

心通口服液联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死后心力衰竭的临床研究

闫海艳, 程 栋, 李云鹏, 岳珍珍

郑州大学第一附属医院 心内科, 河南 郑州 450002

摘要: **目的** 探讨心通口服液联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死后心力衰竭的临床研究。**方法** 选取2016年3月—2019年12月郑州大学第一附属医院接收的急性心肌梗死后心力衰竭患者126例,将患者随机分为对照组和治疗组,每组各63例。对照组给予冻干重组人脑利钠肽,前90 s静脉推注1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 冲击治疗,随后以0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 速率静脉滴注,连续滴注3 d。治疗组在对照组的基础上联合口服心通口服液,20 mL/次,3次/d。两组均治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后心功能和血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后,治疗组临床总有效率是90.48%,显著高于对照组的76.19% ($P < 0.05$)。两组治疗后左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)显著降低,但左室射血分数(LVEF)升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者心功能指标优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后丙二醛(MDA)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)显著降低,而超氧化物歧化酶(SOD)升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清学指标优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 心通口服液联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死后心力衰竭疗效肯定,可有效改善患者心功能和血清学指标,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 心通口服液;冻干重组人脑利钠肽;急性心肌梗死;心力衰竭;左室收缩末期内径;左室舒张末期内径;左室射血分数;丙二醛;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- α ;超氧化物歧化酶

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2352-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.012

Clinical study on Xintong Oral Liquid combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of heart failure after acute myocardial infarction

YAN Hai-yan, CHENG Dong, LI Yun-peng, YUE Zhen-zhen

Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Xintong Oral Liquid combined with recombinant human brain natriuretic peptide in treatment of heart failure after acute myocardial infarction. **Methods** A total of 126 patients with heart failure after acute myocardial infarction admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from March 2016 to December 2019 were selected and randomly divided into control group and treatment group, with 63 patients in each group. The control group was given Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide and intravenously injected with 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for 90 s, followed by intravenous infusion at the rate of 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 3 consecutive days. Patients in the treatment group were administered with Xintong Oral Liquid on the basis of the control group, 20 mL/time, three times daily. Both groups were treated for 4 weeks. The clinical efficacy of the two groups was observed and the changes of cardiac function and serological indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the treatment group was 90.48%, significantly higher than that of the control group (76.19%, $P < 0.05$). After treatment, LVESD and LVEDD were significantly reduced in both groups, but LVEF was increased ($P < 0.05$). After treatment, the cardiac function indexes of the treatment group were better than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, MDA, IL-6, and TNF- α was significantly decreased, while SOD was increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the serological indexes of the treatment group were better than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xintong Oral Liquid combined with recombinant human brain natriuretic peptide has a definite effect in treatment of heart failure after acute myocardial infarction, and can effectively improve cardiac

收稿日期: 2020-08-26

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(172102310111)

作者简介: 闫海艳, 主治医师, 研究方向是心血管疾病诊疗。E-mail: feimiao666@163.com

function and serological indicators of patients, which has certain clinical application value.

Key words: Xintong Oral Liquid; Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide; acute myocardial infarction; heart failure; LVESD; LVEDD; LVEF; MDA; IL-6; TNF- α ; SOD

急性心肌梗死后心力衰竭是急性心肌梗死未得到及时治疗或处理不当所致^[1]。据以往研究报道结果显示,急性心肌梗死患者中约有38%的患者可并发心力衰竭^[2]。现临床有关急性心肌梗死后心力衰竭的治疗尚无统一方案,多以阻止疾病进展为主。重组人脑利钠肽(rhBNP)是一种内源性激素,具有减轻心室负荷、舒张平滑肌、改善心功能的作用,临床广泛用于治疗心血管疾病^[3]。但重组人脑利钠肽仅能阻止疾病进展,难以从根本上阻断心力衰竭病程的发生发展。急性心肌梗死后心力衰竭属于中医学“真心痛”范畴,气虚血瘀是其基本病机,主张以益气活血法为早期干预原则^[4]。心通口服液具有化痰通络、益气活血之功,既往常用于痰瘀痹阻、气阴两虚所致的胸痹治疗^[5]。本研究通过对急性心肌梗死后心力衰竭患者给予心通口服液联合重组人脑利钠肽治疗,取得了较好的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2019年12月郑州大学第一附属医院接收的急性心肌梗死后心力衰竭患者126例,其中男79例,女47例;平均年龄(62.13 ± 4.81)岁;平均病程(4.71 ± 0.40)年;平均体质量指数(24.29 ± 1.13) kg/m²;心功能分级II级68例,III级58例;高血压47例,糖尿病51例,高血脂28例。

纳入标准:(1)急性心肌梗死诊断参考《急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识》^[6],心力衰竭西医诊断参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[7];中医诊断参考《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[8],辨证分型为气虚血瘀证,主症为乏力、气短/喘息、心悸;次症为活动易劳累、倦怠懒言、自汗、语声低微、面色/口唇紫暗,舌质紫暗,舌苔薄白,脉虚无力或弦细无力;(2)患者及家属知情本研究且签订同意书。

