

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.020

卡维地洛联合硝酸异山梨酯在治疗重症心力衰竭中的疗效及其对血清 CXCL10 和 CXCL12 水平的影响

祖建杰

河南省郑州市金水区总医院急诊医学科,河南郑州 450003

摘要:目的 探讨卡维地洛联合硝酸异山梨酯治疗重症心力衰竭的疗效及其对趋化因子配体(CXCL) 10 和 CXCL12 水平的影响。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 4 月该院收治的 106 例重症心力衰竭患者作为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组和联合组,每组各 53 例。对照组采用硝酸异山梨酯治疗,联合组采用卡维地洛联合硝酸异山梨酯治疗。比较两组临床疗效、治疗前后心功能指标[左室射血分数(LVEF)、心排出量(CO)、心脏指数(CI)、每搏输出量(SV)]水平、血清细胞因子[C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、CXCL10、CXCL12]水平及主要不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 联合组临床总有效率为 96.23%,高于对照组的 84.91%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后 LVEF、CO、CI、SV 水平均明显高于治疗前,且联合组治疗后均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后血清 CRP、IL-6、CXCL10、CXCL12 水平均明显低于治疗前,且联合组治疗后均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后随访 6 个月,联合组 MACE 总发生率为 3.92%,低于对照组的 18.37%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 卡维地洛联合硝酸异山梨酯治疗重症心力衰竭疗效确切,有助于降低机体炎症反应,改善心功能,且安全性良好。

关键词:卡维地洛; 硝酸异山梨酯; 重症心力衰竭; 趋化因子配体 10; 趋化因子配体 12

中图分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)20-3033-04

Efficacy of carvedilol combined with isosorbide dinitrate in the treatment of severe heart failure and influence on serum CXCL10 and CXCL12 levels

ZU Jianjie

Department of Emergency Medicine, Jinshui District General Hospital in Henan Province, Zhengzhou, Henan 450003, China

Abstract:**Objective** To investigate the efficacy of carvedilol combined with isosorbide dinitrate in the treatment of severe heart failure and its effect on the levels of chemokine ligand (CXCL) 10 and CXCL12.**Methods** A total of 106 patients with severe heart failure admitted to this hospital from May 2020 to April 2022 were selected as the research objects, and were divided into control group and combined group according to different treatment methods, with 53 cases in each group. The control group was treated with isosorbide dinitrate, and combined group was treated with carvedilol combined with isosorbide dinitrate. The clinical efficacy, cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), cardiac index (CI), stroke volume (SV)] levels, serum cytokines [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), CXCL10, CXCL12] levels and major adverse cardiovascular events and incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) before and after treatment were compared between the 2 groups.**Results** The total effective rate of combined group was 96.23%, which was higher than 84.91% of control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of LVEF, CO, CI and SV in the 2 groups after treatment were significantly higher than those before treatment, and those in combined group after treatment were significantly higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of CRP, IL-6, CXCL10 and CXCL12 in the 2 groups after treatment were significantly lower than those before treatment, and those in combined group after treatment were significantly lower than those in control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After 6 months of follow-up, the total incidence of MACE in combined group was 3.92%, which was lower than 18.37% in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$).**Conclusion** Carvedilol combined with isosorbide dinitrate is effective in the treatment of severe heart failure, which is helpful to reduce the body's inflammatory response, improve

作者简介:祖建杰,男,主治医师,主要从事急危重症疾病方面的研究。

cardiac function, and has good safety.

Key words: carvedilol; isosorbide dinitrate; severe heart failure; chemokine ligand 10; chemokine ligand 12

重症心力衰竭是老年群体中的常见疾病,具有发病急、病情发展快等特点,近年来受人口老龄化趋势影响,该病发病率明显增长,若未得到及时、有效的治疗,则会引发心源性休克、恶性心律失常等主要不良心血管事件(MACE),危及患者生命安全,因此,寻找一种有效的治疗方法尤为重要^[1]。硝酸异山梨酯是一种血管扩张剂,能扩张外周静脉、外周动脉,降低心脏负荷,改善缺血区血流量供应,提高心功能^[2]。临床资料显示,单独使用硝酸异山梨酯治疗,对部分患者有一定的局限性,因此,多需联合其他强心药物治疗,以提高疗效^[3]。卡维地洛是β受体阻滞剂,能阻断β受体,降低肾上腺素能活力,降低心率,保护心肌^[4]。为了探讨卡维地洛联合硝酸异山梨酯治疗重症心力衰竭的疗效及其对趋化因子配体(CXCL)水平的影响,本研究选取本院 106 例重症心力衰竭患者作为研究对象进行对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2022 年 4 月本院收治的 106 例重症心力衰竭患者作为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组和联合组,每组各 53 例。对照组男 32 例,女 21 例;年龄 49~76 岁,平均(63.57±4.08)岁;病程 8~29 个月,平均(18.36±4.03)个月;美国纽约心脏病协会分级标准(NYHA)分级:Ⅲ级 37 例,Ⅳ级 16 例。联合组男 31 例,女 22 例;年龄 48~76 岁,平均(64.25±4.53)岁;病程 7~31 个月,平均(19.53±4.38)个月;NYHA 分级:Ⅲ级 36 例,Ⅳ级 17 例。两组性别、年龄、病程、NYHA 分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[5]中相关诊断标准;(2)NYHA 分级为Ⅲ~Ⅳ级。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)凝血功能障碍者;(3)心肌梗死及心绞痛患者;(4)对本研究药物过敏者;(5)伴有其他严重器质性疾病。

