

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0090-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.019



维立西呱联合托伐普坦治疗左室射血分数降低型慢性心力衰竭急性加重临床观察*

周博文¹, 户学敏¹, 闫宜亮¹, 刘进军^{2△}

(1. 安徽省宿州市第一人民医院, 安徽 宿州 234000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠 233000)

摘要:目的 探讨维立西呱联合托伐普坦治疗左室射血分数(LVEF)降低型慢性心力衰竭(CHF)急性加重的临床疗效及对患者心肌炎症和纤维化的影响。方法 选取宿州市第一人民医院2020年4月至2023年4月收治的LVEF降低型CHF患者292例,按随机数字表法分为对照组(给予托伐普坦治疗)、观察组(给予维立西呱联合托伐普坦),各146例,进行单盲前瞻性随机对照试验,两组疗程均为4周。结果 观察组总有效率为96.58%,明显高于对照组的82.19%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗1,4周后的简化估算肾小球滤过率(eGFR)、24 h尿量明显增加,尿微量白蛋白(U-mAlb)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平明显降低($P < 0.05$);N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平明显降低($P < 0.05$),每搏输出量(SV)、LVEF明显升高($P < 0.05$);中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1β (IL- 1β)水平明显降低($P < 0.05$);透明质酸(HA)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、结缔组织生长因子(CTGF)水平明显降低($P < 0.05$)。观察组再住院率为1.38%,明显低于对照组的14.38%($P < 0.05$)。结论 维立西呱与托伐普坦的联合治疗,能改善患者的心肾功能,抑制炎症反应和心肌纤维化,降低再入院率,提高疗效。

关键词: 维立西呱;托伐普坦;左室射血分数降低型慢性心力衰竭;急性加重;心功能;炎症反应;心肌纤维化

The Efficacy of Verapamil Combined with Tolvaptan in the Treatment of Acute Exacerbation of CHF and its Effects on Myocardial Inflammation and Fibrosis

ZHOU Bowen¹, HU Xuemin¹, YAN Yiliang¹, LIU Jinjun²

(1. The First People's Hospital of Suzhou, Suzhou, Anhui, China 234000; 2. The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China 233000)

Abstract: Objective To study the efficacy of verapamil combined with tolvaptan in treating acute exacerbation of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, and its impacts on myocardial inflammation and fibrosis. **Methods** 292 patients with acute exacerbation, admitted from April 2020 to April 2023, were selected for a single-blind, prospective, randomized controlled trial. They were randomly divided by computer into a tolvaptan group (tolvaptan treatment) and a combined group (verapamil + tolvaptan treatment), with 146 patients in each group. The treatment lasted 4 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 96.58%, which was significantly higher than 82.19% in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the eGFR and 24-hour urine volume increased significantly in the observation group ($P < 0.05$). U-mAlb and β_2 -MG decreased significantly in the observation group at 1 and 4 weeks after treatment ($P < 0.05$). NT-proBNP decreased significantly in the observation group at 1 and 4 weeks after treatment ($P < 0.05$). SV and LVEF increased significantly in the observation group at 1 and 4 weeks after treatment ($P < 0.05$). NGAL, MHR, CRP, and IL- 1β decreased significantly in the observation group at 1 and 4 weeks after treatment respectively ($P < 0.05$). HA, TGF- β_1 , PCⅢ, and CTGF decreased significantly in the observation group 1 and 4 weeks after treatment ($P < 0.05$). The re-hospitalization in the observation group was 1.38%, which was significantly lower than 14.38% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of verapamil and tolvaptan exerts cardiorenal protective effects by inhibiting inflammatory pathways and myocardial fibrosis, thereby reducing rehospitalization risk and improving clinical outcomes.

Key words: verapamil; tolvaptan; chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction; acute exacerbation; heart function; inflammation; myocardial fibrosis

我国25岁及以上人群中心力衰竭标化患病率为1.1%^[1]。慢性心力衰竭(CHF)人群年平均住院3.3次,次均住院9.7 d,年人均住院费用29 746元,给患者及其

家庭带来沉重负担^[2-3]。CHF急性加重与再住院和死亡显著相关,临床迫切需要有效的治疗和预防措施,以改善病情,减少再住院^[4-5]。当前临床治疗CHF急性加重

*基金项目:安徽省宿州市自筹资金项目[SZZCZJ202206]。

第一作者:周博文,男,大学本科,主治医师,研究方向为心血管疾病的诊治,(电子信箱)18725579112@163.com。

△通信作者:刘进军,男,博士,主任医师,研究方向为心血管介入/结构性心脏病的诊治,(电子信箱)rpvx427@163.com。

多采用标准化治疗方案,包括使用利尿剂、正性肌力药物等,但循证资料显示,经此治疗后仍有37.8%的患者发生再住院或死亡^[6]。托伐普坦能增加水排泄,消除器官组织水肿,增加血浆渗透压,维持血管内容量稳定,能显著缓解CHF急性加重早期症状,且对常规利尿剂抵抗的顽固性水肿疗效显著^[7-8]。维立西呱为新型抗CHF药物,适用于射血分数降低的症状性CHF,国外研究显示,维立西呱治疗可降低CHF急性加重患者的再住院率,且耐受性良好^[9-10],但国内相关报道较少。且左室射血分数(LVEF)降低型为CHF较常见类型。为此,本研究中探讨了上述两药联用治疗LVEF降低型CHF急性加重的临床疗效及对患者心肌炎症、纤维化的影响,为优化该病的临床治疗及减少再住院提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

