

## 托拉塞米联合乌拉地尔治疗慢性心力衰竭的临床研究

杨晓燕<sup>1</sup>, 吴建平<sup>2\*</sup>, 贺媛<sup>3</sup>

1. 宝鸡高新医院 心血管内科, 陕西 宝鸡 710061

2. 武功县武功中心卫生院 内科, 陕西 咸阳 712200

3. 空军军医大学第一附属医院 心血管内科, 陕西 西安 710000

**摘要:** **目的** 探讨托拉塞米联合乌拉地尔治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月—2021 年 1 月在宝鸡高新医院住院治疗的 96 例慢性心力衰竭患者, 随机分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组静脉滴注乌拉地尔注射液, 25 mg 加入生理盐水 100 mL, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服托拉塞米片, 10 mg/次, 1 次/d。两组患者连续治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状缓解时间, 心功能指标左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室射血分数 (LVEF) 和脑钠肽 (BNP) 水平, 血清炎症因子白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率明显高于对照组 (97.92% vs 81.25%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组患者症状缓解时间均早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 LVEDD、BNP 指标明显下降, 而 LVEF 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 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 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平明显降低, 而 IL-10 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者炎症因子水平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗组药物不良反应发生率明显低于对照组 (8.33% vs 16.67%,  $P < 0.05$ )。**结论** 托拉塞米联合乌拉地尔治疗慢性心力衰竭临床效果较好, 能增强患者心功能, 并有效抑制炎症因子释放, 降低不良反应发生率。

**关键词:** 托拉塞米片; 乌拉地尔注射液; 慢性心力衰竭; 左室舒张末期内径; 左室射血分数; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)11-2288-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.013

## Clinical study on torasemide combined with urapidil in treatment of chronic heart failure

YANG Xiao-yan<sup>1</sup>, WU Jian-ping<sup>2</sup>, HE Yuan<sup>3</sup>

1. Department of Cardiology, Baoji High Tech Hospital, Baoji 710061, China

2. Department of Internal Medicine, Wugong Center Health, Xianyang 712200, China

3. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, 710000, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of torasemide combined with urapidil in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (136 cases) with chronic heart failure in Baoji High Tech Hospital from January 2019 to January 2021 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Urapidil Injection, 25 mg added into 100 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Torsemide Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the relief time of clinical symptom, the levels of cardiac function indicators LVEDD, BNP, and LVEF, the levels of inflammatory factors IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, and IL-10, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.92% vs 81.25%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the time of symptom relief in the treatment group was earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the indexes of LVEDD and BNP were significantly decreased, while LVEF were significantly increased in two groups ( $P < 0.05$ ), and the level of cardiac function in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment,

收稿日期: 2021-05-21

基金项目: 空军军医大学第一附属医院学科助推计划项目 (XJZT18MJ40)

作者简介: 杨晓燕, 女, 本科, 研究方向为心血管内科。E-mail: yangxiaoyan011127@163.com

\*通信作者: 吴建平, 男, 副主任医师。E-mail: 1791871329@qq.com

the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in two groups were significantly decreased, while the level of IL-10 were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the level of inflammatory factors in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group (8.33% vs 16.67%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The clinical effect of torsemide combined with urapidil in treatment of chronic heart failure is good, which can enhance the cardiac function of the patients, effectively inhibit the release of inflammatory factors and reduce the incidence of adverse reactions

**Key words:** Torsemide Tablets; Urapidil Injection; chronic heart failure; LVEDD; LVEF; TNF- $\alpha$

慢性心力衰竭是由于各种病因致使心脏疾病发展到一定程度时,心脏的舒缩功能发生障碍,而引起射血功能受损,使机体器官及组织血液灌注减少,最终导致代谢障碍的心血管综合征<sup>[1]</sup>。该病属于一种不可逆的过程,一旦发病,就算没有新的心肌损害,病变仍不断进展,加之心脏长时间的心肌缺血,造成心肌细胞凋亡的发生,并引发一系列炎症和免疫反应<sup>[2]</sup>。近些年,随着医疗条件的改善,人均寿命不断提高,老年人慢性疾病发病率逐年增加,心衰的患病人数增多,对患者的生活质量和身心健康造成严重影响<sup>[3]</sup>。面对心衰患病人群增多的情况,采取快速、全面、准确评估患者病情,并给予有效治疗至关重要<sup>[4]</sup>。乌拉地尔是一种高效选择性 $\alpha_1$ 受体阻滞剂,可扩张血管,降低外周循环阻力,有效改善心衰症状<sup>[5]</sup>。托拉塞米是新一代高效髓祥利尿剂,主要抑制氯离子、钠离子和钾离子再次吸收,缓解心脏的负荷,延缓心衰的发展<sup>[6]</sup>。因此,本研究目的是探讨托拉塞米联合乌拉地尔治疗慢性心力衰竭的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2019 年 1 月—2021 年 1 月在宝鸡高新医院治疗的 96 例慢性心力衰竭患者为研究对象,其中男性 53 例,女性 43 例;年龄 55~79 岁,平均年龄为(67.21 $\pm$ 1.43)岁;病程 3~19 个月,平均病程(11.83 $\pm$ 1.64)个月。

