

瑞舒伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床观察

赵明昕^{1*}, 于霞¹, 张晓非², 李旭阳^{3#} (1. 辽宁中医药大学附属第二医院药品管理处, 沈阳 110034; 2. 辽宁成大生物股份有限公司, 沈阳 110026; 3. 辽宁中医药大学附属第二医院心内科, 沈阳 110034)

中图分类号 R541.6⁺ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1098-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.25

摘要 目的:探讨瑞舒伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床疗效、安全性及对患者心功能、炎症水平、氧化应激损伤的影响。方法:将2014年8月—2016年4月我院收治的90例慢性心力衰竭患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。对照组患者采用强心、利尿、扩血管等常规抗心力衰竭治疗,同时餐后0.5 h内口服芪参益气滴丸0.5 g, tid; 观察组患者在对照组基础上睡前口服瑞舒伐他汀钙片20 mg, qd。比较两组患者治疗前后心功能、血清炎症因子、脑钠肽(BNP)、氧化应激水平,并观察两组患者临床疗效及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、BNP、超氧化物歧化酶(SOD)、血清髓过氧化物酶(MPO)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者LVEF显著升高, LVEDD、LVESD、TNF- α 、IL-6、BNP显著降低,且观察组患者上述指标显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者MPO、MMP-9水平显著降低, SOD水平显著升高,且显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但对照组患者SOD、MPO、MMP-9水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者治疗的临床有效率为97.8%,显著高于对照组的82.2%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:瑞舒伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭疗效显著,能有效降低患者炎症水平,减轻氧化应激损伤,延缓心室重构进程,改善心功能,且安全性较好。**关键词** 瑞舒伐他汀;芪参益气滴丸;慢性心力衰竭;心功能;炎症因子;氧化应激

Clinical Observation of Rosuvastatin Calcium Tablets Combined with Qishen Yiqi Dripping Pills in the Treatment of Chronic Heart Failure

ZHAO Mingxin¹, YU Xia¹, ZHANG Xiaofei², LI Xuyang³ (1. Dept. of Drug Administration, the Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China; 2. Liaoning Chengda Biotechnology Co. Ltd., Shenyang 110026, China; 3. Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate clinical efficacy and safety of Rosuvastatin calcium tablets combined with Qishen yiqi dripping pills in the treatment of chronic heart failure (CHF) and its effects on inflammatory level, oxidative stress injury and cardiac function of patients. **METHODS:** Ninety CHF patients in our hospital during Aug. 2014-Apr. 2016 were divided into observation group and control group according to random number table, with 45 cases in each group. Control group received routine anti-heart failure treatment as cardiac, diuretic, dilating vessel, and Qishen yiqi dripping pills orally 0.5 g, half an hour after meal, tid; observation group was additionally given Rosuvastatin calcium tablet orally 20 mg, at bedtime, qd, on the basis of control group. Cardiac function, serum inflammatory factor, BNP and oxidative stress levels were compared between 2 groups before and after treatment. Clinical efficacies and the occurrence of ADR were observed in 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in LVEF, LVESD, LVEDD, TNF- α , IL-6, BNP, SOD, MPO and MMP-9 levels between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, LVEF of 2 groups were increased significantly, while LVEDD, LVESD, TNF- α and IL-6, BNP levels were decreased significantly; the above indexes of observation group was significantly better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). MPO and MMP-9 of observation group were significantly decreased, while SOD level was significantly increased and better than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical significance in SOD and MPO, MMP-9 levels of control group before and after treatment ($P>0.05$). The clinical response rate of observation group was 97.8%, which was significantly higher than 82.2% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Rosuvastatin calcium tablets combined with Qishen yiqi dripping pills show significant therapeutic efficacy for CHF, can effectively reduce inflammatory level,

* 副主任药师。研究方向:中西药不良反应。电话:024-86803258。
E-mail:2927288894@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:慢性心力衰竭的中药治疗。电话:024-68105501。E-mail:zmy1981@163.com

relieve oxidant stress injury, delay the process of ventricular remodeling, and improve cardiac function with good safety.

