

· 经验交流 ·

心通颗粒联合依洛尤单抗对慢性心力衰竭伴血脂未达标高脂血症的疗效观察

张贝 顾军生

【摘要】 目的:观察依洛尤单抗联合心通颗粒对慢性心力衰竭 (CHF) 伴血脂未达标高脂血症患者的疗效及安全性。**方法:**选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月收治的 80 例 CHF 伴血脂未达标高脂血症患者, 随机平均分为 2 组。对照组在基础治疗时联合依洛尤单抗; 观察组的基础方案同对照组, 并加用心通颗粒; 比较 2 组治疗前后血脂和炎症因子水平变化。**结果:**观察组 (显效+有效) 占比率 (97.50%) 高于对照组的 77.50% ($P<0.05$)。观察组的血脂调控效果优于对照组, 且炎症因子水平也较对照组显著改善 ($P<0.05$)。2 组治疗安全性、随访不良事件发生情况比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:**依洛尤单抗结合心通颗粒治疗 CHF 伴血脂未达标高脂血症患者有较为理想的近期效果, 能明显降低患者高血脂水平及血清炎症因子水平。

【关键词】 依洛尤单抗; 心通颗粒; 慢性心力衰竭; 高脂血症

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.017

慢性心力衰竭 (CHF) 是各种心脏器质性病变的终末期阶段, 心功能恶化, 猝死等风险升高^[1]。高脂血症是引起患者脂代谢紊乱、导致动脉粥样硬化形成的主要原因^[2], 对 CHF 伴血脂未达标高脂血症患者, 早期强化降脂治疗, 可降低患者远期主要不良心血管事件 (MACE) 发生率。依洛尤单抗是新型降脂药物, 可通过抑制机体前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9), 调控血脂水平^[3]。心通颗粒是常用的中成药, 主要用于痰瘀痹阻、气阴两虚导致的胸痹, 对冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 有较好效果^[4]。本研究观察 CHF 伴血脂未达标高脂血症患者应用依洛尤单抗结合心通颗粒的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月在南京医科大学盐城临床医学院心内科收治的 80 例 CHF 伴血脂未达标高脂血症患者, 随机平均分为 2 组。对照组男性 23 例, 女性 17 例; 年龄 55~78 (62.83±4.82) 岁; 纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 II、III、IV 级分别为 12、18、10 例。观察组患者男性 25 例,

女性 15 例; 年龄 55~79 (63.12±4.96) 岁; NYHA 分级 II、III、IV 级分别为 10、19、11 例; 2 组基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

患者经临床表现、体格检查、生化指标、影像学检查等, 诊断符合 CHF 标准^[5], 且伴有高脂血症^[6]。

排除条件: (1) 伴有肥厚型心肌病、瓣膜性心脏病、活动性心肌炎等; (2) 近 3 个月曾有心肌梗死; (3) 伴有其他重要的实质性脏器病变; (4) 恶性肿瘤、感染、免疫缺陷、血液疾病; (5) 药物过敏。

1.3 治疗方法

2 组患者在入院后均去除诱因, 合理饮食, 给予强心利尿对症治疗, 给予地高辛、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂、抗血小板聚集、调脂等基础治疗, 严密观察症状体征变化。对照组采用依洛尤单抗 (美国安进公司) 皮下注射 140 mg, 每 2 周注射 1 次; 观察组在依洛尤单抗的治疗基础上加用心通颗粒 (鲁南厚普制药), 用水冲服, 1 次 2 袋, 3 次/d。2 组均连续用药 2 个月。

1.4 观察指标

临床效果根据患者临床表现、心功能改善等情况进行评价。显效: CHF 控制, 各项血脂指标均正常, 心功能改善幅度均超过 2 级; 有效: CHF 得

到控制, 血脂指标均达标, 心功能改善幅度为 1 级; 无效: 未达到以上标准。

在治疗前、治疗结束后次日的上午采集患者空腹状态下的肘静脉血, 在全自动生化分析仪检测三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 与高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 采用试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司) 检测血浆 PCSK9 水平。

