

肺心病失代偿期合并房性早搏的中西医结合治疗策略

郭楠楠¹, 罗建江²

¹新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第四附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月21日

摘要

房性早搏是肺心病失代偿期最常见的并发症, 在治疗心律失常方面, 指南推荐心脏选择性 β_1 受体阻滞剂(如比索洛尔), 但比索洛尔会随着使用剂量的增加出现 β_2 受体阻断的现象, 从而诱发支气管痉挛, 导致肺功能恶化, 尤其在重度气道阻塞的肺心病患者中表现尤为明显, 同时比索洛尔在抑制交感神经兴奋的同时, 具有负性肌力作用可能会加重右心衰竭, 故指南建议起始剂量要小。温阳利水定悸方是由《伤寒论》中真武汤、桂枝甘草汤加猪苓、泽泻、葶苈子、丹参、大枣化裁而成, 具有温阳利水, 宁心定悸之功, 既可治疗房性早搏, 又可治疗肺心病失代偿期出现的右心衰竭。该文就低剂量比索洛尔联合温阳利水定悸方治疗肺心病失代偿期合并房性早搏阳虚水泛证疗效的安全性及有效性作一论述。

关键词

肺心病失代偿期, 房性早搏, 比索洛尔, 温阳利水定悸方

Treatment Strategy of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Decompensated Cor Pulmonale Complicated with Atrial Premature Beats

Nannan Guo¹, Jianjiang Luo^{2*}

¹Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

*通讯作者。

Abstract

Atrial premature beat is the most common complication in the decompensated stage of cor pulmonale. The guidelines recommend cardiac selectivity in the treatment of arrhythmias β 1 receptor blockers (such as bisoprolol), but bisoprolol will appear with the increase of dosage β 2 receptor blocking, which induces bronchospasm and leads to the deterioration of pulmonary function, especially in patients with cor pulmonale with severe airway obstruction. At the same time, bisoprolol has negative muscle strength effect while inhibiting sympathetic nerve excitation, which may aggravate right heart failure. Therefore, the guidelines suggest that the initial dose should be small. Wenyang Lishui Dingji recipe is made from Zhenwu Decoction, Guizhi licorice decoction, *Polyporus umbellatus*, *Alisma orientalis*, *Salvia miltiorrhiza* and jujube in Treatise on febrile diseases. It has the function of Warming Yang Lishui and calming the heart. It can not only treat atrial premature beats, but also treat right heart failure in the decompensated period of cor pulmonale. This paper discusses the safety and effectiveness of low-dose bisoprolol combined with Wenyang Lishui Dingji formula in the treatment of decompensated cor pulmonale complicated with atrial premature beats with Yang deficiency and water flooding syndrome.

Keywords

Decompensated Stage of Cor Pulmonale, Atrial Premature Beats, Bisoprolol, Wenyang Lishui Dingji Recipe

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肺源性心脏病(pulmonary heart disease, CPHD, 简称肺心病), 是由支气管-肺组织、肺血管或胸廓病变引起肺部结构和(或)功能异常, 肺循环阻力增加、肺动脉高压, 导致右心室肥大, 伴或不伴有右心衰竭的心脏病[1][2], 其病程迁延难愈, 危害性大, 病死率高, 后期对患者生活质量影响极大, 部分患者并发呼衰、心衰而死亡[3][4], 在导致肺心病的所有疾病中, 慢阻肺最为常见, 约占85%~90%[5]。目前我国肺心病患病率为4%, 占心脏病住院患者的39%~46%, 病死率在15%左右[6]。心律失常是肺心病高发并发症, 发病率在17%~40%, 肺心病会出现各种不同类型的心律失常, 其中房性早搏是最为常见的一种[7]。

