

丹红注射液联合常规治疗对慢性心力衰竭患者的疗效及作用机制研究[△]

王冰敏^{1*}, 洪玮华², 王国蕾² (1. 琼海市中医院药剂科, 海南 琼海 571400; 2. 琼海市中医院心血管内科, 海南 琼海 571400)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0193-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.017

摘要 目的:探讨丹红注射液联合常规治疗对慢性心力衰竭患者的近期疗效及其可能机制。方法:纳入2018年6月至2020年6月于该院接受治疗的慢性心力衰竭患者120例,根据随机数字表法分为对照组、观察组,每组60例。对照组患者接受常规西医治疗,观察组患者在对照组基础上加用丹红注射液治疗。治疗4周后,比较两组患者的近期疗效、中医证候总积分、6 min步行试验距离,血清高迁移率族蛋白1(HMGB1)、Toll样受体4(TLR4)和核因子 κ B(NF- κ B)水平的差异,记录用药期间不良反应发生情况。结果:观察组患者的疗效分级优于对照组,总有效率(100%,60/60)明显高于对照组(93.33%,56/60),差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后的中医证候总积分明显低于对照组,6 min步行试验距离明显长于对照组,血清HMGB1、TLR4和NF- κ B水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组患者均未出现明显药物相关不良反应。结论:丹红注射液可有效优化慢性心力衰竭患者的治疗效果,具体机制可能与其调节HMGB1/TLR4/NF- κ B通路相关。

关键词 慢性心力衰竭;丹红注射液;近期疗效;HMGB1/TLR4/NF- κ B通路

Efficacy and Mechanism of Danhong Injection Combined with Conventional Therapy in Patients with Chronic Heart Failure[△]

WANG Bingmin¹, HONG Weihua², WANG Guolei² (1. Dept. of Pharmacy, Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hainan Qionghai 571400, China; 2. Dept. of Cardiovascular Medicine, Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hainan Qionghai 571400, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the short-term efficacy and possible mechanism of Danhong injection combined with conventional therapy in patients with chronic heart failure. **METHODS:** A total of 120 patients with chronic heart failure admitted into this hospital from Jun. 2018 to Jun. 2020 were extracted to be divided into the control group and the observation group via the random number table, with 60 cases in each group. The control group received conventional western medicine treatment, while the observation group was treated with Danhong injection on the basis of the control group. After treatment of 4 weeks, the short-term efficacy, total traditional Chinese medicine syndrome score, 6-min walking test distance, and serum levels of high mobility group protein 1 (HMGB1), Toll-like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor κ B (NF- κ B) were compared between two groups. The occurrence of adverse drugs reactions was recorded. **RESULTS:** The efficacy classification in the observation group was better than that in the control group, and the total effective rate (100%, 60/60) was significantly higher than that in the control group (93.33%, 56/60), the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the total traditional Chinese medicine syndrome scores in the observation group were significantly lower than those in the control group, the 6-min walking test distance was significantly longer than that in the control group, and the serum levels of HMGB1, TLR4 and NF- κ B were significantly lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). During treatment, there were no obvious adverse drug reactions in two groups. **CONCLUSIONS:** Danhong injection can effectively optimize the therapeutic effects in patients with chronic heart failure, and the specific mechanism may be related to its regulation of HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway.

KEYWORDS Chronic heart failure; Danhong injection; Short-term efficacy; HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway

[△] 基金项目:2019年琼海市科技计划项目(海府函[2019]737号)

* 主管药师。研究方向:药学。E-mail: pingguo21990@163.com

慢性心力衰竭是由于多种病因所致的心肌损伤,造成心肌结构及功能持续改变,可最终导致患者心室泵血能力低下,表现为体液滞留、乏力和呼吸困难等^[1-2]。慢性心力衰竭是我国中老年人死亡的主要心脏病因之一,西医治疗策略包括强心利尿、扩血管等短期措施以及使用神经内分泌抑制剂等长期修复性措施,但不同患者的疗效存在较大差异,如何积极提升慢性心力衰竭的整体疗效、改善患者生存结局仍是目前临床研究的重点。中医对慢性心力衰竭的研究时间也较久,认为本虚标实、气阴两虚是其主要病机,治疗应以益气养阴、活血化瘀为主^[3-4]。丹红注射液是具有活血化瘀、通脉舒络等功的中药制剂,已被应用于糖尿病合并冠心病^[5]、ST段抬高型急性心肌梗死^[6]等疾病的治疗。本研究将丹红注射液用于慢性心力衰竭患者的辅助治疗,探讨其近期疗效及可能的作用机制,旨在为临床治疗方案的制定等提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2018年6月至2020年6月于我院治疗的慢性心力衰竭患者120例作为研究对象。纳入标准:(1)符合中华医学会心血管病学分会制定的《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[7]中的诊断标准;(2)首次确诊慢性心力衰竭并接受治疗,无既往治疗史;(3)心功能分级为II—III级;(4)规律接受治疗,患者本人或者直系亲属签署知情同意书。排除标准:(1)合并急性心机炎、心源性休克等其他心脏疾病者;(2)对治疗药物严重过敏者;(3)合并严重血液系统疾病、自身免疫性疾病和恶性肿瘤等可能影响治疗效果的其他疾病者。根据随机数字表法将患者分为对照组、观察组各60例。对照组患者中,男性34例,女性26例;年龄59~80岁,平均(69.94±14.36)岁;观察组患者中,男性32例,女性28例;年龄58~79岁,平均(69.27±13.53)岁。两组患者的性别、年龄分布的均衡性较高,具有可比性。

