

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.09.013
文章编号: 1005-8982 (2024) 09-0090-07

临床研究·论著

心悦胶囊与艾司西酞普兰联合常规抗心衰治疗 对慢性心力衰竭患者“双心”治疗研究*

吴海平, 肖智超, 唐玉英, 胡雅涵, 邹青山, 谢东阳

(赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341000)

摘要: **目的** 探讨心悦胶囊联合常规抗心衰治疗与艾司西酞普兰联合常规抗心衰治疗在慢性心力衰竭合并焦虑抑郁患者中的有效性及安全性。**方法** 选取2021年3月—2022年1月在赣南医学院第一附属医院确诊的慢性心力衰竭患者150例, 按照简单随机分组方法分为常规治疗组(给予沙库巴曲缬沙坦等药物)、心悦胶囊组、艾司西酞普兰组, 每组50例。分别在患者入院时、服药第3个月、服药第6个月对患者进行随访, 观察3组患者心功能、焦虑抑郁评分变化, 同时观察患者不良反应的发生情况, 比较心悦胶囊与艾司西酞普兰在慢性心力衰竭合并焦虑抑郁患者中的有效性及安全性。**结果** 3组患者治疗前后纽约心功能分级(NYHA)、左室舒张末内径、射血分数、氨基末端脑钠肽前体、收缩压差值比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗前后明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)、PHQ-9健康问卷(PHQ-9)、7项广泛性焦虑障碍量表(GAD-7)评分差值比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 治疗后心悦胶囊组和艾司西酞普兰组MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分差值降低幅度大于常规治疗组($P<0.05$), 心悦胶囊组与艾司西酞普兰组治疗前后MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分差值比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗前后肌酐、尿素氮、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、钠离子、钾离子水平差值比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。常规治疗组不良反应发生率最低、艾司西酞普兰组不良反应发生率最高($P<0.05$)。**结论** 心悦胶囊联合常规抗心衰治疗在改善慢性心力衰竭患者心功能的同时还可进一步改善患者焦虑抑郁症状、提高生活质量, 且副作用少, 有很好的有效性和安全性。

关键词: 心力衰竭; 焦虑抑郁; 气阴两虚; 沙库巴曲缬沙坦; 心悦胶囊; 草酸艾司西酞普兰

中图分类号: R541.61; R749.2

文献标识码: A

Effectiveness of Xinyue capsule and escitalopram combined with routine treatment in treating chronic heart failure with anxiety and depression*

Wu Hai-ping, Xiao Zhi-chao, Tang Yu-ying, Hu Ya-han, Zou Qing-shan, Xie Dong-yang

(The First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000 China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Xinyue capsule combined with conventional heart failure therapy and escitalopram combined with conventional therapy in patients with chronic heart failure (CHF) complicated by anxiety and depression. **Methods** From March 2021 to January 2022, 150 patients diagnosed with CHF at the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University were retrospectively analyzed. Patients were randomly divided into a conventional treatment group (receiving medications like Sacubitril/Valsartan), a Xinyue capsule group, and an escitalopram group, with 50 patients in each group. Follow-up assessments were conducted at admission, the third month, and the sixth month to observe changes in cardiac

收稿日期: 2024-01-11

* 基金项目: 江西省中医药管理局科技计划项目 (No: 2021B512)

[通信作者] 谢东阳, E-mail: 13607978237@163.com

function, anxiety, and depression scores, as well as the occurrence of adverse reactions among the three groups. The efficacy and safety of Xinyue capsule and Escitalopram in patients with CHF and concurrent anxiety and depression were compared. **Results** There were no significant differences in the New York Heart Association (NYHA) functional class, left ventricular end-diastolic diameter, ejection fraction, N-terminal pro b-type natriuretic peptide, or systolic blood pressure change before and after treatment among the three groups ($P > 0.05$). However, significant differences were observed in the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), and Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) score changes ($P < 0.05$). Post-treatment, the reduction in MLHFQ, PHQ-9, and GAD-7 scores in the Xinyue capsule and escitalopram groups was greater than in the conventional treatment group ($P < 0.05$). No significant differences were found between the Xinyue capsule and escitalopram groups in terms of MLHFQ, PHQ-9, and GAD-7 score changes ($P > 0.05$). Changes in creatinine, blood urea nitrogen, alanine transaminase, aspartate transaminase, total protein, sodium, and potassium levels before and after treatment showed no significant differences ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions was lowest in the conventional treatment group and highest in the escitalopram group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xinyue capsule combined with conventional heart failure therapy not only improves cardiac function in patients with chronic heart failure but also ameliorates symptoms of anxiety and depression and enhances quality of life, with fewer side effects, demonstrating good efficacy and safety.

