

芪苈强心胶囊联合米力农治疗慢性心力衰竭的临床研究

张国珍¹, 林燕飞²

1. 内蒙古包头医院 心内科, 内蒙古 包头 014010

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九六九医院 心肾内科, 内蒙古 呼和浩特 010051

摘要: 目的 评价芪苈强心胶囊联合米力农治疗慢性心力衰竭的临床疗效。方法 选取2018年1月—2020年6月内蒙古包头医院慢性心力衰竭患者140例作为研究对象, 随机将患者分为对照组和观察组, 每组各70例。对照组以米力农注射液0.5 μg/(kg·min)持续泵入72 h, 继以0.5 μg/(kg·min)每日1次泵入, 共4 d。观察组在对照组治疗基础上口服芪苈强心胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组治疗疗程均为7 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的脑钠肽(BNP)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、胱抑素C(Cys-C)水平、左室射血分数(LVEF)和左室舒张末期内径(LVED)。结果 治疗后, 对照组和观察组的总有效率分别为85.7%和97.1%; 两组的总有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组BNP、NT-proBNP、hs-CRP、IL-6、Cys-C及LVED水平均显著下降, LVEF显著升高($P < 0.05$), 且观察组上述指标显著优于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 芪苈强心胶囊联合米力农治疗慢性心力衰竭疗效显著, 且耐受性较好, 具有临床应用及推广价值。

关键词: 芪苈强心胶囊; 米力农注射液; 慢性心力衰竭; 脑钠肽; N末端B型利钠肽原; 高敏C反应蛋白; 白细胞介素-6; 胱抑素C; 左室射血分数; 左室舒张末期内径

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)01-0152-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.022

Clinical study of Qiliqiangxin Capsules combined with milrinone in treatment of chronic heart failure

ZHANG Guozhen¹, LIN Yanfei²

1. Department of Cardiology, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou 014010, China

2. Department of Heart Kidney Internal Medicine, The 969th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Hohhot 010051, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of Qiliqiangxin Capsules combined with milrinone in treatment of chronic heart failure. **Methods** A total of 140 patients with chronic heart failure from January 2018 to June 2020 in Baogang Hospital of Inner Mongolia were selected as the research subjects, patients were randomly divided into control group and observation group, with 70 patients in each group. Patients in the control group were continuously pumped with Milrinone Injection of 0.5 g/(kg·min) for 72 h, and continued to be pumped every once for 4 days. Patients in the observation group were administered with Qiliqiangxin Capsules on the basis of control group, 3 grains/time, three times daily. The course of treatment in both groups was 7 days. The clinical efficacy of two groups was observed, and the levels of BNP, NT-proBNP, hs-CRP, IL-6, Cys-C, and LVEF, LVED before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group and the observation group was 85.7% and 97.1%, respectively, the total effective rate difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of BNP, NT-proBNP, hs-CRP, IL-6, Cys-C, and LVED in two groups were significantly decreased, but LVEF was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Qiliqiangxin Capsules combined with milrinone in treatment of chronic heart failure is effective, and tolerability is good, with clinical application and promotion value.

Key words: QiliQiangxin Capsules; Milrinone Injection; chronic heart failure; BNP; NT-proBNP; hs-CRP; IL-6; Cys-C; LVEF; LVED

收稿日期: 2020-11-02

第一作者: 张国珍,男,硕士,主治医师,研究方向为研究方向高血压、心力衰竭诊治。E-mail: guozhendy@163.com

慢性心力衰竭是各种病因所致心脏疾病的终末阶段,是各种心脏疾病所致心脏神经及体液介导的代偿机制的失代偿、心肌损害和心室重构引起收缩功能障碍,或各种病因所致心室主动舒张功能或心室肌顺应性减退及充盈障碍引起的舒张功能障碍的结果,是一组复杂临床综合征^[1]。主要表现为呼吸困难、水肿、疲乏及活动耐量下降等,是目前心血管疾病的主要致死原因,其复发率及死亡率都相当高。心力衰竭的治疗以提高生活质量、降低心衰患者的再住院率及死亡率为主。米力农是磷酸二酯酶抑制剂类强心药物,早期研究提示米力农对急性失代偿期心力衰竭,慢性充血性心力衰竭,难治性心力衰竭均有疗效,同时有降低肺动脉高压作用,还可预防心脏手术后低心排综合征^[2-3]。芪苈强心胶囊是以传统中医理论为基础的独特组方,以益气通阳、活血通络为主,兼具利尿消肿功效,既可改善心力衰竭症状,又能改善长期预后,有标本兼治功效^[4]。本研究探讨了芪苈强心胶囊联合米力农治疗慢性心力衰竭的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2020年6月内蒙古包钢医院慢性心力衰竭患者140例为研究对象。男70例,女70例;年龄48~76岁,平均年龄(59±1.2)岁;体质量指数 $\leq 26.0 \text{ kg/m}^2$,平均体质量指数(21.3±1.3) kg/m^2 ,病程 ≤ 10 年,平均病程(5.7±2.1)年。

