丹红注射液联合卡维地洛治疗心力衰竭的临床研究

王艳¹, 张丽¹, 刘玉^{2*}, 张治祥³

1. 陕西中医药大学附属医院 药剂科, 陕西 咸阳 712000
2. 宁夏灵武市宁东镇宁东医院 药政科, 宁夏 银川 750411
3. 陕西中医药大学附属医院 心内科, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 探讨丹红注射液联合卡维地洛片治疗心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 7 月—2016 年 8 月在陕西中医药大学附属医院进行治疗的心力衰竭患者 150 例, 随机分为对照组 (75 例) 和治疗组 (75 例)。对照组患者口服卡维地洛片, 初始剂量 5 mg/次, 2 次/d, 服用 5 d 后以 5 mg/d 递增, 总量不超过 50 mg/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注丹红注射液, 20 mL 加入 5% 葡萄糖溶液 250 mL, 1 次/d。两组患者均连续治疗 4 周。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组患者心功能指标、血清细胞因子水平和血清氧化应激指标。**结果** 治疗后, 对照组临床总有效率为 82.67%, 显著低于治疗组的 97.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期容积 (LVESV) 和左心室收缩末期内径 (LVESD) 显著降低, 左室射血分数 (LVEF) 明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者心功能指标比对照组改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 N 末端前脑利钠肽 (NT-proBNP)、生长分化因子-15 (GDF-15)、 β 内啡肽 (β -EP)、细胞黏附分子-1 (ICAM-1) 水平均显著降低, 血管内皮生长因子 (VEGF) 和心肌营养素 1 (CT-1) 水平均升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善后水平明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清超氧化物歧化酶 (SOD) 和总抗氧化能力 (TAC) 水平均明显升高, 丙二醛 (MDA) 和脂质过氧化物 (LPO) 水平明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清氧化应激指标显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 丹红注射液联合卡维地洛片治疗心力衰竭可有效改善心功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 丹红注射液; 卡维地洛片; 心力衰竭; 左心室舒张末期内径; N 末端前脑利钠肽; 细胞黏附分子-1; 丙二醛
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2017)12 - 2328 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.009

Clinical study on Danhong Injection combined with carvedilol in treatment of heart failure

WANG Yan¹, ZHANG Li¹, LIU Yu², ZHANG Zhi-xiang³

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China
2. Department of Pharmacy, Ningdong Hospital of Ningdong Town of Ningxia Lingwu City, Yinchuan 750411, China
3. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Danhong Injection combined with carvedilol in treatment of heart failure. **Methods** Patients (150 cases) with heart failure in the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from July 2014 to August 2016 were randomly divided into control (75 cases) and treatment (75 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Carvedilol Tablets, the initial dose was 5 mg/time, twice daily, then increased by 5 mg/d after 5 d, and the maximum dose was not more than 50 mg/d. Patients in the treatment group were *iv* administered with Danhong Injection on the basis of the control group, 20 mL added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, cardiac function indexes, serum cytokines levels and serum oxidative stress

收稿日期: 2017-07-28

作者简介: 王艳 (1969—), 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13909104235 E-mail: 190884935@qq.com

*通信作者 刘玉 (1969—), 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: 13909589750 E-mail: ndyyLy@163.com

indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, clinical efficacy in the control group was 82.67%, which were significantly lower than 97.33% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVEDD, LVESV and LVESD in two groups was significantly decreased, but the LVEF was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of cardiac function indexes in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NT-proBNP, GDF-15, β -EP, and ICAM-1 levels in two groups were significantly decreased, but VEGF and CT-1 levels were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And these indicators levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SOD and TAC levels in two groups were significantly increased, but MDA and LPO levels were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). And the serum oxidative stress indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Danhong Injection combined with carvedilol can effectively improve the cardiac function in treatment of heart failure, which has a certain clinical application value.

