

心脉隆注射液联合米力农治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究

许恩文, 方 昱, 张庆斌, 范新俊, 孙丽娜

安徽省第二人民医院 心血管内科, 安徽 合肥 230011

摘要: **目的** 探讨心脉隆注射液联合米力农注射液治疗慢性充血性心力衰竭的临床效果。**方法** 选取2016年6月—2017年10月安徽省第二人民医院收治的慢性充血性心力衰竭患者88例作为研究对象,采取随机数字表法将患者分为对照组(44例)和治疗组(44例)。对照组静脉注射米力农注射液,先以50 μg/kg为首次剂量,用生理盐水20 mL充分稀释后给药,10 min缓慢静脉注射完毕,继以0.5 μg/(kg·min)持续静脉输注4 h。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注心脉隆注射液,5 mg/kg加入生理盐水200 mL中均匀混合后给药,滴速20~40滴/min,2次/d(间隔>6 h)。两组均连续治疗7 d。观察两组临床疗效,同时比较治疗前后两组患者症状评分、心功能相关指标、C反应蛋白(CRP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、明尼苏达心衰生活质量量表(MLHFQ)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为77.3%和93.2%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者心悸、疲倦乏力、气短、面肢浮肿、胸闷(痛)评分和总分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血浆B型利钠肽(BNP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平均显著降低,左室射血分数(LVEF)、6 min步行距离(6 MWD)值均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组心功能相关指标改善更显著,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血清CRP水平、外周血NLR值、MLHFQ评分均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组CRP、NLR和MLHFQ评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 心脉隆注射液联合米力农注射液治疗慢性充血性心力衰竭疗效确切,能明显缓解症状,改善心功能,减轻炎症损伤,提高生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 心脉隆注射液;米力农注射液;慢性充血性心力衰竭;症状评分;心功能指标;生活质量

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2276-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.026

Clinical study on Xinmailong Injection combined with milrinone in treatment of chronic congestive heart failure

XU En-wen, FANG Yu, ZHANG Qing-bin, FAN Xin-jun, SUN Li-na

Department of Cardiovascular Medicine, Anhui Second People's Hospital, Hefei 230041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xinmailong Injection combined with Milrinone Injection in treatment of chronic congestive heart failure. **Methods** Patients (88 cases) with chronic congestive heart failure in Anhui Second People's Hospital from June 2016 to October 2017 were randomly divided into the control group (44 cases) and the treatment group (44 cases). Patients in the control group were iv administered with Milrinone Injection, the first dose was 50 μg/kg, added into normal saline 20 mL, the slow intravenous injection was completed in 10 min, then maintained with 0.5 μg/(kg·min) for 4 h. Patients in the treatment group were iv administered with Xinmailong Injection on the basis of the control group, 5 mg/kg added into normal saline 200 mL, the drop speed was 20 — 40 drops/min, twice daily (interval time > 6 h). Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the symptom scores, the cardiac function related indexes, CRP, NLR, and MLHFQ scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 77.3% and 93.2%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the symptom scores of palpitation, fatigue, shortness of breath, puffy face and swollen limbs, chest tightness (pain), and the total scores in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the symptom scores in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2018-01-18

作者简介: 许恩文(1977—),男,安徽池州人,主治医师,硕士,研究方向为冠心病的诊断和治疗。E-mail: x2000nw@163.com

BNP and cTnI in two groups were significantly decreased, but LVEF and 6 MWD in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the cardiac function related indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CRP, NLR, and MLHFQ scores in the two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, CRP, NLR, and MLHFQ scores in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Results** Xinmailong Injection combined with Milrinone Injection has significant clinical effect in treatment of chronic congestive heart failure, can significantly relieve symptoms, improve the cardiac function, reduce inflammatory injury, and improve quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Xinmailong Injection; Milrinone Injection; chronic congestive heart failure; symptom score; cardiac function index; quality of life

慢性充血性心力衰竭是心血管内科常见病,以心室射血或充盈能力受损为特征的一组自发进展性综合征,患者临床表现有乏力、呼吸困难、液体潴留、心悸、嗜睡等^[1]。本病发病率高,且多为中老年人,具有很难根治、病死率高等特点,因此临床治疗策略应不仅只关注于症状的暂时性缓解,而应更侧重于防止和延缓心肌病理性重构的发展^[2]。米力农属非洋地黄类强心药,有增强心肌收缩力、扩张外周血管、保护心肌等作用,是治疗慢性充血性心力衰竭的常用药物^[3]。心脉隆注射液具有通阳利水、益气活血之效,适用于慢性充血性心力衰竭(阳虚水泛兼血瘀证)^[4]。因此本研究选取安徽省第二人民医院收治的88例慢性充血性心力衰竭患者采用心脉隆注射液联合米力农注射液进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月—2017年10月安徽省第二人民医院收治的慢性充血性心力衰竭患者88例作为研究对象,均满足《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》中制定的诊断标准^[5]。其中男43例,女45例;年龄45~85岁,平均(65.7±11.9)岁;体质量指数(BMI)18.9~30.8 kg/m²,平均BMI(24.7±2.1) kg/m²;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:II级40例,III级48例;基础疾病:糖尿病13例,高脂血症27例,高血压19例。

