

伊伐布雷定联合米力农治疗慢性心力衰竭的临床研究

丁文虹, 崔胜男, 扈春丽, 邢秀菊

中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 探讨伊伐布雷定联合米力农治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院治疗的 118 例心力衰竭患者, 按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 59 例。对照组患者静脉滴注米力农注射液, 10 mg 加入生理盐水 50 mL, 微量泵以 0.375~0.750 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服盐酸伊伐布雷定片, 5 mg/次, 2 次/d。两组连续用药 7 d。观察两组的治疗效果和临床症状改善时间, 比较两组患者治疗前后左室收缩期内径 (LVESV)、左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期内径 (LVEDV)、血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、白细胞介素-6 (IL-6)、氨基末端 B 型钠尿肽 (NT-proBNP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的变化情况。比较两组不良反应情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率是 98.31%, 显著高于对照组的 83.05% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组心慌、胸闷、气短、下肢水肿等症状缓解时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 LVEF 均较治疗前显著升高, 而 LVESV、LVEDV 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组心功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 sST2、IL-6、NT-proBNP、TNF- α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率是 6.78%, 显著低于对照组的 15.25% ($P < 0.05$)。**结论** 伊伐布雷定联合米力农注射液治疗慢性心力衰竭效果确切, 能明显缓解患者临床症状, 有效改善心功能状态, 并可降低炎症反应, 值得临床推广应用。

关键词: 盐酸伊伐布雷定片; 米力农注射液; 慢性心力衰竭; 症状缓解时间; 左室收缩期内径; 左室射血分数; 左室舒张末期内径; 血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 氨基末端 B 型钠尿肽

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)07-1512-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.014

Clinical study of ivabradine combined with milrinone in treatment of chronic heart failure

DING Wen-hong, CUI Sheng-nan, HU Chun-li, XING Xiu-ju

981 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Chengde 067000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of ivabradine combined with milrinone in treatment of chronic heart failure. **Methods** A total of 118 patients with heart failure treated in 981 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force from January 2020 to January 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 59 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Milrinone Injection, 10 mg was added into 50 mL 0.9% normal saline, and the micropump was maintained at 0.375 — 0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Ivabradine Hydrochloride Tablets on the basis of the control group, 5 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the treatment effect and improvement time of clinical symptoms of the two groups were observed. After treatment, left ventricular systolic diameter (LVESV), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDV), serum soluble growth stimulation expression gene 2 protein (sST2), interleukin 6 (IL-6), amino-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and tumor necrosis factor α (TNF- α) were compared between the two groups before and after treatment. The adverse reactions of two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 98.31%, significantly higher than that in the control group (83.05%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of palpitation, chest tightness, shortness of breath, and lower limb edema in the treatment group was shorter than

收稿日期: 2022-02-19

基金项目: 承德市科技支撑项目 (201904A061)

作者简介: 丁文虹, 主治医师, 研究方向是呼吸疾病临床研究。E-mail: m13903141684@163.com

that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in both groups was significantly increased compared with before treatment, while LVESV and LVEDV were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of cardiac function index in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of sST2, IL-6, NT-proBNP and TNF- α in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum index of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in treatment group was 6.78%, significantly lower than 15.25% in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ivabradine combined with milrinone has exact effect in treatment of chronic heart failure, and can significantly relieve the clinical symptoms of patients, effectively improve the cardiac function, and reduce the inflammatory response, which is worthy of clinical application.

Key words: Ivabradine Hydrochloride Tablets; Milrinone Injection; chronic heart failure; symptom relief time; LVESV; LVEF; LVEDV; sST2; NT-proBNP

慢性心力衰竭是多种原因引起心脏的收缩、舒张功能受损,引起体循环或肺循环淤血,不能满足机体代谢需要,进而导致患者出现胸闷、乏力、水肿等临床症状的复杂病症^[1]。随着人们生活水平的提高,慢性病中糖尿病、高血压的发病率升高,伴随老年群体人数的增加,使得原有基础慢性疾病患者的生存期延长,以致心力衰竭的患病率居高不下^[2]。有研究证实,心力衰竭涉及的病理生理过程主要有神经体液、细胞和分子机制激活、心脏重塑与心肌纤维化,是病程进展的决定因素^[3]。伊伐布雷定能明显抑制窦房结起搏电流,延缓起搏细胞动作电位舒张期,从而达到降低心率的作用^[4]。米力农可发挥正性肌力效果,使血管扩张,改善心脏舒张功能,并对血管平滑肌有直接松弛作用^[5]。为此,本研究观察伊伐布雷定联合米力农治疗慢性心力衰竭患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月中国人民解放军联勤保障部队第九八一医院治疗的 118 例心力衰竭患者,其中男性 61 例,女性 57 例;年龄 31~78 岁,平均 (54.50 ± 1.46) 岁;病程 2~6 年,平均病程 (4.12 ± 1.63) 年;伴有高血压病 72 例,糖尿病 46 例。

纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[6]诊断标准;纽约心功能分级(NYHA)为 II~IV 级;患者同意并签订知情同意书。

排除标准:伴有严重的肝肾功能障碍者;药物过敏史;近期服用药物治疗者;患有免疫性疾病者;患有精神性疾病者。

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 201912028、202112017。

盐酸伊伐布雷定片由法国施维雅药厂生产,规格 5 mg/片,产品批号 201911016、20210021。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 59 例。其中对照组男 29 例,女 30 例;年龄 31~75 岁,平均 (53.02 ± 1.29) 岁;病程 2.0~4.5 年,平均 (3.25 ± 1.64) 年,伴有高血压病 35 例,糖尿病 24 例。治疗组患者男 32 例,女 27 例;年龄为 34~78 岁,平均 (56.11 ± 1.58) 岁;病程为 2.8~6.0 年,平均 (4.41 ± 1.72) 年,伴有高血压病 37 例,糖尿病 22 例。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注米力农注射液,10 mg 加入生理盐水 50 mL,微量泵以 $0.375 \sim 0.750 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持,1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服盐酸伊伐布雷定片,5 mg/次,2 次/d。两组连续用药 7 d 观察治疗效果。

1.4 临床疗效标准^[7]

显效:患者心慌、胸闷、气短、下肢水肿等临床症状、体征与治疗前相比显著改善,且 NYHA 心功能分级改善 2 级或 2 级以上;有效:患者心慌、胸闷、气短、下肢水肿等临床症状、体征与治疗前相比有好转,且 NYHA 心功能分级改善 1 级;无效:症状、体征及 NYHA 心功能分级与治疗前相比无改善或加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状缓解情况 使用 2 种药物治疗期间,嘱患者本人及家属记录患者出现心慌、胸闷、气短、下肢水肿等临床症状缓解情况,同时记录相应缓解时间。

1.5.2 心功能测定 由超声科医师对纳入患者进行检查,采用美国通用 Logiq 700 型彩色多普勒超声

心动图仪检测左室收缩期内径 (LVESV)、左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期内径 (LVEDV)。

1.5.3 血清学水平测定 患者于入院后 12 h 内留取静脉血 5 mL, 于 1 h 内离心, 4 000 r/min, 10 min, 提取上清液, 于 -80 °C 冰箱保存, 行酶联免疫吸附法检测血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、白细胞介素-6 (IL-6)、氨基末端 B 型钠尿肽 (NT-proBNP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 严格按照试剂盒操作进行。

1.6 药物不良反应观察

观察患者在治疗期间有无因药物引起的头痛、乏力、心律失常、低血压等不良反应情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件处理研究所得数据, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 98.31%, 显著高于

对照组的 83.05% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状缓解情况比较

治疗后, 治疗组心慌、胸闷、气短、下肢水肿等症状缓解时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 LVEF 均较治疗前显著升高, 而 LVESV、LVEDV 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组心功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 sST2、IL-6、NT-proBNP、TNF- α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

治疗后, 治疗组发生乏力 1 例, 头痛 1 例, 心律失常 1 例, 低血压 1 例, 不良反应发生率是 6.78%; 对照组发生乏力 3 例, 头痛 2 例, 心律失常 2 例, 低血压 2 例, 不良反应发生率是 15.25%; 治疗组不良反应发生率明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

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	59	36	13	10	83.05
治疗	59	50	8	1	98.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	症状缓解时间/d			
		心慌	胸闷	气短	下肢水肿
对照	59	3.34 $\pm$ 0.85	5.11 $\pm$ 0.13	3.97 $\pm$ 0.36	4.62 $\pm$ 0.72
治疗	59	1.82 $\pm$ 0.68*	3.25 $\pm$ 0.26*	2.58 $\pm$ 0.42*	3.21 $\pm$ 0.41*

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 function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		LVESV/mm		LVEDV/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	39.19 $\pm$ 3.72	46.42 $\pm$ 6.39*	51.61 $\pm$ 6.18	44.71 $\pm$ 4.60*	59.72 $\pm$ 6.38	50.64 $\pm$ 4.37*
治疗	59	39.37 $\pm$ 3.64	53.59 $\pm$ 7.13* $\blacktriangle$	52.53 $\pm$ 6.21	40.59 $\pm$ 3.11* $\blacktriangle$	58.89 $\pm$ 6.29	47.34 $\pm$ 3.28* $\blacktriangle$

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

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

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the serological level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	sST2/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)
对照	59	治疗前	105.42 ± 26.39	46.57 ± 6.74	491.61 ± 87.36	51.66 ± 7.26
		治疗后	86.71 ± 16.54*	39.64 ± 5.57*	215.33 ± 44.18*	47.28 ± 5.49*
治疗	59	治疗前	103.61 ± 24.28	46.84 ± 6.56	490.77 ± 86.46	51.85 ± 7.34
		治疗后	50.82 ± 12.87*▲	23.47 ± 3.50*▲	94.27 ± 21.52*▲	20.79 ± 3.87*▲

