

## 托拉塞米联合左卡尼汀治疗慢性心力衰竭急性加重期的临床研究

王 垒, 刘 慧, 李 允, 常晓杰, 胡永寸

濮阳市安阳地区医院 心内科, 河南 安阳 455000

**摘要:** **目的** 探讨托拉塞米联合左卡尼汀治疗慢性心力衰竭急性加重期的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2017年1月在濮阳市安阳地区医院住院治疗的慢性心力衰竭急性加重患者96例,随机分为对照组和治疗组,每组各48例。对照组静脉滴注左卡尼汀注射液,2.0 g/次加至生理盐水或5%葡萄糖注射液配成100 mL溶液,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注托拉塞米注射液,20 mg/次。两组均连续治疗1周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后血浆B型利钠肽原(NT-proBNP)、肾素(PRA)、血管紧张素II(Ang II)、醛固酮(ALD)及心室肥厚程度。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为72.9%、91.7%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者血浆NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD、舒张末期左心室内径(LVEDD)、舒张末期左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔舒张末期厚度(IVST)、明尼苏达心衰生活质量量表(MLWHF)评分均显著下降,6 min步行距离显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD、LVEDD、LVPWT、IVST、MLWHF水平显著低于对照组,6 min步行距离高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 托拉塞米联合左卡尼汀治疗慢性心力衰竭临床疗效确切,可明显降低血浆NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD水平,改善心室重塑,提高患者活动能力和生活质量,具有一定的临床应用推广价值。

**关键词:** 托拉塞米注射液;左卡尼汀注射液;慢性心力衰竭;急性加重期;血浆B型利钠肽原;肾素;血管紧张素II;醛固酮;舒张末期左心室内径;舒张末期左心室后壁厚度;室间隔舒张末期厚度;明尼苏达心衰生活质量量表评分

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)01-0079-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.018

## Clinical study on torsemide combined with levocarnitine in treatment of acute exacerbation of chronic heart failure

WANG Lei, LIU Hui, LI Yun, CHANG Xiao-jie, HU Yong-cun

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

**Abstract:** **Objective** To investigate the therapeutic effect of torsemide combined with levocarnitine in treatment of acute exacerbation of chronic heart failure. **Methods** Patients (96 cases) with acute exacerbation of chronic heart failure in Puyang Anyang District Hospital from March 2015 to January 2017 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Levocarnitine Injection, 2.0 g/time added into normal saline or 5% glucose injection 100 mL, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Torsemide Injection on the basis of the control group, 20 mg/time. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of NT-proBNP, PRA, Ang II, ALD, and ventricular hypertrophy degree in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 72.9% and 91.7%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, NT-proBNP, PRA, Ang II, ALD, LVEDD, LVPWT, IVST, MLWHF score in two groups were decreased, but 6 min walking distance in two groups were increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, NT-proBNP, PRA, Ang II, ALD, LVEDD, LVPWT, IVST, MLWHF score in treatment group were lower than those in the control group, but 6 min walking distance was higher than that in the treatment group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Torsemide combined with levocarnitine has clinical efficacy in treatment of acute exacerbation of chronic heart failure, and can obviously decrease the plasma NT-proBNP, PRA, Ang II, ALD levels, also can improve the ventricular

收稿日期: 2017-09-24

作者简介: 王 垒, 副主任医师, 研究方向是心内科临床。Tel: (0371)66594012 E-mail: wangleihhg@163.com

remodeling, and improve the activity and life quality, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Torsemide Injection; Levocarnitine Injection; chronic heart failure; acute exacerbation; NT-proBNP; PRA; Ang II; ALD; LVEDD; LVPWT; IVST; MLWHF score

慢性心力衰竭是由于心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症等多种原因引起心肌结构和功能改变,发展至终末期心功能失代偿,最终导致心室充盈或射血能力受损的一种复杂性临床综合征<sup>[1-2]</sup>。慢性心力衰竭由于心输出量下降导致全身组织器官灌注减少,临床上常表现为呼吸困难、水肿、乏力和活动能力受限,预后较差,据报道在我国慢性心力衰竭病死率占有所有心血管疾病的 40%<sup>[3]</sup>。以往治疗慢性心力衰竭使用的利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、正性肌力药物虽然明显延长了患者的生存时间,但也存在着副作用明显、长期疗效有限等缺点<sup>[4-5]</sup>。托拉塞米是一种新型长效袪利尿剂,具有利尿作用强和电解质紊乱发生率低的特点<sup>[6]</sup>。左卡尼汀是人体能量代谢的必需物质,可促进心肌细胞氧化,减少有毒代谢产物在心肌细胞内蓄积,减轻心肌损伤<sup>[7]</sup>。本研究使用托拉塞米联合左卡尼汀治疗慢性心力衰竭急性加重期取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2017 年 1 月在濮阳市安阳地区医院住院治疗的慢性心力衰竭急性加重患者 96 例作为研究对象。男 68 例,女 28 例;平均年龄( $61.85 \pm 13.99$ )岁;平均病程( $5.52 \pm 2.07$ )年。

