

芪苈强心胶囊联合辅酶Q10治疗慢性心力衰竭的临床观察

吴彪¹, 苏成标², 刘左玲², 陈庞何², 黄石安³, 黎明³, 许锦荣^{2*} (广东医科大学附属第二医院, 1. 药剂科; 2. 心血管内科, 广东湛江 524003; 3. 广东医科大学附属医院心血管内科, 广东湛江 524001)

摘要: **目的** 探讨芪苈强心胶囊联合辅酶Q10治疗慢性心力衰竭的临床效果。**方法** 将136例慢性心力衰竭患者随机分为对照组、胶囊组、辅酶Q10组和联合组, 分别予常规西药治疗, 在其基础上胶囊组、辅酶Q10组和联合组分别加服芪苈强心胶囊、辅酶Q10和芪苈强心胶囊联合辅酶Q10。观察患者治疗前后6 min步行最大距离(6MWD)、血浆脑钠肽前体裂解的N-末端片段(NT-proBNP)水平、左心室舒张末期腔内径(LVED)和左室射血分数(LVEF)及不良反应。**结果** 对照组、胶囊组、辅酶Q10组和联合组治疗的总有效率分别为63.63%、77.42%、76.47%和92.11%。与对照组比较, 胶囊组、辅酶Q10组和联合组的治疗效果、LVEF和6MWD均明显提高, LVED和NT-proBNP水平则明显降低($P<0.05$); 除LVED外, 联合组的临床疗效及其他各项指标的改善程度均显著优于胶囊组和辅酶Q10组($P<0.05$)。所有患者均未出现明显的不良反应($P>0.05$)。**结论** 芪苈强心胶囊联合辅酶Q10辅助治疗可显著改善慢性心力衰竭患者的临床症状, 降低血浆NT-proBNP水平, 增加运动耐量, 值得临床推广应用。

关键词: 辅酶Q10; 芪苈强心胶囊; 慢性心力衰竭; 肝肾功能

中图分类号: R 541

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)06-0662-04

Clinical observation of Qiliqiangxin capsule combined with coenzyme q10 in the treatment of chronic heart failure

WU Biao¹, SU Cheng-biao², LIU Zuo-ling², CHEN Pang-he², HUANG Shi-an³, LI Ming³, XU Jin-rong^{2*}

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Cardiovasology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China; 3. Department of Cardiovasology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of Qiliqiangxin capsule combined with coenzyme Q10 in the treatment of chronic heart failure. **Methods** A total of 136 cases with chronic heart failure were randomly divided into the Control Group, Qiliqiangxin Capsule Group, Coenzyme Q10 Group and Combination Group. All the four groups were given conventional therapy. On this basis, the Qiliqiangxin Capsule Group, Coenzyme Q10 Group and Combination Group were administered with Qiliqiangxin capsule, coenzyme Q10 and combination of Qiliqiangxin capsule and coenzyme Q10, respectively. The patients were observed in terms of the maximum distance of 6-min walk before and after treatment (6MWD), NT-proBNP level, LVED, LVEF and adverse reactions. **Results** The total effective rate of the Control Group, Qiliqiangxin Capsule Group, Coenzyme Q10 Group and Combination Group was 63.63%, 77.42%, 76.47% and 92.11%, respectively. Compared with the Control Group, the Qiliqiangxin Capsule Group, Coenzyme Q10 Group and Combination Group had the therapeutic effect, LVEF and 6MWD significantly increased, and had the LVED and NT-proBNP level significantly decreased ($P<0.05$). Except for LVED, the Combination Group had the clinical efficacy and the improvement of other various indicators significantly superior to the Qiliqiangxin Capsule Group and Coenzyme Q10 Group ($P<0.05$). All the patients had no adverse reactions. **Conclusion** Qiliqiangxin capsule combined with coenzyme Q10 could significantly improve the clinical symptoms of patients with chronic heart failure, decrease plasma NT-proBNP levels and increase the exercise tolerance. It is worthy of clinical promotion.

