

## 参麦注射液联合环磷腺苷和重组人脑利钠肽治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床研究

袁海宾, 李 红, 顾 翔\*

上海交通大学附属胸科医院 急诊科, 上海 200030

**摘要:** **目的** 探讨参麦注射液联合注射用环磷腺苷和注射用重组人脑利钠肽治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 10 月—2016 年 10 月上海交通大学附属胸科医院收治的慢性肺源性心脏病心力衰竭患者 112 例, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 56 例。对照组静脉滴注注射用环磷腺苷, 40 mg 加入到 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 100 mL 中, 1 次/d, 连续治疗 3 周。且静脉滴注注射用重组人脑利钠肽, 首次负荷剂量 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 之后剂量为 7.5  $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , 连续治疗 3 d。治疗组在对照组基础上静脉滴注参麦注射液, 50 mL 加入到 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 mL 中, 1 次/d, 连续治疗 3 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的血清 D-二聚体 (D-D)、N 末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I (CTnI)、血流动力学和动脉血气指标情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.6%、94.6%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 D-D、NT-proBNP 和 CTnI 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 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组右房压 (RAP)、右室压 (RVP)、平均肺动脉压 (mPAP) 和二氧化碳分压 ( $p\text{CO}_2$ ) 均显著下降, 而氧分压 ( $p\text{O}_2$ ) 显著升高, 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 ( $P < 0.05$ )。**结论** 参麦注射液联合注射用环磷腺苷和注射用重组人脑利钠肽治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭具有较好的临床疗效, 能降低肺动脉高压, 改善心肺功能, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 参麦注射液; 注射用环磷腺苷; 注射用重组人脑利钠肽; 慢性肺源性心脏病心力衰竭; D-二聚体; N 末端 B 型钠尿肽原; 心肌肌钙蛋白 I; 血流动力学; 动脉血气指标;

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2017)01 - 1238 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.07.017

## Clinical study on Shenmai Injection combined with adenosine cyclphosphate and recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of chronic pulmonary heart disease with heart failure

YUAN Hai-bin, LI Hong, GU Xiang

Department of Emergency, Shanghai Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Shenmai Injection combined with Adenosine Cyclphosphate for injection and Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection in treatment of chronic pulmonary heart disease with heart failure. **Methods** Patients (112 cases) with chronic pulmonary heart disease with heart failure in Shanghai Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University from October 2015 to October 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 56 cases. Patients in the control group were iv administered with Adenosine Cyclphosphate for injection, 40 mg added into 5% glucose solution (or normal saline) 100 mL, once daily and treated for 3 weeks. And patients in the control group were also iv administered with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection, first load dose of 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , then dose of 7.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , continuous treatment for 3 d. Patients in the treatment group were iv administered with Shenmai Injection on the basis of the control group, 50 mL added into 5% glucose solution (or normal saline) 250 mL, once daily and treated for 3 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and D-dimer (D-D), NT-proBNP, CTnI, hemodynamics, and arterial blood gas indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.6%

收稿日期: 2017-04-27

作者简介: 袁海宾 (1986—), 男, 上海人, 硕士, 主治医师, 研究方向为肺源性心脏病。Tel: 15021063977 E-mail: yhbip@126.com

\*通信作者 顾 翔 (1979—), 上海人, 硕士, 主治医师, 研究方向为肺源性心脏病。E-mail: ssmugx@163.com

and 94.6%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of D-D, NT-proBNP, and CTnI 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 lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, RAR, RVP, mPAP, and  $p\text{CO}_2$  in two groups were significantly decreased, but the  $p\text{O}_2$  in two groups were significantly increased, 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 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Shenmai Injection combined with Adenosine Cyclphosphate for injection and Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection has clinical curative effect in treatment of chronic pulmonary heart disease with heart failure, can decrease high pressure in the pulmonary artery, and improve heart and lung function, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Shenmai Injection; Adenosine Cyclphosphate for injection; Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection; chronic pulmonary heart disease with heart failure; D-dimer; NT-proBNP; CTnI; hemodynamics

