

环磷腺苷联合辛伐他汀治疗慢性心力衰竭的临床研究

杨荣静

天津市北辰医院, 天津 300400

摘要: **目的** 探讨环磷腺苷联合辛伐他汀治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 将天津市北辰医院心血管内科 2012 年 9 月—2014 年 9 月收治的慢性心力衰竭患者 120 例, 随机分为治疗组和对照组, 每组各 60 例。对照组在常规治疗的基础上口服辛伐他汀片, 10 mg/次, 3 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注环磷腺苷葡胺注射液 120 mg, 1 次/d。两组均治疗 2 周。比较两组的临床疗效, 心功能指标左室射血分数 (LVEF)、最大血流速度比 (E/A)、左室短轴缩短率 (FS), 血清因子脑钠肽 (BNP)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血尿酸 (UA)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF- α), 以及血脂水平三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。**结果** 治疗组总有效率 (93.33%) 明显高于对照组 (80.00%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的 LVEF、E/A、FS 均较同组治疗前明显升高, 且治疗后治疗组的相关指标均高于同期对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的 BNP、hs-CRP、UA、IL-6、TNF- α 均显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 BNP、hs-CRP、UA、IL-6、TNF- α 均低于同期对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的 TC、TG、LDL-C 均较同组治疗前显著降低, HDL-C 较同组治疗前显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 比较差异无统计学意义。**结论** 环磷腺苷联合辛伐他汀治疗慢性心力衰竭具有较好的临床疗效, 改善患者的心功能, 同时改善各种相关的血清因子指标。

关键词: 环磷腺苷葡胺注射液; 辛伐他汀片; 慢性心力衰竭; 心功能; 血清因子

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)11-1353-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.012

Clinical study on adenosine cyclophosphate combined with simvastatin in treatment of chronic heart failure

YANG Rong-jing

Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of adenosine cyclophosphate combined with simvastatin in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (120 cases) with chronic heart failure of Department of Cardiovascular Medicine in Tianjin Beichen Hospital from September 2012 to September 2012 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 60 cases. Patients in control group were *po* administered with Simvastatin Tablets on the basis of conventional therapy, 10 mg/time, three times daily. Patients in treatment group were *iv* Meglumine Adenosine Cyclophosphate Injections 120 mg on the basis of control group, once daily. The patients in two groups were treated for 2 weeks. The efficacy, cardiac function indicators left ventricular ejection fraction (LVEF), ratio of peak systolic velocity (E/A), shortening fraction (FS), serum factors brain natriuretic peptide (BNP), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), blood uric acid (UA), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), blood lipid levels triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) were compared. **Results** The clinical efficacy in treatment group (93.33%) was higher than that in control group (80.00%) with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, LVEF, E/A, and FS were significantly higher than those of same group before treatment. And LVEF, E/A, and FS in treatment group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). BNP, hs-CRP, UA, IL-6, and TNF- α were significantly higher than those of same group before treatment. And BNP, hs-CRP, UA, IL-6, and TNF- α in treatment group after treatment were lower than those in control group with significant difference ($P < 0.05$). TC, TG, and LDL-C were significantly lower than those of same group before treatment,

收稿日期: 2015-03-23

作者简介: 杨荣静 (1976—), 女, 天津人, 主管药师, 本科, 研究方向为药物治疗。E-mail: zzzj70@126.com

while HDL-C was higher than that of same group before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in TC, TG, LDL-C, and HDL-C between two groups after treatment. **Conclusion** Adenosine cyclophosphate combined with simvastatin has good efficacy in treatment of chronic heart failure, and can greatly improve the cardiac function and serum factors of patients.

