

· 临床研究 ·

振源胶囊联合小剂量劳拉西泮治疗老年慢性心力衰竭伴焦虑症状的临床观察

陈晓丽¹, 罗 智^{1*}, 魏立和²

(北京老年医院: ¹心内科, ²精神卫生科, 北京 100095)

【摘要】目的 探讨振源胶囊联合劳拉西泮治疗老年慢性心力衰竭(CHF)伴发焦虑症状患者的有效性和安全性。**方法** 选择2013年1月至2015年2月在北京老年医院门诊及住院收治的315例 ≥ 60 岁的CHF患者,应用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评价,从中筛选出并发焦虑症状的患者81例,随机分成对照组40例和治疗组41例。两组均按心力衰竭指南给予正规药物治疗、心理干预、康复训练,对照组口服劳拉西泮抗焦虑治疗,治疗组口服劳拉西泮+振源胶囊,观察时间为4周。比较两组治疗前后的心功能分级、HAMA评分、焦虑自评量表(SAS)评分,左室射血分数(LVEF)、血浆氨基端B型利钠肽原(NT-proBNP)的变化。**结果** 治疗组患者心功能分级、HAMA评分、SAS评分的改善均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者LVEF、NT-proBNP均较治疗前好转,治疗组好转更明显,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 振源胶囊联合劳拉西泮能显著提高CHF伴发焦虑症状患者的临床疗效,不良反应少,依从性好,优于单用劳拉西泮治疗。

【关键词】 振源胶囊; 劳拉西泮; 焦虑; 心力衰竭

【中图分类号】 R592; R541.61

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.137

Clinical efficiency of Zhenyuan capsule combined with small-dose lorazepam in treatment of elderly chronic heart failure patients with anxiety symptoms

CHEN Xiao-Li¹, LUO Zhi^{1*}, WEI Li-He²

(¹Department of Cardiology, ²Department of Mental Health, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】 Objective To determine the efficiency and safety of combined treatment of Zhenyuan capsule with lorazepam for anxiety symptoms in the elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** Hamilton Anxiety Scale (HAMA) was employed to assess 315 CHF patients (≥ 60 years old) admitted in our department from January 2013 to February 2015. Eighty-one of them with anxiety symptoms were screened out and then randomly divided into 2 groups, lorazepam alone group (control group, $n = 40$) and Zhenyuan capsule combined with lorazepam group (treatment group, $n = 41$). Besides these, conventional drug treatment, psychological intervention and rehabilitation training were given to both groups. In 4 weeks later, they were compared by scores of heart functions, HAMA scores, Self-rating Anxiety Scale (SAS) score, left ventricular ejection fraction (LVEF), and serum level of N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). **Results** The treatment group had better heart function, HAMA score and SAS score than the control group ($P < 0.05$). LVEF and NT-proBNP level were both improved in the 2 groups, with more obviously in treatment group, but there was no significant difference between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Zhenyuan capsule combined with lorazepam improves the curative effect on anxiety symptoms in elderly CHF patients, and has less adverse reaction, good compliance and better efficiency than lorazepam alone.

【Key words】 Zhenyuan capsule; lorazepam; anxiety; heart failure

This work was supported by the Academic Innovation Project of Beijing Municipal Administration of Traditional Chinese Medicine (JJ2014-19).

Corresponding author: LUO Zhi, E-mail: 13501228471@139.com

收稿日期: 2015-05-07; 修回日期: 2015-06-04

基金项目: 北京市中医管理局基金学术创新项目(JJ2014-19)

通信作者: 罗 智, E-mail: 13501228471@139.com

焦虑作为一种精神状态,伴发于多种疾病,尤其在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者更为常见。有研究发现,CHF患者中伴发焦虑、抑郁等情绪障碍的比率高达24%~40%^[1]。我国已经步入老龄化社会,老年CHF患者伴发焦虑的发病率在逐年升高。心脏疾病和心理障碍这两种疾病互为因果,互相影响,导致疾病恶化,二者共病率高,已成为最严重的健康问题之一^[2]。对老年CHF伴焦虑症状的患者在进行正规内科西药治疗的基础上给予西药抗焦虑并联合中药补气、安神治疗,观察疗效及不良反应。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

