

参考文献：

[1] 徐 亮, 必余强. 非酒精性脂肪肝的药物治疗进展[J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2015, 9(20): 3666-3670.

[2] 郭志坚, 江惠玲, 吴丽君, 等. 罗格列酮加多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(8): 475-476.

[3] 胡国平, 刘 凯, 赵连三. 多烯磷脂酰胆碱 (易善复) 治疗酒精性肝病和脂肪肝的系统评价[J]. 肝脏, 2005, 10(1): 5-7.

[4] 曾子杨, 孙 娟, 康维明. 减重代谢手术的历史、现状与展望[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(5): 581-590.

[5] 薛 芮, 范建高. 代谢相关脂肪性肝病新定义的国际专家共识简介[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 457-460.

[6] Eslam M, Sarin S K, Wong V W, *et al.* The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(6): 889-919.

[7] 李军祥, 陈 誥, 王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见 (2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-151.

[9] 程华焱, 曾斌芳. 脂肪肝中医病名的文献研究[J]. 新疆中医学, 2008, 26(6): 12-14.

[10] 张 杨, 吴伟东, 赵 悦, 等. 从脾论治非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(11): 203-206.

[11] 江诗怡, 陆定波. “肝病实脾”理论在脂肪肝治疗中的应用[J]. 医学信息, 2020, 33(3): 154-155.

[12] 梁 栋, 梁 钢, 刘云峰, 等. 黄芪注射液对糖尿病非酒精性脂肪肝模型大鼠血糖、血脂及肝脏脂肪分化相关蛋白表达水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 464-465.

[13] 张晓娟, 左冬冬. 白术化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(6): 101-106.

[14] 车财妍, 李红山, 应 豪, 等. 白术多糖对非酒精性脂肪性肝炎的防治作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1801-1803; 1924.

[15] 王 焱, 李 俊, 王保伟. 橙皮苷对非酒精性脂肪肝大鼠的保护作用及其机制的初探[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(5): 646-650.

[16] 孙丽伟, 黄妙珍. 丹参对非酒精性脂肪肝大鼠血清 MDA、SOD、TNF、Leptin 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(6): 696-698.

[17] 高志强, 谢美娟, 陈立波. 山楂果叶对脂肪肝大鼠脂质代谢及氧化应激的影响[J]. 四川中医, 2016, 34(5): 50-53.

[18] 朱兰镇, 李 伟. 荷叶总生物碱提取物对高血脂大鼠调节血脂作用研究[J]. 黑龙江医药, 2010, 23(3): 363-364.

复方丹参滴丸联合坎地沙坦酯片对老年慢性心力衰竭患者的临床疗效

徐 文, 陈朝聪, 徐文娟
(儋州市人民医院药剂科, 海南 儋州 571700)

摘要：**目的** 考察复方丹参滴丸联合坎地沙坦酯片对老年慢性心力衰竭患者的临床疗效。**方法** 120 例患者随机分为对照组和观察组，每组 60 例，对照组给予坎地沙坦酯片，观察组在对照组基础上加用复方丹参滴丸，疗程 12 周。检测临床疗效，心功能指标（LVESD、LVEDD、LVEF、NT-proBNP），运动耐量指标（6MWT、Borg 评分），血清 LP-PLA2、hFABP、sST2，不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗后，2 组 LVESD、LVEDD、NT-proBNP、Borg 评分、LP-PLA2、hFABP、sST2 降低（ $P<0.05$ ），LVEF、6MWT 升高（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ）。2 组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。**结论** 复方丹参滴丸结合坎地沙坦酯片可安全有效地改善老年慢性心力衰竭患者心功能，提升运动耐量。

关键词：复方丹参滴丸；坎地沙坦酯片；老年慢性心力衰竭

中图分类号：R287 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2023)08-2797-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.08.061

慢性心力衰竭为老年人群常见慢性病变，65 岁以上人群发病率可达 6%~10%，其生命安全受到严重威胁^[1]。近年来随着对慢性心力衰竭认识的不断加深，炎症反应在心

肌损伤和心室重构中的作用已获得普遍认可，脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2）、心肌型脂肪酸结合蛋白（hFABP）和可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白（sST2）均可作为评

