

· 论著 ·

# 美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭的临床研究

霍灵恩 张明剑 张银鸽 徐晓波\*

河南省许昌市中心医院CCU (河南 许昌 451000)

**【摘要】目的** 探究美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭的效果。**方法** 采用临床对照研究设计, 研究期限为2017年4月至2019年7月, 研究对象源自我院心血管内科62例慢性心力衰竭患者。根据治疗方法不同分为观察组(30例)和对照组(32例), 对照组采用常规治疗, 观察组加用美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗。治疗6个月, 观察两组临床疗效、心功能(LVMI、CI、SV、LVEF、CO)、炎症指标(BNP、CRP)、不良反应。**结果** 治疗6个月, 观察组总有效率(93.33%)高于对照组(68.75%), 差异显著( $P<0.05$ )。心功能指标中, 观察组LVMI低于对照组, 但CI、SV、LVEF、CO则高于对照组, 差异显著( $P<0.05$ )。炎症指标中, 观察组BNP、CRP水平低于对照组( $P<0.05$ )。两组并发症总发生率比较无显著差异( $P>0.05$ )。**结论** 美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭患者疗效较好, 可有效改善心功能, 降低炎症反应, 且未新增不良反应。

**【关键词】** 琥珀酸美托洛尔缓释片; 螺内酯片; 盐酸贝那普利片; 慢性心力衰竭; 心功能

**【中图分类号】** R541

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2022.02.017

## Clinical Study of Metoprolol Sustained-Release Tablets, Spironolactone Tablets, and Benazepril Hydrochloride Tablets in the Treatment of Chronic Heart Failure

HUO Ling-en, ZHANG Ming-jian, ZHANG Yin-ge, XU Xiao-bo\*.

Department of CCU, Xuchang Central Hospital, Xuchang 451000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical study of metoprolol sustained-release tablets, spironolactone tablets and benazepril hydrochloride tablets in the treatment of chronic heart failure. **Methods** A total of 63 patients with chronic heart failure admitted to the Department of Cardiology in our hospital from April 2017 to July 2019 were selected. According to different treatment methods, they were divided into observation group (30 cases) and control group (32 cases). The control group received conventional treatment, and the observation group received metoprolol acid sustained-release tablets, spironolactone tablets and benazepril hydrochloride tablets on the basis of the control group. After 6 months of treatment, the clinical efficacy, cardiac function, inflammatory indexes, and adverse reactions of the two groups were observed. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (93.33% vs. 68.75%,  $P<0.05$ ). The left ventricular mass index of the observation group was lower than that of the control group, while the cardiac index, stroke volume, left ventricular ejection fraction, and cardiac output were higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). The levels of brain natriuretic peptide and C-reactive protein in the observation group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of complications between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of metoprolol acid sustained-release tablets, spironolactone tablets and benazepril hydrochloride tablets has a good effect in patients with chronic heart failure, which can effectively relieve abnormal heart function and reduce the inflammatory response caused by chronic heart failure without new adverse reactions.

**Keywords:** Metoprolol Acid Sustained-Release Tablets; Spironolactone Tablets; Benazepril Hydrochloride Tablets; Chronic Heart Failure; Cardiac Function

慢性心力衰竭是由多种因素引起心脏结构、功能发生变化, 导致心室收缩和(或)舒张功能异常的综合征<sup>[1]</sup>。可出现系列复杂的心肌结构和功能变化, 继而引起呼吸系统和外周循环系统供血不足引发全身反应, 是引起患者死亡的主要因素<sup>[2]</sup>。近年来, 慢性心力衰竭发病率呈上升趋势, 已成为社会健康领域主要问题<sup>[3]</sup>。既往研究表明, 因慢性心衰可导致心肌肥厚、心肌重塑, 但相应的心肌数量尚未增加导致心肌顺应性下降, 机体的交感神经系统受刺激后促使肾素、血管紧张素水平增加以缓解心脏前负荷<sup>[4]</sup>。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[5]</sup>表示,  $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂(或血管紧张素 II 受体拮抗剂)是治疗慢性心力衰竭“金三角”。美托洛尔缓释片属于 $\beta$ 受体阻滞剂, 可激发心

