

- 妊娠结局的影响评价 (J). 医药前沿, 2018, 8(33): 141-142.
- (7) 张莉莉, 刘佳, 侯莉莉. 补肾养血安胎方联合低分子肝素、地屈孕酮对先兆流产合并宫腔血肿患者妊娠结局的影响 (J). 世界中西医结合杂志, 2020, 15(12): 2314-2320.
- (8) 郭晓娜. 低分子肝素钙联合地屈孕酮治疗先兆流产的疗效观察 (J). 航空航天医学杂志, 2021, 32(9): 1055-1057.
- (9) Ni L, Sun XQ, Zhao DX, et al. Low molecular weight heparin monotherapy for recurrent abortion with antiphospholipid system: A protocol of a systematic review (J). Medicine(Baltimore), 2019, 98(8): e14619.
- (10) 王俊玲. 低分子肝素钠联合地屈孕酮对先兆流产患者保胎成功率及新生儿结局的影响 (J). 中国医学工程, 2020, 28(10): 74-76.
- (11) 张亚伟, 康晓迪, 郝文静, 等. 地屈孕酮联合口服黄体酮胶丸对黄体功能不全先兆流产患者血清抑制素 A、性激素的影响 (J). 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 669-673.
- (12) 刘宇新. 低分子肝素钠联合地屈孕酮对先兆流产患者凝血功能及分娩结局的影响 (J). 黔南民族医学学报, 2021, 34(1): 23-25.
- (13) Roepke ER, Bruno V, Nedstrand E, et al. Low-molecular-weight-heparin increases Th1-and Th17-associated chemokine levels during pregnancy in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a randomised controlled trial (J). Sci Rep, 2019, 9(1): 12314.
- (14) 李莉. 低分子肝素钠联合地屈孕酮对先兆流产患者保胎成功率及妊娠结局的影响 (J). 中国校医, 2020, 34(7): 522-524.
- (15) 施治冰, 杨美华, 陈鑫. 地屈孕酮对孕早期先兆流产的保胎效果及血清 HCG、E2、P 水平的影响研究 (J). 全科医学临床与教育, 2021, 19(8): 718-721.

(文章编号) 1007-0893(2022)15-0096-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.15.029

## 单硝酸异山梨酯联合培哌普利叔丁胺 治疗慢性心力衰竭的疗效

韩 勇 郭艳涛

(平顶山市妇幼保健院, 河南 平顶山 467000)

**[摘要]** **目的:** 分析单硝酸异山梨酯 (ISMN) 联合培哌普利叔丁胺治疗慢性心力衰竭 (CHF) 的疗效。**方法:** 选取平顶山市妇幼保健院 2018 年 1 月至 2021 年 12 月期间收治的 84 例 CHF 患者, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 42 例。对照组患者使用培哌普利叔丁胺, 观察组患者使用 ISMN 联合培哌普利叔丁胺。比较两组患者的疗效、症状缓解时间、心功能 [室间隔厚度 (IVST)、左心室射血分数 (LVEF)、左心室后壁厚度 (LVPWT)、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)]、血管内皮功能 [内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)]、炎症反应 [白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)]、不良反应发生率。**结果:** 观察组患者治疗总有效率为 97.62%, 高于对照组的 80.95%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组患者的胸闷消失时间、胸痛消失时间、气短消失时间、乏力消失时间均短于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后观察组患者的 IVST、LVPWT、NT-proBNP 低于对照组, LVEF 高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后观察组患者的 ET-1 低于对照组, NO 高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后观察组患者的 IL-6、CRP 低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** ISMN 联合培哌普利叔丁胺治疗 CHF 能缩短症状缓解时间, 改善心功能, 调节血管内皮功能, 降低炎症反应, 且具有安全性。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 单硝酸异山梨酯; 培哌普利叔丁胺

**[中图分类号]** R 541 **[文献标识码]** B

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是指慢性原发性心肌病变和心室因长时间压力或容量负荷过重, 使心肌收缩力减弱, 无法维持心排血量, 其发病原因可能与扩张型心肌病、急性重症心肌炎等病症有关<sup>[1]</sup>。CHF 患者会出现呼吸困难、乏力、水肿、肺淤血等症状, 且该疾病会导致肝脏长期处于淤血和缺氧状态, 诱发肝

