

· 前沿进展 ·

扩张型心肌病的中西医研究进展

卢磊¹, 刘晓丹¹, 张培影²

【摘要】 扩张型心肌病 (DCM) 是临床常见的心肌疾病之一, 病因复杂且起病隐匿, 多数患者就诊时已属终末期, 5 年生存率较低。目前, 临床尚缺乏 DCM 的特异性治疗方法, 主要以改善患者临床症状为治疗原则。近年来, 关于 DCM 的中西医研究成为临床研究热点之一, 本文综述了 DCM 的中西医研究进展, 以期为 DCM 的有效治疗提供参考。

【关键词】 心肌病, 扩张型; 中西医; 综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.09.001

卢磊, 刘晓丹, 张培影. 扩张型心肌病的中西医研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (9): 1-6 [www.syxnf.net]

LU L, LIU X D, ZHANG P Y. Chinese and Western medicine research progress on dilated cardiomyopathy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (9): 1-6.

扩张型心肌病 (DCM) 是临床常见的心肌疾病, 主要特征为心室扩大, 可伴有心室收缩力下降, 且起病隐匿, 就诊时已属终末期, 患者预后极差, 5 年生存率较低。近年来, DCM 的发病率逐年升高, 已成为心力衰竭第 3 位发病原因, 严重影响人们的生命健康和生活质量^[1-2]。目前, 临床尚无特异性的方法治疗 DCM, 多种治疗方法仅能改善患者临床症状, 故 DCM 治疗已成为国内外临床研究热点。随着现代中医学发展, 中医在改善 DCM 患者临床症状及预后等方面具有明显优势, 并取得了较好的临床效果。本文综述了 DCM 的中西医研究进展, 为寻求新的治疗方法提供依据。

1 现代医学研究

1.1 主要病因 DCM 的病因复杂, 且其发病机制尚未完全明确, 可能与多种原因 (包括病毒感染、遗传因素、基因突变、自体免疫等) 导致心肌损伤有关^[3]。

1.1.1 病毒感染 有研究发现, DCM 可能与肠道病毒、疱疹病毒感染有关, 且部分 DCM 患者心肌细胞中检测到肠道病毒基因片段^[4]。FUJIOKA 等^[5]通过聚合酶链反应 (PCR) 在 DCM 患者心肌细胞中获取了柯萨奇病毒 (COX) DNA。张晓伟等^[6]研究发现, COX 引发的心肌炎与 DCM 患者具有类似的心室重构及病理生理学改变。

1.1.2 遗传因素、基因突变 遗传因素和基因突变是近年国际研究的热点领域。21 世纪初期, 美国德克萨斯州儿童医院报道了 DCM 的遗传学研究成果, 即 1/5 ~ 1/4 的 DCM 患者有家族史, 且多为常染色体显性遗传, 同时也存在其他遗传方式 (如 X 连锁遗传、常染色体隐性遗传等)。美国心脏病学会

(ACC) 指出 DCM 可能与基因突变有关^[7]。王虎等^[8]对 DCM 家族系进行候选基因筛查和连锁分析, 成功鉴定出 22 个致病基因。研究发现, DCM 患者基因中包含编码细胞骨架、细胞核膜或收缩蛋白突变^[9], 核纤层蛋白 A/C 突变^[10]及受磷蛋白突变^[11]等 3 种主要突变类型。

1.1.3 自身免疫 心肌肌球蛋白与某些损伤心肌细胞的病毒具有类似的基因片段, 心肌细胞受到病毒感染时可触发免疫功能亢进, 最终导致心肌损伤及 DCM。CAFORIO 等^[12]研究发现, IgG 自身抗体是 DCM 自身免疫反应的标志物。JAHNS 等^[13]研究证实, 自身免疫与 DCM 有关。张群燕等^[14]研究发现, 心肌线粒体内相关蛋白抗体与 DCM 有关。

1.2 治疗方法

1.2.1 常规药物治疗 常规药物治疗 DCM 以改善患者心功能、抑制心室重构、预防不良反应为主。DCM 患者发病早期肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 及交感神经被激活, 会促进各种体液因子分泌, 最终导致心室重构、心功能恶化甚至死亡。因此, 常规药物治疗 DCM 可通过拮抗 RAAS 抑制交感神经兴奋而预防心室重构, 进而改善患者预后。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》提出治疗 DCM 应采取以血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、醛固酮受体拮抗剂及 β -受体阻滞剂为核心的“金三角”药物; 《ACC/欧洲高血压学会 (ESH) 心力衰竭指南》将 LCZ696、托伐普坦、左西孟旦及伊伐布雷定等新型抗心力衰竭药物列入指南推荐用药, 给 DCM 的临床治疗带来新选择。

1.2.2 免疫疗法 DCM 患者检测出多种免疫球蛋白为临床治疗 DCM 提供了新的思路, 免疫吸附疗法、免疫干预已逐步用于临床。林洁英等^[15]研究表明, 大剂量丙种球蛋白联合激素治疗 DCM 患儿的疗效较好。KISHIMOTO 等^[16]研究表明, 大剂量免疫球蛋白治疗 DCM 合并心力衰竭患者临床疗效较好, 可改善患者心功能及预后, 并减轻炎症反应。