Keywords: heart failure; anxiety and depression; deficiency of both qi and yin; sacubitril/valsartan; Xinyue capsule; escitalopram oxalate

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由于各种原因引起的心功能障碍的一种临床综合征,是心血管疾病发展的终末状态。CHF容易引起肺部感染、电解质紊乱、栓塞、精神心理障碍等并发症,严重者甚至危及生命^[1]。调查结果显示,抑郁症在心血管疾病患者人群中发病率达15%~30%,是在普通人群中的2~3倍^[2]。合并焦虑抑郁等精神障碍的心血管病患者称为“双心”患者。研究表明,焦虑抑郁会增加心衰患者不良心血管事件发生率,生活质量显著降低,再住院率升高^[3]。目前临床多采用抗焦虑抑郁药物治疗“双心”患者焦虑抑郁症状,如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药等。抗焦虑抑郁药物种类繁多,但其导致直立性低血压、心电图矫正QT间期(QTc)延长、胃肠道不适等不良反应发生率较高^[4]。因此,抗焦虑抑郁药物在“双心”中的应用具有一定的局限性。沙库巴曲缬沙坦是脑啡肽酶抑制剂(Neprilysin, NEP)和血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)复合制剂,具有抑制脑啡肽酶,减少利钠肽降解、预防心肌重构的作用,是最主要的抗心衰药物之一^[5]。心悅胶囊是西洋参茎叶提取的活性成分,有益气养阴、活血护心等功效,在抗心衰方面,具有改善心肌供血、降低心肌耗氧功能等作用。最近研究表明,NEP和ARB在改善患者精神心理障碍方面有促进作用^[6-7]。为探究两者联用对“双心”患者的

疗效,本研究采用不同抗心衰治疗方案对150例慢性心力衰竭合并焦虑抑郁例患者进行治疗,比较各组患者焦虑抑郁改善及心功能的差异,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月—2022年1月在赣南医学院第一附属医院确诊为慢性心力衰竭的患者150例。按照简单随机分组方法(按入院时间顺序给患者编号)分为常规治疗组、心悅胶囊组、艾司西酞普兰组,每组50例。治疗6个月后,常规治疗组无失访病例,完成随访病例共50例;心悅胶囊组,1人死亡,4人中断服用药物自动退出研究,完成随访病例共45例;艾司西酞普兰组8人中断服药,自动退出研究,完成随访病例共42例。最终完成临床研究的病例共137例。本研究获医院医学伦理委员会批准,所有患者入组时均知情同意。

治疗前3组患者性别、年龄、收缩压、纽约心功能分级(New York Heart function assessment, NYHA)^[8]、左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、射血分数(ejection fraction, EF)、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal-pro brain natriuretic peptide, NT-pro BNP),以及明尼苏达心力衰竭生活质量量表(Minnesota living with heart

failure questionnaire, MLHFQ)^[9]、抑郁症状筛查量表 (patient health questionnaire-9, PHQ-9)^[10]、广泛性焦虑障碍量表 (the 7-item generalized anxiety disorder

questionnaire, GAD-7)^[11]评分比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3组患者治疗前一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	NYHA 心功能分级 ($\bar{x} \pm s$)	LVEDD/ (mm, $\bar{x} \pm s$)	EF 值/(%, $\bar{x} \pm s$)
常规治疗组	50	25/25	61.88 ± 9.63	117.78 ± 14.00	2.48 ± 0.81	55.46 ± 9.55	35.00 ± 5.87
心悦胶囊组	45	20/25	60.47 ± 9.20	117.67 ± 14.20	2.51 ± 0.82	57.04 ± 9.12	34.14 ± 6.10
艾司西酞普兰组	42	20/22	61.16 ± 9.63	113.43 ± 11.75	2.52 ± 0.83	56.74 ± 8.20	32.71 ± 6.85
t 值		0.294	0.250	1.494	0.035	0.416	1.534
P 值		0.863	0.770	0.228	0.965	0.661	0.219

