要为稀便、腹泻^[9],记录试验组用药期间稀便、腹泻的发生和处理情况,并每个月复查 1 次血常规、肝功能和肾功能。

1.3 统计学处理

使用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量用绝对数(%)表示。2 组间的比较采用 t/χ^2 检验。所有的检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料的比较

2 组间的性别、年龄、病史、心衰病因、出院 NYHA 分级、BNP、LVEF 和出院药物治疗均未见显著差异,见表 1。

2.2 炎症因子的比较

2 组患者 T1 时间的 TNF-α、IL-6 和 G-3 水平均未见显著差异,T2 时间试验组患者的 TNF-α、IL-6 和 G-3 水平均显著低于对照组,见表 2。

表 1 2 组基线资料的比较

Table 1 General data

变量	对照组(86 例)	试验组(82 例)	t/χ^2	P
男性	48(55.8)	44(53.7)	0.079	0.779
年龄/岁	65.2±8.2	64.2±8.5	0.776	0.439
病史				
高血压病	36(41.9)	38(46.3)	0.342	0.559
糖尿病	31(36.0)	29(35.4)	0.008	0.927
血脂异常	25(29.1)	28(34.1)	0.501	0.479
陈旧性心肌梗死	18(20.9)	17(20.7)	0.001	0.975
心衰病因			0.005	0.942
缺血性	55(64.0)	52(63.4)		
非缺血性	31(36.0)	30(36.6)		
出院 NYHA 分级			0.349	0.554
II~III	66(76.7)	66(80.5)		
IV	20(23.3)	16(19.5)		
BNP/(ng·L ⁻¹)	518.7±135.2	502.3±142.3	0.766	0.444
LVEF/%	47.8±13.2	48.6±14.8	0.370	0.712
出院时药物				
ACEI/ARB	77(89.5)	73(89.0)	0.011	0.915
利尿剂	65(75.6)	62(75.6)	0.000	0.997
β受体阻滞剂	50(58.1)	48(58.5)	0.003	0.958
CCB	14(16.3)	15(18.3)	0.119	0.730
洋地黄类	22(25.6)	22(26.8)	0.034	0.854
利尿剂	13(15.1)	14(17.1)	0.119	0.730

表 2 2 组炎症因子水平的比较
Table 2 Levels of inflammatory factors

变量	对照组(86 例)	试验组(82 例)	t	P
T1 时间				
TNF-α/(pg · ml ⁻¹)	14.8 ± 4.3	14.1 ± 4.8	0.997	0.320
IL-6/(pg · ml ⁻¹)	0.160 ± 0.052	0.155 ± 0.058	0.589	0.557
G-3/(μg · L ⁻¹)	23.5 ± 10.2	21.7 ± 9.6	1.177	0.241
T2 时间				
TNF-α/(pg · ml ⁻¹)	13.9 ± 4.1	11.8 ± 3.9	3.398	0.001
IL-6/(pg · ml ⁻¹)	0.154 ± 0.063	0.133 ± 0.042	2.530	0.012
G-3/(μg · L ⁻¹)	22.7 ± 10.4	17.8 ± 8.4	3.350	0.001

2.3 疗效的比较

出院后 12 个月试验组的再住院率和 BNP 水

平均显著低于对照组,而 LVEF 水平显著升高,见表 3。

表 3 2 组疗效的比较
Table 3 Efficacy indexes

变量	对照组(86 例)	试验组(82 例)	t/χ ²	P
再入院	14(16.3)	5(6.1)	4.338	0.037
BNP/(ng · L ⁻¹)	488.6 ± 124.2	445.5 ± 129.3	2.204	0.029
LVEF/%	47.5 ± 12.7	51.9 ± 13.9	2.144	0.034

2.4 不良反应的发生及处理

试验组中 3 例患者(3.7%)出现软便及大便次数增多,程度较轻,患者均可耐受,故无需停药。肝、肾功能及血常规均未见明显异常改变。

3 讨论

在 CHF 患者的血液和衰竭心肌中炎性细胞因子水平均升高,是心衰发生、发展的重要机制^[1],这从炎症角度对目前 CHF 的治疗提出了新要求。本研究以 TGP 作为炎症状态的干预措施,结果发现,在干预 3 个月后试验组的 TNF-α 和 IL-6 水平均显著降低,提示 TGP 可改善 CHF 患者体内的炎症水平。齐向明等^[10]以 2 型糖尿病肾病患者为研究对象,发现 TGP 可通过减低血清超敏 C 反应蛋白、单核细胞趋化因子及 TNF-α 的表达抑制炎症反应。陈文莉等^[11]发现 TGP 能明显降低维持性腹膜透析患者的超敏 C 反应蛋白、IL-6 及 TNF-α 水平,改善体内微炎症状态。这些研究均与本研究结果一致。

除了传统的炎症标志物 TNF-α、IL-6,本研究还探讨了 TGP 对新型炎症标志物 G-3 的影响。近年的研究表明,G-3 是心衰的新型生物标志物,同时,作为一种强大的炎性因子及纤维化的标志物,G-3 通过介导炎性细胞及纤维细胞诱导心脏胶原沉积,引起心肌重构及心衰的发生^[12]。CHF 患者血清 G-3 水平与心衰的发生、发展及预后密切相关^[13]。本研究中一个重要的发现是 TGP 能显著降低 G-3 水平,在此之前鲜见相关报道,这对于预防及逆转心肌纤维化、延缓疾病的进展可能具有一

