

# 人参果总皂苷对慢性心力衰竭伴室性心律失常患者内皮细胞功能的影响

蔡虎志<sup>a</sup>, 徐则林<sup>b</sup>, 廖亮英<sup>a</sup>, 田梦影<sup>b</sup>, 陈四红<sup>b</sup>

(湖南中医药大学第一附属医院, a 科研科, b 治未病中心, 长沙 410007)

**[摘要]** **目的** 探讨人参果总皂苷对慢性心力衰竭合并室性心律失常患者内皮细胞功能的影响。**方法** 将接受治疗的82例慢性心力衰竭合并室性心律失常患者采用随机信封法分为观察组和对照组,各41例。对照组接受常规治疗,观察组在常规治疗的基础上联用人参果总皂苷。治疗12周后观察疗效、窦性心律维持情况、心功能指标、血管内皮功能指标及血管活性物质指标。**结果** 观察组临床疗效、窦性心律维持情况略好于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗前,两组心输出量(SV)、左室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)、肱动脉非内皮依赖性舒张功能(NMD)、内皮素-1(ET-1)、血栓素-2(TXB2)、一氧化氮(NO)水平对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,观察组SV、LVEF、FMD、NMD、NO明显高于对照组,LVESD、LVEDD、ET-1、TXB2明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 人参果总皂苷辅助治疗慢性心力衰竭伴室性心律失常,有助于提升患者预后,这可能与其对血管内皮细胞功能的保护作用有关。

**[关键词]** 心力衰竭;心律失常;内皮细胞;人参皂甙类;预后

中图分类号:R541.6;R541.7 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.003

**The effects of total saponins from Panax ginseng on endothelial cell function in patients with chronic heart failure and ventricular arrhythmia** Cai Huzhi\*, Xu Zelin, Liao Liangying, Tian Mengying, Chen Sihong (\* Department of Scientific Research, First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Corresponding author: Xu Zelin, Email: 751825767@qq.com

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of total saponins from Panax ginseng on endothelial function in patients with chronic heart failure and ventricular arrhythmia. **Methods** Eighty-two patients with chronic heart failure and ventricular arrhythmia were randomly divided into the observation group and the control group, with 41 cases in each group. The control group received routine treatment, while the observation group was treated with total saponins of ginseng fruit on the basis of routine treatment. After 12 weeks treatment, the curative effect, maintenance of sinus rhythm, cardiac function indexes, vascular endothelial function indexes and vasoactive substances were observed and compared between 2 groups. **Results** The clinical efficacy and maintenances status of sinus rhythm in the observation group were slightly better than those in the control group, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Before treatment, stroke volume (SV), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), flow-mediated vasodilation of brachial artery (FMD), non-flow-mediated vasodilation of brachial artery (NMD), endothelin-1 (ET-1), thromboxane-2 (TXB2), and nitric oxide (NO) between 2 groups were similar, there were no significant differences ( $P > 0.05$ ). After treatment, SV, LVEF, FMD, NMD and NO in the observation group were significantly higher than those in the control group, and LVESD, LVEDD, ET-1 and TXB2 in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Total saponins of Panax ginseng can help to improve the prognosis of patients with chronic heart failure and ventricular arrhythmia, which may be related to its protection on vascular endothelial cell function.

**[Keywords]** Heart failure; Arrhythmias, cardiac; Endothelial cells; Ginsenosides; Prognosis

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81704061)

作者简介:蔡虎志,助理研究员,主治医师,Email:dongpo1236@126.com

通信作者:徐则林,主治医师,Email:751825767@qq.com

慢性心力衰竭是各种器质性心脏病的终末阶段,病变严重时常合并心率失常,严重影响患者生活质量及预后<sup>[1]</sup>。血管内皮舒缩功能障碍在慢性心力衰竭的发生及发展过程中起重要作用,改善血管内皮细胞功能可以作为慢性心力衰竭治疗的新靶点<sup>[2]</sup>。人参果总皂苷具备抗心肌缺血、缺氧的作用,已证实其对慢性心力衰竭有较可靠的辅助治疗作用<sup>[3]</sup>。为全面探讨人参果总皂苷对慢性心力衰竭合并室性心律失常的治疗机制,本研究拟从血管内皮细胞功能方面进行观察分析,报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月至2018年1月接受治疗的82例慢性心力衰竭合并室性心律失常患者为对象,开展前瞻性随机对照研究,本研究已获得院伦理委员会批准。采用随机信封法将患者均分为两组。

