

## 贝那普利联合米力农治疗顽固性心力衰竭的临床研究

张 坡<sup>1</sup>, 曹应江<sup>1</sup>, 张国勇<sup>1</sup>, 任于军<sup>1</sup>, 李亚光<sup>2</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院 心内科, 河南 洛阳 471000

2. 平顶山市第一人民医院 心内科, 河南 平顶山 467000

**摘要:** **目的** 探讨贝那普利联合米力农注射液治疗顽固性心力衰竭的安全性和有效性。**方法** 选取2019年8月—2020年8月在中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院就诊的153例顽固性心力衰竭患者作为研究对象,按照入院顺序随机分成对照组(76例)和治疗组(77例)。对照组静脉泵入米力农注射液,先以50 μg/kg 负荷剂量静脉推注,然后以0.5 μg/(kg·min) 静脉泵入,每天18 h以上,每周连续治疗3 d;治疗组在对照组基础上口服盐酸贝那普利片,10 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者 MLHFQ 评分和 Lee 氏心衰评分,及血清去甲肾上腺素(NA)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。**结果** 治疗组总有效率为89.61%,明显高于对照组的77.63% ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者 MLHFQ 评分和 Lee 氏心衰评分均较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ ),且治疗组相较于对照组下降的更显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者血清 NA、H-FABP 和 NT-proBNP 水平均较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ ),治疗组比对照组下降的更显著 ( $P < 0.05$ )。**结论** 贝那普利联合米力农注射液能够显著提升顽固性心力衰竭的治疗效果,改善患者的心衰程度和生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 盐酸贝那普利片;米力农注射液;顽固性心力衰竭;去甲肾上腺素;心脏型脂肪酸结合蛋白;氨基末端脑钠肽前体  
**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1388-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.009

## Clinical study on benazepril combined with milrinone in treatment of intractable heart failure

ZHANG Po<sup>1</sup>, CAO Ying-jiang<sup>1</sup>, ZHANG Guo-yong<sup>1</sup>, REN Yu-jun<sup>1</sup>, LI Ya-guang<sup>2</sup>

1. Department of Cardiology, NO.989 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Luoyang 471000, China

2. Department of Cardiology, Pingdingshan First People's Hospital, Pingdingshan 467000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the safety and clinical efficacy of benazepril combined with milrinone in treatment of intractable heart failure. **Methods** Patients (153 cases) with intractable heart failure in NO.989 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force from August 2019 to August 2020 were randomly divided into control (76 cases) and treatment (77 cases) groups according to the order of admission. Patients in the control group were iv administered with Milrinone Injection, started with 50 μg/kg loading dose intravenous injection, then injected intravenously with 0.5 μg/(kg·min) for more than 18 h, the treatment lasted for 3 d every week. Patients in the treatment group were po administered with Benazepril Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 10 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the MLHFQ scores and Lee's heart failure scores, and the serum levels of NA, H-FABP and NT-proBNP in two groups before and after treatment were compared. **Results** The total clinical effective rate of the treatment group was 89.61%, which was significantly higher than 77.63% of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the MLHFQ score and Lee's heart failure score in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum NA, H-FABP, and NT-proBNP in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease in the treatment group was more significant than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Benazepril combined with Milrinone Injection can significantly improve the therapeutic effect of intractable heart failure and improve the degree of heart failure and quality of life of patients, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Benazepril Hydrochloride Tablets; Milrinone Injection; intractable heart failure; NA; H-FABP; NT-proBNP

收稿日期: 2021-01-20

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201501017)

作者简介: 张 坡, 河南南阳人, 主治医师, 硕士, 研究方向为冠心病、急性心肌梗死、高血压病、心力衰竭。E-mail: c1aj5u@163.com

顽固性心力衰竭是指强心剂和利尿剂常规治疗但无法控制的心力衰竭,一般是心脏疾病进行性发展终末期的结果,主要临床表现包括呼吸困难、咳嗽、尿少、水肿、颈静脉怒张等,严重威胁着患者的身体健康与生命安全<sup>[1]</sup>。米力农是一种磷酸二酯酶抑制剂,具有扩张血管和正性肌力的双重作用,常用于各种原因引起的、强心剂和利尿剂治疗效果欠佳心力衰竭的治疗<sup>[2]</sup>。贝那普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂,临床主要用于高血压的治疗,但鉴于贝那普利具有扩张动静脉、降低血管阻力的作用,因此也常用于心力衰竭的辅助治疗<sup>[3]</sup>。本研究选取153例顽固性心力衰竭患者作为研究对象,探讨贝那普利联合米力农注射液治疗顽固性心力衰竭的安全性及有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2019年8月—2020年8月在中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院就诊的153例顽固性心力衰竭患者作为研究对象,其中男性患者83例,女性患者70例,患者年龄47~72岁,平均年龄 $(56.48 \pm 8.73)$ 岁,患者病程2~11年,平均病程 $(5.31 \pm 1.78)$ 年,患者美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为II级者71例、III级者57例、IV级者25例。

