

## 参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗硝酸盐干预后效果不佳扩张型心肌病的临床研究

孟凡祥

天津市第四医院 内科, 天津 300222

**摘要:** **目的** 探讨参附注射液联合冻干重组人脑利钠肽治疗硝酸盐干预后效果不佳扩张型心肌病的临床疗效。**方法** 选取天津市第四医院 2013 年 2 月—2015 年 10 月收治的硝酸盐干预效果不佳扩张型心肌病患者 90 例, 所有患者按照随机数字表格法分为 3 组, 每组各 30 例。参附注射液组静脉滴注参附注射液, 40 mL 加入葡萄糖注射液 250 mL 中, 1 次/d。重组人脑利钠肽组给予冻干重组人脑利钠肽, 先静脉推注 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 90 s 内推注完, 随后加以冻干重组人脑利钠肽 7.5  $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  持续泵入 48 h。联合用药组行参附注射液联合冻干重组人脑利钠肽治疗, 其中参附注射液、重组人脑利钠肽治疗方案同上。3 组患者均连续治疗 10 d。观察 3 组的临床疗效, 同时比较 3 组治疗前后心功能指标、6 min 步行距离、血浆钠尿肽 (BNP) 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。**结果** 3 组总有效率分别为 86.7%、83.3%、93.3%, 联合用药组总有效率高于其他两组, 但是 3 组总有效率比较差异无统计学意义。治疗后, 3 组左心室射血分数 (LVEF)、6 min 步行距离明显升高, 左心室舒张末内径 (LVEDD) 明显缩小, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 联合用药组 LVEF、6 min 步行距离均明显高于参附注射液组和重组人脑利钠肽组, 3 组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后, 3 组血浆 BNP、hs-CRP 水平明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且联合用药组的这些指标下降幅度明显大于参附注射液组和重组人脑利钠肽组, 3 组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗硝酸盐干预后效果不佳扩张型心肌病具有较好的临床疗效, 能够改善心功能, 降低血浆 BNP、hs-CRP 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 参附注射液; 冻干重组人脑利钠肽; 扩张型心肌病; 心功能; 6 min 步行距离; 血浆钠尿肽; 高敏 C 反应蛋白

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)06 - 0780 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.011

## Clinical study on Shenfu Injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of dilated cardiomyopathy with poor nitrate intervention

MENG Fan-xiang

Department of Internal Medicine, the Fourth Hospital of Tianjin 300222, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical curative effects of Shenfu Injection combined with Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in treatment of dilated cardiomyopathy with poor nitrate intervention. **Methods** Patients (90 cases) with dilated cardiomyopathy with poor nitrate intervention in the Fourth Hospital of Tianjin from February 2013 to October 2015 were divided into three groups according to the random number table method, and each group had 30 cases. The patients in the Shenfu Injection group were iv administered with Shenfu Injection, 40 mL added into glucose injection 250 mL, once daily. The patients in the recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) group were given Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide, first intravenous injection 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in 90 s, then continuously pumped with dosage of 7.5  $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  for 48 h. The patients in the combined group were treated with Shenfu Injection combined and Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide. The patients in three groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cardiac function indexes, 6 min walking distance, blood BNP, and hs-CRP in three groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies were 86.7%, 83.3%, and 93.3%, respectively, and the efficacy in the combined group was higher than those in other groups, but there was no significant difference among three groups. After treatment, LVEF and 6 min walking distance in three

收稿日期: 2016-03-25

作者简介: 孟凡祥, 女, 本科, 研究方向为心内疾病的诊断与治疗。Tel: 13820670476 E-mail: hj0135@163.com

groups were significantly increased, LVEDD were obviously shortened, blood BNP, and hs-CRP were significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the combined group were significantly better than those in the Shenfu Injection and rhBNP groups, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenfu Injection combined with Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide has clinical curative effect in treatment of dilated cardiomyopathy with poor nitrate intervention, can significantly improve cardiac function, and can significantly decrease BNP and hs-CRP levels, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Shenfu Injection; Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide; dilated cardiomyopathy; cardiac function; 6 min walking distance; BNP; hs-CRP

