

临床与基础  
桥接研究Clinical and Basic  
Bridging Research阿托伐他汀钙联合曲美他嗪治疗慢性心力衰竭  
患者的临床研究Clinical trial of atorvastatin calcium combined with trimetazidine in the treatment  
of patients with chronic heart failure

汪 敏, 章梓强, 钱 钧

(德驭医疗马鞍山总医院 心血管内科, 安徽  
马鞍山 243000)WANG Min, ZHANG Zi-qiang,  
QIAN Jun(Department of Cardiology, Deyu  
Medical Maanshan General Hospital,  
Maanshan 243000, Anhui Province,  
China)

作者简介: 汪敏(1981-), 女, 副主任医师, 主要  
从事心脏起搏器和心力衰竭方向的  
临床诊疗方面的工作

通信作者: 钱钧, 主任医师

MP: 13855501880

E-mail: 331507302@qq.com

**摘要:**目的 观察不同剂量阿托伐他汀钙片联合盐酸曲美他嗪片治疗慢性心力衰竭(CHF)患者的临床疗效及安全性。方法 将CHF患者根据数字随机法分成低剂量组、高剂量组 and 对照组。对照组在常规抗心力衰竭治疗基础上, 予以盐酸曲美他嗪片, 每次20 mg, tid; 低剂量组在对照组治疗的基础上, 予以常规剂量阿托伐他汀钙片, 每次20 mg, qd; 高剂量组在对照组治疗的基础上, 予以强化剂量阿托伐他汀钙片, 每次40 mg, qd, 各组均持续治疗3个月。比较3组患者的临床疗效、心功能指标、三维心肌纤维化参数指标、心肌细胞凋亡相关因子水平及安全性。结果 试验过程中共脱落8例, 最终低剂量组纳入30例, 高剂量组纳入24例, 对照组纳入26例。治疗后, 低剂量组、高剂量组、对照组的总有效率分别为76.67% (23例/30例)、91.67% (22例/24例)和61.54% (16例/26例), 高剂量组和对照组比较, 在统计学上差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 低剂量组、高剂量组、对照组的左心室射血分数分别为 $(52.25 \pm 2.11)\%$ 、 $(55.34 \pm 2.76)\%$ 和 $(48.72 \pm 2.48)\%$ , 左心室舒张末期内径分别为 $(51.33 \pm 3.94)$ 、 $(48.63 \pm 4.79)$ 和 $(55.79 \pm 4.85)$  mm, 左心室收缩末期内径分别为 $(39.77 \pm 3.53)$ 、 $(36.72 \pm 3.29)$ 和 $(42.78 \pm 3.69)$  mm, 肌钙蛋白I分别为 $(1.62 \pm 0.33)$ 、 $(1.36 \pm 0.29)$ 和 $(1.84 \pm 0.36)$  ng · L<sup>-1</sup>, N末端B型脑钠肽前体分别为 $(797.25 \pm 79.32)$ 、 $(749.20 \pm 84.65)$ 和 $(854.15 \pm 90.57)$  pg · mL<sup>-1</sup>, 整体应变分别为 $-29.87 \pm 5.19$ 、 $-32.96 \pm 5.82$ 和 $-26.33 \pm 5.46$ , 细胞膜受体蛋白分别为 $(2.55 \pm 0.46)$ 、 $(2.30 \pm 0.36)$ 和 $(2.84 \pm 0.50)$  μg · L<sup>-1</sup>, 可溶性Fas配体分别为 $(0.23 \pm 0.06)$ 、 $(0.19 \pm 0.04)$ 和 $(0.28 \pm 0.09)$  μg · L<sup>-1</sup>。低剂量组、高剂量组、对照组的上述指标组间两两比较, 在统计学上差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。低剂量组药物不良反应主要有胃肠胀气、便秘, 高剂量组药物不良反应主要有便秘, 对照组药物不良反应主要有恶心。低剂量组、高剂量组和对照组的总药物不良反应发生率分别为6.67%、4.17%和3.85%, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。结论 强化剂量阿托伐他汀钙片联合盐酸曲美他嗪片治疗CHF患者的临床疗效较佳, 明显优于常规剂量阿托伐他汀联合盐酸曲美他嗪疗法, 并且安全性良好。

