

# 米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的临床观察

苏 衡\*,王广艳,朱 君(无锡市第三人民医院心血管内科,江苏 无锡 214041)

中图分类号 R541.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0677-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.28

**摘要** 目的:观察米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的疗效及安全性。方法:将120例高血压性心脏病伴慢性心力衰竭患者按随机数字表法分为对照组与观察组,各60例。对照组患者接受常规治疗,包括控制血压、抗心力衰竭等对症处理;观察组患者在对照组基础上加用米力农注射液0.3 mg/kg,微量持续泵入,qd,连续5 d为1个疗程,每月治疗1个疗程,连续治疗6个月。两组患者均随访1年。观察两组患者治疗前,治疗3、6个月及治疗后1年6 min步行距离(6MWD)、血浆脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、左室舒张末期室内径(LVEDD)、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压、再住院、心血管病死发生情况,并比较两组患者心功能改善疗效及不良反应发生率。结果:治疗前,两组患者6MWD、BNP、LVEF、CI、LVEDD、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗3、6个月及治疗后1年,两组患者6MWD、LVEF、CI均显著上升,BNP、LVEDD、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压均显著下降,且观察组改善程度显著优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者心功能改善总有效率为90.00%,显著高于对照组的63.33%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随访1年,观察组患者再住院率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );心血管病死率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的疗效显著,能明显降低患者BNP和再住院率,改善预后,且安全性较好。

**关键词** 米力农注射液;高血压性心脏病;心力衰竭;脑钠肽;预后

## Clinical Observation of Milrinone Injection in the Treatment of Hypertensive Heart Disease Complicated with Heart Failure

SU Heng, WANG Guangyan, ZHU Jun (Dept. of Cardiovascular Medicine, Wuxi Third People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214041, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of Milrinone injection in the treatment of hypertensive heart disease complicated with heart failure. **METHODS:** A total of 120 patients with hypertensive heart disease complicated with chronic heart failure were randomized into control group and observation group according to random number table, with 60 cases in each group. Control group received routine therapy, including blood pressure controlling, anti-heart failure and other symptomatic treatment; observation group was additionally given Milrinone injection 0.3 mg/kg, continuous pump, qd. A treatment course lasted for 5 d. Both groups received one course of treatment each month for consecutive 6 months. Both groups were followed up for one year. 6 min walking distance (6MWD), BNP, LVEF, CI, LVEDD, heart rate, sitting systolic blood pressure (SiSBP) and sitting diastolic blood pressure (SiDBP), re-hospitalization rate and cardiovascular mortality were observed in 2 groups before treatment, after 3,6 months and 1 year of treatment; therapeutic efficacy of heart function and the incidence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in 6MWD, BNP, LVEF, CI, heart rate, SiSBP and SiDBP between 2 groups; after 3 months, 6 months and 1 year of treatment, 6MWD, LVEF and CI of 2 groups were increased significantly, while BNP, LVEDD, resting heart rate, SiSBP and SiDBP were decreased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Total response rate of heart function was 90.00% in observation group, which was significantly higher than 63.33% in control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). After 1 year of follow-up, re-hospitalization rate of observation group was significantly lower than that of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in cardiovascular mortality ( $P>0.05$ ). There were no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Milrinone injection shows good efficacy in the treatment of hypertensive heart disease complicated with heart failure, can significantly reduce BNP and re-hospitalization rate as well as improve prognosis with good safety.

**KEYWORDS** Milrinone injection; Hypertensive heart disease; Heart failure; BNP; Prognosis

[13] 樊志萍.奥美沙坦酯药理毒理作用研究进展[J].食品与药品,2014,16(5):376-379.

[14] 甘喜.奥美沙坦酯治疗轻中度原发性高血压的疗效及安全性研究[J].当代医学,2015,21(15):123-125.

