

中图分类号: R969.4; R972⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)01-0101-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.01.023



沙库巴曲缬沙坦钠治疗射血分数保留的心力衰竭患者临床观察*

郑玉雯, 张磊, 严喜胜, 柳星

(湖北省武汉市第三医院, 湖北 武汉 430000)

摘要:目的 探讨沙库巴曲缬沙坦钠治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的临床疗效,以及对患者血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、内皮素-1(ET-1)及一氧化氮(NO)水平的影响。方法 选取医院2020年1月至2022年6月收治的HFpEF患者112例,根据治疗方法的不同分为观察组和对照组,各56例。所有患者均予β受体阻滞剂、螺内酯等常规治疗,对照组和观察组患者分别加用盐酸贝那普利片、沙库巴曲缬沙坦钠片,均治疗6个月。结果 观察组总有效率为91.07%,显著高于对照组的76.79%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗后的6 min步行距离、左室射血分数、A峰与E峰流速比值及血清NO水平均显著升高($P < 0.05$),血清sICAM-1和ET-1水平均显著降低($P < 0.05$)。观察组患者6个月内的再住院率为5.36%,显著低于对照组的17.86%($P < 0.05$)。治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率相当(21.43%比12.50%, $P > 0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦钠治疗HFpEF的临床疗效良好,能改善患者的心功能,调节血清sICAM-1、ET-1、NO的表达水平,缓解心力衰竭的临床症状,减少再住院率,且安全性良好。
关键词:射血分数保留的心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦钠;心功能;可溶性细胞间黏附分子-1;内皮素-1;一氧化氮

Clinical Observation of Sacubitril Valsartan Sodium in the Treatment of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

ZHENG Yuwen, ZHANG Lei, YAN Xisheng, LIU Xing

(The Third Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei, China 430000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of sacubitril valsartan sodium in the treatment of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), and its effect on serum soluble intercellular adhesion molecule - 1 (sICAM - 1), endothelin - 1 (ET - 1), and nitric oxide (NO) levels in patients. **Methods** A total of 112 patients with HFpEF admitted to the hospital from January 2020 to June 2022 were selected and divided into the observation group and the control group according to different treatment methods, with 56 cases in each group. All patients were given routine treatments such as β - receptor blockers and spironolactone, on this basis, the patients in the control group and the observation group were treated with Benazepril Hydrochloride Tablets and Sacubitril Valsartan Sodium Tablets, respectively. Both groups were treated for six months. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.07%, which was higher than 76.79% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 6 - minute walking distance, left ventricular ejection fraction, A - peak to E - peak flow velocity ratio, and serum NO level in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of serum

*基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目[WJ2021X5106]。

第一作者:郑玉雯,女,大学本科,住院医师,研究方向为心力衰竭的诊治,(电子信箱)zyw19871020@163.com。

245-250.

[6] LI Y, DOU Z, YANG L, et al. Oxycodone versus other opioid analgesics after laparoscopic surgery: a meta - analysis[J]. Eur J Med Res, 2021, 26(1):4.

[7] UMUKORO NN, ARULDHAS BW, ROSSOS R, et al. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review[J]. Pharmacogenomics, 2021, 22(5):275-290.

[8] 魏雪, 史琴艳. 四等级功能活动评分法在乳腺癌根治术后患者早期疼痛管理中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2022, 38(8):587-592.

[9] RYTKÖNEN J, RANTA VP, KOKKI M, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of oxycodone drug - drug interactions[J]. Biopharm Drug Dispos, 2020, 41(1/2):72-88.

[10] 雷洁昕, 陈鹏, 陈富超. 盐酸羟考酮联合用药术后自控镇痛研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11):1404-1408.

[11] 周利娟, 张岚. 运用主客观结合评估法评价胸外科术后患者活动性疼痛治疗效果研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(8):994-998.

[12] 孙玥, 孙晓峰, 焦晶华, 等. 盐酸羟考酮激活 Nrf2/Keap1/HO-1 信号通路抑制氧化应激缓解大鼠神经病理性疼痛[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(5):527-530.

[13] 王苗级, 王磊. 丙泊酚联合盐酸羟考酮注射液和瑞芬太尼在老年肝癌患者行射频消融术中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4):856-860.