定意义,需要病理水平的相关研究进一步证实。TGP 改善炎症水平的确切机制并不完全清楚,考虑与多种因素有关,包括调节前列腺素 E2 产生、调节体液免疫和细胞免疫^[14]、抑制基质金属蛋白酶^[15-16]等。此外,TGP 还可通过核转录因子-κB (NF-κB)和细胞外调节蛋白激酶通路抑制 TNF-α 诱导的趋化因子产生和白细胞迁移从而发挥抗炎作用^[17]。

本研究同时随访了入选者的再住院情况,结果发现,试验组的再住院率显著低于对照组,证明 TGP 能够稳定心脏功能、减少住院次数,具有重要的临床意义和卫生经济学意义。与再入院情况相对应,BNP 和 LVEF 作为反映心衰病情的传统指标,在试验组均有更佳的改善效果,进一步证实 TGP 能够使 CHF 患者获益。TGP 改善心衰患者临床结局的机制可能与炎症水平的改善有关,尤其可能与 G-3 存在相关性。G-3 可通过基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂抑制细胞外基质的降解,导致心肌成纤维细胞增生、胶原蛋白合成增加^[3]。而 TGP 能够抑制基质金属蛋白酶,降低基质金属蛋白酶-13/金属蛋白酶组织抑制剂-1 的比值^[15-16],从而降低 G-3 水平。蔡茵萍等^[18]研究发现,芪苈强心胶囊能减少心脏不良事件的发生,亦可能与降低 CHF 患者血清中的 G-3 水平有关。同时,本研究通过检测未见 TGP 造成严重的不良反应,少数患者出现的消化道症状可在用药过程中缓解,与毛红群等^[17]研究中关于长期服用 TGP 的不良反应相似,提示 TGP 用于稳定期 CHF 的治疗是

安全的。

总之,本研究证实 TGP 能够改善 CHF 患者体内的炎症水平、降低住院率、改善心衰指标,且不良反应少,值得在临床工作中进一步应用。

参考文献

- [1] 周云艳,孔一慧,李为民.心力衰竭与炎症细胞因子相关研究新进展[J].心血管病学进展,2014,35(5):543-546.
- [2] Kalogeropoulos A,Georgiopoulou V,Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010,55(19):2129-2137.
- [3] 全振华,刘莉,艾民,等.中药抑制炎症标志物干预慢性心力衰竭的研究进展[J].国际检验医学杂志,2016,37(8):1092-1094.
- [4] 王小艳,陈星宇,张洪英.白芍总苷在皮肤科中的应用进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(4):262-264.
- [5] 蒋旭宏,华军益,潘智敏,等.白芍总苷对内毒素性心肌炎大鼠心肌组织炎症因子的影响[J].浙江医学,2014,36(3):182-183,186.
- [6] 王晓纲.白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠氧化应激和炎症反应的抑制作用[J].实用药物与临床,2017,20(2):140-143.
- [7] 韩蕾,周晓辉,王雄伟,等.白芍总苷对腹主动脉结扎所致大鼠心肌重构的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(2):330-334.
- [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.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.
- [9] 闵伟琪,魏琴,李洪毓,等.白芍总苷治疗类风湿关节炎的多中心临床研究[J].中华风湿病学杂志,2005,9(8):487-491.
- [10] 齐向明,朱启金,吴永贵.白芍总苷对 2 型糖尿病肾脏疾病患者外周血炎症介质的影响[J].临床肾脏病杂志,2015,15(11):650-654.
- [11] 陈文莉,邹卫,徐力,等.白芍总苷对维持性腹膜透析患者微炎症状态的影响[J].临床肾脏病杂志,2016,16(3):148-151.
- [12] Wu AH, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results [J]. Am Heart J, 2013,165(6):995-999.
- [13] Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study [J]. Clin Res Cardiol, 2010, 99(5): 323-328.
- [14] 王红权,詹杰.白芍总苷治疗类风湿关节炎药理作用及机制[J].医药导报,2015,34(2):199-201.
- [15] 杜旭召,杨豪,邓素玲,等.白芍总苷对骨关节炎软骨细胞增殖及分泌表达的影响[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(11):1375-1379,1385.
- [16] 岳利环,林进,徐立勤,等.甲氨蝶呤联合白芍总苷治疗幼年特发性关节炎临床观察[J].风湿病与关节炎,2017,6(1):18-21.
- [17] 毛红群,栾超,宗文凯,等.白芍总苷联合左西替利嗪及他克莫司软膏治疗严重面部激素依赖性皮炎的疗效和安全性评价[J].中华皮肤科杂志,2014,47(12):891-893.
- [18] 蔡茵萍,祝亚文,张爱军.芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者血清半乳糖凝集素-3 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(7):801-802.

(收稿日期:2018-04-02; 修回日期:2018-05-03)