Key words: Meglumine Adenosine Cyclophosphate Injection; Simvastatin Tablets; chronic heart failure; heart function; serum factor

冠心病慢性心力衰竭患者多因心肌病、心肌梗死、心肌炎症以及血流动力学改变诱发的心肌损伤而起病。其发病机制为心脏功能发生障碍,患者机体能力出现衰退,不能将静脉回心血量充分排出心脏。辛伐他汀是临床治疗慢性心力衰竭的常规用药,作为一种他汀类药物,可短期内缓解患者的临床症状,但单独使用的远期疗效有限。环磷腺苷是一种蛋白酶激活剂,在改善心肌缺氧与减少炎症方面具有显著效果,但对于慢性心力衰竭治疗的报道较少^[1-2]。本研究选择天津市北辰医院收治的120例慢性心力衰竭患者,采用环磷腺苷联合辛伐他汀进行治疗,并分析其临床疗效及对心功能与血清相关因子的影响。

1 材料与方法

1.1 一般材料

选取天津市北辰医院心血管内科2012年9月—2014年9月收治120例慢性心力衰竭患者,其中男72例,女48例,年龄46~75岁,平均年龄 (57.53 ± 8.05) 岁;病程6个月~9年,平均病程 (4.36 ± 3.84) 年。

1.2 纳入标准

(1)所有患者的诊断均符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中制定的诊断标准^[3];(2)患者的临床表现、超声心动图、心电图及冠脉造影检查均符合诊断标准;(3)所有患者接受本研究前均签订知情同意书并通过本院医学伦理委员会的批准。

1.3 排除标准

(1)合并心肌炎,心内膜炎,风湿性心脏病,结缔组织疾病,恶性肿瘤,严重的心、肝、肾功能障碍的患者;(2)对本次研究药物有过敏反应的患者;(3)孕期妇女及哺乳期孕妇;(4)未按照本研究要求完成疗程治疗的患者。

1.4 药物

辛伐他汀片由山东罗欣药业集团股份有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号612051005;环磷腺苷注射液由江苏万邦生化医药股份有限公司生产,规格2 mL:30 mg,产品批号1108135。

1.5 分组及治疗方法

采用随机分组法将患者分为对照组和治疗组,每组各60例。其中,对照组男38例,女22例,年

龄49~74岁,平均年龄 (58.32 ± 7.48) 岁;根据纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准:II级15例,III级29例,IV级16例;病程6个月~9年,平均病程 (4.21 ± 3.68) 年。治疗组男34例,女26例,年龄46~75岁,平均年龄 (56.74 ± 8.39) 岁;NYHA心功能分级标准:II级13例,III级30例,IV级17例;病程6个月~8年,平均病程 (4.52 ± 3.96) 年。两组患者的性别、年龄、病程及心功能分级差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者均实施常规治疗措施,即休息、吸氧、强心、利尿的方法控制慢性心力衰竭。对照组在常规治疗的基础上口服辛伐他汀片,10 mg/次,3次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉滴注环磷腺苷葡萄糖注射液30 mg,1次/d。两组均治疗2周。

1.6 疗效判定标准^[4]

参照《中药新药临床研究指导原则》中制定的标准,显效:治疗后患者的临床症状、体征、明显改善或消失,心功能分级提高 ≥ 2 级或基本恢复至发作水平;有效:患者的临床症状、体征明显好转,心功能提高 ≥ 1 级;无效:患者的临床症状、体征均无改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.7 观察指标

对所有患者治疗前后采用飞利浦iE33彩色多普勒超声诊断仪进行心脏彩超检查,检测左室射血分数(LVEF)、二尖瓣舒张晚期/早期的最大血流速度比(E/A)、左室短轴缩短率(FS)。采用免疫比浊法测定患者血清中血清脑钠肽(BNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、尿酸(UA)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)。分别早晨空腹抽取3 mL肘静脉血,注入离心机中离心10 min,分离血清,保存至-20℃待检。通过比色法测定患者的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),其中URIT-8060全自动生化分析仪购自上海恒盛医疗器械有限公司,试剂购自北京金豪制药股份有限公司。

1.8 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、肌肉疼

痛、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 统计学分析

应用 SPSS17.0 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 两组患者的临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 有效 28 例, 总有效率为 80.00%; 治疗组显效 31 例, 有效 25 例, 总有效率为 93.33%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者的心功能指标比较

治疗后, 两组患者的心功能指标 LVEF、E/A、FS 均较同组治疗前明显升高, 且治疗后治疗组的相关指标均高于同期对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者的血清因子比较

