

◆临床证治◆

参麦注射液联合美托洛尔治疗心力衰竭临床研究

宋爽¹, 王磊², 董加建¹

1. 郑州市第七人民医院心内科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一附属医院心内科, 河南 郑州 450000

[摘要] 目的: 观察参麦注射液联合美托洛尔治疗心力衰竭的临床疗效。方法: 选择 80 例心力衰竭患者为研究对象, 按随机数字表法分为 2 组各 40 例。研究组采用参麦注射液联合美托洛尔治疗, 对照组仅使用美托洛尔治疗, 连续治疗 14 d。治疗后比较 2 组临床疗效, 并比较 2 组治疗前后心功能指标及血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、晚期糖基化终产物受体 (RAGE)、N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 表达水平。门诊及电话随访 12 个月, 比较 2 组心血管事件发生情况。结果: 研究组治疗总有效率 95.00%, 高于对照组 72.50% ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩期末期内径 (LVESD)、左心室射血分数 (LVEF) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 LVEDD、LVESD 降低 ($P < 0.05$), LVEF 升高 ($P < 0.05$), 且研究组 LVEDD、LVESD 低于对照组 ($P < 0.05$), LVEF 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组血清 HMGB1、RAGE、NT-proBNP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血清 HMGB1、RAGE、NT-proBNP 水平均降低 ($P < 0.05$), 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$)。研究组心血管事件总发生率为 7.50%, 低于对照组 25.00% ($P < 0.05$)。结论: 参麦注射液联合美托洛尔治疗心力衰竭患者, 可提高临床疗效, 改善心功能指标, 降低心血管事件发生率。

[关键词] 心力衰竭; 参麦注射液; 美托洛尔; 心血管事件; 心功能

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 17-0072-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.17.012

Clinical Study on Shenmai Injection Combined with Metoprolol for Heart Failure

SONG Shuang¹, WANG Lei², DONG Jiajian¹

1. Department of Cardiology, The 7th People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou Henan 450000, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Shenmai Injection combined with Metoprolol for heart failure. **Methods:** A total of 80 cases of patients with heart failure were selected as the study objects and divided into two groups according to the random number table method, with 40 cases in each group. The study group was treated with Shenmai Injection combined with Metoprolol, and the control group was simply treated with Metoprolol. Both groups were treated for 14 days. After treatment, the clinical effects were compared between the two groups. Before and after treatment, and the heart function indexes and the expression levels of high mobility group protein B1 (HMGB1), receptor for advanced glycation end products (RAGE) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in serum were compared

[收稿日期] 2022-10-21

[修回日期] 2023-06-15

[作者简介] 宋爽 (1981-), 女, 主治医师, E-mail: should987@163.com。

between the two groups. After 12-month outpatient and telephone follow-up, the incidence of cardiovascular events was compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 95.00% in the study group, higher than that of 72.50% in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and left ventricular ejection fraction (LVEF) between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, LVEDD and LVESD in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and LVEF was increased ($P < 0.05$); LVEDD and LVESD in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and LVEF was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of HMGB1, RAGE, and NT-proBNP in serum between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of HMGB1, RAGE, and NT-proBNP in serum in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the above levels in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of cardiovascular events was 7.50% in the study group, lower than that of 25.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenmai Injection combined with Metoprolol for patients with heart failure can enhance the clinical effect, improve heart function indexes, and reduce the incidence of cardiovascular events.

Keywords: Heart failure; Shenmai Injection; Metoprolol; Cardiovascular events; Heart function

心力衰竭是患病率较高、病情严重的终末期心血管疾病^[1-2],而早期有效的治疗在降低心血管事件中具有重要的意义^[3]。美托洛尔可延缓心肌缺氧缺血程度,改善心功能和生活质量,但其单独使用可通过发挥负性心肌作用,局限美托洛尔在心力衰竭患者中的应用^[4]。中西医结合治疗方案可改善心力衰竭患者近远期疗效^[5-6]。心力衰竭归属于中医气血虚症范畴,参麦注射液具有生津、养阴、扶正、益气的作用^[7]。本研究采用参麦注射液联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗心力衰竭患者,观察其临床疗效及对心血管事件的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合欧洲心脏病学会(ESC)《ESC急慢性心力衰竭诊断和治疗指南 2016》^[8]中心力衰竭的诊断标准。伴呼吸困难、突发胸闷等症状,经心脏彩色多普勒超声检查确诊为心功能不全者。