Key words: Danhong Injection; Carvedilol Tablets; heart failure; LVEDD; NT-proBNP; ICAM-1; MDA

心力衰竭是心内科常见疾病,为多种心脏病发作的终末阶段,以肺瘀血、腔静脉瘀血症状及体征为主要表现^[1],严重威胁患者生命健康,且其病死率较高。因此,寻找积极有效治疗手段对提高患者生存质量是极为重要的。卡维地洛片具有减慢心率,限制心肌过度收缩,减少心肌耗氧量,延缓心室重塑,逆转左室肥厚,降低外周血管阻力等作用^[2]。丹红注射液具有活血化瘀、通脉舒络的功效^[3]。基于上述依据,本研究对心力衰竭患者采用丹红注射液联合卡维地洛片进行治疗,获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2014年7月—2016年8月在陕西中医药大学附属医院进行治疗的150例心力衰竭患者为研究对象,入选患者均符合心力衰竭诊断标准^[4],且签署知情同意书。其中男86例,女64例;年龄40~76岁,平均年龄(62.83±1.65)岁;病程1~10年,平均病程(4.27±0.85)年。该研究经陕西中医药大学附属医院伦理委员会批准。

排除标准:(1)伴有心脏瓣膜病不稳定心绞痛、肥厚性心肌病、风湿性心脏病及活动性心肌炎者;(2)伴有急性心梗、房室传导阻滞、支气管哮喘预激综合征等疾病者;(3)心功能NYHA分级III级以上者;(4)伴严重肝肾功能不全者;(5)伴有严重感染及恶性肿瘤者;(6)伴有自身免疫系统疾病及凝血功能异常者;(7)对研究药物过敏者;(8)近期应用过相关药物治疗者;(9)妊娠及哺乳期妇女;(10)植入起搏器者;(11)伴有精神疾病者;(12)未取得知情同意者。

1.2 药物

卡维地洛片由福安药业集团宁波天衡制药有限

公司生产,规格10 mg/片,产品批号140403、150704;丹红注射液由山东丹红制药有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号140213、150907。

1.3 分组及治疗方法

入选患者随机分为对照组(75例)和治疗组(75例),其中对照组男42例,女33例;年龄40~76岁,平均年龄(62.89±1.68)岁;病程1~10年,平均病程(4.33±0.92)年。治疗组男44例,女31例;年龄40~75岁,平均年龄(62.76±1.57)岁;病程1~9年,平均病程(4.18±0.74)年。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予强心、抗血小板聚集、降血脂、营养心肌等常规治疗。对照组患者口服卡维地洛片,初始剂量5 mg/次,2次/d,服用5 d后以5 mg/d递增,总量不超过50 mg/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注丹红注射液,20 mL加入5%葡萄糖溶液250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗4周后进行效果评价。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:治疗后患者心功能提高II级或已经恢复到I级;有效:治疗后患者心功能I级,但未恢复至I级;无效:治疗后心功能较前相比没有改善甚至恶化。

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左心室舒张末期左室内径(LVEDD)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室收缩末期左室内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF);采用电化学发光免疫法检测两组患者治疗前后前体N末端前脑利钠肽(NT-proBNP)水平,采用ELISA检测细胞黏附分子-1(ICAM-1)、生长分化

因子-15 (GDF-15)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 采用放射免疫法检测 β 内啡肽 (β -EP)、心肌营养素 1 (CT-1) 水平; 采用 ABTS 法检测总抗氧化能力 (TAC), 采用比色法测定超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 及脂质过氧化物 (LPO) 水平。

1.6 不良反应

比较两组在治疗期间可能出现的心动过速、头晕、水肿、胃肠不适、皮疹等药物相关不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 连续变量比较采用 t 检验, 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, 对照组患者显效 38 例, 有效 24 例, 无效 13 例, 总有效率为 82.67%; 治疗组患者显效 51 例, 有效 22 例, 无效 2 例, 总有效率为 97.33%, 两组总有效率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

与治疗前相比, 治疗后两组患者 LVEDD、LVESV 和 LVESD 显著降低, LVEF 明显升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者心功能指标比对照组改善更显著, 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水平比较

治疗后, 两组血清 NT-proBNP、GDF-15、 β -EP、ICAM-1 水平均显著降低, VEGF 和 CT-1 均升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标改善后水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清氧化应激指标比较

