

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-022

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

芪参益气滴丸联合美托洛尔治疗慢性充血性左心衰竭的效果

刘晓辉¹, 朱占占², 赵晓燕¹

(1. 封丘县中医院内一科, 新乡 453300; 2. 郑州市第七人民医院心内科, 郑州 450016)

摘要 **目的** 分析芪参益气滴丸联合美托洛尔治疗慢性充血性左心衰竭的临床效果。**方法** 收集99例患者资料,按治疗方案分为对照组49例(美托洛尔)、研究组50例(芪参益气滴丸+美托洛尔)。对比两组疗效,不良反应,心室重塑指标(左心室后壁舒张末期厚度、左心室舒张末期球形指数、左心室收缩末期容积),钙调神经磷酸酶-活化T细胞核因子3通路相关蛋白(钙调神经磷酸酶、锌指转录因子、活化T细胞核因子3),心肌损伤标志物(肌酸激酶同工酶、N-末端脑钠肽前体、肌钙蛋白I)。**结果** 研究组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗4周后,研究组左心室后壁舒张末期厚度、左心室舒张末期球形指数、左心室收缩末期容积低于对照组($P<0.05$);治疗4周后,研究组钙调神经磷酸酶、锌指转录因子、活化T细胞核因子3、肌酸激酶同工酶、N-末端脑钠肽前体、肌钙蛋白I低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 芪参益气滴丸联合美托洛尔治疗慢性充血性左心衰竭可减轻心肌损伤,逆转心室重塑,效果确切,安全性好。

关键词:慢性充血性左心衰竭;琥珀酸美托洛尔;芪参益气滴丸;心肌损伤;心室重塑

中图分类号:R541.6⁺1

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)06-0142-06

Effects of Qishen Yiqi Guttate pills combined with metoprolol in the treatment of chronic congestive left heart failure

LIU Xiaohui¹, ZHU Zhanzhan², ZHAO Xiaoyan¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, First Department of Internal Medicine, Fengqiu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinxiang 453300, China; 2. Department of Cardiology, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, China)

Abstract **Objective** To analyze the clinical effect of Qishen Yiqi Guttate pills combined with metoprolol in the treatment of chronic congestive left heart failure. **Methods** 99 patients were collected, and divided in the control group (metoprolol, 49 cases) and the study group (Qishen Yiqi Guttate pills + metoprolol, 50 cases) according to the treatment regimen. The efficacy, adverse reactions, ventricular remodeling indicators (left ventricular posterior wall diastolic thickness [LVPWd], left ventricular diastolic spherical index [LVSId], left ventricular end-systolic volume [LVESV]), calcineurin-activated T cell nuclear factor 3 (CaN-NFAT3) pathway-related proteins (calcineurin

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20211046)。

第一作者:刘晓辉,本科,副主任医师,研究方向为心血管内科,xiaoHUI_LL123@163.com。

[CaN], zinc finger transcription factor [GATA4], activated T cell nuclear factor 3 [NFAT3]), and myocardial injury markers (creatinine kinase isoenzyme [CK-MB], N-terminal pro-brain natriuretic peptide [NT-proBNP], troponin I [cTnl]) were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the study group was higher than that of the control group, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, LVPWd, LVSId, and LVESV in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, CaN, GATA4, NFAT3, CK-MB, NT-proBNP, and cTnl in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of Qishen Yiqi Guttate Pills and Metoprolol can alleviate myocardial injury and reverse ventricular remodeling in the treatment of chronic congestive left heart failure, with a reliable efficacy and good safety profile.

Keywords: chronic congestive left heart failure; metoprolol succinate; Qishen Yiqi Guttate pills; myocardial injury; ventricular remodeling

