

左西孟旦联合氢氯噻嗪治疗重症心力衰竭的临床研究

胡立志, 孙维兰*, 迮昊, 顾巍峰, 童武进

复旦大学附属中山医院青浦分院, 上海 201700

摘要: **目的** 探讨左西孟旦联合氢氯噻嗪治疗重症心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 7 月—2023 年 7 月复旦大学附属中山医院青浦分院重症监护室收治的 100 例重症心力衰竭患者, 按随机数字法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组患者口服氢氯噻嗪片, 50 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组的治疗基础上静脉滴注左西孟旦注射液, 5 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中。两组用药 7 d。观察两组的临床疗效和临床症状改善时间, 比较两组治疗前后心功能指标、生活质量综合评定问卷调查表 (CQOLI-74) 评分和血清细胞因子水平的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 98.0%, 显著高于对照组的 82.0% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组呼吸困难、乏力、气促、下肢水肿好转时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组左室射血分数 (LVEF)、心排血量 (CO)、GQOLI-74 评分均显著高于同组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 LVEF、CO、GQOLI-74 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 β 型脑钠肽 (BNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、同型半胱氨酸 (Hcy)、胱抑素 C (CysC) 水平均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 BNP、sST2、Hcy、CysC 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 左西孟旦联合氢氯噻嗪治疗重症心力衰竭有较好的临床疗效, 能有效改善患者的临床症状, 增强心功能指标, 降低机体炎性反应, 值得临床借鉴应用。

关键词: 氢氯噻嗪片; 左西孟旦注射液; 重症心力衰竭; 临床症状改善时间; 生活质量综合评定问卷调查表评分; 左室射血分数; 心排血量; β 型脑钠肽; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0116-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.016

Clinical study of levosimendan combined with hydrochlorothiazide in treatment of severe heart failure

HU Lizhi, SUN Weilan, ZE Hao, GU Weifeng, TONG Wujin

Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201700, China

Abstract: Objective To explore the clinical study of levosimendan combined with hydrochlorothiazide in treatment of severe heart failure. **Methods** A total of 100 patients with severe heart failure admitted to the Intensive Care Unit of Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University from July 2020 to July 2023 were selected and divided into control group and treatment group by random number method, with 50 cases in each group. Patients in the control group were po administered with Hydrochlorothiazide Tablets, 50 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Levosimendan Injection on the basis of the control group, 5 mL added to 5% glucose injection 500 mL. Both groups were treated for 7 d. The clinical efficacy and improvement time of clinical symptoms in two groups were observed, and the changes of cardiac function index, CQOLI-74 score and serum cytokine level before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 98.0%, which was significantly higher than that of control group (82.0%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of dyspnea, fatigue, shortness of breath and lower limb edema in treatment group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO) and GQOLI-74 score in two groups were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, LVEF, CO and GQOLI-74 scores in the treatment group were higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of β -type brain natriuretic peptide (BNP), soluble growth

收稿日期: 2023-09-07

基金项目: 上海市青浦区卫生健康委员会科研课题计划 (QWJ2022-16)

作者简介: 胡立志, 主治医师, 研究方向是急诊科疾病的诊疗。E-mail: hulizhi2012@163.com

*通信作者: 孙维兰, 主治医师, 研究方向是急诊科疾病的诊疗。E-mail: 108229957@qq.com

stimulation expression gene-2 protein (sST2), homocysteine (Hcy) and cystatin C (CysC) in two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BNP, sST2, Hcy and CysC in the treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levosimendan combined with hydrochlorothiazide has good clinical effect in treatment of severe heart failure, and can effectively improve the clinical symptoms of patients, enhance the index of cardiac function, reduce the inflammatory response of the body, which is worthy of clinical application.