**[收稿日期]** 2022-05-22

**[作者简介]** 韩勇, 男, 主治医师, 主要从事内科学临床诊疗工作。

细胞萎缩、肝结缔组织增生，极易引发支气管炎和肺炎，导致呼吸道感染，危害患者的身体健康<sup>[2]</sup>。临床主要使用强心、利尿、扩张血管等方式进行治疗，虽可在短时间内缓解 CHF 症状，但无法减少患者再入院率。培哌普利叔丁胺可以有效控制血管紧张素转化酶活性的化合物，进而扩大血管，辅助降低外周阻力，减轻患者心脏负荷，进一步延缓疾病的进程。单硝酸异山梨酯 (isosorbide mononitrate, ISMN) 是近年来逐渐应用于临床的一种长效硝酸脂类药物，其可以通过扩张外周血管，降低心脏前后负荷，进而减少心肌耗氧量，同时还能促进心肌血流重新分布，改善缺血区血液供应<sup>[3-4]</sup>。本研究选取平顶山市妇幼保健院 84 例 CHF 患者为研究对象，分析 ISMN 联合培哌普利叔丁胺的临床疗效。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取平顶山市妇幼保健院 2018 年 1 月至 2021 年 12 月期间收治的 84 例 CHF 患者，按照随机数字表法分为对照组和观察组，各 42 例。

对照组男性 22 例，女 20 例；年龄 55 ~ 81 岁，平均年龄 (68.12 ± 1.81) 岁；病程 2 ~ 19 个月，平均病程 (10.21 ± 1.03) 个月；心功能分级：II 级 26 例，III 级 16 例。观察组男性 21 例，女性 21 例；年龄 55 ~ 81 岁，平均年龄 (67.91 ± 1.79) 岁；病程 2 ~ 19 个月，平均病程 (10.18 ± 1.01) 个月；心功能分级：II 级 18 例，III 级 24 例。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。

#### 1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 经超声心动图或心力衰竭标志物检查被确诊为 CHF；(2) 患者心功能为 II ~ III 级；(3) 患者对研究药剂未见过敏现象；(4) 患者对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准 (1) 患者伴有肝、肾、肺等器官肿瘤；(2) 患者存在严重肝肾功能障碍；(3) 患者伴有心源性休克症状；(4) 伴有其他血液系统疾病。

#### 1.3 方法

所有患者均在入院后进行常规治疗，需控制血压、血糖、保证充足睡眠、戒烟戒酒、限制钠摄入量，并在医生指导下进行适当被动运动，防止静脉血栓，并予以患者酒石酸美托洛尔片 (常州四药制药有限公司，国药准字 H32025168) 抗心律失常，口服，初始剂量为 6.25 mg · 次<sup>-1</sup>，2 ~ 3 次 · d<sup>-1</sup>，随后结合患者实际状况增加至 6.25 ~ 12.5 mg · 次<sup>-1</sup>，2 ~ 3 次 · d<sup>-1</sup>，最大加量可至 50 ~ 100 mg · 次<sup>-1</sup>，2 次 · d<sup>-1</sup>；并予以地高辛 (哈药集团制药六厂，国药准字 H23020316) 强心，口服，0.25 mg · 次<sup>-1</sup>，1 次 · d<sup>-1</sup>。

1.3.1 对照组 使用培哌普利叔丁胺 (宁波美诺华天康药业有限公司，国药准字 H20203541)，口服，4 mg · 次<sup>-1</sup>，1 次 · d<sup>-1</sup>，持续治疗 7 d。

1.3.2 观察组 使用 ISMN 联合培哌普利叔丁胺，培哌普利叔丁胺使用同对照组，ISMN (瑞阳制药股份有限公司，国药准字 H20213309)，口服，20 mg · 次<sup>-1</sup>，2 次 · d<sup>-1</sup>，持续治疗 7 d。

#### 1.4 疗效评估标准

显效：治疗 7 d 后，患者症状消失或减少，心功能改善 ≥ 2 级，且未见有明显不良反应；有效：治疗 7 d 后，患者症状有所改善，心功能改善 ≥ 1 级，且有轻微的不良反应；无效：治疗 7 d 后，患者心功能改善不足 1 级，甚至出现病情加重或死亡。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100 %。