排除标准:(1)合并其他原因导致的心力衰竭者;(2)重度瓣膜关闭不全、重度主动脉瓣狭窄者;(3)伴有心源性休克、致命性心律失常、II度以上方式传递阻滞者;(4)合并恶性肿瘤疾病者;(5)合并凝血功能障碍或严重贫血患者;(6)对本研究已知药物有使用禁忌或过敏史者。

1.2 药物

心通口服液由鲁南厚普制药有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号20160215;冻干重组人脑利钠肽由成都诺迪康生物制药有限公司生产,规格0.5 mg/支,产品批号20160112。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各63例。其中,对照组男41例,女22例;平均年龄(62.05 ± 4.34)岁;平均病程为(4.74 ± 0.33)年;平均体质量指数(24.19 ± 1.02) kg/m²;心功能II级33例,III级30例;高血压23例,糖尿病25例,高血脂15例。治疗组男38例,女25例;平均年龄为(62.21 ± 5.28)岁;平均病程(4.68 ± 0.46)年;平均体质量指数(24.38 ± 1.23) kg/m²;心功能II级35例,III级28例;高血压24例,糖尿病26例,高血脂13例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组入院后均给予戒烟、戒酒并给予合理营养膳食,强心、利尿、抗感染、吸氧、治疗原发病等对症治疗,保持正常作息。对照组给予冻干重组人脑利钠肽,前90 s静脉推注1.5 μ g/kg冲击治疗,随后以0.007 5 μ g/(kg·min)速率静脉滴注,连续滴注3 d。治疗组患者在对照组的基础上联合口服心通口服液,20 mL/次,3次/d。两组均治疗4周。

1.4 临床疗效评定标准^[9]

显效:心力衰竭基本控制或心功能提高2级以上;有效:心功能提高1级,但不及2级;无效:心功能提高不足1级。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能 采用美国PHILIPS公司生产的HDI5000彩色多普勒超声显像仪测定左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)。

1.5.2 血清指标 选取治疗前后两个时间点,采集两组患者清晨空腹静脉血4 mL,经常规离心处理后待测。采用比色法检测超氧化物歧化酶(SOD),采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),采用硫代巴比

妥酸法检测丙二醛 (MDA)。试剂盒均购自深圳市博卡生物技术有限公司, 严格按照操作步骤进行。

1.6 不良反应观察

对两组安全性进行观察。

1.7 统计学方法

研究数据经 SPSS 20.0 软件进行处理, 计数资料与计量资料分别以率、 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并分别经 χ^2 检验、 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率是 90.48%, 显著

高于对照组的 76.19% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心功能指标比较

两组治疗后 LVESD、LVEDD 显著降低, 但 LVEF 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组心功能指标优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

两组治疗后 MDA、IL-6、TNF- α 显著降低, 而 SOD 升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组安全性评价比较

两组均未发现有严重的不良反应情况发生。

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	63	19	29	15	76.19
治疗	63	24	33	6	90.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 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	LVESD/mm		LVEF/%		LVEDD/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	63	59.62 $\pm$ 4.59	51.65 $\pm$ 4.31*	39.76 $\pm$ 4.49	47.35 $\pm$ 6.24*	62.36 $\pm$ 7.18	54.16 $\pm$ 7.29*
治疗	63	59.24 $\pm$ 6.74	42.73 $\pm$ 5.34* Δ	40.28 $\pm$ 5.81	59.73 $\pm$ 5.12* Δ	61.93 $\pm$ 8.27	46.82 $\pm$ 8.13* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	MDA/(mmol·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)	IL-6/(μ g·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	63	治疗前	19.54 $\pm$ 2.64	85.72 $\pm$ 7.89	18.87 $\pm$ 2.87	34.35 $\pm$ 5.48
		治疗后	14.07 $\pm$ 2.35*	93.35 $\pm$ 6.56*	12.24 $\pm$ 2.86*	27.08 $\pm$ 4.86*
治疗	63	治疗前	20.49 $\pm$ 2.93	84.93 $\pm$ 8.43	19.15 $\pm$ 2.31	33.68 $\pm$ 5.39
		治疗后	8.13 $\pm$ 1.27* Δ	99.41 $\pm$ 9.62* Δ	7.19 $\pm$ 2.03* Δ	20.97 $\pm$ 5.31* Δ

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

急性心肌梗死是由于冠状动脉粥样硬化引起心肌细胞缺血性坏死; 心力衰竭则是在心肌严重缺血时, 心脏泵功能衰竭所致。虽然近年来医学技术较为发达且成熟, 急性心肌梗死的救治成功率大大上升, 但是急性心肌梗死引起的心力衰竭发生率仍较高。据以往研究结果表明, 急性心肌梗死合并心力

衰竭的死亡率是未发生心力衰竭者的 7 倍, 给人类健康带来严重威胁^[2]。急性心肌梗死后心力衰竭的发病机制复杂, 该病发生的同时伴随心脏结构改变、血流动力学异常及神经内分泌异常激活等。研究发现, 在急性心肌梗死后心力衰竭的发病过程中, 氧化应激、炎症反应发挥着重要作用^[10]。坏死的心肌细胞通过释放细胞内容物, 诱发局部炎症反应, 促