基金项目: 江苏省科技计划社会发展项目 (BE2015624)

1. 221000 江苏省徐州市, 南京中医药大学附属徐州市中医院

2. 221000 江苏省徐州市中心医院

通信作者: 张培影, E-mail: 15162106257@139.com

1.2.3 干细胞移植 DCM 患者心肌细胞减少、肥大, 间质胶原纤维增多, 而干细胞移植可修复受损心肌, 改善患者心力衰竭症状及预后。目前, 干细胞移植是治疗 DCM 的新方法, 已成为近年国内外研究的重要项目之一, 但其临床疗效及安全性尚待大规模临床研究进行验证。ISHIDA 等^[17]研究发现, DCM 大鼠模型注射分离自体骨髓干细胞后心腔明显缩小, 左心室厚度增加。HUANG 等^[18]研究证实了冠状动脉内注射自体骨髓单核干细胞的有效性。

1.2.4 心脏再同步化治疗 (CRT) CRT 可使 DCM 患者心室起搏顺序同步, 提高射血分数, 改善心功能。研究表明, CRT 是治疗 DCM 合并重度心力衰竭的首选方案^[19-20]。

1.2.5 植入型心律转复除颤器 (ICD) DCM 患者常伴有恶性心律失常, 严重时会导致患者死亡。研究表明, ICD 可降低中度心力衰竭患者病死率^[21-22]; ICD 适用于心源性猝死的 1 级和 2 级预防^[23]。

1.2.6 基因治疗 随着分子生物学技术的发展, 基因治疗已成为 DCM 临床治疗的重要领域, 但目前仍处于动物实验阶段。STAUDT 等^[24]在 DCM 仓鼠模型的骨骼肌细胞中导入人肝细胞生长因子, 结果显示, 其血浆肝细胞生长因子水平、左心室射血分数升高, 提示基因治疗可有效改善心功能、抑制心室重构。

1.2.7 外科治疗 心脏移植是目前公认的治疗 DCM 的有效手段, 但具有供体较少、排异等缺点, 且治疗费用较高, 故临床应用受限。心肌成形术、左房室瓣重建、心室缩容术和心室辅助装置等可改善 DCM 伴心力衰竭患者临床症状, 但患者预后较差。随着现代医疗技术快速发展, 新型药物和非药物治疗 DCM 已逐渐应用于临床, 并取得了较好的临床效果, 但由于医疗费用较高、医疗资源短缺及长期预后不明等因素而导致临床推广较困难。

2 中医学研究

2.1 中医病名 DCM 属中医学“心胀”“心痹”“喘证”“心悸”“心水”等范畴^[25]。《灵枢·胀论》中记载:“心胀者, 烦心, 短气, 卧不安”^[26]。《灵枢·本脏》中亦有云:“心小则安, 邪弗能伤, 易伤以忧, 心大则忧不能伤, 易伤于邪”。《素问·痹论》有云:“心痹者, 脉不通, 烦则心下鼓, 暴上气而喘”。汉代张仲景《金匮要略·水气病脉证》中记载:“心水者, 其身重而少气, 不得卧, 烦而躁, 其人阴肿”“水之为病, 其脉沉小, 属少阴”^[27]。宋代《圣济总录·心脏门》中记载“心衰”病名。现代中医学界多主张以“心胀”^[28]命名。《中医心病诊断疗效标准与用药规范》制定了 DCM 中医诊疗方案, 并以“心胀”命名。

2.2 病因病机 《素问·痹论篇》有云:“风湿三气杂至, 合而为痹也……脉痹不已, 复感于邪, 内舍于心”^[29], 认为 DCM 与外感邪毒、内攻于心有关。《素问·逆调论》有云:“夫不得卧, 卧则喘者, 是水气之客也……肾者水藏, 主津液, 主卧与喘也”, 认为 DCM 有喘咳、水肿、不得卧等症状, 多系肾虚水泛之“肾水”所致。《金匮要略·水气病》认为 DCM 与“心水”有关, 其病位主要在心。然“肾水”“心水”与“水湿停聚”相关。《金匮要略》有云:“心下坚, 大如盘,