纳入标准:(1)所有患者均符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中对顽固性心力衰竭的诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)常规治疗效果不明显者;(3)所有患者均经中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院伦理委员会审查,并获得知情同意。

排除标准:(1)患者伴有严重的全身感染者;(2)患者近3个月内发生过心肌梗死者;(3)患者对贝那普利和米力农注射液过敏者;(4)患者肝肾功能异常者。

### 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190228、200402;盐酸贝那普利片由北京诺华制药有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号X2567、X2942。

### 1.3 分组及治疗方法

153例顽固性心力衰竭患者按照入院顺序随机分成对照组(76例)和治疗组(77例)。对照组男性43例,女性33例,年龄48~72岁,平均年龄 $(56.83 \pm 8.47)$ 岁,病程2~11年,平均病程

$(5.52 \pm 1.70)$ 年;治疗组男性40例,女性37例,年龄47~71岁,平均年龄 $(55.92 \pm 8.83)$ 岁,病程2~11年,平均病程 $(5.20 \pm 1.61)$ 年。两组患者一般性资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉泵入米力农注射液,先以50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量静脉推注,然后以0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉泵入治疗,每天18 h以上,每周连续治疗3 d;治疗组在对照组基础上口服盐酸贝那普利片,10 mg/次,1次/d。两组患者均连续治疗4周。

### 1.4 疗效评价标准

本次研究临床疗效标准是根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[5]</sup>标准自拟。治愈:治疗后患者的NYHA心功能分级恢复至I级;好转:治疗后患者的NYHA心功能分级较治疗前改善,但未恢复至I级;无效:治疗后患者的NYHA心功能分级较治疗前无改善。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 MLHFQ 评分**<sup>[6]</sup> 中文版明尼苏达州心功能不全生命质量量表主要包括身体领域、情绪领域和其他领域3个维度21个条目,每个条目均采用6段计分法分别对应0~5分(0分为最好,5分为最差),总分范围0~105分,分数越高表明患者生命质量越差。

**1.5.2 Lee氏心衰评分**<sup>[7]</sup> 分别于治疗前后采用Lee氏心衰评分对所有患者心衰程度进行评价,评价内容包括呼吸困难、肺部啰音、浮肿、肝大、颈静脉、胸片异常,总分6~18分,分数越高表明心衰程度越严重。

**1.5.3 血清去甲肾上腺素(NA)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)以及N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)水平** 分别于治疗前后采集患者晨起静脉血2 mL,于低温高速离心机进行离心操作,取上清液分别采用去甲肾上腺素检测试剂盒、心脏型脂肪酸结合蛋白检测试剂盒、氨基末端脑钠肽前体检测试剂盒对患者治疗前后血清NA、H-FABP以及NT-proBNP水平进行检测,检测方法严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.6 不良反应

观察所有患者在治疗期间可能出现的与药物相关的不良反应。

### 1.7 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对数据进行处理,治疗效

果和不良反应发生率采用  $\chi^2$  检验, MLHFQ 评分和 Lee 氏心衰评分, 血清 NA、H-FABP 以及 NT-proBNP 水平均采用  $t$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床治疗效果比较

治疗后, 治疗组患者总有效率为 89.61%, 明显高于对照组的 77.63%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 MLHFQ 评分和 Lee 氏心衰评分比较

治疗后, 两组患者 MLHFQ 评分和 Lee 氏心衰评分均较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组各指标相较于对照组下降更显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 NA、H-FABP 和 NT-proBNP 水平比较

治疗后, 两组患者血清 NA、H-FABP 及 NT-proBNP 水平较治疗前显著下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组比对照组下降更显著 ( $P < 0.05$ ), 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	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	76	18	41	17	77.63
治疗	77	23	46	8	89.61*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 MLHFQ 评分和 Lee 氏心衰评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on MLHFQ score and Lee's heart failure score between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MLHFQ 评分		Lee 氏心衰评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	62.37 $\pm$ 9.54	48.52 $\pm$ 7.34*	12.53 $\pm$ 3.85	5.83 $\pm$ 1.23*
治疗	77	61.59 $\pm$ 9.81	33.62 $\pm$ 5.89* <sup>▲</sup>	11.99 $\pm$ 3.97	3.22 $\pm$ 0.93* <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 两组血清 NA、H-FABP 和 NT-proBNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum NA, H-FABP and NT proBNP levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	NA/(ng·L <sup>-1</sup> )	H-FABP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	NT-proBNP/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	76	治疗前	378.42 $\pm$ 31.64	70.32 $\pm$ 7.29	668.39 $\pm$ 74.16
		治疗后	271.65 $\pm$ 23.58*	44.58 $\pm$ 5.38*	515.73 $\pm$ 51.29*
治疗	77	治疗前	381.43 $\pm$ 29.93	69.53 $\pm$ 7.48	663.92 $\pm$ 76.03
		治疗后	218.37 $\pm$ 18.49* <sup>▲</sup>	33.09 $\pm$ 4.47* <sup>▲</sup>	408.73 $\pm$ 40.76* <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

