

辅酶 Q10 联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床研究

吴清柳, 李海涛, 任良强

海南省人民医院 心血管内科, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 观察辅酶 Q10 片联合富马酸比索洛尔片治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 3 月—2018 年 3 月在海南省人民医院治疗的 142 例慢性心力衰竭患者作为研究对象, 按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 71 例。对照组患者口服富马酸比索洛尔片, 47.5 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服辅酶 Q10 片, 10 mg/次, 3 次/d。两组患者均治疗 28 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的心功能指标、NYHA 分级、6 min 步行运动试验 (6 MWD)、嗜铬粒细胞蛋白 A (CgA) 和可溶性糖蛋白 130 (Sgp130) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总效率分别为 80.28%、92.96%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者左心室收缩期末内径 (LVESD)、左心室舒张期末内径 (LVEDD) 均明显降低, 左心室射血分数 (LVEF) 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的心功能指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NYHA 分级明显降低, 6 MWD 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NYHA 分级显著低于对照组, 6 MWD 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, 两组患者 CgA 和 Sgp130 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 CgA 和 Sgp130 水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 辅酶 Q10 片联合富马酸比索洛尔片治疗慢性心力衰竭具有良好的临床疗效, 可显著改善患者的心功能, 延缓患者心肌重构, 且安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 辅酶 Q10 片; 富马酸比索洛尔片; 慢性心力衰竭; 嗜铬粒细胞蛋白 A; 可溶性糖蛋白 130

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-0997-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.024

Clinical study on coenzyme Q10 combined with bisoprolol in treatment of chronic heart failure

WU Qing-liu, LI Hai-tao, REN Liang-qiang

Department of Cardiology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Coenzyme Q10 Tablets combined with Bisoprolol Fumarate Tablets in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (142 cases) with chronic heart failure in Hainan General Hospital from March 2016 to March 2018 were divided into control and treatment group according to the random number table method, and each group had 71 cases. Patients in the control group were *po* administered with Bisoprolol Fumarate Tablets, 47.5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Coenzyme Q10 Tablets on the basis of the control group, 10 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 28 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and cardiac function indexes, NYHA classification, 6 MWD, CgA and Sgp130 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.28% and 92.96%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVESD and LVEDD in two groups were significantly decreased, but LVEE in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, cardiac function 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, NYHA classification in two groups were significantly decreased, but 6 MWD in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NYHA classification in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but 6 MWD in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CgA

收稿日期: 2019-01-19

作者简介: 吴清柳, 男, 主治医师, 硕士, 从事心血管内科常见疾病的相关疑难研究。E-mail: zhufeng1212@163.com

and Sgp130 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, CgA and Sgp130 levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Coenzyme Q10 Tablets combined with Bisoprolol Fumarate Tablets has a good clinical effect in treatment of chronic heart failure, can significantly improve the cardiac function, delay the myocardial remodeling, with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Coenzyme Q10 Tablets; Bisoprolol Fumarate Tablets; chronic heart failure; CgA; Sgp130

慢性心力衰竭是各种心血管疾病发展的最后阶段,成为影响公众健康、危害患者生存质量的主要因素^[1]。其治疗目的不仅是减轻症状,而更着重于改善和逆转心脏重塑、提高生活质量和延长寿命^[2]。比索洛尔属于 β 受体阻滞剂,可选择性地阻断肾上腺素与心脏 β_1 受体结合,抑制血管紧张素II水平的升高,降低患者血清中的儿茶酚胺,改善患者心功能^[3]。辅酶Q10片属于脂溶性抗氧化剂,可介导人体内呼吸链中电子、质子的传递过程,在细胞代谢、呼吸过程中起重要作用,可保护细胞膜完整性,促进氧化磷酸化反应,具有提高人体免疫力、增强机体活力、延缓衰老功能^[4]。本研究选取海南省人民医院治疗的142例慢性心力衰竭患者作为研究对象,采用辅酶Q10片联合富马酸比索洛尔片进行治疗,观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2018年3月在海南省人民医院治疗的142例慢性心力衰竭患者为研究对象,其中男性78例,女性64例;年龄56~70岁,平均(62.48±2.38)岁;病程1~4年,平均(3.18±0.36)年;心功能NYHA分级^[5]:Ⅲ级99例,Ⅳ级43例。