目前临床治疗扩张型心肌病以病情控制、并发症防治、改善患者生活质量为主<sup>[1]</sup>。硝酸盐类药物具有血管平滑肌松弛、冠状动脉扩张、心脏改善等作用,临床适用于冠心病等心血管疾病。但临床实践中由于缺乏认识,部分扩张型心肌病患者硝酸盐类药物治疗不规范,造成心力衰竭多次发生,加重了病情,其中某些患者给予常规抗心衰、硝酸盐类药物干预,效果仍欠佳,严重影响其预后。为此对硝酸盐干预后效果不佳扩张型心肌病患者选择一种安全可靠方案成为当下研究的重点和难点。参附注射液由附片、红参组成,具有回阳救逆、温通心脉的功效<sup>[2]</sup>;重组人脑利钠肽属于新型抗心衰药物,具有扩张血管、利尿等多重作用<sup>[3]</sup>。为了选择一种合理、安全、有效方案治疗硝酸盐干预后不佳扩张型心肌病,本研究采用参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗,取得较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取天津市第四医院 2013 年 2 月—2015 年 10 月收治的硝酸盐干预效果不佳扩张型心肌病患者 90 例,其中男 55 例,女 45 例;病程 9 个月~12 年,平均(5.9±3.8)年。本次研究经医院伦理委员会批准,患者知情同意。

纳入标准:NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级;超声心动图显示左心室射血分数(LVEF)在 50%及以下;伴心力衰竭,硝酸盐类药物干预后效果不佳;临床病例资料完整者。

排除标准:病毒性心肌炎、心肺疾病、甲状腺功能异常、自身免疫性疾病等疾病;低钠、肝肾功能障碍;近 1 个月内其他药物干预、手术史;本次研究药物过敏、精神异常等患者。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表格法分为 3 组,每组各 30 例。参附注射液组中男 17 例,女 13 例;年龄 45~70 岁,平均(55.4±2.7)岁;病程 1~10 年,

平均(6.0±2.5)年。重组人脑利钠肽组中男 18 例,女 12 例;年龄 43~68 岁,平均(55.0±3.0)岁;病程 10 个月~11 年,平均(5.8±2.2)年。联合用药组中男 20 例,女 10 例;年龄 44~69 岁,平均(55.5±2.4)岁;病程 9 个月~12 年,平均(5.9±2.0)年。3 组患者性别、年龄、病程差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均接受血管紧张素受体阻滞剂、阿司匹林、β-受体阻滞剂、吸氧等常规治疗。参附注射液组静脉滴注参附注射液(雅安三九药业有限公司生产,规格 10 mL/支,批号 20040317),40 mL 加入葡萄糖注射液 250 mL 中,1 次/d。重组人脑利钠肽组给予冻干重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格 0.5 g/支,批号 20050033),先静脉推注 1.5 μg/kg,90 s 内推注完,随后加以冻干重组人脑利钠肽 7.5 ng/(kg·min)持续泵入 48 h。联合用药组行参附注射液联合冻干重组人脑利钠肽治疗,其中参附注射液、重组人脑利钠肽治疗方案同上。3 组患者均连续治疗 10 d。

### 1.3 疗效评定标准<sup>[4]</sup>

显效:治疗后症状和体征基本消失,心功能至少提高Ⅱ级;好转:治疗后症状和体征明显改善,心功能提高Ⅰ级;无效:治疗后症状和体征不变或加重,心功能不变或恶化。

总有效率=(显效+好转)/总例数

### 1.4 观察指标

(1)治疗前后通过超声心动图测定 3 组患者 LVEF、左心室舒张末内径(LVEDD)。(2)治疗前后行 6 min 步行试验,指导患者在医院走廊内行走,记录 6 min 行走最大距离,多次步行后取值。(3)治疗前后清晨空腹抽取静脉血,免疫发光法测定血浆钠尿肽(BNP),免疫比浊法测定高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

### 1.5 不良反应

所有患者治疗期间行血常规、肝肾功能等相关

检查, 观察两组患者不良反应情况, 并对症处理。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件分析处理数据, 计数资料以%表示, 行  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 行  $t$  检验。组间单因素采用方差分析。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

