

• 临床研究 •

利心丸联合伊伐布雷定治疗老年稳定性心力衰竭的临床研究

孙云飞

黑龙江省森工总医院（黑龙江省红十字医院） 心血管内科，黑龙江 哈尔滨 150032

摘要：目的 探讨利心丸联合盐酸伊伐布雷定片治疗老年稳定性心力衰竭的临床疗效。方法 选取2016年5月—2018年5月在黑龙江省森工总医院治疗的老年稳定性心力衰竭患者152例，根据用药的差别分为对照组（76例）和治疗组（76例）。对照组口服盐酸伊伐布雷定片，5 mg/次，2次/d，经两周治疗后，若静息心率持续大于60次/min，可增至7.5 mg/次，2次/d；若静息心率持续低于50次/min，可下调至2.5 mg/次，2次/d；若心率为50~60次/min，则维持5 mg/次，2次/d。治疗组在对照组基础上口服利心丸，9 g/次，3次/d。两组患者均经2周治疗。观察两组患者临床疗效，同时比较治疗前后两组患者左心室射血分数（LVEF）、左心室收缩末期容积（LVESV）、左心室舒张末期容积（LVEDD）、6分钟步行距离（6WMT）、西雅图心绞痛量表（SAQ）积分、GQOLI-74及血清N末端B型钠尿肽原（NT-proBNP）、胱抑素C（Cys-C）、心肌肌钙蛋白T（cTnT）、可溶性晚期糖基化终末产物受体（sRAGE）、内皮素-1（ET-1）、可溶性细胞间黏附分子-1（sICAM-1）、可溶性血管细胞黏附分子-1（sVCAM-1）水平和miR-423-5p。结果 治疗后，对照组和治疗组临床有效率分别为81.58%和97.37%，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组患者LVEF均明显升高（ $P < 0.05$ ），LVESV、LVEDD和LVESD均明显下降（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者心功能指标水平明显好于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组患者6WMT、SAQ积分和GQOLI-74评分均显著升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者这些评分明显高于对照组（ $P < 0.05$ ）。治疗后，两组患者血清NT-proBNP、Cys-C、cTnT、miR-423-5p、sRAGE、ET-1、sVCAM-1、sICAM-1水平均明显下降（ $P < 0.05$ ），而NO水平明显升高（ $P < 0.05$ ），且治疗组患者这些血清学指标明显好于对照组（ $P < 0.05$ ）。结论 利心丸联合盐酸伊伐布雷定片治疗老年稳定性心力衰竭可有效改善患者心功能，促进血管内皮功能改善，提高患者运动耐力。

关键词：利心丸；盐酸伊伐布雷定片；稳定性心力衰竭；左心室射血分数；6 min步行距离；心肌肌钙蛋白T

中图分类号：R972 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-5515(2019)12-3529-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.006

Clinical study on Lixin Pills combined with ivabradine in treatment of elderly stable heart failure

SUN Yun-fei

Department of Cardiovascular Medicine, Heilongjiang Red Cross Sengong General Hospital, Harbin 150032, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Lixin Pills combined with ivabradine in treatment of elderly stable heart failure. **Methods** Patients (152 cases) with stable heart failure in Heilongjiang Red Cross Sengong General Hospital from May 2016 to May 2018 were divided into control (76 cases) and treatment (76 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Ivabradine Hydrochloride Tablets, 5 mg/time, twice daily, the dose increased to 7.5 mg/time if resting heart rate was more than 60 times/min after 2 weeks treatment, and decreased to 2.5 mg/time if resting heart rate was less than 50 times/min, and maintained 5 mg/time if the heart rate was 50 — 60 times/min. Patients in the treatment group were *po* administered with Lixin Pills on the basis of the control group, 9 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the LVEF, LVESD, LVESV, LVEDD, 6WMT, SAQ, GQOLI-74, and serum levels of NT-proBNP, Cys-C, cTnT, sRAGE, ET-1, sICAM-1, sVCAM-1, and miR-423-5p in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 81.58% and 97.37% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VLVEE in two groups was significantly

收稿日期：2019-04-08

作者简介：孙云飞，主要从事心血管内科工作。E-mail: 27102118@qq.com

increased ($P < 0.05$), but LVESV, LVEDD and LVESD were significantly decreased ($P < 0.05$), and the cardiac function in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 6WMT, SAQ, and GQOLI-74 scores in groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NT-proBNP, Cys-C, cTnT, sRAGE, ET-1, sVCAM-1, sICAM-1, and miR-423-5p in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but NO levels were significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators level in the treatment group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lixin Pills combined with ivabradine in treatment of elderly stable heart failure can effectively improve cardiac function, improve the vascular endothelial function, and improve exercise tolerance.

