

参考文献

- [1] JU S, GAO Y, CAO X, et al. Association between the lower extremity deep venous thrombosis, the warfarin maintenance dose, and CYP2C9*3, CYP2D6*10, and CYP3A5*3 genetic polymorphisms: a case-control study[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(9): 539-546.
- [2] HAMBERG AK, Hellman J, Dahlberg J, et al. A Bayesian decision support tool for efficient dose individualization of warfarin in adults and children[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2015, 15: 7.
- [3] MICHAEL L, LEE MT, KLEIN TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities[J]. *J Hum Gene*, 2013, 58(6): 334-338.
- [4] GAGE BF, EBY C, MILLIGAN PE, et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin[J]. *Thromb. Haemost*, 2004, 91(1): 87-94.
- [5] 冯晓俊, 邓明影, 李宇, 等. 华法林药物利用评价标准的构建及运用研究[J]. *安徽医药*, 2018, 22(11): 2257-2261.
- [6] ZAREH M, DAVIS A, HENDERSON S. Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department[J]. *West J Emerg Med*, 2011, 12(4): 386-392.
- [7] GHATE SR, BISKUPIAK J, YE X, et al. All-cause and bleeding-related health care costs in warfarin-treated patients with atrial fibrillation[J]. *J Manag Care Pharm*, 2011, 17(9): 672-684.
- [8] HIRSH J, FUSTER V, ANSELL J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9): 1633-1652.
- [9] REYNOLDS MW, FAHRBACH K, HAUCH O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2004, 126(6): 1938-1945.
- [10] BURMESTER JK, BERG RL, YALE SH, et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation[J]. *Genetics IN Medicine*, 2011, 13(6): 509-518.
- [11] 韩晓娟, 刘易慧, 张静, 等. 1例华法林过度抗凝治疗的原因分析[J]. *安徽医药*, 2018, 22(3): 523-525.
- [12] CAVALLARI LH, LANGAEE TY, MOMARY KM, et al. Genetic and clinical predictors of warfarin dose requirements in African Americans[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(4): 459-464.
- [13] ROST S, FREGIN A, IVASKEVICIUS V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2[J]. *Nature*, 2004, 427(6974): 537-541.
- [14] PATHARE A, AL KHABORI M, ALKINDI S, et al. Warfarin pharmacogenetics: development of a dosing algorithm for Omani patients[J]. *J Hum Genet*, 2012, 57(10): 665-669.
- [15] LUBITZ SA, SCOTT SA, ROTHLAUF EB, et al. Comparative performance of gene-based warfarin dosing algorithms in a multiethnic population[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(5): 1018-1026.
- [16] CHOI JR, KIM JO, KANG DR, et al. Proposal of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm in Korean patients[J]. *J Hum Genet*, 2011, 56(4): 290-295.
- [17] MILLIGAN EA, LENZINI PA, MILLIGAN PE, et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy[J]. *Blood*, 2007, 110(5): 1511-1515.

(收稿日期: 2019-05-22, 修回日期: 2019-07-05)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.041

◇ 药物与临床 ◇

前列地尔治疗慢性心力衰竭的效果及对心肌胶原容积分数、羟脯氨酸水平的影响

王磊

作者单位: 郑州市第七人民医院心内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨前列地尔对慢性心力衰竭(CHF)的治疗效果及对心肌胶原容积分数(CVF)、羟脯氨酸(HYP)水平的影响。**方法** 选取2016年3月至2017年4月在郑州市第七人民医院接受治疗的80例CHF病人为研究对象,并将其采用随机数字表法分为对照组和观察组,对照组给予利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -受体阻滞剂、地高辛等常规抗心力衰竭药物治疗,观察组在此基础上给予前列地尔治疗。观察两组病人的治疗效果,采用酶联免疫吸附法检测超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、HYP水平,采用改良Masson三色法染色计算CVF,采用心脏超声显像仪检测左室每搏输出量(LVEF)、左房内径(LAD)、右房内径(RAD)。比较两组病人治疗前后心功能、CVF、HYP水平的差异,并分析其安全性。**结果** 观察组显效23例(57.5%),明显优于对照组15例(37.5%)($P < 0.05$);两组病人治疗前心功能指标差异无统计学意义,治疗后,观察组LVEF[(59.45 \pm 5.23)%比(55.12 \pm 5.02)%]和每搏输出量(SV)[(68.34 \pm 3.25)mL比(61.69 \pm 3.05)mL]高于对照组,LAD[(33.12 \pm 3.25)mm比(36.88 \pm 2.27)mm]、左室内径(LVD)[(38.19 \pm 3.22)mm比(42.03 \pm 3.16)mm]和RAD[(36.65 \pm 4.12)mm比(45.76 \pm 3.52)mm]低于对照组;两组病人治疗前CVF、HYP水平差异无统计学意义,治疗后,观察组CVF[(2.53 \pm 0.52)比(3.82 \pm 0.68)]和HYP[(32.34 \pm 4.22) μ g/mg比(40.16 \pm 4.78) μ g/mg]水平均低于对照组;两组病人在治疗期间,均未出现明显的肝、肾功能损伤等不良反应,其中对照组出现2例血压过低,1例心动过缓;观察组出现1例血压过低,1例心动过缓,两组安全性比较,差异无统计学意义。**结论** 在常规药物的基础上应用前列地尔对慢性心力衰竭病人有较好的治疗效果,可明显改善病人的CVF、HYP水平,具有良好的应用价值。

