

论 著

(临床研究)

瑞舒伐他汀联合曲美他嗪对冠心病合并慢性心力衰竭患者心功能及炎症反应的改善作用

刘年安, 李 新, 唐海荣, 卢小媚

【摘要】 目的 观察瑞舒伐他汀联合曲美他嗪对冠心病合并慢性心力衰竭患者心功能及炎症反应的影响。**方法** 回顾性分析南京明基医院 2016 年 1 月至 2017 年 9 月确诊为冠心病合并心力衰竭 94 例患者临床资料, 按照治疗方案不同分为联合组($n=45$)和对照组($n=49$)。对照组在综合治疗基础上服用瑞舒伐他汀 10 mg/次, 1 次/d, 联合组患者此基础上联合服用曲美他嗪片 20 mg/次, 3 次/d。治疗 6 个月后, 根据美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级比较 2 组患者的治疗效果, 多普勒超声检测治疗前后血液流变学指标, ELISA 法检测血清炎症因子。**结果** 联合组的有效率显著高于对照组(91.1% vs 75.5%, $P<0.05$)。治疗后 2 组左心室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(LVFS)和二尖瓣最大流速与心房收缩期血流最大流速比值(E/A)均显著改善($P<0.05$), 联合组改善效果显著优于对照组($P<0.05$); 治疗后 2 组血清超敏 C 蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-10(IL-10)均显著下降($P<0.05$), 联合组改善效果显著优于对照组($P<0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀联合曲美他嗪可有效提升冠心病合并心力衰竭患者心功能, 改善心脏血流流变学, 并可降低患者体内炎症反应。

【关键词】 瑞舒伐他汀; 曲美他嗪; 冠心病; 心功能不全

【中图分类号】 R541.4; R541.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2019)02-0156-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.02.009

Effect of rosuvastatin combined with trimetazidine on improvement of heart function and inflammation in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

LIU Nian-an, LI Xin, TANG Hai-rong, LU Xiao-mei

(Department of Cardiovascular Medicine, Nanjing BenQ Medical Center, Nanjing 210019, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of rosuvastatin combined with trimetazidine on heart function and inflammatory reaction in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. **Methods** Clinical data of 94 patients with coronary heart disease and chronic heart failure diagnosed in Nanjing BenQ Medical Center from January 2016 to September 2017 was analyzed retrospectively. According to different treatment options, patients were divided into combination group ($n=45$) and control group ($n=49$). The control group was given rosuvastatin on the basis of comprehensive treatment (10 mg/time, 1 time/d). The combination group was given the combination of trimetazidine tablets (20 mg/time, 3 times/d). After 6 months of treatment, the therapeutic effects of the two groups were compared according to the New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification, hemorheology indexes before and after treatment with Doppler ultrasound, and serum inflammatory factors detected by ELISA. **Results** The effective rate of the combination group was significantly higher than that in the control group (91.1% vs 75.5%, $P<0.05$). After the treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular short axis shortening (LVFS) and mitral flow velocity ratio (E/A) were significantly improved ($P<0.05$). Moreover, the improvement effect of combination group was significantly better than that in the control group ($P<0.05$). After the treatment, serum hs-CRP, TNF- α and IL-10 were significantly decreased in two groups ($P<0.05$) and the

improvement effect in the combination group was significantly better than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**

作者单位: 210019 南京, 南京明基医院心血管内科(刘年安、李 新、唐海荣、卢小媚)

Rosuvastatin combined with trimetazidine can effectively im-

prove heart function, improve cardiac rheology, and reduce inflammatory response in patients with coronary heart disease and heart failure.

[Key words] rosuvastatin; trimetazidine; coronary heart disease; ventricular dysfunction

0 引 言

随着社会的高速发展,人们的生活饮食及作息方式有了很大改变,在诸多因素影响下冠心病的发病率日益上升。心功能不全也被称为心力衰竭,是心血管疾病终末阶段的临床表现,我国因冠心病引起心功能不全患者人数呈逐年上升趋势,给患者身心及家庭经济带来沉重负担^[1]。多种药物联合治疗是冠心病合并心功能不全的主要手段,其中以瑞舒伐他汀为代表的他汀类药物主要通过调节血脂对冠心病进行预防和治疗^[2]。曲美他嗪是哌嗪类药物,可通过多种途径改善心功能^[3]。如何有效干预冠心病合并心功能不全患者的疾病进展,改善患者预后已成为心血管领域的热点,本研究回顾性分析了瑞舒伐他汀联合曲美他嗪对冠心病合并心功能不全患者心功能及体内炎症介质的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院 2016 年 1 月至 2017 年 9 月确诊冠心病合并左心功能不全患者的临床资料,按照治疗方案不同分为对照组和联合组,其中对照组服用瑞舒伐他汀,联合组服用瑞舒伐他汀+曲美他嗪。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》,美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅲ级^[4];②符合《内科学》关于冠心病诊断标准^[5];③年龄 40~75 岁,各项病历资料齐全;④超声心动图证实左室射血分数≤40%。排除标准:①急性心功能不全;②非冠心病引起的心功能不全;③对试验药物明显过敏;④具有增加病死率的因素如心源性休克、Ⅱ度以上房室传导阻滞、梗阻性心肌病、心包炎、肺栓塞、没有控制的高血压及明显感染者;⑤肝肾功能严重不全,合并肿瘤患者。剔除标准:①出现不可控的并发症及病理反应;②治疗过程中更换治疗方案或对药物产生不良反应;③治疗过程中病情加剧,接受器械或外科治疗患者。最终符合标准患者 94 例,其中对照组 49 例,男 29 例,女 20 例;联合组 45 例,男 27 例,女 18 例;2 组患者的一般资料有可比性($P>0.05$),见表 1。

