

芪苈强心胶囊联合奥普利农治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究

苏楠

濮阳市安阳地区医院 急诊科, 河南 安阳 455000

摘要:目的 探讨芪苈强心胶囊联合奥普利农注射液治疗慢性充血性心力衰竭的临床效果。方法 选取2015年7月—2017年6月在濮阳市安阳地区医院就诊的慢性充血性心力衰竭患者148例,随机分为对照组(74例)与治疗组(74例)。对照组静脉滴注盐酸奥普利农注射液,首先以10 μg/kg滴注10 min,再以0.2 μg/kg静脉泵注250 min。治疗组在对照组基础上口服芪苈强心胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者连续治疗1周。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者心功能、脂联素(APN)、抗利尿激素(ADH)和氨基末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)水平以及6 min步行试验(6 MWT)变化。结果 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为82.43%和93.24%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者左心室收缩末期容积(LVESV)均明显降低,心输出量(CO)、心脏指数(CI)和左心室射血分数(LVEF)明显增加,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组LVESV、CO、CI和LVEF改善后水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清APN、ADH和NT-pro BNP水平均显著下降($P < 0.05$);且治疗组患者血清APN、ADH和NT-pro BNP水平降低的更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组患者6 MWT均比治疗前显著增加($P < 0.05$);且治疗组6 MWT大于对照组($P < 0.05$)。结论 芪苈强心胶囊联合奥普利农注射液治疗慢性充血性心力衰竭可显著提高患者的心功能,降低血清NT-pro BNP、APN和ADH水平,疗效确切。

关键词: 芪苈强心胶囊; 盐酸奥普利农注射液; 慢性充血性心力衰竭; 心功能; 抗利尿激素; 氨基末端脑钠肽前体; 6 min步行试验

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)01-0069-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.016

Clinical study on Qili Qiangxin Capsules combined with olprinone in treatment of chronic congestive heart failure

SU Nan

Department of Emergency, Puyang Anyang District Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of Qili Qiangxin Capsules combined with olprinone in treatment of chronic congestive heart failure. **Methods** Patients (148 cases) with chronic congestive heart failure in Puyang Anyang District Hospital from July 2015 to June 2017 were randomly divided into control (74 cases) and treatment (74 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Olprinone Hydrochloride Injection, firstly dripped at the speed of 10 μg/kg for 10 min, then intravenous pumped at the speed of 0.2 μg/kg for 250 min. Patients in the treatment group were *po* administered with Qili Qiangxin Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of cardiac function, APN, ADH and NT-pro BNP levels, and 6 MWT in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 82.43% and 93.24%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVESV levels in two groups were significantly decreased, but CO, CI and LVEF levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the LVESV, CO, CI and LVEF levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, APN, ADH and NT-pro BNP levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the APN, ADH and NT-pro BNP levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 6 MWT in two groups was significantly increased ($P < 0.05$). And the increase distance of 6 MWT in the treatment group was significantly longer than that in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2017-10-24

作者简介: 苏楠(1982—), 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合内科防治心血管疾病。Tel: 15039961728 E-mail: sunanght@163.com

Conclusion Qili Qiangxin Capsules combined with olprinone can significantly improve the cardiac function in treatment of chronic congestive heart failure, and reduce the serum NT-pro BNP, APN and ADH levels, which has exact curative effect.

Key words: Qili Qiangxin Capsules; Olprinone Hydrochloride Injection; chronic congestive heart failure; cardiac function; ADH; NT-pro BNP; 6 MWT

慢性充血性心力衰竭是由冠心病、高血压、退行性心瓣膜病等病因导致的以心功能下降、运动耐力降低、神经内分泌激活等为特征的一种临床综合征,具有反复发作、病死率高、预后差等特点,可严重影响患者的生存质量^[1]。目前临床对于慢性充血性心力衰竭仍以药物治疗为主^[2]。奥普利农属于新型磷酸二酯酶抑制剂,可起到扩血管以及增强心肌收缩力的作用,目前应用于急性心力衰竭的治疗^[3]。芪苈强心胶囊为中药复方制剂,具有活血通络、益气温阳、利水消肿等功效,在心力衰竭的治疗中能增强心肌收缩力,改善血流动力学和抑制心室重构^[4]。为进一步探讨这两种药物联合使用在慢性充血性心力衰竭患者中的价值,本研究选取濮阳市安阳地区医院收治的 148 例慢性充血性心力衰竭患者,分别给予了芪苈强心胶囊联合盐酸奥普利农注射液治疗以及单用盐酸奥普利农注射液治疗。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 7 月—2017 年 6 月在濮阳市安阳地区医院就诊的 148 例慢性充血性心力衰竭患者为研究对象,所有患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中的诊断标准^[5],其中男 88 例,女 60 例;年龄 40~85 岁,平均年龄(61.1±8.9)岁;病程 3~16 年,平均病程(5.79±2.33)年;心功能分级 II 级 56 例,III 级 65 例,IV 级 27 例;冠心病 66 例,高血压性心脏病 41 例,风湿性心脏病 14 例,扩张型心肌病 15 例,肺源性心脏病 12 例。

