

注射用益气复脉(冻干)联合左西孟旦对慢性心力衰竭患者心功能、血流动力学和炎症因子的影响

王才进, 许宏珂, 陈明荣, 么传为

聊城市中医医院 心内科, 山东 聊城 252000

摘要: **目的** 注射用益气复脉(冻干)联合左西孟旦对慢性心力衰竭患者心功能、血流动力学和炎症因子的影响。**方法** 选取2018年10月—2019年10月聊城市中医医院收治的慢性心力衰竭住院患者100例为研究对象,将患者按入组顺序进行编号分为对照组和观察组,每组各50例。对照组给予左西孟旦注射液治疗,设定初始负荷剂量为12 μg/kg,持续注射10 min;之后以0.1 μg/(kg·min)剂量静脉滴注,1 h后将滴注剂量增至0.2 μg/(kg·min)并持续滴注23 h。观察组在对照组治疗基础上静脉滴注注射用益气复脉(冻干),1.3 g药液溶至5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d,连续治疗14 d。比较两组患者治疗前后的心功能指标、血流动力学和炎症因子水平。**结果** 治疗后,两组脑钠肽(BNP)水平均显著降低,每搏心输出量(SV)、左室射血分数(LVEF)及6 min步行试验距离均显著升高($P<0.05$);且观察组患者BNP显著低于对照组,SV、LVEF及6 min步行试验距离显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组心率(HR)、收缩压(SBP)及舒张压(DBP)均显著降低($P<0.05$);观察组患者HR显著低于对照组,SBP、DBP显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组血浆超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及白介素-6(IL-6)水平均显著降低($P<0.05$);观察组患者血浆hs-CRP、TNF-α及IL-6水平显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 采用注射用益气复脉(冻干)联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭,可显著改善心功能和血流动力学指标,抑制全身炎症反应,其效果优于单纯左西孟旦治疗。

关键词: 注射用益气复脉(冻干);左西孟旦;慢性心力衰竭;心功能;炎症因子

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)08-1610-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.025

Effects of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with levosimendan on cardiac function, hemodynamics, and inflammatory factors in patients with chronic heart failure

WANG Caijin, XU Hongke, CHEN Mingrong, YAO Chuanwei

Department of Cardiology, Liaocheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Liaocheng 252000, China

Abstract: **Objective** Effects of injection of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with levosimendan on cardiac function, hemodynamics and inflammatory factors in patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 100 patients with chronic heart failure admitted to Liaocheng Traditional Chinese Medicine Hospital from October 2018 to October 2019 were selected as the research objects, and the patients were numbered according to the inclusion sequence and divided into the control group and the observation group, with 50 patients in each group. Patients in the control group was given Levosimendan Injection, the initial loading dose was set as 12 μg/kg lasted for 10 min. After intravenous infusion at 0.1 μg/(kg·min) for 1 h, the infusion dose was increased to 0.2 μg/(kg·min) and continued for 23 h. Patients in the observation group were iv administered with Yiqi Fumai Lyophilized Injection on the basis of control group, 1.3 g was dissolved into 5% glucose injection 250 mL, once daily, and the treatment lasted for 14 d. After treatment, the levels of cardiac function, hemodynamics and inflammatory factors before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the levels of BNP were significantly decreased in two groups, but the SV, LVEF, and the 6 min walking distance were significantly increased ($P<0.05$). And BNP in the observation group was significantly lower than that in the control group, SV, LVEF and the 6 min walking distance were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, HR, SBP, and DBP were significantly decreased in two groups ($P<0.05$). HR in the

收稿日期: 2020-07-03

第一作者: 王才进(1979—),男,本科,心血管内科副主任医师,主要从事中西医结合治疗心血管疾病的研究。E-mail:13806358918@163.com

observation group was significantly lower than that in the control group, SBP and DBP were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, plasma hs-CRP, TNF- α , and IL-6 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The plasma hs-CRP, TNF- α , and IL-6 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with levosimendan in treatment of patients with chronic heart failure can significantly improve the cardiac function and hemodynamic indicators, and inhibit systemic inflammatory response. The effect is better than that of levosimendan alone.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; levosimendan; chronic heart failure; cardiac function; inflammatory factors

慢性心力衰竭是多种心血管疾病进展的终末阶段,也是导致心血管疾病患者死亡的重要因素^[1-2]。随着我国人口老龄化态势的不断加剧,慢性心力衰竭的发病率逐年攀升。如何防治慢性心力衰竭是临床亟待解决的重点及难点问题。目前认为,在西医标准和优化抗心衰治疗基础上联合应用中药治疗可以显著提高心衰患者的临床疗效^[3]。左西孟旦属于新型钙增敏剂,其在慢性心力衰竭治疗方面已取得了良好的循证医学证据,并被广泛应用于临床^[4]。中药针剂作为中药新的给药途径已广泛应用于临床,注射用益气复脉(冻干)是由我国自主研发的新型药物,以红参、麦冬、五味子为主要组分,具有显著的抗心肌缺血作用,临床主要应用于冠心病、心衰的治疗。既往研究证实,采用注射用益气复脉治疗可有效改善慢性心力衰竭患者心功能^[5]。本研究选取慢性心力衰竭患者为研究对象,探讨注射用益气复脉联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭的临床疗效,为临床提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月—2019年10月聊城市中医医院收治的慢性心力衰竭住院患者100例为研究对象,其中男性47例,女性53例;年龄55~75岁,平均年龄(68.7±8.5)岁;病程3~22个月,平均病程(11.3±7.6)个月;体质量65~88 kg,平均体质量(79.1±8.2)kg,其中合并高血压58例,合并糖尿病51例。

