

速尿、ACEI 联合螺内酯治疗顽固性心衰的疗效及对凝血功能、心功能及血管内皮功能的影响

赵华头¹, 马小美¹, 李素文¹, 朱莲英¹, 李保山¹, 陆齐²

(1.南京市高淳人民医院急诊科, 江苏 高淳 211300;
2.南通大学附属医院心血管内科, 江苏 南通 226000)

【摘要】 目的 探究速尿、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)联合螺内酯治疗顽固性心衰的临床观察及对患者凝血功能、心功能及 cTnI、Myo、ET-1、NO 的影响。方法 选取 2014 年 1 月至 2017 年 1 月来南京市高淳人民医院就诊的顽固性心衰患者 64 例,按照随机数表法将患者分为对照组及观察组各 32 例,对照组以速尿及 ACEI 进行治疗,观察组患者采用速尿、ACEI 联合螺内酯进行治疗。治疗 2 周后,观察各组患者的临床症状,并评估各组患者凝血功能、心功能及血管内皮功能指标水平的变化。结果 观察组患者的治疗总有效率为 90.63%,显著高于对照组的 71.87%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者左心室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)、心脏指数(CI)、心率(HR)、心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌红蛋白(Myo)、内皮素(ET-1)、一氧化氮(NO)、P-选择素、血管性血友病因子(vWF)、D-二聚体的平均水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者的 LVEF、SV、CI、NO 的水平分别为(55.4±4.9)%、(57.8±5.2) mL、(4.7±0.5) L/(min·m²)、(61.29±5.84) μmol/L,均明显高于对照组,HR、cTnI、Myo、ET-1、P-选择素、vWF、D-二聚体的水平分别为(69.5±7.9)次/min、(0.23±0.03) ng/mL、(54.37±6.31) ng/mL、(42.23±4.45) ng/mL、(16.87±1.53) g/L、(137.42±14.23)%、(0.53±0.05) mg/L,明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 速尿、ACEI 联合螺内酯能有效治疗顽固性心衰,改善患者的凝血功能及心功能,并调节患者血清中 cTnI、Myo、ETP1、NO 的水平,值得临床推广使用。

【关键词】 螺内酯;顽固性心衰;凝血功能;心功能;临床观察

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3275-04

Clinical observation of furosemide, ACEI combined with spironolactone in the treatment of refractory heart failure and its effect on coagulation function, cardiac function and vascular endothelial function. ZHAO Hua-dou¹, MA Xiao-mei¹, LI Su-wen¹, ZHU Lian-ying¹, LI Bao-shan¹, LU Qi². 1. Department of Emergency Medicine, Gaochun People's Hospital, Gaochun 211300, Jiangsu, CHINA; 2. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical observation of furosemide, ACEI combined with spironolactone in the treatment of refractory heart failure and its effect on coagulation function, cardiac function and cTnI, Myo, ET-1 and NO. **Methods** A total of sixty-four patients with refractory heart failure, who admitted to Gaochun People's Hospital from January 2014 to January 2017, were selected and divided into the control group and the observation group

基金项目:2015 年南通市第四批科技计划项目(编号:MS32015030)

通讯作者:赵华头。E-mail:huatzhao@163.com

[4] 陈建波, 李廷天, 黄淑娟. 布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂治疗咳嗽变异性哮喘的研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(5): 94-96.

[5] 李丽. 成人慢性咳嗽的病因分布及相关影响因素分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(10): 27-29.

[6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.

[7] Miao Q. Clinical study on treatment of cough variant asthma by Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(7): 539-545.

[8] 吴丽华, 蒋红丽, 闵捷, 等. 中药治疗咳嗽变异性哮喘的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(9): 1084-1089.

[9] Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma [J]. Respiration, 2012, 83(4): 308-315.

[10] 杨娟, 刘恩梅, 刘翠青, 等. 肺炎支原体抗体阳性对咳嗽变异性哮喘患儿肺功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(7): 805-809.

[11] Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, et al. Japanese Guideline for Childhood Asthma 2014 [J]. Allergol Int, 2014, 63(3): 335-356.

[12] Peradzyńska J, Krenke K, Szylling A, et al. The influence of the reference values on the interpretation of lung function in children: comparison of Global Lung Initiative 2012 and Polish 1998 Reference Values [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 85(8): 31-38.