与治疗前相比, 治疗后两组患者血清 SOD 和 TAC 水平均明显升高, MDA 和 LPO 水平明显降低, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清氧化应激指标显著好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	75	38	24	13	82.67
治疗	75	51	22	2	97.33*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVESV/mL
对照	75	治疗前	42.27 $\pm$ 3.39	63.34 $\pm$ 4.81	51.38 $\pm$ 6.43	168.91 $\pm$ 37.42
		治疗后	49.85 $\pm$ 4.47*	48.77 $\pm$ 1.69*	40.82 $\pm$ 2.78*	121.32 $\pm$ 19.53*
治疗	75	治疗前	42.25 $\pm$ 3.37	63.31 $\pm$ 4.83	51.36 $\pm$ 6.47	168.94 $\pm$ 37.46
		治疗后	56.74 $\pm$ 4.53* $\blacktriangle$	41.37 $\pm$ 1.65* $\blacktriangle$	31.43 $\pm$ 2.75* $\blacktriangle$	106.29 $\pm$ 9.47* $\blacktriangle$

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

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

表 3 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	观察时间	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	GDF-15/(ng·L ⁻¹)	β -EP/(ng·L ⁻¹)	ICAM-1/(ng·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	CT-1/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	794.41 $\pm$ 68.52	984.66 $\pm$ 75.29	87.65 $\pm$ 8.46	62.87 $\pm$ 4.53	312.18 $\pm$ 35.42	102.27 $\pm$ 14.65
	治疗后	376.41 $\pm$ 18.84*	386.76 $\pm$ 23.62*	42.83 $\pm$ 4.79*	43.57 $\pm$ 3.82*	472.41 $\pm$ 37.38*	165.24 $\pm$ 24.29*
治疗	治疗前	794.36 $\pm$ 68.47	984.62 $\pm$ 75.26	87.63 $\pm$ 8.42	62.84 $\pm$ 4.27	312.25 $\pm$ 35.46	102.25 $\pm$ 14.67
	治疗后	275.93 $\pm$ 18.65* $\blacktriangle$	235.76 $\pm$ 23.54* $\blacktriangle$	51.27 $\pm$ 4.73* $\blacktriangle$	34.26 $\pm$ 3.75* $\blacktriangle$	554.38 $\pm$ 37.54* $\blacktriangle$	203.52 $\pm$ 28.36* $\blacktriangle$

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

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

表4 两组血清氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/(IU·L ⁻¹)	TAC/(IU·mL ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)	LPO/(μmol·L ⁻¹)
对照	75	治疗前	68.58±11.63	8.48±1.35	8.42±1.27	7.16±1.18
		治疗后	84.37±12.23*	12.35±3.16*	4.65±0.98*	4.32±0.37*
治疗	75	治疗前	68.52±11.61	8.46±1.32	8.37±1.24	7.12±1.15
		治疗后	94.25±12.36*▲	17.83±3.24*▲	2.72±0.94*▲	2.36±0.34*▲

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 两组不良反应比较

两组在治疗期间均无心动过速、头晕、水肿、胃肠不适、皮疹等药物相关不良反应发生。

3 讨论

心力衰竭是指由于心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍症候群,对患者生命健康具有严重威胁^[6]。临床上主要给予强心药和血管扩张剂进行治疗,虽具有一定效果,但阻止不了疾病进展,死亡率仍较高。所以寻找积极有效治疗措施是极为重要的。

卡维地洛片为第3代β受体阻滞剂,即可非选择性阻断β受体,也可阻断α1受体,通过阻断β受体来抑制过度激活的肾上腺素受体,促使心率减慢,限制心肌过度收缩,使得心肌耗氧量减少,进而延缓心室重塑,逆转左室肥厚,促进左室舒张功能改善,使得外周血管扩张,降低外周血管阻力,从而减轻心脏后负荷,并在保证心输出量和心率相对平稳的同时可有效减少心律失常发生,以及抑制多种导致心衰的神经内分泌因子和细胞因子。此外,还具有抗氧化剂清除氧自由基的作用,可有效抑制机体血管平滑肌细胞增殖,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统,减轻水钠潴留,抑制去甲肾上腺素对心肌的毒害性,增加舒张期心脏肌浆网内三磷酸腺苷和钙离子,进而增加心收缩力^[2]。丹红注射液是由红花、丹参制成的中药制剂,具有活血化瘀、通脉舒络的功效。药理研究表明该药具有抗炎、保护血管内皮细胞功能、抑制氧自由基生成的作用,可减轻氧自由基对心肌细胞的脂质过氧化损伤,此外还具有抑制血小板活性,改善血液流变学及增加心肌供血和降低氧化应激反应等作用,进而起到心肌保护和改善心功能等作用^[3]。因此,本研究对心力衰竭患者采用丹红注射液联合卡