估慢性心力衰竭病情和疗效提供参考依据^[2-4]。

目前,对慢性心力衰竭尚无彻底治愈方法,以坎地沙坦酯为代表的血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂虽可获得积极收益,但长期治疗时不良反应较多,尤其是老年人群,更需谨慎用药^[5]。中医认为,慢性心力衰竭属于“心悸”“心水”“喘证”等范畴,为本虚标实之证,本虚以气虚、阳虚为主,标实以血瘀、痰湿为主,气虚血瘀贯穿疾病全过程,以气虚血瘀证最为常见。复方丹参滴丸是活血化瘀、理气止痛之良药,在治疗慢性心力衰竭时具有良好的疗效和安全性,不仅可改善心功能,同时还有利于减轻炎症反应^[6]。本研究考察复方丹参滴丸结合坎地沙坦酯片对老年慢性心力衰竭患者的临床疗效及对心功能和血清 LP-PLA2、

hFABP、sST2 水平的影响,以期对相关临床治疗提供更多循证医学证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 10 月至 2021 年 10 月收治于儋州市人民医院的 120 例老年慢性心力衰竭患者,其中男性 53 例,女性 67 例;年龄 60~84 岁,平均年龄 (71.0±6.3) 岁;病程 2~19 年,平均病程 (9.5±1.6) 年,入院后进行编号,随机数字表法分为对照组和观察组,每组 60 例,治疗期间对照组脱落 4 例,观察组脱落 2 例,最终分别纳入 56、58 例,2 组一般资料见表 1,可知差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。研究经医院伦理委员会批准。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	性别/例		平均年龄/岁	平均病程/年	心功能分级/例			基础疾病/例			
		男	女			Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	高血压	糖尿病	高脂血症	其他
观察组	58	27	31	71.3±6.5	9.3±1.8	20	25	13	23	16	20	8
对照组	56	24	32	70.8±6.1	9.7±1.6	18	26	12	19	14	17	11

1.2 诊断标准 ①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》标准^[7];②符合《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》中气虚血瘀证辨证标准^[8]。

1.3 纳入标准 ①符合“1.2”项下诊断标准;②年龄≥60 岁;③纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级^[9]Ⅱ~Ⅳ级;④基础心率>60 次/min,收缩压/舒张压>90/60 mmHg;⑤左室射血分数 (LVEF) <50%;⑥生命体征稳定;⑦患者及其家属均了解本研究,签署同意书。

1.4 排除标准 ①合并感染、恶性肿瘤肿瘤或自身免疫性疾病;②合并心律失常、心肌梗死或心脏手术等相关病史;③合并严重哮喘、慢阻肺或肺纤维化等器质性病变;④合并凝血功能障碍;⑤合并严重肝或肾功能不全;⑥合并甲亢、甲减或甲旁亢等内分泌疾病;⑦合并精神疾病或认知障碍;⑧此前 1 个月内曾应用 ACRI/ARB 类药物;⑨合并复方丹参滴丸或坎地沙坦酯治疗禁忌症。

1.5 脱落标准 ①中途主动退出研究;②治疗期间失访;③发生严重的药物不良反应;④其他突发事件或不可抗力而导致无法继续研究。

1.6 治疗手段 对照组采用坎地沙坦酯片 (天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字 H20052497,8 mg) 口服,每天 1 次,每次 8 mg;酒石酸美托洛尔片 (上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31020783,50 mg) 口服,每天 2 次,初始剂量每次 6.25 mg,每 2 周增加 1 倍,直至每次 50 mg,发生心动过缓或血压偏低时酌情减少剂量或停服;观察组在对照组基础上采用复方丹参滴丸 (天士力医药集团股份有限公司,国药准字 Z10950111,27 mg) 口服,每天 3 次,每次 10 粒,2 组均以 4 周为 1 个疗程,共 3 个疗程。治疗期间,嘱患者戒烟戒酒,低盐低脂饮食,并保持适当运动,另外根据症状给予对症处理,如存在体液潴留时采用利尿剂,明显消瘦者采用营养支持。

1.7 疗效评价 参考文献 [10] 报道,(1)显效,症状、体征明显改善,NYHA 心功能分级提升≥2 级;(2)有效,症状、体征缓解,NYHA 心功能改善 1 级;(3)无效,症状、体征、心功能未改善或持续恶化。总有效率= [(显效例数+有效例数)/总例数] ×100%。

1.8 指标检测 ①心功能指标,采用 ASU3000 型彩超仪检测,包括左室收缩末期内径 (LVESD)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、LVEF,同时治疗前后采集患者空腹肘静脉血各 3 mL,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA)^[11] 检测血清 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平,相关试剂盒购自美国 ADL 公司;②运动耐量,于治疗前后 1 d 中的相同时间段采用 6 min 步行试验 (6MWT),试验前准备除颤仪、血压计、简易呼吸器等急救物品,向患者和家属详细交代注意事项,嘱患者静坐休息 15 min 并测量脉搏、血压等生命体征,然后在标记区域内以最大耐受能力快步往返行走,测量 6 min 行走距离,必要时可适当减慢速度或在原地休息,若发生呼吸苦难、胸痛或心悸等症状则立即终止试验,行走结束时测量血压和脉搏等指标,同时采用 Borg 分级评估呼吸苦难程度,总分 0~10 分,得分越高,呼吸困难程度越严重;③血清 LP-PLA2、hFABP、sST2 水平,治疗前后采集患者空腹肘静脉血各 3 mL,采用 ELISA 法检测,相关试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司。