慢性肺源性心脏病是一种以肺动脉持续高压为主要特征的疾病,具有发病率高、病程长等特点,当前住院心脏病患者中 38%~46%属于慢性肺源性心脏病<sup>[1]</sup>。慢性肺源性心脏病的主要病理机制在于血液黏滞度和肺动脉压增高、肺功能下降,从而导致右心室肥大,右心室功能失代偿出现右心衰竭,严重威胁患者生命。因此降低慢性肺源性心脏病复发率和心力衰竭发生率的主要措施在于降低肺动脉高压,提升呼吸功能。参麦注射液具有降低动脉血液黏度、改善心血管功能和心肌代谢功能的作用,能够改善肺心病患者心功能和低氧血症<sup>[2]</sup>。环磷腺苷作为腺苷环化酶激动剂,能够轻度抑制磷酸二酯酶活性,从而增强心肌收缩,用于辅助治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭,可提高左心射血分数,改善心功能<sup>[3]</sup>。重组人脑利钠肽能够改善心血管重构,提高心肌的抗缺血缺氧的能力和肾小球的滤过率<sup>[4]</sup>。因此本研究采用参麦注射液联合注射用环磷腺苷和注射用重组人脑利钠肽治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭患者,疗效显著。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月—2016 年 10 月上海交通大学附属胸科医院收治的慢性肺源性心脏病心力衰竭患者 112 例作为研究对象,全部患者均按照 1977 年修订的慢性肺源性心脏病诊断标准<sup>[5]</sup>,按照纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级标准进行心功能分级。其中男 64 例,女 48 例;年龄 65~85 岁,平均(72.7±8.1)岁;心功能分级Ⅲ级 69 例,Ⅳ级 43 例。

入选标准:全部患者均符合慢性肺源性心脏病合并心力衰竭的诊断标准;NYHA 心功能分级均为

Ⅲ~Ⅳ级。

排除标准:合并严重肝肾功能损伤患者;合并恶性肿瘤患者;急性心肌梗死、先天性心脏病患者。

### 1.2 分组和处理方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 56 例。对照组男 33 例,女 23 例;年龄 65~85 岁,平均(73.6±7.6)岁;心功能分级Ⅲ级 33 例,Ⅳ级 23 例。治疗组男 31 例,女 25 例;年龄 67~82 岁,平均(71.6±6.7)岁,心功能分级Ⅲ级 36 例,Ⅳ级 20 例。两组患者的年龄、性别、心功能分级等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

全部患者均给予吸氧、强心、利尿、祛痰平喘等常规治疗。对照组静脉滴注注射用环磷腺苷(武汉普生制药有限公司生产,规格 40 mg/瓶,产品批号 1600267),40 mg 加入到 5%葡萄糖注射液或生理盐水 100 mL 中,1 次/d,连续治疗 3 周。且静脉滴注注射用重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格 0.5 mg/瓶,产品批号 201608235),首次负荷剂量 1.5 μg/kg,之后剂量为 7.5 ng/(kg·min),连续治疗 3 d。治疗组在对照组基础上静脉滴注参麦注射液(大理药业股份有限公司生产,规格 50 mL/支,产品批号 0016231),50 mL 加入到 5%葡萄糖注射液或生理盐水 250 mL 中,1 次/d,连续治疗 3 周。

### 1.3 临床疗效评定标准<sup>[6]</sup>

显效:患者临床症状和体征(肺部湿啰音消失,心悸、气促缓解,双下肢水肿明显减轻)均显著改善,NYHA 心功能分级改善 2 级及以上;有效:患者的临床症状和体征改善,NYHA 心功能分级改善 1 级;无效:患者的临床症状和体征无改善,NYHA 心功能分级无变化或恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

于治疗前和治疗 3 周后测定血流动力学和动脉血气指标：行心脏超声彩色多普勒检查，测定右房压 (RAP)、右室压 (RVP)、平均肺动脉压 (mPAP)。抽取桡动脉血，测定动脉血二氧化碳分压 ( $p\text{CO}_2$ )、氧分压 ( $p\text{O}_2$ )。

采用免疫散射比浊法检测患者治疗前和治疗 3 周后的血清 D-二聚体 (D-D) 水平，免疫定量法测定 N 末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP) 水平和心肌钙蛋白 I (CTnI) 水平。

