

参松养心胶囊联合螺内酯治疗慢性心力衰竭的临床研究

姜玉连

首都医科大学附属北京同仁医院 心内科, 北京 100176

摘要: **目的** 探讨参松养心胶囊联合螺内酯片治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 2 月—2017 年 2 月北京同仁医院收治的慢性心力衰竭患者 106 例为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 53 例。对照组口服螺内酯片, 40 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服参松养心胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的心电图指标、心率变异性指标、心功能指标、血清 N 端前脑钠肽 (NT-proBNP) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 69.81%、86.79%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 QT 离散度 (QTd)、校正 QT 离散度 (QTcd) 和 QRS 显著降低, 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, 两组全程窦性心搏 NN 间期的标准差 (SDNN)、全程每 5 分钟 NN 间期平均值的标准差 (SDANN)、全部相邻 NN 之差的均方根 (rMSSD) 和相邻 NN 之差 > 50 ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比 (PNN50) 均显著升高, 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明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组左心室射血分数 (LVEF) 显著升高, 而左室舒张末期内径 (LVEDD) 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 NT-proBNP 和 CRP 水平显著降低, 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** 参松养心胶囊联合螺内酯片治疗慢性心力衰竭具有较好的临床疗效, 可改善心功能, 降低心率变异性, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 参松养心胶囊; 螺内酯片; 慢性心力衰竭; 心功能; 心率变异性; N 端前脑钠肽; 超敏 C-反应蛋白

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)10 - 1844 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.008

Clinical study on Shensong Yangxin Capsules combined with spironolactone in treatment of chronic heart failure

JIANG Yu-lian

Department of Cardiology, Beijing Tongren Hospital, CMU, Beijing 100176, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Shensong Yangxin Capsules combined with Spironolactone Tablets in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (106 cases) with chronic heart failure in Beijing Tongren Hospital from February 2016 to February 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 53 cases. Patients in the control group were *po* administered with Spironolactone Tablets, 40 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shensong Yangxin Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and electrocardiographic indexes, heart rate variability indexes, heart function indexes, NT-proBNP, and CRP levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 69.81% and 86.79%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, QTd, QTcd, and QRS 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, SDNN, SDANN, rMSSD, and PNN50 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 higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-09-06

作者简介: 姜玉连, 女, 硕士, 住院中医师, 研究方向为冠心病、高血压、心衰。Tel: 13661026546 E-mail: christine1113456@163.com

After treatment, the LVEF in two groups were significantly increased, but the LVEDD 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 NT-proBNP and CRP 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 ($P < 0.05$). **Conclusion** Shensong Yangxin Capsules combined with Spironolactone Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic heart failure, can improve heart function, decrease heart rate variability, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Shensongyangxin Capsules; Spironolactone Tablets; chronic heart failure; heart function; heart rate variability NT-proBNP; CRP

慢性心力衰竭是由于任何原因导致心室充盈或泵血功能受损的复杂综合征,其临床表现为呼吸困难、乏力和液体潴留^[1]。慢性心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率和死亡率较高,且随着人口老龄化进程加快,慢性心力衰竭发病率呈现逐年上升的趋势,已成为严重危害人民生命健康的重要心血管疾病之一。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻断剂联合应用是慢性心力衰竭的基本治疗方案,称为“黄金搭档”,可产生相加或协同的有益效应,显著降低死亡风险。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》指出,在ACEI和 β 受体阻断剂基础上加用醛固酮受体拮抗剂,作为慢性心力衰竭的基本治疗方案,三药联合称为“金三角”^[2]。中医治疗慢性心力衰竭具有独特疗效,在改善患者临床症状、生活质量、维持心功能、减少再住院率等方面具有一定优势。2015年出台的《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》总结并归纳了慢性心力衰竭症候特征、辨证分型,使中医对心衰的治疗进一步规范^[3];同时,该共识总结归纳常用的治疗慢性心力衰竭中药,列出了具有潜在相互作用的中西药物,希望通过结合中西医各自优势,实现有机结合,更好地进行慢性心力衰竭的治疗^[4]。参松养心胶囊为抗心律失常中成药,具有调节自主神经、降低心律自律性等作用^[5]。因此,本研究观察了参松养心胶囊联合螺内酯片治疗慢性心力衰竭的临床效果,以期慢性心力衰竭的中西医结合治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年2月—2017年2月北京同仁医院收治的慢性心力衰竭患者106例为研究对象,其中男60例,女46例;年龄40~80岁,平均(55.86±10.45)岁;病程0.5~6.1年,平均(2.61±1.75)年;美国

