

中图分类号: R969.4; R972⁺.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0104-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.024



沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭临床观察*

吴景煌¹, 黄修献², 陈天德¹

(1. 海南省定安县人民医院, 海南 定安 571200; 2. 海南省人民医院·海南医学院附属海南医院, 海南 海口 570311)
摘要:目的 探讨沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的疗效, 以及对患者心功能、血红素加氧酶 1(HO-1)、炎症因子水平的影响。方法 选取海南省定安县人民医院 2019 年 6 月至 2021 年 8 月收治的慢性心力衰竭患者 80 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 40 例。两组患者均予强心利尿药等常规抗心力衰竭治疗, 观察组患者在此基础上停用血管紧张素转化酶抑制剂类药物 36 h 后给予沙库巴曲缬沙坦钠片治疗, 均连续治疗 3 个月。结果 观察组总有效率为 95.00%, 显著高于对照组的 80.00%($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者的心功能[左室射血分数(LVEF)和心排血量(CO)]均显著高于对照组($P < 0.05$); 观察组患者内皮细胞损伤指标 HO-1 水平显著高于对照组, 同型半胱氨酸(HCY)水平显著低于对照组($P < 0.05$); 观察组患者炎症因子[白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 18(IL-18)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者治疗期间不良反应发生率为 12.50%, 显著低于对照组的 32.50%($P < 0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭疗效较好, 可有效改善患者的心功能, 升高 HO-1 水平, 降低 HCY, IL-6, IL-18, hs-CRP 水平, 且安全性良好。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦; 心力衰竭; 心功能; 血红素加氧酶 1; 炎症因子

Clinical Observation of Sacubitril Valsartan in the Treatment of Heart Failure

WU Jinghuang¹, HUANG Xiuxian², CHEN Tiande¹

(1. Dingan People's Hospital, Dingan, Hainan, China 571200; 2. Hainan General Hospital · Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of sacubitril valsartan in the treatment of heart failure, and its effect on the

*基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目[20A200225]。

第一作者: 吴景煌, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为内科疾病的诊治, (电子信箱) wujinghuang5356@163.com。

for terminal sedation in palliative care: a systematic review[J]. J Palliat Med, 2010, 13(1): 73-76.

[5] COTÉ GA, HOVIS RM, ANSSTAS MA, et al. Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(2): 137-142.

[6] 张颖, 李玉文, 张铁军. 丙泊酚的非麻醉作用及作用机制[J]. 中国药业, 2020, 29(19): 1-4.

[7] KLEMENT W, ARNDT JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent[J]. Br J Anaesth, 1991, 67(3): 281-284.

[8] QIN L, REN L, WAN S, et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel 2,6-Disubstituted Phenol Derivatives as General Anesthetics[J]. J Med Chem, 2017, 60(9): 3606-3617.

[9] BIAN YC, ZHANG H, MA S, et al. Mass balance, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486, a novel anaesthetic, administered to healthy subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(1): 93-105.

[10] LI X, YANG D, LI Q, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a single bolus of the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator HSK3486 in healthy Chinese elderly and non-elderly [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 735700.

[11] KASUYA Y, GOVINDA R, RAUCH S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol [J]. Anesth Analg, 2009, 109(6): 1811-1815.

[12] KIM KM, SEO KH, LEE JM, et al. Target-controlled infusion of dexmedetomidine effect-site concentration for sedation in patients undergoing spinal anaesthesia [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(2): 347-353.

[13] KIM TK, NIKLEWIKSI PJ, MARIN JF, et al. Enhancing a sedation score to include truly noxious stimulation: the Extended Observer's Assessment of Alertness and Sedation (EOAA/S) [J]. Br J Anaesth, 2015, 115(4): 569-577.

[14] TENG Y, OU M, WANG X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation / anesthesia in patients undergoing colonoscopy: Phase II a and II b multi-center clinical trials [J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 164: 105904.

[15] SUN L, MA W, GAO W, et al. Propofol directly induces caspase-1-dependent macrophage pyroptosis through the NLRP3-ASC inflammasome [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8): 542.

[16] MANGAR D, HOLAK EJ. Tourniquet at 50 mmHg followed by intravenous lidocaine diminishes hand pain associated with propofol injection [J]. Anesth Analg, 1992, 74(2): 250-252.

[17] JALOTA L, KALIRA V, GEORGE E, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2011, 342: d1110.

[18] DOENICKE AW, ROIZEN MF, RAU J, et al. Reducing pain during propofol injection: the role of the solvent [J]. Anesth Analg, 1996, 82(3): 472-474.

