

心通颗粒联合依洛尤单抗辅助治疗慢性心力衰竭合并高脂血症的疗效及对机体炎症介质的影响

何蓉¹, 南昊宇², 李怀娜¹

1. 山西省心血管病医院 心内科, 山西 太原 030024

2. 山西医科大学第一医院 老年病科, 山西 太原 030024

摘要: **目的** 探究心通颗粒联合依洛尤单抗辅助治疗慢性心力衰竭 (CHF) 合并高脂血症的疗效及对机体炎症介质的影响。**方法** 回顾性选取2019年1月—2021年6月山西省心血管病医院收治的150例CHF合并高脂血症患者作为研究对象, 根据治疗方案分为对照组和试验组, 每组各75例。对照组在常规化学药抗CHF及调脂治疗基础上加用依洛尤单抗注射液治疗, 每2周sc 140 mg。试验组在对照组基础上加用心通颗粒, 每次10.6 g, 每天3次, 口服。两组均治疗8周。比较两组疗效, 分别于治疗前后测定两组患者心功能 [心输出量 (CO)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室射血分数 (LVEF)、左室收缩末期内径 (LVESD)]、血脂 [三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)] 水平及炎症介质 [白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白 (CRP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)] 水平, 记录治疗后随访6个月两组不良心血管事件 (MACE) 发生情况, 记录治疗期间两组不良反应发生情况。**结果** 治疗8周后, 试验组总有效率 (93.33%) 显著高于对照组 (81.33%, $P < 0.05$)。治疗前两组患者CO、LVEDD、LVEF、LVESD水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组患者CO、LVEDD、LVEF、LVESD水平均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 且试验组CO、LVEF较对照组显著升高 ($P < 0.05$), LVEDD、LVESD水平较对照组显著降低 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者TG、LDL-C、TC、HDL-C水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组TG、LDL-C、TC、HDL-C水平均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$), 且试验组TG、LDL-C、TC均显著低于对照组 ($P < 0.05$), HDL-C显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP、MMP-9水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP、MMP-9水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且试验组较对照组降低更显著 ($P < 0.05$)。两组MACE、不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 心通颗粒联合依洛尤单抗辅助治疗CHF合并高脂血症患者效果显著, 可有效提高心功能, 降低血脂水平, 减轻机体炎症, 且安全性高。

关键词: 心通颗粒; 高脂血症; 依洛尤单抗; 炎症介质; 慢性心力衰竭; 血脂

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 08-1648-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.025

Efficacy of Xintong Granules combined with evolocumab in adjuvant treatment of chronic heart failure complicated with hyperlipidemia and its effect on inflammatory mediators

HE Rong¹, NAN Haoyu², LI Huaina¹

1. Department of Cardiology, Shanxi Provincial Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, China

2. Department of Geriatrics, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030024, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Xintong Granule combined with evolocumab in adjuvant treatment of chronic heart failure (CHF) complicated with hyperlipidemia and its effect on inflammatory mediators. **Methods** A total of 150 patients with CHF complicated with hyperlipidemia treated in Shanxi Provincial Cardiovascular Hospital from January 2019 to June 2021 were retrospectively selected as the research objects. According to the treatment plan, they were divided into control group and experimental group, with 75 cases in each group. Patients in control group were treated with Evolocumab Injection on the basis of conventional chemical anti CHF and lipid-lowering therapy, sc 140 mg every two weeks. On the basis of the control group, patients

