# 生脉胶囊联合米力农注射液治疗缺血性心肌病的临床研究

房 芳<sup>1</sup>, 王 松<sup>2\*</sup>, 兰端云<sup>2</sup>, 易 靖<sup>2</sup>

- 1. 南阳市中心医院 心内科,河南 南阳 473009
- 2. 南阳市中心医院 内分泌科,河南 南阳 473009

摘 要:目的 探讨生脉胶囊联合米力农注射液治疗缺血性心肌病的临床效果。方法 选取 2015 年 7 月—2017 年 7 月南阳市中心医院收治的缺血性心肌病患者 106 例,随机分为对照组(53 例)和治疗组(53 例)。对照组在  $1\sim7$  d 静脉注射米力农注射液,首次负荷剂量为 50  $\mu$ g/kg,5~10  $\min$  缓静注完,再以 0.5  $\mu$ g/(kg· $\min$ )进行维持治疗,最大剂量 $\leq$ 1.13  $\min$ g/(kg·d)。治疗组在对照组基础上口服生脉胶囊,0.9 g/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。评价两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者临床症状积分、血清炎性因子和血浆脑钠肽(BNP)水平及心功能指标。结果 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为 73.58%和 92.45%,两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05)。治疗后,两组患者各项症状积分均显著减少 (P<0.05),且治疗组临床症状积分明显低于对照组(P<0.05)。治疗后,两组血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和血浆 BNP 水平较治疗前均显著降低 P<0.05),且治疗后治疗组明显低于对照组(P<0.05)。治疗后,两组左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)值均显著降低(P<0.05),左室射血分数(LVEF)值显著增加(P<0.05),同时,治疗组治疗后心功能指标明显优于对照组(P<0.05)。结论 生脉胶囊联合米力农注射液治疗缺血性心肌病更能迅速缓解患者症状体征,减轻机体炎性损伤,提高心功能。

关键词: 生脉胶囊; 米力农注射液; 缺血性心肌病; 临床症状积分; 肿瘤坏死因子; 脑钠肽; 左室射血分数

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2018)06 - 1361 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.015

# Clinical study on Shengmai Capsules combined with Milrinone Injection in treatment of ischemic cardiomyopathy

FANG Fang<sup>1</sup>, WANG Song<sup>2</sup>, LAN Duan-yun<sup>2</sup>, YI Jing<sup>2</sup>

- 1. Department of Cardiology, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473009, China
- 2. Department of Endocrinology, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473009, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Shengmai Capsules combined with Milrinone Injection in treatment of ischemic cardiomyopathy. **Methods** Patients (106 cases) with ischemic cardiomyopathy in Nanyang City Central Hospital from July 2015 to July 2017 were randomly divided into control (53 cases) and treatment (53 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Milrinone Injection, the first loading dose was 50 μg/kg for 5 — 10 min, then maintained with 0.5 μg/(kg·min), and the maximum dose was less than 1.13 mg/(kg·d). Patients in the treatment group were *po* administered with Shengmai Capsules on the basis of the control group, 0.9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, the clinical symptom scores, the serum inflammatory factors and plasma BNP levels, and the cardiac function in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 73.58% and 92.45% respectively, and there were differences between two groups (P < 0.05). After treatment, the clinical symptom scores in two groups were significantly decreased (P < 0.05), and the scores in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). After treatment, the CRP, TNF-α and BNP levels in two groups were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). After treatment, the LVEDD and LVESD in two groups were significantly decreased (P < 0.05), LVEF was significantly increased (P < 0.05), and the cardiac function indexes in the treatment

收稿日期: 2017-12-05

**作者简介**:房 芳(1982—),女,主治医师,研究方向为肝脏外科疾病。E-mail: fangfangjy005@163.com

<sup>\*</sup>通信作者 王 松(1980一),男,副主任医师,研究方向为内分泌代谢疾病。

group after treatment were significantly better than those in the control group (P < 0.05). Conclusion Shengmai Capsules combined with Milrinone Injection in treatment of ischemic cardiomyopathy can quickly alleviate the disease symptoms and signs, reduce the inflammatory injury, which has a certain clinical application value.

