

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.021

小剂量阿托伐他汀联合美托洛尔治疗心力衰竭临床研究*

陈红云¹,李清涛²,郭研铎¹,吕娜¹

(1. 河北省沧州市南皮县人民医院,河北 沧州 061500; 2. 河北省儿童医院,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨小剂量阿托伐他汀联合美托洛尔治疗心力衰竭(简称心衰)的临床疗效及对患者血浆同型半胱氨酸(HCY)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血清瘦素(Leptin)水平的影响。方法 选取南皮县人民医院2017年4月至2019年4月收治的心衰患者90例,随机分为观察组和对照组,各45例。两组患者均予基础治疗及口服酒石酸美托洛尔片,观察组患者加服小剂量阿托伐他汀钙,均持续治疗3个月。结果 观察组总有效率为91.11%,显著高于对照组的73.33% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的左室射血分数(LVEF)显著高于对照组,左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)均显著短于对照组,QT间期离散度(QTd)均显著小于对照组,HCY、NT-proBNP、Leptin水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(15.56%比8.89%, $\chi^2 = 0.932$, $P > 0.05$)。结论 小剂量阿托伐他汀联合美托洛尔治疗心衰,能提高心功能,降低炎症因子水平。

关键词:心力衰竭;阿托伐他汀;美托洛尔;心功能;同型半胱氨酸;氨基末端脑钠肽前体;血清瘦素

中图分类号:R969.4;R972+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0067-03

Clinical Study of Low-Dose Atorvastatin Combined with Metoprolol in the Treatment of Heart Failure

CHEN Hongyun¹, LI Qingtao², GUO Yanduo¹, LYU Na¹

(1. Nanpi People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061500; 2. Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of low-dose atorvastatin calcium combined with metoprolol in the treatment of patients with heart failure and its effect on plasma homocysteine(HCY), N-terminal pro brain natriuretic peptide(NT-proBNP) and serum leptin(Leptin). **Methods** Totally 90 patients with heart failure admitted to our hospital from April 2017 to April 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 45 cases in each group. The patients in the two groups were given basic treatment and Metoprolol Tartrate Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with low-dose atorvastatin calcium. Both groups were continuously treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.11%, which was significantly higher than 73.33% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular ejection fraction(LVEF) in the observation group was significantly higher than that in the control group, the left ventricular end systolic diameter(LVESd) and left ventricular end diastolic diameter(LVEDd) in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$), the QT interval dispersion(QTd) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), the levels of HCY, NT-proBNP and Leptin in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (15.56% vs. 8.89%, $\chi^2 = 0.932$, $P > 0.05$). **Conclusion** Low-dose atorvastatin calcium combined with metoprolol in the treatment of patients with heart failure can improve cardiac function and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: heart failure; atorvastatin; metoprolol; cardiac function; homocysteine; N-terminal pro brain natriuretic peptide; serum leptin

心力衰竭(简称心衰)易发于中老年人群,是由于心肌损伤,造成心肌结构和功能的变化,导致心室泵血或心肌梗死、心肌病、血流动力学负荷过重、炎症等引起的心充盈功能低下而出现的心功能的异常状态^[1-2],临床表

