

二丁酰环磷腺苷联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床研究

宁 雕, 陈素芹

洛阳市第三人民医院 心内科, 河南 洛阳 471002

摘 要: **目的** 探讨注射用二丁酰环磷腺苷钙联合左西孟旦注射液治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 5 月—2017 年 5 月在洛阳市第三人民医院进行治疗的慢性心力衰竭患者 92 例作为研究对象, 根据随机数字表将患者分为对照组和治疗组, 每组各 46 例。对照组静脉滴注左西孟旦注射液, 10 mL 加入到 5%葡萄糖注射液 500 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用二丁酰环磷腺苷钙, 40 mg 加入到 5%葡萄糖注射液 250 mL 中, 1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的心功能指标、血清细胞因子和 6 min 步行试验 (6 WMT)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.43%、95.65%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组左心室射血分数 (LVEF)、每分钟排血量 (CO) 明显升高, 左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期容积 (LVESV)、左心室收缩末期内径 (LVESD) 明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组心功能指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 β 内啡肽 (β -EP)、氨末端脑利钠肽前体 (NT-proBNP)、肌钙蛋白 T (cTnT) 水平显著降低, 类胰岛素生长因子 1 (IGF-1)、心肌营养素 1 (CT-1) 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组血清细胞因子明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 6 WMT 距离均显著增加, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 6 WMT 距离明显长于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用二丁酰环磷腺苷钙联合左西孟旦注射液治疗慢性心力衰竭具有较好的临床疗效, 可改善患者心功能, 调节血清 NT-proBNP、 β -EP、cTnT、IGF-1、CT-1 水平, 提高患者运动耐量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用二丁酰环磷腺苷钙; 左西孟旦注射液; 慢性心力衰竭; 心功能指标; 血清细胞因子; 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)05-1056-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.011

Clinical study on two dibutyryl cyclic adenosine phosphate combined with levosimendan in treatment of chronic heart failure

NING Diao, CHEN Su-qin

Department of Cardiology, Luoyang Third People's Hospital, Luoyang 471002, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Calcii Dibutyryl-adenosini Cyclophosphas for injection combined with Levosimendan Injection in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (92 cases) with chronic heart failure in Luoyang Third People's Hospital from May 2016 to May 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Patients in the control group were iv administered with Levosimendan Injection, 10 mg added into 5% glucose solution 500 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Calcii Dibutyryl-adenosini Cyclophosphas for injection on the basis of the control group, 40 mg added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cardiac function indexes, serum cytokines, 6 WMT in two group were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.43% and 95.65%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEF and CO in two groups were significantly increased, but LVEDD, LVESV, and LVESD in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And cardiac function 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, β -EP, NT-proBNP, and cTnT levels in two groups were significantly decreased, but IGF-1 and CT-1 levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the

收稿日期: 2017-10-25

作者简介: 宁 雕 (1974—), 女, 河南洛阳人, 副主任医师, 硕士, 1998 年毕业于郑州大学医学院, 曾先后 2 次在北京阜外医院、北京武警总院进修学习, 研究方向为冠心病、心力衰竭。E-mail: 15896685657@163.com

same group ($P < 0.05$). And serum cytokines 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 distance of 6 WMT in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the distance of 6 WMT in the treatment group was significantly longer than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Calcii Dibutyryl-ladenosini Cyclophosphas for injection combined with Levosimendan Injection has clinical curative effect in treatment of chronic heart failure, can improve the cardiac function of patients, regulate the levels of NT-proBNP, β -EP, IGF-1, and CT-1, and improve the exercise tolerance of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Calcii Dibutyryl-ladenosini Cyclophosphas for injection; Levosimendan Injection; chronic heart failure; cardiac function index; serum cytokine; 6 WMT

慢性心力衰竭是由各种因素所致心脏结构和功能发生异常改变,致使心室泵血、充盈功能降低的一组临床综合征,主要以呼吸困难、液体潴留为主要表现^[1]。慢性心力衰竭在确诊后的1年内有34.3%的患者死亡^[2]。因此,早期诊断、早期治疗对慢性心力衰竭患者来说极为重要。左西孟旦具有正性肌力、扩血管作用,可使心肌收缩力增强,降低前后负荷,但不影响其舒张功能^[3]。二丁酰环磷腺苷钙具有改善心肌缺氧、扩张冠脉、增强心肌收缩力、增加心排量作用^[4]。因此,本研究选取2016年5月—2017年5月洛阳市第三人民医院治疗的92例慢性心力衰竭患者采用注射用二丁酰环磷腺苷钙联合左西孟旦注射液治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年5月—2017年5月在洛阳市第三人民医院进行治疗的慢性心力衰竭患者92例作为研究对象。其中男50例,女42例;年龄45~78岁,平均 (64.53 ± 1.72) 岁;病程2~9年,平均 (6.37 ± 1.45) 年。