室肌细胞兴奋性, 补充缺血区心肌细胞血液供应, 降低其耗氧量。螺内酯片为醛固酮拮抗剂之一, 具有保钾、保镁、利尿及抑制心肌纤维化的作用。盐酸贝那普利片能够阻碍血管紧张素转换酶, 达到扩张血管的目的。但对于这三种药物联合治疗慢性心力衰竭鲜有报道。因此本研究重点探讨美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭的临床疗效及对心功能等的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年4月至2019年7月我院心血管内科收治的慢性心力衰竭患者62例。根据治疗方法不同分为观察组和对照组, 观察组30例, 男18例, 女12例, 年龄45~67

**【第一作者】** 霍灵恩, 男, 主治医师, 主要研究方向: 心血管内科。E-mail: funchong@aliyun.com

**【通讯作者】** 徐晓波, 男, 主治医师, 主要研究方向: 心血管内科。E-mail: xiaomo\_yxm@sina.com

岁, 平均年龄(53.79±6.42)岁, 病程3~8年, 平均病程(5.99±1.19)年; 心功能分级: I级5例, II级21例, III级4例。对照组32例, 男19例, 女13例, 年龄45~67岁, 平均年龄(54.12±6.34)岁, 病程3~8年, 平均病程(6.07±1.21)年; 心功能分级: I级5例, II级19例, III级8例。两组患者性别、年龄、病程及心功能分级等基础资料具有同质性, 无显著差异(P>0.05)。

纳入标准: 符合慢性心力衰竭诊断标准; 入组前未接受影响本研究指标水平治疗者; 对本研究用药无禁忌证者; 患者家属签署知情同意书。排除标准: 恶性肿瘤及(或)伴全身感染者; 存在肝、肾、脾严重功能障碍者; 存在血液系统、免疫系统疾病者。

**1.2 方法** 对照组采用常规治疗: 给予扩张血管、利尿及地高辛片(上海信谊药厂有限公司, 0.25mg/片, 国药准字H31020678)口服, 1次0.25mg, 1天1次, 治疗6个月。观察组在对照组基础上采用美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗: 琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司, 国药准字J20150044)47.5mg/片, 口服, 1次47.5mg, 1天1次; 加螺内酯片(南京瑞年百思特制药有限公司, 国药准字H20163054, 20mg/片), 口服, 1次20mg, 1天2次; 加盐酸贝那普利片(上海新亚药业闵行有限公司, 国药准字H20044840, 10mg/片), 口服, 1次5mg, 1天1次; 治疗6个月。

**1.3 观察指标** (1)疗效评估: 根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[5]</sup>判定: 显效: 治疗后心功能分级至少下降1级, 且相关指标明显改善接近正常值水平, 体征恢复良好; 有效: 心功能改善1级, 心衰症状和体征有所改善, 但仍需密切关注; 无效: 治疗后心功能未改善或恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。(2)心功能指标检测: 治疗前后采用彩色多普勒超声诊断仪(陕西凯思特科技有限公司, DW-T5)检测每搏输出量(stroke volume, SV)、心排血量(cardiac output, CO)、舒张末室间隔厚度、左室后壁厚度、舒张末左室内径、每分心输出量, 计算左心室质量指数(left

ventricular mass index, LVMI)、心脏指数(cardiac index, CI)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。LVMI(g/m<sup>2</sup>)=LVM/BSA(体表面积), LVM(g)=0.8×10.4[(舒张末室间隔厚度+左室后壁厚度+舒张末左室内径)3-舒张末左室内径3]+0.6; CI(L/min/m<sup>2</sup>)=[心率(次/min)×每搏指数(mL/m<sup>2</sup>)]/1000; LVEF(%)=(舒张末左室容量-收缩末左室容量)/舒张末左室容量×100%。(3)炎症指标检测: 治疗前后采集患者3mL空腹静脉血, 送至检验科, 取血清。采用放射免疫分析法检测脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平, 严格按照试剂盒[强生(上海)医疗器材有限公司]说明书进行; 采用ELISA法检测C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 严格按照试剂盒[强生(上海)医疗器材有限公司]说明书操作。(4)观察两组并发症发生情况。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 20.0对研究数据进行统计分析。心功能指标、炎症指标以( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示, 采用t检验; 临床疗效和并发症为计数资料, 以[n(%)]表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验, P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 与对照组总有效率(68.75%)比较, 观察组总有效率(93.33%)较高, 差异显著(P<0.05), 见表1。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组(n=30)	18(60.00)	10(33.33)	2(6.67)	28(93.33)
对照组(n=32)	13(40.63)	9(28.13)	10(31.25)	22(68.75)
$\chi^2$				4.523
P				0.033