Key words: Lixin Pills; Ivabradine Hydrochloride Tablets; stable heart failure; LVEF; 6WMT; cTnT

稳定性心力衰竭是临床上常见的一种疾病,指心力衰竭在一定时间内十分稳定,其发病、诱因、程度、及缓解方法均比较固定^[1]。伊伐布雷定为降低心率的药物,可通过对心脏起搏 If 电流的选择性与特异性抑制作用来降低心率^[2]。利心丸具有补心安神的功效^[3]。因此,本研究对老年稳定性心力衰竭患者采用利心丸联合盐酸伊伐布雷定片进行治疗,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—2018 年 5 月在黑龙江省森工总医院治疗的 152 例老年稳定性心力衰竭患者为研究对象,其中男 84 例,女 68 例;年龄 50~74 岁,平均年龄 (65.82 ± 1.63) 岁;病程 1~8 年,平均病程 (4.72 ± 1.25) 年。

纳入标准:(1)入组者均符合稳定性心力衰竭诊断标准^[4];(2)禁忌或不能耐受 β -受体阻滞剂治疗者;(3)应用酒石酸美托洛尔治疗后心率不达标且为窦性心律者。

排除标准:(1)对药物成分过敏者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)有 TdP 病史者;(4)正在接受其他方案治疗者;(5)治疗前静息心率低于 70 次/min 者;(6)伴严重低血压和心动过速者;(7)伴有窦房传导阻滞、心源性休克、急性心力衰竭、三度房室传导阻滞、急性心肌梗死、病窦综合征、不稳定性心绞痛者;(8)伴有机械性阻塞性疾病者;(9)伴有精神障碍者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

盐酸伊伐布雷定片由 Les Laboratoires Servier Industrie 生产,规格 5 mg/片,产品批号 160305、170409;利心丸由吉林省通化博祥药业股份有限公司生产,规格 9 g/丸,产品批号 160307、170403。

1.3 分组和治疗方法

根据用药差别分为对照组(76 例)和治疗组(76

例)。其中对照组男 43 例,女 33 例;年龄 50~73 岁,平均年龄 (65.74 ± 1.52) 岁;病程 1~8 年,平均 (4.61 ± 1.13) 年。治疗组男 41 例,女 35 例;年龄 50~74 岁,平均年龄 (65.96 ± 1.75) 岁;病程 1~8 年,平均 (4.85 ± 1.36) 年。两组患者一般资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

纳入者均给予吸氧、利尿等常规治疗。对照组口服盐酸伊伐布雷定片,5 mg/次,2 次/d,经两周治疗后,若静息心率持续大于 60 次/min,可增至 7.5 mg/次,2 次/d;若静息心率持续低于 50 次/min,可下调至 2.5 mg/次,2 次/d;若心率为 50~60 次/min,则维持 5 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服利心丸,9 g/次,3 次/d。两组患者均经 2 周治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[5]

显效:经治疗,心功能较前改善 II 级以上;有效:经治疗,心功能较前改 I 级;无效:经治疗,心功能较前对比没有改善甚至恶化。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标 采用心脏彩色多普勒超声检查两组左心室射血分数 (LVEF)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室收缩末期容积 (LVESV)、左室舒张末期内径 (LVEDD)。

1.5.2 比较两组 GQOLI-74 量表评分^[6] 该量表有 74 个条目,分成躯体功能、心理功能、社会功能和物质生活状态 4 个方面,得分越高表明生活质量越高。

1.5.3 西雅图心绞痛量表(SAQ)积分^[7] 采用 SAQ 对两组患者进行评分,总分 0~100 分,分数越高表明患者的生存情况越佳。

1.5.4 6 min 步行距离(6WMT) 比较两组 6WMT。

1.5.5 血清学指标 治疗前后抽取清晨空腹肘静脉血 5 mL,采用 ELISA 法测定胱抑素 C (Cys-C, 上海心语生物科技有限公司)、可溶性晚期糖基化终末

产物受体 (sRAGE, 上海心语生物科技有限公司) 水平; 采用 qRT-PCR 法检测 miR-423-5p 水平, 采用放射免疫法测定心肌肌钙蛋白 T (cTnT, 上海晶抗生物工程有限公司)、N 末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP, 北京科瑞美科技有限公司) 水平。

1.5.6 血管内皮功能指标 抽取治疗前后清晨空腹肘静脉血 5 mL, 采用 ELISA 法检测内皮素-1 (ET-1)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1) 水平, 采用硝酸还原酶法测定一氧化氮 (NO) 水平, 所有试剂均购于上海基免实业有限公司, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

