

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.19.013

地高辛联合左西孟旦治疗扩张型心肌病的疗效及对血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 水平的影响 *

李 平¹ 李相俊^{2△} 成小凤¹ 何永铭¹ 李佑美¹

(1 陆军军医大学附属新桥医院 心血管内科 重庆 400037; 2 解放军第二十二医院 心肺内科 青海 格尔木 816099)

摘要 目的:探讨地高辛联合左西孟旦治疗扩张型心肌病的疗效及对血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、可溶性 ST2 蛋白(sST2)水平的影响。方法:选择 2016 年 2 月至 2018 年 2 月我院接诊的 80 例扩张型心肌病患者作为本研究对象,依照随机数表法分为观察组 44 例和对照组 46 例,对照组在常规治疗基础上给予左西孟旦治疗,观察组在对照组基础上联合地高辛治疗,两组均连续治疗 4 周。比较两组的临床疗效、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)、血清氨基末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、HMGB1、sICAM-1、sST2 水平的变化及不良反应的发生情况。结果:治疗后,观察组临床疗效总有效率为 93.18%(41/44),明显高于对照组(76.09%, $P<0.05$);观察组 LVEF 明显高于对照组, LVEDD、血清 NT-proBNP 水平均明显低于对照组[(46.50±5.21)% vs. (41.20±4.12)%, (54.94±2.29)mm vs. (59.30±2.38)mm, (494.31±75.95)ng/L vs. (589.56±89.40)ng/L]($P<0.05$); 观察组血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 水平均明显低于对照组低 [(8.42±1.23)pg/mL vs. (13.76±1.70)pg/mL, (122.93±11.03)μg/L vs. (141.58±13.04)μg/L, (0.08±0.02)ng/mL vs. (0.15±0.03)ng/mL]($P<0.05$)。治疗期间,两组不良反应发生率分别为 9.09%和 6.52%,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:地高辛联合左西孟旦治疗扩张型心肌病患者的效果显著优于单用左西孟旦治疗,其可更有效降低患者血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 的表达,改善患者心功能,且安全性高。

关键词: 扩张型心肌病;左西孟旦;地高辛;高迁移率族蛋白 B1;溶性细胞间粘附分子-1;可溶性 ST2 蛋白

中图分类号: R542.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)19-3657-04

Curative Efficacy of Digoxin Combined with Levosimendan in the Treatment of Dilated Cardiomyopathy and its Effects on the Serum HMGB1, sICAM-1 and sST2 Levels*

LI Ping¹, LI Xiang-jun^{2△}, CHENG Xiao-feng¹, HE Yong-ming¹, LI You-mei¹

(1 Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing, 400037, China;

2 Cardiopulmonary medicine, the twenty-second Hospital of PLA, Golmud, Qinghai, 816099, China)

ABSTRACT Objective: To study the curative efficacy of digoxin combined with levosimendan in the treatment of dilated cardiomyopathy and its effects on the serum high mobility group protein B1 (HMGB1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble ST2 protein (sST2) levels. **Methods:** 80 patients with dilated cardiomyopathy who were treated from February 2016 to February 2018 in our hospital were selected as research objects, according to the random number table, the patients were divided into 44 cases in the observation group and 46 cases in the control group, the control group was given levosimendan on the basis of routine treatment, while the observation group was given digoxin treatment on the basis of control group, both groups were treated for 4 weeks. The clinical efficacy, the changes of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), N-proBNP, HMGB1, sICAM-1 and sST2 before and after treatment and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate was 93.18% (41/44) in the observation group, which was significantly higher than 76.09% (35/46) in the control group ($P<0.05$); the LVEF of observation group was significantly higher than that of the control group, while the LVEDD and serum N-proBNP level were significantly lower than those of the control group[(46.50±5.21)% vs. (41.20±4.12)%, (54.94±2.29)mm vs. (59.30±2.38)mm, (494.31±75.95)ng/L vs. (589.56±89.40)ng/L]($P<0.05$); the serum HMGB1, sICAM-1 and sST2 of observation group were lower than those of the control group[(8.42±1.23)pg/mL vs. (13.76±1.70)pg/mL, (122.93±11.03)μg/L vs. (141.58±13.04)μg/L, (0.08±0.02)ng/mL vs. (0.15±0.03)ng/mL]($P<0.05$); during treatment, the incidence of adverse reactions was 9.09% (4/44) and 6.52% (3/46) respectively, and there was no significant difference between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** Digoxin combined with levosimendan is more effective than levosimendan alone in the treatment of dilated cardiomyopathy, which can effectively reduce the serum HMGB1, sICAM-1 and sST2 levels, and significantly improve the cardiac function with high safety.