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20180628]。

第一作者:陈红云,女,大学本科,主治医师,研究方向为儿科学,(电子信箱)cc87wxt@163.com。

~~~~~

34(8):575-577.

[19] 胡泉. 达英35联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征患者的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(3):96-98.

[20] 刘伟,杨明兰. 重新认识二甲双胍在代谢调节中的作用及机制[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(10):685-687.

[21] SELIGER SL, ABEBE KZ, HALLOWS KR, et al. A Randomized Clinical Trial of Metformin to Treat Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. Am J Nephrol, 2018, 47(5):352-360.

[22] 苏椿淋,李昕,陆慧娟,等. 达英-35联合二甲双胍治疗

多囊卵巢综合征合并子宫内膜不典型增生及早期子宫内膜样腺癌[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(12):975-979.

[23] 谷牧青,李扬璐,程姣姣,等. 达英-35对多囊卵巢综合征患者代谢与性激素的影响[J]. 首都医科大学学报,2019,40(4):560-565.

[24] GRAFF SK, MARIO FM, ZIEGELMANN P, et al. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2016, 70(6):450-461.

(收稿日期:2020-07-06)

现为呼吸困难、乏力和体液潴留等<sup>[3]</sup>。目前,临床多以利尿、强心、扩血管等改善血流动力学方式治疗该病<sup>[4]</sup>。美托洛尔为 $\beta$ 受体阻断剂,通过选择性作用于心肌 $\beta_1$ 受体,可减慢心率,降低心肌收缩力和心肌耗氧量,改善心功能,避免心衰症状加重<sup>[5]</sup>。但单用美托洛尔缓解症状效果有限,并未从根本上解除心衰威胁。阿托伐他汀为调血脂药物,可有效降低血浆胆固醇和脂蛋白水平,临床常用于高脂血症的治疗,有报道将其用于心衰等心血管疾病的治疗疗效良好<sup>[6-7]</sup>。本研究探讨了小剂量阿托伐他汀联合美托洛尔治疗心衰的临床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018)》<sup>[8]</sup>中相关诊断标准并确诊;心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级;对本研究拟用药物不过敏;精神状态、认知功能正常,能配合治疗过程。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学要求,患者及家属签署知情同意书。

排除标准:其他心血管疾病;严重肝、肾功能不全,恶性肿瘤;入组前2周内已进行类似治疗;妊娠期或哺乳期。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;未按本研究治疗方案服药;基础资料、临床资料缺失或不完整。

病例选择与分组:选取南皮县人民医院2017年4月至2019年4月收治的心衰患者90例,随机分为观察组和对照组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 45$ )

| 组别           | 性别      | 年龄                    | 病程                    | 体质量指数                                  | 心功能分级(例) |    |
|--------------|---------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------|----|
|              | (男/女,例) | ( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | ( $\bar{X} \pm s$ ,年) | ( $\bar{X} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | Ⅲ级       | Ⅳ级 |
| 观察组          | 20/25   | 57.98 ± 10.14         | 3.67 ± 1.24           | 24.12 ± 1.65                           | 22       | 23 |
| 对照组          | 24/21   | 57.10 ± 10.33         | 4.09 ± 1.25           | 23.67 ± 1.78                           | 19       | 26 |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.711   | 0.408                 | 1.600                 | 1.244                                  | 0.403    |    |
| $P$ 值        | 0.399   | 0.684                 | 0.113                 | 0.217                                  | 0.525    |    |

### 1.2 方法

两组患者均予吸氧、强心、利尿、扩张血管、维持水电解质平衡、补液等基础治疗,并予口服酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,国药准字H32025391,规

