

芪苈强心胶囊联合托伐普坦治疗中度充血性心力衰竭的临床研究

李伟锋

安阳地区医院 重症医学科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 研究芪苈强心胶囊联合托伐普坦片治疗中度充血性心力衰竭的临床效果。**方法** 选取2017年1月—2018年1月安阳地区医院收治的中度充血性心力衰竭患者80例为研究对象,采用随机数字表法随机分为对照组和治疗组,每组各40例。对照组口服托伐普坦片,起始剂量为15 mg,服药24 h后,根据血清钠浓度调整剂量,最大用药剂量为60 mg,当血钠浓度 >145 mmol/L时停用。治疗组在对照组治疗的基础上温水口服芪苈强心胶囊,4粒/次,3次/d。两组患者均连续服用7 d。观察两组的临床疗效,比较两组的血清 Na^+ 、 K^+ 浓度、体质量、心功能和炎症因子水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.00%、92.50%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组 Na^+ 浓度显著提高,而体质量显著减轻,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组体质量显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组每搏量(SV)、心排血量(CO)和左心室射血分数(LVEF)值均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组心功能指标水平均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组血浆一氧化氮(NO)和血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组各炎症因子水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 芪苈强心胶囊联合托伐普坦片治疗中度充血性心力衰竭具有较好的临床疗效,能调节机体电解质平衡,改善心功能,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 芪苈强心胶囊;托伐普坦片;中度充血性心力衰竭;心功能;炎症因子

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)03-0667-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.019

Clinical study on Qili Qiangxin Capsules combined with tolvaptan in treatment of moderate congestive heart failure

LI Wei-feng

Department of Critical Care Medicine, Anyang District Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: **Objective** To study the clinical effects of Qili Qiangxin Capsules combined with Tolvaptan Tablets in treatment of moderate congestive heart failure. **Methods** Patients (80 cases) with moderate congestive heart failure in Anyang District Hospital from January 2017 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were *po* administered with Tolvaptan Tablets, starting dosage 15 mg, and after 24 h, the dosage was adjusted according to the serum sodium concentration. The maximum dosage was 60 mg. When the serum sodium concentration was higher than 145 mmol/L, the dosage was discontinued. Patients in the treatment group were *po* administered with Qili Qiangxin Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and serum concentration of Na^+ and K^+ , body mass, cardiac function, inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 92.50%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Na^+ concentration in two groups were significantly increased, but the body mass in two groups significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the body mass in the treatment group were significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, SV, CO, and LVEF in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the cardiac function indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2018-12-27

作者简介: 李伟锋(1977—),男,河南安阳人,主治医师,本科,研究方向为重症医学内科。E-mail: lihong19870501@163.com

levels of NO, TNF- α , and IL-6 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the inflammatory factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Qili Qiangxin Capsules combined with Tolvaptan Tablets has clinical curative effect in treatment of moderate congestive heart failure, can regulate electrolyte balance, and improve cardiac function, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Qili Qiangxin Capsules; Tolvaptan Tablets; moderate congestive heart failure; cardiac function; inflammatory factor

研究显示, 充血性心力衰竭患者 5 年存活率在 20%~40%, 严重威胁患者生命健康^[1]。控制病情、延缓充血性心力衰竭进程已成为充血性心力衰竭治疗的主要方式。芪苈强心胶囊为中药制剂, 能有效改善充血性心力衰竭患者心功能, 具有安全性高的优势^[2]。托伐普坦是新型非肽类选择性血管加压素 (AVP) V₂ 受体拮抗剂, 可加大自由水排出量, 同时有效纠正低钠血症, 在充血性心力衰竭患者中具有良好的应用价值^[3]。因此本研究选取安阳地区医院收治的 80 例中度充血性心力衰竭患者为研究对象, 考察了芪苈强心胶囊联合托伐普坦片的临床疗效, 取得了满意的结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 1 月安阳地区医院收治的中度充血性心力衰竭患者 80 例作为研究对象, 其中男 42 例, 女 38 例, 年龄 60~77 岁, 平均年龄 (69.01 ± 8.47) 岁, 心衰病程 1~4 年, 平均病程 (2.19 ± 0.35) 年, 诱发心衰的主要因素包括冠心病、高血压、扩张型心肌病等, 其中冠心病 31 例、高血压 28 例、扩张型心肌病 11 例、其他 10 例。