将离心后所获取的血清标本采用酶联免疫吸附分析法, 检测白细胞介素 (IL)-18、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)。

观察患者用药时出现胃肠道不良反应、头痛、腹痛等事件发生情况。随访治疗结束后 6 个月内的 MACE 发生情况, 包括心律失常、心肌梗死、心绞痛、冠状动脉血运重建等。

1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 26.0 进行统计。计量数据均符合正态分布, 组间、组内比较分别用独立、配对 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 或频数进行表达, 采取 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床效果

观察组有效、显效、无效例数分别为 21 例、18 例、1 例; 对照组分别为 23 例、8 例、9 例; 观察组治疗 (显效+有效) 总计占比率 97.50% (39/40), 且高于对照组的 (显效+有效) 占比率 77.50% (31/40), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.31, P<0.01$)。

2.2 血脂指标变化

治疗前 2 组的血脂水平比较差异无统计学意义, 治疗后 2 组血脂指标均改善, 但观察组改善更明显 ($P<0.05$), 见表 1。

表1 2组患者血脂指标比较

组别	TG/mmol · L ⁻¹		TC/mmol · L ⁻¹		LDL-C/mmol · L ⁻¹		HDL-C/mmol · L ⁻¹		PCSK9/g · L ⁻¹	
	治疗前	治疗后	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	3.80±0.48	2.48±0.28 ⁽¹⁾	7.01±1.15	5.25±1.02 ⁽¹⁾	4.60±1.08	3.10±0.48 ⁽¹⁾	0.79±0.29	1.18±0.31 ⁽¹⁾	3.83±0.58	2.26±0.39 ⁽¹⁾
对照组	3.78±0.45	2.82±0.36 ⁽¹⁾	6.98±1.18	6.16±1.08 ⁽¹⁾	4.55±1.12	3.82±0.51 ⁽¹⁾	0.81±0.30	0.96±0.30 ⁽¹⁾	3.76±0.61	2.72±0.42 ⁽¹⁾
<i>t</i>	0.198	4.715	0.115	3.874	0.203	6.502	0.303	3.225	0.634	5.573
<i>P</i>	0.848	<0.001	0.909	<0.001	0.839	<0.001	0.763	0.002	0.492	0.001

注: 与治疗前比较, ⁽¹⁾ $P<0.05$

2.3 血清炎症因子水平

治疗前 2 组各项炎症因子水平比较差异无统

计学意义 ($P>0.05$), 治疗后炎症因子水平均降低, 且观察组下降更明显 ($P<0.05$), 见表 2。

表2 2组血清炎症因子水平比较

组别	IL-18/mg · L ⁻¹		hs-CRP/mg · L ⁻¹		MMP-9/ μ g · L ⁻¹		sICAM-1/ng · mL ⁻¹	
	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	131.05±15.86	62.43±8.48 ⁽¹⁾	21.04±4.28	7.53±1.24 ⁽¹⁾	91.04±8.52	52.46±4.28 ⁽¹⁾	693.05±78.43	432.46±52.65 ⁽¹⁾
对照组	129.78±16.20	86.96±10.04 ⁽¹⁾	19.96±4.35	9.89±1.32 ⁽¹⁾	89.86±8.63	62.49±5.34 ⁽¹⁾	703.26±98.46	498.34±65.49 ⁽¹⁾
<i>t</i>	0.35	11.81	1.12	8.24	0.62	9.27	0.39	5.97
<i>P</i>	0.72	<0.01	0.27	<0.01	0.54	<0.01	0.72	0.01

注: 与治疗前比较, ⁽¹⁾ $P<0.05$

2.4 MACE及安全性评价

2 组治疗过程中未出现肝肾功能、血尿常规异常, 观察组发生胃肠道不适、肌肉痛、头痛、腹痛分别为 2、1、2、1 例, 对照组分别为 1、1、1、0 例; 观察组的总不良反应发生率 (15.00%) 与对照组 (7.50%) 的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.50, P=0.48$)。