### 1.5 不良反应观察

观察两组患者在治疗过程中药物相关不良反应发生的情况。

### 1.6 统计学方法

应用 SPSS 18.0 处理全部数据终值，计量资料数据终值应用  $\bar{x} \pm s$  形式表示，两组患者的计量资料组间差异分析采用  $t$  检验，治疗前后的比较采用配对  $t$  检验。两组患者的计数资料的率或比例的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 21 例，有效 23 例，总有效率为 78.6%；治疗组显效 33 例，有效 20 例，总有效率为 94.6%，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 D-D、NT-proBNP 和 CTnI 比较

治疗后，两组 D-D、NT-proBNP 和 CTnI 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 2。

### 2.3 两组血流动力学和动脉血气指标比较

治疗后，两组 RAP、RVP、mPAP 和  $p\text{CO}_2$  均显著下降，而  $p\text{O}_2$  显著升高，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 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中，两组均未发生严重的不良反应，仅治疗组患者出现 2 例轻微皮疹。

## 3 讨论

肺源性心脏病是肺部的一种慢性病变，并由此引发肺组织结构和功能异常，肺血管阻力增加<sup>[7]</sup>，从而导致肺动脉高压和血液黏稠度增加，加重心脏负荷，使右心扩张、肥大诱发心力衰竭<sup>[8]</sup>。慢性肺源性心脏病患者伴有肺功能障碍引起的缺氧，使得红细胞代偿性增多，血液黏滞度等相关指标如全血比黏度、血浆比黏度等均显著升高，进而增加肺动脉压力，通气/血流比例失调，进一步升高肺动脉

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	56	21	23	12	78.6
治疗	56	33	20	3	94.6*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 D-D、NT-proBNP 和 CTnI 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 2 Comparison on D-D, NT-proBNP, and CTnI between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	观察时间	D-D/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	NT-proBNP/( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	CTnI/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	治疗前	2.23 ± 0.52	3976.51 ± 125.68	0.53 ± 0.12
	治疗后	1.36 ± 0.33*	769.52 ± 56.93*	0.29 ± 0.08*
治疗	治疗前	2.19 ± 0.38	3891.75 ± 107.56	0.51 ± 0.16
	治疗后	0.61 ± 0.17* <sup>▲</sup>	166.75 ± 23.18* <sup>▲</sup>	0.11 ± 0.04* <sup>▲</sup>

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

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

表3 两组血流动力学和动脉血气指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 3 Comparison on hemodynamics and arterial blood gas indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	观察时间	RAP/mmHg	RVP/mmHg	mPAP/mmHg	pCO <sub>2</sub> /mmHg	pO <sub>2</sub> /mmHg
对照	治疗前	6.52±0.38	18.29±3.78	28.22±5.65	56.27±1.15	58.63±2.81
	治疗后	5.63±0.27*	15.38±2.96*	25.37±4.65*	51.37±1.08*	63.65±2.62*
治疗	治疗前	6.41±0.29	18.65±3.18	28.73±4.92	56.81±1.23	58.17±2.08
	治疗后	4.35±0.28*▲	11.78±3.05*▲	19.86±3.91*▲	43.62±1.06*▲	79.63±3.62*▲

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05 (1 mmHg=133 Pa)