边如旋杯, 水饮所作”, 认为“水湿、痰饮”是 DCM 的重要病因^[30]。明代刘纯亦《伤寒治例》有云:“气虚停饮, 阳气内弱, 心下空虚, 正气内动而为悸也”, 认为“心气不足, 水饮停聚”是 DCM 主要病因^[31]。晚清唐容川《血证论》有云:“血积既久, 其水乃成”“水病累血, 血病累气”^[32]。DCM 病因多为内外两端, 素体正气虚损于内, 卫外不固, 而外感六淫邪毒于外, 则“两虚相得, 乃客其形”, 致伤及心之阴阳, 而见气血水内停。邓铁涛认为 DCM 病位在心, 而不局限于心, 与肝、脾、肺、肾关系密切, 余脏之异常可致气滞、血瘀、痰饮停聚等, 而后损及心之阴阳, 是以气虚为本, 水饮痰浊瘀血等为标的本虚标实^[33]。陈新宇亦认为 DCM 的基本病机为本虚标实, 本虚为心, 乃至五脏之气血阴阳亏虚, 而又当以心肾阳虚为主^[34]。罗陆一认为 DCM 发病多为元气虚而邪毒趁, 后内舍于心, 日久则心衰气耗, 更致肺、脾、肾之亏虚, 水饮上凌心肺^[35]。张琪认为 DCM 病因为先天不足, 邪毒乘虚, 在正虚基础上瘀结水停, 属本虚而标实^[36]。廖蔚茜等^[37]认为气虚证、血瘀证贯穿了 DCM 发病过程。“本虚标实”是 DCM 的基本特点, 其病位主要在心, 后期累及多个脏器, 病机以正虚为本, 外感邪毒、痰饮水湿、血瘀为标, 可见虚实夹杂之特征。

2.3 治疗方法

2.3.1 辨证施治 宫进亮等^[38]根据长期临床观察将 DCM 分为气阴两虚型、心肺气虚型、心肾阳虚型 3 个基本证型。曹玉山将 DCM 分为痰热扰心证、心脉痹阻证、气血两虚证、阳虚水泛证^[39]。蔡婷等^[40]将 DCM 分为“心肾阳虚、阳虚水泛、气虚血瘀、痰饮阻肺、气阴两亏、心肺气虚”等。张琪结合经典理论及临床经验将 DCM 分为“气阴两虚、瘀水互结证, 肾精亏损、阴阳两虚证, 阳气亏虚、血瘀水停证”等^[41]。帅敏^[42]认为 DCM 早期属于气阴两虚证, 晚期属于心、肺、脾、肾俱虚, 缓解期以心脾两虚为主。陆曙认为 DCM 发病早期以邪实为主, 可分为邪伤心阴、气阴两虚等证, 中期可分为气虚血瘀、脾肾阳虚等证, 晚期以正虚为主, 证见痰瘀饮停、阴阳两虚, 乃至最终阳气欲脱^[43]。DCM 病因复杂, 症候迁延多变: (1) 早期正气不足, 邪毒趁袭, 而以邪实为主, 治当攻邪为先, 必要时佐扶正祛邪; (2) 中期在正虚基础上, 外邪引动内邪, 出现痰浊血瘀痰饮之证, 且病性多为虚实夹杂, 治宜虚实兼顾, 治当补气利水、活血化痰, 可加用五苓散等补气利水; (3) 后期正虚日渐而邪实益重, 痰瘀饮停、阳虚水泛, 着重温阳利水、化痰逐瘀, 可予以真武汤温阳利水加减; (4) 终末期正气虚衰更甚, 且常累及肺、脾、肾诸脏, 多出现阴阳脱之证, 治以回阳救逆, 方用参附龙牡汤、独参汤等。

2.3.2 经方治疗 杨红亚等^[44]研究表明, 炙甘草汤加味治疗 DCM 的总有效率为 82.9%。也有研究表明, 炙甘草汤加味治疗 DCM 的临床疗效较好^[45-46]。刘海峰等^[47]对 6 篇文献, 包括 408 例 DCM 患者的随机对照试验进行 Meta 分析, 证实炙甘草汤加味治疗 DCM 临床疗效较好, 可改善患者心功能, 提高患者的生存质量。任艳芸等^[48]采用真武汤加减治疗 DCM, 阳虚甚者予附子加量, 瘀血甚者予丹参、川芎加量, 阴虚明显者静脉滴注生脉注射液, 取得了较好的临床疗效。李成林等^[49]研究表明, 真武汤加味治疗 DCM 的临床疗效较好, 并可降低

炎性反应。崔学龙等^[50]研究表明,真武汤合苓桂术甘汤化裁治疗 DCM 的有效率为 83.30%。补阳还五汤加减^[51]、瓜蒌薤白半夏汤加减^[52-53]、参附汤合葶苈大枣泻肺汤^[54]治疗 DCM 均取得了较好的临床疗效。

2.3.3 自拟验方 宫进亮等^[55]研究表明,自拟扩心方可提高 DCM 患者的临床疗效,改善患者心功能。邓斌等^[56]研究表明,自拟强心冲剂治疗 DCM 取得了较好的临床疗效。卢磊等^[57]采用自拟心衰合剂联合西药常规治疗 DCM 的临床疗效确切,可有效改善患者心功能。李志刚等^[58]采用自拟黄芪保心汤治疗 DCM,结果显示,治疗组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。自拟靖心汤^[59]、温阳强心汤^[60]、健心汤^[61]等治疗 DCM 均取得了较好的临床疗效。