**关键词:** 阿托伐他汀钙片; 盐酸曲美他嗪片; 慢性心力衰竭; 心肌纤维化; 心肌细胞凋亡

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.002

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)06-0755-06

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy and safety of different doses of atorvastatin calcium tablets combined with trimetazidine hydrochloride tablets in the treatment of patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** CHF patients were randomly assigned to low-dose

group, high - dose group and control group using a digital randomization method. The control group received conventional heart failure treatment in addition to trimetazidine hydrochloride tablets (20 mg per dose, *tid*). The low - dose group received conventional atorvastatin calcium tablets (20 mg per dose, *qd*) on basis of the treatment given to the control group. The high - dose group received higher dose of atorvastatin calcium tablets (40 mg per dose, *qd*) in addition to the treatment for the control group. All treatment continued for 3 months. The clinical efficacy, heart function indicators, three - dimensional myocardial fibrosis parameters, myocardial cell apoptosis - related factors and safety were compared among the three groups. **Results** A total of 8 cases were dropped during the trial, and 30 cases were included in the low - dose group, 24 cases in the high - dose group, and 26 cases in the control group. After treatment, the efficacy rates were 76.67% (23 cases/30 cases) for the low - dose group, 91.67% (22 cases/24 cases) for the high - dose group, and 61.54% (16 cases/26 cases) for the control group. The difference between the high - dose group and the control group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the left ventricular ejection fractions for the low - dose group, high - dose group and control group were  $(52.25 \pm 2.11)\%$ ,  $(55.34 \pm 2.76)\%$  and  $(48.72 \pm 2.48)\%$ , respectively; the left ventricular end - diastolic diameters were  $(51.33 \pm 3.94)$ ,  $(48.63 \pm 4.79)$  and  $(55.79 \pm 4.85)$  mm, respectively; the left ventricular end - systolic diameters were  $(39.77 \pm 3.53)$ ,  $(36.72 \pm 3.29)$  and  $(42.78 \pm 3.69)$  mm, respectively; troponin I levels were  $(1.62 \pm 0.33)$ ,  $(1.36 \pm 0.29)$  and  $(1.84 \pm 0.36)$   $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively; N - terminal pro B - type natriuretic peptide levels were  $(797.25 \pm 79.32)$ ,  $(749.20 \pm 84.65)$  and  $(854.15 \pm 90.57)$   $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , respectively; global strain values were  $-29.87 \pm 5.19$ ,  $-32.96 \pm 5.82$  and  $-26.33 \pm 5.46$ , respectively; cell membrane receptor protein levels were  $(2.55 \pm 0.46)$ ,  $(2.30 \pm 0.36)$  and  $(2.84 \pm 0.50)$   $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively; soluble Fas ligand levels were  $(0.23 \pm 0.06)$ ,  $(0.19 \pm 0.04)$  and  $(0.28 \pm 0.09)$   $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , respectively; the differences among the three groups and between each pair of groups for the above indicators were statistically significant ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ). The main adverse drug reactions in the low - dose group were gastrointestinal bloating and constipation, while the high - dose group primarily experienced constipation. The control group mainly reported nausea. The incidences of adverse drug reactions in the low - dose, high - dose and control groups were 6.67%, 4.17% and 3.85%, respectively, without statistically significant differences (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** The curative effect of intensive dose atorvastatin calcium tablets combined with trimetazidine hydrochloride tablets in the treatment of CHF is better than that of conventional dose atorvastatin combined with trimetazidine hydrochloride tablets, and the safety is good.

**Key words:** atorvastatin calcium tablet; trimetazidine hydrochloride tablet; chronic heart failure; myocardial fibrosis; myocardial cell apoptosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)又被称为心功能不全,是心血管疾病患者病情发展至末期出现的并发症,患者若未得到及时有效的治疗,可危及生命<sup>[1-2]</sup>。相关研究提到,筛选可预测 CHF 不良风险及治疗方向的生理指标有助于完善诊断与治疗方案,从而提高患者的生存率<sup>[3]</sup>。研究发现,他汀类药物在治疗 CHF 患者时具有显著的临床疗效,可以有效缓解动脉血管硬化,具有良好的降压、抗炎及调脂作用<sup>[4]</sup>。阿托伐他汀是临床常用的他汀类降血脂药物,有研究发现其与盐酸曲美他嗪联合应用能够改善 CHF 患者的心功能,并且安全性良好<sup>[5]</sup>。本研究旨在观察不同剂量的阿托伐他汀钙片联合盐酸曲美他嗪片治疗 CHF 患者的临床疗效,及其对三维心肌纤维化指标、凋亡相关指

