

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.029

# 曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗高血压并心力衰竭临床评价\*

郝群英,程素哲

(河北省石家庄市栾城人民医院,河北 石家庄 051430)

**摘要:**目的 探讨曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗高血压并心力衰竭(简称心衰)的临床疗效及对患者氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、同型半胱氨酸(HCY)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平的影响。方法 选取医院 2018 年 2 月至 2019 年 2 月收治的高血压并慢性心衰患者 100 例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各 50 例。两组患者均予常规治疗及盐酸曲美他嗪片口服,研究组患者加服阿托伐他汀钙片,均治疗 6 个月。结果 研究组总有效率为 96.00%,显著高于对照组的 80.00% ( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者左室射血分数(LVEF)显著升高( $P < 0.05$ ),左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)及舒张压、收缩压、NT-proBNP、HCY、cTnI 水平均显著降低( $P < 0.05$ ),且研究组改善幅度均大于对照组( $P < 0.05$ );研究组与对照组不良反应发生率相当(18.00% vs 20.00%,  $P > 0.05$ )。结论 曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗高血压并心衰,能改善心功能,降低血压及血清 NT-proBNP、HCY、cTnI 水平。

**关键词:**曲美他嗪;阿托伐他汀;高血压;心衰;心功能;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0089-03

## Clinical Evaluation of Trimetazidine Combined with Atorvastatin in the Treatment of Hypertension Complicated with Heart Failure

HAO Qunying, CHENG Suzhe

(Shijiazhuang Luancheng People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 051430)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of trimetazidine combined with atorvastatin in the treatment of hypertension complicated with heart failure and its effect on the levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide(NT-proBNP), homocysteine(HCY) and cardiac troponin I(cTnI). **Methods** Totally 100 patients with hypertension complicated with chronic heart failure admitted to our hospital from February 2018 to February 2019 were selected and divided into the study group and the control group according to the random number table method, 50 cases in each group. The patients in the two groups were given conventional treatment and Trimetazidine Hydrochloride Tablets orally, while the patients in the study group were given Atorvastatin Calcium Tablets orally. Both groups were treated for 6 months. **Results** The total effective rate of the study group was 96.00%, which was significantly higher than 80.00% of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the left ventricular ejective fraction(LVEF) in the two groups was significantly increased, while the left ventricular end-diastolic diameter(LVEDd), left ventricular end-systolic diameter(LVESd), diastolic blood pressure, systolic blood pressure, and the levels of NT-proBNP, HCY and cTnI in the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the improvement of the study group was more significant than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the study group was similar to that in the control group (18.00% vs. 20.00%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Trimetazidine combined with atorvastatin in the treatment of hypertension complicated with heart failure can effectively improve cardiac function, reduce blood pressure, and the levels of serum NT-proBNP, HCY and cTnI.

**Key words:** trimetazidine; atorvastatin; hypertension; heart failure; cardiac function; clinical efficacy

慢性心力衰竭(简称心衰)为临床大多数心血管疾病的晚期并发症,主要临床特征为左心室收缩功能受损导致心排血量减少,从而导致血氧供应无法满足身体需要<sup>[1]</sup>。发病机制复杂,免疫系统的紊乱及细胞因子的失衡均会使病情恶化,且患者免疫微环境的急剧变化会导致辅助性 T 细胞 17(Th17)亚群水平异常升高,进一步加重局部炎症反应<sup>[2]</sup>。心衰导致心肌细胞长期缺氧,引起能量代谢障碍,进而激活机体神经内分泌系统分泌细胞因子,对心室进行重构<sup>[3]</sup>。心力衰竭可发生于各个年龄段,死亡率极高,如伴高血压,会加速心衰,严重威胁生命<sup>[4]</sup>。研究表明,他汀类药物能有效抑制细胞因

子的过度激活及释放,抑制心室重构<sup>[5]</sup>。曲美他嗪能改善心肌细胞代谢,提高心肌细胞对缺血和缺氧的耐受力及心脏收缩功能<sup>[6]</sup>。本研究中探讨了曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗高血压并心衰的效果及对患者氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、同型半胱氨酸(HCY)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)水平的影响。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

纳入标准:符合高血压及慢性心衰的诊断标准<sup>[7]</sup>;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级;左室射血分数(LVEF) < 45% 或左室舒张末期内径指数