Key words: Shengmai Capsules; Milrinone Injection; ischemic cardiomyopathy; clinical symptom scores; TNF; BNP; LVEF

缺血性心肌病是临床心内科常见病和多发病, 随着生活方式改变和人口老龄化加剧,我国缺血性 心肌病患病人数逐年增加,死亡率亦呈上升趋势。 缺血性心肌病是指冠状动脉粥样硬化造成心肌细胞 长期反复缺血,引起心肌纤维化,继而导致心脏收 缩和舒张功能损伤,诱发心脏扩大、心律失常、充 血性心力衰竭等一系列临床综合征[1]。早期有效治 疗措施对改善患者预后、提高生活质量有重要临床 价值。目前缺血性心肌病临床治疗方法主要有药物 治疗、介入治疗等[2]。米力农是氨力农的同类药物, 可通过抑制磷酸二酯酶,提高心肌细胞内环磷酸腺 苷(CAMP)浓度,增加细胞内Ca<sup>2+</sup>水平,加强心 肌收缩,加大心排血量,但单一药物疗效有限,且 长期应用远期效果也不佳[3]。近年来中药在改善、 控制缺血性心肌病患者病情方面显示出独特效果, 已获得医学界的广泛认可。生脉胶囊具有增强心肌 收缩力、降低血管阻力、抗心肌缺血及改善心功能 等多种药理作用[4]。因此,本研究选取了南阳市中 心医院收治的缺血性心肌病患者为研究对象,探讨 生脉胶囊联合米力农注射液治疗缺血性心肌病的临 床效果。

#### 1 资料与方法

#### 1.1 一般临床资料

选取南阳市中心医院 2015 年 7 月—2017 年 7 月收治的缺血性心肌病患者 106 例, 所有入选患者 均满足缺血性心肌病诊断标准[5]。其中男 59 例,女 47 例; 年龄 43~78 岁, 平均年龄 (61.2±5.7) 岁; 冠心病病程 5~16年,平均病程(8.4±1.9)年;纽 约心脏病协会(NYHA)心功能分级: Ⅱ级 72 例, Ⅲ级 34 例。

入选标准: 超声心动图证实有明显心脏扩大; 有心绞痛症状或心肌梗死病史; 左室射血分数 (LVEF) 小于 45%; NYHA 分级为 II ~III级; 心衰病 史或临床出现心衰症状 6 个月以上; 冠心病病程≥3 年; 自愿参加本研究,并签订知情同意书。

排除标准:严重肝、肾、肺功能障碍者;风湿 性心脏病、先天性心脏病和各种继发性心肌病;精 神病障碍等无法配合治疗者; 其他心脏病引起的心 脏扩大或心力衰竭; 过敏体质者, 对治疗药物过敏 者;妊娠期或哺乳期妇女。

#### 1.2 药物

米力农注射液由鲁南贝特制药有限公司生产, 规格 5 mL: 5 mg,产品批号 140815、160321;生 脉胶囊由正大青春宝药业有限公司生产,规格 0.3 g/ 粒,产品批号141118、161035。

#### 1.3 分组及治疗方法

随机将 106 例患者分成对照组(53 例)和治疗 组(53例), 其中对照组男 29例, 女 24例; 年龄 43~76岁,平均年龄(62.8±5.3)岁; 冠心病病程 5~15年,平均病程(8.5±2.1)年; NYHA 分级: Ⅱ级 35 例, Ⅲ级 18 例。治疗组男 30 例, 女 23 例; 年龄 44~78 岁, 平均年龄 (60.7±6.1) 岁; 冠心病 病程 6~16 年,平均病程(8.3±1.9)年; NYHA 分级: II级 37例, III级 16例。两组患者性别、年 龄、病程、NYHA 分级等一般资料比较差异无统计 学意义,具有可比性。

所有患者均给予相同的常规治疗, 包括予以洋 地黄、利尿药、血管紧张素受体拮抗药等药物治疗。 对照组在此基础上于 1~7 d 静脉注射米力农注射 液,首次负荷剂量为 50 μg/kg,5~10 min 缓静注完, 再以 0.5 μg/(kg·min)进行维持治疗,最大剂量≤1.13 mg/(kg·d)。治疗组在对照组基础上口服生脉胶囊, 0.9 g/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