2. 西医治疗现状

肺心病失代偿期合并房性早搏时, 首先需要对原发疾病进行治疗, 在抗感染、化痰、解痉平喘及改善通气基础上, 积极纠正电解质紊乱以及酸碱失衡失调, 经过上述治疗房性早搏仍然无法纠正者, 需要接受抗心律失常药物治疗[8]。在西医治疗方面, 2018年中国心衰指南建议对于心衰合并有气道高反应的患者, 建议使用心脏选择性 β 1受体阻滞剂, 如比索洛尔[9]。比索洛尔为II类抗心律失常药物, 具有“心脏选择性”, 虽为“心脏选择性”, 但实际对于心脏 β 1受体的选择性仅为20倍[10], 在低剂量时阻断 β 1受体, 随着使用剂量的增加, 会出现阻断 β 2受体阻断的现象[11], 从而降低FEV1, 导致肺功能恶化,

这种现象在重度气道阻塞性疾病中表现得尤为明显[12], 而肺心病患者在失代偿期通常为肺病终末期, 常合并 II 型呼吸衰竭, 其气道阻塞程度为重度; 同时, 肺心病失代偿期患者已出现右心衰竭, 比索洛尔在抑制交感神经兴奋的同时, 具有负性肌力作用, 可能诱发或加重心衰, 故在心衰合理用药指南中指出, 建议起始剂量要小[13]。

由于担心 β 受体阻滞剂诱发支气管痉挛及加重右心衰竭, 临床上在治疗此类疾病时, 多从低剂量 β 受体阻滞剂开始[14], 逐渐加量, 使用过程中严密监测心肺功能指标, 一旦发现呼吸道阻塞或心衰加重立即停药。亚洲的一项心衰队列研究发现气道阻塞性疾病合并心衰患者 β 受体阻滞剂使用率及使用剂量低[15]。Hawkins 等[16]的前瞻性研究发现在心衰合并中、重度气道阻塞性疾病患者, 使用比索洛尔可导致肺功能降低。因此, 积极探讨一种安全有效的治疗策略用于此类患者, 从而控制症状, 提高生活质量, 改善预后, 具有现实意义。

3. 中医病机及证候特点

肺心病失代偿期合并房性早搏, 属中医学“肺胀”范畴。本病属“本虚标实, 虚实夹杂”之证, 本虚主指肺、脾、肾三脏虚损, 后期病及与心, 标实指痰浊、瘀血、水饮相互夹杂。肺心病有九个证型[17], 有研究统计临床中各个证型出现的频次, 结果显示阳虚水泛证居多[18]。古有“肺为水之上源”“肺主行水”之说, 其一, 肺气虚弱, 宣发、肃降功能失常, 水道失于通调, 故见水液内停; 其二, 本病为慢性迁延性疾病, 久病及肾, 肾阳亏虚, 气化无权, 故水液泛滥; 其三, 肺气壅滞, 不能助心行血, 故而形成气滞血瘀, 血瘀日久, 又可致水湿内停; 其四, 肺心病多由慢性肺系疾患发展而来, 久病失治, 迁延不愈, 导致体内形成水湿、瘀血、痰饮, 且三者常并见, 治疗应标本兼治, 以温阳利水、宁心定悸为法, 兼顾痰饮、瘀血。目前临床中虽肺心病合并房性早搏阳虚水泛型居多, 但尚缺乏对此类证型中西医结合治疗的研究。