1.2 入选标准

符合慢性充血性心力衰竭的诊断标准,临床表现为纳差、水肿、呼吸困难、四肢无力等;美国纽约心脏病学会(NYHA)分级 II~IV 级;年龄 40~85 岁;左心室射血分数(LVEF)<40%;对此次研究知情,签订知情同意书。

1.3 排除标准

急性心力衰竭者;近 1 个月内有不稳定型心绞痛、急性心肌梗死;近 3 个月内有水源性休克、急性冠脉综合征发病史;合并未控制感染、恶性心律

失常;严重电解质紊乱、严重瓣膜病;严重肝肾功能障碍;自身免疫性疾病;严重呼吸系统疾病;精神障碍或痴呆;对研究药物过敏。

1.4 药物

盐酸奥普利农注射液由河北爱尔海泰制药有限公司生产,规格 5 mL:5 mg,产品批号 150119、160508;芪苈强心胶囊由石家庄以岭药业股份有限公司生产,规格 0.3 g/粒,产品批号 150528。

1.5 分组及治疗方法

随机将 148 例患者分为对照组(74 例)与治疗组(74 例),其中对照组男 45 例,女 29 例;年龄 40~83 岁,平均年龄(60.6±7.7)岁;病程 3~15 年,平均病程(5.75±2.48)年;心功能分级 II 级 30 例,III 级 32 例,IV 级 12 例;冠心病 35 例,高血压性心脏病 20 例,风湿性心脏病 6 例,扩张型心肌 8 例,肺源性心脏病 5 例。治疗组男 43 例,女 31 例;年龄 41~85 岁,平均年龄(61.7±8.2)岁;病程 3~16 年,平均病程(5.82±2.15)年;心功能分级 II 级 26 例,III 级 33 例,IV 级 15 例;冠心病 31 例,高血压性心脏病 21 例,风湿性心脏病 8 例,扩张型心肌病 7 例,肺源性心脏病 7 例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均接受利尿、强心、扩血管等常规治疗,治疗过程中依据患者的心率、血压、电解质、肝肾功能、不良反应等对治疗方案进行调整。对照组静脉滴注盐酸奥普利农注射液,先以 10 μg/kg 滴注 10 min,再以 0.2 μg/kg 静脉泵注 250 min。治疗组在对照组基础上口服芪苈强心胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组患者连续治疗 1 周。

1.6 疗效评定标准^[6]

显效:心功能提高 2 级或达到 I 级,咳嗽、肺部湿罗音、发绀、水肿等病理现象显著缓解;有效:心功能提高 1 级,病理现象有所缓解;无效:心功能分级、病理现象均无改善,或病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.7 观察指标

1.7.1 心功能 分别于治疗前后采取超声心动图测定两组患者的心功能指标,包括左心室收缩末期容积

(LVESV)、心输出量(CO)、心脏指数(CI)、LVEF。

1.7.2 6 min 步行试验(6MWT) 在平直的走廊中行走,统计6 min 患者的步行距离。

1.7.3 血清指标 空腹抽取静脉血,离心分离血清,低温保存待测。采取酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清氨基末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)、脂联素(APN),放免法检测血清抗利尿激素(ADH)水平。

1.8 不良反应

对两组用药过程中出现的不良反应进行统计。

1.9 统计学分析

采取SPSS 20.0软件对数据进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效26例,有效35例,无效13例,临床总有效率为82.43%;治疗组显效38例,有效31例,无效5例,临床总有效率为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 两组患者心功能比较

治疗后,两组患者LVESV均有明显降低,CO、CI和LVEF明显增加,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组LVESV、CO、CI和LVEF改善更明显,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APN、ADH、NT-pro BNP水平比较

治疗后,两组患者血清APN、ADH和NT-pro BNP水平均显著下降,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APN、ADH和NT-pro BNP水平降低的更显著,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6 MWT比较

治疗后,两组患者6 MWT均显著增加,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6 MWT大于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组患者临床疗效比较

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	26	35	13	82.43
治疗	74	38	31	5	93.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心功能比较 ($\bar{x} \pm s, n = 74$)

