

大株红景天注射液联合重组人脑利钠肽治疗充血性心力衰竭的临床研究

宁小康¹, 王文丽², 武向阳², 程 燕^{3*}

1. 陕西中医药大学附属医院 心血管科, 陕西 咸阳 712000

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

3. 西安市雁塔区中医医院, 陕西 西安 710000

摘要:目的 探讨大株红景天注射液联合重组人脑利钠肽治疗充血性心力衰竭的临床疗效。方法 选取2015年10月—2017年8月在陕西中医药大学附属医院接受治疗的充血性心力衰竭患者148例,随机分成对照组(74例)和治疗组(74例)。对照组静脉滴注注射用重组人脑利钠肽,首次静脉冲击1.5 μg/kg,然后保持滴速7.5 μg/(kg·min)。治疗组在对照组的基础上静脉滴注大株红景天注射液,10 mL加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组的临床疗效,比较治疗前后两组患者超声心动图指标、血清内皮素-1(ET-1)、N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平以及6 min步行距离(6MWT)。结果 治疗后,对照组的临床总有效率为79.73%,显著低于治疗组的93.24%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组收缩末期内径(LVESD)和左室舒张末期内径(LVEDD)均显著降低,心指数(CI)和左心室射血分数(LVEF)均显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者超声心动图指标改善情况明显优于对照组,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ET-1、NT-proBNP、TNF-α水平明显降低,6MWT明显增加,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者血清标志物水平和6MWT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 大株红景天注射液联合重组人脑利钠肽可显著缓解充血性心力衰竭患者心衰症状,改善心功能,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 大株红景天注射液;注射用重组人脑利钠肽;充血性心力衰竭;收缩末期内径;N-末端脑钠肽前体;左心室射血分数
中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)12-2339-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.12.011

Clinical study on Sofren Injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of congestive heart failure

NING Xiao-kang¹, WANG Wen-li², WU Xiang-yang², CHENG Yan³

1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

3. Xi'an Yanta District Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Sofren Injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of congestive heart failure. **Methods** Patients (148 cases) with congestive heart failure in the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from October 2015 to August 2017 were randomly divided into control (74 cases) and treatment (74 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection, the first dose of intravenous pulse was 1.5 μg/kg, then at the rate of 7.5 μg/(kg·min). Patients in the treatment group were iv administered with Sofren Injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, echocardiographic indexes, ET-1, NT-proBNP, TNF-α and 6MWT in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, clinical efficacy in the control group was 79.73%, which were significantly lower than 93.24% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVESD and LVEDD in two groups were significantly decreased, but the CI and LVEF was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement of

收稿日期: 2017-10-24

作者简介: 宁小康(1980—), 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗心血管。Tel: 13772572380 E-mail: ningxiaokanghn@163.com

*通信作者 程 燕(1979—), 女, 主治医师, 研究方向为中医内科。E-mail: cy355301196@163.com

echocardiographic indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ET-1, NT-proBNP, and TNF- α levels in two groups were significantly decreased, 6MWT was significantly increased, there were differences in the same group ($P < 0.05$). And these serum markers levels and 6MWT in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sofren Injection combined with recombinant human brain natriuretic peptide can significantly relieve heart failure symptoms and improve the cardiac function in treatment of congestive heart failure, which has a certain clinical application value.

Key words: Sofren Injection; Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection; congestive heart failure; LVESD; NT-proBNP; LVEF

充血性心力衰竭是心血管内科常见病和多发病,也是我国中老年人致残及致死的常见原因。该病以体循环淤血、肺循环瘀血、组织灌注不足为主要特征,是多数心血管疾病发展至终末阶段的常见临床综合征。目前临床对其仍以利尿、强心、扩血管等基础治疗为主,但仅给予基础治疗疗效往往欠佳^[1]。重组人脑利钠肽是一种经重组 DNA 技术合成的生物制剂,能起到明显的扩血管、降血压、利尿利钠、降低心脏负荷等作用^[2]。大株红景天注射液是由大株红景天制成的中药制剂,其被证实能抑制血管炎性反应,增加冠脉血流量,改善心肌缺血缺氧状态,降低心脏负荷^[3]。本研究对充血性心力衰竭患者分别给予大株红景天注射液联合重组人脑利钠肽和单用重组人脑利钠肽进行治疗。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 10 月—2017 年 8 月在陕西中医药大学附属医院接受治疗的充血性心力衰竭患者 148 例为研究对象,所有患者均符合《临床诊疗指南:心血管分册》^[4]中充血性心力衰竭的诊断标准。其中男 86 例,女 62 例,年龄 45~80 岁,平均年龄(59.9±7.8)岁;病程 1~10 年,平均病程(5.2±2.5)年;原发冠心病 85 例,原发高血压心脏病 53 例,原发风湿性心脏病 10 例。