纳入标准:(1)均符合慢性心力衰竭诊断标准^[5];(2)均有呼吸困难和肺淤血体征;(3)美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为Ⅱ级以上者;(4)均签订知情同意书者。

排除标准:(1)严重肝肾功能不全者;(2)伴有支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺栓塞、重症肺炎等疾病者;(3)伴有全身严重感染、恶性肿瘤者;(4)过敏体质者;(5)急性心梗、急性心衰、继发性心衰者;(6)伴有自身免疫系统疾病、精神系统疾病、血液系统疾病者;(7)伴有心脏瓣膜病、肥厚型心肌病、风湿性心脏病、缩窄性心包炎等疾病者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

左西孟旦注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格

5 mL:12.5 mg,产品批号160405;注射用二丁酰环磷腺苷钙由上海上药第一生化药业有限公司生产,规格20 mg/支,产品批号160412。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表将患者分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组男26例,女20例;年龄45~76岁,平均 (64.47 ± 1.68) 岁;病程2~8年,平均 (6.29 ± 1.41) 年。治疗组男24例,女22例;年龄45~78岁,平均 (64.64 ± 1.78) 岁;病程2~9年,平均 (6.41 ± 1.47) 年。两组患者在年龄、性别、病程上比较没有明显差别,具有可比性。

入组患者均给以吸氧、营养心肌、利尿、调整饮食等常规处置。对照组静脉滴注左西孟旦注射液,10 mL加入到5%葡萄糖注射液500 mL中,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用二丁酰环磷腺苷钙,40 mg加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:治疗后患者心功能提高Ⅱ级以上;有效:治疗后患者心功能改善Ⅰ级;无效:治疗后心功能较前比较没有改善甚至恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标 使用心脏彩超检测两组左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)、每分钟排血量(CO)。

1.5.2 血清细胞因子 采用放射免疫法测定两组患者血清心肌营养素1(CT-1)、氨末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、 β 内啡肽(β -EP)水平,采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法测定肌钙蛋白T(cTnT)、类胰岛素生长因子1(IGF-1)水平。

1.5.3 6 min 步行试验(6 WMT) 观察比较两组治疗前后6 WMT的距离。

1.6 不良反应观察

对治疗过程中可能出现药物相关的低钾血症、失眠、头晕、心动过速、早搏、心肌缺血、消化系统不适等不良反应进行观察和比较。

1.7 统计学分析

统计软件为 SPSS 17.0。两组治疗前后心功能指标、血清细胞因子水平、6 WMT 的比较采用 t 检验，临床治疗效果比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 15 例，有效 22 例，总有效率为 80.43%；治疗组显效 24 例，有效 20 例，总有效率为 95.65%，两组总有效率比较差异有统计学

意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗后，两组 LVEF、CO 明显升高，LVEDD、LVESV、LVESD 明显下降，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组心功能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 两组血清细胞因子比较

治疗后，两组血清 β -EP、NT-proBNP、cTnT 水平显著降低，IGF-1、CT-1 水平显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组血清细胞因子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。

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	46	15	22	9	80.43
治疗	46	24	20	2	95.65*

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 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESV/mL	LVESD/mm	CO/(L·min ⁻¹)
对照	治疗前	31.35 ± 4.39	63.71 ± 6.83	175.42 ± 32.51	55.86 ± 6.42	3.84 ± 1.47
	治疗后	37.28 ± 5.26*	49.68 ± 3.67*	138.56 ± 12.74*	47.93 ± 3.76*	5.12 ± 1.54*
治疗	治疗前	31.32 ± 4.37	63.74 ± 6.85	175.38 ± 32.49	55.83 ± 6.47	3.82 ± 1.45
	治疗后	44.93 ± 5.42*▲	41.48 ± 3.63*▲	118.41 ± 12.68*▲	40.25 ± 3.84*▲	6.75 ± 1.63*▲

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 两组血清细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	β -EP/(ng·L ⁻¹)	CT-1/(ng·L ⁻¹)	NT-proBN/(ng·L ⁻¹)	cTnT/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	109.85 ± 12.34	93.86 ± 7.63	146.89 ± 12.97	2 765.12 ± 235.65	94.35 ± 15.69
	治疗后	125.76 ± 14.48*	62.38 ± 5.36*	198.78 ± 27.43*	794.75 ± 45.74*	76.96 ± 12.88*
治疗	治疗前	109.86 ± 12.37	93.82 ± 7.54	102.34 ± 12.85	2 764.74 ± 235.62	94.27 ± 15.64
	治疗后	143.25 ± 14.54*▲	51.62 ± 5.25*▲	198.75 ± 27.46*▲	636.47 ± 45.82*▲	62.53 ± 12.84*▲