慢性充血性左心衰竭为临床常见心血管疾病的终末阶段,其病情错综复杂,若未及时控制或处理不当,可累及多器官,严重威胁患者生命^[1]。目前临床治疗该病多使用针对性支持治疗,美托洛尔是临床常用 β 受体阻滞剂,可减轻心肌负荷,改善心肌能量代谢,保护心肌功能,但由于该病病情复杂,单纯美托洛尔及常规支持治疗仍存在不足之处^[2-3]。随着中医药大力发展,中成药制剂在临床中广泛应用。芪参益气滴丸具有益气通脉、活血止痛、利水消肿等功效,在临床中主治胸痛胸闷、心悸、气短乏力等症^[4]。现代医学发现,该药可通过增强心肌收缩、降低心脏负荷,减少心肌耗氧,改善心功能^[5]。有研究指出,钙调神经磷酸酶-活化T细胞核因子3(calcineurin nuclear factor of activated T cells 3, CaN-NFAT3)信号通路是心功能恢复的重要信号转导通路,其通路可通过调节心肌细胞 Ca^{2+} 表达,参与心室重塑过程^[6]。本研究使用芪参益气滴丸联合琥珀酸美托洛尔治疗慢性充血性左心衰竭,并通过检测CaN-NFAT3相关蛋白水平、心肌损伤及心室重塑指标,以观察该方案治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2024年4月封丘县中医院收治的99例慢性充血性左心衰竭患者,按治疗方案分为对照组49例、研究组50例。对照组有男26例,女23例;年龄41~75岁,平均 (56.4 ± 4.2) 岁;体质指数 $(21.69 \pm 1.02) \text{ kg/m}^2$;有吸烟史32例,饮酒

史36例;NYHA分级有18例Ⅱ级,31例Ⅲ级;心率每分钟98~125次,平均每分钟 (110.55 ± 3.37) 次。研究组有男29例,女21例;年龄43~74岁,平均 (57.3 ± 4.1) 岁;体质指数 $(21.77 \pm 1.08) \text{ kg/m}^2$;有吸烟史35例,饮酒史39例;NYHA分级有14例Ⅱ级,36例Ⅲ级;心率每分钟102~128次,平均每分钟 (111.19 ± 3.49) 次。两组基线资料均衡可比($P > 0.05$)。

诊断标准:①西医标准。根据慢性充血性心力衰竭诊断标准^[7]及心室受累部位明确为充血性左心衰竭;根据美国纽约协会心功能分级(NYHA)^[8]评估心功能。②中医标准。符合气虚血瘀证型,主证:气短,心悸,胸胁作痛,颈项青筋突起,肋下痞块;次证:心烦,颧色晦暗,头晕,口干;舌紫暗,脉结代^[9]。

纳入标准:①符合中西医诊断标准;②冠心病为原发病,有呼吸困难、心悸气短、水肿等症状;③NYHA分级为Ⅱ~Ⅲ级;④临床资料齐全。

排除标准:①存在急性心肌梗死、严重心律失常、心源性休克;②合并先天性心脏病;③存在重度电解质失衡、脱水;④肝肾功能障碍;⑤存在急慢性感染性疾病;⑥血液系统疾病;⑦恶性肿瘤;⑧妊娠期;⑨精神异常、认知不全。

1.2 方法

两组均采用低盐饮食,并限制活动,同时予以洋地黄类、利尿剂、血管紧张素抑制剂等支持治疗。两组均连续治疗4周。对照组:在常规支持治疗基础上予以琥珀酸美托洛尔(AstraZeneca AB,国药准字:J20150044,规格:47.5 mg)治疗,起始剂量为每次23.75 mg,根据耐受情况,每2周倍增1次,逐渐增至

最大耐受量为每次 95 mg(静息心率降至每分钟约 60 次,此时剂量为最大耐受剂量)。研究组:基于对照组增加芪参益气滴丸(天士力医药集团股份有限公司,国药准字:Z20030139,规格:0.5 g)治疗,1 次 0.5 g,每日 3 次,2 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标