1.2 纳入和排除标准

所选患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[5]的诊断标准,用NYHA心功能分级患者心功能II~IV级;排除多种急性血管疾病(急性冠脉综合征、心包疾病、心肌炎、心脏手术、房颤、电复律、心肌毒性损伤等)和非心血管疾病(贫血、肾功能不全、睡眠呼吸暂停综合征、重症肺炎、肺动脉高压、肺栓塞、严重全身性疾病、腔毒症、严重烧伤及卒中)患者。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组和观察组,每组各70例。其中对照组中男34例,女36例;年龄48~74岁,平均年龄(57±8.0)岁;病程6~10年,平均病程(7.4±2.1)年;体质量指数 $\leq 25.8 \text{ kg/m}^2$,平均体质量指数(20.8±1.6) kg/m^2 ,NYHA心功能:II级23例,III级31例,IV级16例。观察组男36例,女34例;年龄48~76岁,平均年龄(59±7.0)岁,病程4~9年,平均病程(5.8±2.0)年,体质量指数 $\leq 26.0 \text{ kg/m}^2$,平

均体质量指数(21.3±1.5) kg/m^2 ;NYHA心功能:II级25例,III级33例,IV级12例。两组在性别、年龄、体质量指数、心功能分级比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予利尿剂,醛固酮拮抗剂、ACEI/ARB、 β -受体阻滞剂等治疗。对照组患者给予米力农注射液(鲁南贝特制药有限公司,批准文号H10970051,规格:5 mL:5 mg,产品批号:171803101、171906012、171910101、17200352),0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续泵入72 h,继以0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 每日1次泵入,共4 d。观察组在对照组治疗基础上口服芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业有限公司,批准文号:Z20040141,规格0.3 g/粒,生产批号:A1810019、A1902013、A1903003、A2001131),3粒/次,3次/d。两组治疗疗程均为7 d。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:心功能改善2级或2级以上;有效:心功能改善1级或1级以上;无效:未达有效标准;恶化:心功能恶化I级或以上。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

空腹采集患者肘静脉血5 mL,其中脑钠肽(BNP)(用分离胶、促凝剂试管)测定采用干式快速定量心力衰竭诊断仪测定;N末端B型利钠肽原(NT-pro BNP)采用EDTA抗凝,电代学发光法检测;白细胞介素-6(IL-6)采用无抗凝剂真空管,标本于37℃孵箱孵育待完全凝固后离心分离血清,采用双抗体夹心免疫法检测;超敏C反应蛋白(hs-CRP)(用分离胶凝管)采用免疫扩增法监测;胱抑素C(Cys-C)采用EDTA-Na₂抗凝剂,胶乳颗粒增强免疫浊度法检测。采用心脏彩色多普勒超声诊断仪下检查并记录左室射血分数(LVEF)与左室舒张末期内径(LVED)值。

1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件包对各组数据的统计结果进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效11例,有效49例,总有效率为85.7%;观察组显效15例,有效53例,总有效率为97.1%,观察组的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组BNP、NT-proBNP、hs-CRP、IL-6和Cys-C水平比较

治疗后,两组BNP、NT-proBNP、hs-CRP、IL-6和Cys-C水平均显著下降,且观察组上述指标显著低于对照组,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LVEF显著升高,LVED均显著下降,且观察组上述指标显著优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组患者治疗总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rate 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	70	11	49	10	0	85.7
观察	70	15	53	2	0	97.1*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组BNP、NT-proBNP、hs-CRP、IL-6和Cys-C水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BNP, NT-proBNP, hs-CRP, IL-6, and Cys-C levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	BNP/(pg·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	Cys-C/(mg·L ⁻¹)
对照	70	治疗前	5 396.51±596.83	954.77±159.28	19.24±2.96	34.97±6.21	3.09±0.42
		治疗后	976.7±216.87*	296.77±142.87*	11.22±2.01*	15.56±5.54*	1.87±0.44*
观察	70	治疗前	5 575.34±675.27	986.23±178.37	18.12±2.32	35.21±6.86	3.12±0.41
		治疗后	575.23±186.54#	156.87±76.38#	9.97±1.87#	10.21±6.23#	1.59±0.39#

