

养心氏片联合左卡尼汀治疗舒张性心力衰竭的临床研究

程 飞, 魏云杰, 许海军, 高 振, 陈佳娟, 张 密*

十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) 心血管内科, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 探讨养心氏片联合左卡尼汀注射液治疗舒张性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取2015年7月—2018年5月十堰市太和医院收治的96例舒张性心力衰竭患者作为研究对象, 随机将患者分为对照组(48例)和治疗组(48例)。对照组缓慢注射左卡尼汀注射液, 2.0 g加入到50 mL生理盐水中, 3次/d。治疗组在对照组的基础上口服养心氏片, 3片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗1周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的6 min步行距离(6 MWT)、生活质量评分、心功能指标和血清细胞因子水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为97.9%, 显著高于对照组的87.5%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组6 MWT显著升高, 生活质量评分显著下降, 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6 MWT显著高于对照组, 生活质量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E值、二尖瓣前向血流E峰与A峰比值(E/A)均显著升高, A值、左心室等容舒张时间(IVRT)、E峰加速时间(ACTe)和E峰减速时间(Dcte)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E、E/A显著高于对照组, A、IVRT、ACTe、DCTe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, 两组血清N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平均显著降低, 基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)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, 治疗组血清NT-ProBNP、hs-CRP水平均显著低于对照组, TIMP-1显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 养心氏片联合左卡尼汀注射液治疗舒张性心力衰竭具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的左心室舒张功能, 改善血清细胞因子水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 养心氏片; 左卡尼汀注射液; 舒张性心力衰竭; 心功能; 细胞因子

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)04-1007-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.026

Clinical study on Yangxinshi Tablets combined with levocarnitine in treatment of diastolic heart failure

CHENG Fei, WEI Yun-jie, XU Hai-jun, GAO Zhen, CHEN Jia-juan, ZHANG Mi

Department of Cardiovascular Medicine, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College), Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yangxinshi Tablets combined with Levocarnitine Injection in treatment of diastolic heart failure. **Methods** Patients (96 cases) with diastolic heart failure in Shiyan Taihe Hospital from July 2015 to May 2018 were randomly divided into control (48 cases) and treatment (48 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Levocarnitine Injection, 2.0 g added into normal saline 50 mL, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yangxinshi Tablets on the basis of the control group, 3 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the 6 MWT, quality of life scores, cardiac function indexes, and serum cytokine levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 97.9%, which was significantly higher than 87.5% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, 6 MWT in the two groups were significantly increased, but quality of life scores was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, 6 MWT in the treatment group was higher than those in the control group, but quality of life score was lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, E and E/A in the two groups were significantly increased, but A, IVRT, ACTe, and DCTe were significantly

收稿日期: 2019-01-12

作者简介: 程 飞, 男, 湖北仙桃人, 主治医师, 研究方向为冠脉介入、心律失常。E-mail: fygygf@qq.com

*通信作者 张 密(1987—), 女, 湖北房县人, 大学本科, 研究方向为冠心病介入、心律失常护理。E-mail: zhm8730@163.com

decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, E and E/A in the treatment group were higher than those in the control group, but A, IVRT, ACTe, and DCTe were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NT-ProBNP and hs-CRP levels in the two groups were significantly decreased, but TIMP-1 levels were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NT-ProBNP and hs-CRP levels in the treatment group were lower than those in the control group, but TIMP-1 levels were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangxinshi Tablets combined with Levocarnitine Injection has a good clinical effect in treatment of diastolic heart failure, can effectively improve the left ventricular diastolic function of patients, and improve the levels of serum cytokines, which has a certain clinical application value.