1.2 方法 两组均采用扩血管、利尿、强心药物治疗,静脉滴注去乙酰毛花苷注射液(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31021178,规格:0.4 mg),1 次/天,每次 0.6 mg,后根据病情调整剂量为 1 次/天,每 3 小时滴注 0.3 mg,每日总剂量控制在 1.6 mg 内。根据患者病情静脉滴注注射用硝普钠(悦康药业集团股份有限公司,国药准字 H20058959,规格:50 mg),50 mg/kg;口服依普利酮片(印度鲁宾制药有限公司,批号 20161021,规格:25 mg),每次 25 mg,1 次/天,后根据患者药物耐受情况调整剂量

为 1 次/天,每次 50 mg。

1.2.1 对照组 在常规治疗基础上给予硝酸异山梨酯(北京京丰制药有限公司,国药准字 H37022980)口服,每次 30 mg,1 次/天。

1.2.2 联合组 在对照组基础上口服 3.125 mg 卡维地洛片(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020535),2 次/天,2 周后根据病情增加至每次 6.25 mg,2 次/天,最大剂量每次<25 mg。两组均连续治疗 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 评估两组治疗后疗效。显效:NYHA 分级降低 2 级,咳嗽、呼吸困难、胸闷等症状消失;有效:NYHA 分级降低 1 级,咳嗽、呼吸困难、胸闷等症状有所缓解;无效:未达到以上标准^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 心功能指标 治疗前后采用自动心血管功能测试诊断仪(徐州佳音电子科技有限公司,ZXG-F)检测患者左室射血分数(LVEF)、心排出量(CO)、心脏指数(CI)、每搏输出量(SV)。

1.3.3 血清细胞因子 治疗前后采集所有患者空腹静脉血 5 mL,检测 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、CXCL10 和 CXCL12 水平,以 3 500 r/min、半径 8 cm 离心 10 min,取上清液,冻存待检。采用全自动分析酶标仪(ELx808 型,美国)以酶联免疫吸附试验检测 CRP、IL-6、CXCL10、CXCL12 水平。试剂盒购自上海吉至生化科技有限公司,由专业医生严格按照仪器、试剂盒说明书完成操作。

1.3.4 不良反应 治疗后随访 6 个月,统计随访期间患者心力衰竭再入院、心源性休克、恶性心律失常等 MACE 发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 联合组总有效率为 96.23%,高于对照组的 84.91%,差异有统计学意义($\chi^2=3.975, P=0.046$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
联合组	53	23(43.40)	28(52.83)	2(3.77)	51(96.23)
对照组	53	19(35.85)	26(49.06)	8(15.09)	45(84.91)

2.2 两组治疗前后心功能指标水平比较 两组治疗

前 SV、CO、LVEF、CI 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后 SV、CO、LVEF、CI 水平均明显高于治疗前,且联合组治疗后均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后血清细胞因子水平比较 两组治

疗前血清 CXCL10、CXCL12、CRP、IL-6 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后血清 CX-CL10、CXCL12、CRP、IL-6 水平均明显低于治疗前,且联合组治疗后均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后心功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEF(%)		CO(L/min)		CI[L/(min·m ²)]		SV(mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	53	38.46±4.17	54.78±5.26*	3.18±0.47	5.76±0.39*	2.04±0.27	3.85±0.41*	43.78±5.26	69.34±5.73*
对照组	53	37.25±3.82	49.54±5.13*	3.22±0.54	5.02±0.43*	2.01±0.29	3.19±0.36*	44.15±5.31	62.26±4.91*
t		1.558	5.182	-0.407	9.280	0.551	8.806	-0.360	6.831
P		0.122	<0.001	0.685	<0.001	0.583	<0.001	0.719	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后血清细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)		CXCL10(ng/mL)		CXCL12(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	53	16.58±3.42	4.25±1.06*	81.69±8.44	31.68±5.39*	187.34±23.75	73.49±8.03*	36.95±4.78	12.43±3.85*
对照组	53	17.05±4.13	6.79±1.38*	82.37±9.02	43.25±4.72*	195.26±22.43	99.14±9.36*	37.26±5.11	18.95±4.17*
t		-0.638	-10.627	-0.401	-11.757	-1.765	-15.142	-0.323	-8.363
P		0.525	<0.001	0.689	<0.001	0.081	<0.001	0.748	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组 MACE 发生率比较 治疗后随访 6 个月,联合组失访 2 例,对照组失访 4 例。联合组 MACE 总发生率为 3.92%,低于对照组的 18.37%,差异有统计学意义($\chi^2=5.327,P=0.021$)。见表 4。