4. 中西医结合治疗方案具有疗效性及安全性

4.1. 温阳利水定悸方药配伍

温阳利水定悸方由真武汤、桂枝甘草汤加泽泻、猪苓、葶苈子、丹参、大枣化裁而成。真武汤原方出自《伤寒论》, 由其条文可知, 其主要治疗作用是温肾阳以利小便而祛水湿, 其治疗心衰疗效显著[19], 尤其适用于肺心病失代偿期右心衰竭患者。本方以大辛大热之附子为君, 上助心阳, 中温脾阳, 下壮肾阳, 补命门之火, 使水有所主。白术甘苦而温, 健脾燥湿; 茯苓甘淡而平, 利水渗湿, 二者合附子以温脾阳助脾运, 共为臣药, 猪苓、泽泻以加强利水渗湿之功, 佐以辛温之生姜, 宣利肺气, 令水从表而解, 既助附子温阳祛寒, 又合术、苓温散水湿, 以上配伍使水有所去, 但心为君主之官、主神志, 如心阳不足, 上焦空虚, 易致气机向上冲逆, 扰动心神, 故在以上配伍基础上加用桂枝、甘草以温补心阳, 降气平逆[20], “桂枝-甘草”配伍是《伤寒论》中用药频次最高的药对, 在临床上治疗心律失常的各方中常见桂枝甘草配伍加减[21], 用来治疗多种疾病引起的心律失常。桂枝入心温阳, 抑制气机冲逆, 与炙甘草同用以辛甘化阳, 通心脉而和气血, 以振心阳, 且温而不燥热, 能起到温补心阳、宁心定悸作用[22], 临床上多用于治疗房室性期前收缩, 疗效显著[23][24]。针对本病血瘀及痰饮的病理因素, 故在以上配伍基础上加用葶苈子泄肺化痰平喘, 丹参活血化瘀, 瘀祛则血行, 气血运行通畅, 则水饮得消, 大枣药性缓和, 补中益气, 可祛邪而不伤正。

4.2. 中西医结合治疗优势探讨

近年来, 随着中西医结合的深入研究, 越来越多的学者加大了对中西医结合治疗肺心病失代偿合并

房性早搏的研究力度, 多项临床研究统计表明, 采用中西医结合治疗此类疾病的疗效明显优于单用西医或中医治疗[25] [26]。在明确肺心病失代偿期合并房性早搏的病理生理基础上, 西药 β_1 受体阻滞剂为患者治疗提供客观依据, 但单独用药后效果不佳, 且有诱发支气管痉挛及加重右心衰竭的风险, 增加了患者的住院率及死亡率。温阳利水定悸方由《伤寒论》中真武汤、桂枝甘草汤加猪苓、泽泻、葶苈子、丹参、大枣化裁而成, 二者均为治疗“心下悸”历史悠久, 疗效显著, 具有多途径、多靶点等优势, 注重整体调治, 通过温阳利水, 降气平逆, 使水有所去, 心神得安, 具有多靶点、多离子通道阻滞、调节自主神经功能、抗心肌缺血等作用, 且注重辩证施治, 强调个体化治疗, 改善阳虚水泛的体质, 降低房性早搏发作频率, 迅速控制右心衰竭, 故可用于治疗肺心病失代偿期合并房性早搏阳虚水泛证患者。因此低剂量 β_1 受体阻滞剂联合温阳利水定悸方这一中西医结合治疗方案, 不仅可以减少 β_1 受体阻滞剂使用剂量, 降低不良反应, 提高临床疗效, 还能延缓病情的进展, 改善预后[27] [28] [29]。

二者联合疗效性及安全性高。比索洛尔通过消除与肾上腺素过度活化所产生的心率加快以及儿茶酚胺引起的早期和延迟后极化诱发的房性早搏, 抑制异位心房起搏自发性, 增加舒张期去极化斜率, 从而减少心律失常的发生。温阳利水定悸方中真武汤通过多成分、多靶点、多途径实现温阳利水作用[30], 如作用于下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴; 影响心脏血流动力学; 调节血浆内皮素、降钙素基因相关肽、血管紧张素 II 等神经内分泌因子; 调控凋亡相关基因, 抑制心肌细胞凋亡; 调节水通道蛋白、肾组织相关分子的表达, 纠正水液代谢平衡紊乱等, 对于改善肺心病失代偿期右心衰竭疗效显著。桂枝-甘草配伍具有复杂的抗心律失常机制, 其中包括对抗氯仿致小鼠室颤, 并对抗氯化钡、乌头碱、哇巴因所致心律失常的作用[31]。泽泻具有多种生物活性[32], 如利尿、免疫调节与抗炎等, 其水提物、醇提物及 Alisol A 24-acetate 皆有利尿活性, 其中以 Alisol A 24-acetate 为最重要的利尿活性物质。猪苓擅长于利尿、抗炎、抗菌, 并可增强免疫力[33]。葶苈子有改善心血管功能、止咳祛痰、利尿、与抗炎作用[34], 其主要成分是苯基芥子油, 具有广泛的抗菌作用, 对多种真菌和其他菌株都有抗菌作用。丹参可以减少内皮损伤、抗炎、改善微循环等[35]。大枣可以增强免疫力, 具有抗氧化、改善心血管系统等多种功能[36]。

