

托拉塞米联合美托洛尔治疗老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭的临床研究

江 昆

聊城市第二人民医院 心胸外科, 山东 聊城 252600

摘 要: **目的** 探讨托拉塞米注射液联合酒石酸美托洛尔注射液治疗老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月—2017 年 1 月在聊城市第二人民医院心胸外科接受治疗的老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭患者 86 例, 入选患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组静脉滴注酒石酸美托洛尔注射液, 15 mL 加入到 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注托拉塞米注射液, 初始剂量 10 mg/d, 加入到 0.9% 氯化钠注射液 250 mL, 若疗效不如意可增加至 20 mg/d, 最大剂量为 40 mg/d。两组患者均治疗 1 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的心功能指标和血清细胞因子情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.39%、97.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组左室射血分数 (LVEF) 显著上升, 左室舒张末期内径 (LVEDD) 和左室收缩末期内径 (LVESD) 明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 和 N 末端脑钠肽原 (NT-proBNP) 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 托拉塞米注射液联合酒石酸美托洛尔注射液治疗老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭具有较好的临床疗效, 可有效改善心脏功能, 调节血清细胞因子水平, 改善炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 托拉塞米注射液; 酒石酸美托洛尔注射液; 老年退行性心脏瓣膜病; 心力衰竭; 心功能指标; 血清细胞因子

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)07-1234-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.016

Clinical study on torasemide combined with metoprolol in treatment of heart failure of senile degenerative valvular heart disease

JIANG Kun

Department of Cardiothoracic Surgery, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng 252600, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Torsemide Injection combined with Metoprolol Tartrate Injection in treatment of heart failure of senile degenerative valvular heart disease. **Methods** Patients (86 cases) with heart failure of senile degenerative valvular heart disease in Department of Cardiothoracic Surgery of Liaocheng Second People's Hospital from January 2015 to January 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were iv administered with Metoprolol Tartrate Injection, 15 mL added into normal saline 500 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Torsemide Injection on the basis of the control group, starting dosage 10 mg/d added into normal saline 250 mL, once daily, if the effect was not satisfactory, it could be increased to 20 mg/d, and the maximum dose was 40 mg/d. Patients in two groups were treated for 1 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cardiac function index and serum cytokines in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.39% and 97.67%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF in two groups were significantly increased, but the LVEDD and LVESD in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and NT-proBNP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-02-16

作者简介: 江 昆 (1980—), 男, 山东临清人, 硕士, 研究方向为心胸外科, 先天性心脏病。Tel: 18265532626 E-mail: jk18260@163.com

0.05)。And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Torasemide combined with metoprolol has clinical curative effect in treatment of heart failure of senile degenerative valvular heart disease, can improve heart function, regulate serum cytokine level, and improve inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Torsemide Injection; Metoprolol Tartrate Injection; senile degenerative valvular heart disease; heart failure; cardiac function index; serum cytokines

老年退行性心脏瓣膜病指原来正常的瓣膜或在轻度瓣膜异常的基础上,随着年龄的增长,心脏瓣膜结缔组织发生退行性变和纤维化,使瓣膜增厚、变硬、变形、钙盐沉积,导致瓣膜狭窄和(或)关闭不全。临床上主要表现为钙化性主动脉瓣狭窄和二尖瓣环钙化。随着时间推移,因其心脏瓣膜钙化和心脏瓣膜功能障碍病变不断加重,62.5%的老年退行性心脏瓣膜病患者将发生心力衰竭^[1]。美托洛尔可显著降低交感神经兴奋度,延长心室舒张期,保持心室血流充盈,并可增加心室搏出量,减慢心率,有效保护患者的心肌功能,改善血流动力学、心功能^[2]。托拉塞米具有利尿、排钾、排钠的作用,可有效纠正心衰患者电解质水平紊乱,有利于提高心衰治疗效果和改善心功能^[3]。因此本研究对老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭患者采用托拉塞米注射液联合酒石酸美托洛尔注射液治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2017年1月聊城市第二人民医院心胸外科收治的老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭患者86例作为研究对象,所有患者均符合退行性心脏瓣膜病、心力衰竭诊断标准^[4]。其中男44例,女42例;年龄60~85岁,平均 (72.46 ± 1.52) 岁;病程3~12年,平均 (6.47 ± 1.32) 年。