3组治疗总有效率分别为86.7%、83.3%、93.3%,

联合用药组总有效率高于其他两组, 但是3组总有效率比较差异无统计学意义, 见表1。

### 2.2 两组心功能指标及6 min 步行距离比较

治疗后, 3组 LVEF、6 min 步行距离明显升高, LVEDD 明显缩小, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 联合用药组 LVEF、6 min 步行距离均明显高于参附注射液组和重组人脑利钠肽组, 3组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表2。

表1 3组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical curative effects among three groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效/%
参附注射液	30	18	8	4	86.7
重组人脑利钠肽	30	16	9	5	83.3
联合用药	30	21	7	2	93.3

表2 3组患者心功能指标、6 min 步行距离比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 2 Comparison on cardiac function indexes and 6 min walking distance among three groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	6 min 步行距离/m
参附注射液	治疗前	35.5 ± 4.6	63.7 ± 5.6	168.2 ± 32.6
	治疗后	43.0 ± 5.7* <sup>#</sup>	56.2 ± 6.0*	386.5 ± 52.1* <sup>#</sup>
重组人脑利钠肽	治疗前	36.0 ± 3.9	64.0 ± 5.8	170.1 ± 33.2
	治疗后	42.5 ± 5.8* <sup>#</sup>	57.4 ± 6.6*	378.7 ± 50.9* <sup>#</sup>
联合用药	治疗前	36.3 ± 4.5	63.8 ± 4.0	170.5 ± 33.5
	治疗后	48.4 ± 6.8*	55.0 ± 6.2*	426.6 ± 20.8*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与联合用药组治疗后比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs combined group after treatment

### 2.3 两组血浆BNP和hs-CRP水平比较

治疗后, 3组血浆BNP、hs-CRP水平明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且联合用药组的这些指标下降幅度明显大于参附注射液组和重组人脑利钠肽组, 3组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表3。

表3 3组患者血BNP、hs-CRP水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

Table 3 Comparison on BNP and hs-CRP levels among three groups ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	观察时间	BNP/(pg·mL <sup>-1</sup> )	hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )
参附注 射液	治疗前	1 289.2 ± 395.2	23.3 ± 3.1
	治疗后	842.3 ± 290.4* <sup>#</sup>	14.2 ± 3.6* <sup>#</sup>
重组人脑 利钠肽	治疗前	1 236.8 ± 400.3	23.0 ± 2.2
	治疗后	827.6 ± 285.2* <sup>#</sup>	14.8 ± 3.5* <sup>#</sup>
联合用药	治疗前	1 250.1 ± 312.8	21.9 ± 3.2
	治疗后	612.8 ± 210.6*	10.2 ± 2.9*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与联合用药组治疗后比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs combined group after treatment

### 2.4 不良反应情况

治疗期间常规肝肾功能等相关检查, 均无明显不良反应发生。

## 3 讨论

扩张型心肌病典型特征为心肌泵功能异常, 其发病机制尚不明确, 易引发心力衰竭, 是导致患者死亡的高危因素之一<sup>[5]</sup>。目前临床根治扩张型心肌病唯一手段为心脏移植, 但受心脏匹配难度大、安全性、医疗费用等多种因素影响, 心脏移植临床应用受限。另外临床工作上发现常规抗心衰治疗基础上加以硝酸盐类药物干预效果仍不佳。为此选择一种更安全有效的治疗方案至关重要。

本研究结果显示, 与治疗前比较, 治疗后3组左室射血分数明显上升, 6 min 步行距离明显延长。表明参附注射液、重组人脑利钠肽单独治疗均能有效改善扩张型心肌病患者心功能, 提高其活动耐量。廖鸿<sup>[6]</sup>、张芳等<sup>[7]</sup>均通过与常规西医治疗, 分别表明重组人脑利钠肽、参附注射液对扩张型心肌病患