组别	NT-proBNP/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	MLHFQ 评分 ($\bar{x} \pm s$)	PHQ-9 评分 ($\bar{x} \pm s$)	GAD-7 评分 ($\bar{x} \pm s$)
常规治疗组	3 051.75 ± 2 579.44	45.64 ± 13.07	7.58 ± 2.36	7.44 ± 2.82
心悦胶囊组	2 982.24 ± 2 275.74	46.04 ± 13.97	8.11 ± 2.57	8.02 ± 2.87
艾司西酞普兰组	2 627.80 ± 2 544.53	42.38 ± 9.20	7.14 ± 2.21	8.02 ± 2.87
t 值		0.373	1.150	1.798
P 值		0.689	0.320	0.170

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[12]诊断标准中EF减低的心衰患者;②符合《中医内科常见病诊疗指南》^[13]诊断为气阴两虚的心衰患者:以心悸气短、五心烦热为主证,次证可兼见失眠多梦、目眩乏力、口干舌燥等症,舌红,苔少或无苔,脉细数(以上主证必备、次证兼具2项或2项以上);③超声心动图检查结果提示室壁运动减弱,临床明确诊断为慢性心力衰竭患者(NYHA 2~4级),EF≤40%;④PHQ-9提示轻、中度抑郁或GAD-7提示轻、中度焦虑。排除标准:①合并重度焦虑或抑郁,合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病;②伴有心源性休克、致命性心律失常、急性心肌梗死;③对治疗药物不耐受或存在明显过敏反应;④合并精神分裂等重度精神病。

1.3 治疗方法

在入选及随访时对所有患者进行心脏康复的健康教育。参考《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[12],常规治疗组给予沙库巴曲缬沙坦、洋地黄、利尿剂、β受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2)抑制剂等常规的抗心衰药物治疗,以及必要的血运重建、心脏再同步化治疗;心悦胶囊组在常规治疗组基础上联合心悦胶囊(吉林省集安益

盛药业股份有限公司,规格0.3g/粒,国药准字Z20030073),0.6g/次、3次/d;艾司西酞普兰组在常规治疗组基础上联合草酸艾司西酞普兰(百适可,山东京卫制药有限公司,规格5mg/片,国药准字H20080599),起始剂量为5mg/次、1次/d,1周后改为10mg/次、1次/d。

1.4 观察指标

所有患者治疗6个月,分别在入院时、服药第3个月、服药第6个月进行随访。用超声诊断仪(vivid E95型,美国GE公司)、S5-1二维探头(频率1~5MHz)测量EF、LVEDD。

于清晨空腹状态下抽取患者外周肘静脉血5mL,置于离心机2500r/min离心15min,取上清液检测。采用电化学发光夹心法检测患者血浆中NT-proBNP水平,试剂盒购自上海罗氏公司;采用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,BS-600M)检测肌酐、尿素氮、血钠离子浓度、血钾离子浓度、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血糖水平。

随访时记录所有患者NYHA分级、MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分、收缩压,以及不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用方差分析,两两比较用LSD- t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表2 3组患者治疗前后心功能变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NYHA 分级差值	LVEDD 差值/mm	EF 差值/%	NT-proBNP 差值/(pg/mL)	收缩压差值/(mmHg)
常规治疗组	50	-0.52 \pm 0.61	-4.32 \pm 7.84	11.98 \pm 11.29	-2 146.11 \pm 2 576.86	-4.94 \pm 10.34
心悅胶囊组	45	-0.76 \pm 0.49	-6.40 \pm 5.89	15.43 \pm 7.19	-2 390.91 \pm 2 225.37	-6.89 \pm 14.23
艾司西酞普兰组	42	-0.55 \pm 0.50	-3.67 \pm 3.34	14.50 \pm 8.71	-2 011.62 \pm 2 365.26	-3.14 \pm 8.60
<i>t</i> 值		2.597	2.427	1.756	0.281	1.191
<i>P</i> 值		0.078	0.095	0.177	0.755	0.307

2.2 3组患者治疗前后焦虑、抑郁评分变化

3组患者治疗前后MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分的差值比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。组间多重比较,治疗后心悅胶囊组和艾司西酞普兰组MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分降低幅度均大于常规治疗组($P<0.05$);心悅胶囊组与艾司西酞普兰组治疗前后MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.3 3组患者治疗前后生化指标水平变化