1.2 纳入和排除标准

慢性心力衰竭诊断标准依据2005年美国心脏病学会/心脏学会(ACC/AHA)制定的慢性心力衰竭诊治指南^[6]。纳入标准:(1)NYHA心功能分级II~IV级;(2)左心室射血分数(LVEF)<40%;(3)知情同意并签订知情同意书者。排除标准:(1)对受试药物不耐受者;(2)因酗酒或全身性疾病所致的继发性心力衰竭。

1.3 分组和治疗方法

将患者按入组顺序进行编号,奇数者纳入对照

组,偶数者纳入观察组,每组各50例。其中对照组男性23例,女性27例;年龄55~75岁,平均年龄(71.2±3.6)岁;病程3~22个月,平均病程(11.1±7.9)个月;体质量65~84 kg,平均体质量(70.4±6.5)kg;合并高血压31例,合并糖尿病25例。观察组男性24例,女性26例;年龄56~74岁,平均年龄(69.8±4.3)岁;病程3~21个月,平均病程(10.7±8.2)个月;体质量67~88 kg,平均体质量(68.9±5.7)kg;其中合并高血压27例,合并糖尿病26例。

所有入组患者均给予常规基础治疗,包括控制原发疾病、扩血管、利尿及限盐等。对照组给予左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20100043,规格5 mL:12.5 mg,生产批号7E002C54、7M006C54、8A001C54)治疗,设定初始负荷剂量为12 μ g/kg,持续注射10 min;之后以0.1 μ g/(kg·min)剂量静脉滴注,1 h后将滴注剂量增至0.2 μ g/(kg·min)并持续滴注23 h。观察组在对照组治疗基础上静脉滴注注射用益气复脉(冻干)(天津天士力之骄药业,国药准字Z20060463,规格0.65 g/支,生产批号20180314、20180507、20181105、20181109、20190319),1.3 g药液溶至5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d,连续治疗14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 心功能相关指标 采用心脏超声测量左心室射血分数(LVEF)及每搏心输出量(SV);采用Biosite快速心力衰竭诊断仪器检测抗凝血样中的脑钠肽(BNP)水平;采用6 min步行试验方法^[7],记录患者6 min内在平地步行的距离。

1.4.2 血流动力学指标 监测患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和心率(HR)。

1.4.3 血浆炎症因子水平检测 抽取受试者清晨空腹肘静脉血,常规分离血浆,采用酶联免疫吸附法(Elisa)检测血浆炎症因子表达水平,包括超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0对数据进行统计学分析,计数

资料用百分数表示,两两比较用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较用 t 检验。

2 结果

2.1 两组心功能指标比较

治疗后,两组患者BNP水平均显著降低,SV、LVEF及6 min步行试验距离均显著升高($P < 0.05$);且观察组患者BNP显著低于对照组,SV、LVEF及6 min步行试验距离显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血流动力学指标比较

治疗后,两组HR、SBP及DBP均显著降低($P < 0.05$);观察组患者HR显著低于对照组,SBP、DBP显著高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血浆炎症因子水平比较

治疗后,两组血浆hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平均显著降低($P < 0.05$);观察组患者血浆hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	BNP/(pg·L ⁻¹)		SV/mL		LVEF/%		6 min步行试验/m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	989.4±102.5	745.6±92.8*	60.7±4.9	64.2±5.0*	33.2±4.5	52.5±5.5*	190.8±35.2	295.5±34.0*
观察	50	967.2±89.3	521.8±70.4**	61.5±5.6	69.5±4.5**	34.5±7.1	58.4±4.2**	184.6±27.1	346.3±42.1**

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2 两组血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of hemodynamics indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HR/(次·min ⁻¹)		SBP/mmHg		DBP/mmHg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	92.9±9.8	77.2±7.5*	144.0±20.9	119.4±16.5*	89.9±4.7	70.7±4.5*
观察	50	93.2±10.5	70.7±7.3**	145.8±17.3	130.1±14.8**	88.4±8.2	77.9±5.0**

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 两组血浆炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of plasma inflammatory factor level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	12.8±1.5	6.9±1.3*	28.3±6.9	8.0±1.9*	57.2±11.7	20.6±5.2*
观察	50	13.0±1.7	5.7±1.2**	27.6±5.4	5.1±1.0**	54.9±10.2	14.5±4.8**