格为每片25mg),初始每次6.25mg,1日2~3次,后视临床情况每数日至1周1次增加6.25~12.5mg,1日2~3次,最大剂量1次50~100mg,1日2次。观察组患者加服小剂量阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051408,规格为每片20mg),每次10mg,每日夜间睡前服用1次。两组均持续治疗3个月。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:分别于治疗前后采用GE730型多功能彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司)检测心功能指标,包括左室射血分数(LVEF)、QT间期离散程度(QTd)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血约3mL,离心、分离得血浆、血清样本,采用酶联免疫吸附法,以SpectraMax全波段多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司)检测患者血浆同型半胱氨酸(HCY)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血清瘦素(Leptin)水平,检测试剂盒均购于上海罗氏诊断试剂公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

疗效判定<sup>[8]</sup>:显效,各项症状均完全消失,心功能分级提高2级或以上;有效,临床症状显著好转,心功能分级提高1级;无效,患者临床症状无明显好转,心功能分级未提高。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。

## 3 讨论

慢性心衰治疗难度大、治疗周期长,预后效果较差,

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n = 45$ ]

| 组别  | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效        |
|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 观察组 | 24(53.33) | 17(37.78) | 4(8.89)   | 41(91.11)* |
| 对照组 | 20(44.44) | 13(28.89) | 12(26.67) | 33(73.33)  |

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.865$ ,\* $P = 0.027 < 0.05$ 。

表3 两组患者心功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 45$ )

| 组别    | LVEF(%)      |               | LVESd(mm)    |               | LVEDd(mm)    |               | QTd(ms)      |               |
|-------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|       | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           |
| 观察组   | 39.78 ± 4.81 | 54.09 ± 6.03* | 55.34 ± 5.46 | 42.92 ± 5.18* | 60.98 ± 5.83 | 51.98 ± 5.58* | 79.82 ± 8.03 | 60.87 ± 6.73* |
| 对照组   | 40.85 ± 4.94 | 50.16 ± 6.01* | 56.03 ± 5.71 | 47.45 ± 5.43* | 60.23 ± 5.71 | 55.29 ± 5.84* | 78.95 ± 8.11 | 65.55 ± 6.90* |
| $t$ 值 | 1.041        | 3.097         | 0.586        | 4.049         | 0.617        | 2.749         | 0.511        | 3.257         |
| $P$ 值 | 0.301        | 0.003         | 0.599        | 0.000         | 0.539        | 0.007         | 0.610        | 0.002         |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者炎症因子水平比较( $\bar{X} \pm s, n=45$ )

| 组别  | HCY( $\mu\text{mol/L}$ ) |                   | NT-proBNP( $\text{pg/mL}$ ) |                     | Leptin( $\text{ng/mL}$ ) |                  |
|-----|--------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|------------------|
|     | 治疗前                      | 治疗后               | 治疗前                         | 治疗后                 | 治疗前                      | 治疗后              |
| 观察组 | 19.78 $\pm$ 4.34         | 12.03 $\pm$ 2.96* | 255.98 $\pm$ 23.14          | 118.83 $\pm$ 11.21* | 10.98 $\pm$ 2.87         | 3.49 $\pm$ 1.29* |
| 对照组 | 20.43 $\pm$ 4.41         | 15.09 $\pm$ 2.99* | 262.31 $\pm$ 28.14          | 130.31 $\pm$ 15.32* | 10.67 $\pm$ 2.94         | 4.82 $\pm$ 1.62* |
| t值  | 0.705                    | 4.879             | 1.166                       | 4.057               | 0.506                    | 4.308            |
| P值  | 0.483                    | 0.000             | 0.247                       | 0.000               | 0.614                    | 0.000            |

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n=45$ ]