3组患者治疗前后肌酐、尿素氮、ALT、AST、总蛋白、钠离子、钾离子水平的差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 3组患者治疗前后生化指标水平变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮/(mmol/L)	ALT/(u/L)	AST/(u/L)
常规治疗组	50	-6.84 \pm 29.53	0.12 \pm 1.94	-0.22 \pm 12.24	-2.07 \pm 13.37
心悅胶囊组	45	-3.34 \pm 21.65	-0.96 \pm 2.24	-5.18 \pm 17.72	-2.77 \pm 13.38
艾司西酞普兰组	42	2.67 \pm 24.28	0.26 \pm 2.18	0.96 \pm 12.77	0.82 \pm 13.14
<i>F</i> 值		1.598	0.322	2.278	0.925
<i>P</i> 值		0.206	0.726	0.106	0.399

组别	血糖/(mmol/L)	总蛋白/(g/L)	白蛋白/(g/L)	钠离子/(mmol/L)	钾离子/(mmol/L)
常规治疗组	-0.25 \pm 1.41	2.23 \pm 10.59	0.93 \pm 5.60	1.54 \pm 9.72	0.14 \pm 0.72
心悅胶囊组	0.34 \pm 1.19	2.56 \pm 8.64	1.80 \pm 6.04	-1.90 \pm 7.26	0.12 \pm 0.76
艾司西酞普兰组	-0.28 \pm 1.25	1.27 \pm 9.47	-1.61 \pm 5.98	0.86 \pm 7.96	0.04 \pm 0.80
<i>F</i> 值	3.284	0.209	3.940	1.974	0.223
<i>P</i> 值	0.041	0.812	0.022	0.143	0.801

2 结果

2.1 3组患者治疗前后心功能变化

3组患者治疗前后NYHA分级、LVEDD、EF、NT-proBNP、收缩压的差值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表3 3组患者治疗前后焦虑、抑郁评分变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MLHFQ 评分 差值	PHQ-9 评分 差值	GAD-7 评分 差值
常规治疗组	50	-7.96 \pm 4.74	-1.98 \pm 1.44	-2.20 \pm 1.53
心悅胶囊组	45	-15.69 \pm 9.10 [†]	-3.58 \pm 1.67 [†]	-3.67 \pm 1.89 [†]
艾司西酞普兰组	42	-13.40 \pm 7.88 [†]	-3.21 \pm 1.46 [†]	-3.93 \pm 2.34 [†]
<i>t</i> 值		13.848	14.455	11.069
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:†与常规治疗组比较, $P<0.05$ 。

2.4 3组患者不良反应比较

常规治疗组不良反应发生率为0.0%(0/50),心悅胶囊组不良反应发生率为11.1%(5/45),艾司西酞

普兰组不良反应发生率为23.8%(10/42),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=14.404, P=0.037$)。常规治疗组不良反应发生率最低、艾司西酞普兰组不良反应发生率最高。见表5。

表5 3组患者不良反应比较 例(%)

不良反应	腹泻	恶心食欲下降	口干	不良反应
常规治疗组	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(100.0)
心悦胶囊组	2(4.1)	2(4.1)	1(2.0)	5(11.1)
艾司西酞普兰组	3(6.0)	4(8.0)	3(6.0)	10(23.8)

3 讨论

焦虑和抑郁是慢性心力衰竭患者常见的心理问题,会导致患者生活质量下降,住院率上升,死亡风险增加^[14]。目前关于慢性心力衰竭合并焦虑抑郁的具体发病机制尚未完全明确,多数学者认为与以下因素相关:慢性心力衰竭中由于心脏泵血能力下降,组织器官处于慢性缺血状态,持续激活交感神经,导致去甲肾上腺素、多巴胺过度释放,从而引起杏仁核、前额叶皮质、下丘脑等脑区功能异常,影响情绪的产生和调节,诱发焦虑、抑郁^[15]。心脏泵血能力下降导致大脑血液供应减少,引起脑组织缺血、缺氧。脑细胞对氧气的需求极高,长期缺氧可能导致脑细胞损伤及功能异常,出现脑萎缩或脑白质异常,进而情绪调节中枢功能紊乱,导致焦虑抑郁发生。心脏泵血功能下降会导致全身组织器官缺血、缺氧,从而激活全身性炎症反应,促进白细胞介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-18及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的释放。IL-1 β 和IL-6激活相应受体后,可以调节cAMP和磷脂酰肌醇途径,影响多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺的合成和释放。TNF- α 可以通过激活JNK信号通路、NF- κ B信号通路,提高相关合成酶的表达,从而促进去甲肾上腺素和多巴胺的合成。此外,研究表明,IL-1 β 可以降低血小板5-羟色胺转运体的表达和功能,从而导致5-羟色胺在突触间隙停留时间延长,增加其对受体的刺激。IL-6可以调节去甲肾上腺素转运体的表达和功能,增加去甲肾上腺素在突触间隙停留时间延长。这些机制的变化会导致神经递质系统的紊乱,进而影响情绪调节并导致焦虑和抑郁发生^[16]。慢性心力衰竭患者需要面