* 基金项目:全军医学科技青年培育基金项目(15QN095)

作者简介:李平(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:心血管内科,电话:15111834410, E-mail: tuanyuan106@sina.com

△ 通讯作者:李相俊,男,主治医师,研究方向:心肺内科, E-mail: lxiangjun@aliyun.com

(收稿日期:2018-12-22 接受日期:2019-01-17)

Key words: Dilated cardiomyopathy; Levosimendan; Digoxin; High mobility group protein B1; Soluble intercellular adhesion molecule -1; Soluble ST2 protein

Chinese Library Classification(CLC): R542.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)19-3657-04

前言

扩张型心肌病是一种临床上较为常见的疾病,是以左心室、双心室合并收缩功能损伤为特点的疾病,主要临床症状表现为充血性心力衰竭,并可呈进行性加重表现,患者在出现明显症状后,5年的生存率在40%左右,10年的生存率仅有20%左右^[1]。目前多数研究认为该病的发病机制和炎症因子、心肌纤维化等因素存在着密切关系,例如血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、可溶性ST2蛋白(sST2)等均在扩张型心肌病的发生、发展中起着重要作用^[2,3]。临床上该病多以血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、洋地黄制剂等综合治疗为主,但均具有一定缺陷。

左西孟旦作为新型正性肌力类药物,多用于传统治疗疗效不佳且需要增加收缩力的心力衰竭的短期治疗中,对心功能改善效果明显^[4]。地高辛片属中效强心苷类药,可增加心肌收缩率、减缓心率和房室结传导速度,近年来在慢性心力衰竭的治疗中也取得一定成效^[5]。但目前两药联合的报道鲜有。因此,本研究主要探讨了地高辛联合左西孟旦用于扩张型心肌病患者

的疗效,并分析其对患者血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 水平的影响,以明确其具体的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2016年2月至2018年2月接诊的80例扩张型心肌病患者作为本研究对象,纳入标准:①符合扩张型心肌病诊断标准^[6],经超声心动图显示心室壁变薄、运动弥散性减弱,左室射血分数(LVEF) $\leq 50\%$,左室舒张末内径(LVEDD) ≥ 60 mm;② NYHA 心功能分级 III~IV 级;③ 签署研究知情同意书。排除标准:①由于心脏瓣膜病、先天性心脏病、心包疾病、高血压、冠心病等所致的扩张型心肌病;②合并自身免疫性疾病、慢性严重疾病、恶性肿瘤、肝肾及甲状腺功能异常;③近期服用过糖皮质激素、抗炎药物;④既往实施过冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架移植术、起搏器植入术等;⑤严重电解质紊乱;⑥对研究药物过敏。依照随机数表法分为观察组44例和对照组46例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

Table 1 Comparison of the general data between two groups($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

Groups	n	Sex (Male/Female)	Age(years)	BMI(kg/m ²)	Cardiac function classification		Smoke
					III	IV	
Observation group	44	25/19	61.82 $\pm$ 8.40	23.84 $\pm$ 2.04	27(61.36)	17(38.64)	23(52.27)
Control group	46	27/19	62.15 $\pm$ 8.25	23.95 $\pm$ 2.01	26(56.52)	20(43.48)	25(54.35)
χ^2/t		0.033	0.188	0.230	0.218		0.039
P		0.857	0.851	0.818	0.641		0.844

1.2 治疗方法

两组均给予洋地黄制剂强心、利尿剂、硝酸酯类药物扩血管等常规处理,对照组在此基础上给予左西孟旦(规格5 mL:12.5 mg,厂家:齐鲁制药有限公司,国药准字H20100043)缓慢泵入,初始剂量12 μ g/kg,维持10 min后以0.1 μ g/kg/min的速度持续滴注,若患者可耐受,2 h后可增加剂量为0.2 μ g/kg/min,持续滴注24 h,1周/次;观察组在对照组基础上,给予地高辛片(规格0.25 mg,厂家:上海信谊药厂有限公司,国药准字H31020678)口服,0.125 mg/次,1次/d。均连续治疗4周。