纳入标准: 患者均满足《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中充血性心力衰竭诊断标准^[4], 存在中度充血症状; 左心室射血分数 (LVEF) $< 45\%$, 静脉压、心率升异常升高; 临床表现主要有夜间阵发性呼吸困难、心脏肥大、急性肺水肿、肝肿大、踝部水肿等; 符合美国纽约心脏病学会 (NYHA) 心脏病功能分级^[5]中 II~III 级标准; 采用传统用药治疗效果不佳; 本研究经医院伦理委员会批准, 患者均知情同意。

排除标准: 急性心功能不全者; 心肌梗死者; 伴心源性休克、致命性心律失常者; 合并严重肺、肝、肾功能障碍者; 洋地黄类药物中毒者; 精神异常不能配合者; 所试药物过敏者和中途退出者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数字表法随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者男 20 例, 女 20 例, 年龄

61~77 岁, 平均年龄 (64.68 ± 5.87) 岁, 心衰病程 1~4 年, 平均心衰病程 (2.21 ± 0.41) 年, 心衰主要原因: 冠心病 16 例, 高血压 15 例, 扩张型心肌病 6 例, 其他 3 例, 有既往吸烟史 14 例, 饮酒史 13 例, 伴高血压病 16 例, 伴糖尿病 10 例, 伴高脂血症 12 例。治疗组患者男 22 例, 女 18 例, 年龄 62~76 岁, 平均年龄 (65.13 ± 6.25) 岁, 心衰病程 1~3 年, 平均心衰病程 (2.16 ± 0.37) 年, 心衰主要原因: 冠心病 15 例, 高血压 13 例, 扩张型心肌病 5 例, 其他 7 例, 既往吸烟史 12 例, 饮酒史 11 例, 伴高血压 14 例, 伴糖尿病 12 例, 伴高脂血症 14 例。两组一般资料无显著差异, 具有可比性。

两组患者治疗期间服用常规治疗药物, 包括血管紧张转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂、硝酸酯类、利尿剂等。对照组口服托伐普坦片 (浙江大冢制药有限公司生产, 规格 15 mg/片, 产品批号 1405095、1706708), 起始剂量为 15 mg, 服药 24 h 后, 根据血清钠浓度调整剂量, 最大用药剂量为 60 mg, 当血钠浓度 > 145 mmol/L 时停用。治疗组在对照组治疗的基础上温水口服芪苈强心胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司生产, 规格 0.3 g/粒, 产品批号 20150405、20160612), 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续服用 7 d。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

显效为心功能提高 2 级; 有效为心功能提高 1 级, 但不及 2 级; 无效为心功能提高不足 1 级; 恶化为心功能恶化 1 级或 1 级以上,

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血清 Na⁺、K⁺浓度和体质量 治疗后采集患者空腹静脉血 3 mL, 使用自动分析仪检测血清 Na⁺、K⁺浓度, 并测量患者的体质量。

1.4.2 心功能指标 治疗后使用多普勒超声显像仪检测患者每搏量 (SV)、心排血量 (CO) 和左心室射血分数 (LVEF)。

1.4.3 炎症因子水平 治疗后采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测患者血浆一氧化氮

(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平。

1.5 不良反应观察

统计两组患者在治疗期间的药物不良反应, 包括高钠血症、口干、尿频。

1.6 统计学方法

数据分析用 SPSS 19.0 软件处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用独立样本 t 检验, 时间点比较采用配对 t 检验; 计数资料以例或百分比形式表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 9 例, 总有效率为 75.00%; 治疗组显效 26 例, 有效 11 例, 总有效率为 92.50%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清 Na^+ 、 K^+ 浓度和体质量比较

治疗后, 两组 Na^+ 浓度显著提高, 体质量显著减轻, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组体质量显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心功能比较