治疗后, 两组患者的血清因子 BNP、hs-CRP、UA、IL-6、TNF- α 均显著低于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 BNP、hs-CRP、UA、IL-6、TNF- α 均低于同期对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者的血脂水平比较

治疗后, 两组患者的 TC、TG、LDL-C 均较同组治疗前显著降低, HDL-C 较同组治疗前显著升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 比较差异无统计学意义, 见表 4。

2.5 不良反应

对照组未见明显的不良反应发生, 治疗组患者在用药过程中 2 例患者出现轻度皮疹, 有 3 例患者出现头痛、肌肉疼痛, 1 例出现睾丸疼痛, 但均能耐受药物, 在调整用量后自行缓解, 治疗组的不良反应发生率高于对照组 ($P < 0.05$)。

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	60	20	28	12	80.00
治疗	60	31	25	4	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组的心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on cardiac function indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	LVEF/%	E/A	FS/%
对照	治疗前	33.9 $\pm$ 3.8	0.61 $\pm$ 0.11	26.3 $\pm$ 3.5
	治疗后	44.2 $\pm$ 4.1*	0.70 $\pm$ 0.13*	32.2 $\pm$ 2.8*
治疗	治疗前	34.6 $\pm$ 3.7	0.61 $\pm$ 0.12	27.1 $\pm$ 3.4
	治疗后	53.8 $\pm$ 4.2*#	1.02 $\pm$ 0.18*#	34.7 $\pm$ 2.7*#

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

表 3 两组的血清因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison on serum factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	BNP/(ng·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·mL ⁻¹)	UA/(μ mol·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	542.6 $\pm$ 33.8	26.8 $\pm$ 3.9	467.4 $\pm$ 57.3	21.8 $\pm$ 2.0	277.8 $\pm$ 21.8
	治疗后	126.4 $\pm$ 18.2*	17.3 $\pm$ 2.7*	321.7 $\pm$ 39.8*	18.9 $\pm$ 2.1*	213.3 $\pm$ 14.3*
治疗	治疗前	551.6 $\pm$ 34.9	27.2 $\pm$ 4.0	470.3 $\pm$ 58.9	22.3 $\pm$ 2.4	277.8 $\pm$ 21.8
	治疗后	78.2 $\pm$ 17.4*#	8.6 $\pm$ 2.6*#	269.4 $\pm$ 38.2*#	12.1 $\pm$ 2.3*#	153.6 $\pm$ 17.5*#

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

表4 治疗前后两组患者的血脂指标变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)Table 4 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
治疗	治疗前	4.13 ± 2.08	1.94 ± 0.65	1.01 ± 0.21	2.31 ± 1.09
	治疗后	3.15 ± 1.89*	1.42 ± 0.52*	1.24 ± 0.18*	1.73 ± 1.12*
对照	治疗前	4.09 ± 2.14	1.91 ± 0.64	1.04 ± 0.20	2.28 ± 1.04
	治疗后	3.26 ± 1.78*	1.46 ± 0.53*	1.20 ± 0.16*	1.76 ± 1.14*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment

3 讨论

心力衰竭是心内科常见疾病,也是多种心血管疾病与脏器疾病的病情发展到严重程度,心脏功能代偿失调的综合病症。该类患者心室泵血及充盈能力低下,患者表现为运动耐力下降、呼吸困难、腹部或腿部水肿等症状。此外,慢性心力衰竭患者还常伴心脏增大及心功能不全症状,严重影响患者生活质量。慢性心力衰竭患者常涉及损伤、炎症或血栓等。CRP 是判断组织损伤的敏感指标。LDL-C 是公认的动脉粥样硬化独立危险因素,高表达 LDL-C 提示患者伴脂肪肝、冠心病等症状。BNP 是心衰定量标志物,该指标是临床常用左室功能障碍、瓣膜功能障碍检测指标^[5]。