纽约心脏病学会(NYHA)分级:II级28例,III级37例,IV级41例。

纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[2]相关诊断标准者;年龄40~80岁;无严重肝肾功能障碍,及精神正常者;左心室射血分数(LVEF) $< 50\%$;NYHA分级为II~IV级者。

排除标准:肝肾功能不全者;急性心肌梗死者;严重心源性休克、心律失常者;合并严重呼吸系统、免疫系统、心血管系统、神经系统等病变者;妊娠及哺乳期妇女;近期大手术、创伤或感染,或服用影响自主神经活性类药物者;对本实验药物有禁忌者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各53例。其中对照组男29例,女24例;年龄40~78岁,平均(55.26±10.13)岁;病程0.91~4.98年,平均(2.56±1.71)年;NYHA分级:II级者13例,III级者18例,IV级者22例。治疗组男31例,女22例;年龄42~78岁,平均(56.52±10.75)岁;病程0.83~5.15年,平均(2.65±1.76)年;NYHA分级:II级者15例,III级者19例,IV级者19例。两组患者性别、年龄、病程等一般临床资料差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者给予常规抗心力衰竭治疗,包括原发病治疗,祛除诱因,休息,限盐,口服ACEI、洋地黄、 β 受体阻断剂、利尿剂等。对照组口服螺内酯片(杭州民生药业有限公司生产,规格20mg/片,产品批号T14L012),40mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服参松养心胶囊(北京以岭药业有限公司生产,规格0.4g/粒,产品批号1508022),4粒/次,3次/d。两组均治疗1个月。

1.3 临床疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]和NYHA

分级方法制定临床疗效判断标准。显效：心功能改善 2 级，心脏指数升高 1.0 L/(min·m²)，症状体征消失。有效：心功能改善 1 级，心脏指数升高 0.5 L/(min·m²)，症状体征及各项检查有所改善。无效：心功能无明显变化，未达到有效指标。恶化：心衰加重，死亡。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 心电图检测 记录患者 24 h 平均心率、QT 离散度 (QTd)、QRS 波时限变化；其中 QTd 检测过程中，每份心电图选择 3 个以上 T 波清晰、基线稳定的导联，而各个导联检测 QT、R-R 间期 3 次，取平均值，其中 QTd (ms) = 最长 QT 间期 - 最短 QT 间期，校正 QT 离散度 (QTcd) (ms) = 最长 QTc - 最短 QTc；QRS 波群于 II 导联选择最宽 QRS 波检测。

1.4.2 心率变异性 行 24 h 动态心电图检查，统计分析各项时域性指标、频域指标。时域性指标包括全程窦性心搏 NN 间期的标准差 (SDNN)、全程每 5 分钟 NN 间期平均值的标准差 (SDANN)、全部相邻 NN 之差的均方根 (rMSSD)、相邻 NN 之差 > 50 ms 的个数占总窦性心搏个数的百分比 (PNN50)。频域指标包括总功率 (TP)；极低频 (VLF)，频谱范围 0.04 Hz 以下；低频 (LF)，频谱范围 0.04~0.15 Hz；高频 (HF)，频谱范围 0.15~0.40 Hz。

1.4.3 心功能 彩色超声心动图检查，测量 LVEF 和左室舒张末期内径 (LVEDD)。

1.4.4 血清 N 端前脑钠肽 (NT-proBNP) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平 治疗前后抽取空腹静脉血，分离得血清，使用 Siemens Centaur R 全自动免疫分析仪及配套试剂检测 NT-proBNP 水平，使用美国雅培 Ci-8200 自动分析仪采用免疫散射比浊法检测 hs-CRP 水平。

1.5 不良反应观察

观察患者治疗期间不良反应发生情况，两组不良反应主要是恶心呕吐和低钾血症。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析，计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两两比较采用 *t* 检验；计数资料以例表示，两两比较采用 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 20 例，有效 17 例，总有效率为 69.81%；治疗组显效 25 例，有效 21 例，总有效率为 86.79%，两组总有效率比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

2.2 两组心电图指标比较

治疗后，两组 QTd、QTcd、QRS 均显著降低，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，两组比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