表 4 两组 MACE 发生率比较[n(%)]

组别	n	心力衰竭再入院	心源性休克	恶性心律失常	合计
联合组	51	1(2.04)	0(0.00)	1(1.96)	2(3.92)
对照组	49	4(8.16)	1(2.04)	4(8.16)	9(18.37)

3 讨 论

心力衰竭是心血管系统常见疾病,因神经内分泌细胞因子被激活,对心肌细胞造成损伤,导致心脏收缩、舒张功能障碍,静脉血淤积,动脉血灌注不足,引发心功能恶化。因此,临床治疗方案应以改善血流动力学紊乱,阻断神经-内分泌系统,重塑心室为主^[7-8]。

硝酸异山梨酯是常规血管扩张药物,通过释放氧化氢,提高环鸟苷酸水平,从而松弛血管平滑肌,舒张静脉血管,减少回心血流量,同时扩张冠状动脉和周围动脉,重新分配血流,降低心脏负荷^[9]。心力衰竭不仅使血流动力学紊乱,还使中枢神经-内分泌系统障碍,常规治疗能改善血流动力学、增强心功能,但单一用药对重症心力衰竭患者效果欠佳^[10]。卡维地洛是血管舒张、β 肾上腺素受体拮抗药物,可通过阻断 α₁ 受体,舒张毛细血管,降低循环阻力,改善血流动力学;卡维地洛可阻断 β 受体,抑制肾素分泌,减少心肌

耗氧量,进而提升心脏抗氧化、抗心肌细胞凋亡能力,逆转左室重塑^[11-12]。本研究结果表明,联合组治疗后心功能指标水平、总有效率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。可见卡维地洛联合硝酸异山梨酯治疗重症心力衰竭疗效确切,有助于改善心功能。

重症心力衰竭患者应激反应及心肌缺血-再灌注过程会导致心肌释放大量的 CRP、IL-6 等炎症因子。CRP 是一种非特异炎症标志物,直接参与动脉血管内皮功能障碍,在机体炎症因子刺激下会大量生产,可利用其监测炎症反应变化情况,预测病情发展;IL-6 是炎症反应的中枢性调节因子,能促使炎症介质高度活化,诱发或加重病症;CRP、IL-6 等炎症因子会降低心肌收缩率及心输出量,诱发自发性功能障碍^[13-14]。CXCL10、CXCL12 主要介导炎症反应,在心力衰竭患者体内表达异常,心血管疾病常存在一定炎症反应状态,促炎趋化因子高表达,加重病情^[15]。本研究结果显示,联合组治疗后血清 CRP、IL-6、CXCL10、CX-CL12 水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明联合治疗能缓解机体炎症反应,有助于缓解患者的临床症状,降低 MACE 发生。分析原因可能为卡维地洛联合硝酸异山梨酯可发挥协同增效作用,阻断神经内分泌系统与改善血流动力的协同作用。

综上所述,卡维地洛联合硝酸异山梨酯治疗重症心力衰竭疗效确切,能减轻机体炎症反应,降低

MACE 发生率,改善心功能。

参考文献

[1] 张媛,刘佳梅,史琳影,等.老年重症心力衰竭患者死亡情况及其预测因素[J].中国心血管病研究,2022,20(7):620-625.

[2] 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].实用临床医学杂志,2022,26(10):73-76.

[3] 张智杰,龚亚驰.曲美他嗪联合硝酸异山梨酯口服治疗老年冠心病合并心力衰竭疗效观察[J].老年医学研究,2022,3(2):10-13.

[4] 王大强,韩永建,孙丹.卡维地洛联合缬沙坦治疗慢性心力衰竭的效果及对患者心功能和脑钠肽水平的影响[J].中国实用医刊,2021,48(18):93-96.

[5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,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 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

[6] 崔泽岩,孙倩,周红霞.血清糖类抗原 125 和 N 末端 B 型脑钠肽前体对射血分数保留的心力衰竭的诊断与疗效判定及预后的评估价值[J].中国医药,2021,16(4):503-507.