①疗效:治疗后心悸、呼吸困难、心悸气短、胸胁疼痛等症状明显改善,心功能恢复至 I 级为显效;上述症状明显缓解,治疗后心功能升高 I 级为有效;未达上述两项标准为无效。总有效率为显效与有效之和在组总例数中所占百分比。②心室重塑相关指标:于治疗前及治疗 4 周后,使用飞利浦 EPIQ7C 心脏彩超在患者平卧状态下测量标准心尖四腔心切面数据,包括左心室后壁舒张末期厚度(LVPWd)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期球形指数(LVSI_d)。③心肌损伤标志物:于治疗前及治疗 4 周后,采集两组 6 mL 晨起空腹外周静脉血,3 mL 血样经离心机(离心条件:半径 5 cm,转速 4 000 r/min)处理 10 min,获取上清液。以化学发光法检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、N-末端脑钠肽前体(NT-

proBNP)、肌钙蛋白 I(cTnl)水平。④CaN-NFAT3 通路相关蛋白水平:取上述余下 3 mL 血样加入抗凝剂(EDTA),4 ℃环境下静置 2 h,经离心机(离心条件:半径 8 cm,转速 3 000 r/min)处理 10 min,获取上清液。以酶联免疫法检测钙调神经磷酸酶(CaN)、锌指转录因子(GATA4)、活化 T 细胞核因子 3(NFAT3)水平。⑤不良反应:记录两组腹胀、便秘、心动过缓等不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比以独立样本 t 检验,组内不同时间点对比以配对 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表述,以 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗后,研究组总有效率(96.00%)高于对照组(81.63%)($P < 0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组疗效比较

组别	n /例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
研究组	50	25	23	2	96.00
对照组	49	20	20	9	81.63
χ^2					5.172
P					<0.05

2.2 心室重塑相关指标

两组治疗前 LVSI_d、LVPWd、LVESV 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗 4 周后 LVSI_d、LVPWd、

LVESV 均低于治疗前,其中研究组下降趋势更为显著($P < 0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 两组心室重塑相关指标比较

组别	n /例	LVPWd/mm		LVSI _d /mm		LVESV/mL	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
研究组	50	14.05 $\pm$ 1.60	11.98 $\pm$ 1.05 *	1.48 $\pm$ 0.30	1.20 $\pm$ 0.23 *	138.50 $\pm$ 10.24	116.39 $\pm$ 10.51 *
对照组	49	14.20 $\pm$ 1.73	12.59 $\pm$ 1.42 *	1.51 $\pm$ 0.33	1.32 $\pm$ 0.25 *	137.13 $\pm$ 11.52	123.68 $\pm$ 9.82 *
t		0.448	2.434	0.473	2.486	0.626	3.564
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 CaN-NFAT3 通路相关蛋白水平

两组治疗前 CaN、GATA4、NFAT3 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗 4 周后 CaN、GATA4、

NFAT3 均低于治疗前,其中研究组降低趋势更为显著 ($P<0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 CaN-NFAT3 通路相关蛋白水平

组别	n/例	CaN/(pg/mL)		GATA4/(pg/mL)		NFAT3/(pg/mL)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
研究组	50	1835.36±196.37	815.60±131.93 *	5546.39±1240.31	3006.59±1052.30 *	589.64±112.50	390.18±109.63 *
对照组	49	1904.68±205.34	872.08±140.50 *	5680.50±1347.82	3592.05±1143.71 *	565.37±107.42	436.90±90.10 *
<i>t</i>		1.717	2.062	0.515	2.651	1.097	2.314
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 心肌损伤标志物

两组治疗前 CK-MB、NT-proBNP、cTnl 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗 4 周后 CK-MB、NT-

proBNP、cTnl 均低于治疗前,其中研究组下降趋势变化更为显著 ($P<0.05$),结果如表 4 所示。

表 4 两组心肌损伤标志物比较

组别	n/例	CK-MB/(U/L)		NT-proBNP/(pg/mL)		cTnl/(μg/L)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
研究组	50	16.88±2.65	8.10±1.37 *	1300.63±285.34	538.60±79.30 *	0.35±0.06	0.22±0.06 *
对照组	49	17.50±3.01	8.90±1.24 *	1261.38±263.94	590.27±82.30 *	0.33±0.06	0.26±0.05 *
<i>t</i>		1.088	3.044	0.710	3.181	1.658	3.600
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 不良反应

两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P>$

0.05),结果如表 5 所示。

表 5 两组不良反应比较

组别	n/例	腹胀/例	便秘/例	心动过缓/例	总发生率/%
研究组	50	1	2	1	8.00
对照组	49	1	1	2	8.16
χ^2					0.115
<i>P</i>					>0.05

