

苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠治疗老年冠心病心力衰竭患者的临床随机对照研究

张孔雁 曹俊杰 王义围 王兆鹏 尹成淑 王 森

(承德医学院附属医院老年病科,承德,067000)

摘要 目的:探究苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠治疗老年冠心病心力衰竭及对心功能、预后的影响。方法:选取2014年8月至2016年12月承德医学院附属医院收治的老年冠心病心力衰竭患者96例,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组48例。对照组患者给予强心、扩血管及利尿等常规治疗,观察组在对照组的基础上给予苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠治疗,2组均连续治疗2周。统计2组临床疗效及中医症候疗效;检测并比较治疗前后2组心功能指标及血清APN、NT-proBNP水平的变化。结果:与对照组比较,观察组临床疗效及中医症候疗效显效率均显著升高($P < 0.05$),无效率显著降低($P < 0.01$),且观察组临床疗效及中医症候疗效总有效率分为高达95.83%及93.75%,均显著高于对照组的66.67%及68.75% ($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后观察组LVEDd及LVESd均显著降低,LVEF显著升高,且2组间差异有统计学意义($P < 0.01$);与治疗前比较,治疗后观察组血清APN及NT-proBNP水平显著降低,且显著低于对照组($P < 0.01$)。结论:在常规治疗的基础上以苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠治疗老年冠心病心力衰竭可明显提高治疗效果,改善患者临床症状及心功能。

关键词 冠心病;心力衰竭;苦碟子注射液;磷酸肌酸钠;心功能;疗效

A Randomized Controlled Trial of Kudiezi Injection Combined with Creatine Phosphate Sodium in the Treatment of Senile Patients with Coronary Heart Disease and Heart Failure

Zhang Kongyan, Cao Junjie, Wang Yiwei, Wang Zhaopeng, Yin Chengshu, Wang Miao

(Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China)

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy of Kudiezi Injection combined with creatine phosphate sodium in the treatment of senile patients with coronary heart disease (CHD) and heart failure, and analyze the influence on the cardiac function and prognosis. **Methods:** A total of 96 senile patients with CHD and heart failure in Affiliated Hospital of Chengde Medical University from August 2014 to December 2016 were selected and divided into control group and treatment group, with 48 patients in each group. The control group was treated with the conventional therapy of cardiostimulant, vascular dilation and diuresis, on the basis of which treatment group was treated with Kudiezi Injection combined with creatine phosphate sodium. The patients in the 2 groups were treated continuously for 2 weeks. The clinical efficacy and Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome efficacy of 2 groups were counted; the changes of cardiac function indexes and the levels of serum APN, NT-proBNP in 2 groups before and after treatment were detected and compared. **Results:** Compared with control group, the marked effective rate of clinical efficacy and TCM syndrome efficacy in treatment group increased significantly ($P < 0.05$), and the inefficiency rate decreased significantly ($P < 0.01$), and the total effective rate of clinical efficacy and TCM syndrome efficacy in treatment group were 95.83% and 93.75%, which were higher than 66.67% and 68.75% in control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the LVEDd and LVESd of treatment group decreased significantly, which were lower than that of control group after treatment ($P < 0.01$); and the LVEF of treatment group increased significantly, which was higher than that of control group after treatment ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the levels of serum APN and NT-proBNP in treatment group decreased significantly, which were lower than that in control group after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Kudiezi Injection combined with creatine phosphate sodium on the basis of conventional therapy can obviously increase the therapeutic effect in senile patients with CHD and heart failure, and improve the patients' clinical symptoms and cardiac function.