1.2 辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》中气阴两虚证的辨证标准。主症:气短乏力,口干舌燥,心悸盗汗。次症:舌质淡或淡红,舌苔薄,或无苔,或有裂纹,脉象细弱或细数。

1.3 纳入标准 符合诊断标准;年龄 >18 岁;心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级^[8]。

1.4 排除标准 治疗依从性低,无法遵医嘱完成治疗;对本研究使用的药物过敏,治疗期间或治疗后出现严重药物不良反应;合并自身免疫系统疾病、恶性肿瘤、电解质紊乱、肝肾功能障碍、肺功能异常和精神性疾病等患者。

1.5 一般资料 选择2020年3月—2021年6月郑州市第七人民医院收治的80例心力衰竭患者为研究对象,按随机数字表法分为研究组和对照组各40例。对照组男25例,女15例;平均年龄(63.97 ± 10.25)岁;心功能分级Ⅱ级18例,Ⅲ级16例,Ⅳ级6例;扩张型心肌病6例,冠心病22例,高血压性心脏病12例;平均体质指数(BMI) 23.12 ± 5.14 ;平均心率(HR)(69.12 ± 7.54)次/min;平均总胆固醇(TC)(4.95 ± 0.47) mmol/L;平均甘油三酯(TG)(1.76 ± 0.08) mmol/L;平均低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)(2.94 ± 0.51) mmol/L;平均高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)(1.32 ± 0.17) mmol/L。研究组男27例,女13例;平均年龄(64.04 ± 10.48)岁;心功能分级Ⅱ级20例,Ⅲ级15例,Ⅳ级5例;扩张型心肌病8例,冠心病21例,高血压性心脏病11例;平均BMI 22.97 ± 6.02 ;平均HR(68.95 ± 5.48)次/min;平均TC(4.96 ± 0.51) mmol/L;平均TG(1.75 ± 0.09) mmol/L;

平均 LDL-C(2.93 ± 0.47) mmol/L; 平均 HDL-C(1.33 ± 0.19) mmol/L。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

全部患者入院后完善补液、强心、利尿、吸氧和对症支持等治疗。

2.1 对照组 口服琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药公司, 国药准字 J20150044, 规格: 47.5 mg/片), 每次 11.875 mg, 每天 1 次, 连续使用 7 d 后按照患者的病情状况调整用药剂量, 如出现 HR < 50 次/min, 收缩压(SBP) < 90 mm Hg(1 mm Hg $\approx$ 0.133 kPa)或心衰症状加重则即刻减量。共治疗 14 d。

2.2 研究组 在对照组基础上采用参麦注射液(大理药业股份有限公司, 国药准字 Z20093647, 规格: 60 mL)60 mL 加入到 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中, 静脉滴注, 每天 1 次, 连续治疗 14 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①心功能状况。治疗前后采用超声心动图测定 2 组左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩期末内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)。②血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、晚期糖基化终产物受体(RAGE)、N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)表达水平。治疗前后分别收集 2 组空腹静脉血 5 mL, 静置后以 3 000 $\times$ g 离心 10 min, 获得血清, 采用酶联免疫吸附法检测, 实验操作严格按照说明书进行, 标准品及样本设置复孔检测, 以增加实验结果的准确性。最后采用酶标仪于 450 nm 波长依序测定各孔吸光度, 并根据标准曲线计算各指标含量。③心血管事件发生率。全部患者均采用门诊或电话随访持续 12 个月, 记录并比较 2 组心肌梗死、心源性死亡、心力衰竭加重、心绞痛和严重心律失常等心血管事件发生情况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计学软件分析数

据。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用成组 t 检验, 同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 按照心力衰竭症状和纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级标准评价临床疗效^[9]。显效: 心力衰竭症状明显好转, NYHA 心功能分级为 I 级或改善 2 级及以上; 有效: 心力衰竭症状稍好转, NYHA 心功能分级改善 1 级; 无效: 心力衰竭症状和 NYHA 心功能分级没有明显改善或者恶化。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times$ 100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。研究组治疗总有效率 95.00%, 高于对照组 72.50%($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	40	23(57.50)	15(37.50)	2(5.00)	38(95.00)
对照组	40	15(37.50)	14(35.00)	11(27.50)	29(72.50)
χ^2 值					7.440
P 值					0.006