标的影响,以期临床剂量选择提供参考依据。

## 材料、对象与方法

### 1 研究设计

本研究按前瞻性、随机、开放、对照、单中心临床试验研究方法设计。

### 2 病例选择

2021年8月至2023年10月以本院就诊的 CHF 患者入选为研究对象。本研究经德驭医疗马鞍山总医院伦理委员会批准(伦理批号:20210721)。所有患者均签署知情同意书。

**诊断与入选标准** 符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》<sup>[6]</sup>中关于 CHF 的诊断标准。入院前

30 d 内未接受过他汀类药物或其他调脂药物。

**排除标准** ①伴有恶性肿瘤、感染性疾病及免疫缺陷者;②伴严重肝肾功能障碍者;③近半年内并发急性心肌梗死者;④对本研究所用药物存在禁忌证者;⑤因甲状腺功能亢进等疾病引起的心力衰竭者。

### 3 药品、试剂与仪器

阿托伐他汀钙片,规格:每片 20 mg,批号:8125412、8139798、8145765,批准文号:国药准字 H20051408,辉瑞制药有限公司生产;琥珀酸美托洛尔缓释片,规格:每片 47.5 mg,批号:2107076、2209054、2306203,注册证号:国药准字 HJ20140777,瑞典阿斯利康制药有限公司生产;沙库巴曲缬沙坦钠片,规格:每片 100 mg,批号:SDL877、TWP53、SDR257,注册证号:国药准字 HJ20170363,新加坡 Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private Ltd 公司生产;呋塞米片,规格:每片 20 mg,批号:2109N06、2207N22、2302N13,批准文号:国药准字 H31021074,上海朝晖药业有限公司生产;盐酸曲美他嗪片,规格:每片 20 mg,批号:2022346,批准文号:国药准字 H20213217,辽宁鑫善源药业有限公司。低氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor - 1  $\alpha$ , HIF - 1 $\alpha$ )、过氧化物酶体增殖物激活受体 -  $\alpha$  (peroxisome prolifer - activated receptor  $\alpha$ , PPAR -  $\alpha$ )、腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha$ 1 (AMP - activated protein kinase  $\alpha$  subunit, AMPK $\alpha$ 1)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM - 1)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、半胱氨酸蛋白酶抑制药 C (cysteine protease inhibitor C, Cystatin C) 酶联免疫吸附试验法试剂盒,均由上海江莱生物科技有限公司生产。

IE33 彩色多普勒超声诊断仪,美国飞利浦公司产品;AU2700 全自动生化分析仪,日本奥林巴斯公司产品。

### 4 分组与治疗方法

将 CHF 患者根据随机数表法分成低剂量组、高剂量组和对照组。各组患者均遵医嘱积极控制基础疾病,并予以常规抗心力衰竭治疗,具体包括琥珀酸美托洛尔缓释片,美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association Functional Classification, NYHA) 心功能分级为 II 级的患者起始剂量每次 23.75 mg, *qd*, NYHA III ~ IV 级患者起始剂量每次 11.875 mg, *qd*, 1 ~ 2 周后根据症状调整剂量,最大剂量为 190 mg;沙库巴曲缬沙坦钠片起始剂量 50 mg, *bid*, 根据血压情况调整剂量;呋塞米片每次 20 mg, *qd*。在此基础上,

对照组予以盐酸曲美他嗪片治疗,每次 20 mg, *tid*;低剂量组在对照组治疗的基础上,予以常规剂量阿托伐他汀钙片,每次 20 mg, *qd*;高剂量组在对照组基础上,予以强化剂量阿托伐他汀钙片,每次 40 mg, *qd*。各组患者均持续治疗 3 个月。

### 5 观察指标与疗效判定

**心功能指标** 分别于治疗前后,用三维斑点追踪技术检测 3 组患者的心功能及心肌纤维化相关参数。用彩色多普勒超声诊断仪,取左侧卧位,同步记录心动图,并记录左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左心室 16 节段收缩期三维峰值应变的均值,包括整体应变 (global strain, GS)、整体环向应变 (global circumferential strain, GCS)、径向应变 (global radial strain, GRS)、纵向应变 (global longitudinal strain, GLS)。于治疗前、后,采集各组患者清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup> 离心 10 min,分离血清后置于 -70  $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。用全自动生化分析仪检测肌钙蛋白 I (troponin I, cTn I)、N 末端 B 型脑钠肽前体 (N terminal pro B type natriuretic peptide, NT - proBNP) 水平。

**凋亡相关因子水平** 分别于治疗前后,用乳胶增强免疫比浊法检测 3 组患者的细胞膜受体蛋白 (Fas antigen/APO - 1 antigen, Fas/APO - 1)、可溶性 Fas 配体 (soluble Fas1, sFas1) 水平。