排除标准:(1)伴有先天下心脏病、动脉瘤、风心病、肺源性心脏病、心内膜炎、高血压心脏病等疾病者;(2)近期应用过类似药物治疗者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)伴有乳头肌功能不全者;(4)心率 < 60 次/min者;(5)伴有难以控制的恶性心律失常者;(6)对本研究药物过敏者;(7)未签署知情同意书者。

1.2 药物

托拉塞米注射液由南京优科制药有限公司生产,规格2 mL:20 mg,产品批号141108、150306、160409;酒石酸美托洛尔注射液由石药集团欧意药业有限公司生产,规格5 mL:5 mg,产品批号141015、150903、160516。

1.3 分组和治疗方法

入选患者采用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各43例。对照组男23例,女20例;年龄60~84岁,平均 (72.42 ± 1.48) 岁;病程3~11年,平均 (6.44 ± 1.28) 年。治疗组男21例,女22例;年龄60~85岁,平均 (72.44 ± 1.45) 岁;病程3~12年,平均 (6.49 ± 1.35) 年。两组患者的一般资料比较无统计学意义,具有可比性。

所有患者均低盐低脂饮食、控制饮水、给予强心、扩血管等治疗。对照组静脉滴注酒石酸美托洛尔注射液,15 mL加入到0.9%氯化钠注射液500 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注托拉塞米注射液,初始剂量10 mg/d,若疗效不如意可增加至20 mg/d,最大剂量为40 mg/d,加入到0.9%氯化钠注射液250 mL。两组患者均治疗1周。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者临床症状、体征较前明显好转,心功能达到Ⅰ级或提高2级;有效:治疗后患者临床症状、体征较前有所好转,心功能提高1级,但没有达到Ⅰ级;无效:治疗后患者临床症状、体征、心功能较前没有好转,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治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)等心功能指标;采用电化学发光免疫法检测两组患者治疗前后N末端脑钠肽原(NT-proBNP)水平,采用放射免疫分析法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.6 不良反应观察

观察治疗过程中两组患者可能出现的头痛、头晕、疲乏、恶心呕吐、便秘、腹泻、心悸等药物相关的不良反应。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,两组患者治疗前后心功能指标、血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、

NT-proBNP 水平的比较采用 t 检验, 有效率的比较采用 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 16 例, 有效 19 例, 总有效率为 81.39%; 治疗组显效 19 例, 有效 23 例, 总有效率为 97.67%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 LVEF 显著上升, LVEDD、LVESD

明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清细胞因子比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NT-proBNP 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

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	43	16	19	8	81.39
治疗	43	19	23	1	97.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm
对照	治疗前	42.27 $\pm$ 4.61	64.88 $\pm$ 4.97	54.77 $\pm$ 8.65
	治疗后	47.48 $\pm$ 5.76*	53.16 $\pm$ 2.77*	43.25 $\pm$ 3.34*
治疗	治疗前	42.23 $\pm$ 4.64	64.85 $\pm$ 4.94	54.75 $\pm$ 8.63
	治疗后	53.72 $\pm$ 5.81* Δ	47.62 $\pm$ 2.72* Δ	36.43 $\pm$ 3.27* Δ

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

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

表 3 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	TNF- α /(pmol·L $^{-1}$)	IL-1 β /(μ g·L $^{-1}$)	IL-6/(ng·L $^{-1}$)	NT-proBNP/(pg·mL $^{-1}$)
对照	治疗前	16.37 $\pm$ 4.46	0.45 $\pm$ 0.14	125.76 $\pm$ 15.34	1 875.04 $\pm$ 98.69
	治疗后	13.74 $\pm$ 1.37*	0.24 $\pm$ 0.09*	108.75 $\pm$ 8.65*	537.42 $\pm$ 26.73*
治疗	治疗前	16.35 $\pm$ 4.43	0.42 $\pm$ 0.13	125.65 $\pm$ 15.32	1 876.63 $\pm$ 98.75
	治疗后	9.37 $\pm$ 1.25* Δ	0.18 $\pm$ 0.06* Δ	92.47 $\pm$ 8.28* Δ	472.35 $\pm$ 26.84* Δ