2.3.4 中成药、中药针剂 目前,治疗 DCM 的中成药、中药针剂较多,包括芪苈强心胶囊、参附注射液、丹参注射液、红花注射液等。宋春海^[62]研究表明,参麦注射液治疗 DCM 伴心力衰竭的临床疗效确切,可有效改善患者心功能。陈克壤等^[63]研究表明,参麦注射液联合左西孟旦治疗 DCM 伴心力衰竭的临床疗效确切。李华波^[64]研究表明,稳心颗粒可有效改善 DCM 患者心脏自主神经功能。心心安冲剂^[65]、参芪扶正注射液^[66]、参附注射液^[67]等治疗 DCM 均取得了较好的临床疗效。

2.4 药物作用机制 为明确中医药治疗 DCM 的药物作用机制,中医学者进行一系列相关基础研究,发现中医药治疗 DCM 具有多途径、多靶点的作用。

2.4.1 调节神经内分泌系统及体液因子 DCM 的发生发展由多种体液因子参与,包括血管加压素 (AVP)、血管升压素 (ADH)、脑钠肽 (BNP)、内皮素 (ET) 等。中药可通过抑制 DCM 患者神经内分泌系统激活、调节患者体液因子而改善患者临床症状及预后。DCM 患者发生心力衰竭时,交感肾上腺系统及 RAAS 过度激活可导致心力衰竭加重,而拮抗交感肾上腺系统及 RAAS 激活可明显改善患者的临床症状及预后。常红波^[68]研究表明,抗纤益心浓缩丸可降低 DCM 伴心力衰竭大鼠血清 BNP、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及神经内分泌因子水平,具有抑制神经内分泌系统过度激活的作用,但存在剂量依赖性。张芳等^[69]研究表明,参附注射液可改善 DCM 伴心力衰竭患者心功能,降低血浆 BNP、血管紧张素 II (Ang-II)、内皮素 1 (ET-1) 水平,抑制神经内分泌的激活。

2.4.2 抑制心肌细胞凋亡 心肌细胞凋亡是一个程序性、基因调控过程,通过内源性、外源性、内质网应激等途径影响 DCM 进展。因此,可通过调控心肌细胞凋亡相关因子而改善 DCM 患者心功能。沈启明等^[70]研究表明,心复力颗粒可减轻阿霉素致 DCM 伴心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡,逆转心室重构。研究表明,参附注射液具有减少心肌细胞凋亡、改善心功能等作用^[71-72]。贺振燕等^[73]研究发现,红景天苷可调控凋亡因子 Bcl-2、Bax 蛋白表达,进而降低心肌细胞凋亡指数。

2.4.3 影响心肌能量代谢 心肌能量代谢是维持心脏内环境稳定、更新组织结构的基础,对维持心脏泵血功能等发挥着重要作用。于妍^[74]研究发现,川芎嗪、黄芪液和参附液可通过改善心肌能量代谢而保护心肌线粒体,逆转肥大的心肌细胞。

李岩等^[75]研究表明,益气药可明显提高肌酸激酶活性,增加腺苷酸转位酶 mRNA、肌酸激酶同工酶的表达。研究表明,益气温阳方可调节心肌能量代谢,改善心功能^[76]。刘秋江^[77]研究发现,加味参附颗粒可提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,改善心肌能量代谢。

2.4.4 抗心肌纤维化 心肌纤维化是指由于细胞外基质增生及炎症因子等而导致心肌细胞胶原增加,心肌胶原沉积,造成心肌结构变化,进而形成心肌纤维化,引发心室重构,是 DCM 发生发展的基础。王振涛等^[78]研究表明,抗纤益心方能抑制 DCM 大鼠心肌转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的表达,抑制心肌纤维化和心室重塑。郑义等^[79]研究表明,黄芪保心汤可缩小 DCM 大鼠左心室舒张末期内径 (LVEDD),提高左心室射血分数、左心室短轴缩短率 (LVFS),降低心肌胶原容积分数 (CVF)、BNP、可溶性人基质裂解素 (sST2),抗心肌纤维化,抑制心室重构,改善心功能。刘长玉等^[80]动物实验显示,芪参益气滴丸可通过影响 TGF- β_1 mRNA 表达而抑制心肌纤维化。沈祥春等^[81]研究表明,氧化苦参碱能抑制大鼠心肌纤维化。

3 小结与展望

DCM 的病因尚不明确,病机复杂,已成为国内外学者的研究热点之一。随着现代医学的发展,DCM 的治疗方案不断优化,可有效改善患者的生活质量,但 DCM 的病死率仍较高。近年来,中医学在 DCM 的治疗领域取得了巨大进展,但也存在不足之处:(1) 缺乏统一标准,无法制定和执行标准化诊疗规范;(2) 缺乏系统性、连续性临床研究,且无终点事件的追踪随访研究,远期疗效尚不明确;(3) 缺乏国际认可的大规模、多中心、高质量临床研究进行验证;(4) 缺乏中药复方制剂的基础研究,未系统研究复方成分的稳定性、药理毒理及作用机制等。