**能量代谢和炎症反应相关因子水平** 分别于治疗前后,用酶联免疫吸附试验法检测 3 组患者的 HIF - 1 $\alpha$ 、PPAR -  $\alpha$ 、AMPK $\alpha$ 1、ICAM - 1、Hcy 和 CystatinC 水平。

**疗效判定** 参考文献[7]方法进行评价,分为显效、有效和无效。显效:症状体征明显得到改善且 NYHA 心功能分级提高超过 2 级;有效:症状体征有所缓解且 NYHA 心功能改善 1 级;无效:症状体征及心功能无改善或持续恶化。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times$  100%。

**安全性评价** 统计各组患者治疗期间发生的药物不良反应。

### 6 统计学处理

用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较行单因素方差分析,两两比较行 LSD - *t* 检验;计数资料以率 (%) 表示,比较行  $\chi^2$  检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 114 例患者,入组 88 例,其中低剂量组 33 例、高剂量组 25 例、对照组 30 例。低剂量组因自行停药、中途退出脱落 3 例,最终有 30 例纳入统计分析;高剂量组因自行停药脱落 1 例,最终有 24 例纳入统计分析;对照组因自行停药、转院脱落 4 例,最终有 26 例纳入统计分析。3 组患者的年龄、病程、NYHA 分级和伴随疾病等一般资料组间比较,在统计学上差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),组间具有可比性,见表 1。

2 各组患者心功能相关指标的比较

治疗前,3 组患者的 LVEF、LVEDD、LVESD、cTnI 和 NT-proBNP 组间两两比较,在统计学上差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗后,3 组患者的 LVEF、LVEDD、LVESD、cTn I 和 NT-proBNP 组间两两比较,均有显著性差异,且高剂量组患者的 LVEF 值最高, LVEDD、LVESD、cTn I、NT-proBNP 值均最低 ( $P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$ ),见表 2。

表 2 各组患者心功能相关指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of cardiac function related indexes in each group of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

| Item                                     | Control ( $n = 26$ )  |                                         | Low - dose ( $n = 30$ ) |                                           | High - dose ( $n = 24$ ) |                                                 |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
|                                          | Before treatment      | After treatment                         | Before treatment        | After treatment                           | Before treatment         | After treatment                                 |
| LVEF (%)                                 | 41.90 $\pm$ 3.19      | 48.72 $\pm$ 2.48 $\Delta\Delta\Delta$   | 42.86 $\pm$ 3.26        | 52.25 $\pm$ 2.11 $\Delta\Delta\Delta^*$   | 42.17 $\pm$ 3.40         | 55.34 $\pm$ 2.76 $\Delta\Delta\Delta^{***\#\#}$ |
| LVEDD (mm)                               | 61.98 $\pm$ 6.12      | 55.79 $\pm$ 4.85 $\Delta\Delta\Delta$   | 62.38 $\pm$ 5.43        | 51.33 $\pm$ 3.94 $\Delta\Delta\Delta^*$   | 63.71 $\pm$ 5.84         | 48.63 $\pm$ 4.79 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$   |
| LVESD (mm)                               | 48.90 $\pm$ 3.44      | 42.78 $\pm$ 3.69 $\Delta\Delta\Delta$   | 48.16 $\pm$ 3.71        | 39.77 $\pm$ 3.53 $\Delta\Delta\Delta^*$   | 47.92 $\pm$ 3.65         | 36.72 $\pm$ 3.29 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$   |
| cTn I (ng $\cdot$ L <sup>-1</sup> )      | 2.42 $\pm$ 0.37       | 1.84 $\pm$ 0.36 $\Delta\Delta\Delta$    | 2.34 $\pm$ 0.38         | 1.62 $\pm$ 0.33 $\Delta\Delta\Delta^*$    | 2.40 $\pm$ 0.35          | 1.36 $\pm$ 0.29 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$    |
| NT-proBNP (pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup> ) | 2 188.03 $\pm$ 243.18 | 854.15 $\pm$ 90.57 $\Delta\Delta\Delta$ | 2 249.18 $\pm$ 263.81   | 797.25 $\pm$ 79.32 $\Delta\Delta\Delta^*$ | 2 318.42 $\pm$ 268.69    | 749.20 $\pm$ 84.65 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$ |

LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVEDD: Left ventricular end diastolic diameter; LVESD: Left ventricular end solic diameter; cTn I: Troponin I; NT-proBNP: N terminal pro B type natriuretic peptide; Compared with before treatment in the same group,  $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ ; Compared with control group at the same time,  $^* P < 0.05$ ,  $^{***} P < 0.001$ ; Compared with low-dose group at the same time,  $^\# P < 0.05$ ,  $^\#\# P < 0.01$ ,  $^\#\#\# P < 0.001$ .

