

· 临床研究 ·

芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心衰的临床研究

张霞, 马蕊香, 赵艳梅, 孙瑞青

衡水市第五人民医院 内科, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 探讨芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选择衡水市第五人民医院内科 2013 年 2 月—2015 年 2 月收治的慢性心力衰竭患者 82 例, 随机分为治疗组和对照组, 每组各 41 例。对照组在常规治疗的基础上静脉滴注环磷腺苷葡胺注射液 120 mg, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上服用芪苈强心胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组疗程均为 2 个月。比较两组的临床疗效、6 分钟步行距离 (6MWD)、左室射血分数 (LVEF) 以及心衰生化指标肌钙蛋白 T (cTnT)、氨基末端 B 型脑利钠肽前体 (NT-proBNP)、血清类胰岛素生长因子-1 (IGF-1)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和同型半胱氨酸 (Hcy)。**结果** 治疗组总有效率 (95.12%) 明显高于对照组 (80.48%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组的 6MWD、LVEF 显著高于同组治疗前, 且治疗组高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 cTnT、NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 显著低于同组治疗前, IGF-1 显著高于治疗前, 且比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 cTnT、NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 显著低于对照组, IGF-1 显著高于对照组, 且比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心衰具有较好的临床疗效, 且能够改善慢性心衰的观察指标。**关键词:** 芪苈强心胶囊; 环磷腺苷葡胺; 慢性心衰; 肌钙蛋白 T; 氨基末端 B 型脑利钠肽前体; 类胰岛素生长因子-1; 高敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸。

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2015)10 - 1212 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.007

Clinical study on Qili Qiangxin Capsules combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of chronic heart failure

ZHANG Xia, MA Rui-xiang, ZHAO Yan-mei, SUN Rui-qing

Department of Internal Medicine, the Fifth People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Qili Qiangxin Capsules combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (82 cases) with chronic heart failure in the Fifth People's Hospital of Hengshui from February 2013 to February 2015 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 41 cases. Patients in control group were iv Meglumine Adenosine Cyclophosphate Injections on the basis of conventional therapy 120 mg, once daily. Patients in treatment group were given Qili Qiangxin Capsules 4 pills/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 2 months. The efficacy, 6-minute walk distance (6MWD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and biochemical indicators of heart failure cardiac troponin (cTnT), N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) between patients of two groups were compared. **Results** The clinical efficacy in treatment group (95.12%) was higher than that in control group (80.48%) with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, 6MWD and LVEF were significantly higher than those of same group before treatment. And 6MWD and LVEF in treatment group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of cTnT, NT-proBNP, hs-CRP, and Hcy of two groups were significantly lower than those before treatment with significant differences ($P < 0.05$). The level of IGF-1 was significantly higher than that before treatment with

收稿日期: 2015-05-14

基金项目: 衡水市科技计划项目 (201433Z)

作者简介: 张霞 (1983—), 女, 河北衡水人, 主治医师, 研究方向为内科疾病的诊治。E-mail: hengshuizhangxia@126.com

significant difference ($P < 0.05$). The levels of cTnT, NT-proBNP, hs-CRP, and Hcy were significantly lower than those in control group, and the level of IGF-1 was significantly higher than that control group with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Qili Qiangxin Capsules combined with meglumine adenosine cyclophosphate has good efficacy in treatment of chronic heart failure, and can greatly improve the observational index of chronic heart failure.

Key words: Qili Qiangxin Capsules; meglumine adenosine cyclophosphate; chronic heart failure; heart failure cardiac troponin; N-terminal pro brain natriuretic peptide; insulin-like growth factor-1; high-sensitivity C-reactive protein; homocysteine

慢性心力衰竭是各种原因引起的心脏病的终末阶段,由于心脏的舒缩功能发生障碍,有效心输出量明显减少、上游循环血液瘀滞,因此出现活动后心慌气促、端坐呼吸、双下肢浮肿、四肢发冷多汗、皮肤发绀、上腹胀满、颈静脉弩张等临床表现。随着我国逐渐步入老龄化社会,心衰的患病率正不断上升,严重威胁着公众的生命健康^[1]。目前西医药物治疗心衰,主要通过控制高血压、高血脂、高血糖等基础疾病,联合应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB),恰当使用利尿剂、硝酸酯类、抗生素、洋地黄苷类、依伐布雷定改善症状,不良反应较多且复杂,如ACEI的不良反应有刺激性干咳、肾功能减退、高血钾、低血压、肝功能紊乱、味觉异常、皮疹、血管神经性水肿等,这些不良反应有的可在后续治疗中逐渐缓解,有的一旦出现将会给患者带来严重损害,应立刻停药。本研究探讨芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗心力衰竭的临床疗效,研究发现芪苈强心胶囊有头晕、干咳、低钾、皮疹、上腹部不适、胃胀、腹部烧灼感等不良反应,但多可耐受或自行缓解。芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心衰之前已有报道^[2],为进一步验证结论,本课题采用纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级与6 min步行试验联合评价心功能,同时联合检验肌钙蛋白T(cTnT)、氨基末端B型脑利钠肽前体(NT-proBNP)、血清类胰岛素生长因子-1(IGF-1)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)和同型半胱氨酸(Hcy)5项心衰相关生化指标。