治疗后, 两组 SV、CO 和 LVEF 值均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组心功能指标水平显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血浆 NO 和血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组炎症因子水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n /例	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	总有效率/%
对照	40	21	9	7	3	75.00
治疗	40	26	11	2	1	92.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清 Na^+ 、 K^+ 浓度和体质量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on serum concentration of Na^+ and K^+ , and Body Mass between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	$\text{Na}^+ / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	$\text{K}^+ / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	体质量/kg
对照	治疗前	134.87 ± 4.41	4.28 ± 0.43	65.54 ± 3.22
	治疗后	$142.69 \pm 3.28^*$	4.41 ± 0.52	$63.88 \pm 3.51^*$
治疗	治疗前	134.61 ± 4.51	4.27 ± 0.42	65.58 ± 3.25
	治疗后	$143.15 \pm 3.26^*$	4.32 ± 0.51	$62.31 \pm 3.37^{*\Delta}$

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

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

表 3 两组心功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on cardiac function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	SV/mL	CO/($\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$)	LVEF/%
对照	治疗前	71.26 ± 13.62	5.14 ± 1.02	42.11 ± 4.11
	治疗后	$81.11 \pm 12.34^*$	$5.74 \pm 1.03^*$	$53.31 \pm 6.25^*$
治疗	治疗前	71.25 ± 13.65	5.12 ± 1.01	42.05 ± 5.14
	治疗后	$86.23 \pm 12.27^{*\Delta}$	$6.34 \pm 1.14^{*\Delta}$	$56.69 \pm 6.41^{*\Delta}$

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

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

表 4 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)Table 4 Comparison on inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	32.14 $\pm$ 3.24	5.31 $\pm$ 1.12	78.14 $\pm$ 5.32
	治疗后	26.36 $\pm$ 2.54*	4.27 $\pm$ 0.61*	68.91 $\pm$ 5.17*
治疗	治疗前	32.25 $\pm$ 3.33	5.24 $\pm$ 1.14	77.58 $\pm$ 5.28
	治疗后	21.26 $\pm$ 2.41* [▲]	3.28 $\pm$ 0.54* [▲]	63.36 $\pm$ 6.32* [▲]

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

治疗过程中, 治疗组出现 1 例高钠血症, 3 例出现口干、尿频等不良反应, 经调整药物用量后均得以好转, 不良反应率为 10.00%。对照组有 2 例出现口干口渴症状, 不良反应率为 5.00%。两组不良反应率比较无显著差异。

3 讨论

充血性心力衰竭是大多数心血管疾病的最终归宿, 充血性心力衰竭患者心室功能异常, 在静脉回流充足的情况下, 心脏射血能力差, 排血量不足, 不能满足机体代谢需求。延缓病情发展是降低充血性心力衰竭死亡率的主要途径。本研究结果发现, 芪苈强心胶囊联合托伐普坦在中度充血性心力衰竭患者中具有良好的应用价值, 可有效减轻患者负荷过重症状, 同时提高心功能, 且药物副作用小。

心衰患者常伴有下肢、踝关节水肿、急性肺水肿等多种容量负荷过重症状, 故常使用托拉塞米等利尿剂以减轻躯体症状, 利尿剂主要通过抑制肾小管对 NaCl 的主动重吸收过程来增加排尿量^[7]。药物发挥利尿功效的同时, 也加大了 Na^+ 的排出量, 容易造成电解质紊乱, 出现低钠血症, 进一步加重肾损伤, 导致疾病恶化^[8]。托伐普坦是一种新型非肽类选择性血管加压素 V_2 受体拮抗剂, 药物进入机体后, 可阻止水通道蛋白-2 插入肾脏集合管顶端细胞膜, 抑制 AVP 与肾脏集合管 V_2 受体结合, 增加不含电解质的自由水排出, 且与常规利尿剂比较, 托伐普坦对肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统和交感神经系统无刺激性作用, 药物的毒副作用小^[9-10]。本研究中, 治疗后两组患者体质量减轻更明显, 血清 Na^+ 浓度更低, 与魏立侠等^[11]研究结果相似, 提示托伐普坦在帮助肾脏利尿过程中发挥积极功效。

