

## 布美他尼联合雷米普利治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究

莫艳艳<sup>1</sup>, 朱继红<sup>2</sup>

1. 洛阳市第六人民医院 普内科, 河南 洛阳 471003

2. 河南科技大学第一附属医院 心血管内科, 河南 洛阳 471003

**摘要:** **目的** 探讨布美他尼联合雷米普利治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年1月洛阳市第六人民医院收治的102例慢性充血性心力衰竭患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各51例。对照组口服雷米普利片, 最初剂量是1.25 mg/次, 1次/d, 根据病情可增加剂量, 最大剂量是10 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注布美他尼注射液, 2.0 mg同0.9%氯化钠注射液250 mL液溶解, 静脉滴注不短于30 min, 1次/d。两组均治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后心功能指标、血清学指标、MLHFQ量表评分和6 min步行距离(6WMT)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是80.39%、96.08%, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 两组左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、左室收缩末期容积(LVESV)都较治疗前显著降低, 而左室射血分数(LVEF)显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组LVEDD、LVESD、LVESV均显著低于对照组, 而LVEF高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 两组血清N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)、miR-423-5p、胱抑素C(Cys-C)、高迁移率蛋白1(HMGB1)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)均较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组这些血清学指标显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 两组MLHFQ评分较治疗前均显著降低, 而6 min步行距离(6WMT)均显著增加, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组MLHFQ评分显著低于对照组, 而6WMT显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 布美他尼联合雷米普利治疗慢性充血性心力衰竭具有较好的临床疗效, 可有效改善患者心功能, 降低血清学指标, 提高患者运动耐量及患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 布美他尼注射液; 雷米普利片; 慢性充血性心力衰竭; 左室舒张末期内径; 左室收缩末期内径; 左室收缩末期容积; 左室射血分数; N末端B型钠尿肽原; 6 min步行距离

运动耐量; 细胞因子; MLHFQ评分

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)08-2293-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.009

## Clinical study on bumetanide combined with ramipril in treatment of chronic congestive heart failure

MO Yan-yan<sup>1</sup>, ZHU Ji-hong<sup>2</sup>

1. Department of General Medicine, Luoyang Sixth People's Hospital, Luoyang 471003, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of bumetanide combined with ramipril in treatment of chronic congestive heart failure. **Methods** Patients (102 cases) with chronic congestive heart failure in Luoyang Sixth People's Hospital from January 2018 to January 2019 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Ramipril Tablets, the initial dosage was 1.25 mg/time, once daily. The dosage can be increased according to the condition, and the maximum dosage was 10 mg/d. Patients in the treatment group were *iv* administered with Bumetanide Injection on the control group, and 2.0 mg was dissolved in 0.9% sodium chloride injection 250 mL, and intravenous infusion should not be shorter than 30 min. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the

收稿日期: 2019-02-21

作者简介: 莫艳艳, 副主任医师, 研究方向是普内科疾病的诊疗。E-mail: lyzhouyy@sina.com

changes of cardiac function indexes, serological indexes, MLHFQ scale score and 6WMT in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.39% and 96.08%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, LVEDD, LVESD, and LVESV in two groups were significantly decreased, but LVEF was significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, LVEDD, LVESD, and LVESV in the treatment group were lower than those in the control group, but LVEF was higher than that in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, NT-proBNP, miR-423-5p, Cys-C, HMGB1, and sRAGE in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, those serological indexes in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, MLHFQ scale score in two groups were significantly decreased, but 6WMT was significantly increased, and there were differences in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, MLHFQ scale score in the treatment group were lower than those in the control group, but 6WMT was higher than that in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Bumetanide combined with ramipril has significant effect in treatment of chronic congestive heart failure, and can effectively improve patients' cardiac function, and also can reduce serological indexes, improve patients' exercise tolerance and patients' life quality, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Bumetanide Injection; Ramipril Tablets; chronic congestive heart failure; LVEDD; LVESD; LVESV; LVEF; NT-proBNP; 6WMT