对疾病的长期治疗以及活动受限、社交活动减少导致社会隔离等心理负担,这会加重患者焦虑、担忧、抑郁等负面情绪。“双心医学模式”强调在治疗器质性心血管疾病的同时,对患者存在的精神心理障碍采取适当的干预措施,其可显著降低“双心”患者焦虑抑郁程度,并改善心功能^[17]。本研究探讨沙库巴曲缬沙坦联合心悦胶囊“双心”治疗策略的疗效和安全性,以期慢性心力衰竭的临床治疗提供新的思路和方法。

沙库巴曲缬沙坦是由沙库巴曲和缬沙坦复合而成的共晶体,是血管紧张素受体脑啡肽酶双重抑制药物。沙库巴曲进入人体后经酶活化转化为活性产物LBQ657,进而发挥NEP的作用。LBQ657会与神经肽竞争性结合NEP形成药物-酶复合物,从而改变NEP的构象,阻断了对神经肽的降解作用。缬沙坦通过阻断血管紧张素受体的活性,抑制磷脂酰肌醇(PI3K/Akt)通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的活化,减少肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活,从而降低血压,减轻心血管负荷,抑制心肌重构,保护心肌功能^[18-19]。JACKSON等^[20]一项纳入4 795例EF保留性心衰患者的研究显示,使用沙库巴曲缬沙坦可以使患者收缩压降低1.3~6.6 mmHg。PIESKE等^[21]对32个国家的396个中心的研究表明,沙库巴曲缬沙坦可以改善心衰患者心脏功能,降低NYHA分级与NT-proBNP水平。除了对心功能的积极作用外,CACCIATORE等^[22]研究表明,沙库巴曲缬沙坦可通过抑制NEP作用提高脑中淀粉样肽 β ,从而改善晚期心力衰竭患者的抑郁症状及6 min试验。西洋参,又名花旗参,《补图本草备要》中记载“其味苦、微甘、性凉,具有滋阴补气、生津止渴等功效”。心悦胶囊主要成分是从西洋参茎叶里提取的活性成分西洋参茎叶总皂苷,其主要的药理作用成分包括原人参二醇型皂苷G-Rd、G-Rb3、G-Rb2和奥寇梯木醇型皂苷P-F11^[23]。具有调脂,抗缺血、氧化应激等多方面心血管药理作用^[24]。其可通过阻断RAAS减少血管紧张素II的生成,抑制心室重构。GUO等^[25]研究显示,心悦胶囊可以降低急性冠脉综合征介入术后患者终点事件发生风险。杜爱玲等^[26]研究证实,心悦胶囊通过NF- κ Bp65-iNOS-NO信号通路,调节TNF- α 及IL等炎症细胞因子释放及氧化应激,从而改善

