

地高辛片联合益气复脉治疗慢性心力衰竭的疗效观察

王海平, 何志高

上海市东方医院, 上海 200120

摘要: **目的** 观察地高辛片联合益气复脉治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取于 2012 年 12 月—2013 年 12 月来上海市东方医院诊疗的慢性心力衰竭患者 64 例, 随机分为对照组 (29 例) 和治疗组 (35 例)。对照组在一般基础治疗的基础上口服地高辛片 0.125 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上加用注射用益气复脉 (冻干) 3.9 g 加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉点滴, 1 次/d。两组均治疗 14 d。治疗结束后对两组患者的临床疗效、N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 和心功能指标进行比较分析。**结果** 治疗后, 治疗组和对对照组的总有效率分别为 97.14%、89.66%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后血浆 NT-proBNP 水平均较治疗前有所降低, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血浆 NT-proBNP 水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组心功能指标左室舒张末期径 (LVEDD)、左室收缩末期径 (LVESD) 均较治疗前明显降低, 心室射血分数 (LVEF)、舒张早期/舒张晚期二尖瓣血流速度 (E/A) 及心输出量 (CO) 均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$ 、0.01); 但治疗组对改善患者 LVEDD、LVESD、LVEF、E/A 及 CO 方面明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 0.01)。**结论** 在地高辛治疗基础上加用益气复脉治疗慢性心力衰竭可较好的改善患者的临床症状和心功能状况, 对患者肝肾功能未产生明显不良反应, 值得临床推广应用。

关键词: 地高辛片; 益气复脉; 慢性心力衰竭; 疗效

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)05-0532-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.020

Clinical observation of Digoxin Tablet combined with Yiqi Fumai in treatment of chronic heart failure

WANG Hai-ping, HE Zhi-gao

Shanghai East Hospital, Shanghai 200120, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Digoxin Tablet combined with Yiqi Fumai in the treatment of chronic heart failure. **Methods** Sixty-four hospitalized patients with chronic heart failure were randomly divided into treatment ($n = 29$) and control ($n = 35$) groups. The Digoxin Tablet was given to the patients in both groups, 0.125 mg/d, 14 d for a period of treatment. And Yiqi Fumai Injection was given additionally to patients in the treatment group, 3.9 g Yiqi Fumai added in 250 mL of normal saline or 5% glucose injection for iv dripping, once daily. The treatment cycle was 14 d. After the treatment, the clinical efficacy, NT-proBNP level and cardiac function indices were analyzed. **Result** After treatment, the effective rates in the treat and control groups were 97.14% and 89.66%, respectively, with obvious differences ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the reduce of NT-proBNP in the treatment group was more significantly than that of the control group ($P < 0.05$), and the left ventricular enddiastolic diameter (LVEDD), left ventricular and systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), and ratio of early diastolic transmitral inflow velocity to late diastolic transmitral inflow velocity (E/A) were improved obviously in both groups. However, these indices in the treatment group were better improved than those in the control group ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** The Digoxin Tablet therapy combined with traditional Chinese medicine Yiqi Fumai for the treatment of chronic heart failure can better improve the clinical symptoms, cardiac function, and quality of life of the patients with chronic heart failure with no significant impact on liver and kidney functions. Yiqi Fumai is worthy of clinical application.

Key words: Digoxin Tablet; Yiqi Fumai; chronic heart failure; efficacy

收稿日期: 2014-01-20

作者简介: 王海平, 男, 工作于上海市东方医院药学部。Tel: 13918869455 E-mail: wanghaipingshdf@163.com

心力衰竭是指在有适量静脉血回流的情况下,由于心脏收缩和舒张功能障碍,心输出量不足以维持组织代谢需要的一种病理状态,临床上以心排量不足,组织的血液灌注不足以及肺循环和体循环瘀血为特征。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心脏疾病的严重阶段,发病率高,5年生存率与恶性肿瘤相仿^[1]。