Key words: coenzyme Q10; Qiliqiangxin capsule; chronic heart failure; liver and kidney function

基金项目: 湛江市财政资金科技专项竞争性分配项目(No.2016A01025)

收稿日期: 2019-07-22; 修订日期: 2019-11-14

作者简介: 吴彪(1972-), 男, 学士, 副主任药师

通信作者: 许锦荣, 男, 学士, 主任医师, E-mail: zjeyxjr@163.com

心力衰竭属中医“喘证”“水肿”“痰饮”“心悸”“胸痹”“怔忡”等范畴。中医认为病机为本虚标实,由于阳气虚衰、水饮内停、瘀血阻络所致。芪苈强心胶囊根据中医基础理论研制,由黄芪、人参、附子、丹参、葶苈子、泽泻、玉竹、桂枝、红花、香加皮、陈皮组成。全方具有益气温阳、利水消肿、活血通络之功,临床广泛用于冠心病或高血压病所致轻中度充血性心力衰竭证属阳气虚乏、络瘀水停者,常与地高辛、美托洛尔及盐酸曲美他嗪等联合使用,取得了良好的临床效果^[1-3]。辅酶Q10被认为是细胞线粒体中的能量转化剂,可促进营养物质在线粒体内转化为能量,具有明显的抗脂质过氧化作用。研究证实,外源性补充辅酶Q10可有效改善心力衰竭患者心肌能量供应不足和氧化过激,激活冬眠或顿抑的心肌细胞等,继而改善患者的心功能^[4]。为了进一步评估芪苈强心胶囊联合辅酶Q10对慢性心力衰竭的疗效,本研究在强心对症治疗的基础上,应用芪苈强心胶囊联合辅酶Q10治疗慢性心力衰竭患者,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

严格按照2005年欧洲心脏病学会修订的心力衰

竭诊断标准,参照美国纽约心脏病协会(NYHA)分级方案,筛选136例慢性心力衰竭(CHF)患者作为研究对象,年龄40~80岁。排除标准:近1个月急性心肌梗死发作、创伤、不稳定型心绞痛、严重慢性阻塞性呼吸道疾病、先天性心脏病、风湿性心脏病、合并严重感染、糖尿病、恶性肿瘤、结缔组织病、甲状腺功能亢进症、心房纤颤、严重肝肾功能障碍等疾病;近期使用影响免疫活性的药物。136例随机分为对照组($n=33$)、胶囊组($n=31$)、辅酶Q10组($n=34$)和联合组($n=38$)。各组的基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组予毛地黄片剂、利尿剂、 β -受体阻滞剂及肾素-血管紧张素-醛固酮等药品进行对症治疗。胶囊组、辅酶Q10组和联合组在对照组的基础上,分别予芪苈强心胶囊、辅酶Q10和辅酶Q10联合芪苈强心胶囊进行治疗。辅酶Q10(天津敬一堂制药有限公司,国药准字H20003069),10 mg/次,3次/d,餐后服用;芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字Z20040141),4粒/次,3次/d,餐后服用。患者治疗2个月后,于次日清晨空腹采集5 mL静脉血注入非抗凝试管中,室温静置30 min后,离心分离的血清于 -80°C 保存,待测。

表1 各组患者基本资料的比较

临床资料	对照组($n=33$)	胶囊组($n=31$)	辅酶Q10组($n=34$)	联合组($n=38$)
男/女	18/15	20/11	21/13	23/15
病程/a	4.62 ± 1.08	4.87 ± 0.91	5.15 ± 1.14	4.96 ± 1.11
年龄/岁	55.12 ± 12.12	54.54 ± 10.12	55.28 ± 12.53	56.01 ± 13.55
体质量/kg	63.62 ± 11.07	62.81 ± 10.12	62.76 ± 14.62	63.21 ± 10.65
收缩压/mmHg	120.41 ± 13.44	120.43 ± 14.14	120.46 ± 14.82	120.63 ± 15.04
舒张压/mmHg	77.45 ± 10.34	77.65 ± 11.69	77.83 ± 11.86	77.36 ± 12.83
心率/(次/min)	77.91 ± 14.02	78.13 ± 13.97	78.43 ± 14.01	78.43 ± 14.01
LVEF/%	31.86 ± 6.38	31.85 ± 6.41	31.86 ± 6.53	31.84 ± 6.85
LVED/mm	66.62 ± 10.05	66.56 ± 10.25	66.58 ± 10.22	66.66 ± 10.79
血钠/(mmol/L)	139.52 ± 3.83	139.53 ± 3.23	139.64 ± 3.54	139.59 ± 3.72
血钾/(mmol/L)	4.32 ± 0.61	4.30 ± 0.60	4.32 ± 0.62	4.31 ± 0.54
肌酐酸/($\mu\text{mol/L}$)	86.42 ± 24.89	88.01 ± 25.23	87.25 ± 23.55	86.68 ± 25.46
eGFR/[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	92.46 ± 24.34	91.56 ± 24.00	92.83 ± 26.22	93.01 ± 24.01
血红蛋白/(g/L)	141.83 ± 21.42	139.96 ± 18.92	140.63 ± 20.58	141.34 ± 19.77
NT-ProBNP/(mg/L)	3.41 ± 0.62	3.46 ± 0.59	3.41 ± 0.47	3.39 ± 0.51
6MWD/m	380.43 ± 72.35	382.87 ± 78.48	373.45 ± 71.49	376.53 ± 73.42