\* 主治医师,硕士。研究方向:心内科疾病治疗。电话:0510-82607391。E-mail:suheng\_zero@163.com

(收稿日期:2016-08-30 修回日期:2016-12-20)

(编辑:黄 欣)

高血压性心脏病为常见心血管疾病,长期血压过高引起心脏病损是其重要发病原因<sup>[1]</sup>,肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经过度活跃也为其相关病理机制。高血压性心脏病于老年群体多发,晚期常伴心力衰竭,在心力衰竭代偿阶段仅伴高血压一般性症状;心功能代偿不全时,可伴左心力衰竭症状,轻症者劳累后可见呼吸困难,重症者伴心源性哮喘、端坐呼吸,久病可诱发全心力衰竭<sup>[2]</sup>。米力农为磷酸二酯酶抑制剂,兼有血管扩张及强心作用,主要通过抑制磷酸二酯酶,升高心肌细胞磷酸腺苷浓度,增加钙浓度,强化心肌收缩能力,增加心排量,减轻心脏负荷,降低肺血管阻力,降低肺动脉压,改善心脏功能<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨米力农对高血压性心脏病伴心力衰竭患者的心功能、血浆脑钠肽(BNP)表达及预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与剔除标准

纳入标准:(1)符合欧洲高血压学会通过的原发性高血压诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)经临床症状、体征及彩超检查确诊为高血压性心脏病,心功能分级为Ⅱ~Ⅲ级,病情稳定;(3)符合中华医学会心血管分会通过的心力衰竭标准<sup>[5]</sup>。排除标准:(1)经治疗无法控制症状性心律失常者;(2)慢性阻塞性肺疾病者;(3)病窦综合征者;(4)Ⅰ~Ⅱ度房室传导阻滞者;(5)肝肾功能不全者;(6)精神障碍,依从性差。剔除标准:(1)中途死亡、转院、更改治疗方案者;(2)不能耐受、退出治疗者;(4)随访期失联者。

### 1.2 研究对象

选择2012年6月—2014年5月我院收治的高血压性心脏病伴心力衰竭患者120例,按随机数字表法分为对照组与观察组,各60例。两组患者性别、年龄、心功能分级、左室射血分数(LVEF)、6 min步行距离(6MWD)等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		年龄,岁	心功能分级,例		LVEF,%	6MWD,m
		男	女		Ⅱ级	Ⅲ级		
观察组	60	40	20	75.6±5.4	24	36	32.5±5.8	160.6±43.5
对照组	60	38	22	76.5±5.8	22	38	32.8±6.1	159.9±51.5

### 1.3 治疗方法

对照组患者均参照冠心病高血压治疗指南<sup>[6]</sup>及美国心脏协会(AHA)心力衰竭治疗指南<sup>[7]</sup>,给予血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞药、β受体阻滞药、利尿药、洋地黄类药物及正性肌力药物干预。观察组患者在对照组基础上加用米力农注射液(山东鲁南贝特制药有限公司,批准文号:国药准字H10970051,规格:5 mg:5 mL)0.3 mg/kg+5%葡萄糖注射液50 mL,以速率0.2 μg/(kg·min)持续泵入,qd;连续应用5 d为1个

疗程,每月治疗1个疗程,连续治疗6个月。

### 1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前,治疗3、6个月及治疗后1年6MWD、BNP、LVEF、心脏指数(CI)、左室舒张末期内径(LVEDD)、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压。(2)采用纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级法<sup>[8]</sup>评定患者心功能改善情况。显效:心功能改善超过2级;有效:心功能改善超过1级;无效:心功能无任何改善,或未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(3)随访1年,记录患者再住院例数及心血管病死情况,并比较不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以例或率表示,采用 $\chi^2$ 检验,重复测量分析采用方差分析,等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

两组患者治疗1个月均无剔除病例,完成心功能疗效评估。随访1年,观察组患者6例病死,共统计54例;对照组患者8例病死,共统计52例。

### 2.2 两组患者在不同时间段各指标比较

治疗前,两组患者6MWD、BNP、LVEF、CI、LVEDD、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗3、6个月及治疗后1年,两组患者6MWD、LVEF、CI均显著上升,BNP、LVEDD、静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压均显著下降,且观察组改善程度显著优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

### 2.3 两组患者心功能改善疗效比较

观察组患者心功能改善总有效率为90.00%,显著高于对照组的63.33%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

### 2.4 两组患者治疗后1年再住院率及心血管病死率比较

随访1年,观察组患者再住院率低于对照组( $P<0.05$ ),两组患者心血管病死率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

