

卡维地洛联合丹参酮 II A 磺酸钠对慢性心力衰竭患者心室重构及能量代谢的影响

崔振川 周松 狄宁宁 孙云静 崔江漫

〔摘要〕 **目的** 探讨卡维地洛联合丹参酮 II A 磺酸钠对慢性心力衰竭 (CHF) 患者心室重构及能量代谢的影响。**方法** 将 226 例 CHF 患者随机分为对照组 114 例和观察组 112 例,两组患者均接受常规抗心力衰竭药物和卡维地洛治疗,观察组患者在此基础上加用丹参酮 II A 磺酸钠,治疗 8 周后,比较两组患者的心功能[左心室舒张末期内径 (LVEDd)、左心室收缩末期内径 (LVESd)、左心室射血分数 (LVEF)]、心室重构指标[左心室壁厚厚度 (LVPWT)、左心室内径缩短率 (LVFS)、室间隔收缩末期厚度 (IVSS)、左心室质量指数 (LVMI)]、能量代谢指标[左心室收缩末周向室壁应力 (cESS)、心肌能量消耗 (MEE)]、心肌酶谱[肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH)]及血流动力学指标[心脏指数 (CI)、每搏输出量 (SV)、肺毛细血管楔压 (PCWP)]。**结果** 治疗后两组患者 LVEDd、LVESd、LVPWT、IVSS、LVMI、cESS、MEE、CK、CK-MB、LDH、CI、SV 及 PCWP 均低于同组治疗前,LVEF 和 LVFS 均高于同组治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后观察组患者 LVEDd、LVESd、LVPWT、IVSS、LVMI、cESS、MEE、CK、CK-MB、LDH、CI、SV 及 PCWP 均低于对照组,LVEF 和 LVFS 均高于对照组 ($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 卡维地洛联合丹参酮 II A 磺酸钠治疗可改善 CHF 患者的心肌酶谱和血流动力学,抑制心室重构和能量代谢进程,从而改善其心功能。

〔关键词〕 卡维地洛; 丹参酮 II A 磺酸钠; 慢性心力衰竭; 心室重构; 能量代谢

Effect of carvedilol combined with Tanshinone II A sulfonate sodium on ventricular remodeling and energy metabolism in patients with chronic heart failure Cui Zhenchuan, Zhou Song, Di Ningning, Sun Yunjing, Cui Jiangman. Department of Cardiology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

〔Abstract〕 **Objective** To observe the effect of carvedilol combined with Tanshinone II A sulfonate sodium on ventricular remodeling and energy metabolism in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 226 patients with CHF were randomly divided into control group (114 cases) and observation group (112 cases). Patients in the two groups received conventional anti-heart failure drugs and carvedilol. Patients in observation group were added sodium tanshinone II A sulfonate on basis of above treatment. After 8 weeks of treatment, cardiac function [left ventricular end-diastolic dimension (LVEDd), left ventricular end-systolic dimension (LVESd), left ventricular ejection fraction (LVEF)], ventricular remodeling indexes [left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular fraction shortening (LVFS), inter-ventricular septal end-systolic thickness (IVSS), left ventricular mass index (LVMI)], energy metabolism indexes [circumferential end-systolic wall stress (cESS), myocardial energy expenditure (MEE)], myocardial enzyme profile [creatinine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH)] and hemorheology indexes [pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac index (CI), stroke volume (SV)] were compared between the two groups. **Results** LVEDd, LVESd, LVPWT, IVSS, LVMI, cESS, MEE, CK, CK-MB, LDH, CI, SV and PCWPC after treatment were all significantly lower than those before treatment in the two groups, while LVEF and LVFS were significantly higher than those before treatment in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEDd, LVESd, LVPWT, IVSS, LVMI, cESS, MEE, CK, CK-MB, LDH, CI, SV and PCWPC in observation group were all significantly lower than those in control group, while LVEF and LVFS were significantly higher than those in control group ($P < 0.001$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Carvedilol combined with Tanshinone II A sulfonate sodium can improve myocardial enzyme profile and hemorheology, suppress ventricular remodeling and energy metabolism, so as to improve cardiac function in patients with CHF.