纳入标准:所有患者均诊断为慢性心力衰竭^[5];心功能NYHA分级为Ⅲ级或Ⅳ级;所有患者左心室射血分数小于45%;所有患者或家属均签订知情同意书。本研究取得医院伦理委员会许可。

排除标准:近6周内有不稳定型心绞痛、心肌梗死的患者;合并有心脏瓣膜病、肥厚性心肌病、心肌炎的患者;对比索洛尔、辅酶Q10片过敏的患者;合并有房室传导阻滞的患者;合并有内分泌系统疾病、神经系统疾病的患者;合并有恶性肿瘤的患者;合并有重症炎症的患者;孕妇、哺乳期妇女;既往有植入起搏器的患者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各71例。对照组男性40例,女性31例;年龄56~70岁,平均(62.61±2.39)岁;病程1~

4年,平均(3.23±0.37)年;心功能分级:Ⅲ级50例,Ⅳ级21例。治疗组男性38例,女性33例;年龄57~68岁,平均(62.35±2.37)岁;病程2~4年,平均(3.15±0.35)年;心功能分级:Ⅲ级49例,Ⅳ级22例。两组患者的年龄、病程、性别、心功能分级等临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予利尿、吸氧等对症治疗。对照组口服富马酸比索洛尔片(Merck KgaA生产,规格5mg/片,产品批号150704、171123),47.5mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服辅酶Q10片[卫材(中国)药业有限公司生产,规格10mg/片,产品批号150215、170818],10mg/次,3次/d。两组患者均治疗28d。

1.3 临床疗效标准^[6]

显效:心衰基本控制或心功能提高2级以上者;有效:心功能提高1级,但不及2级者;无效:心功能提高不足1级者;恶化:心功能恶化1级或以上者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 心功能指标 分别于治疗前后对两组患者进行心脏彩色多普勒超声检查,评估两组患者左心室收缩期末内径(LVESD)、左心室舒张期末内径(LVEDD)和左心室射血分数(LVEF)。

1.4.2 NYHA分级和6min步行运动试验(6MWD)比较 分别于治疗前后对两组患者进行NYHA分级和6MWD。

1.4.3 嗜铬粒细胞蛋白A(CgA)和可溶性糖蛋白130(Sgp130)水平 分别于治疗前后抽取患者凌晨空腹外周血5mL,以3000r/min速度离心5min后取上清液,采用酶联免疫吸附法测定CgA、Sgp130水平。所有试剂均购自美国R&D公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5 不良反应观察

观察记录两组患者在治疗过程中是否出现眩晕、头痛、皮疹等不良反应。

1.6 统计学方法

所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 F 检验, 两组间比较采用 t 检验。等级资料采用秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 25 例, 有效 32 例, 总有效率为 80.28%; 治疗组显效 38 例, 有效 28 例, 总有效率为 92.96%, 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, 两组患者 LVESD、LVEDD 均明显降低, LVEE 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的心功能指标显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 NYHA 分级和 6 MWD 比较

治疗后, 两组患者 NYHA 分级明显降低, 6

MWD 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NYHA 分级显著低于对照组, 6 MWD 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 3。

2.4 两组 CgA 和 Sgp130 水平比较

治疗后, 两组患者 CgA、Sgp130 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 CgA、Sgp130 水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组和治疗组不良反应发生率分别为 7.04%、4.23%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 5。

3 讨论

近年来, 随着我国人口结构的老年化、社会竞争和人们生活方式的改变, 慢性心力衰竭的发病率正逐年上升, 这为家庭、政府和社会带来了较大的经济负担。对于慢性心力衰竭患者的治疗已由最初

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects 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	71	25	32	10	4	80.28
治疗	71	38	28	4	1	92.96*

