

中医药治疗慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗的研究进展

赵斓迪^{1*}, 张文欣¹, 陈 鹏^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院心血管病一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月11日

摘要

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种原因导致的心脏负荷过重, 心肌收缩力下降引起一种临床综合征, 具有较高的发病率和死亡率。避免液体超负荷的管理是控制心力衰竭病情恶化的治疗基石, 对于那些存在液体潴留的心力衰竭病人来说, 利尿剂成为了唯一能够完全控制并有效地消除液体潴留的药物选择, 可通过促进尿液产生来减轻心脏负荷。然而, 过度使用利尿剂极易导致利尿剂抵抗, 研究显示, CHF患者中约20%~50%的心力衰竭病人表现出对利尿剂的抵抗性, 并且这种抵抗性与CHF的死亡率有独立的关联。中医药作为中国传统医学的重要组成部分, 对于慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗的治疗具有理法方药兼备, 疗效确切, 不良反应少等独特优势。本文旨在综述近年来中医药在这一领域的研究进展。

关键词

慢性心力衰竭, 利尿剂抵抗, 中医药

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating Chronic Heart Failure Complicated with Diuretic Resistance

Landi Zhao^{1*}, Wenxin Zhang¹, Peng Chen^{2#}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Cardiovascular Disease Department 1, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 11th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is a clinical syndrome caused by excessive cardiac load and decreased myocardial contractility caused by various reasons, with high morbidity and mortality. Management to avoid fluid overload is the cornerstone of treatment to control the deterioration of heart failure. For patients with heart failure with fluid retention, diuretics are the only drugs that can fully control and effectively eliminate fluid retention, which can reduce the cardiac load by promoting urine production. However, overuse of diuretics can easily lead to diuretic resistance, which has been shown to exist in 20% to 50% of heart failure patients with CHF and is independently associated with mortality from CHF. As an important part of traditional Chinese medicine, traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the treatment of chronic heart failure combined with diuretic resistance, such as combination of principles, methods, prescriptions and medicines, precise curative effect and few adverse reactions. This paper aims to review the research progress of traditional Chinese medicine in this field in recent years.

Keywords

Chronic Heart Failure, Diuretic Resistance, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 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

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征, 根据欧洲心脏学会(ESC)和美国心脏病学会(AHA)的定义, 慢性心力衰竭可分为左心衰和右心衰两种类型。左心衰竭指心脏左侧无法将血液充分泵向全身, 导致肺部淤血和氧合不足。而右心衰竭指心脏右侧无法将血液顺利输送到肺部进行氧合, 导致体循环淤血。随着社会环境的变化, 心力衰竭发病率逐年上升, 从病程较长、迁延不愈、再住院率以及病死率高等多方面严重影响着人类的健康[1]。一项涵盖我国31个省份的调查研究表明, 在年龄 ≥ 35 岁的中国人群体中, 约1370万人患有心力衰竭[2]。

2. 慢性心力衰竭的病理生理机制

慢性心力衰竭的发病机制复杂, 涉及多个方面[3], 包括心肌损伤、神经内分泌系统紊乱、心脏结构与功能改变等。

2.1. 心肌损伤

心肌损伤是慢性心力衰竭发生的重要原因之一。长期的冠心病、高血压、心肌炎等可导致心肌细胞的死亡和损伤, 降低心肌的收缩力和舒张功能, 最终导致心脏泵血功能下降[4]。

2.2. 交感神经系统

交感神经兴奋性增高, 通过下调 β_1 受体而抑制心肌细胞摄取和释放 Ca^{2+} , 进而影响心肌的舒张与收缩功能; 并升高血中去甲肾上腺素(NE)水平, 使心率加快、心肌收缩力增强、心排血量增加, 从而衰竭

心肌得到血流动力学的代偿。

2.3. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)

心排血量减少使肾血流量降低, RAAS 系统被激活, 使肾素及血管紧张素 II (AngII)强烈的血管收缩物质增多, 心肌收缩力增强, 并促进醛固酮分泌, 出现钠水潴留, 加重心脏负荷。而 RAAS 激活加速心脏和血管重构, 心肌损伤和心功能进一步恶化[5]。

2.4. 体液调节因子

体液调节因子可以被划分为三个主要类别: 利钠肽类、内皮源性激素和炎性细胞因子。利钠肽可以分为三个类别: 心钠肽(ANP)、脑钠肽(BNP)和 C 利钠肽(CNP)。ANP 与 BNP 都显示出扩张血管、排放钠尿以及抑制肾素和醛固酮的性质。BNP 可以被用作评估心脏功能缺陷和预测未来状况的重要指标, 它的浓度能够揭示心衰的严重性, 并且其分泌水平与心衰的严重性是正相关的[6]。

