

通心络胶囊联合磷酸肌酸钠治疗慢性心力衰竭的临床研究

季洁, 王莹, 赵红*

天津中医药大学第一附属医院 针灸科, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨通心络胶囊联合磷酸肌酸钠治疗慢性心力衰竭的临床效果。**方法** 选取2017年1月—2018年9月天津中医药大学第一附属医院收治的慢性心力衰竭患者142例, 随机分成对照组(71例)和治疗组(71例)。对照组静脉滴注注射用磷酸肌酸钠, 1.0 g加入5%葡萄糖液250 mL, 持续30~45 min, 2次/d。治疗组在对照组基础上口服通心络胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者超声心动图指标、明尼苏达心衰生活质量量表(MLHFQ)评分及心肌肌钙蛋白I(cTnI)、B型利钠肽(BNP)和血小板 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为83.1%, 显著低于治疗组的94.4%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者左室射血分数(LVEF)值显著升高($P < 0.05$), 左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期径(LVESD)、左室舒张末期容量(LVEDV)和左室收缩末期容量(LVESV)及左室心肌质量指数(LVMI)值显著降低($P < 0.05$), 且治疗组这些超声心动图指标明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组身体领域、情绪领域、其他领域评分和总分均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组MLHFQ各评分项目明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清cTnI水平及血浆BNP、GMP-140水平均显著下降($P < 0.05$), 且治疗组cTnI、BNP、GMP-140水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 通心络胶囊联合磷酸肌酸钠治疗慢性心力衰竭可明显改善患者心功能, 抑制左心室重构, 阳性调节心肌微循环, 减轻心肌损伤。

关键词: 通心络胶囊; 注射用磷酸肌酸钠; 慢性心力衰竭; 心室重构; 心功能; 心肌损伤; 心肌肌钙蛋白I; 左室射血分数
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)07-1988-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.012

Clinical study on Tongxinluo Capsules combined with creatine phosphate sodium in treatment of chronic heart failure

Ji Jie, Wang Ying, Zhao Hong

Department of Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tongxinluo Capsules combined with creatine phosphate sodium in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (142 cases) with chronic heart failure in First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from January 2017 to September 2018 were randomly divided into control (71 cases) and treatment (71 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Creatine Phosphate Sodium for injection, 1 g added into 5% glucose injection 250 mL for 30—45 min, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tongxinluo Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the echocardiographic indexes, MLH FQ scores, cTnI, BNP and GMP-140 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 83.1%, which was significantly lower than 94.4% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF value in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), LVESD, LVEDD LVEDV, LVESV, and LVMI value was significantly decreased ($P < 0.05$), and these echocardiographic indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores in physical, emotional and other fields, and total scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the MLH FQ scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum cTnI levels and concentration of BNP and GMP-140 in plasma in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the cTnI BNP and GMP-140 levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion**

收稿日期: 2018-12-19

作者简介: 季洁, 主治医师, 从事针灸临床研究。E-mail: jj02jj@163.com

*通信作者 赵红。E-mail: 859416474@qq.com

Tongxinluo Capsules combined with creatine phosphate sodium in treatment of chronic heart failure, can significantly improve patients' heart function, inhibit left ventricular remodeling, positively regulate myocardial microcirculation, alleviate myocardial injury.
Key words: Tongxinluo Capsules; Creatine Phosphate Sodium for injection; chronic heart failure; ventricular remodeling; cardiac function; myocardial injury; cTnI; LVEF