表 3 各组患者三维心肌纤维化参数的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of three-dimensional myocardial fibrosis parameters in each group of patients( $\bar{x} \pm s$ )

| Item | Control ( $n = 26$ ) |                                        | Low - dose ( $n = 30$ ) |                                             | High - dose ( $n = 24$ ) |                                                  |
|------|----------------------|----------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|
|      | Before treatment     | After treatment                        | Before treatment        | After treatment                             | Before treatment         | After treatment                                  |
| GS   | -22.19 $\pm$ 5.48    | -26.33 $\pm$ 5.46 $\Delta\Delta$       | -22.31 $\pm$ 5.72       | -29.87 $\pm$ 5.19 $\Delta\Delta\Delta^*$    | -21.96 $\pm$ 5.39        | -32.96 $\pm$ 5.82 $\Delta\Delta\Delta^{***\#\#}$ |
| GCS  | -13.88 $\pm$ 2.50    | -17.02 $\pm$ 2.18 $\Delta\Delta\Delta$ | -13.52 $\pm$ 2.84       | -18.79 $\pm$ 2.28 $\Delta\Delta\Delta^{**}$ | -14.04 $\pm$ 2.91        | -20.72 $\pm$ 3.46 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$   |
| GRS  | 28.42 $\pm$ 5.87     | 44.19 $\pm$ 3.60 $\Delta\Delta\Delta$  | 28.91 $\pm$ 5.62        | 47.79 $\pm$ 3.72 $\Delta\Delta\Delta^{**}$  | 29.34 $\pm$ 4.79         | 49.78 $\pm$ 3.32 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$    |
| GLS  | -14.99 $\pm$ 1.51    | -16.25 $\pm$ 1.42 $\Delta\Delta$       | -15.63 $\pm$ 1.48       | -17.28 $\pm$ 1.30 $\Delta\Delta\Delta^{**}$ | -15.24 $\pm$ 1.34        | -19.02 $\pm$ 1.47 $\Delta\Delta\Delta^{***\#\#}$ |

GS: Global strain; GCS: Global circumferential strain; GRS: Global radial strain; GLS: Global longitudinal strain; Compared with before treatment in the same group,  $\Delta\Delta P < 0.01$ ,  $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ ; Compared with control group at the same time,  $^{**} P < 0.01$ ,  $^{***} P < 0.001$ ; Compared with low-dose group at the same time,  $^\# P < 0.05$ ,  $^\#\# P < 0.001$ .

3 各组患者三维心肌纤维化参数的比较

治疗前,3 组患者的 GS、GCS、GRS 和 GLS 值组间两两比较,在统计学上差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗后,3 组患者的 GS、GCS、GRS 和 GLS 值组间两两比较,均有显著性差异,且高剂量组患者的 GS、GCS、GLS 值最低,GRS 值最高 ( $P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$ ),见表 3。

表 1 各组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information

| Item                             | Control ( $n = 26$ ) | Low - dose ( $n = 30$ ) | High - dose ( $n = 24$ ) |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| Age (year, $\bar{x} \pm s$ )     | 67.88 $\pm$ 9.59     | 66.36 $\pm$ 8.16        | 65.44 $\pm$ 6.65         |
| Course (month, $\bar{x} \pm s$ ) | 18.45 $\pm$ 8.45     | 16.29 $\pm$ 8.25        | 18.34 $\pm$ 7.12         |
| NYHA grading (II/III/IV)         | 7/11/8               | 9/12/9                  | 6/10/8                   |
| Hypertension ( $n, \%$ )         | 17 (65.38)           | 21 (70.00)              | 15 (62.50)               |
| Diabetes ( $n, \%$ )             | 11 (42.31)           | 12 (40.00)              | 8 (33.33)                |

NYHA: New York Heart Association Functional Classification; Control group: Oral administration of trimetazidine hydrochloride tablets, 20 mg per dose, 3 times per day; Low-dose group: Oral administration of a routine dose of atorvastatin on the basis of the control group, 20 mg per dose, once per day; High-dose group: Oral administration of an intensified dose of atorvastatin on the basis of the control group, 40 mg per dose, once per day.