收稿日期: 2022-02-15

第一作者: 何蓉, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病、心衰、心律失常等心血管疾病的诊疗。E-mail: herong1024@163.com

in experimental group were added Xinxintong Granules, 10.6 g each time, three times a day, orally. Both groups were treated for eight weeks. The curative effects of two groups were compared. The levels of cardiac function [cardiac output (CO), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic diameter (LVESD)], blood lipids [triacylglycerol (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] and inflammatory mediators [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)] were measured before and after treatment. Incidence of adverse cardiovascular events (MACE) in two groups was recorded during the six-month follow-up after treatment. The adverse reactions of two groups during treatment were recorded. **Results** After eight weeks of treatment, the total effective rate of experimental group (93.33%) was significantly higher than that of control group (81.33%, $P < 0.05$). There was no significant difference in levels of CO, LVEDD, LVEF and LVESD between two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CO, LVEDD, LVEF and LVESD in two groups were improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of CO and LVEF in experimental group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), and the levels of LVEDD and LVESD in experimental group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in levels of TG, LDL-C, TC and HDL-C between two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of TG, LDL-C, TC and HDL-C in two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and TG, LDL-C and TC in experimental group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), and HDL-C was significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum IL-6, TNF- α , CRP and MMP-9 in two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-6, TNF- α , CRP and MMP-9 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of serum IL-6, TNF- α , CRP and MMP-9 in experimental group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of MACE and adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Xintong Granule combined with evolocumab is effective in adjuvant treatment of CHF patients with hyperlipidemia, which can effectively improve cardiac function, reduce blood lipid level, reduce body inflammation, and has high safety.

Key words: Xintong Granule; hyperlipidemia; evolocumab; inflammatory mediators; chronic heart failure; blood lipids

慢性心力衰竭(CHF)为多种心脏疾病发展的最终结局,是心血管疾病患者入院的主要原因,该病治疗难度大,预后差,严重威胁患者生命健康^[1-2]。心脏收缩舒张功能障碍与CHF的发生密切相关,此外高脂血症导致的脂代谢障碍也是引发CHF的原因之一,二者可相互影响,促进病情进展^[3]。因此针对CHF合并高脂血症患者在常规抗心衰治疗的同时还需加强调脂的治疗。他汀类药物为降低血脂水平的常用药物,但部分患者使用大剂量他汀类药物后血脂水平仍无法降至理想水平,且不良反应也较多^[4]。依洛尤单抗在2015年被美国及欧洲批准用于高脂血症的治疗,因其具有强效的调脂作用已成为进一步调控血脂水平的重要药物^[5]。此外,CHF患者主要表现为心脏泵血功能不足,以致心肌细胞损伤,加重病情进展,属中医“胸痹”范畴^[6]。心通颗粒为中成药,具有保护心肌、调脂、扩血管等作用,是中医“胸痹”常用药物^[7]。基于此,本研究选取山西省心血管病医院CHF合并高脂血症患者为研究对象,采用心通颗粒联合依洛尤单抗进行辅助治疗,观察疗效并探讨作用机制,旨在为临床CHF合并高脂血症治疗方案优化提供新思路。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性选取2019年1月—2021年6月山西省心血管病医院收治的150例CHF合并高脂血症患者作为研究对象,其中男82例,女68例;年龄51~78岁,平均 (63.71 ± 4.93) 岁;体质指数(BMI) $18.4 \sim 27.6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均 $(23.00 \pm 1.49) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;心衰病程1~4年,平均 (1.99 ± 0.41) 年;NYHA心功能分级:II级36例,III级65例,IV级49例;合并症:高血压31例,糖尿病19例,脑梗死17例,哮喘14例。

1.2 纳入标准

(1)均符合CHF、高脂血症诊断标准^[8];均存在气短乏力、呼吸困难、水肿等表现,心电图示心肌缺血、传导阻滞,胸片示心影增大、肺淤血等,且总胆固醇(TC) $> 5.72 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; (2)NYHA心功能分级处于II~IV级; (3)愿意配合完成相关检查及治疗。

1.3 排除标准

(1)急性心力衰竭、严重心律失常、心源性休克; (2)免疫、血液系统疾病; (3)重要器官功能障碍; (4)既往心脏手术史; (5)伴恶性肿瘤; (6)精神异常、认知功能障碍; (7)合并全身感染性疾病; (8)