LVEF: 左室射血分数; LVED: 左心室舒张末期内径; eGFR: 肾小球滤过率估计值; NT-proBNP: 血浆脑钠肽前体裂解的N-末端片段; 6MWD: 6分钟步行距离

1.3 观察指标

观察各组的6MWD、血浆NT-proBNP水平、LVED、LVEF和不良反应。

1.4 疗效判断标准

心功能疗效判断标准依据《中药新药临床研究指导原则》中对心力衰竭的临床研究指导原则^[5]。显效：心功能达到1级或改善2级；有效：心功能改善1级，但未达到1级；无效：心功能无变化；恶化：心功能恶化1级或1级以上。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学处理

数据使用GraphPad Prism 7.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示，采用单因素方差分析及 t 检验；有序分类资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果的比较

对照组、胶囊组、辅酶Q10组和联合组治疗的总有效率分别为63.63%、77.42%、76.47%和92.11%。与对照组比较，胶囊组、辅酶Q10组和联合组的治疗效果均明显提高，且联合组提高更显著($P<0.05$)。

表2 各组治疗效果的比较 例(%)

组别	n	显效	有效	无效
对照组	33	16(48.48)	5(15.15)	12(36.36)
胶囊组 ^a	31	17(54.84)	7(22.58)	7(22.58)
辅酶Q10组 ^a	34	18(52.94)	8(23.53)	8(23.53)
联合组 ^{abc}	38	28(73.68)	7(18.42)	3(7.89)

与对照组比较：^a $P<0.05$ ；与胶囊组比较：^b $P<0.05$ ；

与辅酶Q10组比较：^c $P<0.05$

2.2 超声心动图指标、6MWD和血浆NT-proBNP水平的比较

与对照组相比，胶囊组、辅酶Q10组和联合组患者的LVED和NT-proBNP水平均明显降低，而LVEF和6MWD则明显升高；除LVED外，联合组其

他各项指标改善程度均显著优于胶囊组和辅酶Q10组($P<0.05$)。详见表3。

2.3 不良反应

各组患者治疗前后的血常规、尿常规、肝肾功能及电解质等生化指标均无显著变化($P>0.05$)，在治疗过程中也未出现其他不良反应，无退出者。

3 讨论

众多研究表明，中草药具有多成分、多靶点、多途径协同功效的作用特点，在治疗心力衰竭中具有独特的优势，临床上与西药联用表现出良好的疗效^[6-7]。近年来的研究证实，中成药芪苈强心胶囊的主要成分黄芪、附子益气温阳；人参补气通络以扶正治其本；丹参、红花活血化瘀以通脉络之阻治其标；泽泻、葶苈子以利水消肿缓其症；香加皮增其强心利尿之功效。因此，芪苈强心胶囊具有缩小心力衰竭的心脏，增加心脏收缩和舒张幅度，血流量，提高左室射血分数，保护心脏微血管内皮细胞和心肌细胞结构，改善肾脏水液代谢与利尿作用等多种综合作用。先前的荟萃分析表明，与单纯常规治疗相比，芪苈强心胶囊作为常规治疗的辅助治疗，可显著降低主要心血管事件和因心力衰竭而再次住院的概率，改善患者的心功能、NT-proBNP水平、生活质量、左室射血分数及6MWD^[8]。本研究结果显示，辅助芪苈强心胶囊治疗心力衰竭具有良好的临床效果，可显著改善患者心功能，提高左室射血分数及6MWD，降低心力衰竭患者血清NT-proBNP水平。心脏释放的NT-proBNP是一种生物活性的BNP片段，循环中NT-proBNP水平与死亡率、心脏病变程度等呈正相关，故NT-proBNP水平也视为充血性心力衰竭的预后指标之一^[9]。此外，NT-proBNP水平也与患者运动能力有关，且随功能失调的心力衰竭分期升高而增加^[10]。