Key words: Yangxinshi Tablets; Levocarnitine Injection; diastolic heart failure; cardiac function; cytokine

舒张性心力衰竭是心脏收缩功能正常、心室舒张功能异常、心肌顺应性降低导致左心室在舒张期的充盈受损,左心室舒张期末压增高,而发生的心力衰竭^[1]。研究表明,左卡尼汀注射液能明显改善舒张性心力衰竭患者的临床症状和各项心脏舒张指标^[2]。在常规西医治疗基础上加用养心氏片能明显提高对舒张性心力衰竭的临床疗效,改善中医症状积分^[3]。本研究选取十堰市太和医院收治的 96 例舒张性心力衰竭患者作为研究对象,探讨养心氏片联合左卡尼汀注射液的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月—2018 年 5 月十堰市太和医院收治的 96 例舒张性心力衰竭患者作为研究对象。其中男性 51 例,女性 45 例;年龄 59~83 岁,平均 (71.62 ± 3.64) 岁;其中冠心病 38 例,高血压 31 例,肺心病 25 例;NYHA 分级 I 级 17 例,II 级 19 例,III 级 41 例,IV 级 19 例。

纳入标准:均符合 2005 年 ACC/AHA 舒张性心力衰竭诊断标准^[4],均有左心室功能不全,左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$;本研究经过医院伦理委员会批准;患者或家属均签订知情同意书。

排除标准:严重肝肾功能障碍;心脏瓣膜病、心包疾病、肥厚型或限制型心肌病、严重心律失常;慢性阻塞性肺疾病;恶性肿瘤;免疫系统疾病;呼吸系统疾病。

1.2 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组(48 例)和治疗组(48 例)。对照组男性 25 例,女性 23 例;年龄 60~83 岁,平均年龄 (71.88 ± 3.76) 岁;其中冠心病 18 例,高血压 16 例,肺心病 13 例;NYHA 分级 I 级 9 例,II 级 9 例,III 及级 20 例,IV 级 10 例。治疗组男性 26 例,女性 22 例;年龄 59~83 岁,平均年龄 (71.24 ± 3.59) 岁;其中冠心病 20 例,高血压

15 例,肺心病 12 例;NYHA 分级 I 级 8 例,II 级 10 例,III 及级 21 例,IV 级 9 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组缓慢注射左卡尼汀注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司生产,规格 5 mL:1g,产品批号 150523,170418),2.0 g 加入到 50 mL 生理盐水中,3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服养心氏片(上海医药集团青岛国风药业股份有限公司生产,规格 0.3 g/片,产品批号 150411、170522),3 片/次,3 次/d。两组患者均连续治疗 1 周。

1.3 临床疗效评价^[5]

显效:治疗后,心衰基本控制,或心功能提高 2 级以上;有效:治疗后,心功能提高 1 级,但未到 2 级;无效:治疗后,心功能提高不足 1 级;恶化:治疗后,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 6 min 步行距离(6 MWT) 在平坦的地面上,划长度为 30.5 m 直线,两端各放一个椅子作为标志,患者在两个椅子之间往返走路。每 2 分钟报时 1 次,中途若不能耐受可休息或终止,记录 6 min 路程。

1.4.2 生活质量评分^[6] 选择明尼苏达心力衰竭生活质量调查表,内容包括 21 个简单问题,具体为体力、社会、情绪、经济方面的限制性项目。其中 8 个问题与呼吸困难、疲劳有关,为体力方面的评估;5 个问题与情绪有关,为情绪方面的评估。由患者自行完成调查表,时间为 5~10 min。

1.4.3 心功能指标 使用多普勒超声心动图检测患者的 E 值、A 值、二尖瓣前向血流 E 峰与 A 峰比值(E/A)、左心室等容舒张时间(IVRT)、E 峰加速时间(ACTe)和 E 峰减速时间(Dcte)。

1.4.4 血清细胞因子 两组患者在治疗前后抽取清晨空腹静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,

分离获得血清，置于-80℃保存待检。使用罗氏公司的E60型免疫化学发光仪及配套试剂盒检测N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平，采用酶联免疫吸附法检测基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平，试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。

1.5 不良反应发生情况

在治疗过程中密切观察患者发生的不良反应。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件，6MWT、生活质量评分、左室舒张功能指标、血清细胞因子为计量资料，用t检验方法分析；临床疗效、不良反应发生率为计数资料，用χ²检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效20例，有效22例，总有效率为87.5%；治疗组显效27例，有效20例，总有效率为97.9%，两组总有效率比较差异具有统计学意义(P<0.05)，表1。

2.2 两组6MWT和生活质量评分比较

治疗后，两组6MWT显著升高，生活质量评分显著下降，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6MWT显著高于对照组，生活质量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2。