表4 各组患者心肌细胞能量代谢相关因子的比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of myocardial cell energy metabolism related factors in each group of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

| Item                                                  | Control ( $n=26$ ) |                                       | Low - dose ( $n=30$ ) |                                            | High - dose ( $n=24$ ) |                                               |
|-------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                       | Before treatment   | After treatment                       | Before treatment      | After treatment                            | Before treatment       | After treatment                               |
| HIF - 1 $\alpha$ ( $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$ )  | 57.28 $\pm$ 8.74   | 46.91 $\pm$ 5.62 $\Delta\Delta\Delta$ | 59.34 $\pm$ 8.60      | 42.29 $\pm$ 5.08 $\Delta\Delta\Delta^{**}$ | 60.59 $\pm$ 9.16       | 38.29 $\pm$ 4.36 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$ |
| PPAR - $\alpha$ ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )  | 7.42 $\pm$ 1.37    | 9.74 $\pm$ 1.87 $\Delta\Delta\Delta$  | 7.60 $\pm$ 1.59       | 11.04 $\pm$ 1.39 $\Delta\Delta\Delta^{**}$ | 7.78 $\pm$ 1.28        | 12.25 $\pm$ 2.41 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$ |
| AMPK $\alpha$ 1 ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | 16.32 $\pm$ 3.29   | 20.04 $\pm$ 3.79 $\Delta\Delta\Delta$ | 16.94 $\pm$ 3.85      | 22.59 $\pm$ 3.50 $\Delta\Delta\Delta^{**}$ | 17.31 $\pm$ 3.47       | 25.14 $\pm$ 3.34 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$ |
| ICAM - 1 ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )          | 63.48 $\pm$ 7.80   | 53.29 $\pm$ 5.74 $\Delta\Delta\Delta$ | 64.52 $\pm$ 7.36      | 48.48 $\pm$ 5.29 $\Delta\Delta\Delta^{**}$ | 66.89 $\pm$ 7.57       | 44.65 $\pm$ 5.45 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$ |
| Hcy ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )           | 19.77 $\pm$ 3.64   | 15.23 $\pm$ 2.65 $\Delta\Delta\Delta$ | 20.89 $\pm$ 3.52      | 13.75 $\pm$ 1.87 $\Delta\Delta\Delta^{**}$ | 21.36 $\pm$ 3.40       | 12.09 $\pm$ 2.13 $\Delta\Delta\Delta^{***\#}$ |
| Cystatin C ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )        | 1.76 $\pm$ 0.34    | 0.91 $\pm$ 0.29 $\Delta\Delta\Delta$  | 1.69 $\pm$ 0.30       | 0.87 $\pm$ 0.25 $\Delta\Delta\Delta$       | 1.64 $\pm$ 0.28        | 0.69 $\pm$ 0.26 $\Delta\Delta\Delta^{**\#}$   |

HIF - 1 $\alpha$ : Hypoxia inducible factor - 1 alpha; PPAR -  $\alpha$ : Peroxisome prolifer - activated receptor alpha; AMPK $\alpha$ 1: AMP - activated protein kinase alpha subunit; ICAM - 1: Intercellular adhesion molecule 1; Hcy: Homocysteine; Cystatin C: Cysteine protease inhibitor C; Compared with before treatment in the same group,  $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ ; Compared with control group at the same time,  $^{*}P < 0.05$ ,  $^{**}P < 0.01$ ,  $^{***}P < 0.001$ ; Compared with low - dose group at the same time,  $^{\#}P < 0.05$ ,  $^{\#\#}P < 0.01$ .

#### 4 各组患者心肌细胞凋亡相关因子的比较

治疗前,低剂量组、高剂量组、对照组患者的 Fas/APO - 1 水平分别为(3.81  $\pm$  0.35)、(3.67  $\pm$  0.27)和(3.70  $\pm$  0.29)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , sFasl 水平分别为(0.38  $\pm$  0.11)、(0.41  $\pm$  0.12)和(0.39  $\pm$  0.10)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,组间两两比较在统计学上差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗后,低剂量组、高剂量组、对照组患者的 Fas/APO - 1 水平分别为(2.55  $\pm$  0.46)、(2.30  $\pm$  0.36)和(2.84  $\pm$  0.50)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , sFasl 水平分别为(0.23  $\pm$  0.06)、(0.19  $\pm$  0.04)和(0.28  $\pm$  0.09)  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,组间两两比较 Fas/APO - 1、sFasl 水平均存在显著性差异,且高剂量组患者的 Fas/APO - 1、sFasl 水平最低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。