关键词: 心力衰竭; 前列地尔; 羟脯氨酸; C反应蛋白质; 每搏输出量; 心肌胶原容积分数

The clinical effect of alprostadil in the treatment of CHF and its effect on the levels of CVF and HYP

WANG Lei

Author Affiliation: Department of Cardiology, The Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of alprostadil on chronic heart failure (CHF) and its influence on the levels of collagen volume fraction (CVF) and hydroxyproline (HYP). **Methods** Eighty CHF patients who received treatment in The Seventh People's Hospital of Zhengzhou from March 2016 to April 2017 were selected as the research subjects. They were randomly assigned into control group and observation group. The control group was treated with diuretic, angiotensin converting enzyme inhibitor, beta blocker, digoxin and other conventional anti heart failure drugs, and the observation group was treated with prostadil additionally. The treatment effects of two groups of patients were observed. The levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and HYP were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The CVF was calculated by improved Masson tricolor staining. The left ventricular ejection fraction (LVEF), the left atrial diameter (LAD), and the right atrial diameter (RAD) were detected by the echocardiography. A comparison was made of the differences in cardiac function, CVF and HYP between the two groups before and after treatment, and its safety was analyzed. **Results** The clinical efficacy of the observation group was significantly better than that of the control group (57.5% vs. 37.5%, $P < 0.05$); there was no significant difference in cardiac function between the two groups before treatment. After treatment, The LVEF and stroke volume (SV) of the observation group were higher than those of the control group [(59.45 \pm 5.23)% vs. (55.12 \pm 5.02)%, (68.34 \pm 3.25)mL vs. (61.69 \pm 3.05)mL], while LAD, left ventricular diameter (LVD) and RAD of the observation group were lower than those of the control group [(33.12 \pm 3.25)mm vs. (36.88 \pm 2.27)mm, (38.19 \pm 3.22)mm vs. (42.03 \pm 3.16)mm, (36.65 \pm 4.12)mm vs. (45.76 \pm 3.52)mm, respectively]. There were no difference in CVF and HYP between the two groups before treatment. After treatment, the CVF and HYP levels in the observation group were lower than those in the control group [(2.53 \pm 0.52) vs. (3.82 \pm 0.68), (32.34 \pm 4.22) μ g/mg vs. (40.16 \pm 4.78) μ g/mg, respectively]. In the two groups, there were no obvious adverse reactions such as liver and kidney function injury during the treatment. In the control group, there were 2 cases of low blood pressure and 1 case of bradycardia, while in the observation group there were 1 case of low blood pressure and 1 case of bradycardia. There was no difference between the two groups. **Conclusion** On the basis of conventional drugs, the application of alprostadil has a better therapeutic effect on patients with chronic heart failure, which can significantly improve the patients' CVF and HYP levels, and has good application value.

Key words: Heart failure; Alprostadil; Hydroxyproline; C-reactive protein; Stroke volume; Collagen volume fraction

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是临床常见的心血管疾病,是因心脏结构功能异常所致心室充盈或射血能力受损的复杂临床综合征,多发生在心脏疾患的中晚期阶段,对病人的生命安全造成严重影响^[1]。临床常采用辛伐他汀治疗,作为一种他汀类药物,硝普钠属于血管扩张药物,可以在短时间内稳定病人病情,缓解临床病症,但单独使用远期治疗效果欠佳。前列地尔主要成分为前列腺素E1(PGE1),为内源性药物,是一种高效生物活性物质,能够有效扩张外周血管,增加心肌细胞供氧量,减少心肌细胞耗氧量,提高心肌细胞收缩功能,改善心功能^[2]。本研究对CHF病人分别采用常规药物与联合前列地尔治疗,并对比分析其心功能、炎症因子和心肌胶原容积分数(CVF)、羟脯氨酸(HYP)水平,为临床治疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月至2017年4月在