#### **1.4** 疗效判定标准<sup>[6]</sup>

治愈:疲倦乏力、气短、胸痛等症状消失,X 线显示心胸比例约为50%,心电图、实验室检查均 恢复正常; 好转: 以上症状缓解或控制, X 线显示 心脏阴影有一定缩小,但心胸比例仍>50%,心电 图、实验室检查亦有改善; 无效: 上述症状、心电 图、实验室检查均未见好转。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1** 临床症状积分<sup>[7]</sup> 治疗前后对每位患者主要 症状(如疲倦乏力、气短、胸痛、心悸、胸闷)各 进行1次积分,根据各症状的严重程度分为3级, 即轻、中、重度,分别赋予1、2、4分进行量化。

1.5.2 血清炎性因子、血浆脑钠肽(BNP)水平检测 所有患者于治疗前及治疗 2 周后清晨各抽取外周静脉血 6 mL/次,置于抗凝管中,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和血浆 BNP 水平。仪器选用全自动生化检测仪(日本日立,型号 7676),试剂盒均购自美国 TSZ 公司。

1.5.3 超声心动图检查 每位患者均于治疗前后运用心脏多普勒诊断仪(美国 GE,型号 Vivid7)检测左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)和左室射血分数(LVEF)值。

#### 1.6 不良反应

观察记录两组治疗期间出现的低血压、室性心律失常等药物不良反应。

#### 1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 21.0 处理数据,计量资料以 $\overline{x}\pm s$ 表示,采用t检验,计数资料以百分比表示,采取 $\gamma^2$ 检验。

#### 2 结果

#### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 16 例,好转 23 例,无效 14 例,临床有效率为 73.58%;治疗组治愈 22 例,好转 27 例,无效 4 例,临床有效率为 92.45%,两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05),见表 1。

#### 2.2 两组临床症状积分比较

治疗后,两组患者疲倦乏力、气短、胸痛、心悸和胸闷等各项症状积分均显著减少,同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P<0.05);且治疗组临床症状积分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义(P<0.05),见表 2。

#### 2.3 两组血清炎性因子和血浆 BNP 水平比较

治疗后,两组血清 CRP、TNF- $\alpha$  和血浆 BNP 水平较治疗前均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P<0.05);且治疗后治疗组上述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 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	53	16	23	14	73.58
治疗	53	22	27	4	92.45*

与对照组比较: \*P<0.05

表 2 两组临床症状积分比较 ( $x \pm s$ )

Table 2 Comparison on clinical symptom scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	疲倦乏力评分	气短评分	胸痛评分	心悸评分	胸闷评分
对照	53	治疗前	$2.7 \pm 0.6$	$2.7 \pm 0.5$	$2.6 \pm 0.3$	$2.5 \pm 0.4$	$2.4 \pm 0.6$
		治疗后	$1.5 \pm 0.3^*$	$1.6 \pm 0.4^*$	$1.3 \pm 0.4^*$	$1.6 \pm 0.5^*$	$1.3 \pm 0.5^*$
治疗	53	治疗前	$2.6 \pm 0.5$	$2.8 \pm 0.4$	$2.5 \pm 0.5$	$2.6 \pm 0.5$	$2.2 \pm 0.7$
		治疗后	1.1±0.2 <sup>*</sup> ▲	1.0±0.3*▲	$0.8 \pm 0.2^{* \blacktriangle}$	$1.1 \pm 0.7^{*}$	$0.9 \pm 0.2^{* \blacktriangle}$

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: **^**P<0.05

表 3 两组血清炎性因子和血浆 BNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors and plasma BNP levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	$CRP/(mg \cdot L^{-1})$	$BNP/(ng \cdot L^{-1})$	TNF- $\alpha/(\mu g \cdot L^{-1})$
对照	53	治疗前	$17.1 \pm 2.6$	$251.4 \pm 47.3$	$28.6 \pm 2.8$
		治疗后	$9.8 \pm 1.1^*$	$203.5 \pm 48.8^*$	$21.7 \pm 1.9^*$
治疗	53	治疗前	$16.8 \pm 2.4$	$246.9 \pm 45.6$	$29.2 \pm 3.1$
		治疗后	$7.2 \pm 1.3^{* \blacktriangle}$	184.7±41.9*▲	$16.5 \pm 2.4^{*}$

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

 $<sup>^*</sup>P < 0.05 \text{ vs control group}$ 

<sup>\*</sup>P < 0.05 vs same group before treatment;  $^{\blacktriangle}P < 0.05 \text{ vs}$  control group after treatment

<sup>\*</sup>P < 0.05 vs same group before treatment;  $^{\blacktriangle}P < 0.05 \text{ vs}$  control group after treatment

