

银杏叶片联合法舒地尔治疗冠心病慢性心力衰竭的临床研究

徐学超¹, 彭志英²

1. 凉山彝族自治州第一人民医院 药剂科, 四川 西昌 615000

2. 凉山彝族自治州第一人民医院 心血管内科, 四川 西昌 615000

摘要:目的 探讨银杏叶片联合盐酸法舒地尔注射液治疗冠心病慢性心力衰竭的临床疗效。方法 选取2016年6月—2017年9月凉山彝族自治州第一人民医院收治的冠心病合并慢性心力衰竭患者98例为研究对象,患者随机被分为对照组和治疗组,每组各49例。对照组静脉滴注盐酸法舒地尔注射液,30 mg加入到5%葡萄糖溶液100 mL中,2次/d,10 d为1个疗程,每个月治疗1个疗程。治疗组在对照组基础上口服银杏叶片,1片/次,3次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的6 min步行距离、心功能分级、超声心动图指标、血清生化指标。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为77.6%、91.8%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组6 min步行距离均明显增加,心功能分级均明显改善,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,两组左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室收缩末期径(LVESD)均显著降低,左室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)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,两组血清脑钠肽(BNP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);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 银杏叶片联合盐酸法舒地尔注射液治疗冠心病慢性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善患者的心功能,降低炎症指标,提高运动能力,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏叶片; 盐酸法舒地尔注射液; 冠心病慢性心力衰竭; 6 min步行距离; 心功能分级; 超声心动图指标; 生化指标; 脑钠肽

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)04-0772-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.012

Clinical study on Yinxingye Tablets combined with fasudil in treatment of chronic heart failure of coronary heart disease

XU Xue-chao¹, PENG Zhi-ying²

1. Department of Pharmacy, First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China

2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Yinxingye Tablets combined with Fasudil Hydrochloride Injection in treatment of chronic heart failure of coronary heart disease. **Methods** Patients (92 cases) with chronic heart failure of coronary heart disease in the First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture from June 2016 to September 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 49 cases. Patients in the control group were iv administered with Fasudil Hydrochloride Injection, 30 mg added into 5% glucose solution 100 mL, twice daily, 10 d/course, 1 course/month. Patients in the treatment group were *po* administered with Yinxingye Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and 6 min walking distance, cardiac function classification, echocardiographic indexes, and serum biochemical indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 77.6% and 91.8%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the 6 min walking distance ($P < 0.05$) in two groups were significantly increased, and

收稿日期: 2017-10-31

作者简介: 徐学超,男,从事医院药学研究。Tel: 18981561893 E-mail: wuyaoliqiyue@qq.com

cardiac function classifications in two groups were significantly improved, 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, LVEDD and LVESD in two groups were significantly decreased, but LVEF and SV 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 BNP, IL-6, and TNF- α 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** Yinxingye Tablets combined with Fasudil Hydrochloride Injection has clinical curative effect in treatment of chronic heart failure of coronary heart disease, can improve the heart function, decrease the inflammatory index, and improve exercise ability, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Yinxingye Tablets; Fasudil Hydrochloride Injection; chronic heart failure of coronary heart disease; 6 min walking distance; cardiac function classification; echocardiographic index; serum biochemical index; BNP