(收稿日期: 2022-04-12; 修回日期: 2022-08-30)

cardiac function, heme oxygenase - 1 (HO - 1) and inflammatory factor levels of patients. **Methods** A total of 80 patients with chronic heart failure admitted to the Dangan People's Hospital of Hainan from June 2019 to August 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 40 cases in each group. The patients in the two groups were given the conventional anti - heart failure treatment such as cardiotonics and diuretics, on this basis, the patients in the observation group were given Sacubitril Valsartan Sodium Tablets after stopping angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) for 36 h. All patients were treated for three consecutive months. **Results** The total effective rate in the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 80.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF) and cardiac output (CO)] in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of endothelial cell injury indexes HO - 1 and homocysteine (HCY) in the observation group were significantly higher and lower than those in the control group ($P < 0.05$) respectively. After treatment, the levels of inflammatory factors [interleukin - 6 (IL - 6), interleukin - 18 (IL - 18) and hypersensitive C - reactive protein (hs - CRP)] in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions during treatment in the observation group was 12.50%, which was significantly lower than 32.50% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril valsartan is effective and safe in the treatment of heart failure, which can effectively improve the cardiac function of patients, increase the level of HO - 1, and reduce the levels of HCY, IL - 6, IL - 18 and hs - CRP.

Key words: sacubitril valsartan; heart failure; cardiac function; heme oxygenase - 1; inflammatory factor

心力衰竭为心内科常见心血管疾病,由多种因素导致心脏结构和功能发生改变,使心室充盈和心脏射血能力受损,具有预后差、死亡率高等特点,好发于老年人。典型症状为呼吸困难和疲乏无力等,发病后常累及多个器官,造成机体器官受损,严重影响患者的日常生活^[1-2]。目前,临床治疗慢性心力衰竭常选用强心利尿药、扩血管药物,如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂^[3],但患者长期使用同一类药物易产生耐药性,后续治疗需加大剂量,以控制病情,但会增加不良反应。沙库巴曲缬沙坦由沙库巴曲和缬沙坦组成,具有扩张血管、阻滞血管紧张素受体和抑制脑啡肽酶作用,在改善和延缓心室重构方面效果较好,同时促进尿钠排出^[4],治疗慢性心力衰竭疗效较好^[5]。心力衰竭患者由于部分心肌细胞发生缺血坏死而引起炎症反应,同时循环血流不足使血管内皮细胞受损,而在心室重塑过程中炎症细胞和内皮细胞均发挥重要作用。目前,关于心力衰竭对血管内皮细胞影响及对血红素加氧酶1(HO - 1)的研究相对较少。本研究中探讨了沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的疗效,以及对患者心功能、HO - 1和炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合心力衰竭临床诊断标准^[6];左室射血分数(LVEF)低于50%;美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重肝、肾功能异常;心外科手术史;合并恶性肿瘤;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:选取海南省定安县人民医院

2019年6月至2021年8月收治的慢性心力衰竭患者80例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 40$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 40$)

项目	观察组	对照组	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别(男/女,例)	22/18	23/17	0.051	0.822
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	57.19 ± 10.23	57.71 ± 11.35	0.215	0.830
病程($\bar{x} \pm s$,年)	4.29 ± 2.73	4.41 ± 2.67	0.199	0.843
NYHA分级				
Ⅱ级	17	18		
Ⅲ级	14	12	0.235	0.889
Ⅳ级	9	10		

1.2 方法

两组患者均予低盐饮食,给予强心药、利尿药、 β 受体阻滞剂和ACEI类药物、硝酸酯类药物进行常规治疗。观察组患者在此基础上,停用ACEI类药物36h后,给予沙库巴曲缬沙坦钠片[Novartis Pharma Schweiz AG,进口药品注册证号H20181247,规格为每片以沙库巴曲缬沙坦计50mg(沙库巴曲24mg/缬沙坦26mg)]50mg,每天2次,治疗2周后患者耐受良好则调整药物剂量至每次100mg,每天2次。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)心功能。治疗前后,使用VINNO G50型飞依诺数字化彩色超声诊断仪(上海聚慕医疗器械有限公司)检查心功能[LVEF和心排血量(CO)]。2)内皮细胞损伤指标及血清炎症因子。治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血各5mL,立即离心(转速为3000r/min)

10 min, 取血清, 采用酶联免疫吸附法检测内皮细胞损伤指标[HO-1和同型半胱氨酸(HCY)]和血清炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素18(IL-18)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平。试剂盒由武汉华联科生物技术有限公司提供。

疗效判定^[7]: 显效, 临床症状明显改善或NYHA分级提升2级; 有效, NYHA分级提高1级, 提高不足2级且未达到NYHA I级; 无效, NYHA分级无明显变化或临床体征恶化。总有效 = 显效 + 有效。