#### 1.5 观察指标

(1) 治疗效果评估。(2) 症状缓解时间，比较两组患者的胸闷消失时间、乏力消失时间、胸痛消失时间、气短消失时间变化。(3) 心功能，比较两组患者治疗前后室间隔厚度 (interventricular septal thickness, IVST)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、氨基末端脑钠肽前体 (N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 变化。(4) 血管内皮功能，比较两组患者治疗前后内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 变化。(5) 炎症反应，比较两组患者治疗前后白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP) 变化。(6) 不良反应发生率。

#### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用  $t$  检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的治疗总有效率比较

观察组患者治疗总有效率为 97.62 %，高于对照组的 80.95 %，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 两组患者的治疗总有效率比较 ( $n = 42, n (%)$ )

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	22(52.38)	12(28.57)	8(19.05)	34(80.95)
观察组	34(80.95)	7(16.67)	1(2.38)	41(97.62) <sup>a</sup>

注：与对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者的症状缓解时间比较

观察组患者的胸闷消失时间、胸痛消失时间、气短消失时间、乏力消失时间均短于对照组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表2 两组患者的症状缓解时间比较 (n=42,  $\bar{x} \pm s$ , d)

组别	胸闷消失时间	胸痛消失时间	气短消失时间	乏力消失时间
对照组	4.77 ± 0.48	5.12 ± 0.51	5.45 ± 0.55	5.25 ± 0.53
观察组	3.12 ± 0.31 <sup>b</sup>	2.54 ± 0.25 <sup>b</sup>	2.82 ± 0.28 <sup>b</sup>	3.06 ± 0.31 <sup>b</sup>

注: 与对照组比较, <sup>b</sup>P < 0.05。

### 2.3 两组患者治疗前后心功能比较

治疗前两组患者的IVST、LVPWT、LVEF、NT-proBNP比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后观察组患者的IVST、LVPWT、NT-proBNP 低于对照组, LVEF 高于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表3。

表3 两组患者治疗前后心功能比较 (n=42,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	IVST/mm	LVEF/%	LVPWT/mm	NT-proBNP/pg · mL <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	14.56 ± 1.46	31.62 ± 3.16	14.32 ± 1.43	6998.32 ± 15.10
	治疗后	12.54 ± 1.25	39.24 ± 3.92	11.78 ± 1.18	3739.88 ± 13.99
观察组	治疗前	14.82 ± 1.48	31.54 ± 3.15	14.54 ± 1.45	7003.12 ± 15.12
	治疗后	7.31 ± 0.73 <sup>c</sup>	46.74 ± 4.67 <sup>c</sup>	7.27 ± 0.72 <sup>c</sup>	1271.12 ± 10.71

注: IVST — 室间隔厚度; LVEF — 左心室射血分数; LVPWT — 左心室后壁厚度; NT-proBNP — 氨基末端脑钠肽前体。与对照组治疗后比较, <sup>c</sup>P < 0.05。

### 2.4 两组患者治疗前后血管内皮功能比较

治疗前两组患者的ET-1、NO比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后观察组患者的ET-1 低于对照组, NO 高于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表4。

表4 两组患者治疗前后血管内皮功能比较 (n=42,  $\bar{x} \pm s$ , mg · L<sup>-1</sup>)

组别	时间	ET-1	NO
对照组	治疗前	91.21 ± 5.12	25.61 ± 2.56
	治疗后	52.46 ± 4.24	48.32 ± 4.83
观察组	治疗前	91.34 ± 5.13	25.46 ± 2.55
	治疗后	40.43 ± 2.04 <sup>d</sup>	57.84 ± 5.78 <sup>d</sup>

注: ET-1 — 内皮素-1; NO — 一氧化氮。与对照组治疗后比较, <sup>d</sup>P < 0.05。

### 2.5 两组患者治疗前后炎症反应比较

治疗前两组患者的IL-6、CRP比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 治疗后观察组患者的IL-6、CRP、NT-proBNP 低于对照组, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 见表5。

表5 两组患者治疗前后炎症反应比较 (n=42,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	IL-6/ng · L <sup>-1</sup>	CRP/mg · L <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	35.67 ± 3.57	14.67 ± 1.47
	治疗后	28.57 ± 2.86	9.24 ± 0.92
观察组	治疗前	35.54 ± 3.55	14.55 ± 1.46
	治疗后	20.32 ± 2.03 <sup>e</sup>	4.87 ± 0.48 <sup>e</sup>

注: IL — 白细胞介素; CRP — C反应蛋白。与对照组治疗后比较, <sup>e</sup>P < 0.05。

### 2.6 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表6。

表6 两组患者不良反应发生率比较 (n=42, n(%))