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 6 WMT 比较

治疗前，两组 6 WMT 距离比较差异无统计学意义；治疗后，两组 6 WMT 距离均显著增加，同

组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组 6 WMT 距离明显长于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表4 两组6 WMT 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 4 Comparison on 6 WMT between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	观察时间	6 WMT 距离/m
对照	治疗前	337.89 ± 38.32
	治疗后	462.74 ± 50.87*
治疗	治疗前	337.85 ± 38.26
	治疗后	574.63 ± 51.74*▲

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 不良反应比较

两组患者在治疗期间均无低钾血症、失眠、头晕、心动过速、早搏、心肌缺血、消化系统不适等药物不良反应发生。

3 讨论

慢性心力衰竭是一种以心功能慢性进行性衰退,并且全身多器官脏器受累的以心功能异常、运动耐力下降等为主要表现的临床综合征,其猝死率比正常人群高5倍,严重危害患者的生命安全^[7]。左西孟旦具有正性肌力和扩血管作用,可使心肌收缩力增强,降低前后负荷,而不影响其舒张功能^[8]。二丁酰环磷腺苷钙为蛋白激酶激活剂,可以对抗机体内磷酸二酯酶的降解作用,可有效改善心肌缺氧、扩张冠脉、增强心肌收缩力、增加心排血量^[4]。因此,本研究对慢性心力衰竭患者采用注射用二丁酰环磷腺苷钙与左西孟旦注射液联合治疗。

NT-proBNP是常用的评价心功能和对心衰治疗指导、预后评估的一种心脏神经激素^[9]。CT-1有着促进心肌细胞生长作用^[10]。IGF-1是一种受生长激素调节的单链多肽,对心脏射血功能/心输出量有重要影响^[11]。β-EP是一种神经内分泌激素,用于评价心力衰竭患者血管内皮功能和心肌受损程度^[12]。心肌在发生损伤和坏死时,心肌细胞可释放cTnT入血,使得血清中cTnT浓度明显增高,可持续长达3周,因此血清cTnT水平可对病情进行准确判断^[13]。本研究中,两组治疗后血清NT-proBNP、β-EP、cTnT水平均降低,而IGF-1、CT-1水平均增高,且治疗组指标改善更显著。说明治疗组可有效改善慢性心力衰竭患者机体内细胞因子水平。治疗后,治疗组的总有效率为95.65%,对照组为80.43%,两组比

较差异有统计意义($P < 0.05$)。治疗后两组LVEDD、LVESV、LVESD、LVEF、CO均明显改善,且治疗组改善更明显($P < 0.05$)。两组治疗后6 WMT距离均增加,且治疗组更显著($P < 0.05$)。说明治疗组治疗慢性心力衰竭效果显著。

综上所述,二丁酰环磷腺苷联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善患者心功能,调节血清NT-proBNP、β-EP、cTnT、IGF-1、CT-1水平,提高患者运动耐量,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学(下册)[M].第14版.北京:人民卫生出版社.2013:1496-1497.
- [2] 孙路路,吕蓉,梁涛,等.心力衰竭患者出院后1年内预后状况及影响因素分析[J].中国循环杂志,2013,28(2):125-128.
- [3] 张耀春,王彦,王立为.左西孟旦的药理、毒理学研究综述[J].中国药物应用与监测,2005,2(1):59-61.
- [4] 董政.二丁酰环磷腺苷钙治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床观察[J].北方药学,2016,13(10):101.
- [5] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:257.
- [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.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中国实用乡村医生杂志,2014,22(2):6-12.
- [7] 孟玉辉.慢性充血性心力衰竭临床治疗体会[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(11):226.
- [8] 王丽辉,孙治霞,郭艳青.左西孟旦联合单硝酸异山梨酯治疗顽固性心力衰竭的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(6):1017-1020.
- [9] 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.
- [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] 樊勤梅.心源性恶病质患者生长激素、胰岛素、胰岛素样生长因子1信号的变化[J].医学综述,2014,20(7):1158-1160.
- [12] 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.
- [13] 周杰,张斌,赵永燕,等.肌钙蛋白T、脑钠肽、血钠水平对重度慢性心力衰竭患者近期预后的评价[J].江苏医药,2015,41(16):1946-8.