

潜阳育阴颗粒改善高血压病亚临床心肌损害的价值探讨

陶炜伟 陆美娟 陈超 朱蕾 赵熙璇 何安霞

摘要 **目的** 应用超声心动图二维分层应变技术评估潜阳育阴颗粒改善高血压病亚临床心肌损害的效果。**方法** 将原发性高血压患者 41 例分为对照组 17 例和试验组 24 例。两组均予以常规西药基础降压治疗,试验组在此基础上口服潜阳育阴颗粒(3 次/d,每次 10 g),对照组未予口服中药制剂,两组均治疗 6 个月。应用经胸超声心动图获取两组治疗前后的常规超声心动图检查参数及左室心内膜层纵向应变(LS_{endo})、心中膜层纵向应变(LS_{mid})和心外膜层纵向应变(LS_{epi}),并对其进行对比分析。**结果** 治疗前后两组常规超声心动图检查参数比较差异均无统计学意义。试验组治疗前 LS_{endo} 、 LS_{mid} 、 LS_{epi} 分别为 $(-20.76 \pm 1.84)\%$ 、 $(-17.94 \pm 1.60)\%$ 、 $(-15.64 \pm 1.40)\%$, 治疗后分别为 $(-22.77 \pm 2.27)\%$ 、 $(-19.56 \pm 2.03)\%$ 、 $(-16.88 \pm 1.85)\%$, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 试验组与对照组 LS_{endo} 、 LS_{mid} 改善差值比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而 LS_{epi} 改善差值差异无统计学意义。**结论** 潜阳育阴颗粒可以有效改善高血压病亚临床心肌损害; 超声心动图二维分层应变技术在评估高血压病患者早期心肌损伤及药物干预效果方面均有重要价值。

关键词 超声心动描记术; 高血压病; 潜阳育阴颗粒; 左室; 分层应变

[中图分类号] R540.45; R544.1

[文献标识码] A

Clinical value of qianyangyuyin granules in improving subclinical myocardial damage in patients with hypertension

TAO Weiwei, LU Meijuan, CHEN Chao, ZHU Lei, ZHAO Xixuan, HE Anxia

Department of Function, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect of qianyangyuyin (QYYY) granules in improving the subclinical myocardial damage in patients with hypertension by two-dimensional layer-specific strain echocardiography. **Methods** There were 41 patients with essential hypertension, including 17 cases in the control group and 24 cases in the experimental group. The patients in both groups were treated with conventional western medicine. Oral administration of QYYY granules was given 10 g tid in experiment group. QYYY granules wasn't given in control group. Both groups were observed for 6 months and underwent transthoracic echocardiography before and after the intervention. The left ventricular endocardial longitudinal strain (LS_{endo}), mid-myocardial longitudinal strain (LS_{mid}), epicardial longitudinal strain (LS_{epi}) and the conventional echocardiographic parameters were obtained, then the results were compared. **Results** There were no significant difference in conventional echocardiographic parameters between two groups before and after treatment. In the experimental group, the LS_{endo} , LS_{mid} and LS_{epi} were $(-20.76 \pm 1.84)\%$, $(-17.94 \pm 1.60)\%$, $(-15.64 \pm 1.40)\%$ before the treatment, while $(-22.77 \pm 2.27)\%$, $(-19.56 \pm 2.03)\%$, $(-16.88 \pm 1.85)\%$ after the treatment, there were significant difference (all $P < 0.01$). The improvement difference of LS_{endo} and LS_{mid} in the experimental group were higher than those in the control group (both $P < 0.05$), while there was not statistically significant in the improvement difference of LS_{epi} . **Conclusion** The subclinical myocardial damage in hypertensive patients can be effectively improved by QYYY granules. The two-dimensional layer-specific strain echocardiography has important application value in the evaluation of early myocardial injury and the effect of pharmacological intervention.

