

复方丹参滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗冠心病慢性心力衰竭的临床研究

王文志, 徐虹, 吴淑彬, 王涛*

山东省立第三医院 心内科, 山东 济南 250000

摘要: **目的** 探讨复方丹参滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗冠心病慢性心力衰竭患者的临床疗效。**方法** 选取山东省立第三医院 2021 年 1 月—2021 年 12 月收治的冠心病慢性心力衰竭患者 104 例, 按照随机数字表法分成对照组和治疗组, 每组各 52 例。对照组口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 起始剂量为 50 mg/次, 2 次/d, 根据患者耐受情况, 可逐步调整至 200 mg/次维持量。治疗组在对照组的基础上口服复方丹参滴丸, 10 丸/次, 3 次/d。两组患者均治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者心功能指标 6 min 步行距离 (6MWT)、左室射血分数 (LVEF) 和血清 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP), 血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血清磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 和内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin) 水平, 及不良反应。**结果** 治疗后, 治疗组临床有效率明显高于对照组 (90.38% vs 73.08%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组 6MWT、LVEF 及血清 Vaspin 水平均较治疗前明显升高 ($P < 0.01$), 两组血清 NT-proBNP、hs-CRP 及 Lp-PLA2 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.01$); 且治疗后, 治疗组的 6MWT、LVEF 及血清 Vaspin 水平均较对照组显著提高 ($P < 0.01$), 血清 NT-proBNP、hs-CRP 和 Lp-PLA2 水平均较对照组显著下降 ($P < 0.01$)。**结论** 复方丹参滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗冠心病慢性心力衰竭患者具有较好的临床疗效, 能有效改善患者的心功能状态。

关键词: 复方丹参滴丸; 沙库巴曲缬沙坦钠片; 慢性心力衰竭; 冠心病; 6 min 步行距离; 左室射血分数; 磷脂酶 A2

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)12-2765-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.015

Clinical study on Compound Danshen Dripping Pills combined with sacubitril-valsartan in treatment of coronary heart disease and chronic heart failure

WANG Wen-zhi, XU Hong, WU Shu-bin, WANG Tao

Department of Cardiology, Shandong Provincial Third Hospital, Ji'nan 250000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Compound Danshen Dripping Pills combined with sacubitril-valsartan in treatment of coronary heart disease and chronic heart failure. **Methods** Patients (104 cases) with coronary heart disease and chronic heart failure in Shandong Provincial Third Hospital from January 2021 to December 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 52 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets, the initial dose was 50 mg/time, twice daily, according to the patient's tolerance, the dose was gradually adjusted to 200 mg/time for maintenance. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Danshen Dripping Pills on the basis of the control group, 10 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the cardiac function indexes of 6MWT, LVEF and NT-proBNP, the levels of serum factors hs-CRP, Lp-PLA2 and Vaspin, and adverse reaction 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 (90.38% vs 73.08%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of 6MWT, LVEF, and serum Vaspin in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.01$), and the levels of NT-proBNP, hs-CRP, and Lp-PLA2 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$). After treatment, the levels of 6MWT, LVEF, and serum Vaspin in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$), and the levels of serum NT-proBNP, hs-CRP, and Lp-PLA2 were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Compound Danshen Dripping Pills combined with sacubitril-valsartan in treatment of coronary heart

收稿日期: 2022-05-15

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2018WS287)

作者简介: 王文志, 硕士, 研究方向为心血管。E-mail: wenzhi1806@163.com

*通信作者: 王涛, 研究方向是心内科疾病的诊疗。E-mail: Tnyywt@163.com

disease and chronic heart failure has good clinical effect, can effectively improve the patients' cardiac function.

Key words: Compound Danshen Dripping Pills; Sacubitril Valsartan Sodium Tablets; chronic heart failure; coronary heart disease; 6MWT; LVEF; Lp-PLA2

心力衰竭是由各种原因导致的心脏收缩或舒张功能减退的一组临床综合征,冠心病是心力衰竭的主要病因之一。随着我国人口老龄化加剧及医疗检查水平的不断提高,冠心病的发病率呈上升趋势且生存期不断延长,继而合并心力衰竭的发病率逐渐升高。沙库巴曲缬沙坦是一种新型血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI),较血管紧张素转换酶抑制剂能更好地改善心衰患者的预后、降低死亡率及再住院率^[1]。复方丹参滴丸具有活血化瘀、理气止痛等功效,目前已广泛用于冠心病患者^[2]。本研究旨在探讨复方丹参滴丸联合沙库巴曲缬沙坦对冠心病慢性心力衰竭患者的临床疗效和对血清 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清磷脂酶 A2(Lp-PLA2)及血清内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 1 月—2021 年 12 月山东省立第三医院收治的 104 例冠心病合并慢性心力衰竭患者进行研究,其中男性 55 例,女性 49 例;年龄 56~78 岁,平均年龄(67.38±4.34)岁;冠心病病程 3~10 年,平均病程(6.75±1.19)年;纽约心功能分级:II 级 17 例、III 级 61 例、IV 级 26 例。