### 2.5 不良反应

两组患者恶心、头痛、室性早搏、呼吸衰竭等不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表5。

## 3 讨论

高血压性心脏病患者因高血压长期控制不佳,压力负荷增加,血管紧张素Ⅱ、儿茶酚胺生长因子分泌过多,刺激心肌细胞肥大及间质纤维化,造成左心室扩张、肥厚,形成高血压性心脏病<sup>[9]</sup>。早期患者左室舒张功能受损,晚期可表现为收缩障碍,进展为左心室衰竭,甚至全心力衰竭并心律失常,增加了不良心血管事件发生率。左心室肥厚是高血压所致心室重构的重要表现,是影响高血压性心脏病患者预后的危险因素<sup>[10]</sup>。

表2 两组患者不同时间段各指标比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 2 Comparison of indexes between 2 groups at different periods( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	6MWD,m	BNP,ng/L	LVEF,%	LVEDD,mm	CI,L/(min·m <sup>2</sup> )	静息心率,次/min	坐位收缩压,mmHg	坐位舒张压,mmHg
观察组	60	治疗前	160.62±43.53	363.41±33.12	32.52±5.81	67.32±3.24	1.88±0.24	78.33±10.78	150.66±12.24	95.26±12.78
		治疗3个月	329.24±36.21**	151.66±23.15**	47.74±5.33**	61.94±1.56**	2.89±0.40**	64.03±9.52**	125.26±10.54**	73.66±6.54**
		治疗6个月	344.16±43.15**	123.06±21.66**	52.12±6.55**	56.32±0.78**	3.26±0.34**	60.23±2.16**	120.16±5.64**	68.65±3.64**
		治疗1年	356.26±36.23**	108.16±23.29**	53.12±5.19**	54.26±0.59**	3.41±0.26**	58.61±1.78**	116.23±2.46**	65.98±2.21**
对照组	60	治疗前	159.92±51.62	364.19±42.61	32.81±6.12	67.81±4.12	1.89±0.26	79.16±11.24	151.01±11.29	95.27±13.16
		治疗3个月	241.12±37.16*	245.36±25.84*	39.42±4.56*	64.23±0.78*	2.25±0.31*	70.78±9.52*	135.65±13.87*	81.26±5.65*
		治疗6个月	254.26±42.33*	221.56±26.55*	41.16±6.33*	61.74±0.56*	2.98±0.33*	66.23±5.63*	128.45±6.31*	77.26±4.26*
		治疗后1年	271.08±32.16*	210.15±22.54*	43.22±5.31*	59.64±0.48*	3.12±0.26*	64.38±4.89*	126.26±4.69*	72.26±2.68*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$ Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,# $P<0.05$ 

表3 两组患者心功能改善疗效比较

Tab 3 Comparison of curative effect of heart function between 2 groups

组别	n	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
观察组	60	36	18	6	90.00*
对照组	60	20	18	22	63.33

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ .Note: vs. control group,\* $P<0.05$ 

表4 两组患者治疗后1年再住院率及心血管病死率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of re-hospitalization rate and cardiovascular mortality between 2 groups 1 year after treatment[case(%)]

组别	n	再住院	心血管病死
观察组	60	40(66.67)*	6(10.00)
对照组	60	60(100)	8(13.33)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ .Note: vs. control group,\* $P<0.05$ 

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	恶心	头痛	室性早搏	呼吸衰竭	总不良反应
观察组	60	2(3.33)	3(5.00)	1(1.67)	0(0)	6(10.00)
对照组	60	3(5.00)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	8(13.33)

米力农为选择性磷酸二酯酶抑制剂,可抑制磷酸二酯酶活性,抑制细胞内第二信号环磷酸腺苷裂解,提高心肌细胞环磷酸腺苷水平,强化正性肌力效果,同时增加血管平滑肌内环磷酸腺苷浓度,发挥血管扩张作用。有研究发现<sup>[1]</sup>,磷酸二酯酶3对伴 $\beta$ 肾上腺受体功能缺陷的心力衰竭患者有较好的效果,对急慢性心力衰竭均有较好的作用,对使用血管扩张剂、利尿药、洋地黄类药物无效的患者均有显著疗效,且耐受性好。顾红军等<sup>[2]</sup>表示,米力农可直接作用于心肌小动脉,降低心脏前后负荷,改善左心室功能,提高CI,降低左心室充盈压,改善心功能。贺淑媛等<sup>[3]</sup>发现,米力农与硝酸类药物联用有增效反应,同时其可加强洋地黄类药物正性肌力的作用,因此用药期间无需停用洋地黄类药物。本研究结果