KEY WORDS Echocardiography; Hypertension; Qianyangyuyin; Left ventricle; Layer-specific strain

基金项目:江苏省中医药局科技项目(YB2017010)

作者单位:210029 南京市,南京中医药大学附属医院功能检查科

通讯作者:何安霞, Email: anshahe@126.com

亚临床靶器官损害是高血压病发生、发展过程中非常重要的中间环节,其中心脏是最常见的受累器官。潜阳育阴颗粒是我院研制治疗高血压病的特色制剂(江苏省中医院制剂部提供,批号:1507004),由何首乌、鬼针草、山茱萸、川牛膝、玄参和泽泻六味中药组成,现代药理学证实其有效成分可改善心肌代谢。超声心动图二维分层应变技术可以定量分析左室三层心肌的应变,即心内膜层纵向应变(endocardial longitudinal strain, LS_{endo})、心中膜层纵向应变(mid-myocardial longitudinal strain, LS_{mid})和心外膜层纵向应变(epicardial longitudinal strain, LS_{epi})。本研究应用该技术评估潜阳育阴颗粒改善高血压病患者亚临床心肌损害的效果及其临床应用价值。

资料与方法

一、临床资料

选取2016年5月至2018年5月经我院心内科确诊为原发性高血压病的患者50例,其中男26例,女24例,年龄30~65岁,平均(51.05±10.12)岁。随机分为对照组和试验组,每组各25例,最终完成随访研究共41例,其中对照组17例,试验组24例;两组患者性别、年龄、血压、心率及病程比较差异均无统计学意义。纳入标准:年龄30~80岁;确诊为高血压病;符合中医眩晕阴虚阳亢证辨证标准;服用普利类或沙坦类药物,必要时加用钙离子拮抗剂降压药,血压控制达标,收缩压<140 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压<90 mm Hg;超声心动图Simpson双平面法测量左室射血分数(LVEF)>50%;窦性心律。排除标准:因嗜铬细胞瘤、肾炎等引起的继发性高血压病患者;重度肝、肾、肺功能障碍患者;精神病患者;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质者;二维图像显示欠佳者;检查资料不全影响疗效评估及安全性评估者;目前参加其他药物临床试验者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用GE Vivid E 9彩色多普勒超声诊断仪, M5S控制阵探头,频率2.0~4.5 MHz。

2. 超声检查:受检者连接体表心电图后,取左侧卧位,嘱其平静呼吸,常规超声心动图测量左室舒张末期内径(LVDd)、室间隔舒张末期内径(IVSd)、左室后壁舒张末期内径(LVPWd),计算左室心肌质量指数(LVMI)和LVEF,待心率平稳后分别于心尖两腔、三腔及四腔观切面采集二维动态图像,每个切面取3个连续心动周期,帧频40~80帧/s。将所采集的动态图像导入Echo PAC工作站,进入Q-analysis模式界面,再点击2D strain,分别对上述切面上的图像进行脱机分析,系统自动将左室壁分成心内膜、心中膜和心外膜三层并进行斑点追踪分析,此过程中根据需要手动微调,以确保追踪满意,获得三层心肌相应的应变曲线和应变值,即 LS_{endo} 、 LS_{mid} 、 LS_{epi} 。对治疗前后两组各应变值及其改善差值进行比较。

3. 药物治疗:两组患者均采用普利类或沙坦类药物为西药基础治疗,必要时加用钙离子拮抗剂降压药,控制血压达标。在此基础上试验组口服潜阳育阴颗粒(3次/d,每次10g),对照组未服用中药制剂,两组均干预6个月,治疗期间不再服用其他

心脏相关药物。

三、统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组组内比较行配对样本t检验,两组各应变改善差值比较行独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组常规超声心动图参数比较

治疗前后两组LVDd、LVPWd、IVSd、LVMI和LVEF比较差异均无统计学意义。见表1。

表1 两组常规超声心动图参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVDd(mm)	LVPWd(mm)	IVSd(mm)	LVMI(g/m ²)	LVEF(%)
对照组					
治疗前	44.84±3.22	9.03±0.96	9.29±0.91	78.44±13.72	67.09±4.12
治疗后	45.57±3.69	9.19±0.53	9.35±0.60	84.21±12.44	66.71±3.08
试验组					
治疗前	46.47±3.03	9.39±0.66	9.62±0.87	84.90±12.79	65.02±3.51
治疗后	46.84±2.80	9.50±0.64	9.64±0.77	88.04±10.16	65.19±4.17

IVDd:左室舒张末期内径;LVPWd:左室后壁舒张末期内径;LVSD:室间隔舒张末期内径;LVMI:左室质量指数;LVEF:左室射血分数

二、两组二维应变参数比较

试验组治疗后 LS_{endo} 、 LS_{mid} 、 LS_{epi} 均较治疗前明显改善,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。治疗后试验组患者左室心肌收缩期峰值纵向应变曲线幅度较治疗前明显加深,牛眼图显示治疗后纵向应变绝对值明显提高(图1,2)。对照组治疗前后