KEYWORDS Rosuvastatin; Qishen yiqi dripping pills; Chronic heart failure; Cardiac function; Inflammatory factor; Oxidative stress

慢性心力衰竭是由于心肌梗死、血流动力学负荷过重、心肌病、炎症等初始心肌损伤引起的心肌结构和功能变化,最终导致心室泵血和充盈功能低下,常伴有神经内分泌细胞因子的过度激活,是各类型心血管疾病发展的最严重阶段^[1-2]。随着人口老龄化趋势加剧,慢性心力衰竭的发病率逐年增加,其70~80岁的高龄人群发病率高达10%~20%,1年内的病死率约为11.3%,3年的病死率高达29.2%^[3-4]。瑞舒伐他汀不仅可有效降低慢性心力衰竭合并阵发性房颤患者的血脂水平,而且可抑制心室重构,降低患者炎症水平,减少阵发性心房颤动的发作^[5]。有报道认为,常规抗心力衰竭治疗基础上加用芪参益气滴丸能有效降低患者的住院率和病死率,改善心功能,同时无明显的不良反应和肝肾损伤^[6]。鉴于此,本研究通过探讨瑞舒伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的临床效果,旨在为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合2012年欧洲心脏病学会(ESC)

公布的急性和慢性心力衰竭诊治指南中慢性心力衰竭诊断标准^[7]者;(2)心功能分级(NYNA)为Ⅱ~Ⅳ级;(3)左心室射血分数(LVEF)≤45%;(4)既往曾接受利尿剂、洋地黄、β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等常规抗心力衰竭药物治疗;(5)病史超过3个月,且近3个月血流动力学稳定。

排除标准:(1)合并房颤、房扑、室速、Ⅲ度房室传导阻滞等严重心律失常者;(2)肝肾功能严重损害、胃肠道活动性出血者;(3)急性心肌梗死、心源性休克者;(4)严重感染性疾病、电解质紊乱者;(5)合并良恶性肿瘤、精神障碍者;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)存在瑞舒伐他汀钙片或芪参益气滴丸应用禁忌证者。

1.2 研究对象

选取2014年8月—2016年4月在我院接受治疗的慢性心力衰竭患者90例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	性别(男/女),例	病程,年	心功能分级,例			原发疾病,例			合并症,例			吸烟史,例	饮酒史,例
					Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	高血压性心脏病	冠心病	风湿性心脏病	高血脂	高血压	糖尿病		
观察组	45	65.23±10.64	20/25	7.05±4.23	13	20	12	13	28	4	13	18	12	11	10
对照组	45	64.07±11.36	22/23	6.57±3.37	16	18	11	14	25	6	15	22	9	15	12
$t\chi^2$		0.50	0.28	0.60		0.46		0.61		0.21	0.72	0.56	0.87	0.24	
P		0.62	0.67	0.55		0.80		0.74		0.65	0.40	0.46	0.35	0.62	

1.3 治疗方法

对照组患者采用强心、利尿、扩血管等常规抗心力衰竭治疗,包括利尿剂、ACEI、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、洋地黄制剂、血管扩张药(硝酸酯类)、β受体阻滞剂等药物,同时餐后0.5 h内给予芪参益气滴丸(天士力制药集团股份有限公司,批准文号:国药准字Z20030139,规格:0.5 g)0.5 g,po,tid;观察组患者在对照组基础上每日睡前给予瑞舒伐他汀钙片(英国Astrazeneca UK Limited,注册证号:H20160612,规格:20 mg)20 mg,po,qd。两组患者均治疗3个月。

1.4 观察指标

(1)比较两组患者治疗前后心功能指标,包括LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)。(2)测定两组患者治疗前后血清炎症因子[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)]水平及血浆脑钠肽(BNP)含量。(3)测定两组患者治疗前后血清氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、血清髓过氧化物酶(MPO)]、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平。(4)观察两组患者临床疗效。疗效评价标准^[8]——显效:治疗后心功能改善≥2级;有效:治疗后心功能分级≥1级~<2级;无效:心功能无改善或者恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(5)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能比较

治疗前,两组患者LVEF、LVEDD和LVESD水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者LVEF明显升高,LVEDD、LVESD明显降低,且观察组患者上述指标改善明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子及BNP水平比较

治疗前,两组患者血清TNF-α、IL-6和BNP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述指标水平明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.3 两组患者治疗前后氧化应激及MMP-9水平比较

治疗前,两组患者血清SOD、MPO和MMP-9水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者血清SOD、MPO、MMP-9水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者血清SOD水平明显升高,MPO、MMP-9水平明显降低,观察组上述指标改善明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者临床疗效比较

表2 两组患者治疗前后心功能比较($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of cardiac function between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF, %		LVEDD, mm		LVESD, mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	35.06 ± 5.57	44.55 ± 5.35*	64.24 ± 5.52	48.37 ± 5.26*	51.72 ± 5.95	39.52 ± 5.53*
对照组	45	34.07 ± 5.63	39.76 ± 4.64*	63.36 ± 4.76	56.52 ± 5.63*	52.32 ± 5.34	45.60 ± 4.95*
t		0.84	4.54	0.81	7.10	0.50	5.50
P		0.40	<0.05	0.42	<0.05	0.62	<0.05

