

丹红注射液治疗慢性心力衰竭患者的疗效及对血清 TGF- β 1 和 HMGB1 水平的影响

刘祖霞, 张斌, 汪伟, 张康林, 左凡凡, 黄军利

(武汉市黄陂区人民医院、江汉大学第三附属医院心内科, 湖北 武汉 430300)

摘要: **目的** 探讨贝那普利联合丹红注射液治疗慢性心力衰竭 (CHF) 患者的临床疗效及对血清转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平的影响。 **方法** 将符合诊断条件的 CHF 患者 85 例, 按随机数字法将患者分为对照组 41 例和观察组 44 例。两组给予常规治疗, 对照组给予贝那普利每次 5 ~ 10 mg, 每天 1 次; 观察组在对照组基础上采取丹红注射液每次 40 mL, 每天 2 次。两组患者连续治疗 4 周。比较两组 6 min 步行实验 (6 MWT)、生活质量评分、心功能和临床疗效。检测两组血清 TGF- β 1 和 HMGB1 水平。 **结果** 治疗后, 观察组的 6 MWT、左心射血分数 (LVEF) 和 E 峰与 A 峰比值 (E/A) 显著高于对照组, 生活质量评分、左室收缩末径 (LVSEd) 和左室舒张末径 (LVDEd) 明显低于对照组 ($P < 0.01$)。观察组总有效率为 97.73%, 明显高于对照组 80.49% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组血清 TGF- β 1 和 HMGB1 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 **结论** 贝那普利联合丹红注射液治疗 CHF 患者疗效显著, 降低患者血清中 TGF- β 1 和 HMGB1 水平可能与上述疗效相关。

关键词: 贝那普利; 丹红注射液; 慢性心力衰竭; 转化生长因子 β 1; 高迁移率族蛋白 B1

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.028

Efficacy of benazepril combined with Danhong Injection in treating chronic cardiac failure and the influence on serum levels of TGF- β 1 and HMGB1

LIU Zuxia, ZHANG Bin, WANG Wei, ZHANG Kanglin, ZUO Fanfan, HUANG Junli

(Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Jiangnan University,
Huangpi People's Hospital, Wuhan, Hubei 430300, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of benazepril combined with Danhong Injection in patients with chronic heart failure (CHF) and its effect on serum levels of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) and high mobility group box 1 (HMGB1).

Methods Eighty-five CHF patients who met the diagnostic criteria were assigned into control group ($n = 41$) and observation group ($n = 44$) by random number method. The two groups were given routine treatment. The control group was given benazepril 5 to 10 mg once daily. The observation group took Danhong Injection 40 mL twice daily in addition to the same treatment in the control group. Two groups of patients were continuously treated for 4 weeks. The 6-minute walk test (6 MWT), quality of life score, cardiac function and clinical efficacy were compared between the two groups. Serum levels of TGF- β 1 and HMGB1 were detected in both groups. **Results**

After treatment, the 6 MWT, left ventricular ejection fraction (LVEF), and E/A ratio (E/A) in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the quality of life scores, left ventricular end-systolic diameter (LVSEd) and left ventricular end-diastolic diameter (LVDEd) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). The total effective rate in observation group was 97.73%, which was significantly higher than that in control group (80.49%, $P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TGF- β 1 and HMGB1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusions** Benazepril in combination with Danhong Injection in treating CHF has significant efficacy, which may be relevant to inhibiting serum levels of TGF- β 1 and HMGB1.

Keywords: benazepril; Danhong Injections; chronic heart failure; transforming growth factor β 1; high mobility group box B1

慢性心力衰竭 (CHF) 是心血管系统常见疾病, 随着冠心病、高血压等心血管疾病发病率的增加以及我国人口老龄化的发展趋势, CHF 的发病率和病死率呈逐年升高趋势^[1]。CHF 是各种心脏病的终末阶段, 也是多种心血管疾病的主要死因之一, 故提高 CHF 患者的临床疗效, 对于改善患者生活质

量、延长生存寿命均具有重要意义^[2]。贝那普利作为新一代长效血管紧张素转换酶抑制剂, 其对 CHF 的临床疗效已得到研究证实^[3]。丹红注射液辅助治疗 CHF 可有效改善心功能, 提高生活质量, 安全有效^[4]。本研究首次观察了贝那普利联合丹红注射液治疗 CHF 患者的疗效, 并探讨该疗法可能作用