慢性心力衰竭是一组复杂临床综合征, 患者主要表现为液体潴留、疲乏和呼吸困难等^[1]。在我国35~74岁成人心力衰竭(心衰)患病率约为0.9%, 由于医疗水平的提高, 加之我国人口老龄化加剧, 导致其患病率呈持续升高趋势^[2]。慢性心力衰竭患者极易因各种诱因(如感染、情绪激动、药物使用不当等)急性加重而需住院治疗, 因此该病在住院率一直居高不下, 同时其住院病死率亦高达4.1%。目前临床对于此类慢性疾病的诊治已形成规范的流程, 其治疗的目标是预防或逆转心脏重构, 改善临床症状及生活质量, 降低死亡率和再住院率^[3]。磷酸肌酸钠属心肌营养药, 可通过稳定磷脂膜结构、改善能量代谢和微循环、抗缺血等多种途径, 发挥心肌保护作用, 是治疗慢性心力衰竭的常用药^[4]。通心络胶囊为复方中药, 有益气活血、通络止痛等功效, 适用于气虚血瘀型慢性心力衰竭^[5]。因此, 本研究对慢性心力衰竭采取通心络胶囊联合磷酸肌酸钠进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年1月—2018年9月天津中医药大学第一附属医院收治的142例慢性心力衰竭患者为研究对象, 其中男81例, 女61例; 年龄49~75岁, 平均年龄(63.4±5.2)岁; 纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级: II级41例, III级70例, IV级31例; 原发冠心病65例, 扩张型心肌病27例, 风湿性心脏病15例, 高血压性心脏病35例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) B型利钠肽(BNP)≥35 ng/L; (2) 满足慢性心力衰竭诊断标准^[6]; (3) 左室射血分数(LVEF) < 40%; (4) 无药物过敏史及心脏手术史; (5) 受试者(年龄18~75岁)自愿签订知情同意书; (6) 中医辨证为气虚血瘀证; (7) 具备一定文化水平, 能独立完成明尼苏达心衰生活质量量表(MLHFQ)调查。

排除标准: (1) NYHA分级 < I级者; (2) 无法配合治疗及检查者; (3) 有通心络胶囊禁忌症(妇女月经期、出血性疾病)者; (4) 肝肾功能不全者;

(5) 难治性心衰或失代偿性心衰者; (6) 合并的基础疾病无法控制者; (7) 伴有贫血、睡眠呼吸暂停、肺动脉高压、重症肺炎等会导致BNP水平增高的其他疾病者; (8) 心衰由先天性心脏病、心律失常、心包疾病、瓣膜病及非心源性病因所致者; (9) 近3个月内有不稳定心绞痛、心肌梗死病史者。

1.3 药物

注射用磷酸肌酸钠由北京利祥制药有限公司生产, 规格1.0 g/瓶, 产品批号161005、17120; 通心络胶囊由石家庄以岭药业股份有限公司生产, 规格0.26 g/粒, 产品批号20160912、20171105。

1.4 分组及治疗方法

随机将142例患者分成对照组(71例)及治疗组(71例), 其中对照组男38例, 女33例; 年龄51~75岁, 平均年龄(63.8±5.4)岁; NYHA分级: II级19例, III级38例, IV级14例; 原发冠心病30例, 扩张型心肌病15例, 风湿性心脏病8例, 高血压性心脏病18例。治疗组男43例, 女28例; 年龄49~74岁, 平均年龄(63.1±5.0)岁; NYHA分级: II级22例, III级32例, IV级17例; 原发冠心病35例, 扩张型心肌病12例, 风湿性心脏病7例, 高血压性心脏病17例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

每位患者均给予相同的危险因素干预(控制血压和血糖、调脂等)、一般性治疗(调整生活方式、去除心衰诱发因素)及针对性药物治疗(利尿、强心、抑制神经内分泌)等。对照组患者静脉滴注注射用磷酸肌酸钠, 1.0 g加入5%葡萄糖液250 mL, 持续30~45 min, 2次/d。治疗组患者在对照组基础上口服通心络胶囊, 3粒/次, 3次/d。两组患者连续治疗14 d。

1.5 疗效判定标准^[7]

显效: NYHA分级提高≥2级或心衰基本控制; 有效: NYHA分级提高1级, 但<2级; 无效: NYHA分级提高<1级。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 超声心动图检查 患者取左侧卧位行常规心