由心内科有经验的临床医师根据病史、症状、体征、心电图、胸部X片和超声心动图、心脏标志物等检查结果,选择2013年1月至2015年2月在北京老年医院门诊及住院收治的≥60岁确诊为CHF的患者315例,按照美国纽约心脏联合会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级,分为心功能Ⅱ~Ⅳ级,经有经验的精神科医师筛查,采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA),选择评分>14分的评定为伴有焦虑症状患者^[3],符合老年CHF同时伴有焦虑症状的患者共81例入选。将其随机分为两组,对照组40例(男18例,女22例),年龄(74.4±5.6)岁,其中冠心病10例,高血压20例,心脏瓣膜病9例,心肌病1例,心功能Ⅱ级(grade Ⅱ)12例,心功能Ⅲ级(grade Ⅲ)21例,心功能Ⅳ级(grade Ⅳ)7例;治疗组41例(男22例,女19例),年龄(73.8±5.7)岁,冠心病11例,高血压25例,心脏瓣膜病4例,心肌病1例,心功能Ⅱ级9例,心功能Ⅲ级27例,心功能Ⅳ级5例。入选患者均具备一定的阅读理解能力,除外严重低氧血症、脑缺氧、急性心肌梗死、严重的其他器官并发症,包括严重肝肾功能衰竭、呼吸衰竭、重症感染者,排除合并抑郁症或精神分裂症等严重的精神障碍者、有自杀倾向、有意识障碍或其他原因不能完成焦虑量表调查者,对两药物过敏者均不符合入选标准。两组患者年龄、性别、病程、血脂、肝肾功能、基础疾病所占比例,心功能分级,入组时HAMA评分、焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)评分等一般资料方面相比,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$;表1)。

表1 对照组与治疗组患者临床一般资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the control group and the treatment group

Item	Control group (n = 40)	Treatment group (n = 41)
Male[n(%)]	18 (45.0)	22 (53.7)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	74.4 ± 5.6	73.8 ± 5.7
Course(months, $\bar{x} \pm s$)	12.9 ± 5.5	13.8 ± 6.5
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.6 ± 1.4	4.4 ± 1.2
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.8 ± 1.3	2.7 ± 1.6
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.8 ± 1.3	2.9 ± 1.4
Cr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	78.1 ± 23.1	83.8 ± 28.8
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.9 ± 4.8	9.9 ± 4.2
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	27.3 ± 13.8	23.2 ± 11.4
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	24.9 ± 13.3	28.7 ± 19.2
TBIL(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.1 ± 7.3	16.2 ± 9.4
CHD[n(%)]	10 (25.0)	11 (26.8)
Hypertension[n(%)]	20 (50.0)	25 (61.0)
Valvulopathy[n(%)]	9 (22.5)	4 (9.8)
Myocardiosis[n(%)]	1 (2.5)	1 (2.4)
Grade Ⅱ[n(%)]	12 (30.0)	9 (21.9)
Grade Ⅲ[n(%)]	21 (52.5)	27 (65.9)
Grade Ⅳ[n(%)]	7 (17.5)	5 (12.2)

TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; Cr: creatinine; BUN: blood urea nitrogen; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; TBIL: total bilirubin; CHD: coronary heart disease

1.2 方法

1.2.1 一般治疗 两组患者均进行一般治疗,包括卧床休息,限制水分和钠盐的过度摄入。CHF的常规药物治疗(利尿剂、β-受体阻滞剂、肾素-血管紧张素系统阻断剂、醛固酮受体拮抗剂、必要的强心药及血管活性药物等)及心理干预、康复训练治疗等基本治疗,同时针对原发病给予降压、控制血糖、调脂、抗感染等合理治疗。

