

## 利心丸联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的临床研究

王朝远<sup>1</sup>, 李仕颖<sup>2</sup>

1. 新野县人民医院 心内科, 河南 南阳 473500

2. 新野县人民医院 内科, 河南 南阳 473500

**摘要:** **目的** 观察利心丸联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月在新野县人民医院治疗慢性心力衰竭患者 91 例为研究对象, 采用随机数字表法将 91 例慢性心力衰竭患者分为对照组 (46 例) 和治疗组 (45 例)。对照组口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 50 mg/次, 2 次/d, 后期根据患者具体病情, 每 2~4 周倍增 1 次, 直至 200 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服利心丸, 3 g/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组临床疗效, 比较两组的 6 min 步行实验 (6 MWT)、心功能指标、血清学指标。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 (95.56%) 高于对照组 (80.43%) ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 6 MWT 均较治疗前增加 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 6 MWT 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组左心室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV)、心输出量 (CO) 较治疗前均升高, 且治疗组 LVEF、SV、CO 高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者心型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 水平较治疗前均降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 H-FABP、ICAM-1 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 利心丸联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭疗效确切, 可提高运动耐量, 改善心功能, 降低 H-FABP、ICAM-1 水平。

**关键词:** 利心丸; 沙库巴曲缬沙坦钠片; 慢性心力衰竭; 6 min 步行实验; 心功能指标; 血清学指标

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)10-2028-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.021

## Clinical study of Lixin Pills combined with sacubitril valsartan sodium in treatment of chronic heart failure

WANG Chao-yuan<sup>1</sup>, LI Shi-ying<sup>2</sup>

1. Department of Cardiology, Xinye People's Hospital, Nanyang 473500, China

2. Department of Internal Medicine, Xinye People's Hospital, Nanyang 473500, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of Lixin Pills combined with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (91 cases) with chronic heart failure in Xinye People's Hospital from January 2018 to December 2019 were randomly divided into the control group (46 cases) and the treatment group (45 cases). Patients in the control group were *po* administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets, 50 mg/time, twice daily, after that, according to the specific condition of the patient, it was doubled every 2 — 4 weeks until 200 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Lixin Pills on the basis of the control group, 3 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and 6 MWT, cardiac function indexes, and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (95.56%) was higher than that of the control group (80.43%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, 6 MWT in both groups increased significantly ( $P < 0.05$ ), and the 6 MWT in the treatment group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, LVEF, SV, and CO in two groups were significantly increased, and LVEF, SV, and CO in the treatment group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of H-FABP and ICAM-1 in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the levels of H-FABP and ICAM-1 in the treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lixin Pills combined with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic heart failure, can improve exercise tolerance, improve cardiac function, and reduce the level of H-FABP and ICAM-1.

**Key words:** Lixin Pills; Sacubitril Valsartan Sodium Tablets; chronic heart failure; 6 MWT; cardiac function index; serological index

收稿日期: 2020-08-04

作者简介: 王朝远 (1976—), 女, 河南新野人, 副主任医师, 从事心内科疾病的诊疗。E-mail: mssfr78@163.com

慢性心力衰竭是多种心脏疾病的最终结局,近年发病率呈不断上升趋势,且多发于老年群体,危及患者生命安全<sup>[1]</sup>。目前,慢性心力衰竭的治疗不仅仅是关注改善患者临床症状,还致力于延缓和预防心肌重构发展、降低病死率和住院率<sup>[2]</sup>。慢性心力衰竭的治疗从过去强心、利尿、扩张血管药物逐渐转变为利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂为主的综合治疗<sup>[3]</sup>。沙库巴曲缬沙坦钠是慢性心力衰竭治疗药物之一,可在一定程度上扩张血管,还可改善慢性心力衰竭患者心肌重构,疗效受到认可和肯定<sup>[4]</sup>。利心丸由茯苓、牡丹皮、朱砂、地黄等制成,具有补心安神的功效,近年逐渐被用于心力衰竭的治疗<sup>[5]</sup>。本研究选取在新野县人民医院治疗的91例慢性心力衰竭患者为研究对象,观察利心丸与沙库巴曲缬沙坦钠片联合治疗慢性心力衰竭患者的疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月—2019年12月在新野县人民医院治疗的91例慢性心力衰竭患者为研究对象。其中男48例,女43例;年龄为53~73岁,平均年龄(64.61±4.48)岁;病程2~14年,平均(7.23±2.14)年;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级:II级25例、III级49例、IV级17例。本研究经医院医学伦理委员会批准。

纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》<sup>[6]</sup>中慢性心力衰竭的诊断标准,且经心电图、X线胸片检查确诊;患者知情同意本研究,并签订同意书;NYHA心功能分级为II~IV级,左室射血分数(LVEF)≤40%;依从性好,精神正常,可正常沟通;入组前1周内未使用他汀类药物治疗。

排除标准:伴有重要脏器功能不全者;合并恶性肿瘤或感染性疾病;合并血液系统疾病;伴遗传性或特发性血管性水肿;对使用药物过敏。

### 1.2 药物

沙库巴曲缬沙坦钠片由北京诺华制药有限公司分包,规格为50 mg/片,产品批号20171105、20181220;利心丸由吉林特研药业有限公司生产,规格为3 g/袋,产品批号为20171102、20181223。