5. 小结

低剂量比索洛尔联合温阳利水定悸方这一中西医结合治疗方案治疗肺心病失代偿期合并房性早搏患者时, 在改善临床症状、提高临床疗效性及安全性等方面优于单纯西医治疗, 为临床治疗此类疾病提供了新思路、新方法。今后还应多结合细胞生理学、分子生物学、遗传学等现代科学技术, 进一步阐明中西医结合治疗此类疾病的作用机制、作用靶点和关键成分, 进而为临床提供有利的参考依据。

致 谢

三年来我满怀期望与憧憬在自治区中医院神圣的医学殿堂不断地前进与成长着。三年的硕士学习生活即将步入尾声, 我的心中感慨万千。

首先, 我要诚挚地感谢我的导师罗建江主任医师, 吾师如父, 两年多来, 导师严谨敏锐的科研思维、一丝不苟的工作作风、智者怀仁的人格魅力使我受益终身。本论文从选题到完成, 每一步都是在导师的悉心指导下完成。恩师的知遇之恩、栽培之辛学生牢记心中。导师为人豁达大方、善解人意, 时刻不忘关心照顾、指导协调我的学习与生活, 为我树立了终身学习的榜样。在此向我最崇敬的导师罗建江主任医师表示最深情的谢恩与最美好的祝福!

其次, 我要感谢肺病科各位老师对学科专业知识上的细心指导和在生活上对我的关心帮助, 促使我不断进步。也要感谢医院科教科和规培过程中每一个临床科室老师的真诚指导!

然后, 我要感谢所有肺病科的兄弟姐妹们在研究生生活中带来的无私帮助! 能够与你们一起携手度过这段时光, 是我硕士研究生生涯里最美好的回忆!