1 资料与方法

1.1 一般材料

选择衡水市第五人民医院内科2013年2月—2015年2月收治的慢性心力衰竭患者82例,其中男40例,女42例,年龄45~75岁,平均年龄(61.7±10.3)岁,病程3~10年,平均病程(4.6±2.7)年。

1.2 纳入标准

(1) 向患者说明告知课题事项,并取得其知情

同意;(2)符合《美国成人心力衰竭诊断与治疗指南(2009年修订版)》心力衰竭诊断标准^[3];(3)根据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准^[4],心功能在III级或IV级;(4)年龄为45~75岁。

1.3 排除标准

(1)急性心力衰竭患者;(2)难治性心律失常患者(包括起搏器植入患者);(3)高血压控制不满意[收缩压 ≥ 140 mmHg或舒张压 ≥ 90 mmHg(1 mmHg=133 Pa)]、高血糖控制不理想(空腹血糖 ≥ 6.9 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L或随机末梢血糖 ≥ 11.1 mmol/L)、贫血不易纠正(血红蛋白 < 90 g/L)患者;(4)严重肝肾功能不全(肝脏转氨酶、碱性磷酸酶或总胆红素水平 > 3 倍上限,血清肌酐 > 2.2 g/L)的患者^[5-6];(5)患有先天性心脏病、肺源性心脏病、恶性肿瘤、感染、免疫系统疾病、内分泌系统疾病、精神病、遗传病等能明显影响疾病转归,缩短预期寿命的基础疾病的患者;(6)研究期内同时服用除芪苈强心胶囊以外其他中药的患者;(7)对于治疗药物中任何一种存在严重不良反应的患者。

1.4 药物

芪苈强心胶囊由石家庄以岭药业股份有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号13012524、14022625;环磷腺苷葡胺注射液由瑞阳制药有限公司生产,规格2 mL:30 mg,产品批号A1212005、A1411007。

1.5 分组和给药方法

采用随机分组法将患者分为治疗组和对照组,每组各41例。其中,对照组男19例,女22例,年龄45~75岁,平均年龄(61.2±10.7)岁,病程3~10年,平均病程(4.5±2.8)年,心功能III级患者24例,IV级17例;治疗组男21例,女20例,年龄47~75岁,平均年龄(62.3±9.9)岁,病程3~9年,平均病程(4.9±2.5)年,心功能III级患者25例,IV级16例。

两组均二级护理、戒烟、低盐、低脂、限水饮食,嘱患者失代偿期卧床休息,症状改善后鼓励适

度运动，必要时吸氧。两组的常规西医药物治疗包括：（1）联合使用神经内分泌抑制剂：ACEI+β受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、ARB 三选一，如果患者 ACEI 不能耐受，则用 ARB 代替之；（2）通过使用利尿剂、扩血管药物、调节电解质改善症状；（3）必要时使用洋地黄类正性肌力药、抗感染药物等。对照组在常规治疗的基础上静脉滴注环磷腺苷葡胺注射液 120 mg，1 次/d。治疗组在对照组的基础上服用芪苈强心胶囊，4 粒/次，3 次/d。两组疗程均为 2 个月。

1.6 疗效评定

根据 NYHA 心功能分级标准对患者治疗前后心功能进行评定。治疗效果分为显效、有效、无效。显效：治疗后比治疗前心功能提高 2 级以上。有效：治疗后与治疗前相比心功能提高 1 级。无效：治疗后与治疗前相比心功能无提高或下降。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.7 观察指标

6 分钟步行距离 (6MWD) 作为反映运动能力评价的指标。检查仪器为康进医疗器械有限公司 DW3102A 数字化超声诊断仪，对患者行心脏彩色多普勒超声检查，测量并记录左室射血分数 (LVEF)。受检者禁食 12 h 以上，清晨空腹采肘静脉血 4 mL，加入抗凝剂离心后取血浆。采用相应的上海西唐生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附试验 (ELISA)

试剂盒进行 cTnT、NT-proBNP、IGF-1、hs-CRP 等指标的检验。Hcy 采用美国贝克曼库尔特有限公司 UniCel Dx C 800 Synchron 全自动生化仪循环酶法进行检验。

