

中图分类号: R969.3; R541.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)22-0122-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.028



沙库巴曲缬沙坦联合丹参颗粒治疗急性心力衰竭临床评价*

林 珍, 欧阳山丹, 杜江涛, 徐 昕, 栾丽丽[△]

(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院·厦门大学附属成功医院, 福建 厦门 361003)

摘要:目的 探讨沙库巴曲缬沙坦联合丹参颗粒治疗急性心力衰竭(AHF)的临床疗效及对患者血清沉默信息调节蛋白3(SIRT3)表达水平的影响。方法 选取医院2020年10月至2023年10月收治的AHF患者120例,根据治疗方案的不同分为对照组(54例)和观察组(66例)。两组患者均予常规对症支持治疗,并给予沙库巴曲缬沙坦钠片口服,观察组患者加服丹参颗粒。两组均连续治疗8周。结果 观察组总有效率为90.91%,显著高于对照组的74.07%($P < 0.05$)。两组患者治疗后的中医证候积分、左室舒张末期径、左室收缩末期径及核转录因子 κB mRNA表达水平均显著降低,心排量(CO)、左室射血分数、心脏指数(CI)及SIRT3 mRNA表达水平均显著升高,且观察组均显著优于对照组($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为4.55%,显著低于对照组的16.67%($P < 0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦联合丹参颗粒可有效改善AHF患者的临床症状,提高CI和CO,减轻心室重塑,明显改善心脏功能,并且调节SIRT3/NF- κB 相关通路。

关键词:沙库巴曲缬沙坦;丹参颗粒;急性心力衰竭;沉默信息调节蛋白3;临床疗效

Clinical Evaluation of Sacubitril Valsartan Combined with Danshen Granules in the Treatment of Acute Heart Failure

LIN Zhen, OUYANG Shandan, DU Jiangtao, XU Xin, LUAN Lili

(The 73rd Group Military Hospital of the Chinese People's Liberation Army · Chengong Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian, China 361003)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of sacubitril valsartan combined with Danshen Granules in the treatment of acute heart failure (AHF), and its effect on the expression level of serum silent information regulatory protein 3 (SIRT3) in patients. **Methods** A total of 120 patients with AHF admitted to the hospital from October 2020 to October 2023 were selected and divided into the control group (54 cases) and the observation group (66 cases) based on different treatment regimens. The patients in the two groups received routine symptomatic supportive treatment and oral Sacubitril Valsartan Sodium Tablets, on this basis, the patients in the observation group received Danshen Granules. Both groups received continuous treatment for eight weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 90.91%, which was significantly higher than 74.07% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, left ventricular end - diastolic diameter

*基金项目:福建省自然科学基金[2021J01874]。

第一作者:林珍,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)18046269869@163.com。

[△]通信作者:栾丽丽,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为糖尿病及其并发症的治疗,(电子信箱)luanll620@126.com。

- [13] 薛有平,雷毅,刘峰,等. 短暂性脑缺血发作患者的血清生化指标的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018,20(3):275-277.
- [14] 李卫征,武国良,吴强. 依达拉奉右莰醇与阿托伐他汀对老年急性脑梗死伴颅内动脉狭窄患者脂代谢及炎症影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(1):57-61.
- [15] 张宝瑞,王龙安,秦历杰. 丁苯酞联合溶栓治疗老年人急性脑梗死的疗效分析[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(9):1126-1129.
- [16] 黄启伟,黄长利,祝治华. 依达拉奉右莰醇注射用浓溶液联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的临床效果[J]. 临床合理用药,2023,16(17):47-49.
- [17] HUANG SM, TAN ZG, CAI J, et al. Myrtenol improves brain damage and promotes angiogenesis in rats with cerebral infarction by activating the ERK1/2 signalling pathway [J]. Pharm Biol, 2021, 59: 584-593.
- [18] 胡雅坤,王志强,梁家辉. 微小RNA-134靶向调控环腺苷酸应答元件结合蛋白/脑源性神经营养因子通路对脑卒中后抑郁海马神经细胞的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2022,35(1):56-60.
- [19] 谢红妹. 三七通舒胶囊对缺血性脑卒中老年患者的疗效及对血清中胰岛素样生长因子-1和基质金属蛋白酶-9的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(2):433-434.
- [20] 丁轶,张荣. 丁苯酞注射液联合强化步行训练对早期脑卒中偏瘫患者下肢功能恢复效果观察[J]. 中国药业, 2019,28(21):50-52.
- [21] 马香莲,曾国熙,魏艳娜,等. 依达拉奉右莰醇对老年急性缺血性脑卒中患者外周血氧化应激通路的影响[J]. 中华老年医学杂志,2023,42(3):291-296.