纳入标准:既往经冠状动脉造影确诊冠心病;符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[3]中制定的心衰诊断标准;纽约心功能分级 II~IV 级;左室射血分数(LVEF)≤40%。

排除标准:急性心肌梗死或急性失代偿性心力衰竭血流动力学不稳定者,或合并有严重心律失常、心脏瓣膜病、扩张型心肌病者;合并有慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、间质性肺病等慢性呼吸系统疾病者;合并有严重的肝肾功能不全、自身免疫性疾病、血液系统疾病或恶性肿瘤患者;对沙库巴曲缬沙坦或复方丹参滴丸药物成分过敏或不能耐受者;治疗期间失访者。所有入选患者及家属均进行充分告知,签订知情同意书,并通过伦理委员会批准(审批号 KYLL-2020073)。

1.2 药物

沙库巴曲缬沙坦钠片由 Novartis Singapore

Pharmaceutical Manufacturing Private Ltd.生产,规格 100 mg/片,产品批号 SDL678;复方丹参滴丸由天士力医药集团股份有限公司生产,规格 27 mg/丸,产品批号 201014。

1.3 分组和治疗方法

将所有入选患者随机分配进入对照组和治疗组,每组各 52 例。其中对照组男 28 例,女 24 例;年龄 57~77 岁,平均年龄(67.25±4.33)岁;冠心病病程 3~10 年,平均病程(6.64±1.14)年;纽约心功能分级:II 级 9 例、III 级 31 例、IV 级 12 例。治疗组男 27 例、女 25 例;年龄 56~78 岁,平均年龄(67.52±4.36)岁;冠心病病程 4~10 年,平均病程(6.85±1.26)年;纽约心功能分级:II 级 8 例、III 级 30 例、IV 级 14 例。两组患者性别、年龄、病程、心功能分级等一般数据资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予冠心病二级预防治疗,并参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》进行规范化抗心衰治疗,包括去除诱因、调整生活方式,应用利尿剂、β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、洋地黄类药物等。对照组在常规治疗的基础上,口服沙库巴曲缬沙坦钠片,起始剂量为 50 mg/次,2 次/d,根据患者耐受情况,可逐步调整至 200 mg/次维持量。治疗组在对照组的基础上口服复方丹参滴丸,10 丸/次,3 次/d。两组患者均按医嘱规律服药治疗 3 个月。

1.4 临床疗效标准

治疗 3 个月后评价两组患者进行临床疗效^[4]。显效:患者心力衰竭症状显著改善,纽约心功能分级降低 2 级;有效:治疗后心力衰竭症状有所改善,纽约心功能分级降低 1 级;无效:心力衰竭症状无改善甚至加重,纽约心功能分级不变或反升高。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 6 min 步行实验(6MWT) 在患者较为熟悉的单程长度为 30 m 的室内直线路径上尽可能快地往返行走,测量两组患者治疗前后的 6MWT 距离。

1.5.2 心功能指标 使用飞利浦 CV650 医用多普勒超声诊断仪,采用双平面 Simpson 法测量两组患

者治疗前后的左室射血分数 (LVEF)。

1.5.3 血清因子水平 收集两组患者治疗前后空腹肘静脉血 5 mL, 离心获取血清待测; 使用瑞莱 SSSJ-2 多功能免疫检测仪测定血清 NT-proBNP 水平, 采用双向侧流免疫法; 使用深圳锦瑞 PA120 全自动蛋白分析仪测定血清 hs-CRP 水平, 采用免疫投射比浊法; 使用日立 7600 全自动生化分析仪测定血清 LP-PLA2 水平, 采用胶乳增强免疫比浊法; 以上试剂均由各自仪器厂商配套提供; 采用酶联免疫吸附试验测定血清 VaspIn 水平, 试剂盒购自上海酶联生物有限公司。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间出现的低血压、头晕头痛、高钾血症、肾功能损害、咳嗽等不良反应发生情况, 计算两组患者不良反应发生率。

1.7 统计方法

应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异分析使用 t 检验; 两组患者的治疗有效率及不良反应发生率采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率较对照组的总有效率显著升高 (90.38% vs 73.08%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 6MWT、LVEF 均较治疗前明显升高, NT-proBNP 均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的 6MWT、LVEF 均较对照组显著升高, NT-proBNP 较对照组显著降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组血清 hs-CRP、Lp-PLA2 水平均较治疗前明显降低, 血清 VaspIn 水平均较治疗前明显升高 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的血清 hs-CRP、Lp-PLA2 水平均较对照组显著降低, 血清 VaspIn 水平较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组患者不良反应发生 6 例, 治疗组不良反应发生 4 例, 两组不良反应发生率比较无明显差异, 见表 4。

