

参附强心丸联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的临床研究

刘鸿博¹, 牛力²

1. 青岛市第九人民医院, 山东 青岛 266002

2. 青岛市立医院, 山东 青岛 266002

摘要: **目的** 探讨参附强心丸联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2017 年 5 月—2018 年 5 月在青岛市第九人民医院进行治疗的 84 例顽固性心力衰竭患者, 根据用药的差别分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组静脉滴注左西孟旦注射液, 首次剂量是 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 滴注时间控制在 10 min, 之后按 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的维持剂量静脉泵入, 连续治疗 24 h。治疗组在对照组治疗基础上口服参附强心丸, 6 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 4 d。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后心功能指标、心肌损伤标志物、心肌酶学指标和心肌纤维化指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是 80.95%、95.24%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组左心室舒张末内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD) 均较治疗前显著降低, 而左室射血分数 (LVEF) 均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 LVEDD、LVESD 显著低于对照组, 而 LVEF 显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 N 末端 B 型钠尿肽原 (NT-proBNP)、肌钙蛋白 T (cTnT)、心脏型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 I 型胶原羧基末端肽 (ICTP)、III 型前胶原氨基末端肽 (PIIINP)、结缔组织生长因子 (CTGF)、透明质酸 (HA)、层粘蛋白 (LN) 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些心肌纤维化指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 参附强心丸联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭具有较好的临床疗效, 可有效改善患者心功能, 降低心肌酶学指标, 抑制心肌纤维化进程, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 参附强心丸; 左西孟旦注射液; 顽固性心力衰竭; 左心室舒张末内径; 左心室收缩末期内径; 左室射血分数; N 末端 B 型钠尿肽原; 肌钙蛋白 T; 心脏型脂肪酸结合蛋白; 肌酸激酶同工酶

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-0988-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.022

Clinical study on Shenfu Qiangxin Pills combined with levosimendan in treatment of refractory heart failure

LIU Hong-bo¹, NIU Li²

1. Ninth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266002, China

2. Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shenfu Qiangxin Pills combined with levosimendan in treatment of refractory heart failure. **Methods** Patients (84 cases) with refractory heart failure in the Ninth People's Hospital of Qingdao from May 2017 to May 2018 were divided into control (42 cases) and treatment group (42 cases) according to the difference of medication. Patients in the control group were iv administered with Levosimendan Injection, the first dosage was 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$, the infusion time was controlled at 10 min. And then the maintenance dosage of 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ was intravenously pumped, and the treatment lasted for 24 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Shenfu Qiangxin Pills on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of cardiac function indexes, myocardial injury markers, myocardial enzyme indexes and myocardial fibrosis indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.95% and

收稿日期: 2018-12-06

作者简介: 刘鸿博, 主治医师, 研究方向是缺血性脑梗死后遗症合并慢性充血性心力衰竭的治疗。E-mail: 1938428167@qq.com

95.24%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEDD and LVESD in two groups were significantly decreased, but LVEF was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the LVEDD and LVESD in the treatment group were lower than those in the control group, but LVEF was higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NT-proBNP, cTnT, H-FABP, and CK-MB were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, these indicators in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ICTP, PIIINP, CTGF, HA, and LN were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, these indicators of myocardial fibrosis in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenfu Qiangxin Pills combined with levosimendan has significant effect in treatment of refractory heart failure, and can effectively improve the cardiac function, and reduce myocardial enzyme indexes and inhibit the process of myocardial fibrosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Shenfu Qiangxin Pills; Levosimendan Injection; refractory heart failure; LVEDD; LVESD; LVEF; NT-proBNP; cTnT; H-FABP; CK-MB