目前,医学技术发展日新月异,临床应加强中西医结合治疗 DCM 的研究,以完善 DCM 治疗体系,发挥中西医结合治疗多环节、多靶点、多途径的作用,为 DCM 的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] DEC G W, FUSTER V. Idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 1994, 331 (23): 1564 - 1575. DOI: 10.1056/NEJM199412083312307.
- [2] JIN B, LUO X P, NI H C, et al. Cardiac matrix remodeling following intracoronary cell transplantation in dilated cardiomyopathic rabbits [J]. Mol Biol Rep, 2010, 37 (6): 3037 - 3042. DOI: 10.1007/s11033-009-9874-y.
- [3] 齐佩斯, 陈灏珠. 心脏病学: 心血管内科学教科书 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [4] FUJIOKA S, KITAJIMA Y, UKIMURA A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36 (6): 1920 - 1926.
- [5] FUJIOKA S, KITAJIMA Y, TERASAKI F. Etiology and Quantitative Evaluation of Viral Infection in the Myocardium of Patients With End-stage Idiopathic Dilated Cardiomyopathy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 45 (4): S33. DOI: 10.1016/j.jmcc.2008.09.700.

- [6] 张晓伟, 蔡文锋, 胡卓伟, 等. 扩张型心肌病免疫病理学发病机制研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2009, 30 (5): 814 - 817. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004 - 3934. 2009. 05. 027.
- [7] 卢永昕. 从心肌病的新观念看分子心脏病时代的来临——2006年心肌病定义和分类的专家共识简介 [J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22 (7): 385 - 387. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001 - 1439. 2006. 07. 001.
- [8] 王虎, 惠汝太. 基因突变与扩张型心肌病 [J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34 (3): 193 - 195. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253 - 3758. 2006. 03. 001.
- [9] ZANNAD F, VISVIKIS S, GUEGUEN R, et al. Genetics strongly determines the wall thickness of the left and right carotid arteries [J]. Hum Genet, 1998, 103 (2): 183 - 188.
- [10] VAN KARNEBEEK C D, HENNEKAM R C. Associations between chromosomal anomalies and congenital heart defects: a database search [J]. Am J Med Genet, 1999, 84 (2): 158 - 166.
- [11] FREEMAN S B, TAFT L F, DOOLEY K J, et al. Population - based study of congenital heart defects in Down syndrome [J]. Am J Med Genet, 1998, 80 (3): 213 - 217.
- [12] CAFORIO A L, BONIFACIO E, STEWART J T, et al. Novel organ - specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15 (7): 1527 - 1534.
- [13] JAHNS R, BOIVIN V, HEIN L, et al. Direct evidence for a β_1 - adrenergic receptor - directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. J Clin Invest, 2004, 113 (10): 1419 - 1429. DOI: 10. 1172/JCI200420149.
- [14] 张群燕, 蔡辉. 扩张型心肌病与心肌自身抗体的研究进展 [J]. 心脏杂志, 2010, 22 (2): 264 - 266. DOI: 10. 13191/j. chj. 2010. 02. 114. zhangqy. 016.
- [15] 林洁英, 林郁生, 仇焱, 等. 大剂量丙种球蛋白联合强的松治疗儿童扩张型心肌病的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2003, 18 (9): 551 - 552. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001 - 4411. 2003. 09. 022.
- [16] KISHIMOTO C, SHIOJI K, KINOSHITA M, et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress [J]. Int J Cardiol, 2003, 91 (2/3): 173 - 178.
- [17] ISHIDA M, TOMITA S, NAKATANI T, et al. Bone marrow mononuclear cell transplantation had beneficial effects on doxorubicin - induced cardiomyopathy [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23 (4): 436 - 445. DOI: 10. 1016/S1053 - 2498 (03) 00220 - 1.
- [18] HUANG R C, YAO K, LI Y L, et al. Transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells on patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: early results on effect and security [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2006, 34 (2): 111 - 113.
- [19] CAZEAU S, LECLERCQ C, LAVERGNE T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay [J]. N Engl J Med, 2001, 344 (12): 873 - 880. DOI: 10. 1056/NEJM200103223441202.
- [20] KOMURA S, CHINUSHI M, KUDO M, et al. Potential candidates for cardiac resynchronization therapy in Japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy——a Niigata multicenter study of DCM [J]. Circ J, 2004, 68 (12): 1104 - 1109.
- [21] GREENBERG H, CASE R B, MOSS A J, et al. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II) [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43 (8): 1459 - 1465. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2003. 11. 038.
- [22] BARDY G H, LEE K L, MARK D B, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter - defibrillator for congestive heart failure [J]. N Engl J Med, 2005, 352 (3): 225 - 237. DOI: 10. 1056/NEJMoa043399.
- [23] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253 - 3758. 2014. 02. 004.
- [24] STAUDT A, HUMMEL A, RUPPERT J, et al. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: 6 - month results from a randomized study [J]. Am Heart J, 2006, 152 (4): 712. e1 - 6. DOI: 10. 1016/j. ahj. 2006. 06. 027.
- [25] 田代华. 黄帝内经素问校注 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.
- [26] 张志聪. 黄帝内经灵枢集注 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2012.
- [27] 陆渊雷. 金匱要略今释 [M]. 北京: 学苑出版社, 2009: 269.
- [28] 赵信, 郑金生, 汪惟刚, 等. 圣济总录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [29] 黄元御. 素问悬解 [M]. 北京: 学苑出版社, 2008: 162.
- [30] 张翠玲. 《金匱要略》“心下坚, 大如盘, 边如旋杯/盘”考析 [J]. 国医论坛, 2005, 20 (1): 1 - 2. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002 - 1078. 2005. 01. 001.
- [31] 张艳, 于睿, 宫立鸿, 等. 慢性心衰中医病机及临床辨证治疗体会//中华中医药学会心病分会全国第十二次学术年会论文集 [C]. 2010: 276 - 281.
- [32] 唐宗海. 血证论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 3.
- [33] 吴焕林, 严夏, 刘泽银, 等. 邓铁涛教授治疗扩张型心肌病验案 [J]. 新中医, 2001, 33 (7): 11 - 12. DOI: 10. 3969/j. issn. 0256 - 7415. 2001. 07. 007.
- [34] 谢细保, 刘越美. 陈新宇教授治疗扩张型心肌病的经验总结 [J]. 中国医疗前沿, 2008, 3 (12): 84.
- [35] 邓斌. 罗陆一教授治疗扩张型心肌病经验拾萃 [J]. 中国中医急症, 2010, 19 (12): 2084, 2107. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004 - 745X. 2010. 12. 037.
- [36] 周玲凤, 张琪. 张琪教授治疗心胀病经验 [J]. 中医研究, 2013, 26 (11): 45 - 47. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001 - 6910. 2013. 11. 22.
- [37] 廖蔚茜, 房莉萍, 丛鹏, 等. 45例扩张型心肌病的中医证候特点分析 [J]. 中医研究, 2005, 18 (5): 43 - 44. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001 - 6910. 2005. 05. 023.
- [38] 宫进亮, 赵立红, 杨玉恒, 等. 扩张型心肌病的中医辨证论治体会 [J]. 天津中医药, 2011, 28 (6): 482 - 483.