1.2 纳入标准

诊断符合《临床诊疗指南:心血管分册》中的标准;纽约心脏病学会心功能分级(NYHA)为 III~IV 级;存在诱发心衰的基础疾病,如冠心病、高血压心脏病等;左心室射血分数(LVEF)≤45%;心衰病史≥6 个月;年龄 40~80 岁;对该研究知情,并签署知情同意书。

1.3 排除标准

瓣膜性心脏病、先天性心脏病;3 级高血压,收缩压/舒张压≥180/110 mmHg(1 mmHg=133 Pa);电解质紊乱、酸碱失衡;急性心肌梗死或急性心肌梗死病史、不稳定性心绞痛、严重心律失常;

严重肝肾功能不全;合并甲状腺功能亢进等内分泌疾病;恶性肿瘤;精神异常,无法配合此次研究;对研究药物过敏。

1.4 药物

注射用重组人脑利钠肽由成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格 0.5 mg/500 U/瓶,产品批号 150812;大株红景天注射液由通化玉圣药业有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 150922。

1.5 分组和治疗方法

148 例患者随机分为对照组(74 例)和治疗组(74 例),其中对照组患者男 44 例,女 30 例;年龄 45~79 岁,平均年龄(59.2±7.7)岁;病程 1~9 年,平均病程(5.0±2.8)年;原发冠心病 42 例,原发高血压心脏病 28 例,原发风湿性心脏病 4 例。治疗组患者男 42 例,女 32 例;年龄 45~80 岁,平均年龄(60.5±7.2)岁;病程 1~10 年,平均病程(5.4±2.3)年;原发冠心病 43 例,原发高血压心脏病 25 例,原发风湿性心脏病 6 例。两组患者性别、年龄、病程、原发疾病等一般临床资料比较差异无统计学意义,存在可比性。

两组患者均给予强心、利尿、扩血管等基础治疗,并针对原发病给予针对性治疗。对照组静脉滴注注射用重组人脑利钠肽,首次静脉冲击 1.5 μg/kg,然后保持滴速 7.5 μg/(kg·min)。治疗组在对照组的基础上静脉滴注大株红景天注射液,10 mL 加入生理盐水 250 mL,1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.6 疗效评定^[5]

显效:呼吸困难、肺部湿啰音完全消失或改善明显,心功能改善 2 级及以上;有效:呼吸困难、肺部湿啰音较治疗前有改善,且心功能改善 1 级;无效:呼吸困难、肺部湿啰音以及心功能均无改善或出现加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.7 观察指标

1.7.1 超声心动图指标 治疗前后对两组患者进行超声心动图检查,检测指标包括收缩末期内径

(LVESD)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、心指数 (CI) 以及 LVEF。

1.7.2 血清标志物 分别于治疗前后抽取患者的空腹肘静脉血, 离心分离血清后, 低温保存待测。采用免疫放射法检测患者的血清内皮素-1 (ET-1) 水平, 采用酶联免疫法 (ELISA) 检测患者的血清 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。

1.7.3 6 min 步行距离 (6MWT) 比较两组治疗前后 6MWT。

1.8 不良反应

比较两组用药过程中不良反应情况。

1.9 统计学分析

对数据统计处理采用 SPSS 17.0 软件。计数资料采取 χ^2 检验, 计量资料采取 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 27 例, 有效 32 例,

无效 15 例, 总有效率为 79.73%; 治疗组患者显效 34 例, 有效 35 例, 无效 5 例, 总有效率为 93.24%, 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 两组超声心动图指标比较

治疗后, 两组 LVESD、LVEDD 均较治疗前显著降低, CI、LVEF 均比治疗前显著升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者超声心动图指标改善情况明显优于对照组, 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 ET-1、BNP、TNF- α 水平以及 6MWT 比较

治疗后, 两组患者血清 ET-1、NT-proBNP、TNF- α 水平明显降低, 6MWT 明显增加, 同组治疗前后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标志物水平和 6MWT 明显好于对照组, 治疗后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	74	27	32	15	79.73
治疗	74	34	35	5	93.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	LVESD/mm	LVEDD/mm	CI/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	LVEF/%
对照	74	治疗前	47.96 ± 3.05	62.84 ± 3.11	2.22 ± 0.39	37.24 ± 4.56
		治疗后	44.56 ± 2.82*	57.65 ± 2.52*	2.51 ± 0.32*	46.56 ± 5.22*
治疗	74	治疗前	48.22 ± 2.36	63.45 ± 2.85	2.19 ± 0.43	36.82 ± 3.95
		治疗后	38.76 ± 2.12* [▲]	52.35 ± 2.42* [▲]	2.92 ± 0.37* [▲]	55.23 ± 5.04* [▲]