[13] Niimi A, Ohbayashi H, Sagara H, et al. Cough variant and cough predominant asthma are major causes of persistent cough: a multicenter study in Japan [J]. J Asthma, 2013, 50(9): 932-937.

[14] Lahiri KR, Landge AA. Approach to chronic cough [J]. Indian Pediatr, 2014, 81(10): 1027-1032.

[15] 陈洁茹, 陈伟燕, 熊旭明. APACHE II 评分系统在综合 ICU 中的应用[J]. 广东医学, 2013, 34(1): 86-88.

(收稿日期:2017-05-1)

according to the random number method. The control group ($n=32$) was treated with furosemide and ACEI. The observation group ($n=32$) was treated with furosemide, ACEI combined with spironolactone. After 2 weeks of treatment, the clinical symptoms of each group were observed and the coagulation function, cardiac function and the levels of cardiac troponin (cTnI), myoglobin (ET) and NO were evaluated. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.63%, which was significantly higher than 71.87% of the control group ($P<0.05$). Before the treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), heart index (CI), heart rate (HR), cardiac troponin (cTnI), myoglobin (Myo), endothelin (ET-1), nitric oxide (NO), P-selectin, von Willebrand factor (vWF) and D-dimer showed no statistically significant difference between two groups ($P>0.05$). After the treatment, the levels of LVEF, SV, CI and NO in the observation group were $(55.4\pm 4.9)\%$, (57.8 ± 5.2) mL, (4.7 ± 0.5) L/(min \cdot m 2), (61.29 ± 5.84) μ mol/L, which were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). The levels of HR, cTnI, Myo, ET-1, P-selectin, vWF and D-dimer were (69.5 ± 7.9) times/min, (0.32 ± 0.03) ng/mL, (54.37 ± 6.31) ng/mL, (42.23 ± 4.45) ng/mL, (16.87 ± 1.53) g/L, $(137.42\pm 14.23)\%$, (0.53 ± 0.05) mg/L, which were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Furosemide, ACEI combined with spironolactone can effectively treat refractory heart failure, improve the coagulation function and cardiac function of patients, and regulate the serum levels of cTnI, Myo, ET-1, NO, which was worthy of clinical use.

【Key words】 Spironolactone; Refractory heart failure; Coagulation function; Cardiac function; Clinical study

顽固性心衰也称为难治性心力衰竭,属于充血性心力衰竭中的一种,该疾病具有病程长、易反复、难治疗、致死率高等特点^[1]。患者在发病时的主要临床表现为呼吸困难、呈持续性、咳嗽等^[2],严重影响了人们的生理与心理健康。随着经济水平提高、生活节奏的加快、老龄化的加剧及有效治疗药物的匮乏,该病的发病率与死亡率逐渐增加^[3]。有统计数据显示,2010-2012年间,我国心衰患者的住院病死率高达5.3%^[4]。此外,一种药物的使用或两种药物的合用在顽固性心衰的治疗上仅表现出低有效性^[5-6]。因此研究心衰的治疗方案依旧是现如今的热点课题。本研究选取在我院就诊的顽固性心衰患者,采用速尿、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)联合螺内酯进行治疗,观察患者的临床症状,并评估患者凝血功能、心功能及血管内皮功能指标水平的变化,以期对顽固性心衰的有效治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2017年1月在南京市高淳人民医院就诊的顽固性心衰的患者64例,经心电图分析确诊,均符合顽固性心衰的诊断标准^[7]。所有患者不具有肝、肾、肺等其他器质性病变及恶性肿瘤等疾病,无心源性休克及先天性心脏病等,且近半个月未使用速尿、ACEI、螺内酯等相关药物治疗。采用随机数表法,将纳入的64例患者分为对照组和观察组各32例。

1.2 治疗方法 对照组患者采用速尿及ACEI类药物进行治疗^[8],口服速尿片,20 mg/片,2片/次,2次/d,同时口服卡托普利片,12.5 mg/片,1片/次,3次/d。观察组患者在采用以上治疗方案的同时,加用螺内酯进行治疗^[9],口服螺内酯片,20 mg/片,1片/次,2次/d。两组患者均在治疗2周后观察疗效。