显示,观察组患者治疗1个月的心功能改善疗效优于对照组;治疗3、6个月及治疗后1年患者LVEF、LVEDD、CI改善情况均优于对照组。

BNP则为心脏分泌的利尿钠肽家族的一员,可调节血压、血容量;其主要经心肌细胞合成与分泌,心室壁张力改变、心肌负荷变化可刺激BNP分泌。BNP主要集中在梗死与非梗死交界区域,该区域心室壁机械张力较大,因此认为BNP可作为梗死区域室壁张力判断的依据<sup>[4]</sup>。本研究显示,治疗前两组患者BNP较高,治疗3、6个月及治疗后1年后两组患者BNP均降低,提示患者心功能得到显著改善,且观察组患者BNP下降幅度高于对照组,提示观察组患者心功能改善更为明显。同时,治疗后观察组患者静息心率、坐位收缩压、坐位舒张压均降低,提示米力农可能参与血压的调节。此外,随访1年发现,观察组患者再住院率低于对照组,证实米力农对心力衰竭症状的控制效果较好。

综上所述,米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的疗效显著,能明显降低患者BNP和再住院率,改善预后,且安全性较好。但本研究纳入样本数量较少,影响因素较多,有待大样本多中心研究进一步验证。

## 参考文献

- [1] Charisopoulou D, Leaver N, Banner NR. Milrinone in advanced heart failure: dose and therapeutic monitor outside intensive care unit[J]. *Angiology*, 2014, 65(4): 343-349.
- [2] 王栋.低分子肝素钠联合缬沙坦、硝酸甘油治疗高血压病合并冠心病心力衰竭的疗效观察[J]. *中国药房*, 2011, 22(4): 354-355.
- [3] 刘冀.米力农对老年慢性肺源性心脏病心力衰竭患者血浆H<sub>2</sub>S、BNP的影响[J]. *山东医药*, 2012, 52(29): 78-80.
- [4] 党爱民,陈炳伟.2013欧洲高血压学会/欧洲心脏病学会高血压管理指南更新要点解读[J]. *中国循环杂志*, 2013, 28(6): 401-403.
- [5] 中华医学会心血管病学分会.中华医学会第11次全国心血管病学学术会议纪要[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(11): 963-966.
- [6] 吴硕琳,沈东超,余杨,等.2011年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会老年高血压专家共识:第三部分[J]. *中*

# 苯环喹溴铵喷鼻剂治疗感冒后急性鼻炎的临床研究

李彩霞<sup>1,2\*</sup>, 马忠英<sup>2</sup>, 吴昌归<sup>2</sup>, 李志奎<sup>2#</sup>, 刘春涛<sup>3</sup>, 吴亚梅<sup>4</sup>, 郝青林<sup>5</sup>, 韩晓雯<sup>6</sup>, 章学毓<sup>7</sup>(1. 吴起县人民医院, 陕西吴起, 717600; 2. 第四军医大学西京医院呼吸科, 西安 710032; 3. 四川大学华西医院呼吸科, 成都 610041; 4. 重庆医科大学第一附属医院呼吸科, 重庆 400016; 5. 昆明医学院第一附属医院呼吸科, 昆明 650032; 6. 河北省人民医院呼吸科, 石家庄 050051; 7. 天津市人民医院呼吸科, 天津 300000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0680-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.29