表 1 冠心病合并左心功能不全患者的一般资料比较

项目	对照组 (n=49)	联合组 (n=45)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	61.32±9.26	62.10±10.53	0.382	0.703
男/女(n)	33/16	27/18	0.548	0.459
体重(kg)	64.91±6.16	63.45±7.92	1.002	0.319
病史(年)	5.18±2.25	5.69±2.43	1.057	0.293
基础疾病(n)			0.519	0.771
高血压	19	16		
糖尿病	21	18		
高血脂	9	11		
心功能(n)			0.384	0.535
Ⅱ级	26	21		
Ⅲ级	23	24		

1.2 治疗方法 2 组均接受包括利尿剂、 β 受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂和抗血小板药物等常规治疗,对照组患者服用瑞舒伐他汀钙(阿斯利康制药有限公司生产,批号:F16673),10 mg/次,1 次/d。联合组在对照组的基础上服用盐酸曲美他嗪片[施维雅(天津)制药有限公司生产,批号:20157901],20 mg/次,3 次/d。

1.3 观察指标 ①心功能疗效评定标准(NYHA 分级):显效:临床症状、体征明显改善,心功能提高 2 级以上;有效:症状、体征及各项检查有所改善,心功能改善 1 级但未达到Ⅰ级心功能;无效:心功能无明显变化,甚至加重或死亡。评估 2 组治疗后总有效率,总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。②心脏彩色多普勒超声测定治疗前后患者心功能参数,包括左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),左室短轴缩短率(left ventricular shortening fraction, LVFS)和二尖瓣快速充盈期血流速度与心房收缩期血流速度比值(E/A)。③酶联免疫(ELISA)法测定治疗前后血清超敏 C 蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)和白介素-10(interleukin, IL-10)水平变化。④记录治疗期间头晕、血压下降、过敏等不良反应及心血管事件发生情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用百分比形式表示,行 χ^2

检验,符合正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行独立 t 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效比较 联合组患者总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 冠心病合并左心功能不全患者疗效比较

组别	n	显效 [$n(\%)$]	有效 [$n(\%)$]	无效 [$n(\%)$]	总有效率 (%)
对照组	49	25(55.6)	12(22.2)	12(22.2)	75.5
联合组	45	28(64.4)	13(28.9)	4(6.7)	91.1*

与对照组比较, * $P<0.05$

2.2 心功指标变化 2 组患者治疗前 LVEF、LVFS 和 E/A 差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后上述指标均显著上升($P<0.05$),其中联合组患者治疗后 LVEF、LVFS 和 E/A 均显著高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 冠心病合并左心功能不全患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEF(%)	LVFS(%)	E/A
对照组($n=49$)			
治疗前	35.71±3.71	28.31±4.48	0.71±0.36
治疗后	40.34±4.36*	34.65±3.96*	0.97±0.33*
联合组($n=45$)			
治疗前	36.34±3.45	28.63±4.53	0.78±0.39
治疗后	47.56±6.91**	38.25±4.02**	1.12±0.42**

与治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组比较, # $P<0.05$

2.3 炎症因子水平比较 治疗前 2 组 hs-CRP、TNF- α 和 IL-10 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组患者体内炎症指标均显著改善($P<0.05$),其中联合组治疗后 hs-CRP、TNF- α 和 IL-10 水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 4。

2.4 不良反应 治疗过程中对照组发生皮肤瘙痒 2 例,血压下降 1 例,头晕 1 例,肝肾功能损伤 2 例,不良反应总发生率 12.2%;联合组发生皮肤瘙痒 1 例,头晕 1 例,心肌 2 例,肝肾功能损伤 1 例,不良反应总发生率 11.1%;2 组患者不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 冠心病合并左心功能不全患者血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-10 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (μ g/L)	IL-10 (μ g/L)
对照组($n=49$)			
治疗前	15.26±4.72	77.5±14.8	7.14±2.66
治疗后	8.93±3.86*	55.9±14.2*	2.97±0.33*
联合组($n=45$)			
治疗前	15.60±3.24	78.9±13.6	7.78±2.39
治疗后	6.42±2.61**	37.8±12.2**	2.12±0.22**