Table 2 Comparison on cardiac function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 74$)

组别	观察时间	LVESV/mL	CO/(L·min ⁻¹)	CI/(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	LVEF/%
对照	治疗前	65.12 ± 10.72	3.18 ± 0.28	1.81 ± 0.35	38.67 ± 8.63
	治疗后	56.38 ± 7.14*	4.57 ± 0.29*	2.68 ± 0.43*	49.71 ± 7.80*
治疗	治疗前	66.56 ± 12.35	3.12 ± 0.32	1.83 ± 0.47	37.35 ± 7.24
	治疗后	47.67 ± 8.25* [▲]	5.68 ± 0.36* [▲]	3.19 ± 0.42* [▲]	56.46 ± 9.12* [▲]

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 the treatment

表3 两组血清APN、ADH和NT-pro BNP比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum APN, ADH and NT-pro BNP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	APN/(mg·L ⁻¹)		ADH/(μg·L ⁻¹)		NT-pro BNP/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	74	14.08 ± 2.75	10.48 ± 2.32*	427.32 ± 40.22	387.60 ± 34.69*	1 868.68 ± 345.62	867.45 ± 55.34*
治疗	74	14.32 ± 2.47	7.65 ± 2.08* [▲]	430.67 ± 32.48	345.78 ± 28.15* [▲]	1 876.46 ± 365.77	685.78 ± 47.82* [▲]

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 4 两组 6 MWT 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on 6 MWT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	6 MWT/ m	
		治疗前	治疗后
对照	74	363.28±47.62	386.10±54.28*
治疗	74	358.67±42.14	435.25±50.56* [▲]

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

2.5 两组患者不良反应比较

治疗组用药过程中出现 2 例轻度疼痛, 对照组用药过程中出现 3 例轻度丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高, 均未做特殊处理自行消失。

3 讨论

慢性充血性心力衰竭是冠心病、高血压性心脏病等各类心脏疾病的终末期阶段, 同时也是导致心脏病患者死亡的常见原因。在慢性充血性心力衰竭的治疗上, 以往主要以改善心衰症状、纠正血流动力学为主, 但随着对该病致病机理的深入研究, 发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS 系统) 的过度兴奋与心衰的发生及发展密切相关。因此, 近年来, 临床对其治疗开始转向阻断神经内分泌激活以及改善心室重构上, 包括联合使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、利尿剂、 β 受体阻滞剂等治疗^[7]。西药在治疗慢性充血性心力衰竭时尽管能取得一定疗效, 但也存在明显的局限性。如肾功能不全、高血钾时不宜使用 ACEI 或 ARB; 严重缓慢性心律失常不宜使用 β 受体阻滞剂等。且长期使用西药治疗还易引起低血压、心脏传导阻滞、利尿剂抵抗、极度疲乏、低钾血症等一系列不良事件。

在心衰的治疗上, 正性肌力药是常规使用的药物之一, 该类药大致可分成两类, 即洋地黄类与非洋地黄类强心药。其中洋地黄类强心药是通过抑制心肌细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶从而起到抗心衰作用, 但洋地黄类强心药的治疗剂量接近于中毒剂量, 在发挥强心作用的同时, 可导致严重的药物毒副作用, 因此临床使用受到明显限制^[8]。基于此, 本研究选用非洋地黄类强心药。磷酸二酯酶抑制剂是非洋地黄类药物类型之一, 其可通过对心肌细胞钙离子浓度进行调节, 抑制心肌环磷酸腺苷 (cAMP) 特异性磷酸二酯酶同功酶 III (PDEIII) 活性, 从而使血管扩张, 增强心肌收缩力, 同时通过

增加血管平滑肌细胞内 cAMP 含量, 使蛋白激酶 (PK) 激活, 促进钙离子外流, 松弛血管平滑肌, 降低循环血管阻力, 减轻心脏负荷, 纠正心力衰竭。奥普力农为新 1 代 PDEIII 抑制剂, 与米力农相比在心衰的治疗上疗效更优, 等剂量下的心肌收缩力更强, 因此可减少由于大剂量使用该类药物时产生的风险^[9]。