(收稿日期:2023-10-17;修回日期:2024-06-29)

(LVEDd), left ventricular end - systolic diameter (LVESd), and nuclear transcription factor - κ B (NF - κ B) mRNA expression level significantly decreased in the two groups; the cardiac output (CO), left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI) and SIRT3 mRNA expression level significantly increased; and the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 4.55%, which was significantly lower than 16.67% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril valsartan combined with Danshen Granules can effectively improve the clinical symptoms of AHF patients, increase the CI and CO, alleviate ventricular remodeling, significantly improve cardiac function, and regulate the SIRT3 / NF - κ B - related pathways.

Key words: sacubitril valsartan; Danshen Granules; acute heart failure; silent information regulatory protein 3; clinical efficacy

心力衰竭按发生的时间和速度可分为急性心力衰竭(AHF)和慢性心力衰竭(CHF)。AHF是由于心肌缺氧引起心脏功能或结构异常而导致心力衰竭的临床综合征,临床常表现为肺淤血、呼吸困难、端坐呼吸、低血压等^[1-3]。AHF通常起病急、进展快,因此再次入院率以及病死率仍处于较高水平^[4]。对于AHF,早期主要是识别急性呼吸衰竭和心源性休克,及早建立静脉通路、给予呼吸支持及相关药物治疗,出现心源性休克的患者可考虑行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、冠状动脉旁路移植术(CABG)等方式进行血运重建。沙库巴曲缬沙坦为脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂的复方制剂,可预防和逆转心血管重构,但起效较慢,常用于慢性心力衰竭患者,如用于AHF患者需联合用药^[5]。丹参颗粒有活血化瘀疗效,可用于冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)引起的心绞痛。AHF属中医“心痹”“喘证”等范畴,多以活血化瘀药、利水渗湿药治疗。本研究中探讨了沙库巴曲缬沙坦联合丹参颗粒治疗AHF的临床疗效及对患者血清沉默信息调节蛋白3(SIRT3)表达水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:西医符合《急性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[6]诊断标准,并通过临床症状、体征及相关影像学检查确诊;中医符合《中药新药临床研究指导原则》^[7]诊断标准并确诊;病情稳定,未出现不良现象。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:对本研究拟用药物过敏;有器官严重损害;严重凝血功能或免疫功能障碍;恶性肿瘤;精神疾病及无法沟通;依从性差。

病例选择与分组:选取医院2020年10月至2023年10月诊治的AHF患者120例,根据治疗方案的不同分为观察组(66例)和对照组(54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(APACHE II评分为急性生理与慢性健康状况评分)。

1.2 方法

两组患者均给予吸氧、利尿、扩血管、强心等常规对症支持治疗,并给予沙库巴曲缬沙坦钠片(Novartis

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	APACHE II评分 ($\bar{X} \pm s$,分)
观察组($n = 66$)	30 / 36	64.25 \pm 10.16	20.53 \pm 5.02
对照组($n = 54$)	31 / 23	62.64 \pm 12.15	21.26 \pm 4.35
χ^2 / t 值	1.698	0.791	0.841
P 值	0.193	0.431	0.402

Farma S. p. A., 国药准字HJ20170363,规格为每片含沙库巴曲49 mg,缬沙坦51 mg)口服,每次100 mg,每天2次。观察组患者加服丹参颗粒(天圣制药集团股份有限公司,国药准字Z20163067,规格为3 g/袋,相当于饮片10 g),温开水冲服,每次1袋,每天3次。两组均连续治疗8周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

中医证候积分:包括疲倦乏力、气短等15项证候,每项按程度分为重度(3分)、中度(2分)、轻度(1分)、无症状(0分),统计总分。

心功能指标:使用彩色多普勒超声诊断仪检测心脏指数(CI)、左室舒张末期内径(LVEDd)、左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESd)、心排血量(CO)水平。

SIRT3和核转录因子 κ B(NF - κ B)的mRNA表达水平:收集患者治疗前后的外周静脉血3 mL,离心2次,弃上清液,得含有颗粒状细胞的组织液。提取外周血单个核细胞(PBMCs)内的总RNA,反转录,采用聚合酶链式反应(PCR)法扩增,扩增条件:90 °C预变性2 min,94 °C变性15 s,65 °C退火30 s及70 °C延伸,持续30循环。以U6基因为内参,结果以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示,计算U6的Ct值和Sirt3、NF - κ B的mRNA的相对表达量, $\Delta\Delta Ct = (Ct_{目的基因} - Ct_{U6}) - (Ct_{对照目的基因} - Ct_{对照U6})$ 。引物序列见表2。