洋地黄、儿茶酚胺、血管紧张素酶抑制剂、受体阻滞剂等均是临床上治疗充血性心力衰竭的主要

用药, 但药物毒副作用大, 长期服用易诱发中毒、血管水肿等多种并发症, 加速病情恶化。寻求毒副作用小、疗效有所保障的药物治疗已成为临床研究热点。芪苈强心胶囊由黄芪、人参、附子、丹参、葶苈子、泽泻、玉竹、桂枝、红花、香加皮、陈皮等多味中药经现代工艺提炼而成, 具有利尿、降血压、增强心肌收缩、增加冠脉血流量、改善外周微循环障碍, 加快血流速度等作用^[12]。芪苈强心胶囊能有效增强心肌收缩力、增加心输出量, 降低血管紧张素和醛固酮水平, 减轻心室重构, 同时增大尿流量, 在治疗充血性心力衰竭中具有良好的应用价值^[13]。本研究中两组患者治疗后体质量减轻幅度更大, 心功能指标 SV、CO、LVEF 水平均显著升高, 提示芪苈强心胶囊能有效减轻充血性心力衰竭患者临床症状, 提高其心功能。

有研究表明, 循环内分泌和心脏血管组织自分泌、旁分泌参与了充血性心力衰竭的病理发生。随着病情的加重, 血浆 NO、血清 IL-6、TNF- α 水平均有增高的趋势。其中 NO 水平升高可加强心肌收缩, 促进心肌扩张, 还可抑制 β -肾上腺能刺激作用, 降低细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 水平, 造成心肌损伤^[14]。TNF- α 对心肌纤维具有持久的损伤作用, 可分裂细胞间质, 造成心肌水肿。IL-6 是一种多功能肽类物质, 其血清水平与患者的心功能分级呈正比^[15]。本研究显示, 经治疗后, 两组患者 3 种炎症因子水平均显著降低, 提示中度充血性心力衰竭患者病情得以有效控制。

综上所述, 芪苈强心胶囊联合托伐普坦片治疗中度充血性心力衰竭具有较好的临床疗效, 能调节机体电解质平衡, 改善心功能, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 邱伯雍. 慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(6): 619-621.

- [2] 张丽娥. 芪苈强心胶囊对充血性心力衰竭患者血清APN、BNP及心功能的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(5): 540-542.
- [3] 刘伟, 张松. 托伐普坦在心力衰竭治疗中的应用及进展 [J]. 心血管病学进展, 2016, 37(5): 494-499.
- [4] 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.
- [5] 卢永昕. 慢性心力衰竭治疗的最新观点——2005 年美国 ACC/AHA 慢性心力衰竭诊疗指南介绍 [J]. 内科急危重症杂志, 2005, 11(6): 292-295.
- [6] 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: 83-84.
- [7] 徐金军, 韩勇, 陈东生, 等. 利尿剂在心衰患者中的个体化用药 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(11): 1420-1422.
- [8] 王玲, 黄至斌, 高修仁. 扩张型心肌病顽固性心力衰竭利尿剂抵抗一例 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(7): 708.
- [9] 李雪, 赖蓓, 黄大海, 等. 托伐普坦治疗心力衰竭的研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(2): 214-216.
- [10] 高鹏, 寇广亚, 武延海. 托伐普坦治疗老年慢性充血性心力衰竭合并低钠血症及利尿剂抵抗的近期疗效 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 159-163.
- [11] 魏立侠, 张英杰, 翟桂兰. 托伐普坦治疗顽固性心力衰竭的疗效研究 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4): 341-344.
- [12] 陈昕, 刘琦, 刘进. 芪苈强心胶囊对尿毒症合并心力衰竭患者血清脂联素及心功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 809-811.
- [13] 张富赓, 张瑜, 傅家良, 等. 芪苈强心胶囊治疗心力衰竭的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 255-259.
- [14] 尚玲, 郝爱旗, 褚以得, 等. 中度海拔地区充血性心衰患者血浆一氧化氮的变化及临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(4): 455-456.
- [15] 吴勇进, 李玲. 不同心功能分级慢性心力衰竭患者血清 BNP、TNF- α 、MMP-9、IL-6 检测的临床价值探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 904-906.