\*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20181125]。

第一作者:郝群英,女,主治医师,研究方向为心血管内科学,(电子信箱)djlc1pv6@163.com。

(LVEDVI)  $\geq 2.9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重肝肾及血液系统疾病;有明确的心肌梗死病史;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取我院2018年2月至2019年2月收治的高血压并慢性心衰患者100例,按随机数字表法分为研究组和对照组,各50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( $n = 50$ )

| 组别           | 性别<br>(男/女,例) | 年龄<br>( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | NYHA 分级(例) |      |     | 病程( $\bar{X} \pm s$ ,年) |                 |
|--------------|---------------|-----------------------------|------------|------|-----|-------------------------|-----------------|
|              |               |                             | II级        | III级 | IV级 | 高血压                     | 心衰              |
| 研究组          | 32/18         | 63.04 $\pm$ 2.31            | 9          | 27   | 14  | 6.55 $\pm$ 1.31         | 3.19 $\pm$ 1.24 |
| 对照组          | 30/20         | 62.67 $\pm$ 2.34            | 8          | 29   | 13  | 6.43 $\pm$ 1.24         | 3.13 $\pm$ 1.28 |
| $\chi^2/t$ 值 | 0.170         | 0.796                       | 0.020      |      |     | 0.470                   | 0.238           |
| $P$ 值        | 0.680         | 0.428                       | 0.980      |      |     | 0.639                   | 0.812           |

## 1.2 方法

两组患者均给予心电监护、纠正水电解质、强心药及血管紧张素拮抗剂和抑制剂,以及利尿药等常规治疗,并于餐后服用盐酸曲美他嗪片(瑞阳制药有限公司,国药准字H20066534,规格为每片20 mg),每次20 mg,每日3次。研究组患者加服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051408,规格为每片20 mg),每次20 mg,每日1次。两组均连续治疗6个月。

## 1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)心功能、血压指标。治疗前后采用HD11型超声诊断仪(Philips公司)检测患者左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd),计算LVEF;采用血压计检测患者右上臂肱动脉收缩压(SBP)及舒张压(DBP)。2)血清NT-proBNP,HCY,cTnI水平。分别于治疗前后采集清晨空腹外周静脉血各5 mL,3 000 r/min离心20 min,取上清液,-80℃冻存。采用循环酶法检测HCY水平,采用双抗体夹心免疫荧光定量法检测cTnI水平,检测仪及配套检测试剂购自美国Biosite公司;采用免疫荧光层析法检测NT-proBNP水平,试剂盒及检测仪购自广州万孚生物技术有限公司。

临床疗效:显效,心功能改善2级及以上;有效,心功能改善1级;心功能无改善或改善不足1级,甚至恶化。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 20.0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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n = 50$ ]

| 组别  | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效        |
|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 研究组 | 30(60.00) | 18(36.00) | 2(4.00)   | 48(96.00)* |
| 对照组 | 24(48.00) | 16(32.00) | 10(20.00) | 40(80.00)  |

注:与对照组比较, $\chi^2 = 6.060$ ,\* $P = 0.014 < 0.05$ 。

表3 两组患者心功能指标比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 50$ )

| 组别    | LVEDd(mm)        |                               | LVESd(mm)        |                               | LVEF(%)          |                               |
|-------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|       | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                           |
| 研究组   | 64.21 $\pm$ 4.21 | 47.38 $\pm$ 3.19 <sup>#</sup> | 47.52 $\pm$ 5.13 | 35.36 $\pm$ 3.27 <sup>#</sup> | 35.32 $\pm$ 3.98 | 55.71 $\pm$ 3.54 <sup>#</sup> |
| 对照组   | 63.42 $\pm$ 4.16 | 55.16 $\pm$ 4.33 <sup>#</sup> | 48.03 $\pm$ 5.11 | 42.31 $\pm$ 3.22 <sup>#</sup> | 36.01 $\pm$ 4.03 | 48.23 $\pm$ 3.12 <sup>#</sup> |
| $t$ 值 | 0.944            | 10.229                        | 0.498            | 10.708                        | 0.861            | 11.209                        |
| $P$ 值 | 0.348            | 0.000                         | 0.620            | 0.000                         | 0.391            | 0.000                         |

注:与本组治疗前比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。表4、表5同。

表4 两组患者血压水平比较( $\bar{X} \pm s$ , mmHg,  $n = 50$ )

| 组别    | 收缩压          |                          | 舒张压        |                         |
|-------|--------------|--------------------------|------------|-------------------------|
|       | 治疗前          | 治疗后                      | 治疗前        | 治疗后                     |
| 研究组   | 144 $\pm$ 9  | 128 $\pm$ 7 <sup>#</sup> | 93 $\pm$ 7 | 84 $\pm$ 6 <sup>#</sup> |
| 对照组   | 146 $\pm$ 10 | 134 $\pm$ 8 <sup>#</sup> | 94 $\pm$ 8 | 88 $\pm$ 6 <sup>#</sup> |
| $t$ 值 | 1.051        | 3.991                    | 0.665      | 3.333                   |
| $P$ 值 | 0.296        | 0.000                    | 0.507      | 0.001                   |