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

3 讨论

心力衰竭是心脏结构功能损伤导致的以静息或应激状态下心输出量减少为特点的临床综合征, 又称为“泵衰竭”, 是多种疾病发展的终末阶段, 具有较高的病死率^[8]。在心力衰竭的发生与发展中, 涉及炎症反应、神经内分泌系统激活、心肌纤维化、心室重塑等病理过程^[9]。其中心脏重塑与心肌纤维化是心力衰竭进展的重要环节, 该病可能发生在收缩性降低或室壁应力增加的病理生理刺激之后, 如缺血再灌注、心肌梗死、高血压和神经内分泌激活等^[10]。在机体应激后, 心脏的结构会产生一定的代偿作用, 用以维持正常的心脏功能, 但持续炎症反应会导致心脏不可逆转的功能降低^[11]。在这过程中心肌细胞发生坏死、细胞凋亡, 使成纤维细胞与细胞外基质增殖沉积, 导致心肌纤维化, 进而加重心脏重塑^[12]。其治疗在于控制疾病发展、延缓或预防心室再次重构、减少住院率和疾病死亡率的目的。伊伐布雷定是选择性通道阻滞剂, 可降低心力衰竭患者窦房结自律细胞的节律, 并可缓解交感神经兴奋性, 能降心率, 延缓心肌凋亡与重构^[13]。米力农可选择性抑制磷肌酸二酯酶, 使细胞内钙离子增加达到稳定水平, 改善心脏的收缩及舒张功能^[14]。

本研究结果显示, 治疗组出现心慌、胸闷、气短、下肢水肿等症状缓解时间均短于对照组, 说明伊伐布雷定联合米力农注射液治疗慢性心力衰竭效果较好, 可有效改善患者的临床症状, 使患者机能恢复增快。本研究结果显示, 治疗后, 两组 LVEF 均较治疗前显著升高, 而 LVESV、LVEDV 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组心功能指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 sST2、IL-6、NT-proBNP、TNF-α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者血清学指标低于对照组 ($P < 0.05$), 说明两种药物联合治疗能改善心力衰竭患者的心功能状态, 并能有效降低患者炎性相

关因子水平^[15]。其中 IL-6 水平升高可诱导心肌细胞肥大、心肌功能障碍和肌肉萎缩, 从而降低心肌细胞的收缩力。TNF-α 在心力衰竭患者中水平升高, 可导致左心室功能障碍、左心室重构和心肌细胞凋亡的发生^[16]。NT-proBNP 是心肌细胞受到刺激后分泌出的无活性肽片段, 其水平升高反映心肌细胞缺血缺氧及受损的严重程度。sST2 水平升高可使大量胶原纤维在心肌细胞内沉积, 影响心室舒张功能, 最终导致心力衰竭的发生^[17]。

综上所述, 伊伐布雷定联合米力农注射液治疗慢性心力衰竭效果确切, 能明显缓解患者临床症状, 有效改善患者心功能状态, 并可降低炎症反应, 值得临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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: 临床前沿版, 2006, 26(3): 417-419.
- [3] 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, 15(1): 11-13.
- [4] 黄琨, 马威, 郑川燕, 等. 伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭伴窦性心动过速的临床研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(9): 733-735.
- [5] 凌敏. 米力农治疗慢性心力衰竭急性加重期临床疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 11(9): 86-87.
- [6] 张洪颖, 石可, 王绍久, 等. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》 [J]. 中国血液流变学杂志, 2019, 29(1): 134-135.
- [7] 都本洁. 实用心血管病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 562-571.
- [8] 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): 294-296.
- [9] 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): 534-537.

- [10] 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.
- [11] 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, 18(7): 376-378.
- [12] 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): 613-616.
- [13] 魏莹, 付茜, 李子杰. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的临床效果及其不良反应 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(13): 552-554.
- [14] 章敬水, 程久佩, 邵名亮. 米力农治疗慢性心力衰竭临床疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(15): 84-85.
- [15] 黄榕翀, 杨春, 谷玲, 等. 慢性充血性心力衰竭患者细胞因子变化与其心功能状态的关系 [J]. 中国组织工程研究, 2005, 9(11): 52-53.
- [16] 陈双庆, 杨震. TNF- α 和 IL-6 在慢性心力衰竭中的变化及意义 [J]. 江苏医药, 2007, 33(10): 1032-1033.
- [17] 王跃荣, 张栋梁, 李岚, 等. 慢性心力衰竭患者氨基末端 B 型钠尿肽与心肌肌钙蛋白 I 水平分析 [J]. 检验医学, 2011, 26(7): 433-435.

[责任编辑 金玉洁]