Key Words Coronary heart disease; Heart failure; Kudiezi Injection; Creatine phosphate sodium; Cardiac function; Efficacy

中图分类号:R256.22 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.023

冠心病心力衰竭是冠心病发展的终末阶段,属于一种高发病,其致死率、死亡率及住院率均比较

高,预后较差^[1-2]。心肌能量代谢障碍是老年冠心病心力衰竭的主要病机,患者心肌三磷酸腺苷(ATP)产生利用不足,血磷酸肌酸(CP)水平显著降低,“CP/ATP”比值也随之降低,导致心肌细胞的能量失衡^[3]。目前临床上对于冠心病心力衰竭的治疗仍以药物为主,CP有助于ATP的再合成,ATP的水解为肌球蛋白收缩过程提供能量,进而有效改善患者心肌能量代谢^[4]。近年来,中医在冠心病心力衰竭的治疗方面也取得了一定的进展,研究^[5]证实,苦碟子注射液具有清热活血、祛瘀止痛的功效,可扩张患者冠脉血管,改善血流动力学及心功能。本研究以苦碟子注射液与磷酸肌酸钠联合治疗冠心病心力衰竭,疗效显著,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年8月至2016年12月承德医学院附属医院收治的老年冠心病心力衰竭患者96例,按照随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组48例。对照组中男28例,女20例;平均年龄(61.49 ± 9.81)岁;平均病程(5.31 ± 2.43)年;美国纽约心功能分级(NYHA)分级:Ⅱ级11例,Ⅲ级27例,Ⅳ级10例。观察组中男29例,女19例;平均年龄(62.56 ± 10.32)岁;平均病程(5.39 ± 2.16)年;NYHA分级:Ⅱ级13例,Ⅲ级23例,Ⅳ级12例。2组患者主要基线资料间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经取得本院医学伦理委员会批准[伦理审批号:计(2012)第10号]。

1.2 诊断标准 所有患者均经冠脉造影确诊并符合《慢性心力衰竭的临床评估和治疗原则》^[6]中的相关诊断标准。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准者;具有冠心病病史者;左心室增大,左心室收缩末期容量增大;左室射血分数(LVEF)小于50%;NYHA为Ⅱ~Ⅳ级;患者及家属均对本研究内容及目的知情同意。

1.4 排除标准 由肥厚性心肌病、风湿性心脏病等非冠心病引发的心力衰竭;伴有严重瓣膜性心脏病者;伴有严重心肌病及严重肝肾疾病者等。

1.5 脱落与剔除标准 依从性差者;中途需加用影响研究结果判断的药物者;治疗期间因各种原因而

终止治疗计划者。

1.6 治疗方法 对照组给予常规治疗,包括 β 受体阻滞剂、洋地黄、利尿剂及血管扩张剂等。观察组在其基础上给予苦碟子注射液及磷酸肌酸钠治疗,苦碟子注射液(通化华夏药业有限责任公司,国药准字Z20025450)5支/次,1次/d;注射用磷酸肌酸钠(吉林英联生物制药股份有限公司,国药准字H20045399),1支/次,1次/d。2组连续治疗2周为1个疗程,治疗2个疗程后进行疗效统计。

1.7 观察指标 1)比较2组临床疗效及中医证候疗效;2)测定并比较2组治疗前后左心功能参数(美国GE公司生产的Vivid型彩色多普勒超声仪),记录患者左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVEDs),计算LVEF;3)分别于治疗前后采集2组患者空腹静脉血,采用放射性免疫法检测2组血清脂联素(APN)及氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。

1.8 疗效判定标准 以NYHA分级及患者中医证候为评价标准,评估并比较2组临床疗效及中医证候疗效:显效:中医症状完全消失,证候积分减少70%~95%,NYHA分级改善Ⅱ级或以上;有效:中医症状有所缓解,证候积分减少30%,NYHA分级改善Ⅰ级;无效:中医症状未见缓解甚至有所加重,证候积分减少不足30%,NYHA分级未见改善,甚至恶化,总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ ^[7]。

1.9 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件对本研究所有数据进行分析,心功能指标及血清APN、NT-proBNP水平以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;临床疗效及中医证候疗效以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 与对照组比较,观察组临床疗效及中医证候疗效显效率均显著升高($P < 0.05$),无效率均显著降低($P < 0.01$),且观察组临床疗效及中医证候疗效总有效率分为高达95.83%及93.75%,均显著高于对照组的66.67%及68.75%($P < 0.01$)。见表1。