纳入标准:年龄 18~80 岁,男女不限,了解并自愿签署知情同意书;经检查证实,符合 2014 年中华医学会心血管分会推荐的《中国慢性心力衰竭指南》标准<sup>[8]</sup>,心衰病史 1 个月以上且存在呼吸困难、浮肿、肝大或肺部啰音加重、胸部 X 线提示肺瘀血或肺水肿等心衰恶化临床表现;心功能等级符合美国纽约心脏协会(NYHA)分级 III~IV 级者。

排除标准:孕妇、哺乳期妇女、可能妊娠妇女;由于高血压急症、多种脏器功能衰竭导致的急性心力衰竭患者;患有肺源性心脏病、梗阻性心肌病、缩窄性心包炎、严重感染、全身免疫性疾病、肿瘤者;对治疗用药物过敏者;意识障碍或患有精神类疾病者。

### 1.2 药品

托拉塞米注射液由南京优科制药有限公司生产,

规格 2 mL:20 mg,产品批号 20150108;左卡尼汀注射液由希腊 Demo S.A. Pharmaceutical Industry 公司生产,规格 5 mL:1 g,产品批号 150109、150805。

### 1.3 分组和治疗方法

将 96 例患者随机分为对照组和治疗组,每组各 48 例。其中,对照组男 35 例,女 13 例;平均年龄( $62.90 \pm 13.81$ )岁;平均病程( $5.61 \pm 2.22$ )年。治疗组男 33 例,女 15 例;平均年龄( $60.34 \pm 14.22$ )岁;平均病程( $5.45 \pm 1.93$ )年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者给予常规治疗,在此基础上,对照组静脉滴注左卡尼汀注射液,2.0 g/次加至生理盐水或 5%葡萄糖注射液配成 100 mL 溶液,2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注托拉塞米注射液,20 mg/次。两组均连续治疗 1 周。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[9]</sup>

显效:症状缓解,治疗后患者心功能较治疗前改善至少 2 个等级或达到心功能 I 级;有效:症状减轻,治疗后患者心功能较治疗前改善至少 1 个等级或未达到心功能 I 级;无效:症状无缓解或加重,心功能分级无改善或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

治疗前后分别抽取静脉血 5 mL,置于抗凝管中,4℃离心(3 000 r/min)5 min 后取上层血浆,保存于-80℃备用。采用丹麦雷度米特公司 AQT90 FLEX 型快速免疫分析仪检测血浆血浆 B 型利钠肽原(NT-proBNP),采用上海酶联生物科技有限公司的 ELISA 试剂盒检测血浆肾素(PRA)、血管紧张素 II(Ang II)、醛固酮(ALD)水平。

治疗前后采用荷兰飞利浦公司 EPIQ7 型彩色超声多普勒仪检测舒张末期左室内径(LVEDD)、舒张末期左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔舒张末期厚度(IVST)等心室肥厚指标。

治疗前后,观察并记录患者 6 min 步行距离和明尼苏达心衰生活质量量表(MLWHF)评分。明尼苏达心衰生活质量问卷由 21 道问题组成,用以评估最近一个月内心衰对患者生活的影响程度,每个问题选项包括 0 分~5 分共 6 个选项,最终计算总

得分, 分数越高表示心衰对患者生活影响越大<sup>[10]</sup>。

## 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无恶心、电解质紊乱等不良反应发生。

## 1.7 统计学处理

使用 SPSS 16.0 软件对所得数据进行统计分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较用  $t$  检验, (方差不齐用校正  $t$  检验, 非正态分布用秩和检验), 计数资料用率表示, 两组之间比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 8 例, 有效 27 例, 无效 13 例, 总有效率为 72.9%; 治疗组显效 13 例, 有效 31 例, 无效 4 例, 总有效率为 91.7%, 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 NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD 水平比较

治疗后, 两组患者血浆 NT-proBNP、PRA、Ang

II 和 ALD 水平均显著下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 NT-proBNP、PRA、Ang II 和 ALD 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组左心室肥厚程度比较

治疗后, 两组患者 LVEDD、LVPWT、IVST 水平明显下降 ( $P < 0.05$ ), 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后治疗组 LVEDD、LVPWT、IVST 均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组 6 min 步行距离和 MLWHF 评分比较