1.2.2 对照组的区别 对照组单用劳拉西泮(lorazepam), 0.5mg/次, 2次/d, 治疗组加服振源胶囊(Zhenyuan capsule, 吉林省集安益盛药业股份有限公司, 批准号: 国药准字Z22026091), 0.5g/次, 3次/d, 治疗中不合用其他抗精神病药、抗抑郁药或苯二氮䓬类镇静药物。观察时间为4周。治疗前及治疗4周后HAMA、SAS各评1次。减分率=(基线总分-治疗后总分)/基线总分×100%, 减分率≥75%为痊愈, 50%~74%为显著进步, 25%~49%为进步, <25%为无效。总有效=痊愈+显著进步+进步^[4]。

1.2.3 NYHA心功能分级 疗效标准参照《心脏病学》关于CHF治疗的疗效判定标准。显效: 症状、体征能完全缓解, 心功能改善2级以上; 有效: 症状、体征部分缓解, 心功能改善1级以上; 无效: 心功能改善不足1级, 症状、体征无改善, 甚至加重者^[5]。总有效率(%)=(显效例数+

有效例数)/总例数。

1.2.4 盲法检测 所有患者在入选时及治疗4周后进行超声心动图检查,使用荷兰Philips iu-22超声诊断仪,通过M型法测量左心室舒张及收缩末期内径,计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),操作人员固定,由超声科同一医师“盲法”检测。

1.2.5 血浆氨基端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)的检测方法 所有患者早晨空腹采集静脉血2ml,分离血浆。NT-proBNP测试采用广州万孚生物有限公司Finecare检测仪,免疫荧光层析法定量检测。治疗中使用副反应量表(治疗应急症状量表, Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定不良反应^[6]。

1.3 安全性指标

一般常规检查,血、尿、便常规检查;肝肾功能、电解质检查。两组治疗前后均详细记录患者临床症状、体征、心电图等。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组计量资料进行t检验;计数资料进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组焦虑评分

两组治疗后HAMA、SAS评分较治疗前均明显减低,分别行配对t检验,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。两组治疗前HAMA及SAS评分比较无明显差异(P 值分别为0.112和0.332),治疗后HAMA及SAS评分,治疗组评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$;表2)。

表2 两组疗效比较
Table 2 Comparison of curative effect between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group (n = 40)	Treatment group (n = 41)
HAMA score		
Post-treatment	23.8 ± 4.8	25.7 ± 6.2
Post-treatment	13.8 ± 5.8**	11.0 ± 3.4***
SAS score		
Post-treatment	61.5 ± 9.4	59.6 ± 7.7
Post-treatment	45.6 ± 7.2**	41.6 ± 4.4***

HAMA: Hamilton Anxiety Scale; SAS: Self-rating Anxiety Scale. Compared with pre-treatment, ** $P < 0.01$; compared with control group, *** $P < 0.01$

2.2 两组临床疗效的比较

根据HAMA评分,对照组痊愈7例,显著进步6例,进步13例,无效14例,有效率65%。治疗组痊愈11例,显著进步13例,进步11例,无效6例,有效率85.4%。治疗组有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.516$, $P < 0.05$)。

根据SAS评分,对照组痊愈6例,显著进步8例,进步11例,无效15例,有效率62.5%。治疗组痊愈14例,显著进步12例,进步9例,无效6例,有效率85.4%。治疗组有效率显著高于对照组,两组相比差异有统计学意义($\chi^2 = 5.512$, $P < 0.05$)。

2.3 治疗4周后两组心功能分级疗效比较

对照组显效12例,有效12例,无效16例,总有效率60.0%。治疗组显效12例,有效22例,无效7例,总有效率82.9%。治疗组心功能分级疗效改善优于对照组($\chi^2 = 5.234$, $P < 0.05$)。

2.4 治疗前后LVEF比较

两组患者治疗后LVEF较治疗前均有所提高($P < 0.05$),4周后治疗组LVEF较对照组升高明显,但差异无统计学意义($t = 1.420$, $P = 0.159$),治疗前后NT-proBNP比较,两组均有下降($P < 0.05$),治疗后治疗组比对照组下降明显,但差异无统计学意义($t = 1.224$, $P = 0.225$;表3)。

表3 治疗前后LVEF比较
Table 3 LVEF before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group (n = 40)	Treatment group (n = 41)
LVEF(%)		
Pre-treatment	51.6 ± 8.2	49.4 ± 6.3
Post-treatment	54.4 ± 7.1*	56.9 ± 9.1*
NT-proBNP(ng/L)		
Pre-treatment	3580.1 ± 1921.0	3725.4 ± 2099.6
Post-treatment	2299.7 ± 1281.4*	1971.4 ± 1128.2*