表1 2组临床疗效及中医证候疗效比较[例(%)]

组别	临床疗效				中医证候疗效			
	显效	有效	无效	总有效率	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=48$)	18(37.50)	14(29.17)	16(33.33)	32(66.67)	17(35.42)	16(33.33)	15(31.25)	33(68.75)
观察组($n=48$)	30(62.5)*	16(33.33)	2(4.17)**	46(95.83)**	28(58.33)*	17(35.42)	3(6.25)**	45(93.75)**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 治疗前后 2 组心功能指标比较 与治疗前比较,治疗后观察组 LVEDd 及 LVEDs 均显著降低,LVEF 显著升高,且 2 组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 治疗前后 2 组心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	LVEDd(mm)	LVEDs(mm)	LVEF(%)
对照组($n=48$)			
治疗前	65.98 $\pm$ 10.86	57.02 $\pm$ 11.01	35.17 $\pm$ 9.66
治疗后	63.12 $\pm$ 10.24	53.62 $\pm$ 10.24	38.31 $\pm$ 9.14
观察组($n=48$)			
治疗前	66.13 $\pm$ 11.02	56.83 $\pm$ 10.65	35.54 $\pm$ 9.81
治疗后	54.26 $\pm$ 9.87** $\Delta\Delta$	46.22 $\pm$ 9.71** $\Delta\Delta$	50.38 $\pm$ 9.06** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 治疗前后 2 组血清 APN 及 NT-proBNP 水平比较 与治疗前比较,治疗后观察组血清 APN 及 NT-proBNP 水平降低,且低于对照组上述指标水平($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 治疗前后 2 组血清 APN 及 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	APN/(mg/L)	NT-proBNP/(μ g/L)
对照组($n=48$)		
治疗前	66.14 $\pm$ 9.81	57.11 $\pm$ 9.33
治疗后	62.47 $\pm$ 9.74	53.39 $\pm$ 9.28
观察组($n=48$)		
治疗前	66.43 $\pm$ 10.02	57.04 $\pm$ 9.52
治疗后	51.35 $\pm$ 9.65** $\Delta\Delta$	46.71 $\pm$ 9.74** $\Delta\Delta$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

老年冠心病患者冠状动脉粥样硬化,管腔狭窄,心肌灌注不足,导致冠脉血流减少,不能够泵出足够的血液满足机体的代谢需要,组织、器官灌注不足引发机体体循环及肺循环血瘀而产生一系列临床症状。此外,老年冠心病心力衰竭患者心肌细胞缺血、缺氧最终导致心肌细胞功能障碍,产生心肌重塑、过度激活神经系统及内分泌系统,心肌收缩和舒张功能受损,最终发展为心力衰竭^[8-9]。心力衰竭也是临床上各种心脏疾病及心血管疾病的最终结局。

中医中并未见有“心力衰竭”之称,据现代西医学对其临床症状的描述,并结合中医学理论将其归属于“喘证”“心悸”“痰饮”“水肿”等范畴。其最早记于古籍《黄帝内经》,曰:“心痹者,脉不通,烦则心下鼓,暴上气而喘”,另有古书记载,心力衰竭不外乎淫邪外侵,饮食不节,劳累过度,情志不调等,心气虚则致血瘀,久而水停心下,发为喘证、水肿、心悸等^[10-11]。回顾古典对冠心病心力衰竭的记载,可知其病机为本虚标实,其中气虚为本,瘀血、痰浊为标,治疗应以益气活血、化痰利水为主^[12]。苦碟子注射