对本研究药物存在禁忌证。

1.4 治疗方法

所有患者均按医嘱低脂低盐饮食、注意休息等,予以常规治疗,包括地高辛片(成都倍特药业股份有限公司,国药准字H51021112,规格:每片0.25 mg),每次0.25 mg,每天1次;呋塞米片(河北东风药业有限公司,国药准字H13021856,规格每片20 mg),每次20 mg,每天1次;马来酸依那普利片(Merck Sharp & Dohme Limited,国药准字HJ20170297,规格:每片10 mg),每次10 mg,每天1次;琥珀酸美托洛尔缓释片(广东东阳光药业有限公司/东莞市阳之康医药有限责任公司,国药准字H20213975,规格:每片47.5 mg),每次47.5 mg,每天1次,同时服用阿托伐他汀钙片(Pfizer Inc./Upjohn Manufacturing Ireland Unlimited,国药准字H20170217,规格:每片20 mg),每次20 mg,每天1次。对照组在此基础上加用依洛尤单抗注射液(Amgen Inc.,批准文号S20180021,规格1 mL:140 mg,批号20180813、20190725、20200618)治疗,每2周sc 140 mg。试验组在对照组基础上加用心通颗粒(鲁南厚普制药有限公司,国药准字Z20020098,规格每袋装5.3 g,批号20180926、20190708、20200815),每次10.6 g,每天3次,口服。两组均治疗8周。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效观察 评估标准^[8]:显效:呼吸困难、乏力等症状基本消失,血脂水平恢复正常,心功能为Ⅱ级或提高≥2级;有效:上述症状明显改善,血脂水平基本正常,心功能提高1级;无效:与上述标准不符。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.5.2 心功能测定 采用彩色多普勒超声心动图(美国GE, Vivid E9)测定治疗前后两组患者心输

出量(CO)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD)水平。

1.5.3 血脂、炎症介质水平测定 两组患者分别于治疗前、治疗后取晨起空腹静脉血约6 mL,平均分为2份,其中1份采用希森美康BM6010全自动生化分析仪测定三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、TC、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平;另1份血液样品离心(3 500 rmin⁻¹,时间15 min,半径8 cm),分离取血清,采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C反应蛋白(CRP)、基质金属蛋白酶-(MMP-9)水平,试剂盒由上海酶联生物公司提供。

1.5.4 不良心血管事件(MACE)观察 治疗后随访6个月,统计MACE发生情况,包括严重心律失常、急性心肌梗死、复发性心绞痛、冠脉血运重建等。

1.5.5 不良反应观察 观察治疗期间两组患者不良反应发生情况,包括皮疹、胃肠道反应、肌肉痛、鼻咽炎、食欲不振等。

1.6 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0处理数据,计数资料(疗效、MACE、不良反应)以例数或率描述,采用 χ^2 检验,计量资料(心功能、血脂水平、炎症介质水平)以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内对比采用配对 t 检验,等级资料采用Ridit检验。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

入选的150例患者根据治疗方案分为对照组和试验组,每组各75例。两组患者性别、年龄、BMI、心衰病程、合并症、心功能(NYHA)分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

资料	对照组($n=75$)	试验组($n=75$)	$t/\chi^2/Z$	P
性别(男/女)/例	40/35	42/33	0.108	0.743
年龄/岁	53~76(63.17±4.82)	51~78(64.25±5.08)	1.336	0.184
BMI/(kg·m ⁻²)	18.7~27.6(22.91±1.53)	18.4~27.2(23.09±1.46)	0.737	0.462
心衰病程/年	1~4(1.97±0.42)	1~3(2.01±0.38)	0.612	0.542
NYHA 心功能分级				
Ⅱ级/例(占比/%)	17(22.67)	19(25.33)	0.737	0.462
Ⅲ级/例(占比/%)	34(45.33)	31(41.33)		
Ⅳ级/例(占比/%)	24(32.00)	25(33.33)		
合并症				
高血压/例(占比/%)	14(18.67)	17(22.67)	0.366	0.545
糖尿病/例(占比/%)	11(14.67)	8(10.67)	0.542	0.461
脑梗死/例(占比/%)	7(9.33)	10(13.33)	0.597	0.440
哮喘/例(占比/%)	8(10.67)	6(8.00)	0.315	0.575