### 1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将91例慢性心力衰竭患者分为对照组(46例)和治疗组(45例)。其中对照组男25例,女21例;年龄为53~74岁,平均年龄

为(64.60±4.42)岁;病程为2~14年,平均病程(7.22±2.12)年;NYHA分级:14例II级、III级23例、9例IV级。治疗组男23例,女22例;年龄55~74岁,平均年龄(64.63±4.46)岁;病程3~14年,平均(7.25±2.11)年;NYHA分级:13例II级、24例III级、8例IV级。统计学分析两组患者的资料,差异不显著,具有临床可比性。

患者入院后给予控制血压危险因素,告知患者低钠饮食,给予利尿、强心、扩血管等药物干预,并根据病情调整药物用量;给予常规抗血小板聚集、调脂等干预。对照组口服沙库巴曲缬沙坦钠片,50 mg/次,2次/d,后期根据患者具体病情,每2~4周倍增1次,直至200 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服利心丸,3 g/次,3次/d。两组患者连续治疗4周。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[7]</sup>

显效:患者临床症状明显改善,NYHA心功能分级较治疗前提高2级或2级以上;有效:患者临床症状有所减轻,NYHA分级较治疗前提高1级;无效:患者临床症状、NYHA心功能分级均无改善甚至加重。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

### 1.5 观察指标

**1.5.1 6 min 步行实验(6 MWT)** 在30 m长走廊中间和两头放置一把椅子,便于患者休息;鼓励患者在走廊上尽可能来回行走,记录6 min内完成的距离,作为6 MWT结果。

**1.5.2 心功能指标** 使用飞利浦IE Elite型彩色多普勒超声诊断仪检查患者治疗前后心功能指标左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)。

**1.5.3 血清学指标** 采集患者治疗前后清晨空腹外周静脉血5~6 mL,3 000 r/min离心10 min,取血清,采用酶联免疫吸附法检测心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1);试剂盒均购自美国HOPE公司,操作均严格遵照试剂盒说明书进行。

### 1.6 不良反应观察

记录并比较两组不良反应发生情况,计算发生率。不良反应包括低血压(血压低于正常水平即可判定,即血压低于90/60 mmHg)、高钾血症(通过生化检查患者血液中钾浓度,若钾浓度高于5.5 mmol/L即可判定)、咳嗽(患者治疗期间出现非感

冒、呼吸道感染等引起的咳嗽症状)、头晕(患者主述有头晕症状)等。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件处理数据, 计数资料以百分数和例数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 若期望值  $< 5$ , 采用连续校正  $\chi^2$  检验; 全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率(95.56%)高于对照组(80.43%)( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 6 MWT 比较

治疗后, 两组 6 MWT 均较治疗前增加( $P < 0.05$ ), 且治疗组 6 MWT 高于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 LVEF、SV、CO 较治疗前均升高, 且治疗组 LVEF、SV、CO 高于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 H-FABP、ICAM-1 水平较治疗前均降低( $P < 0.05$ ), 且治疗组 H-FABP、ICAM-1 水平低于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

## 3 讨论

慢性心力衰竭病程长、发病率高、预后差, 年病死率高达 40%, 并且近年慢性心力衰竭发病率呈不断上升趋势<sup>[8]</sup>。慢性心力衰竭治疗较复杂, 药物治疗、非药物治疗联合应用在一定程度上提高了患者生存率, 降低了恶性心血管事件发生率, 提高了

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	45	20	23	2	95.56*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 6 MWT 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on 6 MWT between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	6 MWT/m
对照	46	治疗前	289.54 $\pm$ 22.16
		治疗后	363.36 $\pm$ 25.13*
治疗	45	治疗前	291.12 $\pm$ 22.36
		治疗后	411.12 $\pm$ 26.63* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on cardiac function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	SV/mL	CO/L
对照	46	治疗前	37.02 $\pm$ 3.95	41.16 $\pm$ 4.11	3.12 $\pm$ 1.09
		治疗后	45.20 $\pm$ 4.13*	52.23 $\pm$ 4.96*	3.92 $\pm$ 1.16*
治疗	45	治疗前	36.89 $\pm$ 3.93	41.91 $\pm$ 4.06	3.06 $\pm$ 1.06
		治疗后	49.89 $\pm$ 4.36* <sup>▲</sup>	57.89 $\pm$ 5.03* <sup>▲</sup>	4.52 $\pm$ 1.19* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

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	H-FABP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	ICAM-1/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	46	治疗前	66.98±7.03	66.03±6.71
		治疗后	40.02±5.36*	44.69±4.58*
治疗	45	治疗前	67.12±7.54	65.89±6.69
		治疗后	35.56±5.12* <sup>▲</sup>	32.69±4.03* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	低血压/例	高钾血症/例	头晕/例	咳嗽/例	发生率/%
对照	46	0	1	1	0	4.35
治疗	45	1	0	2	1	8.89