#### 5 各组患者心肌细胞能量代谢相关因子和炎症因子的比较

治疗前,3组患者的 HIF - 1 $\alpha$ 、PPAR -  $\alpha$ 、AMPK $\alpha$ 1、ICAM - 1、Hcy 和 Cystatin C 水平组间两两比较,均无显著性差异(均  $P > 0.05$ )。治疗后,3组患者的 HIF - 1 $\alpha$ 、PPAR -  $\alpha$ 、AMPK $\alpha$ 1、ICAM - 1、Hcy 和 Cystatin C 水平组间两两比较,均存在显著性差异,且高剂量组患者的 HIF - 1 $\alpha$ 、ICAM - 1、Hcy 和 Cystatin C 水平最低、PPAR -  $\alpha$  及 AMPK $\alpha$ 1 水平最高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ),见表4。

#### 6 各组患者临床疗效的评价

治疗后,高剂量组的总有效率为 91.67% (22 例/26 例) 显著高于对照组的 61.54% (16 例/26 例,  $P < 0.05$ ),见表5。

#### 7 安全性评价

低剂量组患者治疗期间发生胃肠胀气 1 例、便秘 1 例,高剂量组患者发生便秘 1 例,对照组患者恶心 1 例。低剂量组、高剂量组和对照组的总药物不良反

表5 各组患者临床疗效的比较( $n, \%$ )Table 5 Comparison of clinical efficacy of patients in each group ( $n, \%$ )

| Item                 | Control ( $n=26$ ) | Low - dose ( $n=30$ ) | High - dose ( $n=24$ ) |
|----------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| Markedly effective   | 5 (19.23)          | 9 (30.00)             | 11 (45.83)             |
| Effective            | 11 (42.31)         | 14 (46.67)            | 11 (45.83)             |
| Ineffective          | 10 (38.46)         | 7 (23.33)             | 2 (8.33)               |
| Total effective rate | 16 (61.54)         | 23 (76.67)            | 22 (91.67) *           |

Compared with control group,  $^{*}P < 0.05$ .

应发生率分别为 6.67%、4.17% 和 3.85%,组间两两比较,在统计学上差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

## 讨 论

CHF 的发病原因较多,包含高血压、冠心病、心肌梗死、循环负荷过重等,主要表现为心室重构、心肌纤维化。因此,CHF 的治疗应侧重于改善患者的心功能及抑制纤维化进程。盐酸曲美他嗪通过抑制心肌脂肪酸氧化来加速葡萄糖代谢,提高氧的利用率,改善心肌细胞功能,保护心肌代谢能力,降低心血管事件的发生风险<sup>[8]</sup>。柏晓莉等<sup>[9]</sup>研究表明,盐酸曲美他嗪可以促进心肌细胞代谢和血液循环,减轻心肌损伤,改善缺氧症状,从而缓解心肌缺血,但单一用药后部分患者的疗效欠佳,病情易出现反复。阿托伐他汀通过降低交感神经的活性,抑制心室重构及心肌细胞肥大;减少炎症因子水平,抑制心肌毒性,进而延缓心肌纤维化<sup>[10]</sup>。蔡昊等<sup>[11]</sup>研究发现,CHF 患者采用不同剂量的阿托伐他汀联合盐酸曲美他嗪均能够有效保护其心功能、改善心肌炎性损伤,且阿托伐他汀 40 mg 联合曲美他嗪的疗效最佳且安全性良好。cTn I、

NT-proBNP 和 LVEF 是心功能评估的重要指标。GRS、GS、GCS 和 GLS 值能够反映左心室收缩能力。本研究发现,治疗后高剂量组患者 LVEF 和 GRS 值最高,LVEDD、LVESD、cTn I、NT-proBNP、GS、GCS 和 GLS 值最低,且3组患者的总药物不良反应发生率均无显著性差异,表明强化剂量阿托伐他汀( $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ )联合盐酸曲美他嗪治疗的疗效明显优于常规剂量阿托伐他汀联合盐酸曲美他嗪疗法,能够有效改善 CHF 患者的心肌纤维化指标、保护其心功能,并且安全性良好,与上述研究结果一致。