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 ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

组别	LVESD/mm		LVEDD/mm		LVEE/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55.47 ± 8.96	49.55 ± 8.11*	65.98 ± 12.94	54.69 ± 9.85*	36.12 ± 9.83	45.64 ± 10.36*
治疗	55.64 ± 9.12	41.25 ± 8.43* [▲]	66.73 ± 12.38	44.67 ± 9.13* [▲]	36.45 ± 9.75	54.35 ± 10.42* [▲]

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 NYHA 分级和 6 MWD 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

Table 3 Comparison on NYHA classification and 6 MWD between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 71$)

组别	NYHA 分级		6 MWD/m	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	3.18 ± 0.24	2.25 ± 0.12*	206.13 ± 66.02	284.52 ± 71.25*
治疗	3.15 ± 0.23	1.32 ± 0.08* [▲]	205.36 ± 65.31	328.53 ± 80.42* [▲]

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 CgA 和 Sgp130 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 71$)

Table 4 Comparison on CgA and Sgp130 levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 71$)

组别	CgA/(ng·mL ⁻¹)		Sgp130/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	421.84 ± 33.93	247.42 ± 25.48*	302.98 ± 35.84	287.36 ± 36.61*
治疗	421.43 ± 34.25	163.62 ± 15.26* [▲]	303.61 ± 35.66	231.33 ± 22.39* [▲]

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on the incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	眩晕/例	头痛/例	皮疹/例	不良反应发生率/%
对照	71	1	2	2	7.04
治疗	71	1	1	1	4.23

的使用利尿剂缓解钠水储留, 进展为强心扩管和使用 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂和醛固酮拮抗剂等调节神经内分泌系统。国内外指南推荐 β 受体阻滞剂为治疗慢性心力衰竭的一线用药。β 受体广泛存在于人体内的肝脏、肺脏及外周组织中。β 受体阻滞剂用于冠心病、慢性心力衰竭患者中, 可显著降低患者的死亡率、发病率。β 受体阻滞剂的使用可阻断体内 β 受体介导的神经内分泌系统的激活的过程, 延缓心肌重构的过程。比索洛尔为具有高度选择性的 β 受体阻滞剂, 选择性地作用于 β₁ 受体, 可降低血压、降低心肌代谢和耗氧量、减慢心率, 上调 β 受体; 还可抑制 RAAS 系统的激活, 抑制由 RAAS 系统导致的心肌肥厚, 增加外周血管血流量, 改善机体内的淤血症状, 同时还可保护心肌等^[7]。辅酶 Q10 是心肌细胞内线粒体内膜上的一种传递氢离子的受体, 介导呼吸链中电子的传递过程, 是细胞代谢及呼吸过程中的激活剂。丁勇等^[8]研究表明, 辅酶 Q10 可显著提高重症慢性心力衰竭患者的临床疗效。辅酶 Q10 还能够改善患者的心肌能量代谢, 缓解心脏的慢性充血, 以改善患者病情^[9]。能量代谢障碍是心力衰竭患者心室重构的主要原因之一, 因此调节心肌能量代谢可有效地缓解心力衰竭患者疾病的进展。本研究中, 治疗后, 治疗组的总有效率为 92.96%, 显著高于对照组的 80.28% (P<0.05)。提示辅酶 Q10 片联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭具有良好的临床疗效。本研究中, 两组患者不良反应发生率无差异, 表明辅酶 Q10 片联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭安全性高。

LVESD、LVEDD 和 LVEE 是临床上用于评价患者心室收缩能力的一项重要指标, 在心衰出现的早期即可有 LVEE 的下降。NHYA 心功能分级是临床上用于评价患者心功能受损程度的重要指标, 对患者治疗方案的选择、预测患者预后等具有重要的价值。6 MWT 可很好地反映心衰患者在生理状态下的心功能情况, 是一种安全、无创且简便的临床试验。本研究中, 治疗后, 治疗组的心功能指标改善情况、NHYA 心功能分级改善程度和 6 MWT 改善程度均显著优于对照组 (P<0.05), 提示辅酶 Q10 片联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭可显著提高患者的心功能。