慢性心力衰竭患者的生存质量<sup>[9]</sup>。近年来寻求安全有效的药物治疗方案成为研究重点。

沙库巴曲缬沙坦钠为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,成分包括缬沙坦、脑啡肽酶抑制剂前体,使用在慢性心力衰竭患者中,可降低心血管死亡率、住院风险<sup>[10-11]</sup>。此外,沙库巴曲缬沙坦是具有阻滞血管紧张素受体、抑制脑啡肽酶的双重作用的新型药物,可提高机体血浆内皮素水平,发挥心血管保护作用<sup>[12]</sup>。沙库巴曲缬沙坦钠可改善慢性心力衰竭患者血流动力学,拮抗血管紧张素 II 活性,降低其表达,进而缓解患者心脏负荷,改善心脏功能;同时该药可舒张血管,改善机体心肌功能<sup>[13-14]</sup>。沙库巴曲缬沙坦钠可抑制心肌细胞间质成分增生,避免心肌细胞收缩功能障碍,提高 LVEF,进而提高心脏泵血功能<sup>[15]</sup>。利心丸由貂心、茯苓、地黄、牡丹皮、朱砂等组成,具有补心安神、调阴阳的功效,可改善慢性心力衰竭患者心功能<sup>[16]</sup>。本研究中,与对照组比,治疗组疗效更高,且治疗后治疗组 LVEF、SV、CO 较对照组升高,提示利心丸联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的疗效确切,利于改善心功能。

6 MWT 具有简单易行的优点,可反映慢性心力衰竭患者心肺功能、运动能力等情况,是一种客观的评价方式<sup>[17]</sup>。H-FABP 是小分子可溶性蛋白质,广泛存在于心室肌内,其水平与心肌细胞的损伤具有较高的相关性,是临床辅助诊断心衰、预后的重要指标<sup>[18]</sup>。ICAM-1 为生物大分子,可在一定程度上促进炎症、血小板等细胞的黏附作用,还可通过

引起血栓对心衰造成对应影响<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,治疗后治疗组血清 H-FABP、ICAM-1 水平均低于对照组,6 MWT 高于对照组,提示在沙库巴曲缬沙坦基础上联合利心丸治疗慢性心力衰竭更利于提高患者的运动功能,患者各心衰标记物水平降低,心衰情况明显改善。此外,本研究还观察了药物使用安全性,结果显示,两组治疗期间不良反应率差异不显著,提示两种药物联合治疗安全性尚可。

综上所述,利心丸联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭疗效确切,可提高运动耐量,改善心功能,降低 H-FABP、ICAM-1 水平。

#### 参考文献

- [1] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic P M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1574-1585.
- [2] 郑刚. 慢性心力衰竭药物治疗临床研究新进展 [J]. *世界临床药物*, 2018, 39(5): 354-359.
- [3] 吴学思. 优化药物治疗对慢性心力衰竭的重要性 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(1): 2-3.
- [4] McCormack P L. Sacubitril/Valsartan: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Drugs*, 2016, 76(3): 387-396.
- [5] 任阳, 谢圆媛. 利心丸、曲美他嗪联合依那普利治疗老年风湿性心脏病合并慢性心力衰竭临床疗效及安全性观察 [J]. *实用老年医学*, 2017, 31(8): 762-765.
- [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]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [7] 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: 83-84.
- [8] 邱伯雍. 慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(6): 619-621.
- [9] 高语薇. 慢性心力衰竭的诊断和临床治疗进展 [J]. 贵州医药, 2019, 43(10): 1539-1542.
- [10] 孟翠珍. 沙库巴曲缬沙坦钠在慢性心力衰竭治疗中的临床疗效分析 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(24): 2997-2998.
- [11] Rodgers J E. Sacubitril/Valsartan: The newest addition to the toolbox for guideline directed medical therapy of heart Failure [J]. *Am J Med*, 2017, 130(6): 635-639.
- [12] 董小伟, 王红雷, 来利红, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2791-2794.
- [13] 苏丹, 杨春悦. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心衰研究新进展 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(29): 60-61.
- [14] Almuflleh A, Marbach J, Chih S, *et al*. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2017, 7(6): 108-113.
- [15] 董蕾, 田颖, 刘肆仁, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片对慢性心力衰竭患者的疗效及对神经内分泌激素活性的影响 [J]. 中国医药, 2019, 14(5): 23-26.
- [16] 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.
- [17] 侯雅竹, 闫玲燕, 毛静远, 等. 6 分钟步行试验在慢性心力衰竭临床评估中的应用价值 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(9): 907-917.
- [18] 王锁柱, 陈炜, 陆非平, 等. 尿 BNP 联合血 H-FABP 及 Nexilin 水平检测在评估重症心衰患者预后心功能改善情况中的价值研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1088-1092.
- [19] 孟松艳, 于卫刚, 张一娜, 等. 老年慢性心力衰竭患者淋巴细胞细胞间黏附分子-1、血管细胞间黏附分子-1 的表达及与心功能的关系探讨 [J]. 临床内科杂志, 2015, 32(3): 185-187.