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	恶化/例	总有效率/%
对照	53	20	17	16	0	69.81
治疗	53	25	21	7	0	86.79*

与对照组比较：**P* < 0.05

**P* < 0.05 vs control group

表 2 两组心电图指标比较 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 53)

Table 2 Comparison on electrocardiographic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, *n* = 53)

组别	观察时间	QTD/(t·ms ⁻¹)	QTcd/(t·ms ⁻¹)	QRS/(t·ms ⁻¹)
对照	治疗前	64.85 ± 6.53	118.73 ± 21.25	71.36 ± 10.85
	治疗后	54.47 ± 5.57*	112.52 ± 17.26*	64.37 ± 9.73*
治疗	治疗前	66.36 ± 6.85	117.47 ± 20.36	70.15 ± 10.24
	治疗后	46.71 ± 5.15*▲	104.35 ± 16.37*▲	56.51 ± 9.45*▲

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

2.3 两组心律变异性指标比较

治疗后, 两组 SDNN、SDANN、rMSSD 和 PNN50 均显著升高, 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明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组心律变异性指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 3 Comparison on heart rate variability indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	观察时间	SDNN/(t·ms ⁻¹)	SDANN/(t·ms ⁻¹)	rMSSD/(t·ms ⁻¹)	PNN50/%
对照	治疗前	81.53 ± 9.72	64.75 ± 6.45	30.78 ± 6.01	6.94 ± 2.83
	治疗后	101.76 ± 11.57*	75.26 ± 7.68*	41.54 ± 7.13*	9.21 ± 3.05*
治疗	治疗前	82.15 ± 9.35	65.24 ± 6.78	30.16 ± 5.89	6.87 ± 2.68
	治疗后	116.85 ± 12.53*▲	87.26 ± 8.97*▲	45.26 ± 7.37*▲	10.52 ± 3.25*▲

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 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 LVEF 显著升高, 而 LVEDD 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 4。

表 4 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 4 Comparison on heart function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	观察时间	LVEF/%	LVEDd/(L·mm ⁻¹)
对照	治疗前	44.69 ± 6.25	54.62 ± 5.45
	治疗后	54.73 ± 7.68*	49.27 ± 4.53*
治疗	治疗前	45.83 ± 6.71	55.25 ± 5.63
	治疗后	60.72 ± 9.26*▲	45.83 ± 3.71*▲

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

2.5 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组 NT-proBNP、CRP 水平显著降低, 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 5。

表 5 两组血清因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 5 Comparison on serum factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	观察时间	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	1 586.58 ± 340.72	8.21 ± 1.92
	治疗后	568.51 ± 96.35*	6.28 ± 1.26*
治疗	治疗前	1 595.36 ± 338.17	8.15 ± 1.85
	治疗后	717.35 ± 131.65*▲	5.10 ± 1.15*▲

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

2.6 两组不良反应比较

对照组恶心呕吐 4 例、低钾血症 2 例, 治疗组恶心呕吐 5 例、低钾血症 2 例。两组患者的不良反应程度较轻, 经对症治疗恢复, 不影响试验进展。

3 讨论

正常生理状况下, 迷走神经和交感神经维持心功能活动。慢性心力衰竭特征之一是自主神经功能紊乱, 表现为迷走神经功能下降和交感神经兴奋^[7]。因此, 治疗慢性心力衰竭的关键是改善自主神经功能、抑制心肌重构、改善心功能、延长患者生存期。近年来, 关于慢性心力衰竭的机制已取得长足进步, 其中神经-内分泌机制受到广泛关注, 在慢性心力衰竭心肌重构过程发挥重要作用。基于该机制, 干预过度激活的交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的治疗已取得显著疗效。

螺内酯作为醛固酮拮抗剂, 是继 ACEI 和 β -受体阻断剂后第 3 个降低慢性心力衰竭患者死亡率的药物^[8]。早在 1999 年的随机螺内酯片评价研究实验中已经证实, 螺内酯可以显著降低重度心理衰竭患者的 2 年病死率以及与新功能恶化相关的住院率, NYHA 分级改善明显^[9]。参松养心胶囊是中药抗心律失常药物, 具有调节自主神经、心肌代谢、促进心肌收缩、降低心肌自律性等作用^[10]。