纳入标准:(1)左室射血分数(LVEF) < 50%;(2)年龄45~85岁;(3)NYHA分级II~III级;(4)自愿受试,签订知情同意书;(5)具备正常阅读和理解能力;(6)入院前1个月内未有利尿剂、β受体阻滞剂、强心剂、益气活血类中药等相关治疗史。

排除标准:(1)NYHA分级IV级或重度心衰者;(2)过敏体质或对药物成分过敏者;(3)合并心源

性休克、梗阻性肥厚型心肌病、心包填塞、心肌梗死、心动过速、低血压、房颤、缩窄性心包炎、房扑、严重瓣膜狭窄病变者;(4)伴有恶性肿瘤、精神异常、肺栓塞或肾功能不全者;(5)急性缺血性心脏病或有明显感染者;(6)合并的基础疾病未控制者;(7)患有严重造血或内分泌系统等严重原发性疾病者;(8)有出血倾向或自身免疫性疾病者;(9)有心室重建术、心脏起搏器置入术等心脏部位手术史者。

1.2 药物

心脉隆注射液由云南腾药制药股份有限公司生产,规格2 mL:100 mg,产品批号141005、160910;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140903、160814。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将所有患者分为对照组(44例)和治疗组(44例)。其中对照组男19例,女25例;年龄47~82岁,平均(65.3±11.6)岁;BMI 19.4~30.8 kg/m²,平均BMI(24.9±2.4) kg/m²;NYHA分级:II级19例,III级25例;基础疾病:糖尿病7例,高脂血症11例,高血压11例。治疗组男24例,女20例;年龄45~85岁,平均(66.1±12.3)岁;BMI 18.9~30.2 kg/m²,平均BMI(24.3±2.0) kg/m²;NYHA分级:II级21例,III级23例;基础疾病:糖尿病6例,高脂血症16例,高血压8例。两组一般资料比较无差异,具有可比性。

两组患者均给予相同的常规治疗,包括一般治疗(如调整生活方式、吸氧、去除诱发因素等)、利尿、抑制神经内分泌、扩血管等。对照组静脉注射米力农注射液,先以50 μg/kg为首次剂量,用生理盐水20 mL充分稀释后给药,10 min缓慢静脉注射完毕,继以0.5 μg/(kg·min)持续静脉输注4 h。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注心脉隆注射液,5

mg/kg 加入生理盐水 200 mL 中均匀混合后给药, 滴速 20~40 滴/min, 2 次/d (间隔 > 6 h)。两组均连续治疗 7 d。用药期间需加强患者生命体征监测。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床近期治愈: 症状体征(心悸、乏力、心脏杂音、呼吸困难、面肢浮肿等)基本消失, NYHA 分级纠正至 I 级, 各项检查(心电图检查、实验室检查、超声心动图等)基本恢复正常; 显效: 以上各项症状、体征和检查(包括心悸、呼吸困难、心脏杂音、实验室检查等)均明显改善, 心功能进步但 NYHA 分级未达 I 级; 有效: 上述症状、体征和检查有所改善, 心功能进步 1 级但 NYHA 分级未至 I 级; 无效: 死亡, 或心功能无明显好转, 或加重。

总有效率 = (临床近期治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状评分^[7] 患者各项症状如心悸、疲倦乏力、气短、面肢浮肿、胸闷(痛)均按照轻(1分)、中(2分)、重(4分)的严重程度进行分级量化, 并统计各症状评分总和。

1.5.2 血液生化指标 每位患者均于治疗前后各抽取空腹静脉血 6 mL, 4 °C 下 3 000 r/min 离心 10 min 后, 收集血浆和血清样本。B 型利钠肽(BNP)采用放射免疫法(北京福瑞公司)检测; 心肌肌钙蛋白 I(cTnI)采用胶体金法(深圳瑞莱生物); C 反应蛋白(CRP)采用免疫比浊法(北京利德曼), 仪器使用 XL-600 全自动生化分析仪(德国欧宝), 操

作按说明书。

1.5.3 超声心动图 根据报告读取左室射血分数(LVEF)值, 6 min 步行距离(6 MWD)由 6 min 步行试验获取。

1.5.4 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR) 根据血常规检验报告中中性粒细胞(NEUT)、淋巴细胞(LYMPH)数据计算而来。