观察组因心律失常、急性心肌梗死、心绞痛、冠状动脉血运重建、心力衰竭再入院分别为 1、0、1、0、1 例, 对照组分别为 2、2、1、1、1 例; 观察组 MACE 总发生率为 7.50% (3/40), 对照组 MACE 总发生率为 17.50% (7/40), 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.83, P=0.18$)。

3 讨论

高脂血症是常见的慢性疾病^[7]。血脂代谢异常会促进心力衰竭的进展及恶化^[8]。依洛尤单抗通过抑制影响脂质代谢的多重作用途径,发挥显著的降脂作用^[9]。在心通颗粒主要成分中,党参有补中益气、固元卫表之功;丹参可活血、化瘀、通脉、止痛;当归可活血、补血、通络;何首乌可补肝、益肾、益精、养髓;麦冬有益气、养阴、利水、化瘀的功效;葛根、牡蛎、皂角刺可消肿、利水、化痰、散瘀、软坚、散结,采用心通颗粒可益气活血、化瘀消痰、滋阴、益肾、补肝,实现标本同治之功^[10]。我国血脂管理专家共识^[11]指出,在冠状动脉粥样硬化性疾病进行降脂治疗时,应将 LDL-C 作为干预靶点,要求 LDL-C<1.4 mmol/L,且较治疗前降低幅度超过 50%,能降低心血管事件再次发生风险。PCSK9 为前蛋白转化酶家族的重要成员,在脂代谢异常、动脉粥样硬化进展过程中起到重要作用。本研究发现,心通颗粒联合伊洛尤单抗方案能提升脂肪分解效能,调控血脂水平。IL-18 作为反映炎症水平的重要因子,可介导炎症细胞损伤血管内皮功能,促进心力衰竭的发生、进展,并介导心肌细胞毒性反应,导致心肌细胞损伤^[12];hs-CRP 的表达水平与冠心病的发生、进展相关已得到研究证实^[13];MMP-9 是近年来重点研究的炎症因子,可降解 IV 型胶原和弹性蛋白,影响心肌细胞的活性及心脏功能。sICAM-1 水平异常在冠心病进程中具有促进作用。本研究发现,联合用药方案可发挥显著的抗炎作用,且不会增加不良反应。

综上,依洛尤单抗结合心通颗粒治疗 CHF 伴血脂未达标高脂血症患者有较为理想的近期效果,能明显降低患者高血脂水平及血清炎症因子水平。

参 考 文 献

- [1] Kloer HU, Belardinelli R, Ruchong O, et al. Combining ubiquinol with a statin may benefit hypercholesterolaemic patients with chronic heart failure[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(2):188-195.
- [2] Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1):23.
- [3] Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(7):1308-1321.
- [4] 宋涛, 鲁燕, 贾永平, 等. 心通颗粒联合比索洛尔治疗急性冠脉综合征合并心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(13):2423-2427.
- [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] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 成人高脂血症营养指南(2023年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(7):581-583.
- [7] Anagnostis P, Vaitis K, Mintzioris G, et al. Non-coronary atherosclerotic cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(5):731-740.
- [8] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2023, 44(37):3627-3639.
- [9] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS)[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(20):2452-2462.
- [10] 何蓉, 南昊宇, 李怀娜. 心通颗粒联合依洛尤单抗辅助治疗慢性心力衰竭合并高脂血症的疗效及对机体炎症介质的影响[J]. 药物评价研究, 2022, 45(8):1648-1654.
- [11] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4):280-286.
- [12] Mesquita T, Lin YN, Ibrahim A. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Aging Cell, 2021, 20(9):e13453.
- [13] Maio R, Perticone M, Suraci E, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein predict the incidence of heart failure in hypertensive patients[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1):399-407.

(收稿:2024-03-24 修回:2024-05-24)

(本文编辑:丁媛媛)