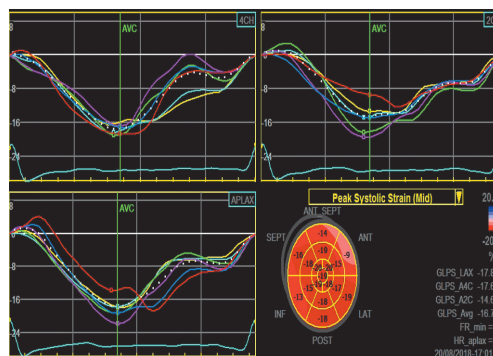


图1 治疗前试验组患者左室心肌心中膜层收缩期峰值纵向应变曲线及牛眼图

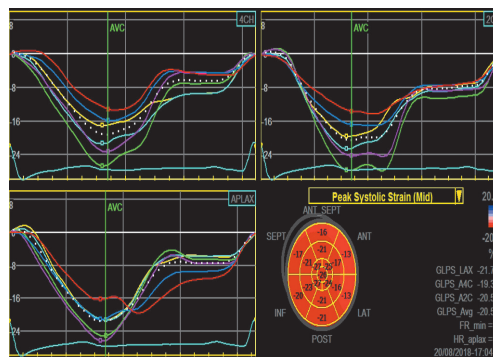


图2 同图1患者,治疗后左室心肌心中膜层收缩期峰值纵向应变曲线及牛眼图

LS_{endo}、LS_{mid}、LS_{epi} 比较差异均无统计学意义; 试验组与对照组 LS_{endo}、LS_{mid} 改善差值比较差异均有统计学意义(均 P<0.05), 而 LS_{epi} 改善差值差异无统计学意义。见表 2, 3。

表 2 对照组与试验组左室 LS_{endo}、LS_{mid}、LS_{epi} 治疗前后比较($\bar{x}\pm s$) %

组别	LS _{endo}	LS _{mid}	LS _{epi}
对照组			
治疗前	-21.33±2.34	-18.46±2.11	-16.05±1.97
治疗后	-21.37±1.67	-18.55±1.31	-16.23±1.13
试验组			
治疗前	-20.76±1.84	-17.94±1.60	-15.64±1.40
治疗后	-22.77±2.27 [▲]	-19.56±2.03 [▲]	-16.88±1.85 [▲]

与试验组治疗前比较, [▲]P<0.01。LS_{endo}: 左室心内膜层纵向应变; LS_{mid}: 左室心中膜层纵向应变; LS_{epi}: 左室心外膜层纵向应变

表 3 对照组与试验组左室 LS_{endo}、LS_{mid}、LS_{epi} 治疗前后改善差值比较($\bar{x}\pm s$) %

组别	LS _{endo}	LS _{mid}	LS _{epi}
对照组	-0.42±2.25	-0.92±2.02	-0.81±1.91
试验组	-2.13±2.02 [*]	-1.62±1.85 [*]	-1.24±1.80

与对照组比较, ^{*}P<0.05。LS_{endo}: 左室心内膜层纵向应变; LS_{mid}: 左室心中膜层纵向应变; LS_{epi}: 左室心外膜层纵向应变

讨 论

原发性高血压病作为最常见的心血管疾病, 以体循环动脉收缩期和(或)舒张期血压持续性升高为主要临床表现。心脏是高血压病的主要靶器官之一。持续性高血压会增加心血管病终点事件的发生率^[1], 因此早期发现左心功能异常有非常重要的意义。高血压病的治疗关键在于控制血压达标, 最终目的是预防、延缓甚至逆转靶器官损害的发生发展, 从而改善预后。有学者^[2]证实中医药在控制血压、改善心脏重构等方面均有良好效果, 其多成分、多靶点、多路径的作用特点在治疗效果上有潜在优势。本研究试验组服用潜阳育阴颗粒改善高血压心脏亚临床损害, 应用超声心动图二维分层应变技术定量分析左室心肌收缩峰值纵向应变, 比较治疗前后应变值的变化, 探讨潜阳育阴颗粒的治疗效果。