组别	胃肠道反应	眩晕	恶心	总发生
对照组	2(4.76)	3(7.14)	2(4.76)	7(16.67)
观察组	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	3(7.14)

## 3 讨论

CHF是指多种原因导致的心脏疾病的终末阶段, 是一种复杂的临床综合征, 同时也是发生心血管疾病中死亡和再住院的主要病因, 其发病主要受到冠心病、高血压等疾病的影响<sup>[5]</sup>。CHF患者发病早期会出现呼吸困难, 劳动后会出现明显水肿和乏力等症状, 且因患者长期卧床, 极易诱发下肢静脉血栓, 当血栓脱落进入血液后, 就会诱发肺栓塞, 进一步加重心力衰竭的症状, 如不及时治疗, 血栓会扩大, 严重者还会出现半身不遂, 甚至产生猝死, 不利于患者的预后<sup>[6-7]</sup>。在CHF的治疗上主要是维持患者心功能, 防止心功能进一步恶化, 以达到延缓病情发展、降低CHF住院率和病死率的目的。

培哚普利叔丁胺可以调节肾素-血管紧张素系统, 其通过阻碍血管紧张素I转变为血管紧张素II起到抑制血管收缩的作用, 可以有效改善心脏血液循环, 增加心肌血流灌注, 进而减少心内膜受损程度, 且其能有效扩张动脉, 降低血管阻力及心脏前后负荷, 进一步控制疾病的发展, 是临床常见的抗心力衰竭药物<sup>[8]</sup>。ISMN是硝酸异山梨酯的主要活性代谢物, 其可以通过生成NO激活鸟苷酸环化酶, 让平滑肌细胞内鸟苷酸浓度上升, 进而减少钙离子的释放, 并控制钙离子内流, 降低其浓度, 进一步促进血管扩张, 减少回心血量, 且该药物还可以扩张冠状动脉, 增加冠状动脉灌注量, 缓解心力衰竭症状, 改善心肌缺血<sup>[9]</sup>。本研究对CHF患者采取ISMN联合培哚普利叔丁胺治疗, 结果表明, 观察组患者治疗总有效率为97.62%, 较对照组80.95%高, 差异具有统计学意义 (P < 0.05), 提示二者联合可提高疗效。二者联合可以有效扩张机体小静脉系统, 进而起到降低全身血管阻力、舒张动静脉的功效, 且其能减少醛固酮释放, 进一步减轻心脏前负荷压力, 有效扩张小动脉系统, 缓解心力衰竭临床症状, 改善患者心肌重构。经进一步研究表明, 观察组患者的胸闷消失时间、胸痛消失时间、气短消失

时间、乏力消失时间均短于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示二者联合可以缩短症状缓解时间。二者联合可以通过控制血管紧张素 II 的合成, 来达到控制高血压的目的, 还能降低血液中的血管紧张素, 降低全身血管阻力, 控制心肌和心血管的增生, 且二者联合可以改善心肌供血, 促进衰竭心肌细胞功能恢复, 增强心肌负荷顺应性和收缩功能, 缩短症状缓解时间<sup>[10-12]</sup>。在心肌细胞被结构破坏后, NT-proBNP 血液中含量上升, 其可为早期诊断和鉴别提供有力依据。

本研究数据表示, 治疗后观察组患者的 IVST、LVPWT、NT-proBNP 低于对照组, LVEF 高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示二者联合可以改善心功能。二者联合可以有效减轻机体水钠代谢潴留, 提高左心室充盈压, 改善心血管系统功能, 调节心脏供氧供血, 抑制心肌重塑, 进一步改善患者心功能, 且二者联合能有效改善患者心肌重构, 恢复心室结构, 增加心肌射血功能, 有效保护患者的心功能。本研究数据表示, 治疗后观察组患者的 ET-1 低于对照组, NO 高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示二者联合可以调节血管内皮功能。机体受到内、外界刺激下导致 NO 生成降低, ET-1 水平上升, 进一步引发血管扩张性、顺应性出现变化, 导致心功能进一步恶化。二者联合可通过扩张血管、增加心肌血流量来提供心肌循环, 保证血管内皮细胞结构的稳定, 进一步减轻内皮细胞的损害, 降低 ET-1 水平, 提高 NO 水平。本研究数据还显示, 治疗后观察组患者的 IL-6、CRP 低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示二者联合可以降低炎症反应。IL-6 可直接参与 CHF 的疾病进展过程, 能诱发心室重构及心肌细胞凋亡。CRP 属于较重要的炎症指标, 其水平上升能有效反映心肌炎症反应及心肌缺血状况, 与 CHF 的严重程度具有密切关系。二者联合可以直接扩张心脏冠状动脉系统, 进而有效改善患者下心肌缺血、缺氧等异常病理状态, 还能避免血管内出现血小板黏附和聚集, 促进纤维素的溶解过程, 减轻机体氧自由基分子的损害, 进一步防止炎症细胞浸润<sup>[13-15]</sup>。本研究数据还表示, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。提示二者联合具有安全性。