2.2 两组疗效比较

试验组总有效率为93.33%,显著高于对照组的81.33% ($P < 0.05$),见表2。

表2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of curative effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	75	28	33	14	81.33
试验	75	38	32	5	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组患者心功能比较

治疗前两组患者CO、LVEDD、LVEF、LVESD水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组患者CO、LVEDD、LVEF、LVESD水平均较治疗前改善 ($P < 0.05$),且试验组CO、LVEF较对照组显著升高 ($P < 0.05$),LVEDD、LVESD水平较对照组显著降低 ($P < 0.05$),见表3。

表3 两组心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	时间	n/例	CO/(L·min ⁻¹)	LVEDD/mm	LVEF/%	LVESD/mm
对照	治疗前	75	3.52±0.74	48.97±4.87	36.97±4.04	39.41±4.06
	治疗后	75	4.28±0.88*	42.99±4.59*	43.98±4.78*	33.02±4.27*
试验	治疗前	75	3.35±0.89	50.06±5.17	38.02±3.63	38.22±3.87
	治疗后	75	4.76±0.92*#	40.87±4.02*#	46.01±4.36*#	30.93±4.41*#

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 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	75	3.71±0.87	4.51±1.11	6.97±1.06	0.81±0.28
	治疗后	75	2.86±0.71*	3.66±0.91*	6.01±1.33*	0.98±0.29*
试验	治疗前	75	3.52±0.93	4.66±1.06	7.03±1.14	0.85±0.24
	治疗后	75	2.55±0.58*#	3.28±0.87*#	5.38±1.24*#	1.16±0.33*#

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

血脂代谢异常可使机体产生动脉粥样硬化,还可影响糖的生成代谢,机体长期处于高脂环境,可使冠状动脉管腔狭窄,造成心肌长期缺血、缺氧状态,逐渐演变为CHF^[9-11]。因此CHF患者多伴有高

2.4 两组患者血脂水平比较

治疗前两组患者TG、LDL-C、TC、HDL-C水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组TG、LDL-C、TC、HDL-C水平均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$),且试验组TG、LDL-C、TC均显著低于对照组 ($P < 0.05$),HDL-C显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组患者炎症介质水平比较

治疗前两组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP、MMP-9水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP、MMP-9水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),且试验组较对照组降低更显著 ($P < 0.05$),见表5。

2.6 两组MACE发生率比较

随访6个月,试验组失访2例,对照组失访3例,统计结果显示,两组MACE发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表6。

2.7 不良反应发生率比较

两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表7。

脂血症,且CHF伴高脂血症患者心室肌细胞持续受到刺激,增加心脏负荷,预后效果较差。

针对临床CHF伴高脂血症患者主要以CHF及高脂血症结合治疗,多予以 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、钠-葡萄糖转

表5 两组炎症介质水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of levels of inflammatory mediators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	MMP-9/(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	75	9.24 $\pm$ 2.04	142.74 $\pm$ 21.11	17.53 $\pm$ 4.04	82.46 $\pm$ 9.11
	治疗后	75	5.13 $\pm$ 1.24*	112.26 $\pm$ 19.61*	10.11 $\pm$ 2.25*	60.42 $\pm$ 8.59*
试验	治疗前	75	9.66 $\pm$ 1.87	138.95 $\pm$ 18.69	18.09 $\pm$ 3.71	84.32 $\pm$ 9.83
	治疗后	75	4.55 $\pm$ 1.08* [#]	104.28 $\pm$ 16.26* [#]	8.96 $\pm$ 1.98* [#]	56.67 $\pm$ 7.35* [#]