安全性: 统计患者治疗期间不良反应发生情况, 包括咳嗽、头晕头痛、低血压和高钾血症。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对样本 t 检验; 等级资料比较采用秩和检验; 计数资料以率(%)表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 40$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 40$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	20(50.00)	12(30.00)	8(20.00)	32(80.00)
观察组	24(60.00)	14(35.00)	2(5.00)	38(95.00)
χ^2 值				4.114
P 值				0.043

表3 两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 40$)

Tab. 3 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 40$)

组别	LVEF(%)		CO(L/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36.53 ± 3.38	42.15 ± 3.96*	4.25 ± 0.64	4.98 ± 0.73*
观察组	37.49 ± 3.23	46.74 ± 4.35*	4.18 ± 0.85	5.61 ± 0.79*
t 值	1.299	4.935	0.416	3.704
P 值	0.198	0.000	0.679	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者内皮细胞损伤指标比较($\bar{X} \pm s, n = 40$)

Tab. 4 Comparison of endothelial cell injury indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 40$)

组别	HO-1(ng/mL)		HCY(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.14 ± 0.22	1.65 ± 0.28*	27.63 ± 5.78	14.59 ± 2.87*
观察组	1.21 ± 0.26	2.03 ± 0.33*	26.45 ± 5.84	11.63 ± 2.46*
t 值	1.300	5.553	0.908	4.953
P 值	0.198	0.000	0.367	0.000

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 40$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 40$)

组别	IL-6(pg/mL)		IL-18(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.89 ± 2.31	10.63 ± 1.41*	75.38 ± 9.47	51.46 ± 5.53*	6.28 ± 0.84	3.43 ± 0.51*
观察组	14.25 ± 2.17	8.26 ± 1.35*	73.66 ± 8.95	44.29 ± 4.75*	6.52 ± 0.79	2.67 ± 0.34*
t 值	1.277	7.679	0.835	6.220	1.316	7.842
P 值	0.205	0.000	0.406	0.000	0.192	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 40$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 40$]

组别	咳嗽	头晕头痛	低血压	高钾血症	合计
对照组	2(5.03)	2(5.00)	7(17.50)	2(5.00)	13(32.50)
观察组	1(2.50)	1(2.50)	2(5.13)	1(2.50)	5(12.50)
χ^2 值					4.588
P 值					0.032

3 讨论

心力衰竭是多种心血管疾病的终末期阶段, 发病率和死亡率在我国逐年升高^[8]。目前, 认为心力衰竭的发生机制主要为心室重构。冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、心瓣膜病和先天性心脏病等均为心力衰竭的诱发因素, 心力衰竭患者心肌受损后会激活血管紧张素、去甲肾上腺素等神经内分泌因子, 促进心室重构, 加重病情^[9-10]。临床治疗心力衰竭主要在于改善心室重构和延缓病情进展, 强心利尿及扩血管是治疗基础^[11]。沙库巴曲缬沙坦钠片(商品名诺欣妥)为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)类药物, 具有抑制脑啡肽酶、减少脑钠肽降解的作用, 可阻滞血管紧张素受体抑制交感神经兴奋, 同时调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统以扩张血管, 降低心脏前后负荷, 从而改善和延缓心室重构, 促进尿钠排泄和利尿^[12-13], 治疗心力衰竭效果较好^[14]。本研究中观察组患者给予沙库巴曲缬沙坦钠片治疗, 疗效显著高于对照组, 与于虹等^[15]的研究结论一致。

LVEF正常范围为50%~70%, 轻度降低为LVEF介于40%~50%, 中度降低为LVEF介于30%~40%, 重度降低为LVEF < 30%, 是反映心功能的重要指标。CO为衡量心脏射血功能强弱及是否正常的指标^[16]。本研究结果显示, 观察组患者治疗后的LVEF和CO水平均显著高于对照组, 与王毅等^[17]的研究结论一致, 表明患者心功能得到改善。分析原因, 可能与沙库巴曲缬沙坦钠片改善了心室重构, 扩张了血管, 使心肌供血增加有关。

HO-1为心肌保护因子, 通过抗氧化和抗纤维化有效保护血管内皮细胞, 阻止心力衰竭发展。HCY为蛋

氨酸代谢的中间代谢产物,正常值为5~15 μmol/L,是心血管疾病发病的独立危险因素,心血管疾病的发生与HCY损伤血管内皮和激活氧自由基有关^[18]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的HO-1水平显著高于对照组,HCY水平显著低于对照组,表明联用沙库巴曲缬沙坦钠片对心力衰竭患者心肌细胞保护作用效果较好,可改善心室重构,延缓心力衰竭进程。分析原因,可能与沙库巴曲缬沙坦钠片降低心脏前后负荷有关。