3 讨论

充血性左心衰竭为临床常见的心血管疾病,多发生于老年有基础疾病群体,可引发全身循环系统障碍,严重者可出现休克、心脏骤停等^[10]。临床治

疗该病主要以延缓病情进展,改善心功能为原则^[11]。以往临床常给予利尿、强心、扩血管等药物治疗,美托洛尔作为经典β受体阻滞剂,可降低体内儿茶酚胺水平,延缓心率,减少心肌耗氧量,保护心

肌功能,现已成为治疗心力衰竭的常用药物^[12]。但部分患者经该药物治疗后仍不能达到理想效果,因此,临床需积极寻找其他更为安全有效的治疗方案^[13]。

中医中该病属“心悸”“水肿”范畴,认为其为本虚标实之证,由“虚”“瘀”“水”所致^[14]。芪参益气滴丸具有益气通脉、活血止痛、利水消肿等作用,为临床治疗气滞血瘀痹症常用药。现代医学研究^[15]发现,芪参益气滴丸可通过多靶点、多途径改善心肌能量代谢、抑制炎症、保护心肌功能等。本研究中经芪参益气滴丸联合琥珀酸美托洛尔治疗4周后效果显著,可逆转心室重塑。心室重塑是心肌应对收缩功能下降、心室肥大、心肌纤维化等心脏功能及结构变化的代偿反应,为心力衰竭心功能恶化的主要因素^[16]。芪参益气滴丸成分中含有的黄芪甲苷可通过抑制肾素-血管紧张素系统过度激活,抑制花生四烯酸表达,从而抑制心肌细胞心纤维化;三七总皂苷可通过提高心肌组织含量,抑制心肌细胞肥厚,从而保护功能,逆转心室重塑^[17]。近年来,有研究^[18]发现,CaN-NFTA3信号通路下游因子表达异常可导致心肌细胞和缺血性损伤,使得血管紧张素Ⅱ诱导的压力超负荷,减少心脏保护能力。张蕾等^[19]研究发现,CaN-NFTA3信号通路为介导心室重塑的重要通路,CaN、GATA4、NFAT3表达量随着充血性心力衰竭患者心室重塑加剧、心功能恶化加重而逐渐升高。为进一步探究治疗后心室重塑改善情况,本研究通过检测CaN-NFTA3信号通路蛋白表达量发现,研究组CaN、GATA4、NFAT3表达量明显低于对照组,表明使用芪参益气滴丸联合琥珀酸美托洛尔治疗,可显著改善心室重塑,保护心功能。

充血性左心衰竭患者因心肌收缩功能下降,导致血管收缩反应性增加,循环阻力升高,微血管结构及功能障碍,从而引发心肌灌注不足,造成心肌细胞损伤,心室重塑,加重病情发展^[20]。CK-MB、NT-proBNP、cTnl为临床常用来反映心肌损伤的生物标志物,其水平随着心肌损伤程度加重而上升^[21]。本研究发现,经芪参益气滴丸联合琥珀酸美托洛尔治疗4周后其水平下降明显,表明二者联合治疗可显著减轻心肌细胞损伤。分析原因在于:芪参益气滴丸可抑制活性氧自由基表达,降低乳酸脱氢酶活性,从而抑制氧化应激反应,减轻心肌氧化损伤;且能提高血管内皮生长因子水平,改善心肌微血管密度,抑

制心肌纤维化,防止心肌细胞凋亡,保护缺氧心肌细胞。琥珀酸美托洛尔可通过清除氧自由基、抑制三价铁离子诱导的氧化作用,减轻氧化应激反应;同时能降低交感神经活性,阻断内源性儿茶酚胺所致的心脏毒性,保护心肌细胞。因此,两药联合治疗可通过不同作用机制,经多靶点、多效应抑制心肌细胞损伤,保护心功能,逆转心室重塑,利于控制病情。本研究仅针对药物不良反应观察发现两组无明显差异,受回顾性研究限制,对于治疗后心血管不良事件未能进一步探究,今后有待通过前瞻性研究进一步随访观察。