郑州市第七人民医院接受治疗的CHF病人80例为研究对象。纳入标准:(1)年龄 \geq 18周岁;(2)慢性心力衰竭病史达3个月以上者;(3)无其他系统严重疾病者;(4)病人或其近亲属知情同意;排除标准:(1)临床资料不全者;(2)合并免疫功能障碍者。根据纳入排除标准共纳入研究对象80例,随机数字表法分为两组,其中对照组40例,男25例,女15例,年龄(54.72 \pm 4.35)岁,年龄范围为45~78岁;观察组40例,男20例,女20例,年龄(54.76 \pm 4.87)岁,年龄范围为48~76岁。两组病人在年龄、性别等一般资料方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组40例病人给予常规药物治疗,地高辛(上海信谊药厂有限公司,生产批号123150309)0.25毫克/次,1次/天,口服。美托洛尔(阿斯利康制药有限公司,生产批号SVVW)47.5毫

克/次, 1次/天, 口服。氢氯噻嗪(山西云鹏制药有限公司, 生产批号 B150103) 25毫克/次, 1次/天, 口服。

观察组 40 例病人在此基础上给予前列地尔(北京泰德制药股份有限公司, 生产批号 201702F013-1), 将 200 μg 前列地尔溶于 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中进行静脉滴注。两组病人共接受 15 d 治疗。

1.2.2 检测方法 所有病人在治疗前、后均抽取 3 mL 肘静脉血, 离心 10 min, 提取血清, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)方法检测超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、心肌羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)水平, 试剂盒由北京博奥森生物技术有限公司提供, 试剂批号 20150811、20150912、20160104、20151203。

改良 Masson 三色法染色的主要步骤: 石蜡切片 3~4 μm 脱蜡至水, Harris 苏木素染 3 min 流水冲洗, 1% 的盐酸乙醇分化 3~5 s 流水冲洗, 温水返蓝 1 min 流水冲洗, 丽春红酸性品红加温染 3 min, 蒸馏水冲洗, 1% 磷钼酸分化 1 min, 不洗, 擦净载玻片上的磷钼酸残液, 2% 苯胺蓝复染 1 min, 95% 的乙醇冲洗, 95% 乙醇及无水乙醇脱水, 冷风吹干, 中性树脂胶封片。显示心肌间质纤维, 计算机图像分析仪计算出 CVF, 计算公式为 $\text{CVF} = \frac{\text{胶原面积}}{\text{心肌总面积}}$ 。使用美国 HP Sonos2500 型心脏超声显像仪检测左室每搏输出量(left ventricular ejection fraction LVEF)、左室内径(LVD)、左房内径(left atrial dimension, LAD)、右房内径(right atrial dimension, RAD)。

1.3 评价指标 观察两组病人的治疗效果, 比较两组病人治疗前后心功能和 CVF、HYP 水平, 并分析其安全性。治疗效果评定^[3]: 显效为本次症基本或完全消失, 治疗后证候积分为 0 或减少 $\geq 70\%$; 有效为治疗后证候积分减少 $\geq 30\%$; 无效为治疗后证候积分减少不足 30%; 加重为治疗后积分超过治疗前积分; 治疗有效率 = (显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。两组治疗效果比较采用秩和检验, 两组心功能 CVF、HYP 水平同组治疗前后的比较采用配对设计 t 检验, 两组治疗前或治疗后的组间比较采用独立样本的 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果的比较 观察组治疗的临床疗效明显优于对照组 ($Z = -2.129, P = 0.033$)。见表 1。

表 1 慢性心力衰竭 80 例观察组与对照组治疗效果比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	加重
对照组	40	15(37.5)	19(47.5)	5(12.5)	1(2.5)
观察组	40	23(57.5)	16(40.0)	1(2.5)	0(0.0)

2.2 两组治疗前后心功能指标比较 两组病人治疗前心功能指标差异无统计学意义, 治疗后, 观察组 LVEF 和每搏输出量(SV)高于对照组, LAD、LVD 和 RAD 低于对照组。见表 2。

2.3 两组治疗前后 CVF、HYP 水平比较 两组病人治疗前 CVF、HYP 水平差异无统计学意义, 治疗后, 观察组 CVF 和 HYP 水平均低于对照组。见表 3。