慢性充血性心力衰竭属中医喘证、胸痹、水肿等范畴, 心气虚而血行无力, 经脉瘀阻, 血瘀、水停困阻于内^[10]。心脏的正常搏动离不开心气推动, 心主血脉, 心气亏虚, 无力推动血脉运行, 即可引起血瘀、水饮扰乱心神, 进而引发纳差、水肿、呼吸困难、四肢无力等心功能不全症状。故中医治疗慢性充血性心力衰竭应针对关键病因, 即气虚血瘀进行治疗, 治宜活血利水、益气温阳^[11]。因此, 本研究选用芪苈强心胶囊, 该药重用黄芪、附子、桂枝等益气温阳药物, 辅助使用红花、丹参等活血通络药物, 旨在温通脉络、补气活血, 从而阻断血气淤滞、脉络瘀阻, 改善心力衰竭症状^[12]。张霞等^[13]指出, 芪苈强心胶囊中多味中药合用可起到益气温阳、活血通络、利水消肿的作用, 该药可通过多途径、多环节、多靶点作用于 RAS 系统, 减轻由于氧自由基对心肌细胞产生的损害, 从而提高心肌细胞耐缺氧能力。研究表明, 芪苈强心胶囊能通过对神经内分泌系统的激活进行有效抑制, 从而降低血清 BNP、APN 水平, 稳定心脏结构, 提高心功能, 改善心室重构, 从而延缓病情进展^[14]。

本研究中, 治疗组临床总有效率为 93.24%, 显著高于对照组的 82.43%, 且治疗组 LVESV、CO、CI、LVEF 各项心功能指标改善效果均显著优于对照组。提示芪苈强心胶囊联合盐酸奥普力农注射液治疗能有效缓解慢性充血性心力衰竭的临床症状, 并促进心功能的显著改善。在心力衰竭早期, 交感肾上腺素能系统分泌可明显增加, 心脏前负荷加大, 从而使心排量与心脏做功增加, 而随着病情进展, 心室容量负荷进一步加大, 室壁张力增加, 从而引起心室重构, 在此过程中, NT-pro BNP、APN 分泌的增加可使交感神经肾上腺系统 (SNS)、RAS 系统活性被抑制, 从而起到改善心室重构的作用, 但心力衰竭发病及病情进展过程中, NT-pro BNP、APN 的降解也快^[15]。心衰时 ADH 的释放可明显增加, 从而导致水重吸收增多, 心脏前负荷加大, 造成心肌受损, 引起心室肌肥厚。本研究结果显示,

经过 1 周治疗后, 两组患者的血清 NT-pro BNP、APN 和 ADH 水平均显著降低, 但治疗组这 3 项血清指标降低更明显。即芪苈强心胶囊联合盐酸奥普力农注射液治疗慢性充血性心力衰竭能显著减轻心脏负荷, 改善心室重构。

综上所述, 芪苈强心胶囊联合盐酸奥普力农注射液治疗慢性充血性心力衰竭疗效显著, 该联合用药方案可使血清 NT-pro BNP、APN 和 ADH 水平显著降低, 有效减轻心室重构, 改善心功能, 值得临床推广应用。

参考文献

[1] 严俊峰, 龚开政. 慢性心力衰竭患者健康相关生存质量的研究进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2004, 19(11): 871-873.

[2] 周忠泉, 彭水先, 陈锦明, 等. 充血性心力衰竭药物治疗作用机制和研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2010, 8(6): 463-465.

[3] 刘钰龙, 张 昕, 李爱华, 等. 盐酸奥普力农注射液治疗充血性心力衰竭的临床效果 [J]. 中国医药, 2015, 10(9): 1271-1274.

[4] 张富赓, 张 瑜, 傅家良, 等. 芪苈强心胶囊治疗心力衰竭的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 255-259.

[5] 中华医学会心血管病学分会. 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.

[6] 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.

[7] 王辉波, 杨 俊, 彭 娟. 心力衰竭治疗最新研究进展 [J]. 中国老年学, 2015, 35(17): 5042-5043.

[8] 车在前. 心血管系统常用药物不良反应的防治 [J]. 中国临床医生杂志, 2008, 36(3): 12-18.

[9] 包娜仁, 唐 冰, 王俊科. 磷酸二酯酶III抑制剂—奥普力农的研究新进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(9): 657-662.

[10] 李 伟. 慢性充血性心力衰竭的中医研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(4): 219-220.

[11] 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.

[12] 刘 宁, 刘 昊, 王志军, 等. 芪苈强心胶囊对充血性心力衰竭患者血清脂联素和脑钠肽的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(11): 185-187.

[13] 张 霞, 马蕊香, 赵艳梅, 等. 芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心衰的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(10): 1212-1216.

[14] 汪菁峰, 周京敏, 葛均波. 芪苈强心胶囊治疗心力衰竭机制的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 17-19.

[15] 宋浩明, 沈玉芹, 张小宇. 慢性心力衰竭患者血清脂联素与脑钠肽、白细胞介素-6、C 反应蛋白的水平及其关系 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(15): 2464-2466.