2.3 两组心功能指标比较

治疗后，两组E、E/A均显著升高，A、IVRT、ACTe、DCTe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E、E/A均显著高于对照组，A、IVRT、ACTe、DCTe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3。

2.4 两组血清细胞因子水平比较

治疗后，两组NT-ProBNP、hs-CRP均显著降低，TIMP-1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NT-ProBNP、hs-CRP显著低于对照组，TIMP-1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4。

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	恶化/例	总有效率/%
对照	48	20	22	6	0	87.5
治疗	48	27	20	1	0	97.9*

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

表2 两组6MWT和生活质量评分比较(̄x±s)

Table 2 Comparison on 6MWT and quality of life scores between two groups (̄x±s)

组别	n/例	6MWT/m		生活质量评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	270.85±40.21	341.37±52.27*	73.12±8.13	36.04±5.14*
治疗	48	271.46±38.94	398.05±54.37*▲	73.04±7.95	28.06±4.26*▲

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 两组心功能指标比较(̄x±s, n=48)

Table 3 Comparison on cardiac function indexes between two groups (̄x±s, n=48)

组别	时间	E/(cm·s ⁻¹)	A/(cm·s ⁻¹)	E/A	IVRT/ms	ACTe/ms	DCTe/ms
对照	治疗前	44.59±11.86	76.21±15.32	0.73±0.18	170±12	83±12	206±20
	治疗后	58.82±12.05*	71.24±13.28*	0.98±0.20*	130±11*	73±11*	182±17*
治疗	治疗前	44.16±10.82	76.08±14.25	0.71±0.16	168±11	82±10	208±21
	治疗后	78.06±11.35*▲	51.09±10.97*▲	1.35±0.21*▲	104±9*▲	57±9*▲	135±18*▲

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 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)Table 4 Comparison on serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	时间	NT-ProBNP/(ng·L ⁻¹)	TIMP-1/(g·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	4.13 ± 0.78	140.05 ± 9.14	35.01 ± 5.16
	治疗后	3.30 ± 0.65*	149.27 ± 10.75*	22.16 ± 4.13*
治疗	治疗前	4.09 ± 0.74	139.46 ± 9.32	34.28 ± 4.37
	治疗后	2.57 ± 0.41*▲	178.35 ± 12.29*▲	15.27 ± 4.49*▲

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 两组不良反应发生率比较

两组患者在治疗前后均进行血常规、电解质、肝肾功能等检查,均未发生明显的不良反应。

3 讨论

心力衰竭是心内科常见病,其中有一半以上的患者为舒张性心力衰竭,多见于高血压、糖尿病、心房颤动等患者,治疗舒张性心力衰竭除了需控制高血压、冠心病、糖尿病等基础疾病外,还需纠正血压、心率、容量负荷和心肌缺血等症状^[7]。

左卡尼汀也叫左旋肉毒碱,主要存在于心肌和骨骼肌,其主要生理作用是参与脂质代谢和心肌能量代谢。左卡尼汀能使脂酰辅酶 A 进入线粒体,降低机体脂酰辅酶 A 水平,减少其对腺嘌呤核苷酸转位酶活性的抑制作用,促进心脏细胞的正常代谢。还可调节心肌细胞葡萄糖的代谢,促进葡萄糖的有氧氧化,增加心肌供能^[8]。左卡尼汀联合托拉塞米治疗慢性心力衰竭效果明显,可明显降低血浆 B 型利钠肽原、肾素、血管紧张素,改善心室重塑,提高患者活动能力^[9]。养心氏片是一种中药制剂,其组分包括黄芪、人参、丹参、葛根、淫羊藿、延胡索、山楂、地黄、当归、黄连、炙甘草等 13 味中药,具有扶正固本、益气养血、疏通血脉的功效。养心氏片具有强心作用,能够改善心肌耗氧量,提高冠脉血流量和心输出量,还可激活心肌细胞,增加心肌收缩力,延缓心肌衰老^[10]。在西医治疗的基础上加用养心氏片可显著提高舒张性心力衰竭的近期治疗有效率,改善患者的临床症状,延长 6 MWT^[11]。本研究结果表明,治疗组的总有效率为 97.9%,显著高于对照组的 87.5% ($P < 0.05$),说明养心氏片联合左卡尼汀对舒张性心力衰竭的效果显著。左卡尼汀是治疗心力衰竭安全有效的药物,其能改善心肌细胞能量代谢,有利于缓解左室重构,提高心功能^[12]。养心氏片具有扶正固本、益气活血、行脉止痛的功效,可用于气虚血瘀型冠心病、心绞痛、心