观察组:共41例,男24例,女17例;年龄范围51~78岁,年龄(64.4±7.1)岁;原发心脏病为高血压性心脏病13例、冠状动脉性心脏病22例、扩张型心肌病5例、瓣膜性心脏病1例;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅲ级28例、Ⅳ级13例。

对照组:共41例,男22例,女19例;年龄范围50~76岁,年龄(63.9±7.6)岁;原发心脏病为高血压性心脏病15例、冠状动脉性心脏病20例、扩张型心肌病4例、瓣膜性心脏病2例;美国纽约心脏病学会心功能分级Ⅲ级27例、Ⅳ级14例。

两组性别、年龄等一般资料对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 纳入标准 (1)参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》<sup>[4]</sup>确诊为慢性心力衰竭;(2)参考《室性心律失常中国专家共识》<sup>[5]</sup>确诊为室性心律失常;(3)NYHA心功能分级Ⅲ—Ⅳ级;(4)左室射血分数(LVEF)≤40%;(5)用药及随访依从性高;(6)对本研究知情且签署同意书。

1.3 排除标准 (1)急性肺栓塞;(2)急、慢性肝肾疾病;(3)严重感染性疾病及急、慢性炎症性疾病;(4)恶性肿瘤及血液性疾病;(5)急性心肌梗死、药物中毒所致的室性心律失常;(6)伴室性心律失常以外的心律失常类型;(7)相关药物禁忌证者。

1.4 治疗方案 所有患者入院后立即参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》及《室性心律

失常中国专家共识》中方案接受常规药物治疗,包括积极控制原发病、对症治疗等,同时应用胺碘酮(杭州赛诺菲制药有限公司生产,200毫克/片)抗心律失常。在此基础上,观察组联合应用人参果总皂苷(吉林省集安益盛药业股份有限公司生产,0.25克/粒),口服,2粒/次,3次/天。所有患者均治疗4周为1个疗程,联用3个疗程后观察疗效。

1.5 观察指标 (1)临床疗效:显效为临床症状或体征基本消失,心功能NYHA分级提升Ⅱ级及以上,短阵室速消失超过90%;有效为临床症状或体征有所改善,心功能NYHA分级提升Ⅰ级;无效为临床症状或体征、心功能均未得到有效改善,或症状加重甚至患者死亡。(2)心率失常改善效果:以能够维持窦性心律为心律失常得到改善,测评患者治疗4周、8周、12周时窦性心律维持情况。(3)心功能指标:分别于治疗前、治疗12周时采用超声心动图测评患者心输出量(SV)、LVEF、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)。(4)血管内皮功能指标:分别于治疗前、治疗12周时采用彩色多普勒超声仪诊断患者肱动脉血管内皮功能,计算并统计肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)和非内皮依赖性舒张功能(NMD)。首先采集静息状态下的肱动脉内径,标记为D0,然后诱导肱动脉反应性充血,60s后测量肱动脉内径,标记为D1。患者休息15min,确定静息状态下肱动脉内径恢复至D0后,舌下喷入硝酸甘油400μg,3min后测量肱动脉内径,标记为D2。 $FMD = (D1 - D0) / D0 \times 100\%$ ,  $NMD = (D2 - D0) / D0 \times 100\%$ 。(5)血管活性物质:分别于治疗前、治疗12周时,取空腹静脉血5mL,采用放射免疫法检测内皮素-1(ET-1)、血栓素-2(TXB2)水平,采用硝酸还原法检测一氧化氮(NO)水平。(6)观察并统计治疗期间不良反应情况。

1.6 统计学处理 采用SPSS19.0处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本及配对样本 $t$ 检验。计数资料计算构成比,采用 $\chi^2$ 检验,等级分布资料计算构成比,采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 观察组临床疗效略好于对照组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

**表 1** 两组患者临床疗效对比[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	41	27(65.85)	12(29.27)	2(4.88)
观察组	41	33(80.49)	6(14.63)	2(4.88)
Z 值			1.398	
P 值			0.162	

2.2 两组患者心律失常改善效果对比 观察组治疗 4、8、12 个周时,能够维持窦性心律患者占比均略高于对照组,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**表 2** 两组患者心律失常改善效果对比[例(%)]

组别	例数	治疗 4 个周	治疗 8 个周	治疗 12 个周
对照组	41	29(70.73)	31(75.61)	35(85.37)
观察组	41	32(78.05)	34(82.93)	36(87.80)
$\chi^2$ 值		0.576	0.668	0.105
P 值		0.448	0.414	0.746

2.3 两组患者心功能指标改善效果对比 治疗前,两组患者 SV、LVEF、LVESD、LVEDD 对比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者 SV、LVEF 均明显升高,LVESD、LVEDD 均明显下降,且