1.9 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理,计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验;等级资料比较采用 Mann-Whitney U 检验;计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 法检验满足正态分布,以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数/例	显效	有效	无效	总有效
观察组	58	25(43.10)	27(46.55)	6(10.34)	52(89.66) *
对照组	56	17(30.36)	24(42.86)	15(26.79)	41(73.21)

注：与对照组比较，* $P<0.05$ 。

2.2 心功能指标 治疗后，2 组 LVESD、LVEDD、NT-

表 3 2 组心功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	LVESD/mm		LVEDD/mm		LVEF/%		NT-proBNP/(pmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	58	58.06±5.27	48.92±5.40 * #	47.83±5.19	41.65±5.23 * #	39.41±5.36	46.73±5.40 * #	495.28±76.43	348.56±61.39 * #
对照组	56	56.94±5.63	52.18±5.71 *	48.26±5.34	45.02±4.78 *	39.82±5.16	43.04±4.97 *	491.62±79.15	402.78±73.41 *

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$ 。

表 4 2 组运动耐力指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	6MWT/m		Borg 评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	58	307.92±51.47	426.38±52.61 * #	4.73±1.02	3.41±0.74 * #
对照组	56	309.14±54.36	371.46±48.05 *	4.39±0.97	3.86±0.75 *

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$ 。

2.4 血清 LP-PLA2、hFABP、sST2 水平 治疗后，2 组

LP-PLA2、hFABP、sST2 水平降低 ($P<0.05$)，以观察组更

明显 ($P<0.05$)，见表 5。

2.3 运动耐力指标 治疗后，2 组 6MWT 升高 ($P<0.05$)，Borg 评分降低 ($P<0.05$)，以观察组更明显 ($P<0.05$)，见表 4。

表 5 2 组血清 LP-PLA2、hFABP、sST2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	LP-PLA2/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		hFABP/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		sST2/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	58	217.45±32.64	150.67±24.73 * #	6.84±1.29	4.07±0.71 * #	26.14±3.28	13.25±2.63 * #
对照组	56	215.93±34.58	178.32±26.41 *	7.13±1.16	4.95±0.82 *	25.67±3.52	15.89±3.04 *

注：与同组治疗前比较，* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，# $P<0.05$ 。

2.5 不良反应发生率 对照组发生恶性呕吐 4 例、头痛 2 例、腹泻 1 例、心悸 1 例，观察组发生恶性呕吐 2 例、头晕 1 例、头痛 3 例，2 组不良反应发生率 (14.29%、10.34%) 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

坎地沙坦酯是一种前体药，在体内可快速水解为有效成分坎地沙坦，对肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 具有明显拮抗作用，从而降低末梢循环阻力和血压，减轻心脏负荷并改善心功能^[12]。本研究发现，观察组总有效率高于对照组，而且对 LVESD、LVEDD、LVEF、6MWT 及 Borg 评分的改善效果更优，表明复方丹参滴丸有利于增强疗效，改善心功能、运动耐力。

复方丹参滴丸是以丹参、三七、冰片为主组成的中成药，具有理气活血、祛瘀止痛功效，该制剂主要有效成分为丹酚酸、丹参素、原儿茶醛、三七皂苷、人参皂苷等^[13]，其中脂溶性丹参酮ⅡA 对 RAAS 具有较强的抑制作用^[14]；人参皂苷 Rb1 可影响心肌 periostin 蛋白表达，抑制转化生长因子 (TGF)- β 信号通路，从而抑制心室重构和心衰进展^[15]，与坎地沙坦酯药理机制具有协同作用。因此，复方丹参滴丸联合坎地沙坦酯片治疗更有利于减轻心脏前后负荷，增加心输出量，改善血流动力学、运动耐力。

研究表明，LP-PLA2 可促进氧化型低密度脂蛋白水解，对血管内皮细胞造成损伤，刺激儿茶酚胺类激素表达，引

起血管痉挛，血压升高和心室重构发生^[16]；hFABP 主要作用为促进心肌细胞中脂肪酸分解代谢产生能量，心肌缺血损伤会导致其大量释放入血，而且随着慢性心力衰竭严重程度增加其血清水平明显升高^[17]；ST2 属于白介素-1 受体家族成员，当心肌收到牵张和应力作用时其释放增加，并竞争性结合白介素-33 (IL-33)，从而促进心肌炎症反应、纤维化，导致心室重塑和心功能减退^[18]。本研究发现，治疗后 2 组血清 LP-PLA2、hFABP、sST2 水平均明显降低，以观察组更明显，表明心功能得到有效改善，其作用机制可能与心肌炎症、心室重构缓解密切相关。