| 组别  | 恶心呕吐    | 食欲下降    | 胸痛      | 腹泻      | 合计        |
|-----|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 观察组 | 2(4.44) | 2(4.44) | 2(4.44) | 1(2.22) | 7(15.56)* |
| 对照组 | 1(2.22) | 1(2.22) | 1(2.22) | 1(2.22) | 4(8.89)   |

注:与对照组比较,  $\chi^2=0.932$ , \* $P=0.334 > 0.05$ 。

会出现一定的致残致死率,常规的利尿、强心、扩血管等治疗方法仅能缓解症状<sup>[9]</sup>。美托洛尔通过阻断心肌的 $\beta$ 受体,减慢心率、房室传导速率,降低心排血量,减轻动脉硬化程度,改善心肌缺血部位的血流供应,减少心肌耗氧量,改善心功能,达到治疗心衰的目的<sup>[10]</sup>。但单用美托洛尔改善心衰症状效果有限。

机体的脂代谢异常、脂代谢指标的紊乱等均可导致动脉粥样硬化斑块的形成,加快心力衰竭的发生与进展<sup>[11]</sup>。本研究中,观察组患者的临床疗效显著高于对照组。阿托伐他汀为调血脂药物,可抑制胆固醇的合成过程而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平,并通过增加肝脏细胞表面的低密度脂蛋白受体数以增强低密度脂蛋白的摄取和分解代谢,从而改善脂质指标,维持机体脂代谢指标的平衡态和稳定性<sup>[12]</sup>。本研究中,观察组患者的心功能各项指标均优于对照组。其中,治疗后观察组的HCY, NT-proBNP, Leptin水平均低于对照组,表明联合用药能进一步降低患者体内的各细胞因子水平。HCY是动脉粥样硬化的主要危险因素,其在机体内水平升高,提示冠心病、心肌梗死、心衰等心血管疾病的发病风险变大<sup>[13]</sup>。

NT-proBNP由心室肌细胞分泌合成,是反映心脏功能的重要标志物,也是反映心衰程度的重要指标,其在机体内水平升高提示心功能降低<sup>[14]</sup>。Leptin水平的变化与心功能变化、心衰程度也有紧密联系,机体Leptin水平升高,脂肪组织细胞的过度分泌合成会打破机体脂质指标的平衡,升高低密度脂蛋白、胆固醇水平,加剧动脉粥样硬化斑块的形成,从而加重心衰病情<sup>[15]</sup>。故上述指标可用于对患者心衰病情的监测和预后效果的评估。观察组不良反应发生率未明显增加,这是因为阿托伐他汀钙为小剂量给药,仅对心肌细胞发挥治疗效应,对全身其他组织器官的副反应较弱。

综上所述,小剂量阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗

心衰,能提高心功能,降低炎症因子水平。

## 参考文献:

- [1] 孙桂峰,刘宇,李艳,等. 基层医院慢性心力衰竭治疗现状调查[J]. 中国全科医学, 2018, 29(11): 1280-1284.
- [2] BACMEISTER L, SCHWARZL M, WARNKE S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure[J]. Basic Research in Cardiology, 2019, 114(3): 372-377.
- [3] ECHEGARAY K, ANDREU I, LAZKANO A, et al. Role of Myocardial Collagen in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction and Symptoms of Heart Failure[J]. Revista Espanola De Cardiologia, 2017, 70(10): 128-133.
- [4] 董洪玲,王中鲁,张亮,等. 慢性心力衰竭的治疗进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 246-248.
- [5] 高勇,闫环,柏晓莉,等. 厄贝沙坦联合美托洛尔治疗心力衰竭疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(6): 145-147.
- [6] 李彦德. 阿托伐他汀钙联合美托洛尔对慢性心力衰竭患者心功能、血脂水平及炎症因子的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(12): 69-71.
- [7] 闫小玲. 阿托伐他汀钙联合美托洛尔对慢性心力衰竭患者血清hs-CRP水平及心功能的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(5): 865-866.
- [8] 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): 760-771.
- [9] GALLI E, LECLERCQ C, DONAL E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? [J]. Archives of Cardiovascular Diseases, 2017, 110(1): 60-68.
- [10] 张献波,高伟强. 美托洛尔联合缬沙坦对心力衰竭合并房颤患者血压、心率及心功能的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(15): 46-48.
- [11] 康玉明,李祥,李宏宝,等. 心力衰竭中枢发病机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(2): 157-160.
- [12] 蔡濛,张萍. 阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(21): 2907-2909.
- [13] 滕艳春. 血清同型半胱氨酸对慢性心力衰竭早期诊断的临床意义[J]. 中国实用医药, 2017, 12(19): 54-56.
- [14] 谈兆斌. 阿托伐他汀钙片联合酒石酸美托洛尔片治疗冠心病心力衰竭的临床疗效及对血浆氨基末端B型脑利钠肽前体水平的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(12): 277-280.
- [15] 李慧敏,熊梦清,胡克,等. 慢性心力衰竭患者中枢性睡眠呼吸暂停与血清瘦素水平相关性[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(5): 499-503.

(收稿日期:2019-10-11;二次修回日期:2020-07-08)