机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 CHF 患者共 88 例,均为武汉市黄陂区人民医院 2013 年 12 月—2015 年 12 月间收治患者,按随机数字表法分为对照组(44 例)和观察组(44 例),期间对照组脱落 3 例,最后完成 41 例。对照组中男性 28 例,女性 13 例;年龄 57~70 岁,平均年龄(63.44 ± 8.80)岁;病程 1~4 年,平均病程(2.79 ± 0.48)年;心功能分级(NYHA)^[5]:Ⅱ级 28 例,Ⅲ级 13 例。观察组中男性 31 例,女性 13 例;年龄 56~69 岁,平均年龄(63.56 ± 8.87)岁;病程 1~5 年,平均病程(2.71 ± 0.53)年;NYHA 分级:Ⅱ级 32 例,Ⅲ级 12 例。两组患者一般资料比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 CHF 的诊断 参见《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[6]中 Framingham 标准拟定;主症:(1)夜间阵发性呼吸困难;(2)颈静脉怒张;(3)肺部啰音;(4)急性肺水肿;(5)心脏扩大;(6)循环时间 > 25 s;(7)静脉压 > 1.57 kPa;(8)肝颈静脉反流呈阳性;(9)第三心音奔马律。次症:(1)活动后呼吸困难;(2)夜间咳嗽;(3)胸腔积液;(4)心率 ≥ 120 次/分钟;(5)肺活量下降至最大肺活量的 1/3;(6)治疗后 5 d 内体质量减轻 > 4.5 kg;(7)肝肿大;(8)踝部水肿。同时满足以上 2 个主症或 1 个主症加 2 个次症即可确诊。

1.3 纳入标准 (1)满足 CHF 诊断标准者;(2)年龄 50~70 岁;(3)心功能(NYHA)为Ⅱ、Ⅲ级者;(4)本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)有心外科手术史者;(2)依从性较差者;(3)合并其他严重心血管疾病者;(4)精神病患者;(5)合并其他脏器或系统严重功能不全者。

1.5 治疗方法 参见《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[6]给予常规措施。观察组:予贝那普利(北京诺华制药有限公司),每次 5~10 mg,每天 1 次。观察组:在对照组基础上采取丹红注射液(山

东丹红制药有限公司)静脉滴注,每次 40 mL,用 50% 葡萄糖注射液 500 mL 稀释后缓慢滴注,每天 2 次。两组患者连续治疗 4 周。

1.6 观察指标 (1)两组 6 min 步行实验(6 MWT):参见 VeraBittner 4 级法^[7],Level 1 级为 < 300.0 m,Level 2 级为 $300.0 \sim < 375.0$ m,Level 3 级为 $375.0 \sim < 450.0$ m,Level 4 级 ≥ 450.0 m;(2)两组生活质量评价:参见明尼苏达心力衰竭生活质量调查表^[8],共 21 项,每项按症状分级评分为 0~5 分,分数越高表明患者的生活质量越差;(3)两组心功能水平应用多普勒超声心动图仪测定左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末径(LVDEd)、左室收缩末径(LVSEd)及舒张早期最大血流速度/舒张晚期最大血流速度(E/A)值,分别于治疗前后测定;(4)两组血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平常规标本采集,测定应用酶联免疫吸附(Elisa),分别于治疗前后检测;(5)两组不良反应:观察两组患者疗程中肝、肾、血糖及不良反应发生情况。

1.7 疗效评定标准 参见《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]标准。显效:心功能增加 2 级以上者;有效:心功能增加 1 级,但不及 2 级者;无效:心功能增加不足 1 级甚或加重者。总有效率 = (显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 本组资料用 SPSS17.0 统计软件包处理,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验或 t' 检验比较组间差异,计数资料用 χ^2 检验比较组间差异,等级资料采用 Mann-Whitney U 检验比较组间差异,本文所有检验均为双侧检验,结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 6 MWT 和生活质量评分比较 经独立样本 t 检验,治疗前两组患者 6MWT 和生活质量评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组患者的 6 MWT 显著高于对照组,生活质量评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),具体数据见表 1。