1.3 观察指标

于治疗前后,使用超声心动图检测LVEF、LVEDD的变化,并采集患者5 mL空腹静脉血,离心速度3500 r/min,时间15 min,收集血清液置于冷冻箱内储存以备检测,血清氨基末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)的检测使用电化学发光法,试剂盒购于南京基蛋生物科技有限公司;血清HMGB1、sICAM-1、sST2的水平均使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试

剂盒均购于武汉中美科技有限公司;并记录治疗期间不良反应的发生情况。

1.4 疗效评价标准

参照文献^[7]评价,显效:临床症状、体征基本消失,心功能提高 ≥ 2 级;有效:临床症状、体征得到部分缓解,心功能提高 ≥ 1 级;无效:未至上述标准,或变严重。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

数据以SPSS18.0软件包处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本t检验,组内比较使用配对样本t检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,观察组临床疗效总有效率为93.18%,明显高于对照组(76.09%, $P<0.05$),见表2。

表 2 两组临床疗效比较[例(%)]

Table 2 Comparison of the clinical efficacy between two groups[n(%)]

Groups	n	Excellence	Valid	Invalid	Total effective rate
Observation group	44	23(52.27)	18(40.91)	3(6.82)	41(93.18)
Control group	46	18(39.13)	17(39.13)	11(23.91)	35(76.09)
χ^2/t					5.003
P					0.025

2.2 两组治疗前后心功能指标的比较

治疗前, 两组 LVEF、LVEDD、NT-proBNP 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 两组 LVEF 较治疗前均显著升高,

LVEDD、NT-proBNP 均显著降低($P<0.05$), 且观察组 LVEF 明显高于对照组, LVEDD、NT-proBNP 明显低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后心功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of the cardiac function indexes between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	LVEF(%)	LVEDD(mm)	NT-proBNP(ng/L)
Observation group	44	Before treatment	34.84 $\pm$ 3.10	64.45 $\pm$ 2.83	1092.34 $\pm$ 213.34
		After treatment	46.50 $\pm$ 5.21**	54.94 $\pm$ 2.29**	494.31 $\pm$ 75.95**
Control group	46	Before treatment	35.03 $\pm$ 3.03	64.71 $\pm$ 2.70	1089.34 $\pm$ 218.23
		After treatment	41.20 $\pm$ 4.12*	59.30 $\pm$ 2.38*	589.56 $\pm$ 89.40*

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$; Compared with the control group, # $P<0.05$.

2.3 两组治疗前后血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 水平的比较

治疗后, 两组血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 均明显低于治

疗前($P<0.05$), 且观察组血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 明显低于对照组($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 水平的比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of the serum HMGB1, sICAM-1 and sST2 levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	HMGB1(pg/mL)	sICAM-1(μ g/L)	sST2(ng/mL)
Observation group	44	Before treatment	21.83 $\pm$ 2.70	174.21 $\pm$ 16.84	0.23 $\pm$ 0.04
		After treatment	8.42 $\pm$ 1.23**	122.93 $\pm$ 11.03**	0.08 $\pm$ 0.02**
Control group	46	Before treatment	22.11 $\pm$ 2.55	172.94 $\pm$ 17.60	0.24 $\pm$ 0.04
		After treatment	13.76 $\pm$ 1.70*	141.58 $\pm$ 13.04*	0.15 $\pm$ 0.03*

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$; Compared with control group, # $P<0.05$.