**2.2 两组患者心功能指标比较** 治疗前, 两组LVMI、CI、SV、LVEF、CO比较无显著差异(P>0.05); 治疗后, 两组LVMI降低(P<0.05), CI、SV、LVEF、CO升高(P<0.05); 观察组LVMI低于对照组(P<0.05), CI、SV、LVEF、CO高于对照组(P<0.05), 见表2。

表2 两组患者心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		LVMI(g/m <sup>2</sup> )	CI(min/m <sup>2</sup> )	SV(mL)	LVEF(%)	CO(L/min)
观察组(n=30)	治疗前	109.93±11.44	3.25±0.62	52.89±4.22	36.59±5.28	3.62±0.76
	治疗后	90.42±8.61 <sup>a,b</sup>	5.44±1.19 <sup>a,b</sup>	79.43±5.30 <sup>a,b</sup>	62.89±6.34 <sup>a,b</sup>	4.79±0.97 <sup>a,b</sup>
对照组(n=32)	治疗前	108.64±11.79	3.36±0.57	52.73±4.36	36.39±5.41	3.57±0.70
	治疗后	98.75±7.46 <sup>a</sup>	4.63±1.36 <sup>a</sup>	67.64±4.98 <sup>a</sup>	49.96±5.42 <sup>a</sup>	4.06±0.74 <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup>表示组内治疗后与治疗前比较, 差异具有统计学意义(P<0.05); <sup>b</sup>表示治疗后与对照组比较, 差异具有统计学意义(P<0.05)。下同。

**2.3 两组炎症指标比较** 治疗前, 两组BNP、CRP水平比较无显著差异(P>0.05); 治疗后, 两组BNP、CRP水平均降低(P<0.05); 观察组BNP、CRP水平低于对照组(P<0.05), 见表3。

**2.4 两组并发症比较** 两组并发症总发生率比较无显著差异(P>0.05), 见表4。

表3 两组炎症指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BNP(pg/mL)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=30)	4556.31±69.43	862.74±37.72 <sup>a</sup>	26.72±3.81	10.45±2.69 <sup>a</sup>
对照组(n=32)	4573.99±73.62	1273.69±49.43 <sup>a</sup>	25.95±3.70	16.92±2.98 <sup>a</sup>
t	0.971	1273.69	0.807	8.953
P	0.335	<0.001	0.422	<0.001

表4 两组并发症比较[n(%)]

组别	头晕头痛	恶心呕吐	心律失常	低血压	高钾血症	总发生率
观察组(n=30)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	7(23.33)
对照组(n=32)	1(3.13)	1(3.13)	0(0.00)	1(3.13)	1(3.13)	4(12.50)
$\chi^2$						1.245
P						0.264

### 3 讨论

慢性心力衰竭若不能及时治疗会影响患者生存质量,心衰治疗的常见药物中已明确患者受益的药物有ACE抑制剂、螺内酯(严重心衰)、Digoxin及血管紧张素II受体阻滞剂等,因洋地黄类药物(地高辛、西地兰)具有强心作用也可用于临床治疗中<sup>[6-7]</sup>。但给药安全性方面不甚理想且存在个体差异性,无法满足医生及患者需求<sup>[8]</sup>,还需结合患者具体情况选择适宜的药物治疗。