〔Key words〕 Carvedilol; Tanshinone II A sulfonate sodium; Chronic heart failure; Ventricular remodeling; Energy metabolism

慢性心力衰竭(CHF)是多种心血管疾病的终末病症之一,其病因复杂,5 年死亡率较高^[1]。根据美国心脏病协会(AHA)心力衰竭管理指南(2013)^[2]和欧洲心脏病学会(ESC)心力衰竭指南(2016)^[3]推荐,血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂是目前治疗 CHF 的 I 类证据、A 级推荐药物。2014 年中华医学会心血管病分会颁布的《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4]中突出了中药的作用,同时强调加强对中药长期疗效的研究,为中药在临床的大力推广提供更可靠的实验依据。丹参酮 II A 磺酸钠是国内唯一以丹参脂溶性有效成份制备的单体化学药物制剂,具有抗心肌缺血、抗心律失常、抗血栓及保护血脑屏障的作用,在临床上主要用于治疗缺血性心脏病、缺血性脑卒中、肺源性心脏病等^[5]。根据 2015 年《丹参酮 II A 磺酸钠注射液临床应用专家建议》^[6]的推荐,丹参酮 II A 磺酸钠对于慢性心力衰竭也有一定的改善作用。我们从心室重构和能量代谢方面分析 β 受体阻滞剂卡维地洛联合丹参酮 II A 磺酸钠治疗 CHF 患者的临床疗效,旨在为指导临床用药提供理论依据。

对象与方法

1. 对象:2015 年 5 月~2018 年 10 月于我科就诊的 CHF 患者 226 例,所有患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2014)》^[4]的诊断标准,其中男 130 例,女 96 例,年龄 23~78 岁,平均年龄(65.72 \pm 13.45)岁;纽约心脏协会(NYHA)心功能 II 级 54 例,III 级 121 例,IV 级 51 例。纳入标准:(1)CHF 的病因为缺血性心脏病、扩张性心肌病、高血压性心脏病、风湿性心脏病;(2)病情稳定,病史超过 3 个月。排除标准:(1)入院前发生 II 度以上房室传导阻滞、心肌梗死机械性并发症、心脏瓣膜病、严重肝肾功能衰竭;(2)合并研究药物的禁忌证、对研究药物过敏或不能耐受。将患者随机分为观察组 112 例和对照组 114 例,两组患者性别构成比、年龄、BMI、NYHA 心功能分级及病因构成比比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,两组一般资料见表 1。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方案:两组患者均接受常规抗心力衰竭药物治疗(包括卧床、吸氧、应用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体阻滞剂及血管扩张剂),均遵医嘱口服卡维地洛,起始剂量为每次 3.125 mg,每日两次,若可耐受,根据病情可增至每次 6.25 mg,每日两次。观察组在此基础上每日静脉滴注丹参酮 II A 磺酸钠注射液 40~80 mg,连续治疗 8 周后评价疗效,若患者提前带药出院,需定期随访。

(2)心功能、心室重构及能量代谢指标检测:采用 AplioXU-770 型心脏彩色多普勒超声(日本东芝)检查两组患者治疗前和治疗 8 周后左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室收缩末期内径(LVESd)、左心室射血分数(LVEF)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室内径缩短率(LVFS)、室间隔收缩末期厚度(IVSS)。以上参数至少测量 3 次,取平均值。根据上述指标计算左心室质量指数(LVMI)、左心室收缩末周向室壁应力(cESS)和心肌能量消耗(MEE)。心功能指标包括 LVEDd、LVESd 及 LVEF;心室重构指标包括 LVPWT、LVFS、IVSS 及 LVMI;能量代谢指标包括 cESS 和 MEE。

(3)心肌酶水平检测:分别于治疗前和治疗 8 周后采集两组患者的静脉血 5 ml,置于含有抗凝剂的真空采血管中,静置 30 min 后,离心取上清液,送至我院检验科集中进行检测。采用荧光免疫分析法定量检测肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH)水平,试剂盒购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。