2.5. 心肌损害和心室重构

心室重构是机体的一种适应性反应, 由于各种伤害会导致心脏原有的物质和形态发生变化, 这是病变修复、心室的整体代偿以及后续的病理生理反应过程。很多过程都参与了心室重构, 包括成纤维细胞增生、心肌细胞肥大凋亡与坏死以及心肌细胞外基质沉积或降解增多等, 均能导致、增强或中止心室重构的过程。在心衰过程中, 特别是神经内分泌被过度激活, 最终引起心肌细胞肥厚以及心肌细胞凋亡, 从而加重心室重构[7]。

3. 利尿剂抵抗的定义与影响因素

利尿剂抵抗是指患者在使用利尿剂治疗期间, 尿量无法达到预期目标或通过增加利尿剂剂量无法进一步提高尿量的情况[8]。利尿剂抵抗常见于慢性肾脏疾病、心力衰竭、肝硬化等疾病的患者, 并且可能导致液体滞留和水肿等不良后果。

影响利尿剂抵抗的因素有以下几个方面:

- 1) 肾功能受损: 肾脏是利尿剂排除废物和液体的主要器官, 当肾功能受损时, 利尿剂的效果会减弱或失效。慢性肾脏疾病、急性肾损伤等因素都会降低肾脏对利尿剂的敏感性, 导致利尿剂抵抗的发生[9]。
- 2) 药物相互作用: 某些药物可能干扰利尿剂的药理作用, 降低其利尿效果[10]。例如, 非甾体类抗炎药(NSAIDs)可以抑制前列腺素合成, 从而减少肾脏血流和利尿效果; 某些抗高血压药物如洛汀新(Lornoxicam)也可能干扰利尿剂的效果。
- 3) 高盐饮食: 高盐饮食会导致体内钠水潴留, 增加肾脏对利尿剂的负担, 从而降低其利尿效果。此外, 高盐饮食还会诱发醛固酮的分泌, 进一步增加利尿剂抵抗的风险[11]。
- 4) 药物耐受性: 长期使用利尿剂可能导致机体对其产生耐受性。这意味着逐渐增加利尿剂剂量也无法达到预期的利尿效果。尤其是对于噻嗪类利尿剂, 耐受性发生的风险较高[12]。
- 5) 遗传因素: 个体遗传差异也可能影响利尿剂的反应。部分人群可能对某些利尿剂具有较高的反应性, 而另一些人群可能对同一类药物的反应较弱。

4. 中医药治疗慢性心力衰竭的理论基础

我国传统医学中未明确提出“心衰”这一病名, 但许多文献依据此疾病的症状特点, 往往将其归于“心痹”“喘证”“水肿”的相关范畴, 最早《素问·调经论》就有对心衰的描述: 水气上逆犯于肺, 使人不可平卧, 平卧则气喘不止。“心衰”病名明确被提出于王叔和的《脉经·脾胃病》说“心衰则伏,

肝微则沉，故令脉伏而沉”。对心衰病因病机的探讨也早在《黄帝内经》中论及，其发病多因久病伤正、外感六淫、情志所伤等因素引起心阳虚衰，难以推动温煦血液在脉道中运行，使血瘀滞于心，瘀血迫使血液外泄，导致水饮内停，水饮瘀血相互影响，发生心衰。故心气不足，心阳亏虚是心衰的根本病机，而血瘀是中心病理环节，痰浊和水饮是主要的病理产物，所以慢性心力衰竭的病机可以用“虚”“瘀”“痰”概括[13]。胡元会[14]提出湿邪黏滞可阻碍气血运行，导致阳气不化，胸阳不振，心阳受损，从而心衰。而周华[15]认为心肾阳虚为心衰之本，血瘀水停为心衰之标。总之，心衰的病机为本虚标实，本虚为心气虚、心阳虚，标实为瘀血、水停，其病位主要在心，应遵循中医学中心衰的治疗原则，通过温补心阳、补益心气、活血化瘀、利水消肿、兼顾护阴津的治疗方法来纠正心衰的病因病机，从而改善其症状。综上所述，中医药治疗慢性心力衰竭的总体原则是“扶正祛邪、调阴平阳”。即通过调整人体阴阳平衡，修复脏腑功能，改善气血运行，促进心脏功能恢复，达到治愈疾病的目的。