### 2.4 两组患者不良反应比较

对两组患者治疗期间可能出现的不良反应进行观察, 发现均未出现与药物相关的明显不良反应。

## 3 讨论

心力衰竭是心功能下降的一组综合征, 其主要临床表现有发绀、呼吸困难、四肢酸软无力等, 是一种发病率和致死率均较高的心血管疾病, 不但严重影响患者的生活质量, 而且给社会和家庭均带来了沉重的负担<sup>[8]</sup>。临床上治疗心衰的主要方式是通过利尿、扩张血管、增强心肌收缩力、积极控制诱

因等, 而一般认为顽固性心力衰竭主要来自于慢性心力衰竭, 该病对利尿剂和洋地黄类正性肌力药并不敏感, 因此需要采用药物组合或心脏移植等方式进行治疗<sup>[9-10]</sup>。

米力农注射液是治疗心衰的常用药物, 其主要作用机制是通过抑制磷酸二酯酶来降低心肌细胞内 cAMP 的浓度, 进而引起 Ca<sup>2+</sup> 内流, 起到加强心肌收缩力、提升心排血量的作用, 另外该药物还可以通过扩张血管来降低心脏负荷, 进而改善心功能, 因此临床上常用米力农注射液来治疗各种顽固性心

力衰竭<sup>[11-12]</sup>。贝那普利是临床上常用的一种降压药,其主要作用机制是通过抑制血管紧张素的转化来减少醛固酮的分泌、提升血浆肾素活性,进而降低血管阻力,降低血压;另外贝那普利还可以通过扩张动静脉来降低心排血量,进而提升患者的运动耐力,因此对心力衰竭的治疗有着一定的作用<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,治疗组临床总有效率要明显高于对照组,同时两组患者均未出现明显的药物不良反应,说明贝那普利与米力农注射液的联用能够显著提升顽固性心力衰竭临床治疗的有效率,这可能与两者之间的作用机制不同,可发挥出协调增效的作用。另外本研究结果还发现,贝那普利联合米力农注射液治疗顽固性心力衰竭还可以显著改善患者的生命质量和心衰程度,为患者疾病的恢复提供了保障。

心力衰竭患者的一个临床特征就是交感神经经常处于兴奋状态,而NA是肾上腺素神经递质信号传导中的重要介质,对调节患者的心功能状态有着重要的作用<sup>[14]</sup>。H-FABP在机体心肌受损时可快速释放至血液中。有研究表明,心力衰竭患者极易造成心肌受损进而导致血清H-FABP水平的升高,因此可以作为心肌受损程度的监测指标<sup>[15]</sup>。NT-proBNP是一种常用于心力衰竭程度判断的生物标志物,该物质血清水平与患者的病情严重程度、预后评估均有着密切的相关性<sup>[16]</sup>。本研究结果发现,治疗组患者血清NA、H-FABP以及NT-proBNP水平相较于对照组降低的更显著,这也就表示,贝那普利与米力农注射液的联用可以从分子水平改善患者的病情进展,为后续弄清药物联用的机制提供了一定的理论基础。

综上所述,贝那普利联合米力农注射液能够显著提升顽固性心力衰竭的治疗效果,改善患者的心衰程度和生活质量,降低血清学指标水平,具有一定的临床推广应用价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师

协会心力衰竭专业委员会,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 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-790.

[2] 袁玉娇. 米力农治疗心力衰竭临床应用及进展 [J]. 中国药物评价, 2012, 29(3): 251-252.

[3] 郑春忠. 盐酸贝那普利药理与临床应用 [J]. 海峡药学, 2007, 19(8): 99-101.

[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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.

[5] 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: 77-84.

[6] 朱燕波, 杜金行, 林琳, 等. 明尼苏达心功能不全生命质量量表中文版的研制及临床试用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(2): 178-181.

[7] Marso S, Griffin B, Topol E. 心血管内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 135.

[8] 王华. 中国心力衰竭的防控回顾 [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 397-398.

[9] 纪宇佳, 石晨燕. 心力衰竭治疗进展及护理的研究现状 [J]. 心电图杂志: 电子版, 2020, 9(1): 256-257.

[10] 吴胜楠. 顽固性心力衰竭的治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2000, 20(5): 267-270.

[11] 许丁, 杨蓉, 王梅, 等. 米力农的临床应用新进展 [J]. 临床荟萃, 2010, 25(17): 1552-1554.

[12] 张国珍, 林燕飞. 芪苈强心胶囊联合米力农治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 152-156.

[13] 刘丽, 王旭慧, 袁易. 抗高血压药盐酸贝那普利的研究进展 [J]. 中南药学, 2016, 14(6): 630-634.

[14] 梁栋, 刘旭东, 李贺. 去甲肾上腺素转运蛋白在心力衰竭中的作用 [J]. 心血管病学进展, 2006, 27(6): 793-797.

[15] 王红艳, 赵晓云. 心脏型脂肪酸结合蛋白的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(7): 1253-1254.

[16] 钟文娟, 陈慧, 吴小盈. 监测氨基末端脑钠肽前体对心力衰竭患者的预后价值 [J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(1): 41-45.

[责任编辑 金玉洁]