

芪苈强心胶囊联合左西孟旦治疗充血性心力衰竭的疗效及对血清 NT-proBNP、Hcy 水平的影响

杨 静¹, 李钰兰¹, 贾百全²

1. 焦作市第五人民医院心内科, 河南 焦作 454002

2. 焦作煤业(集团)中央医院心内科, 河南 焦作 454002

摘要: 目的 分析芪苈强心胶囊联合左西孟旦治疗充血性心力衰竭的疗效及对血清脑钠素 N 端前体肽 (NT-proBNP)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平的影响。方法 以 2014 年 1 月—2016 年 6 月焦作市第五人民医院收治的 92 例充血性心力衰竭患者为研究对象, 根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 46 例。对照组患者在常规治疗基础上加用左西孟旦, 观察组在对照组治疗方案的基础上加用芪苈强心胶囊。比较两组的临床疗效、安全性, 及治疗前后患者心功能和血清 NT-proBNP、Hcy 水平的变化。结果 观察组的总有效率高于对照组, 但两组间差异无统计学意义。治疗结束后, 两组的左室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV) 均较治疗前显著升高, 左室舒张末期内径 (LVEDD) 较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的 LVEF、SV 显著高于对照组, LVEDD 显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的血清 NT-proBNP、Hcy 水平均较治疗前显著降低, 组内差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的血清 NT-proBNP、Hcy 水平显著低于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。结论 芪苈强心胶囊联合左西孟旦治疗充血性心力衰竭疗效显著, 可有效改善患者的临床症状、心功能及血清 NT-proBNP、Hcy 水平, 且安全可靠。

关键词: 充血性心力衰竭; 左西孟旦; 芪苈强心胶囊; NT-proBNP; Hcy

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)08-1122-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.017

Clinical effect of Levosimendan and Qiliqiangxin Capsule in congestive heart failure and influence in serum levels of NT-proBNP and Hcy

YANG Jing¹, LI Yu-lan¹, JIA Bai-quan²

1. Department of Cardiology Medical, The fifth people's hospital of Jiaozuo city, Jiaozuo 454002, China

2. Department of Cardiology Medical, Central Hospital of Jiaozuo coal (group), Jiaozuo 454002, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Levosimendan and Qiliqiangxin Capsule in congestive heart failure and influence in serum levels of NT-proBNP and Hcy. **Methods** 92 cases of patients with congestive heart failure in our hospital from January 2014 to June 2016 were selected and divided into observation group and control group, 46 cases in each group. Patients in the control group were treated with Levosimendan on the basis of conventional treatment, and the observation group were treated with Levosimendan and Qiliqiangxin Capsule. Compared the clinical effect, safety, and the change of serum levels of NT-proBNP and Hcy before and after treatment. **Results** The total effective rate of observation group were higher than control group, but the difference was no significant. After treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV) in two groups were significantly higher than that before treatment, the left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) were significantly lower than before treatment ($P < 0.05$); and the LVEF and SV of the observation group were significantly higher than the control group, LVEDD was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of NT-proBNP and Hcy of two groups were significantly better than before ($P < 0.05$), and the observation group were better than control group ($P < 0.05$). The difference in the adverse reaction rate was no significant. **Conclusion** The clinical curative effect of Levosimendan and Qiliqiangxin Capsule in congestive heart failure is distinct, which can effectively improve the clinical symptoms of patients, the cardiac function, serum levels of NT-proBNP and Hcy.

Keywords: congestive heart failure; Levosimendan; Qiliqiangxin Capsule; NT-proBNP; Hcy

收稿日期: 2017-04-10

作者简介: 杨 静 (1971—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为心血管内科。Tel: 13783911393 E-mail: yangjing_1393@163.com