(4)血流动力学指标检测:分别于治疗前和治疗 8 周后采用 Swan-Ganz 漂浮导管检测两组患者肺毛细血管楔压(PCWP)和心输出量(CO)。心脏指数[CI, L \cdot min⁻¹ \cdot (m²)⁻¹]=CO(L/min)/体表面积(m²)。每搏输出量(SV, L)=CO(L/min)/心率(次/min)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	NYHA 心功能分级[例, (%)]			病因[例, (%)]			
					II 级	III 级	IV 级	缺血性 心脏病	扩张性 心肌病	高血压性 心脏病	风湿性 心脏病
对照组	114	70/44	66.98 \pm 14.12	23.07 \pm 1.35	30(26.32)	62(54.39)	22(19.30)	39(34.21)	48(42.11)	21(18.42)	6(5.26)
观察组	112	60/52	65.14 \pm 13.53	23.35 \pm 1.57	24(21.43)	59(52.68)	29(25.89)	45(40.18)	41(36.61)	19(16.96)	7(6.25)
χ^2/t 值		1.418	1.000	1.438		1.684			1.138		
P 值		0.234	0.318	0.152		0.431			0.768		

结 果

1. 两组患者治疗前后心功能、心室重构及能量代谢指标比较:治疗前两组患者心功能、心室重构及能量代谢指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者 LVEDd、LVESd、LVPWT、IVSS、LVMI、cESS 及 MEE 低于同组治疗前, LVEF 和 LVFS 高于同组治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组患者 LVEDd、LVESd、LVPWT、IVSS、LVMI、cESS 及 MEE 低于对照组, LVEF 和 LVFS 均高于对照组($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。见表 2。

2. 两组患者治疗前后心肌酶水平比较:治疗前两组患者 CK、CK-MB 及 LDH 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者 CK、CK-MB 及 LDH 低于同组治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组患者 CK、CK-MB 及 LDH 低于对照组($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心肌酶水平比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

	组别	例数	CK	CK-MB	LDH
对照组	治疗前	114	198.75 ± 30.47	52.76 ± 11.24	309.85 ± 79.46
	治疗后	114	165.73 ± 25.46 ^a	43.75 ± 10.08 ^a	265.72 ± 56.48 ^a
观察组	治疗前	112	206.76 ± 34.59	54.31 ± 9.83	323.64 ± 91.73
	治疗后	112	142.38 ± 25.97 ^{ab}	41.24 ± 8.76 ^{ac}	227.89 ± 48.60 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.001$,^c $P < 0.05$

3. 两组患者治疗前后血流动力学指标比较:治疗前两组患者 CI、SV 及 PCWP 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者 CI、SV、PCWP 均低于同组治疗前($P < 0.05$);治疗后观察组患者 SV 和 PCWP 均低于对照组($P < 0.001$),而治疗后两组患者 CI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

讨 论

心力衰竭是众多心血管疾病的终末期表现,病因复杂,尤其是进入本世纪以来,社会老龄化进程加快,环境问题日益严重,冠心病和高血压的发病率一直居

表 4 两组患者治疗前后血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	CI [L·min ⁻¹ ·(m ²) ⁻¹]	SV (ml)	PCWP (mmHg)
对照组	治疗前	114	2.65 ± 0.46	50.86 ± 5.47	22.10 ± 3.78
	治疗后	114	2.78 ± 0.45 ^a	58.97 ± 6.07 ^a	18.56 ± 2.97 ^a
观察组	治疗前	112	2.68 ± 0.53	51.14 ± 6.11	22.67 ± 3.15
	治疗后	112	2.85 ± 0.42 ^a	62.33 ± 5.83 ^{ab}	17.05 ± 2.73 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.001$