液是从野生菊科植物抱茎苦蕒菜中提取而研制的纯中药注射液,其主要成分为黄酮类、异黄酮类及腺嘌呤核苷等,具有活血止痛、清热祛瘀等功效,已在临床上用于瘀血内阻类疾病的治疗^[13-14]。磷酸肌酸钠则是一种新型的外源能量补充剂,可快速转化为 ATP,为机体缺血心肌细胞提供充足的能量,改善患者心肌能量障碍,进而有效恢复患者心功能^[15]。景增秀等^[16]研究报道,苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠可显著改善冠心病心力衰竭患者心功能及血流动力学,抑制患者心室重构,疗效显著,因此本研究以苦碟子注射液及磷酸肌酸钠联合应用治疗老年冠心病心力衰竭,旨在进一步提高其临床疗效。

苦碟子注射液可通过降低冠心病心力衰竭患者血管阻力,改善患者血液高凝状态,继而达到扩张血管,改善血流动力学,提高心输出量的目的;同时苦碟子注射液还可改善心肌细胞的氧代谢,以补充缺血心肌细胞内的能量损失,起到抗心肌缺血的作用。另外,磷酸肌酸钠可维持线粒体和细胞膜的功能,增强心肌保护作用,还可稳定缺血心肌细胞及心肌纤维的电生理学状态^[17]。本研究结果显示,观察组临床疗效及中医证候疗效显效率均较对照组升高,无效率较对照组降低,且观察组临床疗效及中医证候疗效总有效率分为高达 95.83% 及 93.75%,均显著高于对照组的 66.67% 及 68.75%,提示苦碟子注射液及磷酸肌酸钠联合应用治疗老年冠心病心力衰竭的临床效果得到显著改善。心室重构是在一系列复杂机制作用下导致的心肌结构、功能及表型的变化,其是冠心病心力衰竭的主要发病机制^[18]。本研究中治疗后观察组 LVEDd 及 LVEDs 均较治疗前降低,且低于对照组;而观察组 LVEF 较治疗前明显升高,且高于对照组,与谢延娟^[19]研究结果相似。提示苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠可有效抑制冠心病心力衰竭患者心室重构,改善患者心功能。APN 是一种脂肪因子,是一种由脂肪细胞特异性分泌的血浆激素蛋白,其在心力衰竭的发生、发展过程中起关键作用,且其与血清 APN 与 NT-proBNP 水平正相关,冠心病心力衰竭患者血清 APN 水平越高,则患者的疾病程度就越严重程度。本研究结果显示,治疗后观察组血清 APN 及 NT-proBNP 水平较治疗前降低,且明显低于对照组,与王波等^[20]报道一致。提示苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠可有效阻止老年冠心病心力衰竭患者病情进展。

综上所述,在常规治疗的基础上给予苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠治疗老年冠心病心力衰竭的临

床疗效明显提高,并可有效缓解患者临床症状,抑制患者心室重构,延缓病情进展,并有效保护患者心功能,但有关其临床用药的安全性仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1]左征.美托洛尔联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭效果探讨[J].世界中医药,2015,10(12):1584-1585.
- [2]Nakamura Y,Turin T C,Rumana N,et al. Risk factors for heart failure and coronary heart disease mortality over 24-year follow-up period in Japan:NIPPON DATA80[J]. Cvd Prevention & Control,2010,5(3):97-103.
- [3]王爱琴.磷酸肌酸钠治疗 51 例冠心病合并心力衰竭的疗效观察[J].中国医学创新,2013,10(3):130-131.
- [4]邓恩平,黄汉光,李艳.磷酸肌酸钠治疗冠心病合并心力衰竭疗效观察[J].海南医学,2011,22(3):88-89.
- [5]徐茂凤,李永杰,代生厚,等.苦碟子对老年冠心病心力衰竭患者心功能的改善作用[J].中国老年学杂志,2010,30(16):2362-2363.
- [6]卢永昕.慢性心力衰竭的临床评估和治疗原则--2005 ACC/AHA 慢性心力衰竭治疗指南简介[J].临床心血管病杂志,2005,21(11):691-695.
- [7]夏铁崖.冠心病心力衰竭的诊断及治疗临床效果观察[J].中外医疗,2012,31(16):82-83.
- [8]Muntner P,Whittle J,Lynch AI,et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease,Stroke,Heart Failure,and Mortality:A Cohort Study[J]. Ann Intern Med,2015,163(5):329-338.
- [9]高继梅,汤诺.冠心病慢性心衰的中医辨证治疗近况[J].环球中医药,2015,8(s2):272.
- [10]王贤良,毛静远,赵志强,等.冠心病心力衰竭的中医药治疗研