表 1 两组 6MWT 和生活质量评分比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前		治疗后	
		6MWT/m	生活质量/分	6MWT/m	生活质量/分
对照组	41	295.72 $\pm$ 36.06	70.78 $\pm$ 8.69	368.46 $\pm$ 40.61	47.06 $\pm$ 6.30
观察组	44	296.08 $\pm$ 38.88	71.08 $\pm$ 9.83	399.16 $\pm$ 43.22	41.12 $\pm$ 5.33
t 值		-0.044	-0.149	-3.369	4.704
P 值		0.965	0.882	0.001	< 0.001

表 2 两组心功能指标比较/ $\bar{x} \pm s$

时间	指标	对照组(<i>n</i> = 4)	观察组(<i>n</i> = 4)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗前	LVEF/%	42.13 ± 6.01	42.07 ± 5.58	0.048	0.962
	LVSEd/mm	50.02 ± 5.81	50.09 ± 5.69	-0.052	0.959
	LVDEd/mm	59.01 ± 6.73	58.96 ± 6.89	0.034	0.973
	E/A	0.52 ± 0.09	0.55 ± 0.08	-1.627	0.108
治疗后	LVEF/%	46.77 ± 6.12	51.90 ± 6.24	-3.823	<0.001
	LVSEd/mm	45.88 ± 5.66	41.50 ± 5.31	3.681	<0.001
	LVDEd/mm	56.46 ± 6.07	51.09 ± 6.06	4.079	<0.001
	E/A	0.68 ± 0.10	0.89 ± 0.11	-9.188	<0.001

2.2 两组心功能水平比较 经独立样本 *t* 检验,治疗前两组患者的心功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组 LVEF 和 E/A 显著高于对照组, LVSEd 和 LVDEd 显著低于对照组,均差异有统计学意义($P < 0.01$),具体数据见表 2。

2.3 两组临床疗效比较 采用 Mann-Whitney U 检验比较两组临床疗效,结果显示观察组疗效显著优于对照组,差异有统计学意义($Z = -2.550, P = 0.011$),观察组总有效率为 97.73%,对照组 80.49%,经 Fisher 确切概率法比较,两组总有效率差异有统计学意义($P = 0.013$),具体数据见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	41	30	3	8	80.49
观察组	44	41	2	1	97.73
<i>Z</i> 值			-2.550		—
<i>P</i> 值			0.011		0.013

注:“—”表示无统计值。

2.4 两组血清 TGF-β1 和 HMGB1 水平比较 经独立样本 *t* 检验比较,治疗前两组患者血清 TGF-β1 和 HMGB1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组血清 TGF-β1 和 HMGB1 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),具体数据见表 4。

2.5 两组不良反应情况 两组患者疗程中未见肝、肾、血糖等异常变化及不良反应。

表 4 两组血清 TGF-β1 和 HMGB1 水平比较/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		TGF-β1	HMGB1	TGF-β1	HMGB1
对照组	41	44.06 ± 6.55	3.14 ± 0.35	21.35 ± 3.17	2.41 ± 0.27
观察组	44	43.98 ± 6.71	3.09 ± 0.33	15.83 ± 2.07	1.58 ± 0.19
<i>t</i> 值		0.056	0.678	9.432	16.282
<i>P</i> 值		0.956	0.500	<0.001	<0.001

3 讨论

CHF 患者的病理表现为心脏舒缩功能障碍,降低了心的输出血量,引起机体周围器官组织血液循环不足和(或)肺淤血。贝那普利是临床治疗 CHF 的第一类药物,可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的血管紧张素转换酶,阻止血管紧张素 I 转换,也能够抑制醛固酮释放,减少水钠潴留,以达到改善 CHF 患者心功能的效果,其疗效得到大量循证医学证实,目前常被临床作为治疗 CHF 的首选药物^[10]。在本研究中,笔者以贝那普利干预措施作为对照组观察,取得一定疗效。CHF 患者心室醛固酮分泌及活化加强,与 CHF 的严重程度呈正相关;长期应用血管紧张素转换酶抑制剂类药物,最初可降低醛固酮的体内水平,随后可产生“逃逸现象”^[6],且本研究发现单纯应用西药治疗整体疗效欠佳。