Key words: Hydrochlorothiazide Tablets; Levosimendan Injection; severe heart failure; clinical symptom improvement time; GQOLI-74 score; LVEF; CO; BNP; sST2

心力衰竭是多种原因导致心脏结构和功能异常引起的临床综合征,多因自身免疫性疾病、心肌过度劳累、心血管疾病而引发^[1]。心室收缩和舒张功能发生障碍,致使心肌泵血功能降低,心肌收缩功能出现异常,使心脏输出量明显降低^[2],以至于机体其他脏器、组织出现血液供给不足的情况,从而引发各种病理体征^[3]。心力衰竭发病率高,再住院率高,不但增加患者的经济负担,影响患者生活质量,且心功能不全病程不断恶化进展,还严重威胁着患者的生命^[4]。左西孟旦属于正性肌力药物,可增强心肌收缩力,改善心肌细胞缺血缺氧状态,使病情恢复加快^[5]。氢氯噻嗪是一种中效利尿剂,主要通过利钠排尿,降低容量负荷,扩张外周血管,降低外周阻力,从而减少心肌损伤^[6]。为此,本研究采用左西孟旦联合氢氯噻嗪治疗重症心力衰竭,取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 7 月—2023 年 7 月复旦大学附属中山医院青浦分院重症监护室收治的 100 例重症心力衰竭患者,其中男性 57 例,女性 43 例;年龄 53~74 岁,平均年龄 (63.67 ± 7.99) 岁;病程 3.6~9.8 年,平均 (5.82 ± 1.46) 年;身体质量指数 (BMI) $21.98 \sim 24.12 \text{ kg/m}^2$,平均 (22.76 ± 1.63) kg/m^2 。

纳入标准:纳入患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[7]的诊断标准;患者签订知情同意书。

排除标准:合并有肝、肾、内分泌、血液系统等严重疾病者;有药物过敏史者;急性心肌梗死及支气管哮喘患者;患有免疫性疾病者;精神性疾病及拒绝服药者。

1.2 药物

氢氯噻嗪片由山西云鹏制药有限公司生产,规格 25 mg/片,产品批号 202004018、202305022;左西孟旦注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格 5 mL:12.5 mg,产品批号 202002027、202306019。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 50 例。其中对照组男 29 例,女 21 例;年龄 53~71 岁,平均 (63.42 ± 7.65) 岁;病程 3.6~8.7 年,平均 (5.78 ± 1.53) 年;BMI $22.08 \sim 24.52 \text{ kg/m}^2$,平均 (22.79 ± 1.59) kg/m^2 。治疗组男 28 例,女 22 例;年龄 55~74 岁,平均 (63.57 ± 7.87) 岁;病程 4.1~9.8 年,平均 (5.69 ± 1.70) 年;BMI $21.78 \sim 24.08 \text{ kg/m}^2$,平均 (22.81 ± 1.61) kg/m^2 。两组资料性别、年龄、病程、BMI 等基础资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者收治后辅助检查均已完善,给予纠正电解质紊乱、吸氧及心功能增强等常规对症治疗。对照组患者口服氢氯噻嗪片,50 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组的治疗基础上静脉滴注左西孟旦注射液,5 mL 加入 5%葡萄糖注射液 500 mL 中。两组用药 7 d 观察治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效:治疗后,患者心力衰竭患者症状(呼吸困难、下肢水肿等)基本消失,心功能恢复正常。有效:呼吸困难、下肢水肿等症状有所缓解,心功能有所好转。无效:症状及体征未见改变,有甚者病情恶化。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状改善时间 治疗过程中,观察患者出现呼吸困难、乏力、气促、下肢水肿等症状好转情况,记录相应改善时间进行分析。

1.5.2 心功能指标 治疗前后采用美国爱辉尔 BG413 型彩色多普勒超声心动图评价心功能指标,设定探头频率为 2.5~3.5 MHz 测定患者心脏左室射血分数 (LVEF)、心排血量 (CO),按照仪器说明进行操作。

1.5.3 生活质量 治疗前后采用生活质量综合评定问卷调查表 (CQOLI-74) 评分对所有患者生活质量进行评估,包含角色功能、躯体功能、心理功能、

社会功能等，总分为 100 分，评分越低表示生活质量越差^[9]。

1.5.4 血清细胞因子水平 治疗前后采集所有患者空腹肘静脉血 5 mL，放置于离心机中离心 10 min，保存冰箱-50 ℃中。采用酶联免疫吸附法检测血清 β 型脑钠肽 (BNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、同型半胱氨酸 (Hcy)、胱抑素 C (CysC) 水平，由检验科及时测得。

1.6 药物不良反应

患者在药物治疗时，记录恶心、口干、肌肉痉挛、皮疹等不良反应情况。

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 98.0%，显著高于对照组的 82.0% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状好转时间比较

治疗后，治疗组呼吸困难、乏力、气促、下肢水肿好转时间均短于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组心功能、生活质量评分比较