与治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组比较, # $P<0.05$

3 讨 论

冠心病是导致心功能不全的最重要原因,其疾病进程是由年龄、吸烟、高血脂、高血压、炎症等因素共同影响的结果,而心力衰竭则是心血管疾病死亡的主要原因^[6]。

冠心病患者往往需要服用多种药物,因此探索最有效的药物组合,在治疗基础疾病的同时延缓心力衰竭进程已成为临床医师研究的重点^[7]。他汀类是心血管疾病一级和二级预防的主要药物,体外及动物模型研究表明,他汀类药物除调治作用外,还具有抑制神经内分泌激素和炎性细胞因子,防止心室重构,改善血管内皮功能,预防血栓形成等多种功效^[8]。近年来研究发现他汀类对心力衰竭同样有效,Hognestad 等^[9]对 5301 例心肌梗死后心功能不全患者分析后发现 β 受体阻滞剂联合他汀类可使心肌梗死患者发生心力衰竭风险降低 20%。大型临床研究 GRACE 显示阿托伐他汀具有抑制心力衰竭进展的作用,可是心力衰竭发生率下降 50%^[10]。

冠心病引起的心肌细胞缺血、坏死是导致心功能不全的主要原因之一。曲美他嗪可选择性抑制线粒体长链 3-酮酰-CoA 硫解酶,从而保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢,增强心肌对能量代谢率,从而降低心肌氧耗,维持内环境的稳定^[11]。临床研究表明曲美他嗪可增加冠脉续流量,稳定血压,改善心绞痛发作及降低硝酸甘油使用量等作用^[12-14]。由于曲美他嗪特殊的分子结构,研究发现其有抗炎及抗氧化作用^[15]。本研究结果表明,曲美他嗪与瑞舒伐他汀联用改善心功能效果明显,总有效率显著高于对照组($P<0.05$);治疗后 2 组患者 LVEF、LVFS 和 E/A 均有改善,且联合组改善程度显著优于对照组,说明曲美他嗪联合瑞舒伐他汀可明显改善患者心肌缺氧状况,增加心输出量,改善

心肺功能。越来越多证据显示炎症反应在冠心病疾病进展中扮演重要的角色,炎症介质与患者心功能、心脏血液流变学均密切相关,是心力衰竭死亡的独立预测因子,他汀类药物具有一定的抗炎作用,而本研究效果显示联用曲美他嗪后效果更佳明显,两者显示出协同作用。研究过程中联合组不良反应发生率无明显增加,证明该用药方案安全有效。

综上所述,瑞舒伐他汀联合曲美他嗪可有效提高冠心病合并心功能不全患者心功能,并改善心脏血液流变学,降低体内炎症反应,其疗效安全可靠,值得在临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 马 岩,黄建立,刘改祥,等.西药联合中药治疗冠心病型心力衰竭的疗效观察[J].中国全科医学,2016,19(S1):421-423.
- [2] 崔腾斌.阿托伐他汀对冠心病性心力衰竭患者血浆 hs-CRP 水平及心功能的影响[J].山东医药,2014,54(8):42-44.
- [3] Amber KI, Hadi NR, Muhammadbaqir B M, *et al*. Trimetazidine attenuates the acute inflammatory response induced by Novolimus eluting bioresorbable coronary scaffold implantation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 514-519.
- [4] 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.
- [5] 张 育,顾 健,朱 妍.内科学[M].北京:科学出版社,2016:84-85.
- [6] 胡丽华,程晓曙.他汀类药物的多效性在慢性心力衰竭中作用的研究进展[J].广东医学,2016,37(20):3130-3132.
- [7] 马维军.中西医结合治疗冠心病的新进展[J].临床医学研究与实践,2016,1(19):196.
- [8] 林晓明,陈生晓,钟 春,等.不同剂量阿托伐他汀治疗冠心病慢性心力衰竭疗效分析[J].山东医药,2014,54(17):60-61.
- [9] Hognestad A, Dickstein K, Myhre E, *et al*. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(5):603-606.
- [10] Spencer FA, Allegro J, Goldberg RJ. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The GRACE study[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 13(8):857-866.
- [11] 邵 波,王炳银,陈润祥,等.曲美他嗪对冠心病慢性心力衰竭患者心功能及心率震荡的影响[J].中国康复理论与实践,2014,20(4):382-384.
- [12] Di NP, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy [J]. *Heart*, 2005, 91(2):161-165.
- [13] 李堪董,赵圣吉,史 丽.曲美他嗪联合美托洛尔治疗老年冠心病合并心力衰竭的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(5):507-510.
- [14] 郭 峰,周乃珍.曲美他嗪片治疗冠心病心力衰竭的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(15):1406-1408.
- [15] Liang S, Aiqun M, Figtree G, *et al*. Combination therapy with coenzyme Q10 and trimetazidine in acute viral myocarditis patients [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68(2):150-154.

(收稿日期:2018-05-15; 修回日期:2018-11-09)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)