纳入标准:(1)符合《慢性心力衰竭的诊断和治疗进展》<sup>[7]</sup>诊断标准;(2)年龄均 $\geq$ 55 岁者;(3)均经过患者本人及家属同意,并签订知情同意书。

排除标准:(1)肺肝肾等脏器严重疾病者;(2)药物过敏史;(3)因酗酒或全身性疾病所致的继发性心力衰竭;(4)患有严重免疫性疾病及血液性疾病者;(5)精神性疾病者。

### 1.2 药物

乌拉地尔注射液由通化金马药业集团股份有限公司生产,规格 5 mL:25 mg,产品批号 201812025、

2020075007。托拉塞米片由南京正科医药股份有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 201809018、202011001。

### 1.3 分组及治疗方法

根据随机数字法将 96 例慢性心力衰竭患者分为对照组(48 例)和治疗组(48 例),其中对照组患者男性 27 例,女性 21 例;年龄 55~76 岁,平均年龄(65.54 $\pm$ 1.23)岁;病程 3~17 个月,平均病程(10.46 $\pm$ 1.84)个月。治疗组患者男性 26 例,女性 22 例;年龄 57~79 岁,平均年龄(68.53 $\pm$ 1.17)岁;病程 4~19 个月,平均病程(11.53 $\pm$ 1.92)个月。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注乌拉地尔注射液,25 mg 加入生理盐水 100 mL,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服托拉塞米片,10 mg/次,1 次/d。两组患者连续治疗 7 d,并观察其治疗效果情况。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[8]</sup>

显效:患者临床症状及心功能明显改善;有效:患者症状及心功能有所改善;无效:患者临床症状及心功能未见改变,有甚者病情趋于加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 临床症状缓解时间** 使用 2 种药物治疗期间,嘱患者及家属观察出现的胸痛、胸闷、气短、乏力等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间,并告知同一名医师进行分析。

**1.5.2 心功能指标** 所有患者均在治疗前后使用 GE-730 型彩色多普勒超声诊断仪,并使用超声探头频率 2.5 MHz 进行常规心脏超声检测,在心尖四腔心切面下进行测定左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF),同时进行常规心电图检查。另外使用美国博适心力衰竭快速诊断仪检测抗凝血样中的脑钠肽(BNP)水平。

**1.5.3 炎性因子水平** 嘱患者在治疗前后,清晨空腹抽取肘部静脉血 5 mL,置入内含有抗凝剂的试管

中, 使用离心机 (半径 10 cm), 转速 3 000 r/min 离心 10 min, 并充分分离血清, 保存在 -50 °C 冰箱中待检, 同时采用酶联免疫吸附法, 对患者血清进行白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (CRP) 水平测定, 并严格按照 EILSA 试剂盒说明进行操作。

### 1.6 不良反应

患者在使用药物治疗时, 所引起的恶心呕吐、头痛、头晕、皮疹等药物不良反应情况, 并告知同一名医师, 进行统计分析。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行处理所收取数据, 计数资料以百分比表示, 运用  $\chi^2$  检验进行比较分析, 治疗前后患者计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用  $t$  检验进行比较分析。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组总有效率为 81.25%, 其中显效 21 例, 有效 18 例, 无效 9 例; 治疗组患者总有效率为 97.92%, 其中显效 35 例, 有效 12 例, 无效 1 例, 治疗组总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),

见表 1。

### 2.2 两组临床症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组患者临床胸痛、胸闷、气短、乏力缓解时间均显著短于对照组患者 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组心功能指标比较