CHF 在中医学属“心悸”“胸痹”“喘证”等范畴,与感受外邪、饮食不节、劳倦太过及情志刺激等因素有关,该病多发生于老年患者,故以心气虚为

本,气虚不能运行血液,瘀血内阻,水湿内停为标,故气虚血瘀水停是 CHF 的基本病机^[11]。因此,临床治疗当以益气养阴、活血化瘀为治疗大法^[12]。

丹红注射液的主要成分为丹参、红花,功用活血化瘀、通脉舒络。现代药理学研究表明,丹红注射液中含有丹参酮、丹参多酚酸盐、红花酚、儿茶酚等化学成分,能够较好地保护血管内皮、改善微循环、稳定血管硬化、抗炎、降脂、抗凝等^[13]。研究证实^[14],丹红注射液可改善 CHF 患者的心功能和血管内皮功能,对保护心肌及改善心室重构都发挥了重要作用。在本研究中,笔者应用贝那普利联合丹红注射液治疗 CHF 取得良好效果。本研究发现,与单纯西药干预比较,贝那普利联合丹红注射液治疗可进一步改善心功能指标和生活质量,提高临床疗效,提示贝那普利联合丹红注射液治疗 CHF 疗效显著。

TGF- β 1 是促纤维化因子的一种,能够刺激成纤维细胞的增生、促进胶原合成、升高基质金属蛋白酶的表达以及心肌细胞的肥大等,在心室重构中起着重要作用,抑制体内 TGF- β 1 含量,能够对心衰产生较好治疗效果^[15]。HMGB1 是 HMGB 家族成员,可促进白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、细胞间黏附分子 1 等的转录,诱导大量炎症介质分泌,参与了心肌梗死后的炎症反应^[16]。本研究显示,与单纯西药干预比较,贝那普利联合丹红注射液治疗 CHF 可进一步降低患者血清 TGF- β 1 和 HMGB1 水平。

综上所述,贝那普利联合丹红注射液治疗 CHF 患者可明显改善患者心功能和生活质量,提高临床疗效,下调患者血清中 TGF- β 1 和 HMGB1 水平是其可能作用机制之一,有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 范倩,鲁卫星,杨承芝. 丹红注射液治疗气虚血瘀型老年慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(6): 503-505.
- [2] 李威,任建素,倪晖君. 丹红注射液联合参麦注射液辅助治疗气阴两虚型慢性心力衰竭 45 例临床观察[J]. 中医杂志,

2015,56(22):1942-1945.

- [3] 钟冬梅,胡英,王苓. 贝那普利对慢性心力衰竭患者疗效及血浆脑钠素、高敏 C 反应蛋白水平的临床价值[J]. 中国医药科学,2015,5(18):125-128.
- [4] 张贵生,张婷婷,瞿玲玲. 丹红注射液与环磷腺苷葡胺联用治疗老年充血性心力衰竭临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(10):1153-1154.
- [5] 戴闰柱,黄峻. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,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 2014[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [7] 惠海鹏,许顶立,刘煜,等. 6 分钟步行实验在充血性心力衰竭患者的应用价值[J]. 现代康复,2001,5(11):36-37.
- [8] RECTOR TS, KUBO SH, COHN JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo[J]. Am J Cardiol,1993,71(12): 1106-1107.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:77-84.
- [10] 陆备军. 盐酸贝那普利联合螺内酯治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国药房,2012,23(16):1488-1489.
- [11] 王辰,张艳,宫丽鸿. 参草通脉颗粒治疗气虚血瘀水停型慢性心力衰竭的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(10): 2521-2523.
- [12] 王辰,张艳,宫丽鸿. 参草通脉颗粒治疗慢性心力衰竭的多中心随机双盲平行对照研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(5):612-615.
- [13] 李继红,徐国良,秦玲. 丹红注射液治疗充血性心力衰竭有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国中医急症,2012,21(4): 586-589.
- [14] 宋晓燕. 丹红注射液对慢性心力衰竭患者心功能、内皮功能及血浆 NPY 水平的影响[J]. 中国中医药科技,2015,22(4): 415-416.
- [15] WANG Z, YU L, HUANG B, et al. Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of vagus nerve ameliorates left ventricular remodeling and dysfunction by downregulation of matrix metalloproteinase 9 and transforming growth factor β 1[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2015,65(4):342-348.
- [16] GAO RJ, ZHOU YH, LIU T, et al. Response to letter regarding "Increased serum HMGB1 level may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol,2015,187: 434-435.

(收稿日期:2016-08-16,修回日期:2017-01-10)