脏超声，仪器为彩色超声诊断仪（荷兰 Philips，型号 iU22）及 2.5 MHz 探头经胸探查，以心尖四腔切面，利用 Simpson 法测左室舒张末期容量(LVEDV)和左室收缩末期容量(LVESV)，计算左心射血分数(LVEF)，再取左室长轴切面测量左室舒张末期内径(LVEDD)及左室收缩末期内径(LVESD)。超声检查结束后，按公式计算左室心肌质量指数(LVMI)，其中 IVST 指舒张末期室间隔厚度，LVPWD 是指左室后壁厚度。

$$LVM=0.8 \times 1.04 \times [(IVST+LVEDD+LVPWD) 3-LVEDD^3]+0.6$$

$$BSA=0.0061 \times \text{身高}(\text{cm})+0.0128 \times \text{体质量}(\text{kg})-0.1529$$

$$LVMI=\text{左室质量}(LVM)/\text{体表面积}(BSA)$$

1.6.2 MLHFQ 评分^[8] 该量表共涉及 3 个领域(包括 21 个条目)，即身体领域(条目 2~7、12~13，8 个条目)、情绪领域(条目 17~21，5 个条目)和其他领域(条目 1、8~11、14~16，8 个条目)，每个条目均采用 6 段计分：0 分(最好)~5 分(最差)，因此身体领域和其他领域得分均为 0 分~40 分，情绪领域得分 0 分~25 分，MLHFQ 总分 0 分~105 分，评分越低则生活质量越佳。

1.6.3 血液指标 治疗前后收集患者血液样本，制备血清和血浆标本待测，其中心肌肌钙蛋白 I(cTnI)使用胶体金法(河南华美生物)，仪器采用免疫定量分析仪(武汉明德生物，型号 QMT8000)；选用心梗心衰快速检测仪(美国 BIOSIET，型号 Triage)

测定 BNP；采取酶联免疫法(杭州艾康生物)和酶标仪(美国 BIO-RAD，型号 xMark)分析血小板 α 颗粒膜蛋白(GMP)-140，操作均按说明书。

1.7 不良反应

统计患者用药期间出现的副作用，如心动过缓、低血压、胃肠道不适等。

1.8 统计学分析

利用统计软件 SPSS 21.0 处理数据，计数资料以百分数表示，运用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采取 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 33 例，有效 26 例，无效 12 例，总有效率为 83.1%；治疗组显效 38 例，有效 29 例，无效 4 例，总有效率为 94.4%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组超声心动图指标比较

治疗后，两组患者 LVEF 值显著升高，LVESD、LVEDD、LVEDV、LVESV 及 LVMI 值均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组这些超声心动图指标明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 MLHFQ 评分比较

治疗后，两组身体领域、情绪领域、其他领域评分及总分均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组 MLHFQ

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	71	33	26	12	83.1
治疗	71	38	29	4	94.4*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组超声心动图指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 71$)

Table 2 Comparison on echocardiographic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 71$)

组别	观察时间	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	LVEDV/mL	LVESV/mL	LVMI/(g·m ⁻²)
对照	治疗前	35.21 ± 3.69	49.45 ± 5.02	62.93 ± 6.14	187.84 ± 35.21	124.53 ± 26.79	135.74 ± 26.28
	治疗后	39.56 ± 4.73*	43.67 ± 4.15*	58.21 ± 5.48*	176.23 ± 30.63*	105.76 ± 23.58*	126.53 ± 23.18*
治疗	治疗前	34.75 ± 3.82	48.39 ± 5.36	64.08 ± 6.77	191.23 ± 33.87	120.84 ± 27.55	137.82 ± 25.49
	治疗后	43.62 ± 4.18*▲	40.23 ± 3.87*▲	55.86 ± 4.93*▲	165.65 ± 24.53*▲	97.47 ± 21.08*▲	117.89 ± 21.02*▲

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

各评分项目明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组 cTnI、BNP、GMP-140 水平比较