LVEF: left ventricular ejection fraction; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Compared with pre-treatment, * $P < 0.05$

2.5 不良反应评价

TESS评分对照组为(4.82 ± 1.9)分,治疗组为(5.17 ± 1.4)分,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组出现的不良反应多为轻度疲劳、嗜睡、眩晕等一过性反应,其中3例出现日间困倦,停用日间劳拉西泮,给予睡前口服0.5mg/次后症状缓解,两组均无脱落病历,治疗前后两组血常规、肝肾功能均无异常改变。

3 讨论

心力衰竭是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征,心衰为各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率高,是当今最重要的心血管病之一^[7]。CHF不仅严重威胁患者的机体健康,还经常给患者带来严重的精神心理障碍如抑郁及焦虑等,其原因主要与病程长、预后差、患者心理负担重和生活质量下降有关^[8,9]。这些焦虑、恐惧、抑郁等负面情绪,使交感神经系统活动亢进,血中儿茶酚胺浓度升高,会导致心功能进一步恶化,形成恶性循环^[10]。焦虑通过增加交感神经系统的兴奋性,增加血液中肾上腺素、去甲肾上腺素的浓度,增加血管紧张素Ⅱ、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 的水平,损害心脏功能,降低心衰患者的生存质量,从而影响预后,增加死亡率^[2]。随着医学模式的转变,人们越来越重视社会-心理-生物医学模式,尤其在心血管领域,焦虑症状是心血管不良事件的独立危险因素之一^[11,12]。伴有焦虑症状的CHF患者,其主要心血管事件的发生率,死亡率及再住院率均显著高于不伴有焦虑症状的患者^[13,14],因此对此类患者进行适当的心理评估,并对存在焦虑等精神症状的患者给予进一步的心理干预,均具有重要意义。

劳拉西泮作为常用的苯二氮䓬类抗焦虑药物,适用于伴焦虑症状的器质性疾病患者,临床观察其有效性、安全性和耐受性好。振源胶囊主要成分为人参果总皂苷,有增强免疫功能、调节内分泌和自主神经功能、增强心肌收缩力、有效改善心功能的作用,同时有宁心安神、补益心气等功效。本文研究对象均为 ≥ 60 岁的老年患者,通过应用小剂量劳拉西泮联合中药振源胶囊治疗CHF伴焦虑症状,与单用小剂量劳拉西泮对照组比较,治疗组HAMA评分、SAS评分及NYHA心功能分级的改善明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义,LVEF及NT-proBNP的改善情况亦优于对照组,但差异无统计学意义。中药振源胶囊辅助治疗心衰,尤其适用于伴有焦虑症状的老年患者,临床观察其疗效好,不良反应发生少,患者依从性好,这与叶庆红等^[15]的研究一致。CHF属于中医的“心悸”、“胸痹”、“怔忡”、“痰饮”、“喘证”、“水肿”等范畴^[16],在整个发病过程中,心气、心阳亏虚是基本病理基础,而血脉瘀滞则为中心病理环节。振源胶囊中的人参果总皂苷,具有补益心气、祛瘀而不易伤正气、致血脉通等功效。有药理研究证明,人参果总皂苷对大

鼠实验性心肌缺血具有明显的保护作用,对犬实验性心肌梗死具有明显的保护作用,这可能与其改善心肌代谢、提高内源性抗氧化酶活性、减轻氧自由基的损伤有关;其宁心安神作用亦可改善患者入睡困难、多梦易醒、烦躁不安等焦虑情绪。

近年对心衰的防治已有较大进展,中西药联合治疗CHF已渐渐被临床医师广泛应用,要重视和加强中药治疗心衰的研究,深入探索该领域。未来在中药方面还需要开展以病死率为主要终点的研究,以提供令人更加信服的临床证据^[7]。本研究是在正规的西药抗心衰基础上,对合并有焦虑症状的CHF患者给予振源胶囊联合小剂量劳拉西泮治疗,二者合用后能显著提高CHF伴发焦虑症状患者的临床疗效,该治疗安全、有效,振源胶囊具有良好的增效作用,副作用少,适于推广,关于更多临床证据及远期预后,仍需要更大规模、长期的临床观察。