进心肌细胞凋亡,导致心肌纤维化。另外急性心肌梗死后心力衰竭的心肌缺血再灌注过程中会有大量氧自由基生成,氧化应激失衡与疾病程度有密切相关性^[11]。

本研究以重组人脑利钠肽治疗为对照,观察在重组人脑利钠肽基础上联合心通口服液治疗后的疗效,结果显示,心通口服液联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死后心力衰竭患者,疗效肯定,患者中医症状、心功能改善效果更为显著。重组人脑利钠肽是近年来新型的抗心衰药物,主要由重组DNA技术合成,具有扩张动脉、小静脉的功效,改善心肌供血供养状态;同时还可以通过扩张肾小球入球小动脉,增强肾小球滤过率,发挥利尿利钠作用,降低体循环阻力以缓解心脏负荷^[12-13]。心通口服液以黄芪、党参为主药,辅以麦冬、何首乌、当归、丹参,主辅药相配,益气养阴,活血化瘀而通心脉。佐以淫羊藿、葛根、皂角刺、海藻、昆布、枳实、牡蛎,全方共奏活血散瘀、化痰通络之功^[14]。

炎症反应是急性心肌梗死后心力衰竭的重要病理生理机制,大量促炎因子浸润心肌细胞,加重组织损伤,同时炎症因子还是血管再狭窄、血栓再形成的始动因素。IL-6、TNF- α 均是常见炎症因子,前者可刺激T细胞释放炎症因子,扩大炎症反应从而加重病情,后者可促进平滑肌细胞增殖,二者通过相互诱导,从而发挥炎症作用。既往研究表明,心力衰竭患者处于不同程度的氧化应激状态^[15]。心力衰竭患者心肌能量供应缺乏,致使三磷酸腺苷降解产物增多,而三磷酸腺苷降解产物在生成尿酸的过程中可释放大氧自由基。加之心力衰竭患者交感神经兴奋,机体内儿茶酚胺大量释放、炎症因子的增多均可导致血管内皮细胞损伤,进一步加重机体氧化应激状态,而机体内氧化应激反应增强可导致MDA增多,SOD大量消耗。本研究中治疗后治疗组的MDA、SOD、IL-6、TNF- α 的改善水平优于对照组,提示心通口服液联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死后心力衰竭患者的主要作用机制可能与改善氧化应激、炎症反应等有关。重组人脑利钠肽对氧化应激过度激活有一定抑制作用,可清除氧自由基,减少应激激素生成,发挥心肌保护效果。药理研究证实,心通口服液具有抗血栓形成、修复血管内膜、抗炎、抗动脉粥样硬化等作用。此外,

两组均未发现有严重的不良反应情况发生,可见其治疗可靠程度高^[16]。

综上所述,心通口服液联合重组人脑利钠肽治疗急性心肌梗死后心力衰竭疗效肯定,可有效改善患者心功能和血清学指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 邱峰,史云桃,蒋廷波.急性心肌梗死合并心力衰竭的临床研究[J].实用临床医药杂志,2013,17(19):109-111.
- [2] 邓伏雪,王小娟,胡云凤,等.急性心肌梗死并发首次心力衰竭患者在院死亡率及临床预后分析[J].西安交通大学学报:医学版,2015,36(1):135-140.
- [3] 裴丽峰.重组人脑利钠肽在急性心肌梗死后心力衰竭治疗中的应用及其对循环内分泌的影响[J].当代医学,2020,26(2):45-47.
- [4] 邢冬梅,李彬,朱明军,等.中医药预防急性心肌梗死后心力衰竭的新思路[J].中华中医药杂志,2017,32(1):196-198.
- [5] 张铁英.心通口服液治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效分析[J].现代中西医结合杂志,2015,24(31):3473-3475.
- [6] 陈可冀,张敏州,霍勇.急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2014,34(4):389-395.
- [7] 张健,张宇辉.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.
- [8] 冠心病中医临床研究联盟,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中华中医药学会心病分会,等.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258-1260.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].中国医药科技出版社,2002:83-84.
- [10] 王亚静.心肌梗死后心力衰竭发生机制的研究进展[J].疑难病杂志,2012,11(9):726-727.
- [11] 吴利平.氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J].中国处方药,2017,15(7):9-10.
- [12] 沈阳,陈岳招,张国恺,等.rhBNP联合左西孟坦治疗心肌梗死伴心力衰竭临床疗效的Meta分析[J].海南医学,2020,31(6):789-793.
- [13] 殷兰芳,殷晓明,陈力量,等.重组人脑利钠肽治疗老年心力衰竭的临床研究[J].2020,43(9):1848-1851.
- [14] 魏凤珍,周玉娟.米力农联合心通口服液治疗慢性充血性心衰的临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(22):32-33.
- [15] 许晓华,刘凤岐,张瑞英.氧化应激/还原应激在心力衰竭中的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(9):713-716.
- [16] 刘肖林.心通口服液治疗冠心病心绞痛患者的临床疗效观察[J].中国医学创新,2014,11(14):109-110.