**表 3** 两组患者心功能指标改善效果对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	SV(L/min)	LVEF(%)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)
对照组	治疗前	41	3.10 ± 0.24	33.74 ± 4.86	57.95 ± 5.85	64.82 ± 6.21
	治疗后	41	4.65 ± 0.30	50.30 ± 4.20	51.12 ± 4.88	56.38 ± 6.24
配对 t 值,P 值			58.381, <0.001	40.783, <0.001	13.710, <0.001	7.742, <0.001
观察组	治疗前	41	3.08 ± 0.22	33.80 ± 4.91	58.24 ± 5.31	65.40 ± 6.17
	治疗后	41	4.82 ± 0.31	54.47 ± 4.27	48.37 ± 4.52	53.37 ± 5.85
配对 t 值,P 值			22.283, <0.001	23.592, <0.001	13.982, <0.001	6.162, <0.001
两组比较 (成组 t 值,P 值)	治疗前		0.393, 0.695	0.056, 0.955	0.235, 0.815	0.424, 0.673
	治疗后		2.523, 0.014	4.458, <0.001	2.647, 0.010	2.253, 0.027

注:SV 为心输出量,LVEF 为左室射血分数,LVESD 为左心室收缩末期内径,LVEDD 为左心室舒张末期内径

**表 4** 两组患者血管内皮功能变化情况对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	FMD(%)	NMD(%)	ET-1(ng/L)	TXB2(ng/L)	NO( $\mu\text{mol/L}$ )
对照组	治疗前	41	6.41 ± 2.27	13.75 ± 3.15	97.35 ± 10.62	48.20 ± 4.12	73.31 ± 8.85
	治疗后	41	9.35 ± 3.08	18.31 ± 4.08	81.25 ± 7.31	36.65 ± 3.85	94.47 ± 10.82
配对 t 值,P 值			4.101, <0.001	7.245, <0.001	6.773, <0.001	24.408, <0.001	8.521, <0.001
观察组	治疗前	41	6.38 ± 2.08	13.56 ± 3.15	98.15 ± 10.37	47.33 ± 4.15	74.11 ± 9.05
	治疗后	41	11.75 ± 3.51	20.41 ± 4.41	70.25 ± 7.15	29.58 ± 3.10	105.34 ± 10.68
配对 t 值,P 值			11.128, <0.001	17.903, <0.001	8.787, <0.001	37.142, <0.001	11.375, <0.001
两组比较 (成组 t 值,P 值)	治疗前		0.062, 0.951	0.273, 0.786	0.345, 0.731	0.953, 0.343	0.405, 0.687
	治疗后		3.291, 0.001	2.238, 0.028	6.888, <0.001	9.159, <0.001	4.578, <0.001

注:FMD 为肱动脉内皮依赖性舒张功能,NMD 为肱动脉非内皮依赖性舒张功能,ET-1 为内皮素-1, TXB2 为血栓素-2, NO 为一氧化氮

观察组 SV、LVEF 明显高于对照组,LVESD、LVEDD 明显低于对照组,治疗后组间及各组组内比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 两组患者血管内皮细胞功能变化情况对比 治疗前,两组 FMD、NMD、ET-1、TXB2、NO 对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组 FMD、NMD、NO 均明显升高,ET-1、TXB2 均明显下降,且观察组 FMD、NMD、NO 明显高于对照组,ET-1、TXB2 明显低于对照组,治疗后组间及各组组内前后比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.5 两组患者不良反应对比 治疗期间,两组均未见严重不良反应,均能坚持用药至研究结束。

### 3 讨论

目前临床多建议应用胺碘酮抗室性心率失常,本研究对照组在常规治疗的基础上加用该药物,4 周后已有 70.73% 能够维持窦性心律,且随着治疗时间的延长,该比例呈上升趋势。有研究提示,胺碘酮对慢性心力衰竭伴心律失常患者有一定应用价值<sup>[6-7]</sup>,但有部分患者疗效仍不理想,提示仍需探寻更可靠的治疗方案。