1.3 观察指标与检测方法 (1)心功能测定:治疗前和治疗2周后采用超声心动图测量两组患者的左心室射血分数(LVEF)、每搏量(SV)、心脏指数(CI)及心率(HR),评价心功能改善情况;(2)凝血状态测定:治疗前后抽取各患者静脉血5 mL于装有EDTA抗凝剂的洁

净试管中,置于离心机中,4℃下3 000 r/min离心10 min,取上层血浆,用酶联免疫吸附法测定血浆中P-选择素、血管性血友病因子(vWF)、D-二聚体水平;(3) cTnI、Myo、ET-1、NO水平测定:抽取静脉血5 mL于无抗凝剂的洁净试管中,静置2 h后置于离心机中,4℃下3 000 r/min离心10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附法测定血清中心肌肌钙蛋白(cTnI)、肌红蛋白(Myo)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)的浓度,严格按照相关试剂盒(试剂盒由南京建成生物有限公司)说明书中的实验操作进行。

1.4 疗效评定 疗效评定标准分为痊愈、显著有效、有效及无效。患者临床症状消失,生命体征恢复正常,心功能及心率恢复正常则评定为痊愈;患者临床症状基本消失,生命体征基本恢复正常,心功能及心率基本恢复正常则评定为显著有效;患者临床症状及生命体征有所好转,心功能及心率有所改善则评定为有效;患者临床症状及生命体征无明显改善,心率异常,心功能无改善甚至恶化则评定为无效。总有效率=有效/总例数 \times 100%

1.5 统计学方法 应用SPSS17.0软件对实验数据进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 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。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者的性别、年龄、病程、疾病构成等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 两组患者临床疗效比较 对照组患者总有效率为71.87%,低于观察组的90.63%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者心功能比较 对照组患者治疗后LVEF、SV、CI的平均值分别为48.5%、45.5 mL、3.6 L/(min \cdot m 2),显著高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),HR为80.2次/min,显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗后LVEF、SV、

表 1 两组患者的临床资料比较(例)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	病程(年)	疾病构成				
						冠心病	风湿心脏病	高血压合并心脏病	扩张型心肌病	缺血性心脏病
对照组	32	17/15	67.5±6.5	53.6±7.4	6.5±4.5	12	6	8	3	3
观察组	32	16/16	68.5±7.5	54.2±7.8	7.5±5.5	11	5	9	4	3
<i>t/χ</i> ² 值		0.059	-0.793	-0.628	-1.03	0.137	0.271	0.572	0.319	0.038
<i>P</i> 值		0.736	0.412	0.451	0.319	0.712	0.628	0.318	0.524	0.831

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	基本痊愈	显著有效	有效	无效	总有效率
对照组	32	2 (6.25)	12 (37.50)	9 (28.13)	9 (28.13)	23 (71.87)
观察组	32	5 (15.63)	19 (59.38)	5 (15.62)	3 (9.37)	29 (90.63)
<i>χ</i> ² 值		4.373	5.107	4.801	4.762	4.162
<i>P</i> 值		0.031	0.021	0.028	0.029	0.039

CI的平均值分别为 55.4%、57.8 mL、4.7 L/(min·m²),显著高于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05),HR 为 69.5 次/min,显著低于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05)。观察组治疗前后 LVEF、SV、CI、HR 的变化幅度显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组患者心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	LVEF (%)	SV (mL)	CI [L/(min·m ²)]	HR (次/min)
对照组	32	治疗前	35.6±4.1	34.7±3.5	2.4±0.5	97.5±10.3
		治疗后	48.5±4.3	45.5±4.5	3.6±0.6	80.2±9.1
		<i>t</i> 值	3.362	3.304	2.914	2.583
		<i>P</i> 值	0.002	0.003	0.008	0.016
观察组	32	治疗前	36.1±3.8	34.2±4.3	2.5±0.3	98.1±9.3
		治疗后	55.4±4.9 ^a	57.8±5.2 ^a	4.7±0.5 ^a	69.5±7.9 ^a
		<i>t</i> 值	3.613	4.957	3.271	4.857
		<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.004	0.000

