

左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭的临床研究

王丽辉, 孙治霞, 郭艳青

河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院), 河南 郑州 450002

摘要: **目的** 探讨左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 1 月—2016 年 10 月在河南省中医院接受治疗的顽固性心力衰竭患者 78 例, 根据治疗方案的不同分为对照组 (39 例) 和治疗组 (39 例)。对照组静脉泵入单硝酸异山梨酯注射液, 20 mg 加入 5% 葡萄糖溶液 50 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉泵入左西孟旦注射液, 初始负荷剂量为 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 持续时间 > 10 min, 然后以 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持。两组患者均治疗 14 d。比较两组患者治疗前后临床疗效、心功能指标和血清细胞因子水平。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 64.10%, 显著低于治疗组的 87.18%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者左心室射血分数 (LVEF) 和心脏指数 (CI) 显著升高, 左室舒张末期前径 (LVEDD) 明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组心功能指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 N-末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均低于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者细胞因子水平比对照组降低的更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭的临床效果明显, 可明显改善患者心功能和机体细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 左西孟旦注射液; 单硝酸异山梨酯注射液; 顽固性心力衰竭; 左心室射血分数; 心脏指数; N-末端 B 型利钠肽前体
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)06 - 1017 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.013

Clinical study on levosimendan combined with isosorbide mononitrate in treatment of refractory heart failure

WANG Li-hui, SUN Zhi-xia, GUO Yan-qing

Henan Province Hospital of TCM (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of levosimendan combined with isosorbide mononitrate in treatment of refractory heart failure. **Methods** Patients (78 cases) with refractory heart failure in Henan Province Hospital of TCM from January 2014 to October 2016 were divided into control (39 cases) and treatment (39 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were intravenous pumping administered with Isosorbide Mononitrate Injection, 20 mg added into 5% glucose solution 50 mL, once daily. Patients in the treatment group were intravenous pumping administered with Levosimendan Injection on the basis of the control group, the initial load dose was 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$, and the time of which was more than 10 min, then maintained the treatment with 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, clinical efficacy, cardiac function index, and serum cytokines in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 64.10%, which were significantly lower than 87.18% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF and CI in two groups were significantly increased, but LVEDD was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the cardiac function indexes in treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum hs-CRP, IL-6, TNF- α , and NT-proBNP levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these serum cytokines levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Levosimendan combined with isosorbide mononitrate has

收稿日期: 2017-01-10

作者简介: 王丽辉 (1972—), 女, 副主任医师, 主要从事心脏重症方向研究。Tel: 15038276390 E-mail: davidwlh@163.com

obvious clinical effect in treatment of refractory heart failure, and can significantly improve the cardiac function and cytokines levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Levosimendan Injection; Isosorbide Mononitrate Injection; refractory heart failure; LVEF; CI; NT-proBNP

心力衰竭经适当病因治疗和常规抗心衰处理常能迅速改善症状,若心衰症状和体征在常规心衰治疗下仍长期持续无变化或呈进行性加重时,称为顽固性心力衰竭,临床上以体静脉和肺瘀血等为主要表现^[1],且具有病程长、合并疾病多等特点,使得临床治疗难度极大,死亡率极高^[2]。因此,寻找积极有效的治疗手段对提高患者生命质量是极为重要的。左西孟旦是钙增敏剂,具有正性肌力和扩血管作用,可以使心肌收缩力增强,降低前后负荷,而不影响其舒张功能^[3]。单硝酸异山梨酯具有松弛血管平滑肌、扩张冠状动脉及静脉,减轻心脏前后负荷的作用,进而改善心肌供血,增加心肌供氧量^[4]。因此本研究采用左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 1 月—2016 年 10 月在河南省中医院 ICU 接受治疗的 78 例顽固性心力衰竭患者为研究对象,其中男 41 例,女 37 例;年龄 60~80 岁,平均年龄(68.79±2.68)岁;病程 7~15 年,平均病程(11.41±1.32)年。

纳入标准:(1)年龄在 60 岁以上者;(2)均符合心功能衰竭诊断标准^[5];(3)心功能 NYHA 分级 III 级以上者;(4)经常规心内科治疗后症状无缓解者;(5)签署知情协议书者。

排除标准:(1)伴有严重感染者;(2)近期发生过心肌梗死、不稳定心绞痛者;(3)伴有肥厚性心肌病、瓣膜性心脏病及活动性心肌炎者;(4)低血压者;(5)伴严重肝肾功能不全者;(6)对研究药物过敏者;(7)II-III 度房室传导阻滞者;(8)妊娠及哺乳期妇女;(9)伴有精神疾病者;(10)甲状腺疾病者。

1.2 药物

单硝酸异山梨酯注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格 10 mL:20 mg,产品批号 131206;左西孟旦注射液由成都圣诺生物制药有限公司生产,规格 5 mL:12.5 mg,产品批号 131015。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的不同分为对照组(39 例)和治