治疗后，两组 LVEF、CO、GQOLI-74 评分均显著高于同组治疗前 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 LVEF、CO、GQOLI-74 评分高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清细胞因子水平比较

治疗后，两组 BNP、sST2、Hcy、CysC 水平均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 BNP、sST2、Hcy、CysC 水平低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组发生 2 例恶心，1 例口干，1 例肌肉痉挛，2 例皮疹，不良反应发生率是 12.0%；治疗组发生 2 例恶心，1 例口干，1 例肌肉痉挛，1 例皮疹，不良反应发生率是 8.0%；两组不良反应发生率比较差异无统计学意义，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	50	27	14	9	82.0
治疗	50	41	8	1	98.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状好转时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	症状好转时间/d			
		呼吸困难	乏力	气促	下肢水肿
对照	50	3.52 $\pm$ 0.64	5.48 $\pm$ 0.16	3.57 $\pm$ 0.49	4.27 $\pm$ 0.58
治疗	50	2.05 $\pm$ 0.32*	3.78 $\pm$ 0.37*	2.28 $\pm$ 0.17*	3.63 $\pm$ 0.42*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组心功能指标、生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cardiac function index and quality of life score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		CO/(L·min ⁻¹)		GQOLI-74 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	35.46 $\pm$ 2.76	38.24 $\pm$ 4.40*	3.24 $\pm$ 0.49	3.98 $\pm$ 0.55*	61.81 $\pm$ 5.72	73.62 $\pm$ 6.79*
治疗	50	35.52 $\pm$ 2.69	45.57 $\pm$ 4.91*▲	3.32 $\pm$ 0.36	4.85 $\pm$ 0.87*▲	61.75 $\pm$ 5.64	88.19 $\pm$ 7.30*▲

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.

表 4 两组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BNP/(pg·mL ⁻¹)	sST2/(μg·L ⁻¹)	Hcy/(μmol·L ⁻¹)	CysC/(mg·L ⁻¹)
对照	50	治疗前	2 942.64±167.14	66.45±6.47	25.63±4.27	1.96±0.37
		治疗后	1 856.52±135.29*	60.18±5.34*	19.84±3.28*	1.59±0.25*
治疗	50	治疗前	2 942.73±167.22	66.53±6.38	25.72±4.19	1.87±0.28
		治疗后	1 137.57±120.58*▲	54.27±3.40*▲	15.47±2.83*▲	1.01±0.12*▲

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.

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/例	口干/例	肌肉痉挛/例	皮疹/例	发生率/%
对照	50	2	1	1	2	12.0
治疗	50	1	1	1	1	8.0

3 讨论

重症心力衰竭是心血管疾病的终末期阶段,致死率较高;心力衰竭的诱因较多,如心源性、高代谢、自身免疫性疾病、肿瘤等^[10]。该病的病理基础在于心室重塑,心肌细胞凋亡,心肌细胞数目减少,心肌纤维化和机体的神经内分泌系统的过度激活,分泌和释放多种神经内分泌因子,这些神经炎性因子进一步加重心室重塑^[11-12]。又因心力衰竭患者心脏的泵血功能明显下降,全身所需的血液供能明显不足,从而导致组织、器官的功能减退,血液供应不足导致肺循环及体循环瘀血,加重心力衰竭,形成恶性循环^[13]。该病多以老年人居多,合并基础疾病多,生理功能衰退严重,致心功能、血流动力学及代谢功能异常,影响患者生活质量甚至威胁生命安全^[14]。有研究证实,随着心功能不全的逐步发展,心脏所承受的压力也逐步增多,诱发机体的有害因素不断增多,至于其逐渐发展,在生理病理学的种种变化下,使机体的患病率逐步增多,其他脏器功能易受损^[15]。左西孟旦可提高心肌收缩蛋白对钙的敏感度,大大提升心肌收缩力,同时增强心脏泵血功能^[16]。氢氯噻嗪能有效抑制磷酸二酯酶活性,减少肾小管对脂肪酸的摄取,并抑制肾小管对钠氯的主动重吸收,从而降低心脏负荷^[17]。

本研究结果显示,治疗后与对照组比较,治疗组出现的呼吸困难、乏力、气促、下肢水肿好转时间均较短;治疗组治疗后 LVEF、CO、GQOLI-74 评分均较高,说明左西孟旦与氢氯噻嗪一同治疗心力衰竭,能明显缓解呼吸困难、乏力等症状,并能有