注:与治疗前比较, *P<0.05

Note: vs. before treatment, *P<0.05

表3 两组患者治疗前后血清炎症因子及BNP水平比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of serum inflammatory factor and BNP levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α , pg/mL		IL-6, ng/L		BNP, ng/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	33.65 ± 4.55	15.82 ± 5.23*	213.68 ± 24.52	138.76 ± 25.75*	283.85 ± 24.97	90.76 ± 20.73*
对照组	45	34.46 ± 5.64	21.83 ± 5.37*	215.85 ± 26.86	167.86 ± 30.53*	285.93 ± 23.12	165.73 ± 23.65*
t		0.75	5.38	0.34	4.89	0.41	16.00
P		0.46	<0.05	0.69	<0.05	0.68	<0.05

注:与治疗前比较, *P<0.05

Note: vs. before treatment, *P<0.05

表4 两组患者治疗前后氧化应激及MMP-9水平比较($\bar{x} \pm s$)Tab 4 Comparison of oxidative stress and MMP-9 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD, U/mL		MPO, mg/L		MMP-9, ng/mL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	63.65 ± 8.45	123.53 ± 9.86*	553.68 ± 24.74	462.70 ± 25.39*	123.62 ± 14.53	67.83 ± 12.96*
对照组	45	65.83 ± 7.23	69.06 ± 7.57	556.83 ± 26.76	540.45 ± 26.57	125.86 ± 11.75	121.64 ± 13.57
t		1.31	29.40	0.58	14.19	0.80	19.24
P		0.19	<0.05	0.56	<0.05	0.42	<0.05

注:与治疗前比较, *P<0.05

Note: vs. before treatment, *P<0.05

观察组患者临床总有效率为97.8%,显著高于对照组的82.2%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

表5 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 5 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	45	14	30	1	97.8*
对照组	45	10	27	8	82.2

注:与对照组比较, *P<0.05

Note: vs. control group, *P<0.05

2.5 不良反应

两组患者治疗过程中出现的不良反应给予对症处理后均自行恢复正常,对照组有1例患者出现便秘,2例出现头晕,不良反应发生率为6.7%(3/45);观察组有1例患者出现恶心,1例出现全身乏力,1例出现便秘,2例出现口干,不良反应发生率为11.1%(5/45)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.55, P=0.46$)。

3 讨论

慢性心力衰竭发病机制复杂,心室重构是其病情进展的基本机制,持久的病理学改变,包括心肌细胞的肥大及凋亡、心肌细胞表型改变、心肌细胞基质的过度沉积、心脏几何形态的改变等最终均可导致失代偿性心力衰竭^[8-9]。交感神经系统、肾素血管紧张素系统、基质金

属蛋白酶系统、炎症因子和氧化应激等均通过不同的机制影响心室重构的过程^[10]。

瑞舒伐他汀作为一种新型他汀类降脂药物,可竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶(HMG-CoA)还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,抑制胆固醇的合成,发挥其降脂作用。陈涛等^[11]研究发现,瑞舒伐他汀可显著改善高脂血症合并高血压患者的高血压和高血脂状态,疗效优于阿托伐他汀钙,同时对内皮损伤有保护作用,且使用过程中安全性好。芪参益气滴丸是由黄芪、三七、丹参和降香等组成的新型中药制剂,具有活血止痛、益气通络的功效。其中,黄芪可有效增强心肌收缩力,抑制炎症因子分泌,清除氧自由基,扩张心肌及平滑肌血管,增强LVEF;三七具有降低外周血管阻力、增加冠脉血流量、抗血栓、抗凝等效果,可显著减轻心脏后负荷,降低心肌耗氧量;丹参中有效成分丹参酮,可显著抑制血小板聚集,改善血液黏稠度,降低炎症因子水平,保护血管内皮细胞,发挥改善微循环的作用;降香作为传统中药,具有抗血小板聚集、抗炎、抗过敏、抗氧化的功效,已广泛应用于心脑血管疾病^[12-13]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后LVEF明显高于对照组,LVEDD、LVESD明显低于对照组,治疗后血清TNF- α 、IL-6、BNP水平明显低于对照组,这可能是由

右美托咪定联合瑞芬太尼对结肠癌患者术后认知功能及血流动力学的影响

屈惠*, 杨怡, 吉恩秀, 魏堰琴(四川省人民医院城东病区麻醉科, 成都 610110)