本研究观察组联合应用人参皂苷总皂苷,患者心功能指标改善效果明显优于对照组,提示人参皂苷总皂苷可能有助于进一步提升慢性心力衰竭并发室性心律失常的临床疗效。这可能是因为,心气虚乏是慢性心力衰竭的中医病机,而淤血阻络则是慢性心力衰竭与室性心律失常发病的共同中心环节<sup>[8]</sup>。而人参具有补益心气,大补元气的功能,气旺则能促血行运顺畅,致心脉通,同时其祛瘀而不易伤正气<sup>[9]</sup>。针对人参的药理学研究证实其有助于保护缺血性心肌组织<sup>[10]</sup>,对心肌梗死后心室重构有一定保护作用<sup>[11]</sup>。既往报道证实其对慢性心力衰竭、心律失常也有较好的辅助治疗作用<sup>[12-13]</sup>,本研究观察组心力衰竭、心律失常的治疗效果仅稍高于对照组,但差异无统计学意义,可能是因为对照组已达到较高的临床疗效,但观察组心功能指标改善效果仍好于对照组,能够说明人参皂苷总皂苷对患者有一定辅助治疗效果。

血管内皮细胞功能损伤贯穿于慢性心力衰竭的始终,国外报道<sup>[14]</sup>指出内皮功能损伤出现于慢性心力衰竭早期,且受损程度与病情严重程度有关;另有报道<sup>[15]</sup>提示心律失常对内皮功能有一定不良影响,可导致内皮功能损伤加剧。上述结论提示,改善血管内皮功能可能是慢性心力衰竭合并室性心律失常的可靠治疗靶点。本研究观察组治疗后 FMD、NMD、NO 明显高于对照组,ET-1、TXB2 明显低于对照组,提示人参皂苷总皂苷对血管内皮功能也有可靠的保护作用,这可能是观察组心功能改善效果更好的机制之一。针对高血压、胰岛素抵抗等大鼠模型研究的报道<sup>[16-17]</sup>也提示人参及其提取物有助于改善内皮功能。这种内皮保护功能可能与人参皂苷总皂苷的抗炎作用、抗氧化应激作用等有关<sup>[18-19]</sup>。

### 参考文献

- [1] LÜSCHER T F. Heart failure: focus on co-morbidities, inflammation, and heart rate [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(11):635-637.
- [2] YANG O, LI J, KONG J. The endothelium as a target for the treatment of heart failure [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(3):751-756.
- [3] 曹野, 王伟琼, 卢力, 等. 振源胶囊辅助治疗慢性心力衰竭有效性比较的 Meta 分析 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(13):2583-2590.
- [4] 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.
- [5] 曹克将, 陈明龙, 江洪, 等. 室性心律失常中国专家共识 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2016, 20(4):283-325.
- [6] 牛美芝, 解静, 刘宁, 等. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮对慢性心力衰竭并室性心律失常患者心功能的影响 [J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(4):393-396.
- [7] 傅国栋, 金东明. 瑞舒伐他汀联用美托洛尔治疗胺碘酮禁忌的持续性心房颤动患者的疗效分析 [J]. *中国临床保健杂志*, 2011, 14(5):531-532.
- [8] 王娟, 陈婵, 赵慧辉, 等. 慢性心力衰竭中医证型与其合并症的相关性研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(2):141-145.
- [9] 林棋. 人参皂苷改善心功能作用的回顾及评价 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8):2019-2021.
- [10] 张庆勇, 陈燕萍, 刘芬, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠急性心肌缺血抗氧化损伤指标及超微结构的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(2):164-167.
- [11] 杨伟, 滕林, 丁家望, 等. 人参皂苷 compound K 对小鼠心肌梗死后心室重构的保护及免疫机制研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(6):478-481.
- [12] 叶康, 顾嘉霖, 高俊杰, 等. 中药人参治疗慢性心力衰竭的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(5):559-562.
- [13] 王巍, 苏光悦, 胡婉琦, 等. 近 10 年人参皂苷对心血管疾病的药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(20):3736-3741.
- [14] TER MAATEN J M, DAMMAN K, VERHAAR M C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction; the role of endothelial dysfunction and inflammation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(6):588-598.
- [15] 李延广, 陈福坤, 邓龙, 等. 阵发性心房颤动对内皮功能的影响及机制研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(12):1253-1256.
- [16] 张吉峰, 许琳, 谢培怡, 等. 人参皂苷 Rg1 对自发性高血压大鼠内皮的保护作用及其机制研究 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(7):1065-1067.
- [17] 李爱民, 袁惠民. 人参健心胶囊对胰岛素抵抗大鼠内皮的保护作用 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(1):37-39.
- [18] GARBETT J, WILSON S A, RALSTON J C, et al. North American ginseng influences adipocyte-macrophage crosstalk regulation of inflammatory gene expression [J]. *J Ginseng Res*, 2016, 40(2):141-150.
- [19] 金若晨, 黄琦. 人参皂苷对波动性高糖大鼠氧化应激及血管病变的影响 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(1):64-67.

(收稿日期:2018-07-20)