(收稿日期:2022-12-30;修回日期:2023-08-10)

sICAM - 1 and ET - 1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The readmission rate in the observation group within six months was 5.36%, which was significantly lower than 17.86% in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that in the control group (21.43% vs. 12.50%, $P > 0.05$). **Conclusion** Sacubitril valsartan sodium in the treatment of patients with HFpEF has good clinical efficacy and safety, which can improve cardiac function, regulate serum levels of sICAM - 1, ET - 1, NO expression levels, alleviate clinical symptoms of heart failure, and reduce readmission rate.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction; sacubitril valsartan sodium; cardiac function; soluble intercellular adhesion molecule - 1; endothelin - 1; nitric oxide

心力衰竭是各种因素造成的心脏结构和功能异常,心输出量不能满足机体代谢所需,从而出现一系列临床综合征^[1]。射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)指左室射血分数(LVEF)正常,但心室舒张功能异常的心力衰竭,占全部心力衰竭的50%以上^[2]。HFpEF发病隐匿,临床症状不典型,患者多伴有高血压、心律失常等基础疾病^[3]。目前,临床针对HFpEF主要采取药物治疗,包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素(Ang) II受体阻滞剂(包括ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂等^[4]。但HFpEF病理机制复杂,患病人群存在较大异质性,传统治疗方案的疗效有差异。沙库巴曲缬沙坦钠包含沙库巴曲和缬沙坦2种有效成分,具有拮抗Ang II受体和降低脑啡肽酶活性的双重作用,从而发挥排钠利尿、扩张血管、降血压等功效。目前,沙库巴曲缬沙坦钠主要用于治疗射血分数降低的心力衰竭(HFrEF),对HFpEF的疗效尚不清楚^[5]。本研究中探讨了沙库巴曲缬沙坦钠治疗HFpEF的临床疗效,以及对患者血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、内皮素-1(ET-1)及一氧化氮(NO)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HFpEF诊断标准^[6],存在典型心力衰竭症状或体征,LVEF不低于50%;心功能分级Ⅲ-Ⅳ级;年龄55~80岁。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(编号为20191125-1),患者均签署知情同意书。

排除标准:既往LVEF低于50%或急性冠脉综合征;严重瓣膜病、心肌病、心包疾病等;严重心、肝、肾功能不全;免疫性疾病、急慢性感染、恶性肿瘤、脑卒

中、精神障碍等;未按规定服药或对研究药物不耐受;中途退出或随访失联。

病例选择与分组:选取我院2020年1月至2022年6月收治的HFpEF患者120例,其中3例未按要求服药、5例随访失联被剔除,最终纳入112例。根据治疗方法的不同分为观察组和对照组,各56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。

1.2 方法

所有患者均予 β 受体阻滞剂、螺内酯等常规治疗。在此基础上,对照组患者加用盐酸贝那普利片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20233425,规格为每片5 mg)口服,每天1次,每次5 mg。观察组患者加用沙库巴曲缬沙坦钠片(Novartis Pharma Schweiz AG,国药准字HJ20170362,规格为每片含沙库巴曲24 mg、缬沙坦26 mg)口服,初始剂量每天2次,每次50 mg,根据患者耐受情况每2~4周剂量倍增,直至每天2次,每次200 mg剂量维持。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)根据6 min步行距离(6MWD)评估患者的心肺功能;2)应用IE33型彩色超声心动图监测仪(美国Philips公司)测定心功能,包括LVEF、A峰与E峰流速比值(E/A);3)采集空腹静脉血2 mL,离心(转速为2 500 r/min)15 min,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清sICAM-1,ET-1,NO水平,试剂盒购于美国R & D公司;4)统计患者治疗期间低血压、头晕、高钾血症、干咳等不良反应发生情况及再住院情况。

疗效判定^[7]:显效,临床症状基本消失,6MWD或心

表1 两组患者一般资料比较($n = 56$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 56$)

组别	年龄	性别	左室射血分数	心功能分级	基础疾病[例(%)]	
	($\bar{X} \pm s$, 岁)	(男/女, 例)			高血压	糖尿病
观察组	68.32 $\pm$ 7.24	31 / 25	55.62 $\pm$ 4.59	25 / 31	43(76.79)	20(35.71)
对照组	67.59 $\pm$ 7.09	27 / 29	54.87 $\pm$ 4.06	27 / 29	39(69.64)	22(39.29)
t/χ^2 值	0.530	0.572	0.815	0.144	0.728	0.152
P 值	0.597	0.449	0.362	0.705	0.393	0.696