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 两组血清 ET-1、BNP、TNF- α 水平和 6MWT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ET-1, BNP, TNF- α and 6MWT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	6MWT/m
对照	74	治疗前	588.72 ± 53.06	7 348.56 ± 157.43	104.59 ± 27.24	287.84 ± 50.83
		治疗后	377.55 ± 48.53*	3 905.02 ± 128.35*	88.67 ± 23.61*	310.24 ± 56.71*
治疗	74	治疗前	592.24 ± 44.98	7 353.67 ± 142.78	108.23 ± 24.05	283.45 ± 46.42
		治疗后	236.56 ± 28.46* [▲]	2 185.35 ± 113.59* [▲]	67.56 ± 18.17* [▲]	340.56 ± 53.56* [▲]

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 两组不良反应比较

两组患者治疗过程中均未出现严重不良反应,仅治疗组出现了 1 例轻度瘙痒,两组均能完成全部研究过程。

3 讨论

充血性心力衰竭的发病机制主要是心室重构,而神经-体液调节在该病的发生及发展过程中发挥着极为重要的作用,心衰严重程度和交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统的激活关系密切^[6]。因此,若能采取有效的治疗方法对上述过程进行抑制,有利于延缓病程进展,改善患者预后。

BNP 是由心室肌细胞分泌的多肽类激素,其水平高低和心脏容量负荷关系密切。重组人脑利钠肽是一种经重组 DNA 技术合成的生物制剂,与内源性 BNP 有着相同的序列,因此二者的生物学活性极为相似^[7]。重组人脑利钠肽可增加肾小球滤过率,促进钠的排泄,从而起到利尿、减轻心室后负荷的作用,其还可扩张平滑肌细胞,拮抗加压素与交感神经的保钠保水作用,减轻心室前负荷。研究表明,重组人脑利钠肽可有效缓解充血性心力衰竭患者的呼吸困难、肺部湿啰音等症状及体征,并使 LVEF 水平升高,减少循环容量与体循环阻力^[8]。张红霞等^[9]对超高龄老年难治性心力衰竭患者给予重组人脑利钠肽治疗后,患者的血清 BNP 水平比常规治疗方案降低更明显,且心功能各项指标改善更明显。NT-proBNP 是心室肌细胞合成 BNP 时生成的一种无生物活性物质,可反映出心脏容量与压力负荷。与 BNP 相比,NT-proBNP 半衰期长,滞留于血液中的时间较长,且浓度更为稳定,检测相对容易,故近年来成为心力衰竭诊断及预后评估的重要指标^[10]。当心力衰竭发生时,心室壁细胞会分泌出大量 NT-proBNP,且随着心衰程度的加重,血清 NT-proBNP 水平升高越明显,二者间呈现明显的正相关^[11]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 NT-proBNP 水平均有显著下降,提示重组人脑利钠肽在充血性心力衰竭的治疗中能有效降低血清 NT-proBNP 水平,从而有利于减轻心脏负荷,改善心室重构。

心力衰竭属中医“痰饮”、“心悸”、“喘证”等范畴,多是因阳气受损,心气不足,无法鼓动血脉,从而引起瘀血阻滞、痰饮内停。此外,在受到七情及脏腑内伤、饮食不节以及风寒湿热等内外因素的影响下,最终可诱发本病^[12]。心主血脉,心气足则

可推动血脉运行,若心阳气虚,则血行无力,而致血瘀。气虚、阳虚、水停、血瘀是该病的主要病机,病程日久即可损及阴,导致气阴两虚,故治宜温阳补气、滋阴养血、活血祛瘀。现代医学认为,充血性心力衰竭对于心脏结构与功能的影响是不可逆的,可导致心肌储备能力下降,减少心肌能量,自由基代谢生成增多,脂肪酸大量氧化,从而使代谢产物与 H^+ 增多,心功能因此恶化^[13]。故在治疗充血性心力衰竭时,增加心肌能量代谢,改善心肌血氧供应,有利于改善心衰患者的预后。因此,本研究选用了大株红景天注射液,该药物目前已被广泛应用于各类心衰患者中,并被证实是安全有效的。大株红景天注射液的主要成分包括红景天素、红景天苷、红景天任、红景天芬、多糖、酪醇,具有扶正固本、补气养血、活血祛瘀、清热润肺等功效^[14]。大株红景天注射液的药理作用主要是促进心脏血流动力学改善,减少心肌耗氧量,对受损的心肌细胞进行保护并增强其耐缺氧能力,扩张冠脉血管,降低心脏负荷,抗血小板聚集,抑制血栓形成等。研究证实,大株红景天注射液能起到有效的活血祛瘀的功效,并能显著改善心力衰竭,除此之外,其还可调节机体免疫力,抗肺组织纤维化,抑制肿瘤细胞生长作用^[15]。药理研究显示,大株红景天注射液能降低耗氧量,增加机体对于缺血缺氧的耐受性,且其可通过增加动脉氧压差,使氧的利用率增加,抗缺氧作用良好^[16]。