参考文献

- [1] 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 601-609.
- [2] 陈春晖, 杨军辉. 慢性肺源性心脏病病机特征的研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(10): 180-183.
- [3] Arora, S., Patel, P., Lahewala, S., et al. (2017) Etiologies, Trends, and Predictors of 30-Day Readmission in Patients with Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, **119**, 760-769. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.022>
- [4] Saglam, M., Vardar-Yagli, N., Savci, S., et al. (2015) Functional Capacity, Physical Activity, and Quality of Life in Hypoxemic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **26**, 423-428. <https://doi.org/10.2147/COPD.S78937>
- [5] 杨睿. 中药治疗慢阻肺合并肺心病临床疗效 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [6] 黄元和. 慢性肺源性心脏病中医诊疗的对策分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(25): 128-130.
- [7] 董国庆. 慢性肺源性心脏病并发心律失常的临床诊治分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(10): 46.
- [8] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 166-174.
- [9] 王华, 梁延春. 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): 760-789.
- [10] Rabe, K.F., Hurst, J.R., Suissa, S., et al. (2018) Cardiovascular Disease and COPD: Dangerous Liaisons. *European Respiratory Review*, **27**, Article ID: 180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>
- [11] Petta, V., Perlikos, F., Loukides, S., et al. (2017) Therapeutic Effects of the Combination of Inhaled Beta2-Agonists and Beta-Blockers in COPD Patients with Cardiovascular Disease. *Heart Failure Reviews*, **22**, 753-763. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9646-z>
- [12] 何旭瑜, 吴泽佳, 黎励文. 当心力衰竭遇上慢性阻塞性肺疾病, 如何优化 β 受体阻滞剂治疗? [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 344-348.
- [13] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7): 1-78.
- [14] 万秋, 宋双双, 石安琪, 唐莉歆. 选择性 β 受体阻滞剂在慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病中的应用进展[J]. 中国药房, 2021, 32(13): 1652-1656.
- [15] Kubota, Y., Tay, W.T., Asai, K., et al. (2018) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and β -Blocker Treatment in Asian Patients with Heart Failure. *ESC Heart Failure*, **5**, 297-305. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12228>
- [16] Hawkins, N.M., MacDonald, M.R., Petrie, M.C., et al. (2009) Bisoprolol in Patients with Heart Failure and Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *European Journal of Heart Failure*, **11**, 684-690. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp066>
- [17] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 慢性肺原性心脏病中医诊疗指南(2014 版) [J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 526-531.
- [18] 黄春兰. 消水圣愈汤及中药足浴对慢性肺源性心脏病失代偿期(阳虚水泛证)的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [19] 李振华, 尹潇爽. 《伤寒论》真武汤证治解析[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(5): 469-470.
- [20] 谢凌鹏, 袁立霞, 周楚莹, 杨满妹, 韦玉婷, 郑玉珊. 桂枝甘草配伍治疗心律失常浅析[J]. 江苏中医药, 2015, 47(4): 57-58.
- [21] 张淑英, 赵桂欣, 刘春妮, 栾玉芬, 郭明霞. 桂枝甘草汤加味对室性早搏心肾阳虚证患者心率变异性及生活质量的影响[J]. 中医药导报, 2017, 23(6): 101-104.
- [22] 周能, 周振, 陶萍芳, 包霞. 不同配伍比例桂枝甘草汤主要成分含量变化研究[C]//中国化学会. 中国化学会第 30 届学术年会摘要集-第二十三分会: 复杂样品分离分析. 2016: 26.
- [23] 王春颖. 桂枝甘草汤联合胺碘酮对快速房颤合并心力衰竭的疗效及对心功能、血清 vWF、ET-1、NO 水平的影响[J]. 辽宁医学杂志, 2021, 35(4): 17-19.
- [24] 郝俊杰, 王涛. 基于网络药理学的桂枝甘草汤治疗心律失常的作用机制研究[J]. 大理大学学报, 2017, 2(10): 1-4.
- [25] 张宝田, 王刚, 韩爱, 等. 养心定悸胶囊联合胺碘酮治疗心律失常临床疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(2):

150-152.

- [26] 李敬, 张俊岭, 牟丽娜, 等. 参松养心胶囊与比索洛尔治疗脑心综合征心律失常的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24): 2663-2665.
- [27] 卢磊. 真武汤联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭患者的有效性观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(78): 189-190. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.78.121>
- [28] 刘主峰, 杨春雷, 丰东蒙. 温阳利水方联合西药治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 健康大视野, 2019(3): 94. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-0019.2019.03.115>
- [29] 龚竹颖, 袁建芬. 温阳利水汤治疗肺胀(阳虚水泛证)的临床观察[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1632-1634. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-745X.2018.09.037>
- [30] 毛妍, 梁慧慧, 朱俊平, 文雯, 余格, 周逸群, 刘瑞连, 贺福元, 张喜利, 刘文龙, 黎鹏程. 真武汤的方证解析与现代研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 217-225.
- [31] 陈召起, 邢作英, 王永霞, 朱明军, 王幼平, 胡宇才, 陈鹏, 宋欢欢, 陈彦, 安宜沛. 桂枝甘草汤含药血清对离体豚鼠心室肌细胞膜电位的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(5): 971-975.
- [32] 邢增智, 陈旺, 曾宇. 泽泻的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2017, 23(15): 75-78.
- [33] 王天媛, 张飞飞, 任跃英, 等. 猪苓化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(4): 109-112.
- [34] 徐明, 张静, 邱建平, 陈荟旭. 葶苈子的炮制历史沿革及其药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 132-137.
- [35] 原景, 杜韩, 万梅绪, 李智, 张燕欣, 李德坤, 庄朋伟, 鞠爱春. 丹参有效成分及丹参类制剂抗炎药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2322-2332.
- [36] 陈熹, 李玉洁, 杨庆, 等. 大枣现代研究开发进展与展望[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(3): 687-691.