美托洛尔缓释片作为 $\beta$ 受体阻滞剂,可有效控制心率、心肌代谢、心肌消耗量,缓解心脏舒张功能<sup>[9]</sup>。螺内酯主要通过阻碍醛固酮活性改善心室重构,促进受损血管内皮功能恢复,增加CO合成,加速血流。血管紧张素转换酶抑制剂主要作用于血管紧张素转换酶活性。盐酸贝那普利片是血管紧张素转换酶抑制剂代表药物,能够降低血管紧张素转换酶活性,减轻血管阻力,促进心排量,进而改善心功能。有研究提出, $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂联合可有效缓解慢性心力衰竭患者临床症状,阻碍心脏功能神经分泌<sup>[9-10]</sup>。本研究结果显示,在药物联合干预六个月后,观察组心功能整体改善情况明显优于对照组,总有效率为93.33%,提示酸美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭疗效显著,与上述研究结果一致。相关研究表明,肾上腺素-血管紧张素-醛固酮系统激活会增加心肌损伤因子释放,造成心肌慢性重构和心室功能异常,出现慢性心力衰竭,因此治疗原则为抑制神经系统调节内分泌<sup>[11-12]</sup>。有研究表示,螺内酯可改善慢性心力衰竭患者心脏自主神经功能,发挥保护心脏作用<sup>[13]</sup>。另有研究表示,美托洛尔联合曲美他嗪治疗中老年冠心病并心衰患者可延缓心肌重构,改善心功能异常<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组心功能指标均优于对照组,可能与美托洛尔缓释片可抑制交感神经兴奋性,减轻血管阻力及心脏负荷,降低心肌过度氧化及细胞增生,保护心肌细胞;螺内酯片可控制神经系统内分泌,保钾利尿,抑制心肌损伤因子释放,保护心脏有关。

BNP具有扩张血管、利钠、利尿、阻碍醛固酮分泌及交感神经兴奋性作用,与心钠素相似。有研究表示,BNP水平升高表示机体水盐代谢异常,在低钠血症发病过程中扮演重要角色<sup>[15]</sup>;CRP是由肝脏合成,参与免疫应答机制因神经

内分泌在慢性心衰的发生、发展过程中过度激活导致心脏代偿,同时循环系统中多种细胞炎性因子,如CRP激活凝血系统和补体系统,是导致冠心病的独立危险因素并参与慢性心衰的发病。本研究结果显示,治疗后观察组BNP、CRP水平低于对照组。提示美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭可显著减轻心脏功能损伤,缓解炎症反应,抑制心室重构。本研究中两组并发症总发生率比较无显著差异,说明三种药物联用不会增加慢性心力衰竭患者并发症发生风险。

综上所述,美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片联合治疗慢性心力衰竭患者疗效较好,可有效改善心功能,降低炎症反应,且未新增不良反应。

### 参考文献

- [1] 靳海斌. 慢性心力衰竭的神经调节治疗及沙库巴曲缬沙坦钠应用新进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(2): 143-146.
- [2] Tawfeek H M, Abou-Taleb D A E, Badary D M, et al. Pharmaceutical, clinical, and immunohistochemical studies of metformin hydrochloride topical hydrogel for wound healing application[J]. Arch Dermatol Res, 2020, 312(2): 113-121.
- [3] 程小兵. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的作用机制, 临床应用及指南推荐意见[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(9): 1-4.
- [4] 龙毅, 李勇, 李享. 以急性左心衰竭为首发表现的巨大嗜铬细胞瘤一例[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(5): 420-422.
- [5] 王华, 梁延春. 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] 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. 洋地黄类药物临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 857-864.
- [7] 李稳, 李刚, 张至. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂是否可以联合应用[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(5): 401-404.
- [8] 杨杰孚. 重视洋地黄类药物在心血管疾病中的规范与合理化应用[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 854-856.
- [9] 李绍华, 黄鸿辉, 张永佳. 血浆半乳糖凝集素3水平与老年慢性心力衰竭患者微量白蛋白尿的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(7): 14-17.
- [10] 王浩好. 不同剂量美托洛尔对扩张型心肌病心力衰竭患者外周血IL- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量水平及心功能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2017, 24(4): 13-14.
- [11] 李静, 吕国芬. 心宝丸联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1294-1297.
- [12] Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K, et al. DELAY of Appearance of symptoms of canine degenerative mitral valve disease treated with spironolactone and benazepril: the DELAY Study[J]. J Vet Cardiol, 2020, 27(11): 34-53.
- [13] 张志敏, 高淑梅, 侯瑞田, 等. 美托洛尔联合胺碘酮治疗慢性心力衰竭合并室性心律失常患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 1180-1182, 1190.
- [14] Kuang Z, Huang T, Li D, et al. Structure elucidation and mechanistic study of a new dimeric degradant in ropinirole hydrochloride extended-release tablets[J]. Pharm Res Doror, 2020, 37(7): 136.
- [15] 侯爱琴. 冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭疗效及对血清UA、BNP水平的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(6): 25-27.

(收稿日期: 2021-05-30)