1.2 方法

对照组患者接受常规治疗:口服地高辛片(规格:0.25 mg),1次0.25 mg,1日1次;口服呋塞米片(规格:20 mg),1次20 mg,1日2次;口服单硝酸异山梨酯缓释胶囊(规格:50 mg),1次50 mg,1日1次。观察组患者在对照组治疗基础上联合应用丹红注射液治疗:丹红注射液(规格:10 mL)20 mL加入5%葡萄糖液250 mL中,静脉滴注,20~40滴/min,1日1次。两组患者均治疗4周。

1.3 观察指标

(1)近期疗效。(2)中医证候总积分:根据《中药新药临床研究指导原则:试行》^[8]对患者治疗前后的慢性心力衰竭中医证候总积分进行评估。(3)6 min步行试验距离:治疗前后,分别测定患者的6 min步行试验距离。在平坦地面划出长30.5 m的直线距离,患者在其间往返走动(患者根据自身耐受能力决定步速),旁边监测人员间隔2 min报时1次,若患者体力不支可休息或者中止,6 min时试验结束并统计患者的步行距离。(4)高迁移率族蛋白1(HMGB1)/Toll样受体4

(TLR4)/核因子 κ B(NF- κ B)通路相关因子水平:治疗前后,分别留取患者的外周静脉血标本,分离血清后采用酶联免疫吸附法测定HMGB1/TLR4/NF- κ B通路相关因子HMGB1、TLR4和NF- κ B水平。(5)药物相关不良反应:治疗期间,记录药物相关不良反应的发生情况,包括皮疹、头晕头痛、胃肠道反应、肝损伤和肾损伤等。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则:试行》^[8]评估患者的近期疗效,包括显效(慢性心力衰竭症状体征基本控制,心功能提高2级及以上)、有效(慢性心力衰竭症状体征较治疗前减轻,心功能提高1级及以上)和无效(慢性心力衰竭症状体征无改善,心功能分级无明显提高,甚至病情加重)。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 \times 100%。

1.5 统计学方法

使用SPSS 19.0统计软件对数据进行计算。等级资料以频数表示,两组间比较采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以病例数及百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

观察组患者的疗效分级明显优于对照组,总有效率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者近期疗效比较

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
观察组($n=60$)	48	12	0	60(100.00)
对照组($n=60$)	38	18	4	56(93.33)
U/χ^2		6.363		4.138
P		0.042		0.042

2.2 中医证候总积分、6 min步行试验距离比较

治疗前,两组患者中医证候总积分、6 min步行试验距离的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的中医证候总积分明显低于治疗前,6 min步行试验距离明显长于治疗前;观察组患者治疗后的中医证候总积分明显低于对照组,6 min步行试验距离明显长于对照组,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候总积分、6 min步行试验距离比较($\bar{x}\pm s$)

组别	中医证候总积分/分		6 min步行试验距离/m	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=60$)	21.69±3.77	9.71±2.24	102.76±21.96	159.77±28.14
对照组($n=60$)	21.74±3.86	13.20±2.73	102.32±22.54	139.48±25.60
t	0.072	7.655	0.108	4.131
P	0.943	0.000	0.914	0.000

2.3 HMGB1/TLR4/NF- κ B通路相关因子水平比较

治疗前,两组患者血清HMGB1、TLR4和NF- κ B水平的差

异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 HMGB1、TLR4 和 NF- κ B 水平明显低于治疗前; 观察组患者治

疗后的血清 HMGB1、TLR4 和 NF- κ B 水平明显低于对照组, 上述差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Tab 3 Comparison of HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway related factor levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	HMGB1		TLR4		NF- κ B	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=60$)	25.37 \pm 3.76	11.35 \pm 2.04	17.49 \pm 2.54	9.85 \pm 2.11	34.23 \pm 5.49	17.24 \pm 3.26
对照组 ($n=60$)	25.49 \pm 4.10	16.22 \pm 2.95	17.63 \pm 2.70	13.09 \pm 1.67	34.17 \pm 5.60	25.86 \pm 4.30
t	0.167	10.518	0.293	9.327	0.059	12.374
P	0.868	0.000	0.770	0.000	0.953	0.000