功能提高2级及以上;有效,临床症状改善,6MWD或心功能提高1级;无效:临床症状、6MWD或心功能均未改善,甚至病情加重。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0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;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5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 56$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 56$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	34(60.71)	17(30.36)	5(8.93)	51(91.07)
对照组	25(44.64)	18(32.14)	13(23.21)	43(76.79)
χ^2 值				4.236
P 值				0.040

表3 两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 56$)

Tab. 3 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 56$)

组别	6MWD(m)		LVEF(%)		E/A	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	263.07 $\pm$ 20.05	423.17 $\pm$ 44.21*	55.62 $\pm$ 4.59	63.18 $\pm$ 6.27*	0.82 $\pm$ 0.13	1.18 $\pm$ 0.21*
对照组	262.23 $\pm$ 23.79	388.45 $\pm$ 41.65*	54.87 $\pm$ 4.06	59.16 $\pm$ 5.71*	0.82 $\pm$ 0.12	1.02 $\pm$ 0.17*
t 值	0.202	4.281	0.815	3.856	0.132	4.310
P 值	0.840	0.000	0.362	0.000	0.895	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 4).

表4 两组患者血清sICAM-1,ET-1,NO水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 56$)

Tab. 4 Comparison of serum sICAM-1,ET-1 and NO levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 56$)

组别	sICAM-1($\mu\text{g/L}$)		ET-1(ng/L)		NO($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	638.31 $\pm$ 117.93	453.31 $\pm$ 97.29*	77.03 $\pm$ 10.09	54.57 $\pm$ 8.91*	54.17 $\pm$ 8.96	94.63 $\pm$ 14.49*
对照组	627.05 $\pm$ 112.68	519.28 $\pm$ 86.06*	78.41 $\pm$ 9.85	61.15 $\pm$ 9.45*	55.14 $\pm$ 9.02	88.23 $\pm$ 12.91*
t 值	0.529	3.796	0.763	3.440	0.576	2.471
P 值	0.598	0.000	0.447	0.001	0.565	0.015

表5 两组患者不良反应发生情况及再住院情况比较[例(%), $n = 56$]

Tab. 5 Comparison of the incidence of adverse reactions and readmissions between the two groups [case (%), $n = 56$]

组别	不良反应					再住院
	低血压	头晕	高钾血症	干咳	合计	
观察组	4(7.14)	4(7.14)	2(3.57)	2(3.57)	12(21.43)	3(5.36)
对照组	1(1.79)	4(7.14)	0(0)	2(3.57)	7(12.50)	10(17.86)
χ^2 值						4.264
P 值						0.039

3 讨论

HFpEF是慢性心力衰竭的常见类型,病程长,复发率高,预后差,严重威胁患者的生命健康。HFpEF与HFrEF症状相似,但HFpEF心功能分级往往更高,患者合并高血压、心律失常等基础疾病也更常见,且相同药物对HFpEF和HFrEF的疗效不同^[8]。临床多采用ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、强心剂等治疗慢性心力衰竭,虽能改善患者的临床症状,但不能有效逆转心室重构,复发率和病死率均较高^[9]。

沙库巴曲缬沙坦钠是沙库巴曲与缬沙坦的复方制剂,其中沙库巴曲能抑制脑啡肽酶活性,促进血液循环,缬沙坦能拮抗Ang II受体,发挥扩张血管、降血压等作用^[10-11]。二者发挥协同作用,促进血管扩张,排钠利尿,逆转心室重构,在高血压、心力衰竭等疾病的治疗中发挥良好效果^[12]。沙库巴曲缬沙坦钠适用于HFrEF成人患者,以及口服沙坦或普利类药物疗效不佳的替代性治疗。本研究结果显示,观察组患者治疗后的6MWD,LVEF,E/A均显著高于对照组,表明沙库巴曲

缬沙坦钠能有效改善 HFpEF 患者的心功能,提高活动耐量。沙库巴曲缬沙坦钠能阻滞 Ang II 受体和抑制脑啡肽酶活性,发挥舒张血管、利尿排钠作用,从而预防和逆转心室重构,减轻心脏负担,促进心功能恢复。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,且6个月内的再住院率显著低于对照组,表明沙库巴曲缬沙坦钠治疗 HFpEF 的临床疗效良好。