本研究结果显示, 治疗后, 两组患者的 QTd、QTcd 和 QRS 显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组的 SDNN、SDANN、rMSSD 和 PNN50 显著升高 ($P < 0.01$), 且治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。QT 离散度 (即 QTd、QTcd) 体现心室复极的电不稳定性 and 不同步性。正常心功能状况下, 迷走神经和交感神经调节心肌细胞电稳定性, 而慢性心力衰竭患者由于心肌细胞缺

损、凋亡等, 导致心室复极过程电不稳定性和不同步性, 心室电活动于复极过程每个局部的不均一性, 故慢性心力衰竭患者 QT 离散度会出现异常升高^[11]; 而心电图 QRS 波体现心室各个部位心肌细胞除极时间, 其时限延长可引起恶性心律失常和心源性猝死^[12]。心率变异性是自主神经损伤的灵敏指标, 包括 SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50, 慢性心力衰竭发生时, 患者自主神经受损、心肌重构, 导致心率变异性相关参数下降, 患者交感神经、迷走神经、结构神经调节功能下降^[13]。可见参松养心胶囊联合螺内酯可以显著改善降低慢性心力衰竭患者 QTd、QTcd 和 QRS, 说明慢性心力衰竭患者心功能受损程度减轻; 同时参松养心胶囊联合螺内酯可以显著升高慢性心力衰竭患者 SDNN、SDANN、rMSSD 和 PNN50, 说明慢性心力衰竭患者心率变异性显著改善。结果显示, 参松养心胶囊联合螺内酯组患者 LVEF 显著提高, LVEDd 显著下降, 显著改善慢性心力衰竭患者心功能。同时治疗组慢性心力衰竭患者外周血 NT-proBNP 和 CRP 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。大量研究表明, 慢性心力衰竭通常伴随促炎因子高水平表达, 从而诱导心肌细胞凋亡, 降低心肌收缩性, 参与心肌重构, 促进肌纤维化, 降低其顺应性^[14]。因此, NT-proBNP 和 hs-CRP 对慢性心力衰竭疗效和预后具有重要意义。NT-proBNP 是比 BNP 对容量更敏感神经激素, 其升高的程度与心室扩张、压力超负荷呈正比, 与慢性心力衰竭严重程度呈正比^[15]。本研究结果提示, 参松养心胶囊联合螺内酯可以显著改善患者的疗效和预后。疗效评价结果显示, 治疗组的总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。但两组不良反应无显著性差异。

综上所述, 参松养心胶囊联合螺内酯片治疗慢性心力衰竭具有较好的临床疗效, 可改善心功能, 降低心率变异性, 安全性较好, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委

员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

- [2] 王 喆. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》解读 [J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(5): 14-16.
- [3] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133-141.
- [4] 李金根, 徐 浩. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识: 亮点与解读 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 142-145.
- [5] 范西真, 苏 浩, 韦德宇. 参松养心胶囊在冠心病患者室性心律失常中的疗效观察 [J]. 安徽医药, 2012, 16(11): 1664-1666.
- [6] 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: 68-73.
- [7] 师幸伟. 慢性心力衰竭时迷走神经调节的基础与临床 [J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 805-808.
- [8] Rocha R, Williams G H. Rationale for the use of aldosterone antagonists in congestive heart failure [J]. *Drugs*, 2002, 62(5): 723-731.
- [9] Pitt B, Zannad F, Remme W J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1999, 241(10): 709-717.
- [10] 陈维云, 王 禹. 参松养心胶囊治疗慢性心力衰竭疗效观察 [J]. 天津中医药大学学报, 2011, 30(3): 148-149.
- [11] 黄 婷, 陈 刚, 杨 锴. 慢性心力衰竭患者心室复极动态离散度的变化及意义 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(2): 111-113.
- [12] 庞利娟, 袁光星, 况春艳. QRS 波群时限及血浆 BNP 水平对慢性心衰致心源性猝死的预警价值 [J]. 医学临床研究, 2016, 33(3): 504-507.
- [13] 王 红, 张春霞, 阎 丽, 等. 老年慢性心力衰竭患者 N 末端脑钠肽前体和心率变异性与心功能的相关性 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(11): 1146-1148.
- [14] 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(10 B): 3362-3363, 3366.
- [15] 王 慧. N-末端脑钠肽前体、肌钙蛋白 T、超敏 C 反应蛋白诊断慢性心力衰竭的临床价值探讨 [J]. 医学检验, 2013, 10(15): 127-128.