1.5.5 明尼苏达心衰生活质量量表(MLHFQ) 量表共包含 21 个问题, 涉及体力、情绪、社会、经济等方面内容, 每个问题均采取 Likert 6 级评分(0~5 分), MLHFQ 总分 0~105 分, 分数越高则生活质量越差^[8]。

1.6 不良反应观察

详细记录治疗后患者可能出现的副作用, 如心动过速、头痛、低血压等。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 20.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 使用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床近期治愈 6 例, 显效 11 例, 有效 17 例, 总有效率为 77.3%; 治疗组临床近期治愈 8 例, 显效 15 例, 有效 18 例, 总有效率为 93.2%, 两组临床疗效比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床近期治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	6	11	17	10	77.3
治疗	44	8	15	18	3	93.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组症状评分比较

治疗后, 两组患者心悸、疲倦乏力、气短、面肢浮肿、胸闷(痛)评分和总分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组积分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心功能相关指标比较

治疗后, 两组血浆 BNP、cTnI 水平均显著降低, LVEF、6 MWD 均显著升高, 同组治疗前后比较差

异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组心功能相关指标改善更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 CRP、NLR 和 MLHFQ 评分比较

治疗后, 两组血清 CRP 水平、外周血 NLR 值、MLHFQ 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 CRP、NLR 和 MLHFQ 评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表2 两组症状积分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 2 Comparison on symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	心悸评分	疲倦乏力评分	气短评分	面浮肢肿评分	胸闷(痛)评分	总分
对照	治疗前	2.63±0.59	2.85±0.72	3.13±0.65	2.50±0.49	3.13±0.54	14.52±3.61
	治疗后	1.50±0.41*	1.31±0.36*	1.47±0.32*	1.23±0.33*	1.15±0.30*	6.73±1.87*
治疗	治疗前	2.52±0.64	2.93±0.68	2.98±0.70	2.43±0.45	3.25±0.51	14.26±3.38
	治疗后	1.03±0.27*▲	0.92±0.24*▲	0.84±0.21*▲	0.78±0.15*▲	0.82±0.16*▲	4.35±1.20*▲

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3 两组心功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

Table 3 Comparison on related indexes of cardiac function between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 44$)

组别	观察时间	BNP/(ng·L ⁻¹)	cTnI/(μg·L ⁻¹)	LVEF/%	6 MWD/m
对照	治疗前	732.15±86.37	0.34±0.11	34.03±3.54	346.83±62.17
	治疗后	318.73±50.42*	0.23±0.06*	40.21±2.10*	398.34±65.92*
治疗	治疗前	706.42±91.61	0.36±0.10	33.45±3.29	352.65±57.49
	治疗后	214.28±42.33*▲	0.17±0.04*▲	45.31±1.78*▲	447.28±53.16*▲

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CRP、NLR、MLHFQ评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on CRP, NLR, and MLHFQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	NLR	MLHFQ 评分
对照	44	治疗前	77.36±8.25	2.93±0.70	56.71±7.54
		治疗后	45.18±7.69*	2.42±0.56*	44.32±6.57*
治疗	44	治疗前	79.21±7.86	2.86±0.65	58.32±6.89
		治疗后	34.23±5.47*▲	2.11±0.43*▲	37.16±5.45*▲

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

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生心动过速 1 例, 头痛 1 例, 不良反应发生率为 4.5%; 治疗组发生心动过速 1 例, 恶心 1 例, 低血压 1 例, 不良反应发生率为 6.8%, 两组不良反应发生率比较无差异。

3 讨论

慢性充血性心力衰竭为常见心血管病, 其病因复杂, 主要有心脏前后负荷过重、心室收缩不协调、心肌收缩力受损、心室顺应性降低等。本病诱因亦较多, 包括过度情绪激动或体力活动、心律失常、输液、感染、钠盐摄入过多、妊娠或分娩、药物作用等^[9]。药物治疗是慢性充血性心力衰竭有效防治的基石, 其常用药物种类包括利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、血管扩张剂、血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂、强心剂、血管紧张素受体拮抗剂、中药制剂等。

米力农是磷酸二酯酶III抑制剂, 具有促进钙离子内流、正性肌力、维持心肌氧供需平衡、减轻心脏前后负荷、增加心排血量、扩张血管、抑制心肌细胞凋亡和改善心脏收缩、舒张功能等多种药理作用^[10]。慢性充血性心力衰竭可归属于中医“心痹”“喘证”“心水”等范畴, 中医学认为素体气、阳虚, 则易致血瘀, 血不利则为水, 故而发病。心脉隆注射液是由美洲大蠊经提取、分离等精制而成的生物活性肽类制剂, 以结合氨基酸、复合核苷碱基为主要成分, 有通阳和营、利水消肿、下气通脉、活血散瘀的功效, 这与慢性充血性心力衰竭(阳虚水泛兼血瘀证)的中医病机要点恰好契合。心脉隆注射液具有改善心肌能量代谢、保护血管内皮、改善微循环、增加肾血流量并利尿、扩张冠脉并增加其血流量、增强心脏功能、改善心室率、抑制神经激素刺激、拮抗氧自由基损伤、减轻心脏前后负荷、延