注:1 mmHg = 0.133 kPa。

表5 两组患者血清NT-proBNP,HCY,cTnI水平比较( $\bar{X} \pm s$ ,  $n = 50$ )

| 组别    | NT-proBNP(pg/mL)   |                                 | HCY( $\mu\text{mol/L}$ ) |                               | cTnI( $\mu\text{g/L}$ ) |                              |
|-------|--------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|
|       | 治疗前                | 治疗后                             | 治疗前                      | 治疗后                           | 治疗前                     | 治疗后                          |
| 研究组   | 824.87 $\pm$ 83.45 | 330.43 $\pm$ 76.51 <sup>#</sup> | 20.71 $\pm$ 3.83         | 10.96 $\pm$ 2.03 <sup>#</sup> | 0.93 $\pm$ 0.17         | 0.33 $\pm$ 0.11 <sup>#</sup> |
| 对照组   | 830.03 $\pm$ 84.06 | 500.87 $\pm$ 80.94 <sup>#</sup> | 21.13 $\pm$ 3.79         | 14.86 $\pm$ 2.35 <sup>#</sup> | 0.95 $\pm$ 0.15         | 0.54 $\pm$ 0.14 <sup>#</sup> |
| $t$ 值 | 0.308              | 10.821                          | 0.551                    | 8.880                         | 0.624                   | 8.340                        |
| $P$ 值 | 0.759              | 0.000                           | 0.583                    | 0.000                         | 0.534                   | 0.000                        |

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),  $n = 50$ ]

| 组别  | 恶心       | 头痛      | 呕吐      | 食欲不振    | 便秘      | 合计        |
|-----|----------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 研究组 | 2(4.00)  | 2(4.00) | 1(2.00) | 3(6.00) | 1(2.00) | 9(18.00)* |
| 对照组 | 3(12.00) | 1(2.00) | 2(4.00) | 2(4.00) | 2(4.00) | 10(20.00) |

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.270$ ,\* $P = 0.603 > 0.05$ 。

## 3 讨论

慢性心衰是心血管疾病的重要死因之一,近年发病率呈升高趋势<sup>[8]</sup>。心衰患者发生心室重构,引起心肌收缩能力衰退。心衰与机体血液流动有关,能改变血流动力学,而引发血流紊乱,如伴高血压可加重病情<sup>[9]</sup>。心衰的主要发病机制,一是心室肌顺应性降低导致心室出现充盈障碍;二是心室舒张功能异常导致肌浆网无法正常吸收钙离子<sup>[9]</sup>。

曲美他嗪作为治疗心绞痛的常用药物,能显著降低

机体血管阻力,增加血管血流量,减缓心衰的进展,提高心肌收缩及舒张功能,有效抑制游离脂肪酸的氧化,限制氧自由基的释放及抗感染作用,且能有效抑制中性粒细胞的损伤,从而保护心肌<sup>[10]</sup>。阿托伐他汀除能有效调节血脂外,还能减弱血管紧张素受体的表达及减少内皮素的合成,抑制核因子(NF)- $\kappa$ B的活性,减弱内皮黏附分子的表达,增加一氧化氮(NO)的合成,减少氧化应激物的产生,有效抑制补体复合物介导的内皮损伤,起到抗炎作用,最终有效延缓慢性心衰患者的进程及逆转心室重构,有效保护及改善机体的心脏功能<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果显示,研究组总有效率显著高于对照组,表明联合药物治疗高血压并心衰疗效优于曲美他嗪单独治疗。治疗后,研究组患者的LVEDd和LVESd显著低于对照组( $P < 0.05$ ),LVEF显著高于对照组( $P < 0.05$ ),表明联合用药能有效改善心脏功能。曲美他嗪作为抗心绞痛药物,通过抑制肾上腺素、加压素及去甲肾上腺素引起机体心脏及血管的收缩,改善心肌缺血症状<sup>[6]</sup>。而他汀类药物能有效抑制血管内皮的炎性反应,加速血液流动,从而改善心脏的供血<sup>[13]</sup>。另外,阿托伐他汀能减少血管平滑肌细胞中血管紧张素II 1型受体,后者在心衰进程中起关键作用<sup>[14]</sup>。治疗后,两组患者的舒张压和收缩压均显著下降,且研究组显著低于对照组,表明联合用药能进一步降低血压,从而有效改善心衰症状。