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	52	18	20	14	73.08
治疗	52	24	23	5	90.38*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	6MWT/m		LVEF/%		NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	244.16 ± 45.38	320.75 ± 50.84*	35.26 ± 2.54	38.65 ± 3.24*	3 468.62 ± 426.14	1 474.24 ± 310.18*
治疗	52	238.63 ± 46.42	364.56 ± 51.72*▲	34.86 ± 2.47	40.78 ± 3.41*▲	3 525.48 ± 441.57	1 226.52 ± 282.74*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		Lp-PLA2/(ng·mL ⁻¹)		VaspIn/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	24.72 ± 4.61	17.56 ± 3.07*	328.25 ± 22.25	184.52 ± 15.32*	3.82 ± 0.54	5.65 ± 0.72*
治疗	52	25.56 ± 4.42	14.22 ± 3.18*▲	332.16 ± 23.68	158.37 ± 14.74*▲	3.74 ± 0.48	6.26 ± 0.85*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	低血压/例	头晕头痛/例	高钾血症/例	肾功能损害/例	咳嗽/例	发生率/%
对照	52	2	2	1	1	0	11.54
治疗	52	1	2	0	0	1	7.69

3 讨论

冠心病是由动脉粥样硬化斑块引起的冠状动脉血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死的一类心脏疾病,其心肌损伤导致心脏结构变化和机能减退是冠心病慢性心力衰竭发生的主要病因。冠心病慢性心力衰竭患者肾素血管紧张素醛固酮系统兴奋性升高,心肌耗氧量增加,介导心肌重构,引起心脏收缩或舒张功能减退。另外,心肌细胞缺血缺氧引起炎症因子释放及氧自由基生成增加,进一步加重了心肌重构和心衰的发生发展进程。冠心病慢性心力衰竭的治疗重点包括稳定冠脉粥样硬化斑块、干扰心脏神经内分泌系统、抑制心肌重构等。

沙库巴曲缬沙坦是 ARNI 的代表药物,其中缬沙坦作为血管紧张素受体拮抗剂(ARB),能有效阻断血管紧张素 II 受体及 RAAS 系统,抑制心肌重构;沙库巴曲作为脑啡肽酶抑制剂,能有效抑制脑啡肽酶,提高利钠肽、缓激肽、肾上腺髓质素及其他内源性血管活性肽水平,对促进钠排泄、减轻心脏负荷及血管性水肿等方面具有重要作用^[5]。冠心病慢性心力衰竭在中医属“胸痹”“心痛”“水肿”等范畴,气虚血瘀是冠心病及慢性心衰发病的主要机制。复方丹参滴丸是由丹参、三七和冰片 3 种主要成分制成的一种中药丸,具有活血化瘀、通络止痛、理气通窍等功效,对冠心病及慢性心衰所致的血脉瘀阻、气血不畅具有良好的治疗作用^[6-7]。复方丹参滴丸具有多重药理学作用^[8]:对血管方面具有扩张冠状动脉,抑制冠状动脉痉挛,保护血管内皮,防止斑块破裂等作用;对心肌方面具有降低心肌耗氧量,改善心肌能量代谢,降低钙离子超载,抑制氧化应激及抗炎等作用^[9];对血流方面具有抑制血小板聚集,抑制黏附因子,促进纤溶,抗凝、抑制血栓形成等作用。本研究结果显示:治疗组的治疗总有效率高于对照组(90.38% vs 73.08%, $P < 0.05$),治疗后治疗组患者的 6MWT 及 LVEF 均较对照组显著提高($P < 0.01$)、血清 NT-proBNP 较对照组显著下降($P < 0.01$),说明复方丹参滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗具有更好的临床疗效,可更好的改善冠心