[7] 叶剑.中西医结合治疗老年重症心力衰竭的临床疗效及安全性观察[J].贵州医药,2021,45(5):786-787.

[8] 张泽煜,冯鑫源,潘琦.神经内分泌类药物在慢性心力衰竭治疗中的新进展[J].慢性病学杂志,2021,22(7):1020-1022.

[9] 袁福,任彬.硝酸异山梨酯注射液泵入治疗急性心肌梗死合并左心心力衰竭的效果及对心功能的影响[J].山西医药杂志,2022,51(4):416-419.

[10] 郑冠群,盛晓东,周建龙,等.沙库巴曲/缬沙坦治疗射血分数降低的慢性心力衰竭的效果及对神经内分泌激素活性和粒淋比的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(11):1346-1349.

[11] 刘朋,李山,郭艳丽.卡维地洛和美托洛尔治疗老年慢性心力衰竭的疗效及对血清脑钠肽水平的影响研究[J].贵州医药,2022,46(6):925-926.

[12] 翟永军,范吉利,张磊,等.卡维地洛联合依那普利叶酸片对 H 型高血压心力衰竭患者同型半胱氨酸、心功能的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(4):275-278.

[13] 林润,陈耿仟,饶平.阿托伐他汀联合单硝酸异山梨酯用于 AMI 合并心衰患者临床疗效及对血清 BNP、hs-CRP 的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(3):140-143.

[14] 张京苗,融融民,高嘉,等.硝普钠结合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的疗效及对 NT-proBNP、IL-6、IL-8、hs-CRP 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(18):3153-3156.

[15] 符明昌,周莲,曾宗鼎.血清微小 RNA-140-5p 和趋化因子 12 对老年慢性心力衰竭患者的诊断价值分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(9):924-927.

(收稿日期:2023-04-25

修回日期:2023-06-18)

(上接第 3032 页)

[6] 牛婷婷,周玉侠.低苯丙氨酸饮食治疗 96 例儿童苯丙酮尿症的临床观察[J].中国儿童保健杂志,2015,23(7):771-773.

[7] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组.苯丙酮尿症的临床实践指南[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(3):226-234.

[8] SZYPOWSKA A,FRANEK E,GRZESZCZAK W J,et al. Treatment of classic phenylketonuria in Poland in the years 2009-2015 based on the database of the Polish national health fund [J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab,2020,26(3):118-124.

[9] ÓKOWSKA J,HOZYASZ K K,NOWACKA M. Prevention of maternal phenylketonuria. dietary management in the preconception period and during pregnancy[J]. Pediatr Med Rodz,2018,14(1):47-53.

[10] 韩宗兰,王兰英,王海楠,等.代谢控制联合四氢生物蝶呤对早期苯丙酮尿症患者生活质量的影响[J].检验医学与临床,2019,16(11):1491-1494.

[11] WONIAK-HOLECKA J,ROMANIUK P,HOLECKI T, et al. Problems in the implementation of low-phenylalanine diet in children with phenylketonuria [J]. Public Health Forum,2019,48(1):49-55.

[12] 许静,赵丽娟,徐发亮.血清苯丙氨酸水平对苯丙酮尿症

患儿智商的影响[J].解放军预防医学杂志,2019,37(5):191-192.

[13] 刘凤燕.经典苯丙酮尿症患者饮食喂养行为对其治疗效果的影响[J].中国儿童保健杂志,2016,24(12):1267-1270.

[14] 裴晶晶,王冉,郭冰冰,等.41 例苯丙酮尿症患者饮食治疗效果评估[J].中国儿童保健杂志,2020,28(7):780-783.

[15] 莫李媚,赵玉梅,陈爱华.三亚地区新生儿苯丙酮尿症患病率及治疗效果分析[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(1):60-61.

[16] 朱玲,杨建平,董勤,等.97 例苯丙酮尿症患儿的治疗效果[J].中华围产医学杂志,2015,18(3):200-203.

[17] 毛新梅,田海燕,马晓燕.宁夏 106 例苯丙酮尿症患者低苯丙氨酸饮食控制疗效评估[J].宁夏医科大学学报,2016,38(8):897-900.

[18] 许梦舟,刘莹莹.营养干预对儿童缺铁性贫血症状治疗与预防的研究[J].中国食物与营养,2020,26(12):86-88.

[19] 湛步云,吴杏梅,张鸿光,等.早期肠内-肠外联合营养对老年结直肠癌患者术后营养状况及免疫功能的影响[J].浙江医学,2019,41(2):150-153.

(收稿日期:2022-12-22

修回日期:2023-05-09)