NT-proBNP主要由心肌细胞合成,其水平与心功能呈正相关<sup>[15]</sup>。HCY是蛋氨酸代谢的中间产物,与心血管疾病密切相关<sup>[16]</sup>。两者可作为临床心肌梗死及动脉粥样硬化的危险指标,是导致心血管系统疾病发生及发展的重要因素,其作用机制涉及血管内皮细胞的损伤,促进血管平滑肌细胞增殖,导致凝血和抗凝血功能紊乱<sup>[16]</sup>。cTnI是由受损心肌释放的蛋白质,为临床诊断心肌损伤的标志物<sup>[17]</sup>。治疗后,两组患者的NT-proBNP,HCY,cTnI水平均显著下降,且研究组显著低于对照组,表明联合用药能有效改善心功能。两组不良反应发生率相当( $P > 0.05$ ),表明联合用药不会明显增加药品不良反应。

综上所述,曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗高血压并心衰,能改善心功能,降低血压及血清NT-proBNP,HCY,cTnI水平。

#### 参考文献:

- [1] METRA M, TEERLINK JR. Heart failure[J]. Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine, 2017, 60(7): 1422.
- [2] CIANI O, PIEPOLI M, SMART N, et al. Validation of Exercise Capacity as a Surrogate Endpoint in Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. JACC Heart Failure, 2018, 6(7): 596.
- [3] 王子迎,米冬花,王水莲,等.老年慢性心力衰竭患者的自我管理现状及其影响因素研究[J].中华护理杂志,2017,52(4): 431-435.
- [4] MENG Q, LAI YC, KELLY NJ, et al. Development of a Mouse Model of Metabolic Syndrome, Pulmonary Hypertension, and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (PH-HFpEF) [J]. American Journal of Respiratory Cell & Molecular Biology, 2017, 56(4): 497-505.
- [5] 王振发.他汀类药物治疗心力衰竭的作用机制研究[J].中国处方药,2018,16(5):25-26.
- [6] 顾丽萍,胡菁,严蜀华.美托洛尔与曲美他嗪治疗老年冠心病心力衰竭的疗效及对患者心功能、心肌重塑和炎症因子的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(1):89-91.
- [7] 赵霞,任海明,苏长阳,等.米力农注射液治疗慢性心力衰竭25例临床疗效观察[J].中国药业,2017,26(15):59-60.
- [8] 韩尊,刘艳丽.心脉隆注射液治疗老年慢性心力衰竭并缓慢心律失常56例疗效观察[J].中国药业,2018,27(5):55-57.
- [9] WEI Y, GUO C, ZHAO J, et al. X indening oral liquid improves cardiac function of rats with chronic cardiac failure via TGF- $\beta$ 1/Smad3 and p38 MAPK pathway[J]. Anatolian Journal of Cardiology, 2017, 17(5): 367-373.
- [10] WAN P, SU W, ZHANG Y, et al. Trimetazidine protects retinal ganglion cells from acute glaucoma via the Nrf2/Ho-1 pathway[J]. Clinical Science, 2017, 131(18): 2363-2375.
- [11] CHEN Q, SHANG X, YUAN M, et al. Effect of atorvastatin on serum omentin-1 in patients with coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2017, 28(1): 44-51.
- [12] 丁静,骆倩.阿托伐他汀治疗急性脑梗死对患者血清hs-CRP、IL-6、IL-8及MMP-9水平的影响[J].河北医药,2019,41(1):86-89.
- [13] 秦峰,蔡辉.他汀类药物多效性研究进展[J].临床神经病学杂志,2017,30(1):76-78.
- [14] PENG Y, OU BQ, LI HH, et al. Synergistic Effect of Atorvastatin and Folic Acid on Cardiac Function and Ventricular Remodeling in Chronic Heart Failure Patients with Hyperhomocysteinemia[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 3744-3751.
- [15] OZMEN C, DENIZ A, DEVECI OS, et al. Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure[J]. Clinical & Investigative Medicine Clinique Et Experimentale, 2017, 40(6): E219.
- [16] 刘伟,张海文.慢性心力衰竭患者血BNP、Hcy、hs-CRP的变化及其相关性研究[J].中国实用医药,2017,12(28): 41-42.
- [17] XU Y, HUANG R, GU J, et al. Derivation of Inhibitory Peptides to Target the Cardiac Troponin C-I Interaction as Potential Therapeutics for Heart Failure[J]. International Journal of Peptide Research & Therapeutics, 2017, 23(3): 1-6.

(收稿日期:2019-09-03;二次修回日期:2020-07-25)