治疗后，两组血清 cTnI 水平和血浆 BNP、

GMP-140 水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组 cTnI、BNP、GMP-140 水平明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

表3 两组 MLHFQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on MLHFQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	身体领域评分	情绪领域评分	其他领域评分	总分
对照	71	治疗前	21.67 ± 5.24	12.86 ± 3.51	19.75 ± 5.03	52.17 ± 11.62
		治疗后	17.38 ± 4.31*	10.30 ± 2.79*	16.26 ± 4.14*	44.23 ± 8.37*
治疗	71	治疗前	22.83 ± 4.96	13.17 ± 3.25	18.69 ± 5.15	54.08 ± 10.93
		治疗后	15.10 ± 3.28* [▲]	8.59 ± 2.14* [▲]	14.75 ± 3.49* [▲]	39.89 ± 7.32* [▲]

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 cTnI、BNP、GMP-140 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on CTNI, BNP and GMP-140 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	cTnI/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	BNP/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	GMP-140/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	71	治疗前	0.59 ± 0.10	1153.28 ± 304.75	28.55 ± 4.73
		治疗后	0.36 ± 0.07*	285.37 ± 50.64*	16.78 ± 3.31*
治疗	71	治疗前	0.62 ± 0.12	1134.76 ± 298.12	27.09 ± 5.22
		治疗后	0.21 ± 0.04* [▲]	216.81 ± 42.79* [▲]	13.84 ± 2.84* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

对照组患者发生2例心动过缓，2例低血压，1例心律失常，2例胃肠道不适，不良反应发生率为9.9%；治疗组出现1例心动过缓，1例低血压，3例胃肠道不适，不良反应发生率为7.0%，两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

慢性心力衰竭是一种自发进展性疾病，患者存在一定的心脏结构和/或功能异常，从而造成心室舒张和/或收缩功能障碍。心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段，其病因十分复杂，概括起来可以分为心肌病变、心脏负荷异常、心律失常3大类，其中引起心衰最主要的病因仍是原发性心肌损害及异常^[9]。在心衰的发生和发展中心肌细胞能量代谢障碍发挥着一定作用，因此使用心肌营养药改善心肌能量代谢对缓解患者症状及改善心脏功能具有积极意义。磷酸肌酸钠是一种心脏保护剂，其心肌保护作用是通过稳定肌纤维膜、提供外源性能量、抑制膜磷脂降解、维持细胞高能磷酸水平、正性调节膜离子通道、维持心肌细胞正常的电生理学状态、

改善心肌微循环、抗心肌细胞凋亡及抗血小板聚集等多种方式实现^[10]。

慢性心力衰竭属中医学“心痹”“心悸”“水肿”等范畴。中医认为心气亏虚，无力行血，则渐致血脉瘀阻，而无法温煦全身，故临床常见胸胁作痛、心悸气短、面色晦暗等症，同时气虚又易造成水失健运，气化失司，故而发为水肿^[11]。通心络胶囊属中药理血剂，主要由人参、全蝎、蝉蜕、蜈蚣、水蛭、赤芍、土鳖虫等12味药材制成，具有补虚益气、活血祛瘀、通痹止痛、养心安神的功效，可见其紧扣慢性心力衰竭气虚血瘀证的病机要点。药理研究表明通心络胶囊具有保护血管内皮、抗炎、抑制心室重构、调脂、抗心肌缺血再灌注损伤、抗凝、解除血管痉挛、改善血流动力学、扩张冠状动脉、抑制血小板聚集与活化及改善心肌供血等多层次药理作用^[12-13]。本研究中治疗组总有效率达94.4%，较对照组的83.1%显著升高，且并未造成患者药物副作用的明显增加，说明慢性心力衰竭采取通心络胶囊联合磷酸肌酸钠联合治疗是安全有效的。