辛伐他汀钙是临床治疗慢性心力衰竭的常规用药,属于羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,通过抑制 I 型、III 型胶原合成与其 mRNA 表达,改善心肌重构,减轻心肌纤维化与心肌肥厚,降低炎症反应,稳定动脉粥样斑块,纠正患者心衰与抗心律,但临床疗效有限^[6]。环磷腺苷是一种蛋白酶激活剂,可有效调节细胞活性与物质代谢,经改善细胞膜功能促进钙离子吸收,加强心肌收缩力,改善患者心脏缺血部位的血液循环,加强保护心肌。临床实验指出^[7],环磷腺苷既可以稳定损失的斑块,还可以降脂,调节斑块中粥样物质比例,降低胆固醇水平,有效阻止动脉粥样斑块发展,抑制血管内皮的 HMG-COA 还原酶,促进血管内膜产生大量氧化氮合酶,加速其合成与释放。对患者肝胆固醇合成产生抑制性,通过限速酶来减少 LDL-C 的合成,有效调节受体基因肝脏 LDL,缓解其在血液循环中的量,改善心肌缺血^[8]。该药物可以抑制多种炎症细胞的生产、聚集,降低 C 反应蛋白水平与其他的炎症因子,抑制泡沫细胞的形成与巨噬细胞的浸润。长期服用该药物可以消

退动脉硬化斑块,改善心肌^[9]。

本研究结果显示,治疗组患者接受治疗后心功能指标 LVEF、E/A、FS 以及血脂水平 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的改善效果均优于对照组。这说明环磷腺苷联合辛伐他汀可有效增加心肌组织血氧的供应,改善冠状动脉管腔内血液高凝状态和脂类代谢过程,从而改善心肌缺血状态。本研究还发现,治疗组患者治疗后的血清因子 BNP、hs-CRP、UA、IL-6、TNF- α 水平均低于对照组。且治疗组患者治疗后的临床疗效总有效率为 93.33%,显著高于对照组 (80.00%)。这表明冠心病慢性心力衰竭患者应用环磷腺苷联合辛伐他汀治疗的临床疗效显著优于单独使用辛伐他汀,可稳定血管粥样斑块稳定,改善血管内皮功能,保护心肌,这一结果与相关文献报道一致^[10]。因此,临床上对于慢性心力衰竭患者的治疗,建议实施联合治疗方案,有助于改善患者呼吸困难病症,稳定血流动力学,提高临床治疗效率^[11]。

综上所述,环磷腺苷联合辛伐他汀治疗慢性心力衰竭患者具有显著的临床疗效,可以有效增强心肌收缩力,减缓心率,增加心输出量,同时改善各种相关的血清因子指标,提高治疗总有效率,值得临床应用。

参考文献

- [1] 苏州. 环磷腺苷联合阿魏酸钠治疗慢性肾衰竭周围神经病变的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(4): 433-435.
- [2] 邵凌云, 吴明, 刘表虎, 等. 环磷腺苷葡胺治疗老年慢性收缩性心力衰竭的疗效研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(7): 27-29.
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 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.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国

- 医药科技出版社, 2002.
- [5] 毕春辉, 魏 盟, 沈 虹, 等. 冠状动脉介入术后血清低密度脂蛋白胆固醇水平与预后的关系 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2015, 35(6): 855.
- [6] 赵 悦, 张思宁, 杨 磊, 等. 辛伐他汀对中重度慢性心力衰竭患者血脂及血栓事件的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(9): 2325-2327.
- [7] 张义林, 宣疆英. 环磷腺苷葡胺对老年心力衰竭患者心功能及BNP水平的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(1): 74-76.
- [8] 张 烽. 氯沙坦与环磷腺苷葡胺联合方案治疗肺源性心脏病伴发心力衰竭的治疗效果探析 [J]. 心血管病防治知识: 学术版, 2014 (9): 93-95.
- [9] 张贵生, 张婷婷, 瞿玲玲. 环磷腺苷葡胺对老年慢性CHF病人心功能, 血浆胱抑素 C 及脑钠肽的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 137-138.
- [10] 孙文英, 董书领, 任志艳. 辛伐他汀联合环磷腺苷治疗心衰的疗效及对相关血清因子的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(3): 324-327.
- [11] 胡勇钧, 彭定凤, 唐哨勇, 等. 环磷腺苷葡胺联合培哚普利治疗慢性心力衰竭疗效分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(4): 439-442.