CHF 的发生与心肌细胞凋亡、心肌能量代谢等有关。心肌损伤可引起交感神经兴奋,促使心率加快、心肌耗氧增加,刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统,加重心脏负担,诱导心肌凋亡并引发心肌重构<sup>[12]</sup>。Fas/APO-1 是一种细胞表面受体,与配体 sFasL 结合时可以诱导细胞凋亡。HIF-1 $\alpha$  是缺氧条件下细胞内的关键转录因子。PPAR- $\alpha$  和 AMPK $\alpha$ 1 是与能量代谢和心肌保护相关的因子。本研究发现,治疗后高剂量组患者 HIF-1 $\alpha$  水平最低,PPAR- $\alpha$  和 AMPK $\alpha$ 1 水平最高,表明强化剂量阿托伐他汀联合盐酸曲美他嗪能够有效减少 CHF 患者的心肌细胞凋亡、改善心肌细胞能量代谢,保护心肌功能,提高心脏血液供应。此外,有研究表明,炎症反应会导致心肌的不可逆损伤,影响血管内皮细胞功能,增加外周血管阻力,加重心肌缺血<sup>[13]</sup>。ICAM-1 参与炎症反应和细胞黏附,Hcy 是心血管疾病的风险因子,Cystatin C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制药,是心力衰竭的危险因素。本研究发现,高剂量组患者的 ICAM-1、Hcy 和 Cystatin C 水平最低,表明强化剂量阿托伐他汀联合盐酸曲美他嗪能够有效减少 CHF 患者心肌炎症反应。一方面因为阿托伐他汀可以提高心肌供血能力、抑制心肌纤维化等;另一方面其具有降低胆固醇、改善内皮功能、抗炎等多效性作用<sup>[14]</sup>。大剂量阿托伐他汀的应用可以发挥更强的疗效,药物通过肝代谢后以粪便的形式排出体外,能够减轻药物不良反应程度<sup>[15]</sup>。

本研究提示,强化剂量的阿托伐他汀与曲美他嗪联合治疗 CHF 患者的临床疗效较好,其可以有效抑制心肌纤维化、降低心肌细胞凋亡、改善心肌细胞能量代谢、抑制炎症反应以及保护患者的心功能。

## 参考文献:

- [1] 张秀敬,杨欢欢,谭化,等. 老年慢性心力衰竭患者血清 GDF11 水平与心功能的相关性分析[J]. 河北医药,2020,42(2):272—274,278.
- [2] 刁承林,赵震宇,董振华,等. 真武汤对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 世界中医药,2023,18(10):1362—1365,1373.
- [3] 于桂香,张颖慧,秦双燕,等. 老年慢性心力衰竭患者院内发生急性心力衰竭风险预测模型构建与比较[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2022,14(5):37—41.
- [4] 李海娟. 他汀类药物在慢性心力衰竭的应用效果[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2023,11(8):30—32.
- [5] 李胜军. 阿托伐他汀联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者心功能指标及不良反应的影响[J]. 实用中西医结合临床,2021,21(8):61—62.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志,2019,18(10):936—947.
- [7] MUNYOMBWE T,HÖFER S,FITZSIMONS D,et al. An evaluation of the minnesota living with heart failure questionnaire using rasch analysis[J]. Qual Life Res,2014,23(6):1753—1765.
- [8] 韩卓辰. 重组人脑利钠肽联合盐酸曲美他嗪片治疗扩张型心肌病合并心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(5):808—811.
- [9] 柏晓莉,李慧敏,刘冰,等. 不同剂量辛伐他汀联合曲美他嗪对老年慢性心力衰竭患者心功能、血脂及炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(23):5657—5659.
- [10] 陈军,谭德敏,陈绵军,等. 阿托伐他汀钙片治疗冠心病伴心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(19):2200—2203.
- [11] 蔡昊,刘爱东. 不同剂量阿托伐他汀联合曲美他嗪对慢性心衰患者心功能及 BNP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响[J]. 中国处方药,2021,19(6):1—4.
- [12] 李明健,王晨睿. 阿托伐他汀联合厄贝沙坦治疗慢性心力衰竭的效果及对血清 NF- $\kappa$ B、sST2 水平的影响[J]. 中外医学研究,2021,19(14):14—18.
- [13] 冯昌盛,钱朵,耿媛. 利多卡因调节 HMGB1/TLR4 信号通路对慢性心力衰竭大鼠的心脏保护作用[J]. 广东药科大学学报,2023,39(4):25—30.
- [14] 谭万江,刘书红,高伟,等. 阿托伐他汀钙片对冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(2):103—105,117.
- [15] 孙习明. 不同剂量阿托伐他汀对冠心病合并慢性心力衰竭患者心功能及不良反应发生率的影响[J]. 河南医学研究,2020,29(20):3753—3754.

(收稿日期 2024-10-28)