- 究概况[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(2):202-203.
- [11]梁涛.加味椒目瓜蒌汤治疗冠心病心力衰竭气虚痰瘀、水饮内停证的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2015.
- [12]李湘玉,喻正科,蔡光先.冠心病舒张性心力衰竭的中医药研究进展[J].湖南中医杂志,2010,26(3):123-124.
- [13]张锦茹,阎红梅,马宝情.苦碟子注射液联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J].临床医学,2010,30(9):116-117.
- [14]Liao X,Zeng X B,Xie Y M,et al. Use propensity score method to analyze data about effectiveness of coronary heart disease treated by kudiezi injection[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2013,38(18):3172-3179.
- [15]刁克,逯艺,郭德刚.磷酸肌酸钠联合丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(3):419-422.
- [16]景增秀,赵玉娟.苦碟子注射液联合磷酸肌酸钠对老年冠心病心力衰竭患者心功能的改善作用[J].中医药信息,2014,(4):116-117.
- [17]Guo-han C,Jian-hua G,Xuan H,et al. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients[J]. Coron Artery Dis,2013,24(1):48-53.
- [18]Miyazaki C,Redfield MM,Powell BD,et al. Dyssynchrony indices to predict response to cardiac resynchronization therapy:a comprehensive prospective single-center study[J]. Circ Heart Fail,2010,3(5):565-573.
- [19]谢延娟.磷酸肌酸钠联合苦碟子注射液改善老年冠心病心力衰竭患者心功能的应用研究[J].世界临床医学,2015,9(10):155.
- [20]王波,欧阳艳红,方小丽,等.苦碟子联合磷酸肌酸钠对冠心病合并心力衰竭患者血清脂联素水平及心功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5510-5512.

(2018-09-10 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2757 页)

- [4]Brown TD,Johnston RC,Saltzman CL,et al. Posttraumatic osteoarthritis:a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease[J]. J Orthop Trauma,2006,20(10):739-744.
- [5]Jordan JM,Linder GF,Renner JB,et al. The impact of arthritis in rural populations[J]. Arthritis Care Res,1995,8(4):242-250.
- [6]Shen CL,Smith BJ,Lo DF,et al. Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis[J]. J Nutr Biochem,2012,23(11):1367-1377.
- [7]Haseeb A,Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis[J]. Clin Immunol,2013,146(3):185-196.
- [8]Natoli RM,Scott CC,Athanasiou KA. Temporal effects of impact on articular cartilage cell death, gene expression, matrix biochemistry, and biomechanics[J]. Ann Biomed Eng,2008,36(5):780-792.
- [9]苏雅红.活血化瘀法加补肾法治疗膝关节性关节的临床研究[C].泛中医论坛,思考中医——经典中医的特色和优势,南宁.2006:7.
- [10]邱建文,王禹燕,麦少云,等.针灸治疗膝关节骨性关节炎 45 例

临床观察[J].中医药导报,2012,18(12):62-64.

- [11]Troeborg L,Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis[J]. Biochim Biophys Acta,2012,1824(1):133-45.
- [12]Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases[J]. Biol Chem,1997,378(3-4):151-160.
- [13]Lugo JP,Saiyed ZM,Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutr J,2016,15:14.
- [14]王平,古恩鹏,曹闯喆.活血化瘀膏对早中期膝骨性关节炎关节液 NO 和 MMP-13 的影响研究[J].天津中医药,2010,27(3):192-193.
- [15]孙娜.健骨方对兔膝关节炎软骨的影响及治疗膝关节炎的临床观察[D].济南:山东中医药大学,2011.

(2018-01-26 收稿 责任编辑:王明)