1.8 不良反应

观察两组在治疗过程中有无干咳、头晕、腹部不适、低血压、肾功能减退、肝功能紊乱、味觉异常、皮疹、血管神经性水肿等不良反应。

1.9 统计学方法

应用 STATA 15.0 软件行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示，采用 *t* 检验；计数资料用率来表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 12 例，有效 21 例，总有效率为 80.48%；治疗组显效 27 例，有效 12 例，总有效率为 95.12%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 6MWD、LVEF 比较

治疗前，两组 6MWD 与 LVEF 比较差异均无统计学意义。治疗后，两组的 6MWD、LVEF 显著高于同组治疗前，且比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组的 6MWD、LVEF 显著高于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率%
对照	41	12	21	8	80.48
治疗	41	27	12	2	95.12*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 6MWD、LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on 6MWD, LVEF between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	6MWD/m	LVEF/%
对照	治疗前	315.65 ± 75.21	38.5 ± 2.7
	治疗后	345.34 ± 55.25*	49.1 ± 3.4*
治疗	治疗前	313.57 ± 74.86	39.4 ± 3.1
	治疗后	368.49 ± 66.18* [▲]	51.0 ± 3.5* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组心衰生化指标比较

治疗前，两组 cTnT、NT-proBNP、IGF-1、hs-CRP、Hcy 指标差异无统计学意义；治疗后，两组的 cTnT、NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 显著低于同组治疗前，IGF-1 显著高于治疗前，且比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组的 cTnT、NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 显著低于对照组，IGF-1 显著高于对照组，且比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组在治疗过程中无严重不良反应。对照组有

表 3 两组心衰生化指标变化 ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

Table 3 Comparison on biochemical indicators of heart failure between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 41$)

组别	观察时间	cTnT/(ng·L ⁻¹)	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	IGF-1/(μg·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	97.5 ± 10.3	1 085 ± 270	108.2 ± 12.1	10.6 ± 4.56	22.3 ± 2.24
	治疗后	85.4 ± 10.7*	570 ± 180*	119.8 ± 16.4*	5.7 ± 2.51*	18.7 ± 1.75*
治疗	治疗前	98.5 ± 14.5	1 114 ± 261	103.8 ± 14.5	10.5 ± 4.23	22.8 ± 2.16
	治疗后	71.0 ± 13.0*▲	310 ± 135*▲	129.8 ± 17.5*▲	3.8 ± 2.31*▲	15.3 ± 1.55*▲

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

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

干咳 3 例, 头晕 2 例, 均可耐受; 治疗组有腹泻 4 例, 上腹部烧灼感 5 例, 均可自行缓解。

3 讨论

慢性心力衰竭的病死率接近恶性肿瘤, 是严重威胁全球公众健康的临床问题。目前我国正逐渐步入老龄化社会, 心衰的发病率在不断上升。随着人们对心衰机制越来越多的了解, 从 20 世纪 90 年代开始, 对于心衰的西医治疗思路发生了根本性的变化: 由通过强心、利尿、扩血管短期纠正血流动力学异常, 逐步转变为通过联合使用 ACEI、 β 受体阻滞剂、ARB、醛固酮拮抗剂、利尿剂, 实现对神经体液的长期调控, 以逆转心肌的重构。目前人们认为应用强心、利尿、扩血管可以快速解除水肿、气促等症状, 改善心功能, 但是长期来看并不能使患者从降低死亡率中获得收益。

衡水市第五人民医院在长期临床实践中, 总结出芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗心力衰竭患者可取得良好的疗效, 故设计实验对临床观察结果进行验证。本课题的心衰生化观察指标有 cTnT、NT-proBNP、IGF-1、hs-CRP、Hcy 5 项, cTnT 是提示心肌损伤特异灵敏的标志^[7]; 根据新的临床研究, 2014 年中国心力衰竭指南推荐 NT-proBNP 为指导和评估慢性心衰治疗效果的指标, 这也基本上成为了中国专家的共识^[8]; 既往研究表明, IGF-1 浓度的升高将促进心脏细胞增殖, 改善慢性心衰症状及心功能^[9]; 有文献指出, 随着心衰分级的增加, hs-CRP、Hcy 浓度会不断升高^[10-11]。

本课题采用环磷腺苷葡胺作为联合治疗的药物之一。环磷腺苷葡胺作为一种新型的正性肌力药物, 是环磷腺苷 (cAMP) 和葡甲胺的结合物, 由于葡甲胺使得环磷腺苷更容易透过细胞膜, 并且其对可以分解环磷腺苷的磷酸二酯酶具有抑制作用, 所以增加了后者的细胞内浓度。环磷腺苷作为第二信使,