LVEF 是临床评价左室收缩功能的常用指标之一, 可以反映左室泵血功能, 因其不能体现心肌内在的收缩特性, 故在识别早期心肌收缩功能异常、评价短期药物干预疗效时作用受限。研究^[3]证实, 高血压病患者早期虽然 LVEF 正常, 但心肌功能已经受损, 此时常规超声心动图难以识别, 但二维斑点追踪技术可在早期更敏感地识别心肌病变。心肌分层应变技术是基于二维斑点追踪技术发展而来的一种新技术, 可同时分别追踪心内膜下心肌、心中层心肌和心外膜下心肌中的稳定声学斑点, 获得相应心肌层的应变, 该技术能够显示不同心肌层的应变能力, 可更完整地反映左室心肌功能。

本研究结果显示, 经过 6 个月治疗, 对照组与试验组常规超声心动图结构性和功能性指标均无明显改变, 试验组治疗后

LS_{endo}、LS_{mid}、LS_{epi} 均较治疗前有显著改善(均 P<0.01), 说明在降压达标的基础上, 潜阳育阴颗粒可以有效改善高血压病患者左室心内、中、外膜三层心肌的纵向收缩功能。试验组与对照组 LS_{endo}、LS_{mid} 改善差值比较差异均有统计学意义(均 P<0.05), LS_{epi} 改善差值比较差异无统计学意义。可能是因为心外膜层心肌受到呼吸、透声等因素影响, 变异性较大; 另一方面, 也可能与心内膜层、心中膜层占心肌做功比更大有关, 而心肌耗氧量与心肌做功量呈正相关。前期研究^[4]证实了潜阳育阴颗粒在控制血压、改善血压变异性及高血压肾脏保护方面疗效确切。高血压靶器官损害的发生机制上存在同源性, 一种药物有可能同时多靶点治疗损伤的靶器官, 保护肾脏的同时亦保护了心肌。本研究结果显示潜阳育阴颗粒对高血压病患者心脏损害有一定改善作用, 原因可能是该中药复合制剂对高血压心肌重构机制干预的结果, 通过调控 NF- κ B 通路抑制炎症因子释放^[5], 或通过阻断 TLR2/4/MyD88 协同作用抑制炎症因子的释放, 抑制了氧化应激和炎症反应, 从而改善高血压心肌重构, 降低心肌耗氧量, 达到保护心肌的效果。目前针对各个通路不同环节、多靶点治疗的药物研究正成为热点, 对药理研究及药物研发方面均有非常重要的意义。

本研究的不足之处: ①样本量较小, 尤其是对照组, 样本脱落偏多; ②研究时间短, 仅随访 6 个月; ③左室心肌的收缩运动是一种集纵向、径向和圆周运动为一体的三维立体运动, 本研究仅用纵向应变作为评估心肌收缩功能的参数, 未分析心肌径向及圆周运动的应变; ④潜阳育阴颗粒改善亚临床心肌损害的分子机制尚不明确。

综上所述, 二维分层应变技术可以逐层定量分析左室三层心肌收缩峰值应变, 较常规超声心动图能更敏感地识别早期左室心肌的损伤; 潜阳育阴颗粒可以有效改善早期高血压病患者的亚临床心肌损害, 说明高血压病心脏损害早期若及时干预, 可延缓发展, 甚至逆转; 同时本研究结果为中医药在高血压病及靶器官损害防治中的运用提供了新思路。

参考文献

- [1] Boehm M, Schumacher H, Leong D, et al. Systolic blood pressure variation and mean heart rate is associated with cognitive dysfunction in patients with high cardiovascular risk [J]. Hypertension, 2015, 65(3): 651-661.
- [2] 骆始华, 赵丽娟, 李易, 等. 中医辨证用药或联合西药治疗高血压左室肥厚疗效比较的系统评价[J]. 中医药通报, 2017, 16(6): 40-47.
- [3] Luo XX, Zhu Y, Sun Y, et al. Does masked hypertension cause early left ventricular impairment in youth? [J]. Front Pediatr, 2018, 5(6): 167.
- [4] 丁康, 方祝元. 方祝元教授运用潜阳育阴和血法治疗高血压肾损害的学术思想总结[J]. 中医药信息, 2015, 32(1): 58-60.
- [5] 方祝元, 丁康, 沈竹阳, 等. 潜阳育阴颗粒对自发性高血压大鼠肾脏氧化应激及炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 87-91.

(收稿日期: 2019-01-09)