治疗后, 两组患者 LVEDD、BNP 明显下降, 而 LVEF 明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后, 治疗组患者 LVEDD、BNP 和 LVEF 水平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平明显降低, 而 IL-10 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组患者 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 和 IL-10 水平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组患者发生恶心呕吐 2 例, 头痛 2 例, 头晕 3 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 16.67%; 治疗组患者发生恶心呕吐 1 例, 头痛 1 例, 头晕 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率为 8.33%, 治疗组患者发生率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

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 | 48  | 21   | 18   | 9    | 81.25  |
| 治疗 | 48  | 35   | 12   | 1    | 97.92* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组临床症状缓解时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

| 组别 | n/例 | 胸痛缓解时间/d         | 胸闷缓解时间/d         | 气短缓解时间/d         | 乏力缓解时间/d         |
|----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 对照 | 48  | 4.73 $\pm$ 1.21  | 5.27 $\pm$ 1.33  | 4.26 $\pm$ 1.17  | 5.37 $\pm$ 1.05  |
| 治疗 | 48  | 3.16 $\pm$ 1.03* | 4.77 $\pm$ 0.89* | 2.96 $\pm$ 1.24* | 3.21 $\pm$ 0.76* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

| 组别 | n/例 | 观察时间 | LVEDD/mm                       | LVEF/%                         | BNP/(pg·L <sup>-1</sup> )        |
|----|-----|------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 对照 | 48  | 治疗前  | 71.43 $\pm$ 4.22               | 31.29 $\pm$ 3.26               | 518.43 $\pm$ 13.62               |
|    |     | 治疗后  | 64.26 $\pm$ 4.36*              | 38.72 $\pm$ 2.95*              | 295.73 $\pm$ 11.31*              |
| 治疗 | 48  | 治疗前  | 71.67 $\pm$ 3.62               | 31.45 $\pm$ 3.15               | 523.36 $\pm$ 13.22               |
|    |     | 治疗后  | 57.38 $\pm$ 3.77* <sup>▲</sup> | 42.14 $\pm$ 3.61* <sup>▲</sup> | 104.97 $\pm$ 10.54* <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 两组炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on levels of inflammatory factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-10/(pg·mL <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> ) | CRP/(mg·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| 对照 | 48  | 治疗前  | 35.28±4.94                 | 56.38±6.72                   | 38.65±6.42                           | 14.61±3.14                |
|    |     | 治疗后  | 28.25±3.29*                | 61.24±4.63*                  | 18.41±4.71*                          | 8.73±2.62*                |
| 治疗 | 48  | 治疗前  | 35.64±4.67                 | 56.41±6.26                   | 38.81±6.36                           | 14.21±3.82                |
|    |     | 治疗后  | 21.88±2.71* <sup>▲</sup>   | 79.22±5.72* <sup>▲</sup>     | 9.62±4.41* <sup>▲</sup>              | 5.13±2.54* <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 | 恶心呕吐/例 | 头痛/例 | 头晕/例 | 皮疹/例 | 发生率/% |
|----|-----|--------|------|------|------|-------|
| 对照 | 48  | 2      | 2    | 3    | 1    | 16.67 |
| 治疗 | 48  | 1      | 1    | 1    | 1    | 8.33* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

慢性心力衰竭是由于心室收缩功能受损,造成心脏排血量下降,致使其心肌射血满足不了机体各项生理代谢需要<sup>[9]</sup>,以至回心血量不能及时经左右心室充分排出,引起全身各组织及器官血液灌注不足,机体缺血缺氧发生,进而出现胸痛、胸闷、气短、乏力及活动受限等临床特征<sup>[10]</sup>。有研究学者认为,心力衰竭时细胞因子被激活,促使心肌重构,心肌细胞结构发生改变,又由于心室容量或压力负荷增加,心室张力增加,心功能受损,又进一步激活炎性细胞因子<sup>[11]</sup>。同时心室重构及心衰的发生和发展,可能与炎性细胞因子能诱导心肌细胞凋亡和心脏收缩功能失调的参与有关<sup>[12]</sup>。乌拉地尔属于一种尿嘧啶衍生物,对外周血管和中枢神经起到双重作用,并改善血流动力学,还具有扩张动脉和静脉的能力,增加心排量的作用<sup>[13]</sup>。托拉塞米是一种新型利尿剂,比传统利尿剂有更高的生物利用度,并通过利尿作用,能有效降低心脏负荷<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,与对照组相比,治疗组患者总有效率显著升高;治疗组患者的胸痛、胸闷、气短、乏力等症状缓解时间均低于对照组。表明托拉塞米与乌拉地尔联合治疗疗效较好,并能有效改善临床症状。研究结果显示,治疗组患者治疗后的LVEDD、BNP指标均低于对照组;治疗组患者治疗后的LVEF指标高于对照组。表明托拉塞米与乌拉地尔联合应用,可极大的改善心室射血功能,缓解机体缺血缺氧状态<sup>[15]</sup>。研究结果显示,治疗组患者