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6 两组MACE发生率比较

Table 6 Comparison of incidence of MACE between two groups

组别	n/例	严重心律失常/例	急性心肌梗死/例	复发性心绞痛/例	冠脉血运重建/例	MACE发生率/%
对照	72	3	2	5	3	18.06
试验	73	2	1	3	1	9.59

表7 两组不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	肌肉痛/例	食欲不振/例	总发生率/%
对照	75	1	1	2	1	6.67
试验	75	2	3	1	2	10.67

运蛋白2抑制药等进行抗心衰治疗,他汀类药物进行调脂治疗^[12]。依洛尤单抗属于前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型(PCSK9)抑制剂,由于其强大的调脂效果常用于动脉粥样硬化性心血管病的治疗,2018年在我国批准上市,为高脂血症患者调脂治疗提供新方向^[13]。依洛尤单抗属于人单克隆IgG2抗体,可选择性结合PCSK9,抑制PCSK9与肝细胞表面低密度脂蛋白受体结合,从而阻止PCSK9介导的低密度脂蛋白受体降解,从而使其水平升高,降低LDL-C水平,发挥有效调脂效果;其半衰期较长,生物利用率较高,可较长时间在体内发挥作用,且安全性有保障^[14]。Sabatine等^[15]学者进行1项随机、双盲、安慰剂对照试验,纳入27 564例动脉粥样硬化性心血管疾病患者,随机分为依洛尤单抗治疗组及安慰剂组,结果发现,持续治疗48周时,采用依洛尤单抗治疗的患者血脂控制效果更加显著,且心血管事件风险率更低,由此证实了依洛尤单抗的调脂效果。但针对CHF伴高脂血症患者的治疗不仅需控制血脂水平,还需要增加心肌供血,改善心脏泵血功能。近年来,随中医药的发展,有研究指出,在化学药治疗的基础上加用中药治疗对提高CHF伴高脂血症患者疗效,促使症状改善具有积极意义^[16]。心通颗粒由多种中药组成,具有抑制血小

板聚集、扩张血管、增加心肌血流量等作用,因此可用于抗CHF的辅助治疗。基于此,本研究在依洛尤单抗调脂的基础上加用心通颗粒治疗发现,疗效显著提升,心功能、血脂水平明显改善,且安全性较高。心通颗粒中黄芪性温味甘,可升阳补气、益卫固表、消肿利水;党参性平味甘,可补中益气;麦冬性微寒味甘,可除烦清心、润肺养阴;何首乌性温味苦,可补肝肾、益精血;淫羊藿性温味辛,可祛风除湿、补肾壮阳;葛根性凉味辛,可止泻升阳、生津止渴;当归性温味甘,可调经止痛、活血补血;丹参性微寒味苦,可温经通脉、活血祛瘀、安神养血;皂角刺性温味辛,可消肿、解毒;海藻性寒味苦,可利水消肿、软坚散结;昆布性寒味咸,可利水消痰、软坚散结;牡蛎性微寒味咸,可平肝熄风、上收下敛;枳实性微寒味辛,可化痰除痞、破气消积;诸药合用共奏活血化瘀、益气养阴、标本同治之效。现代药理研究显示,黄芪主要成分为皂苷类、多糖等,具有保护心肌细胞、抑制心肌肥厚、调节脂质代谢、扩张血管等作用^[17]。党参主要成分为三萜类、挥发油类、生物碱类、甾醇类等,具有保护心肌细胞、抗凝、抑制血小板聚集、抑制心肌细胞氧化、调节血脂、改善微循环、增加心肌能量代谢等多种作用,在心血管疾病的治疗中发挥重要作用^[18]。麦冬中麦冬多糖

及皂苷可减轻心肌缺血引发的心肌细胞损伤,提升心肌对缺血的适应能力;还具有降糖、调脂效果^[19]。何首乌具有延缓衰老、调血脂、抑制动脉粥样硬化、提高免疫功能、增加冠脉血流量等效果^[20]。丹参可调节机体血脂水平、降低血液黏度、抑制血小板聚集,通过拮抗钠离子、钙离子聚集抑制心肌损伤,从而保护心肌细胞^[21]。葛根中葛根素可抑制NF- κ B信号通路,减轻血管紧张素诱导的心肌肥厚;且可降低血脂水平、抑制粥样硬化斑块形成,发挥抗动脉粥样硬化效果^[22]。因此,在常规化学药治疗的基础上辅以心通颗粒能进一步提升疗效。