- [39] 马鸿斌. 曹玉山治疗扩张型心肌病经验 [J]. 中医研究, 2000, 13 (6): 6-7.
- [40] 蔡婷, 明平红, 郭小梅, 等. 扩张型心肌病中医证型分布特征及其与 NT-proBNP 和 LVEF 的关系 [J]. 广东医学, 2013, 34 (20): 3193-3195.
- [41] 唐利萍, 何一婷, 张斌霞, 等. 孟河名家张琪教授治疗慢性心力衰竭经验 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3 (5): 197-198.
- [42] 帅敏. 浅识扩张型心肌病的治疗 [J]. 江西中医药, 2000, 31 (2): 26-27.
- [43] 戴飞, 陆曙. 陆曙教授治疗心胀病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28 (8): 2329-2331.
- [44] 杨红亚, 段彦杰. 炙甘草汤加味治疗扩张型心肌病 35 例临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6 (11): 1269-1270. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2008. 11. 005.
- [45] 秦春红, 付业洲, 张灵敏, 等. 炙甘草汤加味治疗扩张性心肌病 38 例 [J]. 光明中医, 2003, 18 (1): 35-36. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-8914. 2003. 01. 017.
- [46] 王庆高, 莫云秋, 韦斌, 等. 炙甘草汤加味方治疗扩张型心肌病的远期疗效及对心室重构的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6 (5): 510-512. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2008. 05. 004.
- [47] 刘海峰, 鞠静, 杜武勋, 等. 炙甘草汤加味治疗扩张型心肌病疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7 (5): 614-618, 621. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2015. 05. 09.
- [48] 任艳芸, 李艳霞. 真武汤合用西药治疗扩张型心肌病疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32 (2): 139-140. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-1719. 2005. 02. 041.
- [49] 李成林, 王庆高, 朱智德. 真武汤加味方治疗扩张型心肌病临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43 (5): 21-22. DOI: 10. 16305/j. 1007-1334. 2009. 05. 011.
- [50] 崔学龙, 李瑞兰, 饶德祥, 等. 真武汤合苓桂术甘汤治疗扩张性心肌病 24 例 [J]. 河南中医学院学报, 2008, 23 (4): 76. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8999. 2008. 04. 041.
- [51] 尤琼敏. 补阳还五汤加减治疗扩张型心肌病 36 例 [J]. 四川中医, 2007, 25 (3): 66. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3649. 2007. 03. 039.
- [52] 方欣荣. 经方联用治疗慢性心力衰竭 [J]. 中医杂志, 2003, 44 (9): 654, 665. DOI: 10. 3321/j. issn: 1001-1668. 2003. 09. 012.
- [53] 包继廉, 王亚斌, 曾世虎, 等. 中西医结合治疗张型心肌病 20 例临床观察 [J]. 甘肃中医, 2008, 21 (8): 37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-6852. 2008. 08. 030.
- [54] 李洪权. 参附汤合葶苈大枣泻肺汤配合西药治疗心力衰竭 55 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27 (1): 34, 36.
- [55] 宫进亮, 赵立红, 杨玉恒, 等. 中西医结合治疗扩张型心肌病心力衰竭 30 例疗效观察 [J]. 天津中医药, 2011, 28 (4): 291-292.
- [56] 邓斌, 何绪屏, 陈芸, 等. 强心冲剂对扩张型心肌病患者心功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31 (8): 656-657. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-1719. 2004. 08. 021.
- [57] 卢磊, 夏伟, 徐重白, 等. 心衰合剂联合西药治疗扩张型心肌病伴心力衰竭患者 43 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56 (13): 1124-1127. DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2015. 13. 013.
- [58] 李志刚, 张培影. 黄芪保心汤治疗扩张型心肌病疗效观察 [J]. 光明中医, 2015, 30 (11): 2351-2352. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-8914. 2015. 11. 041.
- [59] 李靖. 靖心汤治疗扩张性心肌病 60 例 [J]. 陕西中医, 2008, 29 (2): 148-149. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7369. 2008. 02. 015.
- [60] 刘吉祥, 张金艳, 冯丽娟, 等. 中西医结合治疗扩张型心肌病 86 例临床观察 [J]. 中国新医药, 2004, 3 (3): 53.
- [61] 刘文玉, 李玉红. 健心汤治疗扩张型心肌病心力衰竭 45 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30 (4): 24-25. DOI: 10. 16254/j. cnki. 53-1120/r. 2009. 04. 012.
- [62] 宋春海. 参麦注射液联合西医治疗扩张型心肌病合并心力衰竭疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (11): 1227-1229. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2017. 11. 029.
- [63] 陈克壤, 朱江, 黄明勇, 等. 参麦注射液联合左西孟旦治疗扩张型心肌病难治性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31 (6): 772-775. DOI: 10. 7501/j. issn. 1674-5515. 2016. 06. 009.
- [64] 李华波. 稳心颗粒对扩张型心肌病患者心率变异性及 QT 离散度的影响 [J]. 中国当代医药, 2009, 16 (18): 58-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4721. 2009. 18. 035.
- [65] 牛天福, 李娟, 祁慧霞, 等. 心心安冲剂治疗扩张型心肌病临床研究 [J]. 山西中医, 2010, 26 (1): 48-50. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7156. 2010. 01. 032.
- [66] 朴哲浩, 李香, 周莉, 等. 参芪扶正注射液与卡维地洛联合治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效 [J]. 吉林医学, 2007, 28 (12): 1408-1409. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-0412. 2007. 12. 037.
- [67] 吴红金, 段姝伟. 参附注射液治疗冠心病心力衰竭的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7 (5): 505-507. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2009. 05. 001.
- [68] 常红波. 抗纤益心浓缩丸对扩张型心肌病大鼠血清 BNP、TNF- α 及心肌 Ang II 的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [69] 张芳, 任开涵, 陈玉林, 等. 参附注射液对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能及心室重构的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30 (6): 478-480. DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001-6821. 2014. 06. 002.
- [70] 沈启明, 郭彩霞, 马丽红, 等. 心复力颗粒对阿霉素致扩张型心肌病心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国循环杂志, 2013, 33 (z1): 36.
- [71] 张颖莉. 参附注射液对实验性心力衰竭大鼠的治疗作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [72] 吴红金, 张颖莉. 参附注射液对实验性心力衰竭大鼠血浆凋亡相关因子的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7 (8): 926-928. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2009. 08. 023.
- [73] 贺振燕, 年建华. 红景天苷对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关基因 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响 [J]. 浙江中西医结合