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

3 讨论

据统计,慢性心力衰竭的患病率为1.5%~2.0%,且年龄越高则患病率越高,65岁以上患者的患病率可达6%~10%,且有临床症状患者的5年存活期与恶性肿瘤相仿^[8]。慢性心力衰竭所致的炎症因子活化可诱发心肌结构改变,加重心肌细胞损伤和心功能恶化,并形成恶性循环。因此,抑制炎症反应、修复受损心肌、延缓或逆转心室重塑是治疗慢性心力衰竭的首要原则^[9]。

左西孟旦作为新型钙增敏剂,可提高收缩蛋白

对Ca²⁺的敏感性,并通过与心肌细胞表面肌钙蛋白C(TnC)相结合促进心肌收缩,从而达到改善心脏收缩功能的目的,且其作用独立于 β 肾上腺素能受体。此外,左西孟旦还可通过舒张心血管,降低心脏前后负荷,从而大大增加冠状动脉供血量^[10-11]。与传统抗心衰药物相比较,左西孟旦并不增加心肌耗氧量及细胞内Ca²⁺浓度,亦不影响心室舒张功能,具有较高的安全性。由于左西孟旦的代谢产物OR-1896具有较长半衰期,故在单次用药可持续发挥作用长达5~7 d^[12]。注射用益气复脉(冻干)以传统中药红

参、麦冬、五味子所提取的活性物质为主要组分,具有益气复脉、养阴生津等功效。现代药理学研究证实,本品有增加心输出量、冠脉血流,降低左室舒张末压和中心静脉压的功效^[13-14]。

本研究结果显示,采用两组均可显著降低慢性心力衰竭患者血浆hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平,而观察组的治疗效果显著优于对照组($P<0.05$)。既往研究证实,hs-CRP属于急性时相反应蛋白,血浆hs-CRP水平与慢性心力衰竭病情恶化程度密切相关,是慢性心力衰竭临床预后的重要预测因子^[15]。而TNF- α 与IL-6均为单核-巨噬细胞所分泌的强效促炎细胞因子,具有多种生物学活性,二者均可通过负性肌力作用诱发心室重构,促使心肌细胞凋亡^[16]。本研究结果提示,与对照组相比较,观察组可显著减轻机体炎症反应,更有利于减轻心肌损伤,改善心功能。而治疗后患者心功能相关指标,如BNP、SV、LVEF及6 min步行试验结果的改善也在一定程度上为上述论证提供有力佐证。

左西孟旦诱发低血压的风险已得到证实^[17]。采用左西孟旦治疗往往可导致慢性心力衰竭患者血压过低,进而出现头晕、体位性低血压及冠脉供血不足等不良反应。对于重度心衰及终末期心衰患者而言,由于自身心肌收缩力大幅降低所致低血压,也在一定程度上限制了左西孟旦应用。本研究结果显示,观察组的治疗可减少治疗前后的血压波动幅度,避免血流动力学的显著改变,也为扩宽左西孟旦的临床应用范围提供基础。

综上所述,采用注射用益气复脉(冻干)联合左西孟旦治疗慢性心力衰竭,可显著改善心功能和血流动力学指标,抑制全身炎症反应,其效果优于单纯左西孟旦治疗。

参考文献

- [1] McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2012, 40(Suppl 3): 77-137.
- [2] Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(16): 1521-1528.
- [3] 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.
- [4] Silvetti S, Greco T, di Prima A L, et al. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(7): 505-513.
- [5] 王贤良, 马宁, 侯雅竹, 等. 注射用益气复脉(冻干)联合西药常规治疗慢性心力衰竭疗效的Meta分析[J]. 中医杂志, 2016, 57(5): 391-395.
- [6] Hunt S A, Abraham W T, Chin M H, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6): e1-82.
- [7] 殷平. 6 min步行试验的测试稳定性研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(6): 422-424.
- [8] 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.
- [9] 严治涛, 罗文利, 黄金梅, 等. 不同剂量参附注射液治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 636-640.
- [10] Husebye T, Eritsland J, Müller C, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study [J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(5): 565-572.
- [11] Tuomainen P O, Magga J, Timonen P, et al. Intermittent levosimendan treatment in patients with severe congestive heart failure [J]. Clin Res Cardiol, 2013, 102(7): 485-493.
- [12] Nieminen M S, Altenberger J, Ben-Gal 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.
- [13] 郑显杰, 庞立志, 韩玉潇, 等. 注射用益气复脉(冻干)改善小鼠心肌缺血再灌注损伤的作用 [J]. 中成药, 2016, 38(3): 473-480.
- [14] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [15] 张凤美, 王素梅, 刘树业. BNP、hs-CRP联合检测在慢性心力衰竭预后评估中的价值 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(8): 1448-1451.
- [16] 金卫东, 刘艳宾, 陈娟. 心力衰竭患者肺部感染脑钠肽、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6变化与心功能的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(16): 3835-3837.
- [17] 丁玲岩, 孟立军, 王文英, 等. 左西孟旦致顽固性低血压一例 [J]. 临床内科杂志, 2012, 29(10): 712-713.