慢性充血性心力衰竭是各种心脏病发展的终末阶段,多以呼吸困难、尿潴留、运动耐力受限等为主要表现,有很高的死亡率,对患者生命健康产生严重威胁<sup>[1]</sup>。因此积极有效的治疗方法是非常重要的。雷米普利有降压和心肌细胞保护的作用<sup>[2]</sup>。布美他尼具有利尿、扩张血管、减少回心血量等作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究对慢性充血性心力衰竭采用布美他尼联合雷米普利治疗,取得了满意效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

纳入对象是2018年1月—2019年1月在洛阳市第六人民医院进行治疗的102例慢性充血性心力衰竭患者,其中男56例,女46例;年龄46~75岁,平均(62.34±1.82)岁;病程1~9年,平均(5.13±0.65)年。

纳入标准 (1)所有患者均符合慢性充血性心力衰竭的诊断标准<sup>[4]</sup>; (2)近半年慢性充血性心力衰竭稳定者; (3)NYHA是II、III级者; (4)均获得知情同意者。

排除标准 (1)慢性充血性心力衰竭病情不稳定者; (2)对研究药物过敏者; (3)有血管神经性水肿病史者; (4)肾移植后或肾动脉狭窄者; (5)伴有II~III度房室传导阻滞者; (6)患有原发性醛固酮增多症者; (7)正在接受其他方案治疗者; (8)有心脏手术史或植入搏器者; (9)患有急性心梗、急性心衰者; (10)伴有严重肝肾功能不全者; (11)伴有支气管哮喘、缩窄性心包炎、肺栓塞、肥厚型心肌病、COPD等疾病者; (12)伴有严重感染、恶

性肿瘤者; (13)伴有精神障碍者; (14)中途退出治疗者; (15)未取得知情同意者。

### 1.2 药物

布美他尼注射液由上海禾丰制药有限公司生产,规格2 mL:0.5 mg/支,产品批号170903、180704;雷米普利片由昆山龙灯瑞迪制药有限公司生产,规格2.5 mg/片,产品批号170809、180506。

### 1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表将入组患者分为对照组和治疗组,每组各51例。其中对照组男29例,女22例;年龄46~73岁,平均年龄(62.12±1.67)岁;病程1~9年,平均病程(5.04±0.53)年。治疗组男27例,女24例;年龄46~75岁,平均年龄(62.58±1.96)岁;病程1~9年,平均病程(5.35±0.83)年。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予限制水钠摄入、强心、利尿、吸氧、营养心肌等常规治疗。对照组口服雷米普利片,最初剂量是1.25 mg/次,1次/d,根据病情可增加剂量,最大剂量是10 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注布美他尼注射液,2.0 mg同0.9%氯化钠注射液250 mL液溶解,静脉滴注不短于30 min,1次/d。两组均治疗2周后进行效果比较。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

显效:经过相应疗程治疗后心功能较前改善II级以上;有效:经过相应疗程治疗后心功能较前改I级;无效:经过相应疗程治疗后心功能较前对比没有改善甚至恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 心功能指标** 应用心脏彩色多普勒超声检查两组患者治疗前后左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期内径(LVEDD)。

**1.5.2 血清学指标** 于治疗前后清晨空腹抽取患者肘静脉血5 mL,采用ELISA法测定可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)、胱抑素C(Cys-C)、高迁移率蛋白1(HMGB1)水平,采用qRT-PCR法检测miR-423-5p水平,采用放射免疫法测定N末端B型钠尿肽原(NT-proBNP)水平。

**1.5.3 MLHFQ 量表评分和 6 min 步行距离(6WMT)** 采用MLHFQ量表评价治疗后两组患者生活质量改善情况<sup>[6]</sup>,包括4个维度,总分为105分,评分越低,提示生活质量越高。比较两组治疗前后6WMT。

### 1.6 不良反应

对可能发生的体位性低血压、头晕、心悸、咳嗽、呼吸困难、胃肠道反应、皮疹、肌肉疼痛等药物相关不良反应进行比较。

### 1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。两组心功能指标、MLHFQ评分、6WMT、血清NT-proBNP、miR-423-5p、Cys-C、HMGB1、sRAGE水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用t检验;总有效率采用百