- 杂志, 2011, 21 (12): 851-852, 854.
- [74] 于妍. 川芎嗪、黄芪液和参附液抑制心肌肥大及对线粒体和能量代谢的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [75] 李岩, 农一兵, 林谦. 益气药对慢性心力衰竭心气虚证模型大鼠总肌酸激酶活性、肌酸激酶同工酶及腺苷酸转位酶 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (5): 1216-1221.
- [76] 戎靖枫, 周华, 郭蔚, 等. 益气温阳方对心力衰竭大鼠心脏血流动力学及心肌能量代谢的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26 (5): 81-84. DOI: 10. 16306/j. 1008-861x. 2012. 05. 027.
- [77] 刘秋江. 加味参附颗粒对慢性心力衰竭及心肌能量代谢的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [78] 王振涛, 韩丽华, 惠玲, 等. 抗纤益心方对扩张型心肌病大鼠心肌 TGF- β_1 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21 (6): 1430-1431. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0805. 2010. 06. 063.
- [79] 郑义, 张培影, 孙蓉蓉, 等. 黄芪保心汤对扩张型心肌病大鼠心室重构的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25 (4): 583-587. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-745X. 2016. 04. 006.
- [80] 刘长玉, 杜武勋, 朱明丹, 等. 芪参益气滴丸对急性心肌梗塞大鼠转化生长因子- β_1 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20 (2): 331-333. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0805. 2009. 02. 039.
- [81] 沈祥春, 杨钰萍, 徐旖旎, 等. 基于 TGF- β -Smads 信号的氧化苦参碱干预急性心肌梗死诱发实验性大鼠心肌纤维化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37 (5): 632-636. DOI: 10. 4268/cjcm20120519.