急性心肌梗死介入治疗术后患者心功能。SUN等^[27]研究发现,西洋参茎叶总皂苷可抑制心肌梗死后细胞内质网应激相关凋亡途径,从而抑制心肌细胞凋亡。

本研究结果也表明,3组患者治疗后NYHA分级、LVEDD、NT-proBNP、收缩压均低于治疗前,EF值高于治疗前,但3组患者治疗前后NYHA分级、LVEDD、EF、NT-proBNP、收缩压变化均无差异。说明沙库巴曲缬沙坦等常规治疗不仅可以改善CHF患者心功能,其联合心悅胶囊或联合草酸艾司西酞普兰对心功能也无明显影响。心悅胶囊可以进一步抑制炎症反应、减少氧化应激,改善患者血管内皮细胞功能,从而降低收缩压。赵清珍等^[28]研究提示,艾司西酞普兰可以改善心力衰竭患者抑郁相关的内皮细胞功能障碍,从而减小外周血管阻力,降低收缩压。抗焦虑抑郁方面,本研究结果显示,3组患者治疗后MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分均低于治疗前,说明3组治疗均可以改善CHF患者焦虑抑郁状况。此外,本研究结果显示,心悅胶囊组和艾司西酞普兰组治疗后MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分均低于常规治疗组,心悅胶囊组和艾司西酞普兰组治疗后MLHFQ评分、PHQ-9评分、GAD-7评分比较无差异。说明沙库巴曲缬沙坦等常规抗心衰治疗基础上加用心悅胶囊可进一步改善患者焦虑抑郁症状、提高生活质量,且抗焦虑抑郁疗效与艾司西酞普兰相当。其机制可能为心悅胶囊可以进一步改善机体炎症反应和氧化应激,减少TNF- α 、IL等炎症细胞因子及氧化代谢产物的产生,从而改善其引起的神经递质系统的紊乱引起的焦虑和抑郁症状。心悅胶囊还可抑制交感神经兴奋,调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱,改善患者焦虑、抑郁及睡眠障碍等精神心理异常^[29-30]。免疫炎症机制是慢性心力衰竭患者并发焦虑抑郁的重要机制之一^[31],慢性心力衰竭患者由于全身组织器官慢性缺氧,导致炎症反应水平升高,炎症因子释放增加。中枢神经系统炎症因子水平升高会激活吲哚胺2,3-二加氧酶,引起色氨酸向5-羟色胺转化受阻,进而减少中枢神经系统5-羟色胺水平,导致焦虑抑郁的发生。心悅胶囊可以抑制体内炎症信号通路,降低中枢神经系统炎症反应水平,从而降低吲哚胺2,3-二加氧酶活性,使5-羟色胺水平升

高^[32]。这与艾司西酞普兰的药物作用效果类似,因此二者在抗焦虑抑郁疗效相当。

本研究结果显示,3组药物治疗对患者肝、肾功能、电解质无明显影响。不良反应比较显示,艾司西酞普兰组不良反应发生率为23.8%,较心悅胶囊组11.1%高。因此可知,沙库巴曲缬沙坦联合心悅胶囊较联合艾司西酞普兰安全性好。

本研究尚有不足之处,完成临床试验的患者共137例,样本量较小、未进行多中心随机对照临床研究,故试验结果可能存在一定的局限性,后续需完善双盲、多中心及对照组加入安慰剂研究。此外,本研究随访时间有限,对长期服用药物的安全性和耐受性,需要更长时间的随访试验证实。本研究对入组患者进行必要的血运重建及心脏再同步化治疗尚未纳入研究,其是否与患者的焦虑抑郁相关,仍需进一步研究证实。

综上所述,在沙库巴曲缬沙坦等常规抗心衰治疗基础上联用心悅胶囊对气阴两虚合并轻中度焦虑抑郁的EF减低的慢性心力衰竭患者治疗中,其在改善心功能的同时还可进一步改善患者焦虑抑郁症状,提高生活质量,与艾司西酞普兰相比,副作用少,有很好的有效性和安全性。因此,临床对“双心”患者的治疗中,可以联合使用心悅胶囊,在改善心功能的同时缓解患者焦虑抑郁症状。

参 考 文 献 :

- [1] BOZKURT B, COATS A J, TSUTSUI H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure[J]. J Card Fail, 2021, 27(4): 387-413.
- [2] GORINI A, GIULIANI M, RAGGIO L, et al. Depressive and anxiety symptoms screening in cardiac inpatients: a virtuous Italian approach to psychocardiology[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(14): 5007.
- [3] SBOLLI M, FIUZAT M, CANI D, et al. Depression and heart failure: the lonely comorbidity[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(11): 2007-2017.
- [4] 吴海平,唐玉英,李弯,等.慢性心力衰竭合并焦虑抑郁——“双心”患者的诊治进展[J].赣南医学院学报,2022,42(2): 194-199.
- [5] DOCHERTY K F, VADUGANATHAN M, SOLOMON S D, et al. Sacubitril/valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(10): 800-810.
- [6] DERELI S, KILINÇEL O, ÇERİK İ B, et al. Impact of sacubitril/