分率表示,使用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效25例,有效16例,无效10例,总有效率是80.39%;治疗组显效32例,有效17例,无效2例,总有效率是96.08%,两组总有效率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组心功能指标比较

治疗后,两组LVEDD、LVESD、LVESV都较治疗前显著降低,而LVEE显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组LVEDD、LVESD、LVESV均显著低于对照组,而LVEE高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清NT-proBNP、miR-423-5p、Cys-C、HMGB1、sRAGE均较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组这些血清学指标显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

### 2.4 两组MLHFQ评分和6WMT比较

治疗后,两组MLHFQ评分较治疗前显著降低,而6WMT均显著增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组MLHFQ评分显著低于对照组,而6WMT显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on curative effect between two groups

| 组别 | n/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|------|------|------|--------|
| 对照 | 51  | 25   | 16   | 10   | 80.39  |
| 治疗 | 51  | 32   | 17   | 2    | 96.08* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表2 两组心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | LVEE/%                     | LVEDD/mm                   | LVESD/mm                   | LVESV/mL                   |
|----|-----|------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照 | 51  | 治疗前  | 43.42 ± 2.34               | 65.32 ± 4.71               | 53.46 ± 4.25               | 135.58 ± 17.43             |
|    |     | 治疗后  | 48.63 ± 4.13*              | 46.67 ± 1.25*              | 38.74 ± 2.32*              | 113.82 ± 9.56*             |
| 治疗 | 51  | 治疗前  | 43.45 ± 2.36               | 65.36 ± 4.74               | 53.43 ± 4.28               | 135.54 ± 17.48             |
|    |     | 治疗后  | 54.72 ± 4.18* <sup>▲</sup> | 41.15 ± 1.12* <sup>▲</sup> | 31.24 ± 2.16* <sup>▲</sup> | 97.64 ± 8.75* <sup>▲</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表3 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | 观察时间 | NT-proBNP/(ng·L <sup>-1</sup> ) | miR-423-5p  | Cys-C/(ng·L <sup>-1</sup> ) | HMGB1/(μg·L <sup>-1</sup> ) | sRAGE/(ng·L <sup>-1</sup> ) |
|----|-----|------|---------------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 51  | 治疗前  | 714.53±51.42                    | 0.86±0.27   | 1.79±0.24                   | 3.27±0.45                   | 1.51±0.55                   |
|    |     | 治疗后  | 327.42±19.43*                   | 0.56±0.14*  | 1.28±0.06*                  | 2.25±0.16*                  | 0.83±0.21*                  |
| 治疗 | 51  | 治疗前  | 713.57±51.36                    | 0.84±0.24   | 1.76±0.22                   | 3.24±0.42                   | 1.49±0.53                   |
|    |     | 治疗后  | 214.63±19.38*▲                  | 0.31±0.13*▲ | 0.71±0.03*▲                 | 1.41±0.12*▲                 | 0.31±0.14*▲                 |

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MLHFQ评分和6WMT比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on MLHFQ score and 6WMT between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n/例 | MLHFQ 评分   |              | 6WMT/m       |                |
|----|-----|------------|--------------|--------------|----------------|
|    |     | 治疗前        | 治疗后          | 治疗前          | 治疗后            |
| 对照 | 51  | 58.67±6.29 | 32.65±7.38*  | 343.73±36.52 | 524.27±43.36*  |
| 治疗 | 51  | 58.64±6.27 | 23.54±3.42*▲ | 343.62±36.47 | 595.28±43.62*▲ |

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 不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

## 3 讨论

慢性充血性心力衰竭是心脏功能遭到严重破坏的结果,近年来,伴随我国老龄的不断加剧,该病的发生率也逐年增高,并成为老年人死亡的重要因素之一<sup>[7]</sup>。临床对其治疗主要给予利尿、强心、吸氧等,虽有着一定疗效,但局限性较多,所以积极有效的治疗措施是非常重要的。