2.4 药物相关不良反应发生情况比较

治疗期间, 两组患者均未出现明显的药物相关不良反应。

3 讨论

西医研究结果指出, 慢性心力衰竭的主要病理改变为心脏舒缩功能障碍、周围器官组织血供不足和肺淤血等, 进而引发一系列临床症状。中医对慢性心力衰竭也有其独到见解, 既往将该病归于“心悸”“胸痹”等范畴, 以心气虚为本, 瘀血内阻、水湿内停为标。较多中医研究结果均指出, 慢性心力衰竭的治疗当以益气养阴、活血化瘀为基本原则, 选择符合该治疗原则的中成药是改善慢性心力衰竭病情的关键所在^[9-10]。

丹红注射液是由丹参、红花和注射用水组成的中药注射剂, 方中丹参性寒、味苦, 通心窍, 活血化瘀; 红花性温味辛, 能活血通经, 祛瘀止痛, 两者联合, 共奏活血化瘀、通经止痛的功效, 与慢性心力衰竭的中医治疗原则高度吻合^[11-12]。故本研究将其与西医治疗方案联合用于慢性心力衰竭患者, 结果显示, 观察组患者接受丹红注射液联合西医治疗后, 总有效率提升至 100%, 且中医证候总积分明显降低, 6 min 步行试验距离大幅延长, 均提示丹红注射液加入整体治疗后可显著提升慢性心力衰竭患者的近期疗效。现代药理学研究结果显示, 丹红注射液的有效成分包括丹参酮、红花酚和丹参多酚酸盐等, 在改善微循环、保护血管内皮、抗炎、抗凝和降脂等方面均有积极作用^[13-14]。丹红注射液可能通过上述 1 种或多种途径实现慢性心力衰竭病理变化的缓解, 并最终改善病情。

丹红注射液在改善慢性心力衰竭患者病情方面的肯定作用已经明确。国内外研究均证实, 炎症反应也贯穿慢性心力衰竭发生发展过程^[15-17]。丹红注射液可能通过抗炎机制而改善慢性心力衰竭病情^[18-19]。推测丹红注射液治疗慢性心力衰竭的机制也涉及 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路。本研究中发现, 两组患者治疗后的 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路相关因子水平确实出现明显降低, 且观察组患者各因子水平降低更为显著, 提示丹红注射液治疗慢性心力衰竭过程中涉及对 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路的抑制。关于丹红注射液是否还通过其他信号通路影响慢性心力衰竭病情, 有待后续深入研究。

综上所述, 丹红注射液联合西医治疗方案对改善慢性心力衰竭患者病情有益, 其具体作用机制可能涉及对 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路的抑制, 可作为后续临床慢性心力衰竭治疗的参考方案之一。

参考文献

- [1] WOLFSON A M, FONG M, GRAZETTE L, et al. Chronic heart failure management and remote haemodynamic monitoring [J]. Heart, 2018, 104(23): 1910-1919.
- [2] KAPELIOS C J, MALLIARAS K, KALDARA E, et al. Loop diuretics for chronic heart failure: a foe in disguise of a friend? [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2018, 4(1): 54-63.
- [3] 王居平, 杨维伦, 施乐. 中医药治疗慢性心力衰竭的药理机制与研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 125-128.
- [4] 史君, 王星, 赵慧辉, 等. 近 20 年慢性心力衰竭中医现代临床用药规律分析[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(10): 841-848.
- [5] 张亚楠, 孙锋英, 王月敏, 等. 丹红注射液对糖尿病合并冠心病患者胰岛素抵抗、内皮功能、炎症因子、心血管事件的影响[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(3): 282-286.
- [6] 李翠, 徐良成. 丹红注射液联合常规治疗对 ST 段抬高型急性心肌梗死行 PCI 患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(7): 1769-1773.
- [7] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [9] 韦细连, 朱晨晨, 李湘玉. 从六经辨证论治慢性心力衰竭[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 2008-2011.
- [10] 武跃华. 慢性心力衰竭水饮证候的经方论治[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(1): 4-6.
- [11] 秦秀德, 王家传, 蔡浩斌. 丹红注射液治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(3): 452-456.
- [12] 陈焯, 段真珍, 杨冬梨, 等. 丹红注射液通过改善线粒体功能障碍减轻缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(5): 576-581.
- [13] LIU Q R, LIU H X, XING W L, et al. Effect of Danchong Injection on improving coronary microcirculation injury after percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(6): 455-460.
- [14] WANG K H, ZHANG D, WU J R, et al. A comparative study of Danchong injection and *Salvia miltiorrhiza* injection in the treatment of cerebral infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(22): e7079.

(下转第 199 页)