心力衰竭的常规治疗包括联合使用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂。为进一步改善患者症状、控制心率等,可加用地高辛。一些安慰剂对照的临床试验结果显示,轻、中度心力衰竭患者经1~3个月的地高辛治疗,能改善症状和心功能,提高生活质量和运动耐量;不论基础心律为窦性或房颤、缺血或非缺血性心肌病、合并或不合并使用ACEI,患者均能从地高辛治疗中获益^[2-3]。本研究应用益气复脉注射液联合地高辛片治疗慢性心力衰竭患者取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取于2012年12月—2013年12月来上海市东方医院诊疗的慢性心力衰竭患者64例,均符合慢性心力衰竭诊断治疗指南诊断标准^[2,4]。其中,男35例,女29例;年龄32~72岁,平均年龄(53.5 ± 5.4)岁;病程1~15年,平均病程(5.3 ± 4.1)年。心功能分级按照2005年美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准^[5]:Ⅱ级16例,Ⅲ级38例,Ⅳ级10例。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准^[6]:(1)符合西医慢性心力衰竭诊断标准;(2)符合中医慢性心力衰竭气阴两亏证诊断标准;(3)按照2005年美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准,心功能分为Ⅱ~Ⅳ期;(4)年龄在30~72岁者;(5)签署知情同意书者。

排除标准^[7]:(1)急性心力衰竭、活动性心肌炎、严重室性心律失常、肥厚型心肌病、心脏瓣膜病、急性心肌梗死等心脏疾病;(2)合并恶性肿瘤、肺源性心脏病、肺动脉高压、肺栓塞、糖尿病、甲亢等疾病;(3)脑卒中后遗症生活不能自理者;(4)有严重肝、肾功能不全者;(5)对益气复脉注射液过敏者,或用药依从性不佳者;(6)近3个月内用过其他中药者;(7)妊娠或哺乳期患者。

1.3 药物

地高辛片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,

规格0.25 mg/片,产品批号072073074;注射用益气复脉(冻干)由天津天士力制药股份有限公司生产,规格0.65 g/瓶,产品批号120409。

1.4 分组和治疗方法

所有患者随机分为治疗组(35例)和对照组(29例)。其中,治疗组男19例,女16例;年龄35~72岁,平均年龄(54.9 ± 7.4)岁;病程1~12年,平均病程(4.8 ± 3.2)年;心功能分级:Ⅱ级9例,Ⅲ级20例,Ⅳ级6例。对照组男16例,女13例;年龄32~70岁,平均年龄(52.5 ± 8.1)岁;病程1~15年,平均病程(5.4 ± 3.8)年;心功能分级:Ⅱ级7例,Ⅲ级18例,Ⅳ级4例。两组患者在性别组成、年龄、心功能分级、病程等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予常规西医治疗,包括低盐低脂饮食、限水、戒烟、戒酒、吸氧、适当运动;在一般治疗基础上,口服地高辛片,0.125 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上加用注射用益气复脉(冻干)3.9 g加入5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液250 mL静脉点滴,1次/d。两组均连续治疗14 d。治疗结束后,比较两组的临床疗效、N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和左心功能。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效标准 参照《中药新药治疗慢性心力衰竭的临床指导原则》^[5]制定。(1)显效:症状消失,心功能提高Ⅱ级以上;(2)有效:症状减轻,心功能提高Ⅰ级;(3)无效:未达上述标准。

1.5.2 血浆NT-proBNP 治疗前后,采用德国罗氏cobas e 411全自动电化学发光免疫分析仪,空腹静脉采血3 mL,以电化学发光免疫法定量测定血浆NT-proBNP水平,严格按照仪器操作规程进行质控和操作。

1.5.3 左心功能检测 治疗前后,采用心脏彩超(Philips Sonos 5500彩色多普勒超声诊断仪),病人取左侧卧位,经胸探查多普勒超声心动图。测定左室舒张末期内径(LVEDD),左室收缩末期内径(LVESD),心室射血分数(LVEF),测量舒张早期二尖瓣血流速度(E)和舒张晚期二尖瓣血流速度(A),计算E/A峰值。采用美国惠普公司的彩色多普勒超声仪测定左心室舒张末期内径和左心室射血分数。