中图分类号 R614.2;R735.3*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1101-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.26

摘要 目的:探讨右美托咪定联合瑞芬太尼对结肠癌患者术后认知功能和血流动力学的影响及安全性。方法:选取我院2013年6月—2016年4月拟行结肠癌术患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予注射用盐酸瑞芬太尼2~4 μg/kg麻醉诱导,维持剂量为0.5~2 μg·kg/min;观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液0.5 μg/kg+瑞芬太尼2~4 μg/kg麻醉诱导,维持剂量为盐酸右美托咪定注射液0.4 μg·kg/h+注射用盐酸瑞芬太尼0.5~2 μg·kg/min。观察两组患者术后1、2、3 d的简易智力状态检查量表(MMSE)评分及认知功能障碍(POCD)发生率,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者术后1、2、3 d POCD发生率分别为16.0%、4.0%、6.0%,显著低于对照组的36.0%、12.0%、10.0%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后1、3 d MMSE评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后2 d,观察组患者MMSE评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后1、2、3 d的血流动力学指标及血压增高、肌颤、恶心呕吐等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义

于瑞舒伐他汀钙片和芪参益气滴丸可从不同机制抑制心力衰竭患者炎症反应,延缓心室重构进程,改善心功能,两种药物可能存在协同作用。SOD可有效清除慢性心力衰竭患者体内氧自由基,减轻氧化应激损伤,其血清水平能反应心肌细胞抗脂质过氧化的能力。MPO是内皮细胞在氧化应激的条件下产生的,其可促进炎症反应和氧化应激损伤而加速心室重构,MMP-9可加速心肌细胞外基质的降解,参与心肌血管的再生和炎症反应,加速心室重构的进程。本研究结果还显示,观察组患者治疗后血清MPO、MMP-9水平明显低于对照组,血清SOD水平明显高于对照组,这主要由于瑞舒伐他汀钙片和芪参益气滴丸均有抗氧化的效应,两药联用能明显抑制慢性心力衰竭患者氧化应激损伤,从而延缓心室重构进程。

综上所述,瑞舒伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭疗效显著,能有效降低患者炎症水平,减轻氧化应激损伤,延缓心室重构进程,改善心功能,且安全性较好。然而本研究样本量较小,且两组患者治疗时间较短,故仍需大样本、高质量的随机对照研究加以验证。

参考文献

- [1] Hummel A, Empe K, Dorr M, *et al.* De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(17):298-310.
- [2] 严晓伟,许顶立,黄峻. 中国慢性心力衰竭患者应用贝那普利的有效性和安全性荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(37):2907-2913.
- [3] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care

Medicine (ESICM)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(10):933-989.

- [4] Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, *et al.* Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry[J]. *Circ J*, 2008, 72(12):2015-2020.
- [5] 刘冬冬,马凌,张卫泽,等. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动的疗效观察[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(4):407-410.
- [6] 张晓颖,魏万林,束长城,等. 芪参益气滴丸对肾性高血压大鼠心肌钙调节蛋白激酶II的影响[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(6):469-473.
- [7] 张澍,王伟. 2012 ESC急性和慢性心力衰竭诊断与治疗指南解读[J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16(5):379-381.
- [8] 褚松筠,彭芬,赵静,等. 慢性心力衰竭患者性别差异对预后的影响因素研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014(10):1028-1031.
- [9] Kaldara E, Sanoudou D, Adamopoulos S, *et al.* Outpatient management of chronic heart failure[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1):17-41.
- [10] Schwartz PJ, La Rovere MT, De Ferrari GM, *et al.* Autonomic modulation for the management of patients with chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3):619-628.
- [11] 陈涛,倪美玲,朱立场. 瑞舒伐他汀钙与阿托伐他汀钙治疗高脂血症合并高血压的疗效比较[J]. *中国老年学杂志*, 2015(8):2017-2019.
- [12] 张新友. 芪参益气滴丸治疗糖尿病心脏病合并心功能不全的临床疗效观察[J]. *中国伤残医学*, 2016, 24(2):99-100.
- [13] 郑俊华,唐浩然,景丽英,等. 芪参益气滴丸联合阿托伐他汀对慢性心力衰竭患者心功能和BNP、TNF-α和IL-6的影响[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2014(16):2972-2975.

* 主治医师。研究方向:老年麻醉。电话:028-88424500。
E-mail:841193697@qq.com

(收稿日期:2016-06-23 修回日期:2016-11-09)
(编辑:黄欢)