缓心力衰竭进程等作用^[11]。本研究中治疗组治疗后总有效率为 93.2%，较对照组的 77.3% 明显增加，治疗后各症状评分和总分较对照组同期均显著降低；提示慢性充血性心力衰竭采用心脉隆注射液联合米力农治疗在减轻患者症状、改善心功能等优势突出。同时本研究中两组不良反应率均较低，都为心动过速、头痛、低血压等一过性症状；说明患者对本疗法的耐受性较高。

BNP 主要在心室内表达，当心室处于负荷过重或体积增加等状况下时，其血浆水平会突发性升高，因此可作为评估慢性充血性心力衰竭病情严重程度和预后的可靠标志物^[12]。心肌病理性重构是心衰发病的重要机制之一，cTnI 属心肌损伤标志物，是一种位于心肌细胞上的调节蛋白，当心肌遭受病理损伤时，cTnI 会大量进入血液^[13]。LVEF 是评价左心室功能常用的客观指标，6 MWD 可用于评估心衰患者的运动耐力状况^[14]。CRP 是反映机体组织损伤程度的敏感指标，其血中水平越高说明慢性充血性心力衰竭患者的心衰程度越重^[15]。炎症反应是心衰重要的病理生理过程，NLR 为系统性炎症指标，其中 NEUT 可通过增加多种蛋白水解酶的释放，损伤心肌细胞，从而引起心脏功能异常；此外心衰患者神经内分泌系统过度激活、LYMPH 增殖、分化过程被阻断，造成外周血 LYMPH 数量减少；故而心衰患者表现为心功能越差，NLR 值越高^[16]。生活质量是心衰患者疗效评估的关键指标之一，MLHFQ 具有良好的效度和信度，能特异性评价心衰患者的健康状况^[8]。本研究中治疗组治疗后血浆 BNP、cTnI 和血清 CRP 水平、外周血 NLR 值及 MLHFQ 评分较对照组同期均显著更低，LVEF、6 MWD 值均显著升高；可见心脉隆注射液联合米力农治疗慢性充血性心力衰竭的疗效确切。

综上所述，心脉隆注射液联合米力农注射液治疗慢性充血性心力衰竭疗效确切，能明显缓解患者症状，改善心功能，减轻炎性损伤，提高生活质量，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 娄国忠, 熊艳华, 曾文平. 112 例老年慢性充血性心力衰竭临床分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2014,

22(3): 337-338.

- [2] 王 静. 慢性充血性心力衰竭的治疗 [J]. 中国医刊, 2014, 49(6): 12-14.
- [3] 方 阅, 张 渊, 寿佳慧. 米力农的药理和临床应用进展 [J]. 中国临床药学杂志, 1999, 8(6): 381-383.
- [4] 唐颖茜, 刘小永. 心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭的机制及疗效研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15(3): 423-425.
- [5] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1993: 143.
- [7] 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: 81.
- [8] 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.
- [9] 谭丽娟, 张悟棠, 冷 婧, 等. 慢性充血性心力衰竭预后评价及危险因素探讨 [J]. 中国药物与临床, 2015, 15(6): 884-886.
- [10] 蔡及明, 杨艳敏, 陈 玲. 米力农治疗心力衰竭和肺动脉高压的研究进展 [J]. 国外医学: 儿科学分册, 2005, 32(6): 375-377.
- [11] 唐晓鸿. 心脉隆注射液药理作用和治疗心力衰竭临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 461-464.
- [12] 赵亚樵, 何成毓. 慢性充血性心力衰竭患者血浆脑钠肽及血清尿酸的表达及其临床意义 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(23): 91-94.
- [13] 曹 萍, 沈 丹, 钟 亚. 慢性充血性心力衰竭时血浆脑钠肽和肌钙蛋白 I 的含量改变 [J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(2): 110-112.
- [14] 杨 波, 林茂蒂. 6 分钟步行试验评估慢性心力衰竭左心室功能和预测预后的临床意义 [J]. 中国医科大学学报, 2007, 36(1): 104-105.
- [15] 陈伟宁, 何爱玉. 血清可溶性细胞间黏附分子-1、C 反应蛋白与 B 型钠尿肽水平检测在充血性心力衰竭病情评估中的临床价值 [J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(7): 20-22.
- [16] 杨利娟, 王筱梅. 中性粒细胞淋巴细胞比值在评估心功能严重程度中的应用 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(1): 60-62.