冠心病是导致心力衰竭的常见病因之一,慢性心力衰竭会对患者的心肌造成严重损伤,使心肌组织结构异常,心功能减弱,患者的临床症状表现为呼吸困难、乏力、体液潴留等,对患者的生活和健康带来极大的影响^[1]。法舒地尔是一种 Rho 激酶抑制剂,可降低血清炎症因子水平,治疗慢性心力衰竭的疗效确切^[2]。银杏叶片可改善慢性心力衰竭患者左室收缩、舒张功能^[3]。因此本研究选取 2016 年 6 月—2017 年 9 月凉山彝族自治州第一人民医院收治的 98 例冠心病慢性心力衰竭患者,采用银杏叶片联合盐酸法舒地尔注射液治疗,取得了满意的效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2017 年 9 月凉山彝族自治州第一人民医院收治的冠心病合并慢性心力衰竭患者 98 例为研究对象。男 53 例,女 45 例;年龄 48~72 岁,平均 (62.1 ± 7.2) 岁;病程 3.1~12 年,平均 (5.4 ± 1.0) 年;心功能分级:II 级 26 例,III 级 53 例,IV 级 19 例。本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:所有患者均符合国际心脏病学会制定的冠心病诊断标准^[4]、2007 年中华医学会心血管病学分会制定的《慢性心力衰竭诊断治疗指南》诊断标准^[5];根据美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级均为 II~IV;患者或家属均签订知情同意书。

排除标准:心肌梗死引发的心力衰竭;瓣膜性心脏病;严重低血压;II~III 度房室传导阻滞;严重心动过缓;严重肝、肾等功能异常;阻塞性肺疾病;对研究药物过敏;精神疾病。

1.2 分组和治疗方法

患者随机被分为对照组和治疗组,每组各 49

例。其中对照组男 26 例,女 23 例;年龄 49~71 岁,平均 (61.8 ± 6.9) 岁;病程 3.3~11 年,平均 (5.6 ± 0.9) 年;心功能分级:II 级 12 例,III 级 27 例,IV 级 10 例。治疗组男 27 例,女 22 例;年龄 48~72 岁,平均 (62.4 ± 7.5) 岁;病程 3.1~12 年,平均 (5.3 ± 1.1) 年;心功能分级:II 级 14 例,III 级 26 例,IV 级 9 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均进行基础治疗,包括低盐饮食、利尿剂、血管扩张剂、 β 受体阻滞剂、硝酸酯等治疗。对照组静脉滴注盐酸法舒地尔注射液(四川美大康佳乐药业有限公司生产,规格 2 mL:30 mg,产品批号 15052971),30 mg 加入到 5%葡萄糖溶液 100 mL 中,2 次/d,10 d 为 1 个疗程,每个月治疗 1 个疗程。治疗组在对照组基础上口服银杏叶片(扬子江药业集团有限公司生产,规格每片含总黄酮醇苷 19.2 mg,萜类内酯 4.8 mg,产品批号 16030722),1 片/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

显效:患者的临床症状有显著好转,NYHA 心功能改善 2 级以上;有效:患者的临床症状有所好转,NYHA 心功能改善 1 级;无效:患者的临床症状和 NYHA 心功能无任何好转,甚至恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 心功能分级 采用 NYHA 分级标准评价两组患者心功能^[7]。I 级为体力活动不受限,日常活动不会引起心脏功能不全;II 级:也称心力衰竭 I 度,体力活动轻度受限,一般活动会引起心悸、乏力、呼吸困难等;III 级:也称心力衰竭 II 度,体力

活动受限明显,轻度活动可引起心悸、乏力、呼吸困难等;IV级,也称心力衰竭III度,体力活动严重受限,患者无法进行任何活动,在休息时也会出现各种症状。

1.4.2 6 min 步行距离^[8] 在地面平直的30 m直走廊,在两端准备椅子,供患者休息。尽可能地鼓励患者往返行走,若患者中途有不适症状,可适当靠墙休息,6 min结束后标记停止地点,测量6 min最大步行距离。

1.4.3 超声心动图指标 使用西门子 Sequoia 512 彩色多普勒超声诊断仪测量两组患者左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)。

1.4.4 血清生化指标 脑钠肽(BNP)水平采用荧光免疫法检测,使用美国 Biosite 公司 Triage Meter Plus 诊断仪及配套试剂进行检测;白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购自上海吉泰依科赛生物科技有限公司。