顽固性心力衰竭指的是在限制水钠摄入、强心、利尿等处理后,心力衰竭仍不能得到控制,为心力衰竭的终末期^[1]。我国顽固性心力衰竭的发病率约 0.9%^[2],因此尽早采用积极有效治疗措施对延长患者生存时间、改善其生活质量较为重要。左西孟旦具有正性肌力作用,可促进心肌收缩力,舒张冠脉、血管及静脉容量血管,进而改善冠脉血流供应^[3]。参附强心丸具有益气助阳、强心利水的功效^[4]。因此,本研究对顽固性心力衰竭患者采用参附强心丸联合左西孟旦治疗,取得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 5 月—2018 年 5 月在青岛市第九人民医院进行治疗的 84 例顽固性心力衰竭患者为研究对象,其中男 54 例,女 30 例;年龄 60~75 岁,平均(65.85±1.47)岁;病程 1~9 年,平均病程(5.25±1.14)年。所有患者均符合顽固性心力衰竭的诊断标准^[5]。

排除标准 (1)伴有严重肝肾肾功能不全者;(2)对研究药物过敏者;(3)伴有尖端扭转型室性心动过速病史者;(4)伴有显著影响心室充盈或/和射血功能的机械性阻塞性疾病;(5)伴有严重低血压和心动过速患者;(6)伴有心肌梗死、胃溃疡者;(7)正在接受其他方案治疗者;(8)伴有精神疾病者;(9)未取得知情同意者。

1.2 药物

参附强心丸由天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂生产,规格 3 g/丸,产品批号 170206;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/支,产品批号 170309。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别将入组患者分为对照组和治疗组,每组各 42 例。其中对照组男 28 例,女 14 例;年龄 60~74 岁,平均(65.72±1.35)岁;病程 1~9 年,平均(5.16±1.08)年。治疗组男 26 例,女 16 例;年龄 60~75 岁,平均(65.93±1.52)岁;病程 1~9 年,平均(5.35±1.27)年。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注左西孟旦注射液,首次剂量是 12 μg/kg,滴注时间控制在 10 min,之后按 0.1μg/(kg·min)的维持剂量静脉泵入,连续治疗 24 h。治疗组患者在对照组治疗基础上口服参附强心丸,6 g/次,3 次/d。两组均连续治疗 4 d 进行效果评价。

1.4 疗效评价^[6]

显效:经治疗,患者临床体征、症状明显改善,心功能改善 2 级以上或恢复正常;**有效:**经治疗,患者临床体征、症状有所改善,心功能改善为 1 级;**无效:**经治疗,患者临床症状及体征无变化甚至恶化,心功能无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标 应用心脏彩色多普勒超声检查两组治疗前后左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)。

1.5.2 心肌损伤标志物及心肌酶学指标 采用放射免疫法测定两组治疗前后血清 N 末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)、肌钙蛋白 T(cTnT)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平,采用日立全自动生化分析仪检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平

1.5.3 心肌纤维化指标 采用 ELISA 法检测 I 型

胶原羧基末端肽 (ICTP)、III型前胶原氨基末端肽 (PIIINP)、结缔组织生长因子 (CTGF)、透明质酸 (HA)、层黏蛋白 (LN) 水平。

1.6 不良反应

比较两组患者在治疗过程中头痛、低血压、心动过速、早搏、胃肠道不适等不良反应的发生情况。

1.7 统计学分析

采用统计分析软件 SPSS 18.0 对所得数据进行统计学分析。两组治疗前后心功能指标, 血清 NT-proBNP、cTnT、H-FABP、CK-MB 水平, 心肌纤维化标志物水平水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 选用 *t* 检验; 总有效率采用百分率表示, 使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效评价

治疗后, 对照组患者显效 20 例, 有效 14 例, 无效 8 例, 总有效率是 80.95%; 治疗组患者显效 32 例, 有效 8 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.24%, 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 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 LVEDD、LVESD 均较治疗前显著降低, 而 LVEE 均显著增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 LVEDD、LVESD 显著低于对照组, 而 LVEE 显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心肌损伤标志物及心肌酶学指标对比