表 3 慢性心力衰竭 80 例治疗前后 CVF、HYP 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CVF		HYP/($\mu\text{g}/\text{mg}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	5.34 \pm 1.02	3.82 \pm 0.68	52.35 \pm 6.12	40.16 \pm 4.78
观察组	40	5.36 \pm 1.05	2.53 \pm 0.52	52.38 \pm 6.75	32.34 \pm 4.22
t 值		-0.087	9.531	-0.021	7.757
P 值		0.466	<0.001	0.492	<0.001

注: CVF 为心肌胶原容积分数, HYP 为尿羟脯氨酸

2.4 两组病人治疗安全性比较 两组病人在治疗期间, 均未出现明显的肝、肾功能损伤等不良反应, 其中对照组出现 2 例血压过低, 1 例心动过缓; 观察组出现 1 例血压过低, 1 例心动过缓, 两组不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

CHF 作为心内科常见疾病, 也被称为慢性充血性心力衰竭, 由心肌病、心肌梗死、心肌炎、血流动力学变化所致心脏功能障碍, 出现乏力、呼吸困难、腹部或腿部水肿等临床病症, 严重影响病人生活质量^[4-5]。心肌细胞凋亡、心肌纤维化是其主要病理基础, 心肌纤维化是心肌重塑过程中心功能从代偿转化为失代偿的重要过程^[6]。辛伐他汀作为治疗 CHF 低心肌肥厚与心肌纤维化, 稳定动脉粥样斑块, 缓

表 2 慢性心力衰竭 80 例观察组与对照组治疗前后心功能指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	LVEF/%		LAD/mm		RAD/mm		LVD/mm		SV/mL	
		治疗前	治疗后								
对照组	40	46.85 \pm 3.78	55.12 \pm 5.02	45.20 \pm 3.11	36.88 \pm 2.27	54.50 \pm 4.24	45.76 \pm 3.52	48.65 \pm 3.02	42.03 \pm 3.16	52.13 \pm 2.68	61.69 \pm 3.05
观察组	40	46.88 \pm 4.17	59.45 \pm 5.23	45.18 \pm 2.53	33.12 \pm 3.25	54.46 \pm 3.17	36.65 \pm 4.12	48.68 \pm 3.65	38.19 \pm 3.22	52.15 \pm 3.04	68.34 \pm 3.25
t 值		-0.034	-3.778	0.032	5.999	0.048	10.632	-0.04	5.383	-0.031	-9.436
P 值		0.487	0.000	0.487	0.000	0.481	0.000	0.484	0.000	0.488	0.000

注: LVEF 为左室每搏输出量, LAD 为左房内径, RAD 为右房内径, LVD 为左室内径, SV 为每搏输出量

解临床病症^[7]。硝普钠是一种速效和短时作用的血的常规药物,是一种HMG-CoA还原酶抑制剂,主要通过抑制I型、III型胶原合成与其mRNA表达,降管扩张药,主要作用于血管,经释放一氧化氮、舒张血管平滑肌,扩张动静脉^[8]。但临床发现,单独使用该药物的远期治疗效果欠佳,因此,本研究联合前列地尔,以提高其疗效。

前列地尔是天然前列腺素类物质,采用直径为0.2 μm的脂微球,易于聚集病变部位,对血管具有特殊亲和性,达到较高的药物浓度,同时在脂微球屏障保护下,降低了PGE1在机体内灭活率,减少其对血管的刺激与炎症作用^[9-10]。药理学指出,前列地尔可以预防血管痉挛,降低肺动脉压,阻止磷酸酯酶释放而增加环磷酸腺苷,松弛血管平滑肌,扩张外周动脉,降低血管阻力,舒张支气管,缓解呼吸困难,增加心肌供血供氧,保护缺血心肌,改善通气^[11-12]。本研究中观察组病人接受治疗后的临床总有效率高于对照组病人,且两组病人在治疗期间,均未出现明显的肝、肾功能损伤等不良反应,且出现血压过低、心动过缓现象差异无统计学意义,这佐证了上述分析,同时也提示CHF病人应用常规药物联合前列地尔的治疗效果优于常规药物,且安全性较高,更值得临床应用^[13-14]。本研究发现,治疗后,观察组LVEF和SV高于对照组,LAD、LVD和RAD低于对照组,其原因为前列地尔能够有效扩张血管,抑制血小板聚集,扩张外周循环,降低回心血量,减轻心脏负荷,使得病人心脏每搏输出量增加,减少心肌耗氧量,增加心输出量,改善心功能。