疗组(39 例),其中对照组男 20 例,女 19 例;年龄 62~80 岁,平均年龄(68.77±2.66)岁;病程 8~15 年,平均病程(11.38±1.29)年。治疗组男 21 例,女 18 例;年龄 60~80 岁,平均年龄(68.75±2.63)岁;病程 7~15 年,平均病程(11.35±1.26)年。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予吸氧、利尿、强心、降血脂等常规抗心衰治疗。对照组患者静脉泵入单硝酸异山梨酯注射液,20 mg 加入 5%葡萄糖溶液 50 mL 中,1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉泵入左西孟旦注射液,初始负荷剂量为 12 μg/kg,持续时间>10 min,然后以 0.1 μg/(kg·min)维持。两组患者均连续治疗 14 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后患者心功能提高 II 级以上;有效:治疗后患者心功能改善 I 级;无效:治疗后心功能较前相比之前没有改善甚至恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用彩色多普勒超声检查两组患者左心室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、左室舒张末期径(LVEDD);采用电化学发光免疫法检测两组患者治疗前后血浆 N-末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平,采用免疫速率散射比浊法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,采用 ELISA 法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的胃肠道反应、疲劳、头痛、头晕、皮疹等不良反应情况进行比较分析。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行分析,连续变量比较采用 *t* 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效 8 例,有效 17 例,无效 14 例,总有效率为 64.10%;治疗组显效 14 例,有效 20 例,无效 5 例,总有效率为 87.18%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者心功能指标比较

治疗后, 两组患者 LVEF 和 CI 显著升高, LVEDD 明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组心功能指标改善情况显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清细胞因子比较

治疗后, 两组患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、NT-proBNP 水平均低于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组比对照组降低的更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

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	39	8	17	14	64.10
治疗	39	14	20	5	87.18*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		LVEDD/mm		CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	32.49 ± 3.42	38.63 ± 4.22*	68.78 ± 4.56	51.37 ± 5.72*	2.04 ± 0.35	2.43 ± 0.37*
治疗	39	32.47 ± 3.45	45.72 ± 4.27*▲	68.74 ± 4.52	47.82 ± 5.75*▲	2.01 ± 0.32	2.95 ± 0.42*▲

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 两组患者血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	13.37 ± 4.48	30.43 ± 2.84	68.25 ± 6.24	2 863.84 ± 473.52
	治疗后	5.49 ± 1.39*	23.72 ± 3.39*	51.29 ± 4.45*	1 962.87 ± 281.35*
治疗	治疗前	13.47 ± 4.49	30.47 ± 2.86	68.43 ± 6.28	2 863.75 ± 473.37
	治疗后	3.74 ± 1.35*▲	17.74 ± 3.35*▲	33.35 ± 4.37*▲	1 537.53 ± 278.39*▲

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

2.4 不良反应比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

3 讨论

顽固性心力衰竭是一种临床综合征, 是各种心脏病终末期的共同归宿, 病死率较高, 是由于各种原因引起的心肌收缩, 舒张功能异常, 心脏泵血功能不能满足全身代谢需要, 器官组织灌注减少, 神经内分泌异常所致。临床上以体静脉和肺瘀血等为主要表现, 并具有病程长、合并疾病多等特点, 使得临床治疗难度极大, 死亡率极高^[2]。因此, 寻找积极有效的治疗手段对提高患者生命质量具有重要

的意义。

左西孟旦是钙增敏剂, 以钙离子浓度依赖的方式与心肌肌钙蛋白 C 结合而产生正性肌力作用, 增强心肌收缩力, 但并不影响心室舒张; 同时可通过使 ATP 敏感的 K 通道开放而产生血管舒张作用, 使得冠状动脉阻力血管和静脉容量血管舒张, 从而改善冠脉的血流供应, 另外它还可抑制磷酸二酯酶 III。在心衰患者中, 左西孟旦的正性肌力和扩血管作用可以使心肌收缩力增强, 降低前后负荷, 而不影响其舒张功能^[3]。单硝酸异山梨酯具有松弛血管平滑肌、扩张冠状动脉及静脉, 减轻心脏前后符合的作用, 进而改善心肌供血, 增加心肌供氧量^[4]。

基于上述药物作用,本研究采用左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭,取得了满意效果。

血清细胞因子水平在心力衰竭的发生与发展中有着重要作用。hs-CRP 与 IL-6 具有促进心肌细胞黏附分子的表达,使得白细胞与心肌细胞的黏附作用增强,进而使心肌细胞损害加重^[7]。TNF- α 是由单核巨噬细胞分泌产生的促炎症因子,可促进炎性细胞聚集和活化,进而阻塞缺血区微血管,增加氧自由基释放,进而加重心肌细胞损害^[8]。NT-proBNP 是一种心脏神经激素,是利钠肽的同源裂解产物,主要合成于心室,正常人体血中含量较少,可用于评价心功能、指导心衰治疗、评估心衰预后^[9]。

本研究中,治疗后对照组的总有效率为 64.10%,显著低于治疗组的 87.18%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 LVEF、CI、LVEDD 均比同组治疗前明显改善,但治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、NT-proBNP 水平均低于治疗前,而治疗组降低程度明显优于对照组 ($P < 0.05$)。说明左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭效果确切。

综上所述,左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭的临床效果明显,可明显改善患者心功能及机体细胞因子水平,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 69-179.
- [2] 顾东风,黄广勇,何江,等. 中国慢性心力衰竭流行病学调查及患病率 [J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(1): 3-6.
- [3] 朱丹丹,王晶,贺明轶. 间歇性使用左西孟旦治疗难治性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1168-1172.
- [4] 杨清敏,王安民. 硝酸异山梨酯注射液药理作用与临床应用 [J]. 医药导报, 1997, 16(6): 286.
- [5] 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.
- [6] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 241-242.
- [7] 林杰,陈力平,肖立,等. 同型半胱氨酸、C 反应蛋白与血脂相关指标对冠心病诊断的比较 [J]. 东南国防医药, 2011, 13(6): 509-511.
- [8] 朱海霞. 慢性心力衰竭患者血清白介素 6、高敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平的变化及临床意义 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(29): 3362-3366.
- [9] Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, *et al.* Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023):1057-1065.