Sgp130 是白介素家族受体常见的信号转导受体, 可反映患者体内炎症程度及状态, 还可竞争性地与 IL-6R 复合物和 IL-6 结合, 阻滞不稳定斑块脱落, 与心血管疾病密切相关^[10]。在 Askevold 等^[11]的研究中发现, Sgp130 水平与心功能水平有紧密联系, 可预测患者预后。有研究表明^[12], 缺血性收缩性心力衰竭的终点事件与 Sgp130 有关, 持续的转录因子和 Sgp130 信号转导的激活在心衰患者中起到重要的作用, Sgp130 极有可能成为心力衰竭患者治疗的靶向因子。CgA 可能在慢性心力衰竭的病理生理过程中起重要作用, 慢性心力衰竭时机体通过自分泌/旁分泌调节局部 CgA 的生成来实施有益的作用^[13]。心肌细胞外基质中的内源性蛋白酶抑制剂和组织蛋白酶比例失调是导致心力衰竭患者心肌重构的重要机制之一。当蛋白酶合成增加时, 胶原会在细胞间质、血管周围堆积; 当蛋白酶分解过度时, 便会导致生理胶原支架被破坏, 最终导致心室重构

和心肌纤维化。Sgp130 在体液中以可溶性的形式存在, 在心肌组织中以模型形式存在, 可反映患者心功能程度^[14]。有研究表明^[15], 在心肌梗死后并发心力衰竭的患者中有 CgA 水平的显著升高, 其水平与患者长期死亡率有关。本研究中, 治疗后, 治疗组的 Sgp130、CgA 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 提示辅酶 Q10 片联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭可抑制患者心肌重构, 改善患者的心功能。

综上所述, 辅酶 Q10 片联合富马酸比索洛尔片治疗慢性心力衰竭具有良好的临床疗效, 可显著改善患者的心功能, 延缓患者心肌重构, 且安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杨 巍, 梅育嘉. 慢性心力衰竭的诊断和治疗进展 [J]. 实用药物与临床, 2009, 12(6): 440-443.
- [2] 吴学思. 慢性心力衰竭的诊断和治疗进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(6): 408-410.
- [3] 黄震华. 比索洛尔在心力衰竭治疗中的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(6): 471-474.
- [4] 陈金安, 张传耀, 许勤华, 等. 辅酶 Q10 片联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 588-591.
- [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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [7] Taneva B, Caparoska D. The impact of treatment with Beta-Blockers upon mortality in chronic heart failure patients [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2016, 4(1): 94-97.
- [8] 丁 勇, 杨秀玲. 左卡尼汀联合辅酶 Q10 治疗重症慢性心力衰竭的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(20): 1993-1995.
- [9] 王颂杨, 吴 斌, 胡有志, 等. 辅酶 Q₁₀ 联合瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭患者心功能及血液 TNF- α 、IL-6、BNP 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16(10): 981-983.
- [10] 程宇航, 郑 毅, 何 凡, 等. Tourette 综合征患者血清可溶性白细胞介素 6 受体与自身抗体表达水平的研究 [J]. 中华精神科杂志, 2009, 42(4): 228-230.
- [11] Askevold E T, Gullestad L, Dahl C P, *et al.* Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(2): 146-155.
- [12] Askevold E T, Nymo S, Ueland T, *et al.* Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA) [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(1): 91-98.
- [13] 富 路, 陈叶萍. 慢性心力衰竭患者血中 CgA、BNP 与 NE 水平变化的临床观察 [J]. 心脏杂志, 2011, 23(3): 372-374.
- [14] Liu S, Iskandar R, Chen W, *et al.* Soluble glycoprotein 130 and heat shock protein 27 as novel candidate biomarkers of chronic heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(10): 1000-1006.
- [15] Gordon H, Elie A, Mark C, *et al.* Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guideline [J]. *Chest*, 2012, 141(2Suppl): 7s-47s.