1.5 不良反应观察

观察治疗过程中两组患者不良反应发生情况,包括头痛、面色潮红、低血压、心动过速等。

1.6 统计学分析

研究结果数据的统计学分析和处理应用 SPSS 19.0 软件,用 t 检验方法对计量资料进行检验;用

χ^2 检验方法对计数资料进行检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效19例,有效19例,总有效率为77.6%;治疗组显效27例,有效18例,总有效率为91.8%,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6 min 步行距离和心功能分级比较

治疗后,两组6 min 步行距离均明显增加,心功能分级均明显改善,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2。

2.3 两组超声心动图指标比较

治疗后,两组LVEDD、LVESD均显著降低,LVEF、SV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3。

2.4 两组血清生化指标比较

治疗后,两组血清BNP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);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	49	19	19	11	77.6
治疗	49	27	18	4	91.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组6 min 步行距离和心功能分级比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 2 Comparison on 6 min walking distance and cardiac function classification between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	6 min 步行距离/m	心功能分级			
			I /例	II /例	III /例	IV /例
对照	治疗前	280.2 ± 55.9	0	12	27	10
	治疗后	314.6 ± 64.7*	20*	16*	9*	4*
治疗	治疗前	281.5 ± 58.4	0	14	26	9
	治疗后	351.9 ± 69.3* [▲]	28* [▲]	15*	4* [▲]	2* [▲]

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 两组超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)Table 3 Comparison on echocardiographic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVEF/%	SV/mL
对照	治疗前	45.1±4.3	52.1±5.4	48.1±5.6	39.9±4.3
	治疗后	41.8±2.9*	50.4±3.5*	51.3±5.5*	47.8±5.2*
治疗	治疗前	44.7±4.2	52.6±5.3	47.7±5.3	39.4±4.6
	治疗后	34.2±2.8*▲	47.2±3.6*▲	56.9±6.1*▲	57.1±5.9*▲

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 两组血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)Table 4 Comparison on serum biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	BNP/(ng·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	390.7±45.9	317.5±34.9	271.9±19.4
	治疗后	285.1±28.8*	251.8±23.6*	178.3±17.9*
治疗	治疗前	392.6±46.2	314.7±35.2	273.5±21.6
	治疗后	247.3±27.5*▲	208.5±21.4*▲	102.5±13.7*▲

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

在治疗过程中, 对照组发生头痛3例, 面色潮红3例, 低血压2例, 心动过速2例, 不良反应发生率为20.4%; 治疗组发生头痛1例, 面色潮红1例, 心动过速1例, 不良反应发生率为6.1%。两组患者不良反应发生率比较差异具统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

法舒地尔是一种小分子 Rho 激酶抑制剂, 其主要作用机制是通过抑制 RhoA/Rho 激酶的表达, 对多种因素引起的血管收缩产生拮抗作用, 从而扩张血管, 改善心功能^[9]。当发生冠心病慢性心力衰竭时, 心功能异常导致心肌细胞中 RhoA/Rho 激酶显著上升。法舒地尔通过抑制 Rho 激酶, 增加肌球蛋白轻链磷酸酶的活性, 扩张冠状动脉, 阻止心肌重构, 使冠心病心力衰竭的病理过程发生逆转, 达到治疗的目的。

银杏叶片的主要有效成分是银杏总黄酮和银杏内酯, 具有活血、化瘀、通络的功效, 临床上常用于治疗冠心病、动脉硬化等心脑血管疾病^[10]。其作用机制为通过提高供氧能力, 减少心肌耗氧, 提高血清一氧化氮 (NO) 水平, 清除氧自由基, 调节血管舒张能力, 改善心室的收缩和舒张功能^[10]。还对血小板产生拮抗作用, 抑制血小板聚集, 降低血液黏度, 从而改善血管内皮功能, 促进血液循环, 防