4.3 2 组治疗前后 LVEDD、LVESD、LVEF 比较 见表 2。治疗前, 2 组 LVEDD、LVESD、LVEF 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 LVEDD、LVESD 降低($P < 0.05$), LVEF 升高($P < 0.05$), 且研究组 LVEDD、LVESD 低于对照组($P < 0.05$), LVEF 高于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2 组治疗前后血清 HMGB1、RAGE、NT-proBNP 水平比较 见表 3。治疗前, 2 组血清 HMGB1、RAGE、NT-proBNP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2 组血清 HMGB1、RAGE、NT-proBNP 水平均降低($P < 0.05$), 且研究组低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 LVEDD、LVESD、LVEF 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDD(mm)		LVESD(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	69.12 $\pm$ 6.27	56.41 $\pm$ 5.01 ^①	50.11 $\pm$ 13.02	32.97 $\pm$ 5.47 ^①	39.25 $\pm$ 6.95	78.18 $\pm$ 8.47 ^①
对照组	40	69.88 $\pm$ 6.67	63.01 $\pm$ 4.87 ^①	51.09 $\pm$ 13.87	41.03 $\pm$ 7.47 ^①	40.31 $\pm$ 7.17	65.01 $\pm$ 8.24 ^①
t 值		0.525	5.974	0.326	5.506	0.671	7.049
P 值		0.601	< 0.001	0.745	< 0.001	0.504	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表3 2组治疗前后血清 HMGB1、RAGE、NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HMGB1(ng/mL)		RAGE(ng/mL)		NT-proBNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	40	30.62 ± 6.68	10.62 ± 2.08 ^①	4.98 ± 1.33	1.91 ± 0.79 ^①	363.64 ± 54.67	153.78 ± 23.42 ^①
对照组	40	31.22 ± 5.65	14.17 ± 2.45 ^①	5.28 ± 1.61	3.36 ± 0.93 ^①	355.88 ± 63.46	268.64 ± 86.29 ^①
t 值		0.434	6.986	0.909	7.515	0.586	8.125
P 值		0.665	<0.001	0.366	<0.001	0.560	<0.001

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.5 2组心血管事件发生率比较 见表4。研究组心血管事件总发生率为7.50%, 低于对照组25.00% ($P < 0.05$)。

表4 2组心血管事件发生率比较 例(%)

组别	例数	心肌梗死	心力衰竭加重	心绞痛	严重心律失常	总发生
研究组	40	0	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)
对照组	40	2(5.00)	4(10.00)	2(5.00)	2(5.00)	10(25.00)
χ^2 值						4.501
P 值						0.034

5 讨论

美托洛尔是常见的 β 受体拮抗类药物, 在长期美托洛尔治疗期间, 要求临床医师严格监测电解质、凝血指标、肝肾功能指标、HR和血压的变化, 对于出现心衰症状加重、窦性心动过缓、症状性低血压则应适当减药; 对于谷草转氨酶和血肌酐增高至参考范围的1.5倍则应即刻停药^[10]。因此, 在心力衰竭的治疗期间联合用药有利于保证美托洛尔在安全用药剂量的基础上最大程度提高治疗效果。相关文献显示, 中药对心血管病患者具有重要的治疗价值^[11]。心力衰竭属中医学心痹、心悸范畴, 其主因体弱、外邪侵袭心脉、瘀血滞留、气血亏虚所致^[12]。中医治以活血益气、补虚固本、扶正培元为主。参麦注射液的成分主要包括人参和麦冬。人参俗称“百草之王”, 为补气良药, 可补元滋阴, 益肺健脾。现代药理学研究证实, 人参皂苷是人参的有效成分, 能够改善心功能^[13]。麦冬具有补脾、益气、安神、镇静的功效。麦冬黄酮是麦冬的有效成分, 其通过改善抗氧化作用, 降低心肌耗氧量, 改善心肌耐缺氧反应。