慢性心力衰竭是指各种致病因素作用下引起的心肌损伤、心脏结构和功能变化,进而导致心脏泵血功能障碍,使得心输出量不能满足机体组织代谢需求的复杂病理生理过程,当慢性心力衰竭患者出现组织间液和血容量增多,静脉系统淤血时即为充血性心力衰竭,同时心力衰竭亦为各种心血管疾病的最终归宿^[1]。近年来随着我国人口老龄化的加速,高血压、冠心病等心血管疾病发病率的升高,心力衰竭的发病率亦在逐年攀升,且患者病情加重后1年内的病死率达40%^[2]。目前临床对于充血性心力衰竭的治疗原则为增加心肌收缩力、减轻水钠潴留、降低心脏前后负荷等^[3-4]。左西孟旦为一种新型的钙离子增敏剂,可有效改善患者的心肌收缩力,但心力衰竭的发生与发展与多种因素相关,西医治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效仍不甚理想,且不良反应较大^[5]。芪苈强心胶囊是在中医络病理论指导下由多种中草药研制而成的中成药制剂,临床研究已表明,其辅助西药治疗心力衰竭可从多途径、多靶点全面整体的改善患者的心功能,且不良反应少^[6]。因此本研究拟分析芪苈强心胶囊联合左西孟旦治疗充血性心力衰竭的疗效及对血清NT-proBNP、Hcy水平的影响,以期为临床治疗充血性心力衰竭治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2014年1月—2016年6月焦作市第五人民医院收治的92例充血性心力衰竭患者为研究对象。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者知情同意。纳入标准:均符合慢性充血性心力衰竭的相关诊断标准^[7];美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级均为III级或IV级;心脏彩色多普勒超声检查显示左心室射血分数(LVEF) $<40\%$;常规治疗效果不理想;年龄45~75岁。排除标准:存在严重电解质紊乱;存在严重的原发性心脏瓣膜疾病、限制性及肥厚性心肌病等其他心血管疾病;合并严重感染、重度贫血、高血糖、精神病和肺部疾病;甲状腺、肝、肾等功能异常;血压异常[卧位收缩压大于180 mmHg或小于90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)];对研究药物过敏者。将92例患者根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组46例。观察组男性25例,女性21例,年龄45~75岁,平均年龄(68.33±5.27)岁;心功能III级29例,IV级17例;原发病为高血压9例,缺血性心脏病26例,扩张型心肌病

11例;对照组男性24例,女性22例,年龄45~75岁,平均年龄(67.98±5.35)岁;心功能III级30例,IV级16例;原发病为高血压10例,缺血性心脏病27例,扩张型心肌病9例。两组一般资料比较,差异无统计学意义,组间具有可比性。

1.2 方法

对照组所有患者均首先接受常规治疗,包括低钠低盐饮食、卧床休息、吸氧,按照相关指南给予利尿剂、强心剂、血管扩张剂、 β 受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂等常规治疗药物。对照组患者在此基础上加用左西孟旦(成都圣诺生物制药有限公司生产,批号20131125,规格5 mL:12.5 mg),用法用量:溶于5%葡萄糖注射液中静脉滴注,初始负荷剂量12 $\mu\text{g}/\text{kg}$,持续输注10 min,观察患者血压、心率、呼吸等生命体征无异常后,以0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度持续静脉滴注1 h,再以0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度持续静脉滴注23 h。

观察组在对照组治疗方案的基础上加用芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司生产,批号20131020,规格0.3 g/粒),用法用量:口服,3次/d,4粒/次。

两组均连续治疗3周。

1.3 观察指标临床疗效

显效:患者的呼吸困难、全身状况等临床症状和体征完全缓解或显著改善,NYHA心功能改善两级或以上;有效:患者的呼吸困难、全身状况等临床症状和体征基本缓解,NYHA心功能改善一级;无效:患者的呼吸困难、全身状况等临床症状和体征及心功能改善未达有效标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 心功能 两组患者均于治疗前及治疗后行心脏彩超检查(Philips 5500彩色多普勒超声诊断仪),观察两组患者的LVEF,左室舒张末期内径(LVEDD)及每搏输出量(SV)。

1.4.2 血清NT-proBNP、Hcy水平 治疗前及治疗后采集患者外周空腹静脉血5 mL,采用电化学发光法检测患者血清中NT-proBNP水平,采用双试剂循环免疫法检测血清Hcy水平,检测均使用深圳迈瑞BS-300全自动生化分析仪,试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.5 安全性

两组患者治疗前后均进行血、尿常规检查,肝

肾功能检查,并观察治疗期间出现的与治疗药物相关的不良反应。

1.6 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗结束后,观察组的总有效率高于对照组,但两组间差异无统计学意义。见表 1。