治疗后, 两组患者 6 min 步行距离均较治疗前显著升高, MLWHF 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组 6 min 步行距离高于对照组, MLWHF 评分低于对照组, 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 | 有效率/% |
|----|-----|------|------|------|-------|
| 对照 | 48  | 8    | 27   | 13   | 72.9  |
| 治疗 | 48  | 13   | 31   | 4    | 91.7* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NT-proBNP, PRA, Ang II, ALD level between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | NT-proBNP/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | PRA/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | Ang II/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | ALD/(pg·mL <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 对照 | 48  | 治疗前  | 663.50 ± 75.22                   | 2.26 ± 0.65                | 185.25 ± 35.42                | 236.81 ± 38.45             |
|    |     | 治疗后  | 520.34 ± 76.75*                  | 1.85 ± 0.54*               | 161.68 ± 28.41*               | 193.62 ± 36.74*            |
| 治疗 | 48  | 治疗前  | 674.26 ± 63.81                   | 2.21 ± 0.81                | 183.49 ± 41.36                | 231.45 ± 35.91             |
|    |     | 治疗后  | 421.53 ± 85.14*▲                 | 1.63 ± 0.41*▲              | 135.74 ± 25.57*▲              | 172.34 ± 28.93*▲           |

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 两组左心室肥厚程度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on left ventricular hypertrophy between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | LVEDD/mm     |                | LVPWT/mm     |                | IVST/mm      |                |
|----|-----|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|    |     | 治疗前          | 治疗后            | 治疗前          | 治疗后            | 治疗前          | 治疗后            |
| 对照 | 48  | 61.39 ± 5.53 | 55.72 ± 4.24*  | 14.01 ± 2.13 | 12.56 ± 1.82*  | 13.84 ± 1.81 | 11.72 ± 1.56*  |
| 治疗 | 48  | 59.77 ± 5.10 | 49.11 ± 4.82*▲ | 13.87 ± 1.91 | 10.61 ± 1.25*▲ | 13.95 ± 1.75 | 10.30 ± 1.19*▲ |

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 min步行距离和MLWHF评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on 6MWT and MLWHF score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 6 min 步行距离/m |            | MLWHF 评分      |                |
|----|-----|--------------|------------|---------------|----------------|
|    |     | 治疗前          | 治疗后        | 治疗前           | 治疗后            |
| 对照 | 48  | 211 ± 65     | 283 ± 76*  | 61.38 ± 9.25  | 51.85 ± 8.31*  |
| 治疗 | 48  | 203 ± 73     | 345 ± 84*▲ | 62.44 ± 10.09 | 44.39 ± 7.54*▲ |

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

治疗过程中主要不良反应为电解质紊乱包括低钠、低氯、口渴等,也有少数患者发生一过性的恶心,有两例患者有感冒样症状。治疗组不良反应6例,不良反应发生率为12.5%,对照组不良反应4例,不良反应发生率为8.3%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

## 3 讨论

随着我国进入人口老龄化社会,同时伴随着高血压、糖尿病、肥胖等心血管疾病高危因素暴露率的持续上升,我国慢性心力衰竭的发病率正逐渐升高,据最新公布的《中国心血管病2014》结果显示,在我国普通人群中慢性心力衰竭的患病率约为0.9%<sup>[11]</sup>。

在19世纪中叶,慢性心力衰竭的治疗以增强心肌收缩力、减轻心脏负荷为原则,以改善患者血流动力学异常和临床症状为目标,多应用利尿剂、正性肌力药物及扩血管药物。然而循证医学研究表明,这些治疗措施并不能很好地改善患者远期生存率,某些措施甚至会提高死亡风险。进入到20世纪80年代到本世纪初,随着对交感神经、肾素-血管紧张素-醛固酮系统研究的加深,人们逐渐认识到其在心力衰竭发生、发展过程中的重要作用,并将治疗重点从稳定血流动力学转向改善神经激素异常分泌、阻止心室重构上来。这期间应用的 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素II受体阻滞剂/血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂明显延缓了心力衰竭的发展,改善了预后,大大降低了患者的住院率和死亡率。近年来,有研究提出的“心肌代谢重构理论”越来越受到关注<sup>[12]</sup>。该理论认为心力衰竭是一种慢性代谢异常性疾病,心肌细胞缺血、缺氧或糖、脂代谢失衡引起线粒体损伤,进而引起心肌细胞结构和功能受损,最终导致心力衰竭的发生发展。