5. 中医治疗慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗的临床研究进展

5.1. 中药

5.1.1. 中药汤剂

陈少军等[16]用“泻肺利水法”以葶苈大枣泻肺汤为主加减而成的中药协定处方即心衰 3 号方进行临床治疗及观察，发现其可以有效缓解心衰合并利尿剂抵抗患者的临床症状。严迎娟教授[17]运用具有益气温阳活血利水功效的真武汤合桃红四物汤治疗证属气虚血瘀，阳虚水泛的 CHF 伴利尿剂抵抗患者，发现其能增加患者运动耐力，疗效优于单纯西药组。毛以林[18]以补宗气、温肾阳、健脾气为主，以真武汤、升陷汤和参苓白术散为基础组成心康饮，经过深入的临床研究发现心康饮在改善心肾阳虚和宗气下陷型 CHF 利尿剂抵抗的患者中表现出了显著的疗效。它能在短时间内减少 NT-proBNP 的水平，增强心脏功能，并提高患者 24 小时的尿量。夏惠英[19]在西药常规治疗的基础上加用温阳活血利水方(由桂枝、干姜、泽兰、益母草、炮附子、茯苓皮等组成)对证属阳虚水泛、瘀血内停的利尿剂抵抗病人进行了临床观察，发现应用本方药较单纯应用西药治疗患者的临床症状改善更明显，利水消肿和缓稳定。王俊琴[20]亦用温阳活血利水的中药(由黄芪、桂枝、肉桂、茯苓、泽泻、益母草、香附、丹参等组成)治疗心衰伴利尿剂抵抗 21 例，结果提示该方能增加心衰患者尿排出量，改善利尿剂抵抗，纠正电解质紊乱。于凯成教授应用益气强心利水方加减(由黄芪、生晒参、炙桑皮、葶苈子、麦冬等组成)治疗心衰利尿剂抵抗，发现其可改善患者利尿剂抵抗的症状[21]。

5.1.2. 中药制剂

谭春江等[22]通过临床观察发现以苓桂术甘汤为主组成的心水通胶囊对 CHF 利尿剂抵抗患者具有明显的利尿、改善心功能的作用。陈丽萍等[23]在呋塞米持续泵入联合多巴胺的基础上配合口服芪苈强心胶囊治疗心肾综合征合并利尿剂抵抗 25 例，发现其可有效缓解利尿剂抵抗，改善患者心功能和肾功能。李得清等[24]经过临床研究发现在顽固性心衰的治疗过程中参附注射液联合速尿的疗效明显优于速尿一般治疗，能有效改善难治性心衰患者的症状，减少利尿剂抵抗。和惠云等[25]研究发现联合使用黄芪注射液对于难治性心衰患者利尿剂抵抗的有效率高。

5.2. 中医外治法

刘红霞等[26]运用穴位贴敷治疗 72 例 HF 利尿剂抵抗患者，治疗组选穴：水分、阴陵泉、神阙、肾俞(双侧)，对照组予以西医常规治疗，结果发现穴位贴敷组具有明显的临床疗效和较好的利尿作用，能有效地改善病人的症状和心功能。其所选穴位均具有利水消肿之功效，贴药以十枣汤为主方，专逐胸胁之

水饮，故其功效颇为显著。丁永勇等[27]运用隔姜灸治疗利尿剂抵抗心力衰竭阳虚水泛证患者，结果显示治疗组较对照可显著改善患者心功能，且无不良反应。常立萍等[28]研究运用神阙穴超声导入法治疗 HF 患者利尿剂抵抗，结果显示治疗组在 BNP 水平、心功能、临床症状等方面均有明显改善。中医外治法以调节经络、平衡气血、活血化瘀、利尿消肿为手段，具有方便经济、实用性强、病人接受度高、效果显著等优点，作为中医药辅助治疗的一个关键手段，该方法在中药复方和中成药的基础上应用时能获得令人满意的治疗效果，因此在未来的临床实践中应当被广泛推广。

6. 小结

尽管现代医学在利尿剂抵抗方面的作用机制尚未被完全解析，近年来在治疗方法上也取得了一些进展，但这些进展仍然存在一定的局限性。通过与中医药的联合治疗，可以在很大程度上预防和降低利尿剂的抵抗性。在治疗过程中，采用了多种经方，既考虑到了病因又考虑到了症状，在提升心脏功能、缓解症状、延缓病情发展和改善预后等方面有着显著的贡献，同时也能减少利尿剂可能引发的不良反应。尽管如此，目前关于中医药在利尿剂抵抗方面的研究主要还是集中在国内进行，缺少高质量的实验研究来进行验证，而且临床试验的规模通常较小，缺乏长期的监控。另外，由于利尿剂是一类常见药物，其对人体正常组织和器官的毒副作用往往会被忽略或掩盖而影响临床疗效。因此，对中医药在治疗利尿剂抵抗方面的作用机制进行深入的研究，将为中医药在临床实践中的应用提供可靠的证据，并对于拓宽中医药在优势病种治疗方面的应用范围具有不可忽视的重要性。