者心功能改善的作用。本研究除了证明这一点外,还表明参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗相对其单独治疗述效果更佳。参附注射液中含有人参皂苷等成分,具有益气温阳的功效,能有效增强患者心肌收缩力,促进血流动力学。现代药理学研究表明参附注射液能有效促进心排血量、肾血流量增多,发挥利尿、减轻心脏负荷、改善心功能作用<sup>[8]</sup>。BNP属于内源性多肽,心力衰竭发生后其水平显著上升。BNP除了扩血管、利尿外,对肾素-血管紧张素-醛固酮系统有抑制作用,同时通过提高血管通透性,降低体循环血管阻力,可减轻心脏负荷、改善心功能<sup>[9]</sup>。重组人脑利钠肽与内源性BNP生理功能类似,临床给予重组人脑利钠肽治疗可从多途径治疗心力衰竭<sup>[10]</sup>。本研究3组治疗后血BNP较治疗前均明显下降( $P<0.05$ ),表明参附注射液、重组人脑利钠肽均能显著降低硝酸盐干预效果不佳扩张型心肌病患者血BNP水平,这可能是其治疗心力衰竭的作用机制,并且参附注射液、重组人脑利钠肽联合治疗血BNP水平下降更明显。

于海波等<sup>[11]</sup>认为白介素-10等炎症因子在心力衰竭发展过程中起参与作用。hs-CRP为炎症反应敏感因子,严重创伤、高热等发生时其水平显著上升;对于心力衰竭患者来说,hs-CRP通过提高动脉血管通透性致使内皮细胞纤溶酶原抑制剂处于较高水平,损伤内皮功能。本研究结果显示参附注射液、重组人脑利钠肽单独治疗均能明显降低hs-CRP水平,可能机制包括:参附注射液除了改善心功能外,还能对神经细胞因子良好调节,抑制炎症因子释放,进而减轻炎症反应;重组人脑利钠肽可能是通过调节凝血纤溶系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统以降低hs-CRP水平<sup>[12]</sup>。且研究表明参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗抑制炎症因子释放效果明显优于其单独治疗。另外,3组患者治疗期间均无明显不良反应发生,表明本研究治疗方案安全性高。

综上所述,参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗硝酸盐干预后效果不佳扩张型心肌病具有较好的

临床疗效,能够改善心功能,降低血浆BNP、hs-CRP水平,安全可靠,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 张寄南,曹克将. 简述欧美有关诊断和治疗扩张型心肌病的建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(3): 197-200.
- [2] 黄琼,张新风. 参附注射液治疗心血管疾病的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 3050-3052.
- [3] 赵红丽,李璐,王晓昕,等. 重组人脑利钠肽对冠心病DHF患者心衰症状及血管活性物质的影响 [J]. 山东医药, 2010, 50(51): 33-34.
- [4] 郑筱萸. 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: 77-84.
- [5] 巫雪飞,黄燕,房晓楠,等. 扩张型心肌病患者经标准药物治疗后左心室射血分数恢复正常的发生率及预测因素分析 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(5): 417-421.
- [6] 廖鸿,邓大庆. 重组脑钠肽对扩张型心肌病慢性心力衰竭急性加重患者的临床疗效观察 [J]. 医学综述, 2012, 18(11): 1780-1781.
- [7] 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.
- [8] 朱金墙,梁钰彬,华声瑜,等. 参附注射液的成分及其对心血管系统的药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 819-823.
- [9] 郭新华,杨永忠,李建秀,等. 重组人B型利钠肽治疗扩张型心肌病心力衰竭患者临床疗效观察 [J]. 重庆医学, 2014, 43(36): 4875-4877, 4880.
- [10] 周锴,林盛毅,杨伟敏. 参附注射液对冠心病心力衰竭患者NT-proBNP的影响 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(9): 1625-1626.
- [11] 于海波,李晶,于海涛,等. 心力衰竭患者一氧化氮合酶、肾上腺髓质素、白细胞介素-10的变化及参附注射液的干预效果 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24): 7065-7066, 7068.
- [12] 俞梅,许逸飞,吕淑敏,等. 辨证使用参附、参麦注射液对扩张型心肌病心力衰竭患者6分钟步行试验、BNP、hsCRP的影响 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(6): 993-996.