#### 2.4 两组心功能指标比较

治疗后,两组 LVEDD、LVESD 值均显著降低, LVEF 值显著增加,同组治疗前后比较差异具有统 计学意义 (P<0.05),同时,治疗组治疗后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),见表 4。

表 4 两组心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on cardiac function between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	LVEDD/mm	LVESD/mm	LVEF/%
对照	53	治疗前	$17.1 \pm 2.6$	251.4±47.3	$35.5 \pm 4.6$
		治疗后	$9.8 \pm 1.1^*$	$203.5 \pm 48.8^*$	$41.2 \pm 5.8^*$
治疗	53	治疗前	$16.8 \pm 2.4$	$246.9 \pm 45.6$	$34.7 \pm 4.3$
		治疗后	$7.2 \pm 1.3^{* \blacktriangle}$	184.7±41.9 <sup>*</sup> ▲	44.8±5.2 <sup>*▲</sup>

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

#### 2.5 两组不良反应比较

治疗过程中,对照组发生低血压 2 例,室性心律失常 1 例,发生率为 5.7%;治疗组发生低血压 1 例,发生率为 1.9%,两组不良反应率比较没有统计学意义。

## 3 讨论

缺血性心肌病是冠心病的一种特殊类型,其基本病因是冠状动脉阻力性和/或动力性因素所引发的冠状动脉闭塞或狭窄性病变,但诱发心肌缺血的因素是多方面的,如老龄化、血管炎、冠状动脉粥样硬化、血糖代谢异常、吸烟、血栓形成等<sup>[8]</sup>。缺血性心肌病的发病机制目前尚未明确。普遍认为缺血性心肌病的发生发展与心肌细胞凋亡、内皮因子功能障碍、心肌冬眠与心肌顿抑、神经激素系统的激活等密切相关<sup>[9]</sup>。

米力农注射液是一种新型双吡啶酮类强心药,属正性肌力药物,是临床治疗中常用的磷酸二酯酶抑制剂,可通过抑制磷酸二酯酶活性,增加心肌细胞内 CAMP 浓度,提高心肌细胞内 Ca<sup>2+</sup>水平,发挥正性肌力作用和血管扩张作用,使心肌收缩力加强,心排血量增加,并能降低心脏前后负荷,改善左心室功能,同时其还可降低肌凝蛋白 C 与 Ca<sup>2+</sup>的亲和力,改善心脏的收缩及舒张功能,保证冠状动脉血流灌注<sup>[10]</sup>。但米力农注射液的药理作用机制相对比较单一,因此其单独用于治疗缺血性心肌病的临床效果并不十分理想。缺血性心肌病在中医上可归属于胸痹""心痛""水肿"等范畴,为本虚标实之证,气虚、阳虚为本虚,痰饮淤血为标实,正气不足、阳气受损、痰浊气滞、瘀血阻滞为本病基本病因,故治则以益气复脉、养阴生津为主<sup>[11]</sup>。本

研究选用的生脉胶囊是由人参、麦门冬、五味子制成的中药制剂,原方出自《医学启源》,主治气阴两伤、体倦乏力、短气自汗。其中人参甘温,能补气生津、温补元气,为君药;麦门冬甘寒,有养阴生津、清热润肺之效,为臣药;五味子酸寒,有敛肺止汗、生津止渴之功,为佐药。一补一润一敛,三味合用可共奏养阴生津、补气复脉之功。药理研究证实生脉胶囊具有增强心肌收缩力、增加冠脉血流量、降低血管阻力、降低心肌耗氧量、调节心肌代谢、抗心肌缺血、抗炎等多重药理作用[12],为临床治疗缺血性心肌病提供了理论依据。

炎症反应贯穿于心血管疾病的整个病理生理进程,炎性因子在缺血性心肌病的发生发展中具有重要作用。CRP是由肝脏合成的一种急性相蛋白,与机体炎症反应程度相关,心肌缺血缺氧,组织损伤时大量释放入血,可减少心肌供血并促进血栓形成,加速心肌损伤<sup>[13]</sup>。TNF-α 由单核细胞和巨噬细胞产生的促炎因子,可调节炎症反应和免疫反应,并能损伤内皮功能,加速心室重塑,血清 TNF-α浓度与缺血性心肌病心肌损伤程度有关<sup>[14]</sup>。BNP是一种结构类似于心钠素的利钠多肽,由心室肌细胞合成和分泌,具有拮抗肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统,扩张血管作用,其血浆水平与心室扩张和压力超负荷成正比,能特异性地反映左室功能变化,可作为判断缺血性心肌病病情严重程度和预后的重要指标<sup>[15]</sup>。