效增强心功能,患者生活质量提升较快。BNP 是心室肌细胞分泌的多肽类激素,其水平升高可直接反映心室压力及张力,从而使心室肌细胞受损加重。Hcy 水平升高可加重动脉粥样硬化或促进血栓形成,是加重重症心力衰竭病情的重要因子^[18]。sST2 属心肌蛋白的一种,机体内 sST2 水平升高可反映心肌细胞、心肌成纤维细胞坏死的严重情况。CysC 在心力衰竭时水平升高,能加速心室的重塑及心肌细胞数量减少,使病情加重^[19]。本研究结果显示,与对照组比较,治疗组 BNP、sST2、Hcy、CysC 水平均较低,说明左西孟旦与氢氯噻嗪联合治疗,可增强心肌细胞活力,并能改善机体局部血液微循环的能力,从而加快心肌供血供氧,使心力衰竭病情较快恢复。

综上所述,左西孟旦联合氢氯噻嗪治疗重症心力衰竭有较好的临床疗效,能有效改善患者的临床症状,增强心功能指标,降低机体炎性反应,值得临床借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 任丽萍. 老年重症心力衰竭急诊内科治疗效果分析[J]. 中国医药导刊, 2020, 13(12): 563-565.
- [2] 康俊萍, 马长生, 杜昕, 等. 重症心力衰竭患者的生存率及其影响因素[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 24(2): 307-309.
- [3] 廖幼南. 老年重症心力衰竭急诊内科治疗的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2023, 7(9): 279-282.
- [4] 彭巍. 78 例老年重症心力衰竭急诊内科治疗的临床分

- 析 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2021, 24(6): 2651-2652.
- [5] 崔婷, 孙万峰, 王峰, 等. 左西孟旦治疗 60 例重度心力衰竭患者疗效观察 [J]. 江苏实用心电学杂志, 2021, 23(5): 405-408.
- [6] 陈文明, 孙硕, 邓凯元, 等. 洛汀新联合氢氯噻嗪治疗心力衰竭并高血压的疗效及对超敏 C 反应蛋白和血管紧张素 II 的影响 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 18(1): 223-225.
- [7] 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): 760-789.
- [8] 齐丽伟. 心血管急重症诊断与治疗 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2019: 613-625.
- [9] 孔敏, 巴茂文, 梁辉, 等. 采用调查问卷评价心力衰竭患者生活质量及影响因素研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 17(9): 899-902.
- [10] 岳梅枝, 王桂芳. 老年重症心力衰竭急诊内科治疗的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2023, 11(9): 612-615
- [11] 蒋一鸣. 老年重症心力衰竭患者急诊内科治疗的效果研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 20(15): 253-256.
- [12] 张垚, 杨继, 穆丽婷, 等. 丹参多酚酸盐注射液联合西医常规治疗对慢性心力衰竭疗效及安全性的系统评价及试验序贯分析 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6139-6158.
- [13] 侯洪. 急诊内科老年重症心力衰竭 88 例临床分析 [J]. 检验医学与临床, 2016, 54(7): 741-743.
- [14] Pitt, Bertram, Zannad, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure [J]. *New England J Med*, 2020, 36(25): 1205-1210.
- [15] Wilson J R, Schwartz J S, Sutton M S, *et al.* Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1983, 2(3): 403-410.
- [16] 周海蓉, 李治国. 左西孟旦治疗老年重度心力衰竭的疗效及安全性观察 [J]. 中国保健营养旬刊, 2020, 24(17): 705-706.
- [17] 瞿斌, 史红革. 肠溶阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂与氢氯噻嗪联用治疗心力衰竭的疗效分析 [J]. 中国心血管病研究, 2020, 19(13): 266-268.
- [18] 邢雅明, 王凤娟, 张静. 心力衰竭患者血清 BNP, sST2 水平变化及其与心功能的相关性分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3): 428-431.
- [19] 李雷花, 孙俊红. 血清 HCY、CysC、NT-proBNP、D-dimer 联合检测在慢性心力衰竭诊断及预后评估中的价值 [J]. 实验与检验医学, 2020, 36(3): 549-552.

[责任编辑 金玉洁]