参考文献

- [1] 鞠春晓, 张瑶, 刘晓林, 等. 慢性心力衰竭防治指南和共识的方法学质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(9): 1091-1097.
- [2] 郝玲, 王旭, 陈志, 等. 中国心力衰竭及左心室功能不全患病情况: 中国高血压调查[J]. 欧洲心力衰竭杂志, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [3] 杨梦, 谈宇权, 张君宇, 等. 参附注射液通过 TLR4/NF- κ B 通路调控巨噬细胞极化减轻慢性心力衰竭炎症[J/OL]. 中国中药杂志, 2024-04-17.
- [4] 陈耿钦, 薛银华. 甲巯咪唑联合比索洛尔治疗甲状腺功能亢进性心肌病的效果及其对血管内皮功能的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(4): 12-16.
- [5] 杨雪华. 稳心颗粒联合西药治疗心力衰竭并室性心律失常的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [6] 李海涛, 李彬, 王艳艳, 等. 慢性心力衰竭水饮证与血浆 ANP、AVP、尿 AQP-2 的相关性探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(22): 2925-2927.
- [7] 杨文韬, 晋学庆. 血管升压素受体阻断剂与慢性心力衰竭治疗研究[J]. 医学综述, 2007(13): 1032-1034.
- [8] Kristjánsdóttir, I., Thorvaldsen, T. and Lund, L.H. (2020) Congestion and Diuretic Resistance in Acute or Worsening Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 6, e25. <https://doi.org/10.15420/cfr.2019.18>
- [9] 郭正军, 时阳成. 血液超滤治疗难治性心力衰竭合并肝、肾功能衰竭 1 例[J]. 临床荟萃, 2008, 23(23): 1735-1736.
- [10] 杨伟, 郝小康, 杨永彦, 等. 温阳利水活血方佐治老年慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的疗效[J]. 西藏医药, 2022, 43(6): 134-136.
- [11] 陈梓欣. 益气活血利水法对慢性心力衰竭能量代谢重构的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [12] 胡立群, 顾晔, 高波, 等. 早期应用小剂量多巴胺联合呋塞米对合并体液潴留心力衰竭的治疗价值[J]. 上海医学, 2010, 33(7): 623-625.
- [13] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 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): 225-232.
- [14] 刘文娟. 胡元会教授从湿论治慢性心力衰竭临床经验总结[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(1): 37-40.

- [15] 兰真真, 瞿惠燕, 戎靖枫, 等. 周华教授中西医结合治疗慢性心力衰竭经验[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2357-2358.
- [16] 陈少军, 张宁, 孙久林, 等. 泻肺利水法治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的临床研究[J]. 北京中医药, 2016, 35(7): 653-655+659.
- [17] 严迎娟. 益气温阳活血利水法治疗慢性心衰利尿剂抵抗(气虚血淤阳虚水泛型)的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [18] 吴凌华, 康善平, 刘华盛, 等. 中西医治疗心力衰竭伴利尿剂抵抗的研究进展[J]. 大众科技, 2020, 22(4): 73-75+97.
- [19] 夏惠英. 温阳活血利水法治疗心力衰竭利尿剂抵抗 30 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 30(10): 920.
- [20] 王俊琴. 中西医结合治疗利尿剂抵抗 21 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(5): 92-94.
- [21] 韦倩, 肖雪. 于凯成教授应用益气强心利水法治疗心衰利尿剂抵抗患者验案 3 例[J]. 中医临床研究, 2015, 7(22): 10-11.
- [22] 谭春江, 陈文列, 林久茂, 等. 心水通胶囊对慢性心力衰竭患者利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(4): 837-839.
- [23] 陈丽萍, 孟宪文, 崔兆文, 等. 呋塞米持续泵入联合多巴胺及芪苈强心胶囊治疗心肾综合征并发利尿剂抵抗 25 例临床观察[J]. 河北中医, 2011, 33(5): 723-724.
- [24] 李得清, 郑平, 林莘. 参附注射液联合速尿在顽固性心衰治疗中的疗效观察[J]. 海峡药学, 2010, 22(7): 188-189.
- [25] 和惠云, 郭璇. 持续静脉泵入呋塞米与多巴胺联合黄芪注射液治疗难治性心力衰竭患者利尿剂抵抗[J]. 中国心血管病研究杂志, 2010, 8(2): 109-111.
- [26] 刘红霞, 马金生, 鲁彦辉, 等. 穴位贴敷疗法不同选穴对扩张型心肌病心力衰竭利尿剂抵抗患者临床疗效的影响[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(6): 518-521.
- [27] 丁永勇, 叶章胆, 张瑞蝶. 隔姜灸治疗阳虚水泛型利尿剂抵抗心力衰竭的效果[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2016, 1(6): 41, 43.
- [28] 常立萍, 田宇丹, 邓悦. 神阙穴中药超声导入法对心衰患者利尿作用及对利尿剂抵抗改善作用的临床研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(2): 189-190+221.