坎地沙坦可抑制结缔组织生长因子 (CTGF)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 表达，改善心肌纤维化和心室重构^[19]。本研究发现，观察组降低血清 LP-PLA2、hFABP、sST2 水平程度优于对照组，提示复方丹参滴丸有利于心肌炎症损伤和心室重构改善效果。前期报道，复方丹参滴丸中丹酚酸类、丹参酮类、三七总皂苷类等有效成分均具有良好的抗氧化功能，有助于减轻心肌细胞缺血再灌注损伤^[20-21]；右旋龙脑类、倍半萜类、三萜类化合物等在发挥抗炎、镇痛作用的同时，还可促进血液循环，增加其他成分的生物利用度^[22]。因此，复方丹参滴丸用于老年慢性心力衰竭治疗时，可有效抑制心肌炎症反应介导的心室重构，而且其作用机制较坎地沙坦更全面，可有效降低血清 LP-PLA2、hFABP、sST2 水平。

综上所述,复方丹参滴丸联合坎地沙坦酯片可改善老年慢性心力衰竭患者心功能,提升运动耐量,其作用机制与改善心肌炎症和心室重构关系密切,可为本病治疗提供新的循证医学证据。本研究主要不足为随访时间偏短,故长期疗效还有待进一步观察,并且复方丹参滴丸改善心肌炎症、损伤的具体机制也需要开展动物实验来作进一步探讨。

参考文献:

[1] 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 Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.

[2] Mourouzis K, Siasos G, Oikonomou E, *et al.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 levels, endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with stable coronary artery disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 12.

[3] Han X R, Zhang S, Chen Z B, *et al.* Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510: 298-310.

[4] Zhang Y, Fan Z X, Liu H, *et al.* Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis [J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(7): 628-635.

[5] Kiriakidi S, Mavromoustakos T. Study of candesartan cilexetil: 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin interactions: A computational approach using steered molecular dynamics simulations [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2207: 45-70.

[6] 侯建伟, 杨 静. 复方丹参滴丸联合 ACEI 类药物对糖尿病心力衰竭伴有尿微量白蛋白患者肾功能及炎症反应的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(11): 2335-2337.

[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] 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会, 等. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(14): 1258-1260.

[9] Tjam E Y, Heckman G A, Smith S, *et al.* Predicting heart

failure mortality in frail seniors: comparing the NYHA functional classification with the Resident Assessment Instrument (RAI) 2.0 [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 155(1): 75-80.

[10] Munyombwe T, Höfer S, Fitzsimons D, *et al.* An evaluation of the minnesota living with heart failure questionnaire using rasch analysis [J]. *Qual Life Res*, 2014, 23(6): 1753-1765.

[11] 吴建松, 王 丽, 卢万清. 酶联免疫吸附法与免疫层析技术检测梅毒的特异性与灵敏度对比研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(6): 843-846.

[12] 汪庆飞, 高家荣, 张 配. 坎地沙坦酯联合氢氯噻嗪治疗中重度高血压的临床疗效比较 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(7): 1132-1134.

[13] 施 法, 吴 怡, 王 洋. HPLC 法同时测定复方丹参滴丸中 7 个活性成分的含量 [J]. *中国药师*, 2013, 16(3): 339-341.

[14] 李 泽, 孟 哲, 李宇娜, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对血管紧张素 II 诱导的大鼠心肌纤维化的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(12): 17-23.

[15] 景雅婷, 郑 嫻, 王凤荣. 人参皂苷对心衰大鼠 Periostin 蛋白及 TGF- β 信号通路影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8): 44-47.

[16] 王洪静, 周雪艳. 心力衰竭患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和 B 型尿钠肽的表达 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(4): 847-848.

[17] Tsai H Y, Wu Y W, Tseng W K, *et al.* Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions [J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1 Pt 3): 728-736.

[18] Zhang Y, Fan Z X, Liu H, *et al.* Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis [J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(7): 628-635.

[19] 陈 冰, 张弈舒, 陈思邈, 等. 丹参与不同功效药物配伍后对成分及活性的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(3): 577-580.

[20] 王国军, 张琳成, 陈 冰, 等. 丹参中丹酚酸 B 对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7): 1566-1568.

[21] 周 莹, 李建军, 黄巧娟. 三七总皂苷对脂多糖诱导的 THP-1 源巨噬细胞炎症损伤的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(22): 2631-2635.

[22] 马有刚, 康峰光, 徐如林, 等. 复方丹参滴丸减少心肌微血管内皮-间质转化保护缺血-再灌注大鼠的心功能 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2021, 42(3): 355-363.