研究还表明，心力衰竭患者血清的辅酶Q10浓度始终较低，且与心力衰竭严重程度呈负相关^[11]，因此也被认为是评估心力衰竭的预后指标之一。正

表3 各组患者超声心动图指标、6MWD和血浆NT-proBNP水平的比较

组别	n	LVEF/%	LVED/mm	6MWD/m	NT-proBNP/(μg/L)
对照组	33	34.34±6.85	66.86±7.14	394.45±34.56	3.25±0.54
胶囊组	31	39.12±7.12 ^a	60.45±7.21 ^a	422.56±38.96 ^a	2.91±0.49 ^a
辅酶Q10组	34	38.96±6.34 ^a	61.02±10.43 ^a	425.57±31.74 ^a	2.89±0.43 ^a
联合组	38	45.63±7.95 ^{abc}	56.01±6.54 ^a	484.96±50.63 ^{abc}	2.42±0.43 ^{abc}

与对照组比较：^a $P<0.05$ ；与胶囊组比较：^b $P<0.05$ ；与辅酶Q10组比较：^c $P<0.05$

常生理状态下,辅酶Q10通过抑制一氧化氮与过氧化物的反应,可降低整体外周阻力,改善心脏的射血功能,从而增加血管平滑肌松弛,防止心肌缺血的发生^[12]。但是,人体缺乏辅酶Q10会增加心脏壁的压力,导致能量消耗增加而使能量供需失衡,从而增加心力衰竭的发生率^[13]。在先前的研究中,发现辅酶Q10可显著降低心力衰竭患者的死亡率,改善心脏射血分数^[14]。本研究结果显示,在常规治疗的基础上,联合应用辅酶Q10在一定程度上改善心力衰竭患者心功能,降低血浆NT-proBNP的水平,增加6MWD,但是LVED并无显著的影响,这与先前的研究结果相似^[15],共同表明辅酶Q10辅助治疗有助于提高心力衰竭患者的运动能力和改善症状。

更值得注意的是,与单独的芪苈强心胶囊或辅酶Q10治疗患者相比,芪苈强心胶囊联合辅酶Q10治疗的患者运动能力和临床症状明显改善,表明在心力衰竭的标准治疗基础上联用芪苈强心胶囊和辅酶Q10,可进一步降低NT-proBNP的水平,提高心力衰竭的治疗效果并改善患者的预后。这可能与复方中药标本兼治,能够多途径、多环节、多靶点的治疗特点有关,可为心力衰竭的治疗提供新的临床依据。此外,芪苈强心胶囊和辅酶Q10联合辅助治疗未见不良反应,表明该治疗方案还具有安全的优点,值得临床推广与应用。

参考文献:

- [1] 印红梅,程艳春. 美托洛尔联合芪苈强心胶囊对老年慢性心力衰竭患者的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(12): 121-123.
- [2] 杨龙,王霞,彭威. 芪苈强心胶囊对冠心病合并心力衰竭患者心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(15): 1658-1660.
- [3] 白晓军,卓峻青. 芪苈强心胶囊联合盐酸曲美他嗪治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2016, 4(23): 30-31.
- [4] NIKLOWITZ P, SONNENSCHIN A, JANETZKY B, et al. Enrichment of coenzyme Q10 in plasma and blood cells: defense against oxidative damage[J]. Int J Biol Sci, 2007, 3(4): 257-262.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [6] 叶婷,张宇,张梦,等. 中医药治疗慢性心力衰竭药理机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(8): 841-843.
- [7] 程飞,兰军,涂昌,等. 中西药联合治疗慢性心力衰竭的临床分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 32-33.
- [8] SUN J, ZHANG K, XIONG W J, et al. Clinical effects of a standardized Chinese herbal remedy, Qili Qiangxin, as an adjuvant treatment in heart failure: systematic review and meta-analysis[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 201-209.
- [9] TAYLOR C J, ROALF A K, ILES T R, et al. The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis[J]. BMJ Open, 2014, 4(4): e4675.
- [10] EINDHOVEN J A, VANDENBOSCHA E, RUYST P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and its relationship with cardiac function in adults with congenital heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(13): 1203-1212.
- [11] ALEHAGEN U, AASETH J, JOHANSSON P. Reduced cardiovascular mortality 10 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly citizens[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e141641.
- [12] ROSENFELDT F, MARASCO S, LYON W, et al. Coenzyme Q10 therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(1): 25-32.
- [13] VAN DEN HEUVEL A F, VAN VELDHUISEN D J, VAN DER WALL E E, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(1): 19-28.
- [14] SANDER S, COLEMAN C I, PATEL A A, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2006, 12(6): 464-472.
- [15] LEI L, LIU Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 196-203.