**摘要** 目的:初步评价苯环喹溴铵喷鼻剂对感冒后急性鼻炎患者流涕症状的影响及安全性。方法:选取感冒后急性鼻炎患者238例,采用多中心、剂量平行对照、随机、双盲、安慰剂对照临床试验设计方法,将患者分为A组(24例)、B组(24例)、C组(24例)、D组(24例)、E组(23例)、F组(24例)、G组(23例)、H组(24例)、I组(24例)、J组(24例),A~C组患者分别给予苯环喹溴铵喷鼻剂22.5、45、90  $\mu\text{g}$ ,均bid,每个鼻孔各1次;D~F组分别给予苯环喹溴铵喷鼻剂22.5、45、90  $\mu\text{g}$ ,均tid,每个鼻孔各1次;G~I组分别给予苯环喹溴铵喷鼻剂22.5、45、90  $\mu\text{g}$ ,均qid,每个鼻孔各1次;J组给予安慰剂。所有患者均连续治疗(4 $\pm$ 1)d。比较10组患者流涕症状评分及流涕持续时间,并评价其安全性。结果:10组患者流涕症状评分及流涕持续时间较治疗前显著改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ );I组患者改善情况和趋势略优于其余9组,但组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。10组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:苯环喹溴铵喷鼻剂90  $\mu\text{g}$ ,qid给药治疗感冒后急性鼻炎流涕症状评分及持续时间改善趋势较为明显,安全性好。

**关键词** 苯环喹溴铵喷鼻剂;感冒;急性鼻炎;流涕症状评分

## Clinical Study of Bencycloquidium Bromide Nasal Spray in the Treatment of Rhinitis after Cold

LI Caixia<sup>1,2</sup>, MA Zhongying<sup>2</sup>, WU Changgui<sup>2</sup>, LI Zhikui<sup>2</sup>, LIU Chuntao<sup>3</sup>, WU Yamei<sup>4</sup>, HAO Qinglin<sup>5</sup>, HAN Xiaowen<sup>6</sup>, ZHANG Xueyu<sup>7</sup>(1. Wuqi County People's Hospital, Shanxi Wuqi 717600, China; 2. Dept. of Respiratory, Xijing Hospital, Forth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Dept. of Respiratory, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Dept. of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400700, China; 5. Dept. of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, China; 6. Dept. of Respiratory, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 7. Dept. of Respiratory, Tianjin Municipal People's Hospital, Tianjin 300000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the effects and safety of Bencycloquidium bromide nasal spray in the treatment of acute rhinitis after a cold. METHODS: A multicenter, dose parallel controlled, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted. Two hundred and thirty-eight patients with acute rhinitis after a cold were selected and divided into group A (24

- 国卒中杂志,2012,7(5):405-420.
- [7] 颜红兵,胡大一.解读美国心脏病学学院和美国心脏协会2013年心力衰竭治疗指南[J].中华心血管病杂志,2013,41(12):1069-1071.
- [8] 王晖霖,谢登荣.探讨特殊心脏病患者的心功能分级方案[J].中国医药导报,2011,8(34):55-56.
- [9] Kalogerakos PD, Hassoulas J, Ladopoulos VS, et al. Beyond heart transplantation: potentials and problems of the shape memory alloy fibers in the treatment of heart failure [J]. *ASAIO J*, 2014, 60(3):263-268.
- [10] Hadano Y, Ogawa H, Wakeyama T, et al. Impact of milrinone on mitral annular velocity in patients with congestive heart failure[J]. *B J Med Ultrason*, 2013, 40(2):111-118.
- [11] 马雪原.米力农治疗充血性心力衰竭临床疗效观察[J].实用临床医药杂志,2011,15(5):76-77.
- [12] 顾红军,胡志雄,马彩艳,等.米力农联合地高辛治疗慢性肺源性心脏病的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(22):2190-2192.
- [13] 贺淑媛,李江林,杨超,等.米力农治疗慢性充血性心力衰竭急性加重期的临床观察[J].中国药房,2015,26(15):2075-2077.
- [14] 钟佰强,黄宝贤,方淑青,等.米力农对合并心力衰竭老年肺炎患者血气分析和心功能的影响[J].中国药师,2014,17(7):1160-1162.

\* 副主任医师,副教授。研究方向:呼吸系统治疗药物研发。电话:029-84771162。E-mail:312740711@qq.com

# 通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:哮喘治疗药物。电话:029-84771162。E-mail:1258225396@qq.com

(收稿日期:2016-04-14 修回日期:2016-08-29)

(编辑:黄欢)