心肌纤维化是导致心功能不全的重要因素,刺激胶原合成分泌,沉积过量的心肌胶原,导致各型胶原比例失调、排列紊乱,大量增生成纤维细胞,使得心肌僵硬,降低心室舒张力^[15]。CVF、HYP作为心肌纤维化程度的指标,hs-CRP、TNF-α作为炎症因子,其水平变化均能够反映病人心肌纤维化与心功能降低程度,评估病情预后^[16-17]。为进一步明确前列地尔的治疗效果,本研究检测两组病人的炎症因子、CVF、HYP水平,结果显示,观察组治疗后hs-CRP、TNF-α、CVF和HYP水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因为辛伐他汀与前列地尔具有协同作用,具有抗心肌细胞凋亡、抗心肌纤维化作用,可以有效降低心肌细胞凋亡,降低CVF水平,缓解心肌间质重构。

本研究创新性为突破传统常规药物治疗,并以此为对照,联合前列地尔,通过治疗效果、心功能指标、炎症因子和CVF、HYP水平、安全性等多方面证

实常规药物联合前列地尔的显著疗效。但本文忽略了前列地尔药物剂量对临床治疗效果的影响,这有待于进一步深入探究。

综上所述,在常规药物的基础上应用前列地尔对慢性心力衰竭病人有较好的治疗效果,可明显改善病人的CVF、HYP水平,具有良好的应用价值。

参考文献

- [1] 孔令刚.曲美他嗪对慢性心力衰竭患者内皮功能影响观察[J].现代仪器与医疗,2016,22(2):63-64.
- [2] 高焯,李晓青,吴梦茹,等.前列地尔联合左卡尼汀治疗急性左心功能衰竭合并肾功能不全效果观察[J].山东医药,2015,12(36):41-43.
- [3] 孟立平,郭航远,蒋承建.慢性心力衰竭药物治疗研究进展[J].中国药房,2015,16(23):1587-1589.
- [4] 庞利娟,袁光星,况春艳.QRS波群时限及血浆BNP水平对慢性心衰致心源性猝死的预警价值[J].医学临床研究,2016,33(3):504-507.
- [5] 刘洪莉,赵玉芬.N末端脑钠肽、心肌肌钙蛋白I与胱抑素C联合检测在慢性心力衰竭患者中的应用[J].实验与检验医学,2017,35(3):425-426.
- [6] 杨秀丽,刘迎春,冉倩,等.辛伐他汀对慢性心力衰竭幼兔心肌嗜铬粒蛋白A、细胞凋亡信号调节激酶1表达的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(5):365-368.
- [7] 张庆.辛伐他汀治疗充血性心力衰竭的效果及对C反应蛋白水平的影响[J].中国急救医学,2015,35(z2):340-341.
- [8] 武琼,赵明,韩秀敏,等.前列地尔治疗重症心力衰竭并肾功能不全患者安全性及有效性观察[J].中国临床实用医学,2015,18(3):21-24.
- [9] 张忠臣,吴丽丽,陈霞,等.前列地尔对2型肝肾综合征患者肾血流、血管活性物质的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,35(12):1095-1098.
- [10] 杨薪,刘映峰,王世祥,等.前列地尔对慢性心衰大鼠心肌基质金属蛋白酶表达及纤维化的影响[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(3):266-270.
- [11] 宋振民,蒋陆霞,祁学文.前列地尔治疗左室每搏输出量正常心力衰竭的临床观察[J].中国药房,2016,27(35):4990-4992.
- [12] 祁佳,唐跃年,张宇锋,等.肾康注射液联合前列地尔治疗糖尿病肾病的临床效果系统评价[J].山东医药,2015,19(25):12-15.
- [13] 刘鹭,程建平,张凯,等.BNP、CA125、IL-6和CRP联合检测对慢性心力衰竭的临床诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2015,22(10):1029.
- [14] 杨玲,高家荣,李颖,等.前列地尔的不良反应该中文献分析[J].安徽医药,2016,20(3):603-305.
- [15] 卢志南,黄洁,孙兴国,等.终末期慢性心力衰竭患者运动中摄氧通气效率指标的临床应用[J].中华心血管病杂志,2015,43(1):44-50.
- [16] 吕洪雪,王婷,叶小汉,等.心康片对阿霉素诱导的心衰大鼠心肌细胞凋亡率、胶原容积分数、肌浆网Ca²⁺-ATP酶活性的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(2):221-226.
- [17] 林养,林荣华,郑海珍,等.慢性心力衰竭患者血浆BNP、D-二聚体及超敏CRP检测的临床应用[J].实验与检验医学,2013,31(1):66-68.

(收稿日期:2018-08-02,修回日期:2018-10-25)