本研究结果显示, 治疗后研究组总有效率高于对照组, 提示参麦注射液联合美托洛尔治疗心力衰竭可提高临床疗效。治疗后研究组LVEDD、LVESD

低于对照组, LVEF高于对照组, 血清HMGB1、RAGE、NT-proBNP水平低于对照组, 提示参麦注射液联合美托洛尔治疗心力衰竭可改善心功能。此外, 研究组心血管事件发生率明显低于对照组, 提示联合用药可降低心血管事件发生率。分析原因为, 琥珀酸美托洛尔缓释片通过选择性拮抗 β_1 肾上腺受体, 降低机体儿茶酚胺的含量, 延缓心衰症状, 最终明显改善心功能; 同时, 其可通过明显降低心率、拮抗心肌组织收缩, 减缓心脏做功, 减轻心脏负荷量, 达到治疗目标^[14-15]。参麦注射液中人参温阳通脉、补血补气、固本培元, 麦冬清心、润肺、生津、滋阴, 两药共奏益气补血、养阴温阳的作用, 达到治疗目标^[16]。琥珀酸美托洛尔缓释片和参麦注射液各自发挥不同的药理作用机制, 但两者在药效方面具有相互协同的作用, 有利于提高临床疗效, 改善心功能, 降低心血管事件发生率。研究表明, 参麦注射液可协同改善美托洛尔对心肌组织及心肌收缩力的作用, 进而最大程度改善心功能, 降低心衰症状加重所致心血管事件的发生风险^[17]。

综上所述, 参麦注射液联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗心力衰竭总有效率较高, 能够改善患者心功能, 降低心血管事件的发生率。

[参考文献]

- [1] BEALE A L, NANAYAKKARA S, SEGAN L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: A detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(3): 239-429.
- [2] GROENEWEGEN A, RUTTEN F H, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [3] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 等. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(8): 769-781.

- [4] AJAM T, AJAM S, DEVARAJ S, et al. Effect of carvedilol vs metoprolol succinate on mortality in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Am Heart J*, 2018, 199: 1–6.
- [5] JIA Q, WANG L, ZHANG X, et al. Prevention and treatment of chronic heart failure through traditional Chinese medicine: Role of the gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104552.
- [6] WANG Y, WANG Q, LI C, et al. A review of chinese herbal medicine for the treatment of chronic heart failure[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(34): 5115–5124.
- [7] 何明, 刘金涛, 胡艳艳, 等. 参麦注射液治疗气阴两虚型缓慢性心律失常合并期前收缩的临床研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(9): 987–989.
- [8] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891–975.
- [9] ZHANG R, MA S, SHANAHAN L, et al. Discovering and identifying New York heart association classification from electronic health records[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2018, 18(Suppl 2): 48.
- [10] FOWLER E D, DRINKHILL M J, NORMAN R, et al. Beta1-adrenoceptor antagonist, metoprolol attenuates cardiac myocyte Ca^{2+} handling dysfunction in rats with pulmonary artery hypertension[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 120: 74–83.
- [11] LIN S, SHI Q, GE Z, et al. Efficacy and safety of traditional chinese medicine injections for heart failure with reduced ejection fraction: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659707.
- [12] 严容, 丁煜, 徐佳杨, 等. 中西医结合治疗慢性心力衰竭50例临床观察[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(9): 50–52.
- [13] 张国新, 李四新, 张文武. 应用参麦注射液治疗急性心肌梗死后心力衰竭的疗效评价[J]. *心血管病防治知识(学术版)*, 2018, 10(14): 30–32.
- [14] 王妮, 刘伟, 毕四锐, 等. 美托洛尔对心力衰竭患者的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及心功能NYHA分级状况的影响及机制研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(7): 31–34.
- [15] ZHAI H, DAI W, WANG Y. Metoprolol protects cardiomyocytes in rabbit model of heart failure by regulating Cx43[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1902–1905.
- [16] 汪敏捷. 老年慢性心力衰竭患者参麦注射液辅助治疗对心功能及血液流变学的影响[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(8): 996–997.
- [17] 王华, 刘劲松, 许绍信. 参麦注射液对急性心肌梗死患者经皮冠脉介入治疗术后心肌和微血管的保护作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(11): 1201–1203.

(责任编辑: 钟志敏)