注:与对照组治疗后比较,^a*P*<0.05。

2.4 两组患者凝血功能指标比较 对照组和观察组患者治疗后 P-选择素、vWF、D-二聚体均显著低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。但观察组患者治疗前后 P-选择素、vWF、D-二聚体的下调幅度显著高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患者凝血功能指标测定结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	P-选择素(g/L)	vWF (%)	D-二聚体(mg/L)
对照组	32	治疗前	22.38±2.13	164.91±15.21	0.81±0.07
		治疗后	19.83±1.74	148.28±14.53	0.62±0.05 ^a
		<i>t</i> 值	2.238	2.194	2.503
		<i>P</i> 值	0.031	0.038	0.019
观察组	32	治疗前	22.19±2.42	163.89±17.48	0.82±0.08
		治疗后	16.87±1.53	137.42±14.23	0.53±0.05
		<i>t</i> 值	2.592	2.557	2.701
		<i>P</i> 值	0.015	0.018	0.012

注:与对照组治疗后比较,^a*P*<0.05。

2.5 两组患者血清 cTnI、Myo 水平比较 对照组患者治疗后血清中 cTnI、Myo 的平均浓度分别为 0.43 ng/mL、79.41 ng/mL,显著低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组患者治疗后血浆中 cTnI、Myo 的平均浓度分别为 0.23 ng/mL、54.37 ng/mL,显著

低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组患者治疗前后 cTnI、Myo 水平的变化幅度显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 5。

表 5 两组患者血清 cTnI、Myo 水平比较($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	时间	cTnI (ng/mL)	Myo (ng/mL)
对照组	32	治疗前	0.65±0.05	139.52±14.21
		治疗后	0.43±0.04	79.41±8.19
		<i>t</i> 值	2.783	2.719
		<i>P</i> 值	0.009	0.011
观察组	32	治疗前	0.66±0.07	138.29±14.33
		治疗后	0.23±0.03 ^a	54.37±6.31 ^a
		<i>t</i> 值	3.304	2.937
		<i>P</i> 值	0.003	0.006

注:与对照组治疗后比较,^a*P*<0.05。

2.6 两组患者血清 ET-1、NO 水平比较 对照组患者治疗后血清中 NO 的平均浓度为 54.93 μmol/L,高于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05),ET-1 平均浓度为 55.37 ng/L,低于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05)。观察组患者治疗后,血浆中 NO 的平均浓度为 61.29 μmol/L,高于治疗前(*P*<0.05),ET-1 浓度为 42.23 ng/L,低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。观察组患者治疗前后 ET-1、NO 水平的变化幅度高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 6。

表 6 两组患者血管内皮细胞功能比较($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	观察时间	NO (μmol·L ⁻¹)	ET-1 (ng/L)
对照组	32	治疗前	44.85±5.02	80.26±9.01
		治疗后	54.93±5.81 ^a	55.37±6.09 ^a
		<i>t</i> 值	2.674	2.914
		<i>P</i> 值	0.013	0.008
观察组	32	治疗前	44.37±4.67	79.94±8.47
		治疗后	61.29±5.84 ^a	42.23±4.45 ^a
		<i>t</i> 值	3.271	3.362
		<i>P</i> 值	0.004	0.002

注:与对照组治疗后比较,^a*P*<0.05。

3 讨论

顽固性心力衰竭是各种病理类型的心脏疾病发展到晚期的结果,由于其治疗难,且治疗效果差,病死率高,故在临床也称为难治性心力衰竭。该病的发生发展机制包括神经体液机制、细胞因子、氧化应激、心肌细胞凋亡等^[10]。各机制具有各自特点又相互联系,在顽固性心力衰竭的发生和发展中均具有重要作用,因此从病因方面来控制疾病的进展是治疗药物研究的重点。目前,该疾病在临床上的治疗手段以药物治

疗为主,主要包括利尿剂、ACEI 和 β 受体阻断剂等^[11]。研究显示,利尿剂能调节慢性心力衰竭患者的血清 hs-CRP、IL-6、BNP 水平的异常变化,改善患者心功能^[12]。但是长期服用利尿剂将导致机体对利尿剂产生抵抗性,从而使得利尿剂作用减弱^[13]。蹇晓东等^[14]研究发现,ACEI 及 ARB 类药物均能有效改善老年慢性充血性心力衰竭患者的左心室重构,但是单药使用所产生的疗效有效。 β 受体阻断剂则主要是通过上调 β 受体的信号通路、改善心肌细胞的收缩功能、阻止并逆转重构等对慢性心力衰竭患者起治疗作用^[15]。近年来,醛固酮抑制剂逐渐被用于慢性心力衰竭患者的治疗,且疗效确切,而螺内酯则是其中一种,具有价格低廉的特点。研究表明,螺内酯能减缓慢性心力衰竭伴随心房颤动患者的心衰进程,提高患者的生活质量^[16]。