HFpEF 发病机制复杂,多项细胞因子参与其病理过程。sICAM-1 是一种细胞间黏附因子,在心肌重构、心肌细胞炎性损害过程中发挥重要作用,与心功能状况存在相关性^[13]。有研究发现,抑制 sICAM-1 的表达有助于减轻心肌炎症,阻断心肌重塑,从而纠正心力衰竭症状^[14]。ET-1 主要由心肌细胞、内皮细胞等分泌,具有调节血管功能、刺激心肌收缩等功能^[15];对心肌具有直接毒性作用,还能诱导心肌重塑和肥厚,促进室性心律失常等^[16];参与慢性心力衰竭的病理过程,血浆 ET-1 水平不仅与心功能状况密切相关,还可作为评估预后的参考指标^[17]。NO 是一种扩张血管的活性肠肽,在机体炎性反应、细胞凋亡等生理病理过程中发挥重要调节作用;生理浓度下能扩张血管和保护心血管系统,合成不足会引起血管平滑肌收缩,增加心脏负担^[18]。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清 sICAM-1 和 ET-1 水平均显著降低,血清 NO 水平均显著升高,且观察组均显著优于对照组,表明沙库巴曲缬沙坦钠能调节相关细胞因子的表达,促进病情恢复。分析原因,沙库巴曲缬沙坦钠通过抑制肾素-Ang 与脑啡肽酶的双重作用,调节细胞因子的分泌,从而逆转心室重构,改善心功能,促进患者的临床预后。观察组不良反应发生率与对照组相当,提示安全性良好。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦钠治疗 HFpEF 的临床疗效良好,能改善患者的心功能,调节血清 sICAM-1、ET-1、NO 的表达水平,缓解心力衰竭的临床症状,降低再住院率,且安全性良好。

参考文献

- [1] 巩德成,冯少彬,宁宇,等. 心衰合剂联合阿托伐他汀钙对射血分数保留心力衰竭患者临床疗效观察及对无创血流动力学参数的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(24): 5168-5170.
- [2] 刘蔚,尉然. 射血分数保留的心力衰竭的诊断和治疗策略[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 253-258.
- [3] ELTELBANY M, SHAH P, DEFILIPPI C. Biomarkers in HFpEF for Diagnosis, Prognosis, and Biological Phenotyping[J]. Curr Heart Fail Rep, 2022, 19(6): 412-424.
- [4] 李爽,王欣,李磊. 地尔硫卓在射血分数保留的心衰患者中临床疗效[J]. 心脏杂志, 2021, 33(3): 261-264.
- [5] NORRE T, GRIMM D, SIMONSEN U. Sacubitril / valsartan, sodium - glucose cotransporter 2 inhibitors and vericiguat for congestive heart failure therapy [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 130(4): 425-438.
- [6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [8] JIN XY, NAUTA JF, HUNG CL, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFREF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis [J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(5): 1933-1955.
- [9] GREENE SJ, EZEKOWITZ JA, ANSTROM KJ, et al. Medical Therapy During Hospitalization for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The VICTORIA Registry [J]. J Card Fail, 2022, 28(7): 1063-1077.
- [10] HEIDENREICH PA, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA / ACC / HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(18): e876-e894.
- [11] 钱晶, 顾顺忠, 陆洋, 等. 沙库巴曲-缬沙坦钠对慢性心力衰竭患者 sST2、hFABP、Lp-PLA2 水平及神经内分泌激素的影响[J]. 中国病案, 2023, 24(1): 95-99.
- [12] 吴景煌, 黄修献, 陈天德. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭临床观察[J]. 中国药业, 2023, 32(5): 104-107.
- [13] 王剑锋, 凌华. 慢性心力衰竭患者血清可溶性细胞间黏附分子-1 和半乳糖凝集素-3 的表达及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2020, 18(12): 2040-2042.
- [14] 任芳, 王一丹, 甘丰. 血清 hs-CRP、sICAM-1 在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1107-1111.
- [15] BEVAN GH, JENKINS T, JOSEPHSON R, et al. Endothelin-1 and peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Heart Lung, 2021, 50(3): 442-446.
- [16] 杜鹏, 张向立, 朱勇锋. 血清肌钙蛋白 I、内皮素-1 联合缺氧诱导因子-1 α 对心力衰竭预测价值[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(24): 3077-3080.
- [17] 张光, 贾倩, 聂冀湘, 等. 疏肝解郁益气温阳法治疗老年慢性心衰临床疗效及血清 ET-1、Ang II、BNP、NO、FMD 水平变化分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 78-81.
- [18] 陈杰, 李觉. 成人暴发性心肌炎患者血清一氧化氮水平的变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2077-2080.

(收稿日期: 2023-06-25; 修回日期: 2023-08-26)