当前临床上客观评估心脏结构和功能的首选方

法是经胸超声心动图,其中LVEF能反映左心室收缩功能,而常规结构指标(LVESD、LVEDD、LVEDV、LVESV)可反映左心室结构状况,LVMI则能定量判断慢性心力衰竭患者的左室心肌肥厚程度,是评估左心室重构的重要参数^[14]。MLHFQ是目前国际上评价心衰病人生活质量最常用的特异性评估工具,此量表中文版的信度和效度良好,适合于中国慢性心力衰竭患者生活质量的调查^[8]。心肌进行性损伤是慢性心力衰竭发生与发展的重要原因,而血清cTnI是一个高度特异性及敏感性反映心肌损伤的标志物,慢性心力衰竭患者检测cTnI不仅可用于诊断原发病,亦可用于预后评估^[15]。BNP主要来源于心室肌细胞,当心脏的容量负荷和/或压力负荷增加时,会导致BNP的合成释放增多,因此可用于评估心衰严重程度及预后^[16]。慢性心力衰竭患者存在血小板活性异常增高的病理现象,血小板活化会促进血凝,加重患者体内淤血,进而加剧心肌缺血缺氧损伤。GMP-140是特异性反映体内血小板活化的重要指标,其血中含量随血小板活化程度的增高而上升^[17]。本研究中,治疗后治疗组各项超声心动图指标明显优于对照组,MLHFQ中各领域评分及总分和血清cTnI水平及血浆BNP、GMP-140水平也显著降低,提示通心络胶囊联合磷酸肌酸钠治疗慢性心力衰竭的疗效切实。

综上所述,通心络胶囊联合磷酸肌酸钠治疗慢性心力衰竭能有效提高患者心功能,抑制左心室重构,调节心肌微循环,减轻心肌损伤,稳定病情,改善生活质量,疗效显著,患者耐受性良好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 战文章,陈淑女.慢性心力衰竭56例临床分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2010,13(11):1643.
- [2] 周京敏,崔晓通,葛均波.中国心力衰竭的流行病学概况[J].中华心血管病杂志,2015,43(12):1018-1021.
- [3] 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.
- [4] 马丽曼,邢艳秋.磷酸肌酸钠在心血管疾病中的疗效分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(15):81-82.
- [5] 刘红利,郎艳松,王宏涛.通心络胶囊治疗心血管疾病研究进展[J].中国新药杂志,2014,23(15):1769-1772.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [7] 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,2002:77-84.
- [8] 朱燕波,杜金行,林琳,等.明尼苏达心功能不全生命质量量表中文版的研制及临床试用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2010,19(2):178-181.
- [9] 沈璐华.心力衰竭的进展(5)心力衰竭的病因学诊断和鉴别诊断(续3)[J].中国循环杂志,2006,21(2):83-86.
- [10] 郭超,王晶哲,姜晶.磷酸肌酸钠药理学研究浅析[J].中国医药科学,2014,4(17):139-141.
- [11] 颜芳,赵立诚.慢性心力衰竭中医病因病机新说探讨[J].中医临床研究,2010,2(5):7-10.
- [12] 郑沁钤.通心络胶囊药理及临床应用研究进展[J].河北中医,2003,25(5):393-395.
- [13] 刘深,王宏涛,魏聪,等.通心络胶囊治疗缺血性脑卒中作用机制研究进展[J].中草药,2017,48(11):2321-2326.
- [14] 聂颖,米琳,冯新恒.超声心动图评估慢性心力衰竭患者左心室重构研究进展[J].临床内科杂志,2012,29(7):440-442.
- [15] 薛莉,王彦卿.心肌肌钙蛋白I与慢性心力衰竭[J].中国循环杂志,2005,20(4):244.
- [16] 邓新桃,石桂良,王如兴,等.B型利钠肽水平对慢性心力衰竭患者预后的影响[J].中华心血管病杂志,2012,40(6):462-466.
- [17] 陈世德,陶新智.慢性心力衰竭患者血浆血小板功能及纤溶活性的变化[J].临床心血管病杂志,2007,23(8):622-623.