- valsartan treatment on depression and anxiety in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(8): 774-782.
- [7] 赵红亮, 张燕, 高志超, 等. 心悦胶囊对绝经后女性稳定型心绞痛伴自述失眠患者的临床疗效[J]. *中药材*, 2020, 43(9): 2283-2287.
- [8] CARABALLO C, DESAI N R, MULDER H, et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(23): e014240.
- [9] ZAHWE M, ISMA'EEL H, SKOURI H, et al. Validation of the Arabic version of the Minnesota living with heart failure questionnaire[J]. *Heart Lung*, 2020, 49(1): 36-41.
- [10] LEVIS B, BENEDETTI A, THOMBS B D, et al. Accuracy of patient health questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis[J]. *BMJ*, 2019, 365: 11476.
- [11] TOUSSAINT A, HÜSING P, GUMZ A, et al. Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the 7-item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7) [J]. *J Affect Disord*, 2020, 265: 395-401.
- [12] 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.
- [13] 胡元会, 张文娟, 杨建宇, 等. 中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)心力衰竭[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(18): 145-147.
- [14] ANGERMANN C E, ERTL G. Depression, anxiety, and cognitive impairment : comorbid mental health disorders in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(6): 398-410.
- [15] 刘伟, 邢新颖, 张晨峰, 等. 心功能分级与心率变异性的相关性研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(13): 1940-1944.
- [16] LI Z W, ZHAO H M, WANG J. Metabolism and chronic inflammation: the links between chronic heart failure and comorbidities[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 650278.
- [17] 朱宁. 双心医学病例解析——重视双心医学的双向相关问题[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(18): 2172-2175.
- [18] ZHUANG C C, YI G Z, WANG W J, et al. Sacubitril/valsartan improves sexual function and fibrosis of the clitoral and vaginal tissues in female spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(6): 858-872.
- [19] ZHANG X Q, YAN C Y, ZHENG M Y. Sacubitril-valsartan ameliorates heart failure by inhibiting cardiac remodeling potentially via MAPK/ERK signaling[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(3): 391-398.
- [20] JACKSON A M, JHUND P S, ANAND I S, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3741-3752.
- [21] PIESKE B, WACHTER R, SHAH S J, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARALLAX randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(19): 1919-1929.
- [22] CACCIATORE F, AMARELLI C, MAIELLO C, et al. Effect of sacubitril-valsartan in reducing depression in patients with advanced heart failure[J]. *J Affect Disord*, 2020, 272: 132-137.
- [23] 左春芳, 梁雪琪, 喻俊峰, 等. NIRS结合PLS算法快速测定西洋参饮片人参皂苷Rg₁、Re、Rb₁的总含量[J]. *中国药房*, 2017, 28(36): 5140-5143.
- [24] WANG J, ZENG L, ZHANG Y, et al. Pharmacological properties, molecular mechanisms and therapeutic potential of ginsenoside Rg3 as an antioxidant and anti-inflammatory agent[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 975784.
- [25] GUO M, WANG P L, DU J P, et al. Xinyue Capsule in patients with stable coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104883.
- [26] 杜爱玲, 刘晨辉, 宋吉哲, 等. 心悦胶囊对PCI后AMI患者心功能的影响及可能机制[J]. *山东医药*, 2020, 60(4): 17-21.
- [27] SUN H Y, LING S K, ZHAO D S, et al. Panax quinquefolium saponin attenuates cardiac remodeling induced by simulated microgravity[J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 83-93.
- [28] 赵清珍, 刘刚, 刘超. 缺血性慢性心衰合并抑郁症状患者服用草酸艾司西酞普兰的研究[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(12): 1413-1416.
- [29] 中国医师协会全科医师分会双心学组, 心血管疾病合并失眠诊疗中国专家共识组. 心血管疾病合并失眠诊疗中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(4): 310-315.
- [30] 张瑞雪, 茹琪, 陈肖爱, 等. 心悦胶囊联合常规治疗对绝经后不稳定型心绞痛伴慢性失眠患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2020, 42(6): 1667-1670.
- [31] PEIRCE J M, ALVIÑA K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety[J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97(10): 1223-1241.
- [32] KORTE-BOUWS G A H, ALBERS E, VOSKAMP M, et al. Juvenile arthritis patients suffering from chronic inflammation have increased activity of both IDO and GTP-CH1 pathways but decreased BH4 efficacy: implications for well-being, including fatigue, cognitive impairment, anxiety, and depression[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(1): 9.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 吴海平, 肖智超, 唐玉英, 等. 心悦胶囊与艾司西酞普兰联合常规抗心衰治疗对慢性心力衰竭患者“双心”治疗研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(9): 90-96.

Cite this article as: WU H P, XIAO Z C, TANG Y Y, et al. Effectiveness of Xinyue capsule and escitalopram combined with routine treatment in treating chronic heart failure with anxiety and depression[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(9): 90-96.