2.4 两组治疗期间不良反应发生情况的比较

治疗期间, 观察组出现 2 例室性早搏、2 例头晕, 对照组出现 2 例头晕、1 例心悸, 均无严重电解质紊乱、心律失常、肝肾功能衰竭等不良反应发生, 两组不良反应发生率分别为 9.09%(4/44)和 6.52%(3/46), 差异无统计学意义($P=0.670$)。

3 讨论

扩张型心肌病是心力衰竭的常见病因, 患者可出现心腔扩大, 并合并心肌收缩力减退, 易进展成为失代偿性心力衰竭, 严重影响着患者的生活质量及生命健康^[89]。血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、洋地黄制剂、醛固酮拮抗剂、利尿剂等均是该病的常用治疗药物, 但一些药物无法有效抑制神经内分泌的过度激活, 而扩张血管药物又容易增加低血压、反射性心动过速的发生率^[10,11]。此外, 在部分扩张型心肌病患者中, 心肌肌钙蛋白对 Ca^{2+} 的敏感性较低, 通过增加 Ca^{2+} 浓度难以有效增加心肌收缩力, 对心力衰竭症状的改善效果欠佳^[12,13]。

左西孟旦属新型正性肌力药, 其不仅可和肌钙蛋白相互结

合, 令心肌钙键稳定, 增加心肌细胞对 Ca^{2+} 的敏感性, 还具有血管扩张作用, 可降低心脏负荷, 继而达到改善心功能的目的^[14,15]。地高辛主要是由毛地黄属植物中分离提取, 药理学研究显示其对心脏传导具有抑制作用, 可增加心肌收缩力、减慢心率, 且用药后在体内蓄积浓度低, 对高血压、先心病、心脏瓣膜病所致的充血性心力衰竭、心房颤动、室性心动过度等疾病均具有良好的治疗效果^[16,17]。

本研究结果显示联合用药的患者 LVEF、LVEDD、NT-proBNP 的改善更明显, 且临床疗效也更高, 提示联合用药更有助于改善患者心功能, 分析原因可能是由于地高辛对心肌膜细胞上的 $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ 酶具有抑制作用, 可增加细胞内 Ca^{2+} 表达, 而左西孟旦可增加心肌细胞对 Ca^{2+} 的敏感性, 稳定心肌收缩收缩力、扩张血管、降低血管外周阻力, 两药联合发挥相互协同机制, 进一步改善心功能。陈文生等^[18]报道也得出相似结论。且治疗期间, 联合用药的患者并未增加药物不良反应, 提示该方式用于扩张型心肌病患者安全性高。

HMGB1 是高迁移率族蛋白中唯一可在细胞外释放的成

员,其可通过炎症细胞的主动分泌及坏死细胞的被动释放,转移到细胞外,当其一旦释放到细胞外之后,可产生炎症刺激,增加肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6等炎症因子的表达,损伤组织器官^[19,20]。吴辉等^[21]报道也发现 HMGB1 的高表达可介导心肌缺血再灌注损伤,参与着扩张型心肌病的疾病进展。sICAM-1 的升高和斑块破裂、血管内皮障碍之间具有密切联系,且有研究显示 sICAM-1 表达的增加可同时对心肌细胞造成损伤,致使心功能降低^[22]。周艳丽等^[23]研究证实扩张型心肌病患者血清 sICAM-1 水平明显高于健康人群,且和心功能分级之间呈正相关。sST2 是一种新型的心脏标记物,和心肌成纤维细胞激活、心肌纤维化之间关系密切,其可通过调节 I 型胶原的降解,参与着心肌纤维化、心室重构等病理过程^[24,25]。本研究结果显示联合用药的患者血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 的降低程度明显优于单独使用左西孟旦的患者,通过分析是由于地高辛对心肌收缩力具有抑制作用,可改善血管内皮功能,缓解炎症反应,而左西孟旦可抑制一氧化氮的合成,具有抗氧化、抗炎等效果,两药联合可共同缓解炎症反应对心肌的损伤,进一步降低 HMGB1、sICAM-1、sST2 的表达。

综上所述,地高辛联合左西孟旦治疗扩张型心肌病患者的效果显著优于单用左西孟旦治疗,其可更有效降低患者血清 HMGB1、sICAM-1、sST2 的表达,改善患者心功能,且安全性高。

参考文献(References)