4 结论

芪参益气滴丸联合琥珀酸美托洛尔治疗慢性充血性左心衰竭疗效显著,可减轻心肌损伤,逆转心室重塑,可能与调控CaN-NFTA3信号通路相关蛋白表达有关。但由于CaN-NFTA3信号通路下游作用机制复杂,有关二者联合治疗的作用还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] OWEN R K, LYONS J, AKBARI A, et al. Effect on life expectancy of temporal sequence in a multimorbidity cluster of psychosis, diabetes, and congestive heart failure among 1·7 million individuals in Wales with 20-year follow-up: a retrospective cohort study using linked data [J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(7): e535-e545.
- [2] LIU B S, ZHANG R, ZHANG A Y, et al. Effectiveness and safety of four different beta-blockers in patients with chronic heart failure [J]. *Med Comm*, 2023, 4(1): e199.
- [3] 李江, 闫娜, 曹杰. 托拉塞米联合美托洛尔治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(1): 122-127.
- [4] 葛昭, 杨志华, 刘春香, 等. 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭作用机制的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(11): 2002-2005.
- [5] 常建, 平英瑶, 苏志祥. 芪参益气滴丸辅助治疗冠心病伴心力衰竭的疗效及对患者心功能指标、血液流变学和血清NT-proBNP、Hcy水平的影响 [J]. *海南医学*, 2023, 34(15): 2150-2154.
- [6] ZHOU P Z, ZHANG Y, SETHI I, et al. GATA4 regulates developing endocardium through interaction with ETS1 [J]. *Circ Res*, 2022, 131(11): e152-e168.

- [7] 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.
- [8] 张金龙,郭靖涛,孙妮娜,等.慢性心力衰竭急性加重患者无创心功能评估指标与 NYHA 分级的相关性[J]. 河北医学, 2023, 29(10): 1688-1692.
- [9] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 839-844.
- [10] LA FRANCA E, MANNO G, AJELLO L, et al. Physiopathology and diagnosis of congestive heart failure: consolidated certainties and new perspectives[J]. Curr Probl Cardiol, 2021, 46(3): 100691.
- [11] AL HENNAWI H, BEDI A, KHAN M K, et al. Impact of exercise training on clinical outcomes and quality of life in chronic congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49(10): 102756.
- [12] YIN Z Y, WANG L S, ZHANG Y, et al. Evaluation of ultrasonic indexes and exercise endurance application of diuretic mixture combined with metoprolol in the treatment of senile chronic heart failure[J]. Minerva Surg, 2022, 77(1): 92-94.
- [13] 唐玲,马文欢,冯其茂.强心饮配合综合治疗对慢性充血性心力衰竭老年患者血清中 Galectin-3、CyPA 及 Copeptin 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(1): 29-33.
- [14] 王名才,李博文,李双庆,等.充血性心力衰竭中医辨证论治研究进展[J]. 中国中医急症, 2021, 30(1): 182-184.
- [15] 马莉,刘志超,高晟玮,等.芪参益气滴丸通过 Sirt1/Mfn1 通路调节线粒体融合对心肌梗死后的心脏保护作用机制研究[J]. 中国中医急症, 2022, 31(4): 568-572.
- [16] PASCUAL-FIGAL D A, ZAMORANO J L, DOMINGO M, et al. Impact of dapagliflozin on cardiac remodelling in patients with chronic heart failure: the DAPA-MODA study[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(8): 1352-1360.
- [17] 王慧,曹月娟,赵振营.芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭及其作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1254-1259.
- [18] VÄLIMÄKI M J, RUSKOAHO H J. Targeting GATA4 for cardiac repair[J]. IUBMB Life, 2020, 72(1): 68-79.
- [19] 张蕾,李小茜,何建成.基于 CaN-NFAT3 信号通路探讨充血性心力衰竭常见中医证候物质基础[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(5): 542-548.
- [20] ZHAO W, ZHANG Y, ZHANG M Z, et al. LncRNA-TUG1 downregulation is correlated with the development of progressive chronic kidney disease among patients with congestive heart failure[J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(5): 493-498.
- [21] 高慧,胡晓峰,李滨,等.BiPAP 和 SIMV 对急性左心衰竭病人心肌损伤标志物及疗效的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(20): 3534-3537.

[收稿日期:2024-09-09]

[责任编辑:王慧瑾 英文编辑:李佳睿]