综上所述, ISMN 联合培哚普利叔丁胺治疗 CHF 疗效显著, 能缩短症状缓解时间, 改善心功能, 调节血管内皮功能, 降低炎症反应, 且具有安全性。

#### [参考文献]

(1) Yibing G, Ying G, Rong Z, et al. Shenfu injection combined with furosemide in the treatment of chronic heart failure in

patients with coronary heart disease: A protocol of randomized controlled trial (J). *Medicine(Baltimore)*, 2021, 100(3): e24113.

- (2) 黄鑫涛, 李之恒, 史华珍. 单硝酸异山梨酯联合培哚普利叔丁胺治疗慢性心力衰竭的临床研究 (J). *现代药物与临床*, 2022, 37(1): 90-94.
- (3) 张广宇. 培哚普利叔丁胺联合布美他尼治疗慢性充血性心力衰竭的临床效果 (J). *河南医学研究*, 2021, 30(28): 5327-5330.
- (4) Her AY, Choi BG, Rha SW, et al. The impact of angiotensin-converting-enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on 3-year clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction without hypertension (J). *PLoS One*, 2020, 15(11): e0242314.
- (5) 刘锦旋, 吕涛, 霍昱吉. 单硝酸异山梨酯对慢性心力衰竭小鼠心功能的影响及作用机理 (J). *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(1): 43-46.
- (6) 姜华, 赵薇, 刘丹, 等. 单硝酸异山梨酯注射液联合曲美他嗪对慢性收缩性心力衰竭患者血清相关因子及心功能的影响 (J). *西部医学*, 2018, 30(8): 1166-1170.
- (7) Fröhlich H, Torres L, Täger T, et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure (J). *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(9): 711-721.
- (8) 罗高蓉, 葛尤. 用不同剂量的培哚普利叔丁胺对心肌梗死并发心力衰竭患者进行治疗的效果对比 (J). *当代医药论丛*, 2020, 18(1): 110-111.
- (9) 闫芳, 李雪莉, 张东辉. 硝酸异山梨酯联合多巴胺微量泵持续注入对难治性的心力衰竭疗效及心功能的影响 (J). *中国合理用药探索*, 2018, 15(12): 44-46, 56.
- (10) 郭文安, 陈津瀚, 黄上萌. 单硝酸异山梨酯治疗心力衰竭的效果及对心功能影响分析 (J). *中外医学研究*, 2019, 17(25): 17-19.
- (11) 杜雅鹤. 曲美他嗪联合单硝酸异山梨酯、培哚普利及酒石酸美托洛尔治疗缺血性心脏病心衰患者的效果观察 (J). *华夏医学*, 2021, 34(4): 59-62.
- (12) Zhang G, Liu X, Xu J, et al. Comparative analysis of cost-effectiveness between isosorbide-5-mononitrate and isosorbide: a retrospective real-world evaluation (J). *J Comp Eff Res*, 2020, 9(6): 405-412.
- (13) 王沛, 马颖. 沙库巴曲缬沙坦与培哚普利叔丁胺片治疗慢性充血性心力衰竭的效果比较 (J). *河南医学研究*, 2021, 30(26): 4923-4925.
- (14) 郁光辉. 单硝酸异山梨酯联合低分子肝素治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的疗效 (J). *慢性病学杂志*, 2019, 20(11): 1707-1708, 1711.
- (15) 王婷, 王正雨, 薛乐刚, 等. 环磷腺苷葡胺联合单硝酸异山梨酯治疗慢性心力衰竭患者的效果分析 (J). *实用临床医药杂志*, 2022, 26(10): 73-76.