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3 两组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cardiac function indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	LVEF/%		LVED/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	34.24±6.82	39.46±4.4*	67.13±5.85	60.65±6.98*
观察	70	33.84±7.16	41.52±5.38#	66.64±5.62	55.35±7.42#

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

3 讨论

传统中医学理论认为:心主血脉,气流通赖于心气之推动,心阳之温煦,主阴之滋润,心气为其根本。心气虚血行不畅则淤血内生,血淤则水停,水停则血阻,故心阳虚是心力衰竭发生的根本机制。芪苈强心胶囊主要由黄芪、人参、附子、丹参、葶苈子、泽泻、红花、玉竹、桂枝、香加皮及陈皮组成的复方制剂,黄芪及人参能益气温阳,桂枝能温经通阳化气,附子能益气及强心,丹参及红花能活血通络,人参、玉竹能滋阴生津,葶苈子下气行水、配合泽泻则利水排尿消肿,香加皮可祛风利湿、改善心悸及气短症状,陈皮可健脾燥湿化痰,以11味药按君臣佐使配伍相互协同共同治疗心衰,具有西医学意义上的强心、利尿、扩血管作用。通过现代科

学研究证实,芪苈强心胶囊可通过提高衰竭心脏左室压力、降低心脏负荷,增加冠脉流量,从而增强心肌收缩力;保护心肌线粒体结构与功能来调节糖脂氧化代谢途径,改善能量代谢抑制心肌细胞凋亡;通过多种通路抑制心肌凋亡、促进心肌细胞增殖,减轻心肌炎症反应,抑制心肌胶原合成,抑制RAAS激活及调节其介导相关通道激活等多途径干预心室重构;通过抑制体内脂质过氧化及硝化应激反应;通过调节脂肪酸合成及胆固醇代谢,减少毒性脂质堆积,抑制能量代谢障碍,改善脂质代谢,保护心肌细胞等作用治疗慢性心衰^[7-8]。

米力农为新一代非洋地黄类正性肌力药,是磷酸二酯酶抑制剂,其治疗心力衰竭的机制可能为:(1)通过抑制血小板、心脏、血管平滑肌的磷酸

二酯酶3A(PDE3A),进一步调节第二信使环磷酸腺苷(cAMP)浓度和环磷酸鸟苷(cGMP)浓度,同时能够调节细胞内外钙离子的转运,增加细胞内离子的稳定,有利于钙离子的内流,增强心肌收缩力和血管扩张作用^[9]。(2)米力农可能同时具有抑制脂肪细胞和T淋巴细胞上的磷酸酯酶3B作用,以抑制T淋巴细胞介导的细胞因子的产生和有丝分裂有扩增以改善心功能不全,进而起到调节免疫,抑制炎症反应分泌、降低炎症因子水平,减轻炎症反应。(3)亦有研究表明米力农可通过抑制肾素血管紧张素醛固酮系统的过度激活来改善心肌重构^[10]。

BNP由心肌细胞分泌,在心脏负荷加重的情况时,细胞内储存脑利钠肽前体分解为脑利钠肽原,进而以1:1裂解为BNP与NT-proBNP。两者都可以特异性鉴别诊断心力衰竭,同时也是评定心衰患者病情严重程度及预后的重要指标^[11]。IL-6为活化单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞以及T淋巴细胞及B淋巴细胞等分泌的一类炎症因子,具有抑制病毒复制作用,同时也反映了宿主炎症反应与疾病严重程度。通过IL-6水平可反映患者的心脏功能状态,在慢性心力衰竭的发生、发展过程中起重要作用,是慢性心力衰竭诊断和预后评定的良好指标^[12]。hs-CRP属于能敏感反映出炎症状态的1项指标,其水平高低除可用于评估无心脏病史者患心脏病各中风的风险,还可用于预测心脏病患者的康复程度或评价对治疗有反应性。有研究表明,心力衰竭时血浆hs-CRP浓度与心力衰竭严重程度呈正性相关,也可用来评定心力衰竭近期预后^[13]。LVEF是对左心室射血功能最直能参考指标,而左室舒张末期内径LVED的大小可直接反映出左心舒张期的容积,其值越大,说明左心舒张功能左心室顺应性越差。Cys-C是能自由透过肾小球的小分子物质,在体内以恒定的速度产生并存在,不受年龄、性别、体质量、炎症等因素的影响,在体内的含量始终保持一个稳定状态,是肾小球滤过率(GFR)内源性标志物,其水平的高低可间接反映肾功能的损害^[14]。

综上,芪蒯强心胶囊联合米力农治疗慢性心力衰竭疗效显著,且耐受性较好,具有临床应用及推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1333-1336.
Chen H Z. *Practice of Internal Medicine* [M]. Beijing:

People's Medical Publishing House, 2007: 1333-1336.