托拉塞米是一种新型的袢利尿剂,抗心力衰竭的机制除了快速利尿,降低心脏前负荷外,还通过

增加血浆前列腺素 $E_2$  ( $PGE_2$ )、前列环素 ( $PGI_2$ ) 浓度,拮抗血栓素 $A_2$  ( $TXA_2$ )、 $TXB_2$  缩血管效应,扩张血管,降低心脏后负荷以及拮抗醛固酮与其受体结合发挥作用<sup>[13-14]</sup>。有文献报道,与传统利尿剂呋塞米相比,托拉塞米拥有更高的生物利用度,利尿作用强而持久,改善患者LVEF、BNP效果更好,且排钾离子作用较弱,对电解质平衡影响较小,具有更好的安全性<sup>[15]</sup>。左卡尼汀是脂肪酸代谢的必需因子,研究表明,在心力衰竭患者心肌组织和血浆中左卡尼汀水平明显低于正常人,且下降水平与心力衰竭严重程度呈正相关<sup>[16]</sup>。补充外源性的左卡尼汀可以使心肌细胞内蓄积的脂酰辅酶A进入线粒体,减轻对细胞内多重代谢酶活性的抑制和细胞膜的破坏,促进氧化磷酸化顺利进行,从而保证心肌收缩所需ATP的供应。

慢性充血性心力衰竭由于心排出量减少,肾血流量减少,加上低钠摄入,导致血浆PRA释放,激活肾素-血管紧张素系统,引起循环系统Ang II水平和活性升高,Ang II促进ALD的合成,而ALD促进远端小管钠的重吸收,进一步加重水钠潴留。NT-proBNP是对心功能敏感且特异的标志物,主要由心肌壁受压后由心室释放,血中的浓度与心力衰竭的严重程度呈正相关,可有效评价心力衰竭的严重程度和患者的预后。本研究在常规基础治疗的基础上使用托拉塞米联合左卡尼汀治疗慢性心力衰竭急性加重期患者,取得了满意的效果,总体有效率达91.7%,显著降低血浆NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD水平和LVEDD、LVPWT、IVST,明显减少神经激素异常分泌,逆转心室重构,增强心脏功能,改善患者预后。6 min步行距离、MLWHF评分结果还表明,该治疗方法可明显提高治疗组患者活动能力和生活质量。此外,托拉塞米与左卡尼汀联用组疗效优于单用左卡尼汀组,但未见不良反应增多,显示出良好的安全性。

综上所述,托拉塞米联合左卡尼汀治疗慢性心

力衰竭疗效确切,可明显降低 NT-proBNP、PRA、Ang II、ALD 水平,改善心室重塑,提高患者活动能力和生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Lee S, Riegel B. State of the science in heart failure symptom perception research: an Integrative review [J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2017, Doi: 10.1097/JCN.0000000000000445.
- [2] 王翔,易省阳.慢性心力衰竭诊断及治疗新进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(1):10-12.
- [3] 陈燕,吕蓉,季诗明,孙路路,梁涛.慢性心力衰竭患者预后影响因素的调查分析[J].中华护理杂志,2012,47(6):528-530.
- [4] 王昆,朱天刚,于超,等.老年慢性心力衰竭的临床特点及药物治疗回顾性分析[J].中国药理学杂志,2015,50(10):901-904.
- [5] 张骞,刘小慧,董建增.慢性心力衰竭药物治疗进展[J].中国实用内科杂志,2016,36(4):272-276.
- [6] 黄勇.新型袪利尿剂托拉塞米治疗心衰进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(1):9-10.
- [7] Wong A P, Niedzwiecki A, Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2016, 6(3): 81-92.
- [8] 杨杰孚.2014年中国慢性心力衰竭诊断和治疗指南亮点[J].中华心脏与心律电子杂志,2014,2(3):20.
- [9] 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.
- [10] 龚开政,张振刚,张昕,等.明尼苏达州心力衰竭生活质量问卷与36条简明健康状况调查表对慢性心力衰竭患者生活质量的评估作用[J].中国组织工程研究,2005,9(28):29-31.
- [11] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2014》概要[J].中国循环杂志,2015(7):617-622.
- [12] Moro C, Berlan M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20(1): 41-49.
- [13] 崔振川,王宏斌.托拉塞米和丹参酮Ⅱ<sub>A</sub> 磺酸钠治疗慢性充血性心力衰竭的疗效比较[J].现代药物与临床,2016,31(12):1909-1912.
- [14] 胡玲玲,任江华.托伐普坦与托拉塞米治疗慢性心衰急性发作的疗效比较[J].西南国防医药,2017,27(4):338-340.
- [15] 杜金勇,王功勋.托拉塞米序贯治疗对冠心病致慢性心衰心功能的影响[J].现代临床医学,2016,42(1):31-33.
- [16] 唐瑞康.左卡尼汀治疗心血管疾病的临床应用[J].当代医学,2012,18(18):22-24.