总有效率=(显效+有效)/患者总数

心输出量(CO)=每搏量×心率

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中的生命体征、血、二便常规、肝、肾功能、心电图等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计分析软件对数据进行处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料组间用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效评价

治疗组 35 例患者中, 显效 19 例, 有效 15 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.14%。对照组 29 例患者中, 显效 14 例, 有效 12 例, 无效 3 例, 总有效率为 89.66%。两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组治疗前后血浆 NT-proBNP 和心功能变化比较

治疗前两组患者血浆 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义。治疗后, 两组血浆 NT-proBNP 水平较治疗前有所降低, 治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组血浆 NT-proBNP 水平明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

治疗后, 两组心功能指标 LVEDD、LVESD 均较治疗前明显降低, LVEF、E/A 及 CO 均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 但治疗组对改善患者 LVEDD、LVESD、LVEF、E/A 及 CO 方面明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见表 2。

表 1 治疗后两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	35	19	15	1	97.14*
对照	29	14	12	3	89.66

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗前后 NT-proBNP 和心功能指标变化比较

Table 2 Comparison on NT-proBNP and cardiac function indices between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVEF/%	E/A	CO/(L·min ⁻¹)
治疗	35	治疗前	3.75 ± 0.52	56.12 ± 4.62	45.72 ± 4.55	44.82 ± 9.66	0.59 ± 0.12	3.75 ± 0.27
		治疗后	2.81 ± 0.55**▲	50.93 ± 5.21**▲	37.22 ± 5.91**▲	52.73 ± 8.71**▲	0.77 ± 0.33**▲	4.58 ± 0.31**▲
对照	29	治疗前	3.89 ± 0.47	55.19 ± 3.57	44.19 ± 6.29	43.61 ± 10.26	0.57 ± 0.12	3.86 ± 0.22
		治疗后	3.12 ± 0.44*	52.46 ± 3.70*	40.70 ± 5.80**	46.25 ± 10.83*	0.68 ± 0.12**	4.17 ± 0.39*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.05$ vs control group

2.3 不良反应

治疗期间, 两组患者的一般情况以及血尿常规、肝肾功能、心电图检查均未发现与药物相关的不良反应。

3 讨论

慢性心力衰竭也称慢性充血性心力衰竭, 是大多数心血管疾病的最终病变, 也是最主要的死亡原因。本病属于祖国医学的怔忡、喘咳、水肿、心痹等范畴^[8], 其发病率及死亡率在国内尚无确切的统计。据美国心脏病学会 1996 年的统计报告, 全美有 490 万心衰患者; 50~60 岁成年人中心衰患者为 1%, 而 80 岁以上的老年人中心衰发生率为 10%; 心衰的年增长

数为 40 万, 年死亡数为 25 万。我国与西方国家相比引起心衰的基础心脏病的构成有所不同^[9], 西方国家以高血压、冠心病为主, 我国过去以心瓣膜病为主, 但近年来其所占比例已趋下降, 而高血压、冠心病的比例呈明显上升趋势。目前慢性心力衰竭的治疗目标已从单纯改善症状向提高患者长期生活质量和降低病死率方面转变, 而仅凭化学药治疗很难实现这一目标。化学药治疗常须联合应用多种药物, 存在一些难以避免的不良反应, 而中医药治疗具有多靶点、多途径和不良反应相对较小的优势^[2]。

常用的洋地黄制剂为地高辛、洋地黄毒苷及毛花苷丙、毒毛花苷 K 等。洋地黄制剂主要通过抑制

心肌细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶, 使细胞内 Na^+ 浓度升高, K^+ 浓度降低。 Na^+ 与钙离子进行交换, 使细胞内钙离子浓度升高而使心肌收缩力增强^[10]。