维地洛片进行治疗,获得了满意效果。

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^[7]。β-EP是一种神经内分泌激素,对高血压合并心力衰竭血管内皮功能和心肌受损程度具有很高的评价作用^[8]。ICAM-1是一种炎症因子,可促进炎症细胞与内皮细胞间黏附作用,进而加重炎症反应,又可增加血小板同内皮细胞间黏附作用,增加血栓风险,使得心肌缺血加重^[9]。CT-1具有促进心肌细胞生长等作用^[10]。VEGF为促血管生成因子,有利于损伤心肌修复和侧支血管生成^[11]。GDF-15为TGF-β超家族成员,心脑血管疾病时产生的一种应激蛋白,具有抑制细胞生长、促进细胞凋亡及调节炎症反应等作用^[12]。本研究中,治疗后两组血清NT-proBNP、GDF-15、β-EP、sICAM-1水平均降低,而VEGF、CT-1水平均增高,且治疗后治疗组上述指标比对照组改善更显著(P<0.05)。说明丹红注射液联合卡维地洛可有效改善机体血管内皮功能,促进心功能改善。

MDA为脂质过氧化的产物,其水平可反映机体活性氧浓度和脂质过氧化损伤程度;SOD具有清除氧自由基作用,可保护机体组织免受自由基和过氧化损伤^[13]。TAC可有效反映机体总抗氧化能力,LPO可对机体脂质过氧化物水平进行反映^[14]。本研究中,治疗后两组血清SOD和TAC水平均增高,而MDA和LPO水平均降低,且治疗后治疗组患者上述指标改善更明显(P<0.05)。说明丹红注射液联合卡维地洛片可有效改善机体氧化应激状态。此外,治疗后,治疗组有效率为97.33%,明显高于对照组的82.67%,两组比较差异具有统计意义(P<0.05)。治疗后两组LVEDD、LVESV、LVESD、LVEF均显著改善,且治疗组改善更明显(P<0.05)。说明丹红注射液联合卡维地洛片治疗心力衰竭效果明确。

综上所述,丹红注射液联合卡维地洛治疗心力衰竭可有效改善血管内皮功能和机体氧化应激状态,进而促进心功能改善,具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] 叶任高, 陆再英. 临床内科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 104-116.
- [2] 李金英, 许恒忠. 卡维地洛的药理作用与临床应用 [J]. 实用医技杂志, 2006, 13(19): 3420-3421.
- [3] 王 硕, 何俗非, 翟静波, 等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 128-131.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 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): 675-690.
- [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: 241-242.
- [6] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 257-258.
- [7] 周熙琳, 梁 辉. 血浆脑钠肽水平对老年心力衰竭的诊断意义 [J]. 临床医学, 2011, 31(6): 35-36.
- [8] Koyama H, Nojiri H, Kawakami S, *et al.* Antioxidants improve the phenotypes of dilated cardiomyopathy and muscle fatigue in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice [J]. *Molecules*, 2013, 18(2): 1383-1393.
- [9] 张永杰, 张雪曼, 薛春才. 充血性心力衰竭病人血清 VCAM-1 和 ICAM-1 含量的变化及临床意义 [J]. 滨州医学院学报, 2004, 27(3): 178-179.
- [10] 元君辉, 陈海兵. 心力衰竭患儿血浆心肌营养素-1 水平及其临床意义 [J]. 心电与循环, 2014, 33(4): 318-320.
- [11] 周伟宏. 充血性心力衰竭患者血清 IGF-1 和 VEGF 浓度的变化及意义 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(4): 21-22.
- [12] 蔡宗群, 钟 赟, 李爱群, 等. 血浆生长分化因子-15 水平检测对左心衰竭的临床意义 [J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28 (4): 252-255.
- [13] 白金城, 祝 震. 充血性心力衰竭患者纤维化状态及氧化应激状态相关指标变化研究 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(4): 41-44.
- [14] 阎书彩, 田惠玉, 连晓芳, 等. 氧化应激水平变化与慢性心力衰竭严重程度相关性的临床研究 [J]. 河北医药, 2010, 32(3): 314-315.