本研究采用速尿、ACEI、螺内酯联合用药对顽固性心衰患者进行治疗,发现速尿、ACEI 联合螺内酯治疗的总有效率可达 90.63%,高于速尿联合 ACEI 治疗的 71.87%,说明螺内酯联合利尿剂、ACEI 能提高治疗有效率。患者治疗后, LVEF、SV、CI、NO 的平均水平较治疗前明显升高($P < 0.05$), HR、cTnI、Myo、ET-1、P-选择素、vWF、D-二聚体的平均水平明显下降($P < 0.05$),且患者经过速尿、ACEI、螺内酯联合用药治疗前后这些指标平均水平的变化幅度显著高于仅使用速尿、ACEI 治疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明螺内酯联合利尿剂、ACEI 能改善患者的心功能,改善患者血液高凝状态,调节血液中血管内皮功能指标水平的异常变化。

综上所述,速尿、ACEI 联合螺内酯能有效治疗顽固性心衰,改善患者的凝血功能及心功能,并调节患者血清中 cTnI、Myo、ET-1、NO 水平的异常变化,且效果优于速尿、ACEI 两种药物联合治疗,本文中三种药物联合使用的方案值得临床推广使用。但是由于本研究的观察周期为 2 周,用药时间有限,该治疗方案对

不良反应及病死率的影响还有待进一步观察。

参考文献

- [1] 张健,张宇辉.多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J].中国循环杂志,2015,30(5):413-416.
- [2] 王霞,陈晋波,梁小华.床旁血滤联合 BiPAP 无创机械通气治疗难治性终末期心衰效果观察[J].海南医学,2015(2):169-171.
- [3] 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.
- [4] 张健,张宇辉.多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究[J].中华高血压杂志,2015(11):1100-1100.
- [5] 付传娣,阮海燕.硝普钠与多巴胺和呋塞米合用治疗顽固性心衰疗效观察[J].中国实用内科杂志,2015(s1):81-82.
- [6] 魏立侠,张英杰,翟桂兰.托伐普坦治疗顽固性心力衰竭的疗效研究[J].中国循环杂志,2016,31(4):341-344.
- [7] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J].中华心血管病杂志,2014,42(2):3-10.
- [8] 邹斌,邹容.呋塞米联合依那普利在慢性肺源性心脏病心力衰竭治疗中的应用[J].中国当代医药,2016,23(33):44-46.
- [9] 李日行,方凌燕,李亚钦,等.螺内酯治疗心力衰竭伴心房颤动患者的临床研究[J].实用医学杂志,2016,32(15):2550-2553.
- [10] Clark AM, Wiens K, Banner D, et al. A systematic review of the main mechanisms of heart failure disease management interventions [J]. Heart, 2016, 102(9): heartjnl-2015-308551.
- [11] Zhu Y, Sun R, Dong E. Heart failure research in China: current status and future direction [J]. Science Bulletin, 2016, 61(23): 1793-1801.
- [12] 高晓燕,刘东兴,赵洪磊.利尿剂治疗慢性心力衰竭患者的血清 hs-CRP、IL-6、BNP 水平变化及临床意义[J].山东医药,2016,56(33):68-70.
- [13] 朱丁季,刘长华,许顶立.心力衰竭患者利尿剂抵抗及其防治[J].中华心血管病杂志,2015,43(3):200-202.
- [14] 蹇晓东,王冬,李卉.ACEI 及 ARB 治疗老年慢性充血性心力衰竭患者左心室重构的临床疗效[J].山东医药,2016(5):48-50.
- [15] Otto C M. Heartbeat: Heart failure and obstructive lung disease: are beta-blockers underused?[J]. Heart, 2016, 102(23): 1855.
- [16] 李日行,方凌燕,李亚钦,等.螺内酯治疗心力衰竭伴心房颤动患者的临床研究[J].实用医学杂志,2016,32(15):2550-2553.

(收稿日期:2017-06-14)