疗效判定:显效,心功能改善 \geq 2级或心功能恢复至I级,双肺罗音消失或肺底部少许罗音,临床症状明显好转;有效,心功能改善 \geq 1级,双肺罗音较前改善,临床症状明显好转;无效,心功能改善程度 $<$ 1级,双肺罗音以及临床症状未见好转,甚至加重。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:记录患者治疗期间血管性水肿、低血压、

高钾血症、头晕等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例数和百分率

表2 引物序列

Tab. 2 Primer sequences

基因	引物序列
SIRT3	正向5' - ATGGCGCTGCTGTCGTTTCATC - 3'
	反向5' - GCCCTCTATTTGTCCCAACCATC - 3'
NF- κ B	正向5' - TCACCAAAGACCCACCTCACCG - 3'
	反向5' - GGACCGCATTCAAGTCATAGTCCC - 3'
U6	正向5' - CTCGCTTCGGCAGCACA - 3'
	反向5' - AACGCTTCACGAATTTGCGT - 3'

表4 两组患者心功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of cardiac function - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	CO(L/min)		LVEF(%)		LVEDd(mm)		LVESd(mm)		CI[L/(min·m ²)]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=66)	3.41±0.46	3.95±0.51*	38.40±2.23	46.23±4.20*	55.08±3.13	40.82±3.42*	51.50±5.65	30.75±3.94*	1.71±0.25	3.21±0.35*
对照组(n=54)	3.39±0.43	3.69±0.58*	38.50±2.32	43.52±4.26*	54.80±3.23	42.93±3.49*	52.50±6.05	44.20±3.35*	1.70±0.30	2.46±0.40*
t 值	0.244	2.612	0.240	3.494	0.481	3.332	0.934	19.882	0.199	10.950
P 值	0.808	0.012	0.811	0.001	0.632	0.001	0.352	0.000	0.843	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 4 - 5).

表5 两组患者SIRT3和NF- κ B mRNA表达水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of expression levels of SIRT3 and NF- κ B mRNA between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	SIRT3 mRNA		NF- κ B mRNA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=66)	0.82±0.27	1.80±0.36*	1.73±0.38	0.80±0.21*
对照组(n=54)	0.79±0.25	1.57±0.31*	1.66±0.36	1.01±0.27*
t 值	0.626	3.703	1.028	4.792
P 值	0.533	0.000	0.306	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	血管性水肿	低血压	高钾血症	头晕	合计
观察组(n=66)	1(1.52)	1(1.52)	0(0)	1(1.52)	3(4.55)
对照组(n=54)	3(5.56)	2(3.70)	1(1.85)	3(5.56)	9(16.67)
χ^2 值					4.849
P 值					0.028

3 讨论

容量超负荷、神经内分泌失衡可能是导致AHF的主要病理生理机制之一,其中因为CHF的症状或体征突然恶化或急性加重演变为AHF的占80%~90%^[5,8-9]。AHF发病迅速,需及时有效控制病情,联合用药在其中起到重要作用^[10-11]。

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3至表6。观察组患者治疗后的中医证候积分为(11.52±2.83)分,显著低于对照组的(17.49±3.16)分($t = 10.908, P = 0.000$)。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=66)	22(33.33)	38(57.58)	6(9.09)	60(90.91)
对照组(n=54)	12(22.22)	28(51.85)	14(25.93)	40(74.07)
χ^2 值				6.061
P 值				0.014

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组;两组患者治疗后的中医证候积分、心功能指标及NF- κ B和SIRT3 mRNA均显著改善,且观察组显著优于对照组;观察组不良反应发生率显著低于对照组。上述研究结果与文献[12-14]的结论相似,区别在于其他研究均选取的是急性失代偿期心力衰竭患者。

AHF患者由于心脏负荷急性加重,易导致心脏供血不足,因器官灌注不足而引起急性淤血综合征。CI主要反映不同个体心功能的情况,通常与心率、每搏指数等因素有关。本研究中,观察组患者心功能指标进一步改善,减轻了心室重塑,这与文献[15-16]的结论相似。SIRT3为组蛋白去乙酰化酶,存在于线粒体中可调节多种生物过程,参与了心力衰竭发病机制的相关通路^[17],可通过线粒体体内氧化磷酸化、生物合成等来影响心力衰竭的发病机制。NF- κ B可通过调节相关通路,介导炎症和细胞凋亡过程,促进心血管细胞的增殖,重塑心血管,减轻心脏纤维化程度,改善心功能^[18]。

沙库巴曲缬沙坦可拮抗血管紧张素II受体,通过减少内源性利钠肽的分解,增强利钠肽系统的生物学效应。AHF患者多见中医心肾阳虚证、阳虚水泛证、气虚血瘀证等,属本虚标实证,治疗重点为补虚,同时需要兼顾活血利水,丹参可活血化瘀,故加用丹参可提高疗效。