止血栓形成, 缓解缺血引起的心脑细胞损伤。

本研究结果表明, 治疗组的总有效率 (91.8%) 显著高于对照组 (77.6%) ($P < 0.05$)。治疗组的心功能指标 (LVEDD、LVESD、LVEF、SV) 和心功能分级显著优于对照组 ($P < 0.05$)。说明银杏叶片联合法舒地尔可以通过不同的作用机制产生协同效果, 加强了药效, 可以较好地逆转心力衰竭发展过程中的心室重塑作用, 缓解心衰的临床症状; 治疗组 6 min 步行实验最大距离也表明患者的运动能力得到提高。

炎症反应参与慢性心力衰竭的整个发生、发展过程, 当发生慢性心力衰竭时, 神经内分泌被过度激活, 刺激炎症反应、氧化应激反应, 三者形成网络共同作用参与慢性心力衰竭的发生、发展。心肌缺血缺氧时, IL-6 与其受体结合, 会导致心肌细胞肥大和心肌缺血再灌注, 会推动心肌重建; IL-6 还可促进心肌细胞分泌 NO, 对心脏乳头肌收缩功能产生抑制作用, 从而产生负性肌力作用^[11]; 心衰患者血清 IL-6 水平与心功能分级呈正相关。TNF-α 主要由单核巨噬细胞分泌, 其具有负性肌力作用。TNF-α 可激发氧化应激作用, 扩张心室, 使心肌间质纤维化, 进而导致心室重构, 使心功能减退, TNF-α 水平增加可提高患者病死率。炎症因子可影响心肌细胞的收缩功能, 促进心肌细胞凋亡, 从而参与心室重构^[12]。BNP 是一种重要的肽类激素, 由

心室心肌细胞合成并分泌。当心室负荷过重或压力增大时,就会过量分泌 BNP 进入血液。BNP 具有舒张血管、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的收缩血管作用,还可促排钠、排尿,降低体循环血管阻力,保护心功能^[13]。有多项研究显示^[14],BNP 已经是评价左心室重构、心功能变化重要血清指标。治疗组血清 BNP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。提示法舒地尔通过降低炎症细胞因子,减轻心脏负荷,从而缓解慢性心力衰竭症状。

综上所述,银杏叶片联合法舒地尔治疗冠心病慢性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善患者的心功能,降低炎症指标,提高运动能力,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 罗良涛,赵慧辉,冯玄超,等. 中医医院冠心病慢性心力衰竭患者临床流行病学调查 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(9): 645-648.
- [2] 卢丽君,曹敏,沈艳,等. 法舒地尔治疗慢性心力衰竭临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9): 862-865.
- [3] 张辉,李拥军,杨蓉,等. 组织多普勒成像观察银杏叶片长期应用对慢性心力衰竭患者左心室功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 478-481.
- [4] 国际心脏病学会. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [6] 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. 2014 中国心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [7] New York Heart Association - The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels* [M]. 9th ed. Boston: Little Brown and Co, 1994: 253-256.
- [8] ATS committee proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.
- [9] Marzilli M, Klein W W. Efficacy and tolerability of trimetazidine instable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials [J]. *Coron Artery Dis*, 2003, 14(2): 171-179.
- [10] 吕英,陈文燕. 银杏叶片治疗冠心病心绞痛疗效观察 [J]. 中草药, 2009, 40(10): 1621-1623.
- [11] 段佳佳,夏大胜. 慢性心力衰竭患者炎性细胞因子的变化及作用 [J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(2): 93-95.
- [12] 姜家梅,徐卿,周敏杰,等. 肿瘤坏死因子 α 、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病合并冠心病慢性心力衰竭的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(13): 2369-2371.
- [13] 原永明,王慧,尹良平,等. 慢性心力衰竭患者 BNP、hs-CRP 水平检测的临床意义 [J]. 检验医学, 2015, 30(6): 591-592.
- [14] 邱晓燕. 血浆 BNP 水平在慢性心衰的诊断、病情及预后评估中的应用价值 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(11): 1299-1300.