肌梗死等治疗^[13]。因此推测两药联合可产生较强的协同作用,对舒张性心力衰竭效果更佳。本研究还表明,治疗后,治疗组 6 MWT 显著高于对照组,生活质量评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组 E、E/A 显著高于对照组, A、IVRT、ACTe、DCTe 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明联合治疗后的患者心脏能量代谢明显改善,心功能恢复正常,患者的活动能力恢复,因此生活质量提高。

NT-ProBNP 主要由左心室分泌,当心脏负荷增加,导致心室壁张力和心室压力增加时,心肌细胞会将 proBNP 裂解为 NT-ProBNP 和 BNP, NT-ProBNP 比 BNP 更能反映心室功能不全^[14]。舒张性心力衰竭患者因为免疫系统受损,导致多种炎性因子水平升高,hs-CRP 是临床常用的炎性指标,可有效反映舒张性心力衰竭病情的严重程度^[15]。TIMP-1 是基质金属蛋白酶 (MMP) 的内源性组织抑制剂,可抑制 MMP 表达,从而抑制心脏重构,延缓心衰过程^[16]。本研究中,治疗后,治疗组血清 NT-ProBNP、hs-CRP 水平均显著低于对照组, TIMP-1 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。说明经过治疗,舒张性心力衰竭患者的整体机能得到有效改善,心功能改善,炎性程度降低,因此在左卡尼汀的基础上加用养心氏片既能有效缓解心衰症状,还能从整体上调节患者的机体状态,从多个方面促进病情恢复。

综上所述,养心氏片联合左卡尼汀注射液治疗舒张性心力衰竭具有较好的临床疗效,可有效改善患者的左心室舒张功能,改善血清细胞因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 周 鸥, 逯金金, 林 谦. 舒张性心力衰竭研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 20-22.
- [2] 邹艳惠, 张 亮, 王 鑫, 等. 左卡尼汀注射液治疗舒张性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2013, 15(6): 1015-1016.

- [3] 黄敏, 李宏浩, 张相年. 养心氏片治疗舒张性心力衰竭的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(2): 135-136.
- [4] 朱文玲. 内科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2006: 3.
- [5] 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: 77-84.
- [6] 奚悦文, 范维琥. 明尼苏达心力衰竭生活质量调查表适用性的评价 [J]. 上海医学, 2004, 27(4): 222-225.
- [7] 刘春霞. 舒张性心力衰竭的发病机制和治疗进展 [J]. 心血管病学进展, 2013, 34(2): 254-257.
- [8] 余梅玫, 孟令毅. 左卡尼汀治疗慢性心力衰竭的疗效分析 [J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 744-745.
- [9] 王垒, 刘慧, 李允, 等. 托拉塞米联合左卡尼汀治疗慢性心力衰竭急性加重期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018; 33(1): 79-83.
- [10] 陈安妮, 高越, 赵亚红, 等. 养心氏片药理作用机制与临床研究进展 [J]. 解放军药学报, 2017, 33(2): 172-175, 182.
- [11] 盘锋. 养心氏片辅助治疗舒张性心力衰竭 80 例疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(18): 39-41.
- [12] 蔺曜, 牟博勇, 曾朝富, 等. 左卡尼汀治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(3): 17-18.
- [13] 张为, 鲁卫星. 养心氏片治疗冠心病慢性心力衰竭气虚血瘀证临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(3): 115-118.
- [14] 李秋菊, 朱剑, 何明, 等. 血浆 NT-proBNP 在舒张性心力衰竭中的意义 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(5): 670-671.
- [15] 原永明, 王慧, 尹良平, 等. 慢性心力衰竭患者 BNP、hs-CRP 水平检测的临床意义 [J]. 检验医学, 2015, 30(6): 591-592.
- [16] 李晓峰, 韩玉刚, 贾文美. 慢性心衰患者血清 MMP-1、TIMP-1 变化的临床意义 [J]. 山东医药, 2006, 46(34): 45-46.