益气复脉的组分为红参、麦冬、五味子, 辅料为葡甲胺、甘露醇, 其功能主治益气复脉、养阴生津; 主要用于冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证。现代药理研究表明益气复脉注射液含人参皂苷、麦冬总皂甙等血管活性成分, 能激活 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶活性, 促进儿茶酚胺释放, 改善心肌正常的氧化代谢及能量平衡, 从而增加心肌收缩, 改善心功能^[11]。

慢性心力衰竭的主要病理生理学改变是心脏泵功能下降, 血液动力学变化是心脏泵功能的最主要反映^[12]。B 型利钠肽 (BNP) 是一种神经激素, 属于利钠肽家族中的一员, 是交感神经系统和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的天然拮抗剂^[13-14]。BNP 和氨基末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) 已被证明可用于预测心力衰竭, 目前已作为心功能不全最敏感和特异的指标之一, NT-proBNP 浓度的测定可帮助临床客观评价患者的心功能^[15-16]。本研究中, 两组治疗后血浆 NT-proBNP 水平均较治疗前降低, 且治疗组低于对照组。LVEDD 反映左心室重塑情况, LVESD 和 LVEF 是反映心室收缩功能的常用指标, 心力衰竭时, 因每搏心输出量减少, 结果心室舒张末期容积增大, 导致射血分数降低。E/A 在临床上被用来评价左室舒张功能, CO 是反映心泵功能的综合指标, 在低输出量性心力衰竭时两者均有所降低^[17]。

本研究结果证实在常规化学药治疗基础上加用中药益气复脉, 可较好的改善慢性心力衰竭患者的临床症状, 降低 LVEDD 和 LVESD, 升高 LVEF、E/A 和 CO, 且未见药物相关的不良反应, 证实其在临床心衰治疗过程中是安全有效的。

参考文献

- [1] 安永亮. 内科疾病安全用药 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2010: 177-178.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编委会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [3] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(1): 7-23.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [5] Hunt S A, Abraham W T, Chin M H, *et al.* Acc/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [J]. *Circulation*, 2005, 112(12): 154-235.
- [6] 钟 瑛, 林广燕, 杨德智. 麝香保心丸对慢性心力衰竭心功能及血浆 NT-proBNP 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 272-275.
- [7] 寇建荣. 益气养心汤联合西药治疗对慢性心力衰竭患者心功能、LVEF 及 E/A 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 321-323.
- [8] 韩 涛. 实用中西医结合内科诊疗 [M]. 兰州: 兰州大学出版社, 2009: 59.
- [9] Belardineui R, Puxcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22: 2138.
- [10] 刘祥礼. 心血管基础与临床 [M]. 长春: 吉林人民出版社, 2009: 354-357.
- [11] 虞东玲, 汪 涛. 益气复脉注射液治疗慢性心力衰竭 30 例 [J]. 陕西中医, 2012, 33(6): 655-656.
- [12] 李立希. 中医药治病疗效的机理研究 [M]. 北京: 中国古籍出版社, 2009: 282.
- [13] Cowie M R, Mendez G F. BNP and congestive heart failure [J]. *Prog cardiovasc Dis*, 2002, 44: 293-321.
- [14] Mueuer T, Gegenhuber A, Poelz w, *et al.* Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure [J]. *Heart*, 2005, 91(5): 606-612.
- [15] 黄 斌. 芪苈强心胶囊对慢性收缩性心力衰竭患者心功能及血浆脑利钠肽水平的影响 [C]. 世界中医药学会联合会络病专业委员会成立大会暨第一届学术年会论文汇编. 哈尔滨: 世界中医药学会联合会, 2010.
- [16] 周莉华, 陈娅薇, 康 林. N 末端脑钠肽原检测对老年心力衰竭的诊断意义 [J]. 中外健康文摘, 2010, 7(22): 79-81.
- [17] 苗 阳, 王鹏军. 慢性心力衰竭病证结合与临床治疗初探 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1306.