治疗后的IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP水平均低于对照组;治疗组患者治疗后的IL-10水平高于对照组。表明拉塞米与乌拉地尔联合治疗慢性心力衰竭,可有效抑制机体炎性反应,从而减少心肌损伤,恢复血液循环,增强心功能的能力<sup>[16]</sup>。IL-6可介导免疫和炎症反应,直接降低心肌收缩功能,并诱导心肌细胞内皮和血管平滑肌细胞表达增加,产生大量细胞毒性作用<sup>[17]</sup>。IL-10属于抗炎因子,是由单核和T淋巴细胞分泌的一种抗炎性反应介质,可抑制其他炎性反应的发生<sup>[18]</sup>。TNF- $\alpha$ 能加速蛋白的合成速度,减慢分解速度,使肌动蛋白、肌球蛋白合成增加,导致心肌肥厚,诱发该病发生<sup>[19]</sup>。CPR是重要的炎性反应介质,具有较高的敏感性,在心衰发生后其水平会迅速上升,并与病程持续时间共存,能对疾病的严重程度起到预测作用<sup>[20]</sup>。

综上所述,托拉塞米与乌拉地尔联合治疗慢性心力衰竭,临床效果较好,能使患者心功能作用增强,并有效抑制炎性因子释放,降低不良反应发生率,值得临床借鉴与推广使用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 戴闰柱. 慢性心力衰竭治疗的现代概念 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(1): 63-65.
- [2] 郭静萱, 李海燕. 慢性心力衰竭的诊治进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 12(1): 11-13.
- [3] 黄峻. 慢性心力衰竭临床研究的新趋势 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(7): 593-594.

- [4] 黎励文, 李明敏. 慢性心力衰竭的治疗进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 11(7): 673-675.
- [5] 谢志雄, 杨希立, 周昭仑. 乌拉地尔治疗慢性充血性心力衰竭的疗效及安全性 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(3): 308-309.
- [6] 陈 昕, 刘 雪, 薛俊仙, 等. 托拉塞米对慢性心力衰竭患者血液流变学指标的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 13(11): 15-16.
- [7] 吴学思. 慢性心力衰竭的诊断和治疗进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 18(11): 163-165.
- [8] 郑琼莉, 祝 炜. 慢性心力衰竭 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 53-56.
- [9] 柯元南. 慢性心力衰竭诊治新进展 [J]. 中国全科医学, 2007, 10(6): 433-434.
- [10] 邢作英. 慢性心力衰竭流行病学研究现状及其病因 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(10): 937-938.
- [11] 张 骞, 刘小慧, 董建增. 慢性心力衰竭药物治疗进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(4): 272-276.
- [12] 甄宇治, 邓彦东, 刘坤申. 慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(11): 1290-1292.
- [13] 陆 铭, 蔡振荣. 乌拉地尔治疗慢性心力衰竭的疗效及对血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(16): 1955-1956.
- [14] 刘 辉, 王学惠, 张永春, 等. 托拉塞米治疗慢性心力衰竭的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(29): 167-169.
- [15] 徐 岩, 刘 敏, 史学功, 等. 慢性心力衰竭患者心脏功能与血清细胞因子水平的相关性 [J]. 中国临床康复, 2004, 15(12): 57-59.
- [16] 何文俊, 张 涛, 蒋学俊, 等. 炎症因子与慢性心力衰竭 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(2): 457-460.
- [17] 张 春. 慢性心力衰竭血清脂联素 IL-6, CRP 变化的临床意义研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 11(1): 147-149.
- [18] 于海波, 李 晶, 赵广阳, 等. 心力衰竭环核苷酸及 NO、NOS、IL-10 的变化和相互关系的探讨 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 12(10): 47-49.
- [19] 张述萍, 成丽娟, 王 营. 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$ 1 水平与心力衰竭的关系探讨 [J]. 中国临床研究, 2009, 22(3): 260-261.
- [20] 何慕芝, 江亚文. 老年慢性心力衰竭患者血脂及血清 C-反应蛋白水平与心功能关系 [J]. 中国临床医学, 2006, 13(5): 717-718.

[责任编辑 金玉洁]