高不下,逐渐成为 CHF 最主要的两大诱因。2013 年,韩雨夏等^[5]对 1 236 例 CHF 患者进行流行病学调查,结果显示,冠心病和高血压是 CHF 住院患者病因的前两位,应引起高度重视。本研究纳入的 119 例 CHF 患者的病因包括缺血性心脏病、扩张性心肌病、高血压性心脏病及风湿性心脏病。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4]在借鉴欧美指南精华的基础上增加了中药的应用,这也是最具有中国特色和优势的部分,而且在经历了漫长的临床实践和经验积累过程后,中医药在治疗 CHF 方面逐渐从经验医学转向了循证医学。

丹参是我国最著名的活血化瘀类中药之一,以丹参酮 II A 为主要活性成分,体外研究^[6]和动物实验^[7]均证实,丹参酮 II A 具有抗血小板聚集、抗氧化应激损伤、降低血液黏度、改善微循环等作用,早在上个世纪就由日本学者提纯分离,但由于水溶性差,生物利用度低,限制了其在临床上应用。直至上个世纪八十年代,由钱明堃学者通过磺化反应半合成了丹参酮 II A 磺酸钠,大大增强了其水溶性,从而极大实现了丹参的药理活性^[8]。目前众多研究已证实在单纯西药的基础上联合使用丹参酮 II A 磺酸钠可明显改善心力衰竭患者的症状。如马琳璐等^[9]、姜明等^[10]、郑朝阳等^[11]分别通过联合基础治疗和丹参酮 II A 磺酸钠 40 mg/d、60 mg/d 或 80 mg/d 对心力衰竭患者进行治疗,与基础治疗组患者比较,观察组患者 N 末端 B 型钠尿肽前体和一氧化氮水平也明显降低,证实其可改善心力衰竭患者的心功能。根据 2015 年《丹参酮 II A 磺酸钠注射液

表 2 两组患者治疗前后心功能、心室重构及能量代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	LVEDd (mm)	LVESd (mm)	LVEF(%)	LVPWT(mm)	LVFS(%)
对照组	治疗前	114	57.65 ± 5.82	46.26 ± 5.47	0.41 ± 0.05	11.95 ± 1.02	17.38 ± 2.24
	治疗后	114	52.15 ± 6.03 ^a	42.41 ± 5.51 ^a	0.47 ± 0.06 ^a	10.36 ± 0.98 ^a	19.76 ± 2.53 ^a
观察组	治疗前	112	58.34 ± 6.75	46.85 ± 6.31	0.40 ± 0.05	12.13 ± 1.21	16.94 ± 2.61
	治疗后	112	47.23 ± 5.49 ^{ab}	38.59 ± 4.68 ^{ab}	0.52 ± 0.05 ^{ab}	9.54 ± 0.82 ^{ab}	22.52 ± 3.04 ^{ab}

组别		例数	IVSS(mm)	LVMI(g/m ²)	cESS(kdyne/cm ²)	MEE(kcal/min)
对照组	治疗前	114	12.89 ± 0.88	147.81 ± 25.36	160.87 ± 28.35	117.65 ± 14.39
	治疗后	114	11.97 ± 0.86 ^a	133.85 ± 20.53 ^a	144.58 ± 21.63 ^a	101.28 ± 11.45 ^a
观察组	治疗前	112	13.01 ± 0.95	150.49 ± 28.12	167.42 ± 33.17	115.90 ± 16.86
	治疗后	112	11.35 ± 0.79 ^{ab}	126.61 ± 19.48 ^{ac}	128.75 ± 18.93 ^{ab}	92.67 ± 9.83 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.001$,^c $P < 0.05$