【参考文献】

- [1] Liu PP, Zhang J, Yang YJ, *et al.* Investigation of anxiety and depression in heart failure patients[J]. Chin Circ J, 2007, 22(4): 285-288. [刘萍萍, 张健, 杨跃进, 等. 心力衰竭病人焦虑、抑郁调查研究[J]. 中国循环杂志, 2007, 22(4): 285-288.]
- [2] Hu DY, Yu X. Psycho-cardiology[M]. Wuhan: Huazhong University of Science & Technology Press, 2008: 18, 122. [胡大一, 于欣. 双心医学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2008: 18, 122.]
- [3] Zhang ZJ. Handbook of Behavioral Medicine Scale[M]. Jinjing: Chinese Journal of Behavioral Medical Science, 2001: 122-123. [张作记. 行为医学量表手册[M]. 济宁: 中国行为医学科学杂志社, 2001: 122-123.]
- [4] Zhang MY. Handbook of Psychiatric Rating Scale[M]. 2nd ed. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 1998: 150-153. [张明园. 精神科评定量表手册[M]. 第2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 150-153.]
- [5] Chen MZ. Cardiology[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 1999: 466-476. [陈明哲. 心脏病学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 1999: 466-476.]
- [6] Shen YC. Psychiatry[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 251-982. [沈渔邨. 精神病学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 251-982.]
- [7] Cardiovascular Disease Society of Chinese Medical Association, Editorial Committee of the Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure in China 2014[J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(2): 98-122. [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. 中国心力衰竭诊断和治

- 疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.]
- [8] Alvarez MS, Olmos JJ, Pisa H. Heart failure and depression. A psychosocial perspective[J]. Vertex, 2012, 23(106): 439-445.
- [9] Watson K, Summers KM. Depression in patients with heart failure: clinical implications and management[J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(1): 49-63.
- [10] Jiang W, Alexander J, Christopher E, *et al.* Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(15): 1849-1856.
- [11] Luyster FS, Hughes JW, Gunstad J. Depression and anxiety symptoms are associated with reduced dietary adherence in heart failure patients treated with an implantable cardioverter defibrillator[J]. J Cardiovasc Nurs, 2009, 24 (1): 10-17.
- [12] Reutlinger J, Müller-Tasch T, Schellberg D, *et al.* Depression, social support and compliance in patients with chronic heart failure[J]. Psychother Psychosom Med Psychol, 2010, 60(9-10): 380-384.
- [13] Jiang W, Kuchibhatla M, Clary GL, *et al.* Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure[J]. Am Heart J, 2007, 154(1): 102-109.
- [14] Jiang W, Krishnan R, Kuchibhatla M, *et al.* Characteristics of depression remission and its relation with cardiovascular outcome among patients with chronic heart failure (from the SADHART-CHF Study)[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(4): 545-551.
- [15] Ye QH, Chen ZB, Tang K, *et al.* The combined treatment of Zhenyuan capsule with paroxetine for anxiety and depression symptoms of chronic cardiac failure patients[J]. Guangdong Med J, 2012, 33(12): 1820-1823. [叶庆红, 陈志斌, 唐 锴, 等. 振源胶囊联合帕罗西汀治疗慢性心力衰竭伴发焦虑、抑郁的疗效[J]. 广东医学, 2012, 33(12): 1820-1823.]
- [16] Wu PY. Treatment progress of chronic heart failure[J]. Mod Med Health, 2003, 19(12): 1557-1558. [吴培英. 慢性心力衰竭治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2003, 19(12): 1557-1558.]
- (编辑: 李菁竹)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广, 促进医学事业的发展, 本刊对符合下列条件的论文开设快速通道, 优先发表: (1) 国家、军队、省部级基金资助项目; (2) 其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文; (3) 相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文, 作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件, 可快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn

网址: <http://www.mode301.cn>