可以激活一系列下游通路, 增加钙离子内流, 增强心缩力, 改善心力衰竭症状。

芪苈强心胶囊是以中医络病理论为指导研制的复方中成药^[12], 临床用于心力衰竭证属阳气虚乏、络瘀水停者。主要成分有黄芪、附子、葶苈子、人参、丹参、陈皮、红花、玉竹、泽泻、香加皮、桂枝等。君药黄芪、附子起益气温阳之功; 臣药葶苈子泻肺逐水, 人参气血双补, 丹参活血和血; 佐药陈皮通畅气机, 红花活血化瘀, 玉竹养阴以防伤正, 泽泻和香加皮利水消肿; 使药桂枝温阳化气。全方以益气温阳为本, 兼具活血通络、泻肺利水之功效, 可实现标本兼治。芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭是多通路、多机制的。张军芳等^[13]指出芪苈强心胶囊可以激活 AMPK-eNOS 通路, 保护超负荷心力衰竭大鼠的血管内皮, 并改善能量代谢, 从而起到提高心脏负荷的作用; 芪苈强心胶囊可通过激活 AMPK/PGC-1 α 轴, 减少游离脂肪酸和乳酸的积累, 调节糖脂代谢底物, 保护心肌细胞和线粒体功能^[14]。芪苈强心胶囊可以抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、 α -平滑肌肌动蛋白的表达, 减少血管紧张素 II 的分泌, 从而降低由血管紧张素 II 介导的心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变, 延缓了心肌的重构。芪苈强心胶囊可以改善患者心功能分级、提高 6MWD 以及 LVEF、改善生活质量、降低 NT-proBNP 水平^[15]。

本研究结果表明, 治疗后, 两组的 6MWD、LVEF 显著高于同组治疗前, 且治疗组高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 cTnT、NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 显著低于同组治疗前, IGF-1 显著高于治疗前, 且比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 cTnT、NT-proBNP、hs-CRP、Hcy 显著低于对照组, IGF-1 显著高于对照组, 且比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。此结果表明, 芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡

胺能显著改善心衰生化指标。

综上所述, 芪蒯强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心衰具有较好的临床疗效, 且能够改善慢性心衰的观察指标。

参考文献

- [1] 姜红, 葛均波. 心力衰竭流行病学特点 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2010, 2(1): 1-5.
- [2] 马蕊香, 刘艳虹, 王娜, 等. 芪蒯强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭临床分析 [J]. 河北医药, 2014, 36(23): 3602-3603.
- [3] 颜红兵. 美国成人心力衰竭诊断与治疗指南(2009年修订版) [M]. 北京: 中国环境科学出版社.
- [4] The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels (9th ed)* [M]. Boston: Little, Brown & Co., 1994: 253-256.
- [5] 孔祥紫, 沈洁, 高蓉蓉, 等. 心力衰竭类型与肾功能的相关性研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(6): 509-512.
- [6] 于胜波, 崔红营, 秦牧, 等. 肝功能异常对慢性收缩性心力衰竭患者预后的影响 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(38): 2673-2677.
- [7] 曾爱辉. 肌钙蛋白 T 与慢性心力衰竭的关系 [J]. 心血管病学进展, 2011, 32(3): 371-373.
- [8] 黄峻. 2014 年中国心力衰竭指南基本特点和内容要点 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(7): 662-665.
- [9] 章志玲, 张明, 周淑兰, 等. 慢性心力衰竭患者血清胰岛素样生长因子-1 及其结合蛋白的变化及意义 [J]. 岭南心血管病杂志, 2014, 20(5): 629-631.
- [10] 马琦琳, 孔涛, 吉绍葵, 等. 急性心肌梗死心力衰竭患者血浆肌钙蛋白 I, 高敏 C-反应蛋白和 NT-proBNP 的变化及心脉隆干预疗效 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(23): 2886-2889.
- [11] 丁俊华, 姜敏辉. 血浆高同型半胱氨酸水平与扩张型心肌病慢性心衰相关研究 [J]. 交通医学, 2011, 25(5): 447-450.
- [12] 乔莉, 贾继明, 王宗权, 等. 使用 UPLC/Q-TOF-MS/MS 快速鉴定芪蒯强心胶囊有效部位中的二萜类生物碱 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3452-3456.
- [13] 张军芳, 唐思文, 王宏涛, 等. 芪蒯强心胶囊对压力超负荷心力衰竭大鼠内皮损伤及能量代谢的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(14): 1221-1224, 1229.
- [14] Zhang J, Wei C, Wang H, et al. Protective effect of qiliqiangxin capsule on energy metabolism and myocardial mitochondria in pressure overload heart failure rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 378298.
- [15] Li X, Zhang J, Huang J, et al. Efficacy and safety of Qili Qiangxin Capsules for chronic heart failure study group. a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065-1072.