治疗后, 两组 NT-proBNP、cTnT、H-FABP、CK-MB 均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组心肌纤维化指标比较

治疗后, 两组患者 ICTP、PIIINP、CTGF、HA、LN 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些心肌纤维化指标显著低于对照组, 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 curative effect between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 42 | 20 | 14 | 8 | 80.95 |
| 治疗 | 42 | 32 | 8 | 2 | 95.24* |

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | LVEDD/mm | | LVESD/mm | | LVEE/% | |
|----|-----|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 42 | 63.75 ± 3.85 | 56.63 ± 1.42* | 48.39 ± 2.76 | 44.35 ± 2.23* | 32.31 ± 2.49 | 41.64 ± 4.21* |
| 治疗 | 42 | 63.78 ± 3.82 | 50.34 ± 1.37*▲ | 48.36 ± 2.73 | 39.27 ± 2.15*▲ | 32.27 ± 2.46 | 48.53 ± 4.25*▲ |

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 两组心肌损伤标志物和心肌酶学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on myocardial injury markers and myocardial enzyme indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | NT-proBNP/(ng·L ⁻¹) | cTnT/(pg·mL ⁻¹) | H-FABP/(ng·L ⁻¹) | CK-MB/(U·L ⁻¹) |
|----|-----|------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 对照 | 42 | 治疗前 | 672.94 ± 46.41 | 94.57 ± 12.79 | 74.93 ± 6.52 | 183.68 ± 15.51 |
| | | 治疗后 | 297.85 ± 15.64* | 73.38 ± 10.94* | 42.76 ± 2.75* | 59.87 ± 3.74* |
| 治疗 | 42 | 治疗前 | 672.85 ± 46.37 | 94.53 ± 12.75 | 74.85 ± 6.48 | 183.62 ± 15.48 |
| | | 治疗后 | 225.63 ± 15.52*▲ | 60.47 ± 10.82*▲ | 30.67 ± 2.54*▲ | 15.78 ± 3.65*▲ |

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 两组心肌纤维化标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on myocardial fibrosis markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | ICTP/(ng·mL ⁻¹) | PIIINP/(ng·mL ⁻¹) | CTGF/(ng·mL ⁻¹) | HA/(ng·mL ⁻¹) | LN/(ng·mL ⁻¹) |
|----|-----|------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 对照 | 42 | 治疗前 | 1.18±0.16 | 7.61±0.79 | 1.95±0.27 | 128.62±13.48 | 156.79±15.65 |
| | | 治疗后 | 0.84±0.09* | 5.48±0.63* | 1.42±0.07* | 115.76±9.87* | 133.86±12.64* |
| 治疗 | 42 | 治疗前 | 1.16±0.14 | 7.58±0.75 | 1.97±0.23 | 128.57±13.43 | 156.76±15.54 |
| | | 治疗后 | 0.43±0.05* [▲] | 3.25±0.56* [▲] | 1.05±0.04* [▲] | 92.52±9.85* [▲] | 112.37±12.52* [▲] |

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 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

顽固性心力衰竭是各种心脏病的终末阶段,其死亡率极高,是因多种因素所致心肌收缩、舒张功能异常,致使患者心脏血供满足不了全身代谢需求,其主要以体静脉和肺瘀血等为主要表现,其具有伴发疾病多、治疗难度大、死亡率高等特点^[5]。所以,寻找积极有效治疗措施对延长患者生存期极为重要。

左西孟旦是钙增敏剂,可同心肌肌钙蛋白 C 相互结合来发挥正性肌力作用,使得心肌收缩力增强,而对心室的舒张功能并不影响,并且该药可通过 ATP 敏感的 KATP 开放,发挥舒张血管的作用,促使冠脉阻力血管及静脉容量血管扩张,进而使得冠脉血流供应得以改善,此外,还可抑制磷酸二酯酶 III^[3]。参附强心丸具有益气助阳,强心利水的功效^[4]。因此,本研究对顽固性心力衰竭患者采用参附强心丸联合左西孟旦注射液治疗,取得了满意效果。