监测药物相关的头痛、低血压、心动过速、胃肠道不适等不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。两组计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验, 有效率对比采

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 42 例, 有效 20 例, 无效 14 例, 总有效率为 81.58%; 治疗组显效 51 例, 有效 23 例, 无效 2 例, 总有效率为 97.37%, 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, 两组患者 LVEF 均明显升高, LVESV、LVEDD 和 LVESD 均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者心功能指标水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 6WMT、SAQ 积分和 GQOLI-74 比较

治疗后, 两组 6WMT、SAQ 积分和 GQOLI-74 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标明显高于对照组, 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 efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	76	42	20	14	81.58
治疗	76	51	23	2	97.37*

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 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESV/mL	LVESD/mm
对照	76	治疗前	38.57 $\pm$ 3.76	62.75 $\pm$ 4.58	112.69 $\pm$ 13.58	56.39 $\pm$ 4.28
		治疗后	46.63 $\pm$ 4.32*	51.16 $\pm$ 1.43*	104.16 $\pm$ 8.83*	48.53 $\pm$ 2.23*
治疗	76	治疗前	38.54 $\pm$ 3.73	62.73 $\pm$ 4.56	112.65 $\pm$ 13.54	56.37 $\pm$ 4.24
		治疗后	49.76 $\pm$ 4.25* [▲]	47.24 $\pm$ 1.32* [▲]	90.04 $\pm$ 8.72* [▲]	43.15 $\pm$ 2.17* [▲]

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 6WMT、QRS 和 GQOLI-74 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 6WMT, QRS and GQOLI-74 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GQOLI-74 评分	SAQ 积分	6WMT/m
对照	76	治疗前	55.47 $\pm$ 9.23	54.88 $\pm$ 4.62	321.42 $\pm$ 30.57
		治疗后	71.38 $\pm$ 12.52*	69.53 $\pm$ 8.16*	538.72 $\pm$ 42.26*
治疗	76	治疗前	55.43 $\pm$ 9.26	54.85 $\pm$ 4.67	321.36 $\pm$ 30.54
		治疗后	82.75 $\pm$ 12.64* [▲]	78.32 $\pm$ 8.27* [▲]	583.65 $\pm$ 42.37* [▲]

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 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 NT-proBNP、Cys-C、cTnT、sRAGE 水平和 miR-423-5p 均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者这些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。

2.5 两组血管内皮功能指标比较

治疗后, 两组患者血清 ET-1、sVCAM-1、sICAM-1 水平均明显降低, 而 NO 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血管内皮功能明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	Cys-C/(ng·L ⁻¹)	cTnT/(pg·mL ⁻¹)	miR-423-5p	sRAGE/(ng·mL ⁻¹)
对照	76	治疗前	645.76 ± 35.47	1.66 ± 0.35	86.76 ± 10.48	0.89 ± 0.24	1.48 ± 0.35
		治疗后	311.42 ± 21.48*	1.17 ± 0.08*	71.38 ± 9.25*	0.54 ± 0.15*	0.85 ± 0.14*
治疗	76	治疗前	645.72 ± 35.43	1.68 ± 0.32	86.74 ± 10.45	0.87 ± 0.21	1.46 ± 0.33
		治疗后	212.25 ± 21.36*▲	0.62 ± 0.05*▲	60.32 ± 9.17*▲	0.31 ± 0.12*▲	0.23 ± 0.11*▲

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 5 两组血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on vascular endothelial function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	sICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	sVCAM-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	76	治疗前	62.79 ± 4.62	32.34 ± 4.57	316.41 ± 14.78	334.62 ± 15.68
		治疗后	47.42 ± 3.25*	38.73 ± 5.76*	268.45 ± 12.43*	273.74 ± 13.54*
治疗	76	治疗前	62.75 ± 4.58	32.37 ± 4.53	316.35 ± 14.74	334.58 ± 15.62
		治疗后	40.26 ± 3.14*▲	46.45 ± 5.82*▲	221.27 ± 12.35*▲	245.93 ± 13.46*▲

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

2.6 两组不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

心力衰竭是伴有全身脏器受累的一种心功能慢性心功能进行性衰退性疾病, 其发生猝死率高于正常人的五倍, 若得不到及时有效治疗极易发生泵衰竭、心律失常和猝死, 严重危害患者生命健康。因此, 积极治疗的方案意义至关重要。