研究证实,炎症介质可介导多种免疫应答,且CHF的发生、发展与心脏自身及外周循环炎症介质导致的级联毒性反应有关^[23]。因此,抑制机体炎症亦是治疗CHF的关键。本研究通过分析治疗前后炎症介质水平发现,采用心通颗粒治疗后血清IL-6、TNF- α 、CRP、MMP-9水平明显降低。其中IL-6、TNF- α 属于常见炎症介质,可通过负性肌力、诱导心室重塑、促心肌细胞凋亡等加速CHF进展;CRP可加剧炎症反应,使心肌细胞处于炎症状态,加重心肌损伤;MMP-9可提高心脏胶原水平,增加心肌纤维化风险^[24-25]。上述数据说明心通颗粒可通过抑制炎症介质释放,减轻心肌及其外周循环炎症,从而减轻心肌细胞损伤,促使心功能恢复。这归根于心通颗粒中麦冬、丹参、葛根、当归等药物具有明显抗炎效果。由于心通颗粒的抗血小板、保护心肌、抗炎、调节微循环等多种作用,可预防血栓形成,稳定斑块,从而减少MACE发生。但本研究中发现两组患者随访6个月MACE发生率并无明显差异。这可能与随访时间较短、病例较少有关,后期可扩大样本、延长随访时间做进一步研究。

本研究结果表明,CHF合并高脂血症患者在依洛尤单抗调脂的基础上予以心通颗粒治疗可有效提高心功能,降低血脂水平,减轻机体炎症,是一种安全有效的治疗方式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu Q Q, Huang X, Tian M Y, et al. Effectiveness and safety of Xinyin Tablet in treatment of chronic heart failure: A protocol of systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine*, 2020, 99(51): e23759.
- [2] Marcondes-Braga F G, Batista G L, Gutz I G R, et al. Impact of exhaled breath acetone in the prognosis of patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). one year of clinical follow-up [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168790.
- [3] Kloer H U, Belardinelli R, Ou R C, et al. Combining ubiquinol with a statin may benefit hypercholesterolaemic patients with chronic heart failure [J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(2): 188-195.
- [4] Kasichayanula S, Grover A, Emery M G, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK₉ inhibitor [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(7): 769-779.
- [5] Koskinas K C, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(20): 2452-2462.
- [6] 杜桂琴, 刘清娥. 中医药治疗慢性充血性心力衰竭的研究进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25(9): 1831-1834, 1839.
Du G Q, Liu Q E. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic congestive heart failure [J]. *Med Recap*, 2019, 25(9): 1831-1834, 1839.
- [7] 孙成磊, 徐艳慧, 解世雷, 等. 心通颗粒治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(5): 57-60.
Sun C L, Xu Y H, Jie S L, et al. Observation of therapeutic effect of Xintong Granule on angina pectoris of coronary heart disease with qi deficiency and blood stasis and changes of blood lipid level [J]. *Chin J Geriatr Care*, 2019, 17(5): 57-60.
- [8] Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2016, 134(23): e535-e578.
- [9] 刘婷, 肖华. 芪参归龙饮联合西药对慢性心力衰竭合并高脂血症老年患者血清心肌钙蛋白与骨桥蛋白的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(8): 1108-1110, 1133.
Liu T, Xiao H. Effect of qi-Shen-Gui-long-Yin combined with modern medicine on serum cardiac troponin and osteopontin in senile patients with chronic heart failure and hyperlipidemia [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2019, 25(8): 1108-1110, 1133.
- [10] Ferreira J P, Rossignol P, Machu J L, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: Findings from BIOSTAT-CHF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(10): 1108-1110, 1133.