(收稿日期: 2017-06-02; 修回日期: 2017-09-20)

(本文编辑: 李洁晨)

· 从医者说 ·

在病人面前，我们永远都是“小学生”

张孝骞教授是我 1978 年在北京协和医学院读研究生时的导师，在学习工作期间张教授的言传身教至今仍历历在目。时值北京协和医学院成立 100 周年之际，使我更加缅怀我的导师——张孝骞教授。张孝骞教授担任北京协和医院内科主任多年，他在查房时常对我们说：“我们诊治病人就要有‘如临深渊，如履薄冰’的态度，一定要认真仔细，避免误诊漏诊、延误病情。病人以性命相托，我们怎能不诚惶诚恐？”

张孝骞教授对每个病人都极为认真仔细，无论是高官、名人还是贫苦农民，他都一视同仁。他每次查房都带着一个“小本本”记下每个病人的情况，有时查房前还会翻起小本本并随访以前病人的近况。张孝骞教授认为，要真正精通医学就要靠临床看病一点点地积累经验，因此他不仅是听住院医师汇报，还常询问病人的病史及症状并进行查体，确保不遗漏任何一个小的体征。他常说，临床医生最重要的是要亲自观察病人临床症状和体征，这是最可靠的第一手资料，不能完全依赖实验室检查。张孝骞教授从 1921 年起从医，职业生涯长达 65 年，期间诊治过无数疑难杂症，而他在北京协和医院查房过程中记录下来的“小本本”有数十本之多。

很多人都知道，北京协和医院的住院医师都要训练写大病历，张孝骞教授曾教导我们，一个好医生要学会全面整体地看病人，只有全面了解病史、深入查体才不会漏诊误诊。记得多年前有个病人一感冒就出现休克，被外院诊断为肝炎但久治无效，张孝骞教授通过全面仔细检查病人后又了解到这位病人有产后大出血病史，因此他从这被忽视的病史中想到病人可能是产后大出血引起脑垂体坏死所致“席汉氏综合征”并马上通过相关检查确诊，病人使用甲状腺素和皮质激素替代治疗后很快好转。

张孝骞教授把“戒、慎、恐、惧”4 个字作为自己的座右铭，他常对我们说“在病人面前，我们永远都是‘小学生’”“知之为知之，不知为不知。”偶尔在查房过程中遇到很难的病例，张孝骞教授会坦率地和我们讲，这病人可能是某某综合征，待我回去查查书下次再讨论，而下次查房时他会很仔细地给我们讲这种病应如何诊断、如何鉴别。张孝骞教授这种不断学习进取的态度很让我们这些初出茅庐的学生们惭愧不已，而周末在中国医学科学院的图书馆里，我们经常看到张孝骞教授认真查阅新上架的医学期刊、书籍并一丝不苟地做记录。

张孝骞教授不但是杰出的临床医学家，也是优秀的医学研究科学家。早在 1926 年，张孝骞教授就在美国约翰·霍普金斯大学从事人体血容量研究，1933 年在美国斯坦福大学开展胃酸分泌研究，后来在北京协和医院组建了国内首个内科消化病专业，并首创采用组胺法测定胃酸。张孝骞教授总是紧密结合临床开展科研工作。记得有一次大查房时我们遇到一例反复溃疡发作伴腹泻久治不愈的病人，多数医生仅想到溃疡复发，主张加大用药剂量或手术治疗，而张孝骞教授提出病人可能是卓-林氏综合征（胃泌素瘤），需检测血清胃泌素才能确诊；当时国内尚未开展这项检查，于是张孝骞教授便指导和推动所带研究生和胃肠实验室开展胃泌素测定研究工作，并首次在国内成功运用了这项检测项目，准确地帮助病人确诊了胃泌素瘤。

对于查房过程中遇见的疑似胰腺癌病人，张孝骞教授常提到要与慢性胰腺炎相鉴别，但由于当时的鉴别诊断方法很少，因此他主张开展这方面研究，并和陈敏章教授协作并推动开展了胰腺细针穿刺和胰液细胞学检测技术研究，而这项检测技术由于简便、廉价、实用而在国内得到了广泛推广应用，也方便了病人。正是得益于张孝骞教授如此紧密结合临床推动科研工作，北京协和医院消化内科在潘国宗、陈元芳等教授开展的胃肠道激素及受体方面研究在国内一直处于领先地位，相关技术成果获得了国家科学技术进步二等奖。

张孝骞教授曾在研究生毕业论文答辩会上高兴地说，“能解决临床问题的研究就是高水平的研究”，并鼓励研究生在科研中要敢入深渊，敢履薄冰。

(作者系美国德克萨斯大学安德森肿瘤中心教授和高级研究员，来源：健康报)