本研究中,两组患者治疗后血清 NT-proBNP 水平均有显著下降,但联合大株红景天注射液的治疗组患者血清 NT-proBNP 水平降低更为明显,表明大株红景天注射液能进一步降低充血性心力衰竭患者的血清 NT-proBNP 水平,从而更有利于改善患者预后。

ET-1 为多肽分子,能强烈收缩血管,易诱导炎症反应,引发心律失常,加重心肌缺血。研究表明 ET-1 可促进心肌细胞肥大,促使心脏成纤维细胞增殖,改变心肌及心室结构,诱发心室重塑,且其水平高低与 BNP 水平也呈显著正相关,可反映心衰严重程度,可作为心力衰竭病情及预后评估的重要指标^[17]。本研究结果显示,两组患者治疗后血清 ET-1 水平均较治疗前显著降低,但治疗组降低更明显。提示,大株红景天注射液能显著降低充血性心力衰竭患者的血清 ET-1 水平,其原因与大株红景天注射液具有的扩张冠脉血管,改善心脏血流动力学,降

低心脏负荷等作用密切相关。本研究通过对比两组患者治疗前后血清 TNF- α 水平发现, 两组治疗后血清 TNF- α 水平均有明显下降, 但治疗组下降更明显, 即大株红景天注射液能有效降低充血性心力衰竭患者体内的炎症反应, 炎症反应的缓解可对心脏起到有效的保护作用。另外, 本研究结果还显示, 在改善超声心动图指标和 6MWT 方面治疗组比对照组的效果更为突出。表明在重组人脑利钠肽治疗基础上联合大株红景天注射液治疗能显著改善充血性心力衰竭患者的心功能, 减轻心室重构。

综上所述, 大株红景天注射液联合重组人脑利钠肽治疗充血性心力衰竭疗效显著, 与单用重组人脑利钠肽相比, 联合用药组能显著缓解炎症反应, 改善心功能, 提高运动耐力, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] 余 赞, 胡阳琼. 慢性心力衰竭药物治疗进展 [J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(2): 192-193.
 [2] 赵鑫峰, 刘佳云, 张美兰. 冻干重组人脑利钠肽治疗充血性心力衰竭临床疗效分析 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43(24): 2922-2924.
 [3] 吕 静, 时秀华, 魏庆民, 等. 大株红景天注射液对肺栓塞心衰患者的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2138-2140.
 [4] 中华医学会临床诊疗指南: 心血管分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 5-10.
 [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 79.
 [6] 秘红英, 郎艳松, 常丽萍, 等. 慢性心力衰竭的中枢发

病机制 [J]. 医学综述, 2015, 21(4): 577-579.
 [7] 王小燕, 马富华. 重组人脑利钠肽治疗急性失代偿性心力衰竭的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(35): 4977-4979.
 [8] 熊 峰, 王海蓉, 赵明明, 等. 重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭对白细胞介素-6 水平的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2014, 35(1): 98-100.
 [9] 张红霞, 陈丽娟. 重组人脑利钠肽治疗老年患者急性心力衰竭的临床疗效 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(6): 648-651.
 [10] 史俊康. NT-proBNP 对心力衰竭的诊断价值及评价疗效的意义 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(4): 402-404.
 [11] 张 洁, 洪 舟, 李 荣, 等. NT-proBNP 在慢性充血性心力衰竭中的表达及与 NYHA 分级和 LVEF 的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(20): 3905-3907.
 [12] 贾新东. 益气化瘀利水法治疗慢性充血性心力衰竭(心血瘀阻证)的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(7): 1277-1279.
 [13] 吴 东, 刘永太, 陈嘉林. 慢性充血性心力衰竭 [J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10(2): 111.
 [14] 华翠娥, 王达理, 王 经, 等. 大株红景天注射液联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1643-1646.
 [15] 朱小丽, 苏国新. 大株红景天注射液的临床应用研究进展 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(12): 1909-1912.
 [16] 关 鑫. 红景天的临床功效与药理作用研究 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(32): 14, 18.
 [17] 谢瑞玉, 李 松. 心力衰竭患者内皮素 I 和脑钠肽的改变及相关性研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(7): 949-951.