- 1284-1293.
- [11] Anagnostis P, Vaitis K, Mintziori G, et al. Non-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(5): 731-740.
- [12] Kearney A, Linden K, Savage P, et al. Advances in clinical cardiology 2020: A summary of key clinical trials [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(5): 2170-2200.
- [13] 陈文文, 李振山, 刘妍妍, 等. PCSK9抑制剂依洛尤单抗在降低心血管事件风险中的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(3): 344-348.
- Chen W W, Li Z S, Liu Y Y, et al. Research progress of evolocumab in reducing risk of cardiovascular events [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(3): 344-348.
- [14] Iannuzzo G, Gentile M, Bresciani A, et al. Inhibitors of protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK₉) and acute coronary syndrome (ACS): The state-of-the-art [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7): 1510.
- [15] Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [16] 刘 婷, 张凤英. 芪参归龙饮治疗慢性心力衰竭合并高脂血症的临床疗效及对患者心功能、血脂、血压指标的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(12): 2597-2600.
- Liu T, Zhang F Y. Effect of qishen guilong drink on chronic heart failure with hyperlipidemia and its effect on heart function, serum lipid and blood pressure [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2018, 45(12): 2597-2600.
- [17] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药信息*, 2021, 38(1): 76-82.
- Hu N N, Zhang X J. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Astragalus membranaceus* [J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2021, 38(1): 76-82.
- [18] 李浅予, 汤岐梅, 侯雅竹, 等. 中药党参的心血管药理研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(17): 2604-2606.
- Li Q Y, Tang Q M, Hou Y Z, et al. Research progress on cardiovascular pharmacology of traditional Chinese medicine Codonopsis [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2019, 17(17): 2604-2606.
- [19] 彭 婉, 马 骁, 王 建, 等. 麦冬化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(2): 477-488.
- Peng W, Ma X, Wang J, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Ophiopogon japonicus* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(2): 477-488.
- [20] 林 艳, 肖 榕, 李 春, 等. 生/制/发酵何首乌化学成分、药理作用及肝毒性研究进展 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(5): 661-672.
- Lin Y, Xiao R, Li C, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacology and hepatotoxicity of raw, processed and fermented *Polygonum multiflorum* thunb [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2018, 29(5): 661-672.
- [21] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(3): 788-798.
- Wan X H, Wang Y L, Zhou C Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(3): 788-798.
- [22] 孙 华, 李春燕, 薛金涛. 葛根的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(11): 1097-1101.
- Sun H, Li C Y, Xue J T. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of pueraria [J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2019, 36(11): 1097-1101.
- [23] 刘年安, 李 新, 唐海荣, 等. 瑞舒伐他汀联合曲美他嗪对冠心病合并慢性心力衰竭患者心功能及炎症反应的改善作用 [J]. *东南国防医药*, 2019, 21(2): 156-159.
- Liu N A, Li X, Tang H R, et al. Effect of rosuvastatin combined with trimetazidine on improvement of heart function and inflammation in patients with coronary heart disease and chronic heart failure [J]. *Mil Med J Southeast China*, 2019, 21(2): 156-159.
- [24] 杜海霞. 辛伐他汀联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者心肌重塑指标及细胞因子表达水平的影响 [J]. *现代医学*, 2016, 44(11): 1555-1559.
- Du H X. Effect of simvastatin combined with trimetazidine on cardiac remodeling indexes and cytokine expression levels in patients with chronic heart failure [J]. *Mod Med J*, 2016, 44(11): 1555-1559.
- [25] 简立国, 樊清波, 丁同斌, 等. 慢性心力衰竭患者基质金属蛋白酶与B型脑钠肽的相关性 [J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(7): 739-741.
- Jian L G, Fan Q B, Ding T B, et al. Correlation between matrix metalloproteinases and brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure [J]. *Chin J Geriatrics*, 2017, 36(7): 739-741.

[责任编辑 刘东博]