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

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

2.4 两组不良反应比较

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

随着年龄的不断增大, 机体心脏瓣膜结缔组织就会出现纤维化、退行性变、瓣膜增厚, 进而发生

钙化, 最终心脏瓣膜及其附属结构功能发生损伤, 引起血液流向发生障碍, 最终导致心衰, 甚至死亡^[6]。目前对老年退行性心脏瓣膜病治疗的最为有效手段为瓣膜置换术, 但因老年患者基础疾病较多, 致使手术风险较大, 不仅价格昂贵、术后死亡率也较高, 且需要长期服用抗凝药物, 也增加了不良反应发生

率。所以多数患者均选择保守治疗。因此寻找可有效延缓心瓣膜退化、改善心力衰竭和减轻心肌重塑等治疗方案成为临床研究的重点。

美托洛尔为一种选择性的 β_1 受体阻滞剂,可显著降低交感神经兴奋度,延长心室舒张期,保持心室血流充盈,并可增加心室搏出量,减慢心率,有效保护患者的心肌功能,改善血流动力学和心功能^[2]。托拉塞米为磺酰脲吡啶类利尿药,具有利尿、排钾、排钠的作用,其可作用在亨利氏髓袢升支粗段,抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 载体系统,使尿中 Na^+ , Cl^- 和水的排泄增加,但对肾小球滤过率、肾血浆流量或体内酸碱平衡无显著影响,可有效纠正心衰患者电解质水平紊乱,有利于提高心衰治疗效果和改善心功能^[3]。因此本研究对老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭患者采用托拉塞米联合美托洛尔治疗。

血清中免疫因子的表达也是导致退行性心脏瓣膜病的重要因素。 $\text{TNF-}\alpha$ 可导致血管内皮细胞损伤,发生免疫黏附,导致微血栓形成,并可激活多种细胞活性物质,导致组织器官损伤^[7]。 IL-6 为多功能细胞因子,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^[8]。 $\text{IL-1}\beta$ 可引起心肌细胞肥大、促进成纤维细胞增殖、降低心肌收缩力、增强 $\text{TNF-}\alpha$ 对靶器官的损伤,在心血管疾病中具有重要作用^[7]。 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,治疗后两组患者血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 NT-proBNP 水平均低于治疗前,而治疗组降低得更低 ($P<0.05$)。说明托拉塞米注射液联合酒石酸美托洛尔注射液可有效改善机体炎症水平。此外,治疗组和对照组总有效率分别为 97.67%、81.39%,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后两组患者 LVEF、LVESD、LVEDD 均比同组

治疗前明显改善,但治疗组改善更明显 ($P<0.05$)。说明托拉塞米注射液联合酒石酸美托洛尔注射液治疗老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭的临床效果确切。

综上所述,托拉塞米注射液联合酒石酸美托洛尔注射液治疗老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭具有较好的临床疗效,可有效改善心脏功能,调节血清细胞因子水平,改善炎症反应,具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

- [1] Atherton J J, Hayward C S, Van Ahmad V A, *et al.* Patient characteristics from a regional multicenter database of acute decompensated heart failure in Asia Pacific (ADHERE International-Asia Pacific) [J]. *J Card Fail*, 2012, 18(1): 82-88.
- [2] 贾林珍,卫林亭. 美托洛尔的药理作用及临床用药禁忌 [J]. 基层医学论坛, 2016, 20(12): 1683-1684.
- [3] 苏伊新. 托拉塞米与呋塞米的药理和临床作用对比研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2300-2302.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心血管病专业委员会, 等. 心血管疾病防治指南和共识 2014 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1-17.
- [5] 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: 247-249.
- [6] 叶任高. 内科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 337-339.
- [7] 刘新灿, 张晓毅, 李胜军, 等. 老年退行性心脏瓣膜病患者 Lp-PLA2、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 及 NO 血浓度改变 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(23): 51-54.
- [8] 陈月云, 王星, 程光华, 等. 老年退行性心脏瓣膜病患者免疫炎症因子的观察 [J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(5): 371-373.
- [9] 林森, 周华兰, 胡得飞. 退行性心瓣膜合并房颤患者 APN 与 NT-proBNP 的变化 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(12): 2051-2053.