NT-proBNP 是诊断心力衰竭的重要血清学指标,临床用于评价心功能、指导心衰治疗、评估心衰预后^[7]。cTnT 水平的降低表示心肌细胞顺应性得以改善,可有效改善患者心功能^[8]。H-FABP 是近几年新发现的心肌损伤标志物,其对病情判断及指导预后有着重要作用^[9]。CK-MB 在对心肌坏死程度的判断及预测远期死亡率上有着重要意义^[10]。本研究结果显示,经治疗两组 NT-proBNP、cTnT、H-FABP、CK-MB 均明显降低,且降低程度以治疗组更为显著 ($P < 0.05$)。说明顽固性心力衰竭患者采用参附强心丸联合左西孟旦治疗可有效降低心肌损害。

ICTP、PIIINP 都在心肌组织中存在,其代表 I、III 型胶原纤维降解,有研究显示在心脏病患者中其表达水平是增高的^[11]。CTGF 是导致纤维化的一种

生长因子,具有促进细胞外基质合成,参与机体多脏器纤维化过程^[12]。HA、LN 是启动机体组织发生纤维化的标志物,参与心脏的重塑过程^[13]。经治疗,两组 ICTP、PIIINP、CTGF、HA、LN 均明显降低,且降低程度以治疗组更为显著 ($P < 0.05$)。说明顽固性心力衰竭患者采用参附强心丸联合左西孟旦注射液治疗可有效抑制心肌纤维化。此外,经治疗,对照组总有效率是 80.95%,显著低于治疗组 (95.24%, $P < 0.05$)。经治疗两组 LVEE 均明显增高,而 LVEDD、LVESD 均明显降低,且改善程度以治疗组更为显著 ($P < 0.05$)。说明参附强心丸联合左西孟旦注射液治疗顽固性心力衰竭效果明显。

综上所述,参附强心丸联合左西孟旦治疗顽固性心力衰竭具有较好的临床疗效,可有效改善患者心功能,降低心肌酶学指标,抑制心肌纤维化进程,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2098-2107.
- [2] 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. 中国心血管病预防指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 36(1): 3-22.
- [3] 朱丹丹, 王晶, 贺明轶. 间歇性使用左西孟旦治疗难治性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1168-1172.
- [4] 李丹, 张强, 王卓然, 等. 参附强心丸治疗肺源性心脏病最佳切入点量效关系研究 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3062-3068.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 69-179.
- [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: 77-82.
- [7] Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina

- pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 34(6): 120-123.
- [8] 范金斌, 李 军, 朱 丹. 血清 Mb、cTnI 及炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 检测对急性心肌梗死的临床诊断意义 [J]. *实验与检验医学*, 2017, 35(5): 724-727.
- [9] 伍树芝, 邓 胜, 秦伟国, 等. 联合检测 NT-proBNP、H-FABP 和 cTnI 对老年重症心力衰竭患者的临床价值 [J]. *检验医学*, 2014, 29(4): 312-318.
- [10] 冯品宁, 刘 敏, 崔颖鹏, 等. 心肌肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I 及 CK-MB 诊断急性心肌梗死临床应用价值的比较分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2008, 6(10): 1256-1258.
- [11] 许兆延, 王雪珍, 杨希立. 血清间质胶原动态变化预测急性心肌梗死心室重构的意义 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(11): 1178-1181.
- [12] 张 平, 张再伟, 邵 靓. TGF- β 1、CTGF 对慢性心衰心肌纤维化进展的临床意义 [J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(11): 45-47.
- [13] 陈晓锋, 唐礼江, 朱 敏, 等. 急性心肌梗死患者血清 IV-C、PC-III、LN、HA 水平测定的临床意义 [J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2003, 7(6): 710-711.