本研究中,对照组临床有效率为73.58%,明显低于治疗组的92.45%。治疗组治疗后疲倦乏力、气短、胸痛、心悸、胸闷等症状积分显著低于对照组。说明生脉胶囊联合米力农注射液治疗缺血性心肌病

<sup>\*</sup>P < 0.05 vs same group before treatment;  $^{\blacktriangle}P < 0.05$  vs control group after treatment

效果确切。本研究显示,与对照组治疗后对比,治 疗组治疗后血清 CRP、TNF-α 和血浆 BNP 水平均 明显降低,提示缺血性心肌病采取生脉胶囊联合米 力农注射液联合方案治疗更有助于减轻患者机体炎 性反应、改善心室功能。文献报道[16],超声心动图 在反映缺血性心肌病患者心脏生理状态和功能方面 具有重要意义。本研究显示,治疗后两组 LVEDD、 LVESD 值均显著降低,而 LVEF 值明显升高,且治 疗组以上指标改善更明显, 提示该联合方案在提高 缺血性心肌病患者心脏功能方面更具优势。此外两 组不良反应率差异无统计学意义, 且副作用均较轻 微。可见缺血性心肌病患者对生脉胶囊联合米力农 注射液联合用药方案的耐受性较高。

现代药物与临床

综上所述, 生脉胶囊联合米力农注射液治疗缺 血性心肌病更能迅速缓解患者症状体征, 减轻机体 炎性损伤,提高心功能,疗效切实,且安全性高。

#### 参考文献

- [1] 李国庆, 郭自同. 缺血性心肌病性冠心病概述 [J]. 医 学与哲学, 2012, 33(16): 20-24.
- [2] 薛彦博, 郑小璞. 缺血性心肌病的诊断与治疗现状:局 限与展望 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(6): 763-765.
- [3] Cusick D A, Pfeifer P B, Quigg R J. Effects of intravenous milrinone followed by titration of high-dose oral vasodilator therapy on clinical outcome and rehospitalization rates in patients with severe heart failure [J]. Am J Cardiol, 1998, 82(9): 1060-1065.
- [4] 逯豫霞, 白玉茹, 李劭凝, 等. 生脉注射液联合阿替普 酶治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临 床, 2016, 31(5): 615-618.

- [5] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 第 14 版. 下册. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1590-1600.
- [6] 吴少祯, 吴 敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 120.
- [7] 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: 70.
- [8] 安雅芳, 马 娜. 缺血性心肌病的临床研究进展 [J]. 中国处方药, 2017, 15(10): 16-17.
- [9] 孙久山, 马学君, 陈 文, 等. 缺血性心肌病的发病机 理与临床特点的初步探讨 [J]. 中国急救医学, 1989, 9(6): 15-18.
- [10] 韩 松, 杭燕南, 高玉瑛. 不同浓度米力农对心肌细胞 内钙离子浓度的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2000, 16(8): 404-405.
- [11] 郭志华. 缺血性心肌病中医辨证施治治疗探析 [J]. 辽 宁中医药大学学报, 2014, 16(8): 194-195.
- [12] 刘小娟, 苏 丹, 路秀云, 等. 生脉胶囊的临床应用研 究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(19): 2467-2468.
- [13] 艾力曼·马合木提、木尼热·吾布力、李晓梅、缺血性心 肌病患者血清尿酸、肌酐、纤维蛋白原及 C-反应蛋白 变化及相关性分析 [J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(9): 797-799.
- [14] 张瑞红, 李利强, 吴慧敏. TNF-α、sICAM-1 和 BNP 在 扩张型心肌病及缺血性心肌病中的变化及意义 [J]. 山 东医药, 2010, 50(25): 61-62.
- [15] 于艳辉、滕春燕、张新刚、等. 缺血性心肌病和高血压 病血浆 BNP 检测的临床意义初探 [J]. 中国实验诊断 学, 2012, 16(10): 1821-1822.
- [16] 王 硕, 牛铁生, 李晓东. 缺血性心肌病与扩张型心肌 病的超声心动图特征比较与鉴别诊断 [J]. 武警医学, 2017, 28(5): 450-454.