2.2 心功能

治疗前,两组的 LVEF、LVEDD、SV 比较,差异无统计学意义;治疗结束后,两组的 LVEF、SV 均较治疗前显著升高,LVEDD 较治疗前显著降低,组内差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且观察组的

LVEF、SV 显著高于对照组,LVEDD 显著低于对照组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 NT-proBNP、Hcy 水平

治疗前,两组的血清 NT-proBNP、Hcy 水平比较,差异无统计学意义;治疗后,两组的血清 NT-proBNP、Hcy 水平均较治疗前显著降低,组内差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且观察组的血清 NT-proBNP、Hcy 水平显著低于对照组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组治疗前后临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups before and after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	6	31	9	80.43
观察	46	10	32	4	91.30

表 2 两组治疗前后心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	LVEF/%	LVEDD/mm	SV/mL
对照	46	治疗前	36.07±6.58	62.27±9.84	49.07±13.88
		治疗后	48.64±7.25*	59.05±8.59*	60.55±13.73*
观察	46	治疗前	35.69±6.33	62.13±9.57	49.82±12.39
		治疗后	52.11±7.51*#	56.62±7.71*#	67.25±13.94*#

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 两组治疗前后血清 NT-proBNP、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum NT-proBNP and Hcy levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)		Hcy/(μ mol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	6936.55±368.93	3418.04±195.20*	23.27±9.84	19.59±4.27*
观察	46	6938.69±366.52	2326.11±178.51*#	23.99±5.50	16.26±4.10*#

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

2.4 安全性

两组患者治疗前后均进行血、尿常规检查,肝肾功能检查均未见异常,观察组出现 5 例 (10.87%) 与用药相关不良反应,2 例为心慌,1 例头晕,1 例恶心,1 例干咳;对照组出现 6 例 (13.04%) 与用药相关不良反应,3 例头痛,3 例恶心;两组不良反应均症状轻微可耐受。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

3 讨论

增加心肌收缩力是临床治疗充血性心力衰竭的一个主要方法,传统的改善心肌收缩力的药物包括磷酸二酯酶抑制剂、 β 受体激动剂等,可显著增加

心肌细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 和 Ca^{2+} 的浓度,进而显著提高心肌收缩力,近期临床效果显著,但长期应用会因增加心肌耗氧量,影响心肌舒张功能而增加病死率^[8]。左西孟旦为 2000 年于瑞典上市的 II 型钙离子增敏剂,是一种多靶点药物,同时又是唯一一种与肌钙蛋白 C 具有较高亲和力的强心药^[5]。左西孟旦治疗充血性心力衰竭的作用机制为:(1) 促进心肌肌钙蛋白的氨基末端与 Ca^{2+} 的结合,增加肌钙蛋白- Ca^{2+} 复合物的稳定性,进而增加心肌收缩力,但不增加心肌细胞内 Ca^{2+} 的浓度;(2) 激活心肌细胞和小阻力血管上 ATP 敏感的 K^{+} 通道,进而扩张血管,降低心脏前后复合;(3) 高浓度的左西

孟旦还可发挥磷酸二酯酶-3抑制剂的作用,组织血管平滑肌细胞内的cAMP的降解,从而发挥正性肌力作用;(4)降低心力衰竭患者体内白介素-6、肿瘤坏死因子、丙二醛、脑钠肽、细胞凋亡信号因子Fas/Fas配体等物质的水平,从而产生抗炎、抗氧化、抗心肌细胞凋亡的作用^[9-10]。

心力衰竭术中医的“心悸”、“喘症”、“水肿”等范畴,现代医家将其统称为“心衰病”。中医认为该病的发病基础为心气虚,基本病机为气虚血瘀^[11]。芪苈强心胶囊是由黄芪、丹参、附子、人参等中药材经现代工艺制成的中药制剂,其治疗充血性心力衰竭的中医理论为益气温阳、活血通络、利水泻肺^[12]。现代药理研究表明,芪苈强心胶囊治疗心力衰的作用机制为:(1)降低去甲肾上腺素、促肾上腺皮质激素等的分泌,抑制神经内分泌系统的过度激活;(2)调节血管黏附因子-1、血管内皮生长因子的表达,保护心肌毛细血管内皮;降低患者血清前列腺素E₂、肿瘤坏死因子、白介素、丙二醛等的水平,发挥抗炎、抗氧化的作用;(3)通过影响K⁺和Ca⁺通道的活性,调节心肌细胞的动作电位时程,进而对抗心律失常;(4)其还可通过抑制心肌细胞纤维化、凋亡和分化转移等多途径改善心室重构^[12-13]。