IL-6主要由巨噬细胞和T淋巴细胞产生,具有调节免疫应答的功能,为急性期反应炎性因子;IL-18为多效炎性因子,可促进T淋巴细胞增殖;hs-CRP是由肝细胞合成和分泌的急性时相蛋白,在机体内组织损伤或炎性介质刺激时其含量会快速升高,以上3种物质均为反应心肌损伤的指标^[19]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的IL-6,IL-18,hs-CRP水平均显著低于对照组,与陈日锦等^[20]的研究结论一致,表明联用沙库巴曲缬沙坦钠片可降低心力衰竭患者的炎性因子水平。分析原因,可能与沙库巴曲缬沙坦钠片能增强心肌供血,有效保护心肌细胞,使心肌细胞损伤减少,从而减轻炎性反应有关。观察组患者不良反应发生率显著低于对照组,表明联用沙库巴曲缬沙坦钠片安全性较好。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭疗效较好,可有效改善患者的心功能,增强心肌供血,延缓心室重构,同时升高HO-1水平,降低HCY,IL-6,IL-18,hs-CRP水平,且安全性较好。但低血压和中晚期妊娠患者禁用沙库巴曲缬沙坦。本研究由于样本量较小,且为单中心研究,存在局限性,故为得到确切结论仍需开展大样本的多中心研究。

参考文献

[1] SHOAI B, FARAG M, NOLAN J, et al. Mode of presentation and mortality amongst patients hospitalized with heart failure? A report from the First Euro Heart Failure Survey[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(5): 510-519.

[2] RUZ MEA, MOMANI A, SHAJRAWI AA. Vitamin D Mediates the Relationship Between Depressive Symptoms and Quality of Life Among Patients With Heart Failure[J]. J Cardiovasc Nurs, 2021, 36(2): 185-192.

[3] MÁLEK F, GAJEWSKI P, ZYMLIŃSKI R, et al. Surgical ablation of the right greater splanchnic nerve for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: first-in-human clinical trial[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(7): 1134-1143.

[4] 张丽娟, 靳志涛, 张 铮, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病合并心力衰竭临床评价[J]. 中国药业, 2021, 30(1): 48-51.

[5] LIU Z, WANG J, LI Y. Efficacy of sacubitril valsartan sodium

tablet for the treatment of chronic heart failure: A systematic review protocol of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2019, 98(47): e18050.

[6] 秦晓毅, 卢新政. 2010年NICE慢性心力衰竭诊治指南更新的解读[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(4): 490-492.

[7] 董艳丽. 慢性心力衰竭患者血清学指标的表达及与NYHA分级的相关性分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(33): 4307-4309.

[8] 李 江, 曹洼宁, 刘文娟, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年人扩张型心肌病致慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(5): 520-524.

[9] BUTENAS ALE, ROLLINS KS, WILLIAMS AC, et al. Thromboxane A₂ receptors contribute to the exaggerated exercise pressor reflex in male rats with heart failure[J]. Physiol Rep, 2021, 9(18): e15052.

[10] 刘 玥, 楚 平. 音乐运动疗法对慢性心衰患者运动功能, 心功能及心理的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(8): 1239-1243.

[11] CREA F. Machine learning - guided phenotyping of dilated cardiomyopathy and treatment of heart failure by antisense oligonucleotides: the future has begun [J]. Eur Heart J, 2021, 42(2): 139-142.

[12] 朱劫草, 谢达奇. 沙库巴曲缬沙坦钠片联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭的疗效研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(S1): 268-270.

[13] 张 璐, 常彩莲, 王 武, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片对高原地区慢性心力衰竭患者神经内分泌激素和心功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2350-2353.

[14] 郭鑫鑫, 常 冰. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗射血分数中间值心力衰竭的疗效分析[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(1): 21-23.

[15] 于 虹, 赵天森, 刘 凯. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗老年慢性心力衰竭的效果[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(15): 3620-3622.

[16] 王张生, 唐 增, 朱文青, 等. 左心室射血分数极度降低的心肌梗死患者心功能恢复影响因素分析[J]. 上海医学, 2018, 41(1): 5-8.

[17] 王 毅, 杨 征. 托伐普坦和沙库巴曲缬沙坦钠片对慢性心力衰竭患者心功能及血清钠水平的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(4): 470-472.

[18] 王 兴, 吴梁安, 吴茂林, 等. 冠心病患者血清中血红素加氧酶和同型半胱氨酸水平与患者冠脉病变程度及心血管事件的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(19): 2377-2379.

[19] 邢雪娟, 崔新华. 重组人干扰素α-2a凝胶联合冷冻对女性外阴尖锐湿疣患者IL-6, IL-18, hs-CRP水平的影响[J]. 皮肤病与性病, 2021, 43(1): 49-50.

[20] 陈日锦, 江 玲, 王晓玉. 芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数保留心力衰竭的疗效观察[J]. 心血管病防治知识, 2021, 11(10): 25-28.

(收稿日期: 2022-05-06; 修回日期: 2022-09-05)