临床应用专家建议》^[12], 丹参酮 II A 磺酸钠注射液在心力衰竭治疗中作为Ⅲ级推荐用药。

卡维地洛属于第 3 代非选择性 β 受体阻滞剂, 患者不良反应少, 耐受性良好, 已逐渐成为 CHF 患者中 β 受体阻滞剂的临床首选。本研究结果显示, 观察组患者治疗 8 周后, 其心功能指标 (LVEDd、LVESd、LVEF)、心室重构指标 (LVPET、LVFS、IVSS、LVMI)、能量代谢指标 (cESS、MEE)、心肌酶谱 (CK、CK-MB、LDH) 及血流动力学指标 (SV、PCWP) 均较治疗前明显改善, 且改善效果优于对照组。CHF 是一类进展性临床综合征, 涉及多方面的病理因素, 如心室重构、血流动力学改变、能量代谢异常等。其中心室重构是 CHF 发生和发展的核心基础, 众多病理基础研究已证实, 高血压、冠心病等原发性疾病均是因引起冠状动脉微血管重构而最终导致心力衰竭的发生^[13]。伴随心脏结构和大小的改变, 心功能也随之受到影响, 心肌细胞内线粒体数量和功能改变导致脂肪酸代谢功能减弱, 葡萄糖供能增加, 从而使大量乳酸在心肌细胞内堆积, 心肌能量代谢途径的改变反过来又进一步加剧心室重构。本研究中, 对照组和观察组患者心功能、心室重构和能量代谢指标均较治疗前明显改善, 表明 β 受体阻滞剂可通过减少脂肪酸利用、增加葡萄糖分解来降低 CHF 患者心肌耗氧量。但观察组患者改善作用更明显, 表明加入丹参酮 II A 磺酸钠后更有利于心功能恢复。从中医理论分析, “气”乃生命之本, 类似于现代生物学理论的“能量”, 丹参具有补气活血的功效, 因此更有利于改善心肌能量代谢。除此以外, 心肌酶谱和血流动力学的改变也间接证实丹参酮 II A 磺酸钠对 CHF 患者心功能的有利影响。

CHF 病因复杂、病程较长, 心室重构和能量代谢异常贯穿整个疾病进展过程, 在 CHF 病程的不同阶段、不同发作时期又可出现不同的临床症状。本研究

从心功能、心室重构、能量代谢、心肌酶谱、血流动力学多重角度证实了丹参酮 II A 磺酸钠联合卡维地洛对 CHF 患者有改善作用, 为临床个体化治疗提供了可靠的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] 邱伯雍, 王永霞. 慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(6): 619-621.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. JACC, 2013, 62(16): e147-e239.
- [3] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [4] 中华医学会心血管病分会, 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.
- [5] 韩雨夏, 王凤荣. 慢性心力衰竭患者 1236 例临床流行病学分析 [J]. 河南中医, 2013, 33(4): 532-533.
- [6] 苏梅, 秦引林, 姜雅静, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠体内外促血管新生作用的研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 934-940.
- [7] 刘志平, 罗力, 李粉英, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对大鼠油酸致急性肺损伤纤维化的干预效应 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 367-370.
- [8] 白凤鸣. 丹参酮 II A 磺酸钠临床应用进展 [J]. 中国药房, 2012, 23(31): 2971-2973.
- [9] 马琳璐, 赵明娟, 唐荣欣, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗急性冠脉综合征疗效和安全性的系统评价与 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(5): 521-527.
- [10] 姜明, 乔锐. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合贝那普利治疗冠心病心力衰竭的临床疗效及其对心功能、血液流变学的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 26(10): 96-99.
- [11] 郑朝阳, 赖仁奎, 潘光明, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液治疗心力衰竭的系统评价 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(18): 111-115.
- [12] 丹参酮 II A 磺酸钠注射液规范治疗专家组. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液临床应用专家建议 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12): 1261-1264.
- [13] 倪晶宇, 李澜, 李敏, 等. 慢性心力衰竭与能量代谢重构关系的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(5): 474-477.

(收稿日期: 2019-05-16)

(本文编辑: 周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》2020 年重点内容安排

- 第一期 血栓与止血
- 第二期 肺部肿瘤的诊治进展
- 第三期 肿瘤相关性肾病
- 第四期 药物相关性消化系统损害或疾病
- 第五期 骨质疏松症的诊治进展
- 第六期 乙型肝炎的规范诊治和管理

- 第七期 脑小血管病的诊治进展
- 第八期 心力衰竭的诊治进展
- 第九期 肥胖及其慢性并发症的防治
- 第十期 肺部肉芽肿性疾病
- 第十一期 疑难肝病的诊治进展
- 第十二期 心房颤动的诊治进展