盐酸伊伐布雷定片为降低心率的药物, 其通过对心脏起搏 If 电流的选择性与特异性抑制作用来降低心率^[2]。利心丸是由貂心、防己、琥珀、地黄、牡丹皮、茯苓、朱砂及天冬制成的中药制剂, 具有补心安神的功效, 临床用于风湿性心脏病、心力衰竭等疾病的治疗^[3]。因此, 本研究对老年稳定性心力衰竭患者采用利心丸联合盐酸伊伐布雷定片治疗, 取得了满意效果。

NT-proBNP 是用于评价心功能的常用指标^[8]。Cys-C 的增高能降低有些酶的活性, 对胶原水解产

生影响, 使得细胞外基质聚集, 诱导心肌纤维化, 使得心肌顺应性降低^[9]。cTnT 的增高可降低心肌顺应性, 有利于心功能改善^[10]。研究表明 miR-423-5p 在心衰患者中呈现高表达, 且随着病情加重而增高^[11]。sRAGE 在正常情况下表达极低, 在发生血管损伤等时则或显著增高^[12]。本研究, 治疗后, 两组血清 NT-proBNP、Cys-C、cTnT、miR-423-5p、sRAGE 表达均下降, 且治疗组最著 ($P < 0.05$)。说明老年稳定性心力衰竭患者采用利心丸联合盐酸伊伐布雷定片治疗可有效改善机体细胞因子水平。NO、ET-1 分别为血管舒张因子和血管收缩因子, 二者是保证血管正常舒缩功能的重要因子, NO 表达降低可使血管舒张功能下降, ET-1 表达上升可增加血管收缩功能, 促进冠脉血管阻力增加^[13]。sVCAM-1、sICAM-1 分布在血管内皮细胞表面, 其可促进白细胞同内皮细胞相互粘附, 促进炎症反应, 加重对心肌损害^[14]。本研究, 治疗后, 两组血清 ET-1、sVCAM-1、sICAM-1 水平均下降, NO 水平均增高

且以治疗组最为明显 ($P<0.05$)。说明老年稳定性心力衰竭患者采用利心丸联合盐酸伊伐布雷定片治疗可有效改善血管内皮功能。此外,经治疗,对照组有效率为 81.58%,显著低于治疗组 (97.37%)。治疗后,两组 LVESV、LVEF 均升高, LVEDD、LVESD 均下降,且以治疗组最为明显 ($P<0.05$)。治疗后,两组 6WMT、SAQ 积分、GQOLI-74 评分均增高,且以治疗组最为明显 ($P<0.05$)。说明心丸联合盐酸伊伐布雷定片治疗老年稳定性心力衰竭效果显著。

综上所述,利心丸联合盐酸伊伐布雷定片治疗老年稳定性心力衰竭可有效改善患者心功能,降低血清细胞因子水平,促进血管内皮功能改善,提高患者运动耐量,有利于改善患者生活质量,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学 [M].第14版:下册,2013:1496-1497.
- [2] 李秋霞,慕春言.伊伐布雷定联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J].现代药物与临床,2019,34(6):1630-1634.
- [3] 汤毅,刘丽,段聪.利心丸联合美托洛尔治疗心力衰竭的临床研究 [J].现代药物与临床,2019,34(6):1653-1656.
- [4] 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,2014,42(2):675-690.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则 [M].北京:中国医药科技出版社,2002:77-85.
- [6] 刘文操,冯建宏,逯林欣,等.生活质量评价问卷评分标准 [J].中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(4):421-422.
- [7] 刘呈宇,董波.西雅图量表评价中药复合治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(4):514-515.
- [8] 伍树芝,邓胜,秦伟国,等.联合检测 NT-proBNP、H-FABP 和 cTnI 对老年重症心力衰竭患者的临床价值 [J].检验医学,2014,29(4):312-318.
- [9] 张云芳,王玉明,段勇.急性心肌梗死及梗死后心衰患者胱抑素 C 测定的临床意义 [J].现代检验医学杂志,2014,29(3):95-98.
- [10] 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):1946-1948.
- [11] 谈红,李艳敏,张红明,等.慢性充血性心力衰竭患者血浆 miR-423-5p 和 miR-210-3p 的表达变化 [J].临床心血管病杂志,2014,30(12):1081-1085.
- [12] 郭新颖,郭彩霞,杜凤和,等.心力衰竭患者血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE) 变化与心功能的关系 [J].首都医科大学学报,2014,35(6):805-808.
- [13] 张庆梅,王惠中.内皮素和一氧化氮在心血管病中的作用 [J].中国心血管杂志,2003,8(4):297-300.
- [14] 宋爱玲,张冰,张华平.血清可溶性细胞粘附分子与急性冠状动脉综合征患者近期心脏事件相关性研究 [J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(7):785-787.