\*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

压力,造成心力衰竭<sup>[9-10]</sup>。

参麦注射液是参麦饮的处方精制成的中药注射液,主要成分包括人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬黄酮等。参麦注射液具有调节老年肺心病患者免疫功能,提高其对抗感染能力,并能有效改善慢性阻塞性肺心病患者的呼吸功能。其次参麦注射液具有降低血液黏度,改善微循环,改善组织缺氧功能的作用<sup>[11]</sup>。参麦注射液与其他强心类药物联用具有协同作用,更有利于心力衰竭的控制。重组人脑利钠肽与人体内源性B型脑钠肽的氨基酸排序和生物活性相同,能够扩张血管,降低患者心脏的前后负荷。环磷腺苷是一种非洋地黄类正性肌力药物,能够进入心肌细胞,增强心肌的收缩能力和每搏输出量,从而达到改善心肌细胞代谢的目的<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,治疗组经应用参麦注射液联合环磷腺苷、重组人脑利钠肽治疗心力衰竭的总有效率显著高于给予环磷腺苷联合重组人脑利钠肽治疗的对照组(P<0.05),提示参麦注射液联合环磷腺苷、重组人脑利钠肽能有效纠正肺心病心力衰竭。杨继雷等<sup>[13]</sup>研究显示参麦注射液能显著改善心功能,本研究与相关研究报道结果相似。本研究通过比较治疗组、对照组治疗前后血流动力学和动脉血气指标结果显示,RAP、RVP、mPAP均显著下降(P<0.05),表明参麦注射液联合环磷腺苷、重组人脑利钠肽能够降低肺动脉高压,更显著地改善慢性肺源性心脏病的血流动力学,其机制与参麦注射液能够改善血流动力学的作用密切相关。D-D能够特异性反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进状态。相关研究显示血清D-D水平能作为判定慢性肺源性心脏病合并心力衰竭患者的病情严重程度和临床疗效。NT-proBNP能够作为评估心力衰竭危险分层的标志物,与心力衰竭病情严重程度呈正相关<sup>[14]</sup>。本研究考察了治疗后两组患者的D-D、

NT-proBNP和CTnI水平变化,结果显示,治疗后治疗组的D-D、NT-proBNP和CTnI水平均显著低于对照组(P<0.05)。

参麦注射液具有改善心肌能量代谢,增强心肌收缩力的作用,本研究结果显示,治疗组经应用参麦注射液联合环磷腺苷、重组人脑利钠肽治疗3周后的CTnI水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),其机制与参麦注射液增强超氧化物歧化酶和Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性有关,能够清除自由基,抑制脂质过氧化损伤,从而诱导肺损伤组织修复,并具有能抑制白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)炎症因子合成的作用<sup>[15]</sup>。

综上所述,参麦注射液联合注射用环磷腺苷和注射用重组人脑利钠肽治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭具有较好的临床疗效,能降低肺动脉高压,改善心肺功能,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Thomas A J. Chronic pulmonary heart disease [J]. *Br Heart J*, 1972, 34(7):653-657.
- [2] 朱江波,刘纪强,孟宪文. 参附注射液联合硝酸甘油治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(9): 1104-1106.
- [3] 晏国锋. 环磷腺苷葡胺辅助治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的疗效分析 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(34): 458-459.
- [4] 郑秀峰,赵石磊. 重组人脑利钠肽治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的效果分析 [J]. *中外医疗*, 2014, 33(25): 145-146.
- [5] 史乃楷. 慢性肺原性心脏病诊断标准(1977年全国第二次肺心病专业会议修订) [J]. *山西医药杂志*, 1982, 2(1): 17-21.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京:人民军医出版社,1999: 56.
- [7] Güder G, Brenner S, Störk S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and

- treatment [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(12): 1273-1282.
- [8] 杨瑞红, 何权瀛. 慢性肺源性心脏病:慢性肺源性心脏病的病因与发病机制 [J]. *新医学*, 2005, 36(9): 502-503.
- [9] Roberts W C, Shafii A E, Grayburn P A, *et al*. Clinical and morphologic features of acute, subacute and chronic cor pulmonale (pulmonary heart disease) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(5): 697-703.
- [10] 肖俊生. 老年慢性肺源性心脏病心力衰竭的相关因素分析及临床诊治 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(3): 518-520.
- [11] Xian S, Yang Z, Lee J, *et al*. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled clinical study on the efficacy and safety of Shenmai injection in patients with chronic heart failure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 136-142.
- [12] Fain J N, Wieser P B. Effects of adenosine deaminase on cyclic adenosine monophosphate accumulation, lipolysis, and glucose metabolism of fat cells [J]. *J Biol Chem*, 1975, 250(3): 1027-1034.
- [13] 杨继雷, 姚秀叶, 谷 伟, 等. 参脉注射液联合左卡尼汀治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭的临床疗效及安全性评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(6): 483-485.
- [14] 史晓敏, 林 箐, 徐国宾, 等. 血清 N 末端 B 型钠尿肽原在心功能评价及慢性充血性心力衰竭诊断中的初步应用 [J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(1): 37-41.
- [15] 杨继雷, 姚秀叶, 谷 伟, 等. 参麦注射液联合左卡尼汀对慢性肺源性心脏病心肺功能的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(5): 396-398.