- [2] 蔡及明, 杨艳敏, 陈玲. 米力农治疗心力衰竭和肺动脉高压的研究进展 [J]. 国外医学: 儿科学分册, 2005, 32(6): 375-377.
Cai J M, Yang Y M, Chen L. Progress of intravenous milrinone in the treatment for heart failure and pulmonary hypertension [J]. *Foreign Med Sci: Pediatr*, 2005, 32(6): 375-377.
- [3] 王治国, 郑艳妮, 沙海旺. 心宝丸联合米力农治疗终末期心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2603-2608.
Wang Z G, Zheng Y N, Sha H W. Clinical study on Xinbao Pills combined with milrinone in treatment of end-stage heart failure [J]. *Drugs Clin*, 2019, 34(9): 2603-2608.
- [4] 黄捷, 石海莉, 韩凌. 芪蒯强心胶囊治疗慢性心力衰竭不全的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(18): 1369, 1372.
Huang J, Shi H L, Han L. QiliQiangxin capsule in the treatment of chronic cardiac insufficiency [J]. *J Clin Exp Med*, 2010, 9(18): 1369, 1372.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
Heart Failure group, Cardiovascular Branch, Chinese Medical Association, Professional Committee of Heart Failure of Chinese Medical Doctors Association, Editorial Board of The Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Chinese Guideline for diagnosis and Treatment of Heart failure 2018 [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760-789.
- [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: 79.
Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Chinese Medicines (Trial)* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 79.
- [7] Zou Y Z, Lin L, Ye Y, et al. Qiliqiangxin inhibits the development of cardiac hypertrophy, remodeling, and dysfunction during 4 weeks of pressure overload in mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(3): 268-280.
- [8] Xiao H, Song Y, Li Y, et al. Qiliqiangxin regulates the balance between tumor necrosis factor- α and interleukin-10 and improves cardiac function in rats with myocardial infarction [J]. *Cell Immunol*, 2009, 260(1): 51-55.
- [9] 殷建峰. 短期小剂量米力农治疗扩张型心肌病顽固性心力衰竭的应用效果观察 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(27): 144-145.
Yin J F. Observation on the efficacy of short-term low-

- dose milrinone in the treatment of refractory heart failure with dilated cardiomyopathy [J]. *China Pract Med*, 2015, 10(27): 144-145.
- [10] 陈 静. 米力农辅助治疗对慢性心衰患者心功能、心肌重构、RAAS系统活性的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(17): 2328-2330, 2334.
- Chen J. Effect of the adjuvant milrinone therapy on cardiac function, myocardial remodeling and RAAS system activity in patients with chronic heart failure [J]. *J Haina Med Coll*, 2017, 23(17): 2328-2330, 2334.
- [11] 卓奕春, 陈雪丽, 黄烈坤. BNP与NT-proBNP诊断心力衰竭的临床意义 [J]. *中国医学创新*, 2015, 12(15): 47-49.
- Zhuo Y C, Chen X L, Huang L K. The clinical significance of BNP and the NT-proBNP in the diagnosis of heart failure [J]. *Med Innov Chin*, 2015, 12(15): 47-49.
- [12] 陈双庆, 杨 震. TNF- α 和IL-6在慢性心力衰竭中的变化及意义 [J]. *江苏医药*, 2007, 33(10): 1032-1033.
- Chen S Q, Yang Z. Changes and significance of TNF- α and IL-6 in chronic heart failure [J]. *Jiangsu Med J*, 2007, 33(10): 1032-1033.
- [13] 袁利群, 叶剑荣. 血清超敏C反应蛋白检测在心衰病人诊断中的应用 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2010, 7(1): 32-35.
- Yuan L Q, Ye J R. Application of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with congestive heart failure [J]. *J Hunan N Univ: Med Sci*, 2010, 7(1): 32-35.
- [14] 戴红梅, 朱义芳. 慢性心力衰竭患者血清TNF- α 、BNP、Cys-C水平与心肾功能的关系 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(16): 155-158.
- Dai H M, Zhu Y F. Relationship between the level of serum TNF- α , BNP, Cys-C and heart-kidney function in patients with chronic heart failure [J]. *China Med Herald*, 2019, 16(16): 155-158.

[责任编辑 高源]