目前,左西孟旦和芪苈强心胶囊单独用药或与其他药物联合应用治疗充血性心力衰竭的临床疗效已经得到了大量临床研究证实,但两者联合应用的临床研究较少见。咸慧霞等^[14]研究表明,两者联合治疗充血性心力衰竭的临床疗效要显著优于单用左西孟旦。本研究同样显示,治疗结束后,两组的LVEF、SV均较治疗前显著升高,LVEDD较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组的LVEF、SV显著高于、LVEDD显著低于对照组($P<0.05$),观察组的总有效率高于对照组;但两组间差异无统计学意义,原因可能为本研究样本量太少,致使结果存在一定的偏倚。但本研究还进一步观察了两药联合对患者血清NT-proBNP、Hcy水平的影响,NT-proBNP为评价心功能的敏感性和特异性指标,研究显示^[15],血清NT-proBNP与NYHA心功能分级呈显著正相关;Hcy是心血管疾病的独立危险因素,高Hcy水平可引起心肌细胞缺血、加剧心肌损伤、增加氧化应激等^[16]。本研究结果显示,治疗结束后,两组的血清NT-proBNP、Hcy水平均较治疗前显著

降低($P<0.05$),且观察组的血清NT-proBNP、Hcy水平显著低于对照组($P<0.05$)。提示两药联合对患者血清NT-proBNP、Hcy水平的下调作用要显著优于单用左西孟旦。

综上所述,芪苈强心胶囊联合左西孟旦治疗充血性心力衰竭临床疗效显著,可有效改善患者的临床症状、心功能及血清NT-proBNP、Hcy水平,且安全可靠。

参考文献

- [1] 唐阳峰,苏伟青,颜栋利,等.琥珀酸美托洛尔缓释片联合赖诺普利治疗慢性充血性心力衰竭的效果评价[J].海南医学,2014(13):1887-1889.
- [2] François K, Ronco C, Bargman J M. Peritoneal dialysis for chronic congestive heart failure [J]. Blood Purific, 2015, 40(1): 45-52.
- [3] 张龙,徐晓辉,耿蓬勃,等.重组人脑利钠肽联合厄贝沙坦治疗充血性心力衰竭的疗效评估[J].湖南师范大学学报(医学版),2015(6): 32-35.
- [4] 黎励文,李明敏.慢性心力衰竭的治疗进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016, 18(7): 673-675.
- [5] Nieminen M S, Altenberger J, Bengal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus [J]. Int J Cardiol, 2014, 174(2):360-367.
- [6] 马蕊香,刘艳虹,王娜,等.芪苈强心胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭临床分析[J].河北医药,2014, 36(23): 3602-3603.
- [7] 中华医学会心血管病学分会.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.
- [8] Li Y L, Ju J Q, Yang C H, et al. Oral Chinese herbal medicine for improvement of quality of life in patients with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Qual of Life Res, 2014, 23(4): 1177-1192.
- [9] Bruno N, Brasolin B, et al. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: possible underlying mechanisms [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(3): 281-288.
- [10] 余星燕,冯金华,邢坤.左西孟旦与心力衰竭研究进展[J].陕西医学杂志,2014, 43(1): 112-114.
- [11] 黄峻.慢性心力衰竭的现状和中药治疗前景[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015, (1): 1-2.
- [12] 徐宁,唐海沁,张亚文.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭疗效分析[J].世界中医药,2014, 9(2): 237-241.
- [13] 张富庚,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] 咸慧霞,米娜,王同成.左西孟旦联合芪苈强心胶囊治疗充血性心力衰竭临床观察[J].山东医药,2015, 55(41): 53-54.
- [15] 刘利群,耿煜,段卉娣.NT-proBNP与心力衰竭相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016, 14(7): 751-753.
- [16] 罗春苗,高潮,冯俊.同型半胱氨酸及脑钠肽水平与慢性心力衰竭危险分级的相关性分析[J].中国循证心血管医学杂志,2016, 8(3): 280-282.