病慢性心力衰竭患者的心功能,且不增加不良反应的发生率。

血清指标在心血管疾病的诊断及预后判断等方面具有重要的价值。hs-CRP 升高可诱发氧化应激反应和炎症反应,造成血管内皮损伤,促进易损斑块形成,是动脉粥样硬化及心血管不良事件的有效预测因子^[10]。Lp-PLA2 是一种新发现的心血管特异性炎症标志物,它可使氧化型低密度脂蛋白分解为溶血卵磷脂和氧化脂肪酸,一方面引起血管内皮细胞损伤,诱导内皮细胞分泌黏附因子和多种细胞因子,促进血管炎症反应的发生;另一方面促进单核细胞聚集于血管内膜下转变为巨噬细胞,巨噬细胞反过来吞噬氧化型低密度脂蛋白产生泡沫细胞,参与动脉粥样硬化斑块的形成^[11]。汤敏娟^[12]研究发现冠状动脉粥样硬化斑块的 Lp-PLA2 及 hs-CRP 水平显著高于稳定斑块组及正常对照组,血清 Lp-PLA2 及 hs-CRP 水平高低与冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性呈负相关。郭磊等^[13]研究发现 Lp-PLA2 是慢性心衰患者主要心血管不良事件发生的独立影响因素。陈泽芳等^[14]研究发现血清 Lp-PLA2 水平升高与慢性心力衰竭患者心功能分级的严重程度呈正相关。Vaspin 是一种新型脂肪因子,与多种心血管疾病密切相关。Vaspin 可以通过调节脂肪代谢,抑制单核细胞在血管内皮黏附,减少炎症因子释放,减轻氧化应激反应,并抑制平滑肌细胞增殖和迁移,有助于保持斑块的稳定性,防止动脉粥样硬化进展^[15]。张莉等^[16]研究发现冠心病患者血清 Vaspin 水平明显降低,且和患者炎症因子水平及病变支数密切相关。滕宗艳等^[17]研究发现血清 Vaspin 与慢性心力衰竭呈负相关,心衰程度越重, Vaspin 含量越低,推测 Vaspin 在慢性心衰的发展过程中起保护作用。本研究结果显示,治疗后治疗组的血清 hs-CRP 及 Lp-PLA2 水平较对照组显著下降($P < 0.05$),而血清 Vaspin 水平较对照组显著提高($P < 0.05$),说明复方丹参滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗,可更加有效地减轻冠心病慢性心力衰竭患者的炎症反应、稳定动脉粥样斑块,从而改善心功能。

综上所述, 复方丹参滴丸联合沙库巴曲缬沙坦对冠心病慢性心力衰竭患者具有较好的临床疗效, 能有效改善患者的心功能状态, 且不增加不良反应发生率, 其机制可能与降低炎症反应及稳定冠状动脉粥样硬化斑块有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McMurray J J, Packer M, Desai A S, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [2] 李庆文. 复方丹参滴丸辅助治疗冠心病的效果及对超声心动图参数的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(18): 3119-3121.
- [3] 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, 等. 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): 760-789.
- [4] 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.
- [5] 夏勇, 张建卿, 王少霞, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病并慢性心力衰竭的效果观察 [J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(1): 113-118.
- [6] 郑颖, 王柳, 林德洪, 等. 复方丹参滴丸联合比索洛尔治疗冠心病合并慢性心力衰竭的效果 [J]. *实用临床医学*, 2019, 20(5): 1-5.
- [7] 代治国, 胡迎富, 王小琴, 等. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪对慢性心力衰竭病人疗效及血管活性物质水平的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(3): 247-250.
- [8] 李倩. 复方丹参滴丸研究进展及临床应用 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 2989-2991.
- [9] 康艳生, 刘静静, 张伟, 等. 复方丹参颗粒、复方丹参胶囊、复方丹参片与复方丹参滴丸对冠心病心绞痛患者疗效、炎症因子及氧化应激指标的影响 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(2): 287-292.
- [10] Koller L, Kleber M, Goliasch G, *et al.* C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(7): 758-766.
- [11] 晏平, 郭敏军, 李惠玲, 等. 慢性心力衰竭患者血清 Lp-PLA2、CgA 水平与心室重构的关系 [J]. *山东医药*, 2018, 58(20): 88-90.
- [12] 汤敏娟. 血清磷脂酶 A2 及超敏 C-反应蛋白水平检测冠状动脉粥样硬化易损斑块的特异性分析 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11(19): 145-148.
- [13] 郭磊, 李立鹏, 陈素芹. 血清 GDF-15 和 Lp-PLA2 在慢性心衰不同 NYHA 分级中的变化及与心室重构的关系探讨 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(10): 1205-1208.
- [14] 陈泽芳, 尹建国, 李国达, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与慢性心力衰竭病人心功能的相关性研究 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(4): 697-701.
- [15] 董小康, 陈文静. 血清不规则趋化因子和内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂水平与高血压合并心力衰竭的相关性 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(10): 991-994.
- [16] 张莉, 薛礼, 张磊, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 Vaspin、RBP4、Chemerin 水平与炎症因子及冠状动脉病变支数的关系分析 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(15): 1289-1293.
- [17] 滕宗艳, 韩丽红, 张海金, 等. 血清 vaspin 与慢性心力衰竭相关性研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2020, 54(3): 289-292.

[责任编辑 金玉洁]