- [1] 王世鹏,徐俊波,胡咏梅,等. 扩张型心肌病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(02): 229-232
- [2] 李志芳,段成城,董丽妍. 扩张型心肌病外周血炎症因子水平及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(01): 88-90
- [3] Begay RL, Graw SL, Sinagra G, et al. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2018, 4(4): 504-514
- [4] Kundra TS, Nagaraja PS, Bharathi KS, et al. Inhaled levosimendan versus intravenous levosimendan in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement [J]. Ann Card Anaesth, 2018, 21(3): 328-332
- [5] Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Reply: Digoxin Use in Atrial Fibrillation: Minimizing and Refining its Use When Still Needed [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(1): 125-126
- [6] 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, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 心肌病诊断与治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1): 5-16
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 164-166
- [8] Xing YL, Sun Y, Ma Q, et al. Rare combination of dilated cardiomyopathy and ankylosing spondylitis in a family [J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(8): 554-556
- [9] Kumar M, Sharma Y, Bahl A. Evaluation of Endothelial Dysfunction in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Patients[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(3): 26-28
- [10] Bradham WS, Bell SP, Huang S, et al. Timing of Left Ventricular Remodeling in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy [J]. Am J Med Sci, 2018, 356(3): 262-267
- [11] Fukuoka S, Dohi K, Ichikawa Y, et al. Narrowing of the QRS complex, elimination of late gadolinium enhancement and remarkable reverse remodeling achieved by optimal medical treatment in non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. J Cardiol Cases, 2017, 17(2): 59-62
- [12] Ribeiro J, Rebelo O, Fernández-Marmiesse A, et al. Novel mosaic mutation in the dystrophin gene causing distal asymmetric muscle weakness of the upper limbs and dilated cardiomyopathy [J]. Acta Myol, 2018, 37(2): 117-120
- [13] 郭俊, 沈下贤, 王忠凯, 等. 扩张型心肌病的治疗进展[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(02): 93-95
- [14] Szudi L, Székely L, Sági E, et al. Perioperative use of levosimendan in cardiac surgery. Hungarian recommendation [J]. Orv Hetil, 2018, 159(22): 870-877
- [15] Tawfik MK, El-Kherbetawy MK, Makary S. Cardioprotective and Anti-Aggregatory Effects of Levosimendan on Isoproterenol-Induced Myocardial Injury in High-Fat-Fed Rats Involves Modulation of PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway and Inhibition of Apoptosis: Comparison to Cilostazol [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2018, 23(5): 456-471
- [16] 王彬浩, 夏云龙. 地高辛在心房颤动患者中应用的再评价[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(02): 195-197
- [17] Shin JH, Kang KW, Kim JG, et al. Concurrent renal dysfunction with ischemic heart disease is an important determinant for cardiac and cerebrovascular mortality in patients on chronic digoxin therapy for atrial fibrillation[J]. Kidney Res Clin Pract, 2018, 37(2): 130-137
- [18] 陈文生, 李广平, 杨立明, 等. 左西孟旦联合地高辛在扩张型心肌病心衰患者中的临床研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(03): 1695-1699
- [19] Jiang W, Jiang P, Yang R, et al. Functional role of SIRT1-induced HMGB1 expression and acetylation in migration, invasion and angiogenesis of ovarian cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(14): 4431-4439
- [20] 高翔宇, 陈晖, 王萍, 等. 高迁移率族蛋白 1 在心血管疾病中的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(04): 339-342
- [21] 吴辉, 杨俊, 丁家望, 等. 扩张型心肌病患者血清中高迁移率族蛋白 B1、白介素-6 及肿瘤坏死因子- α 的表达[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(02): 88-90
- [22] Ko BJ, Park KH, Shin S, et al. Diet quality and diet patterns in relation to circulating cardiometabolic biomarkers[J]. Clin Nutr, 2016, 35(2): 484-490
- [23] 周艳丽, 李新立, 卢新政, 等. 扩张型心肌病患者血清可溶性细胞间黏附分子与血管功能和心功能的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24(01): 14-17
- [24] Chen B, Geng J, Gao SX, et al. Eplerenone Modulates Interleukin-33/sST2 Signaling and IL-1 β in Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction [J]. J Interferon Cytokine Res, 2018, 38(3): 137-144
- [25] Wojtczak-Soska K, Sakowicz A, Pietrucha T, et al. Soluble ST2 protein and hospitalizations due to worsening chronic heart failure during a one-year follow-up in a population with reduced ejection fraction[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(6): 931-938