雷米普利进入机体后由肝脏水解为有活性的血管紧张素转化酶抑制剂雷米普利拉来发挥药物作用,可抑制血管紧张素转换酶,促使机体血管紧张素 II 及醛固酮水平下降,降低缓激肽合成,促使外周血管扩张,起到降压作用,同时能够抑制心脏组织肾素-血管紧张素系统,可有效改善和延缓心肌重塑,起到保护心肌细胞的作用<sup>[2]</sup>。布美他尼是袢利尿剂,具有强效的利尿作用,能抑制前列腺素分解酶活性,促使前列腺素 E<sub>2</sub> 升高,进而扩张血管,减少回心血量,并可降低左心室舒张末期的压力,对心功能不全有着很好的作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究对慢性充血性心力衰竭采用布美他尼联合雷米普利治疗,取得了满意效果。

NT-proBNP 属于心脏神经激素的一种,临床用于评价心功能、评估心衰预后及指导心衰治疗<sup>[8]</sup>。有研究指出<sup>[9]</sup>,心衰患者中 miR-423-5p 的表达呈升高,并随着心力衰竭的发展而变化。Cys-C 的高表

达,可致使相关酶活性降低,进而对胶原的水解产生影响,导致细胞外基质发生聚集,从而诱发心肌纤维化,降低心肌顺应性<sup>[10]</sup>。HMGB1 可促进机体炎症介质反应,诱导炎症介质分泌,促进心肌梗死进程<sup>[11]</sup>。sRAGE 在正常情况下呈低表达,当发生炎症、血管损伤等时其水平会显著增高<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组血清 NT-proBNP、miR-423-5p、Cys-C、HMGB1、sRAGE 表达均降低,并以治疗组更为显著 ( $P < 0.05$ )。说明慢性充血性心力衰竭采用布美他尼联合雷米普利治疗可有效改善机体细胞因子水平。此外,经治疗,对照组总有效率是 80.39%,显著低于治疗组 (96.08%,  $P < 0.05$ )。治疗后,两组 LVESV、LVEE、LVEDD、LVESD 都较治疗前明显改善,并以治疗组更为显著 ( $P < 0.05$ )。治疗后,两组 MLHFQ 评分较治疗前显著降低,而 6WMT 均显著增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后,治疗组 MLHFQ 评分显著低于对照组,而 6WMT 显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

综上所述,布美他尼联合雷米普利治疗慢性充血性心力衰竭具有较好的临床疗效,可有效改善患者心功能,降低血清学指标,提高患者运动耐量及患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].第14版.2013:1496-1497.

- [2] 马小宇, 王相峰, 赵健琦, 等. 雷米普利与硝苯地平对老年高血压性心脏病患者心功能、炎性因子的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(1): 42-46.
- [3] 李亚昌. 布美他尼治疗慢性顽固性心力衰竭临床观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(7): 57-58.
- [4] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 42(2): 675-690.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [6] 朱燕波. 慢性心功能不全 QOL 量表(MLHFQ)中文译本的计量心理学评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [7] Wojtczak-Soska K, Sakowicz A, Pietrucha T, *et al*. Soluble ST2 protein and hospitalizations due to worsening chronic heart failure during a one year follow-up in a population with reduced ejection fraction [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(6): 931-938.
- [8] 伍树芝, 邓 胜, 秦伟国, 等. 联合检测 NT-proBNP、H-FABP 和 cTnI 对老年重症心力衰竭患者的临床价值 [J]. 检验医学, 2014, 29(4): 312-318.
- [9] 谈 红, 李艳敏, 张红明, 等. 慢性充血性心力衰竭患者血浆 miR-423-5p 和 miR-210-3p 的表达变化 [J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(12): 1081-1085.
- [10] 张云芳, 王玉明, 段 勇. 急性心肌梗死及梗死后心衰患者胱抑素 C 测定的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3): 95-98.
- [11] Gao R J, Zhou Y H, Liu T, *et al*. Response to letter regarding " Increased serum HMGB1 level may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 23(187): 434-435.
- [12] 郭新颖, 郭彩霞, 杜凤和, 等. 心力衰竭患者血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)变化与心功能的关系 [J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(6): 805-808.