纳入标准:符合CHF急性加重的诊断标准^[11],且CHF类型为LVEF降低型。本研究经蚌埠医学第一附属医院临床医学研究伦理委员会批准(文件号:蚌医一附伦[2023]01号),患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物过敏;无尿症(24 h总尿量少于100 mL);高血钠症;低容量性低钠血症;严重肾病、肝病;妊娠期或哺乳期;对口渴不能正常反应或不敏感;严重低血压;心脏瓣膜疾病或重度心律失常。

病例选择与分组:选取宿州市第一人民医院2020年4月至2023年4月收治的LVEF降低型CHF急性加重患者292例,按随机数字表法分为对照组、观察组,各146例,进行单盲前瞻性随机对照试验。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1(心功能分级采用纽约心脏病协会标准)。

1.2 方法

结合相关专家共识^[11],两组患者均予CHF急性加重的标准治疗,包括钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、袢利尿剂、呼吸支持、 β 受体阻断剂等;并予托伐普坦片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20213152,规格为每片15 mg)口服,初始剂量为每次15 mg,每天1次,之后酌情增加至30~60 mg。观察组患者加予维立西呱片(Bayer AG, 国药准字HJ20220051,规格为每片2.5 mg)口服,前2周每次2.5 mg,每天1次,第3~4周调整至每天5 mg。两组疗程均为4周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:比较两组患者治疗前、治疗1周及治疗4周后的以下指标。1)肾功能。以特种蛋白分析仪检测尿微量白蛋白(U-mAlb)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平;以酶法测定血肌酐水平,计算简化估算肾小球滤

表1 两组患者基线资料比较($n = 146$)

Tab. 1 Comparison of baseline data between the two groups ($n = 146$)					
项目		观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别	男	78(53.42)	74(50.68)	0.220	0.639
	女	68(46.58)	72(49.32)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		70.83 $\pm$ 8.49	68.97 $\pm$ 10.13	1.700	0.090
病程($\bar{X} \pm s$,年)		3.26 $\pm$ 0.78	3.19 $\pm$ 0.68	0.817	0.414
体质量指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)		23.75 $\pm$ 0.64	23.82 $\pm$ 0.75	0.858	0.392
饮酒史[例(%)]		12(8.22)	16(10.96)	0.632	0.427
吸烟史[例(%)]		25(17.12)	20(13.70)	0.657	0.418
糖尿病[例(%)]		24(16.44)	29(19.86)	0.576	0.448
缺血性心脏病[例(%)]		21(14.38)	19(13.01)	0.116	0.734
高血压[例(%)]		26(17.81)	22(15.07)	0.399	0.528
心功能[例(%)]	Ⅱ级	22(15.07)	23(15.75)	0.501	0.616
	Ⅲ级	80(54.79)	84(57.53)		
	Ⅳ级	44(30.14)	39(26.71)		
收缩压($\bar{X} \pm s$,mmHg)		135.96 $\pm$ 8.44	137.00 $\pm$ 6.58	1.174	0.241
舒张压($\bar{X} \pm s$,mmHg)		84.27 $\pm$ 5.06	83.85 $\pm$ 6.43	0.620	0.536
心率($\bar{X} \pm s$,次/min)		98.55 $\pm$ 12.81	97.76 $\pm$ 10.57	0.575	0.566

过率(eGFR),公式为,eGFR = 186 $\times$ (血肌酐) - 1.154 $\times$ (年龄) - 0.203 $\times$ [1(男性)或0.742(女性)]。统计尿量(24 h)。2)心功能。采用超声心动图检测每搏输出量(SV)、LVEF值;以放射免疫分析法检测血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。3)炎症因子。以酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及白细胞介素1 β (IL-1 β)水平,并行血常规和血脂检测,计算单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR),以免疫比浊法检测血清C反应蛋白(CRP)水平。4)心肌纤维化因子。以ELISA法检测透明质酸(HA)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、结缔组织生长因子(CTGF)水平。

疗效判定:1)近期疗效。显效,症状消失或基本消失,心功能分级恢复正常或改善 ≥ 2 级;有效,症状明显减轻,心功能分级改善1级;无效,症状无变化或加重,心功能分级无改善或进一步恶化^[11]。总有效 = 显效 + 有效。2)远期疗效。随访患者6个月,统计再入院情况。

安全性:比较两组患者治疗期间低血压、口渴/口干、乏力、便秘等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料满足正态分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验;组内重复测量指标行方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。观察组失访1例,对照组失访0例。

观察组再住院 2 例(1.38%), 因为肺部感染导致 CHF 急性加重; 对照组再住院 21 例(14.38%), 诱因有未控制的高血压(9 例)、新发急性冠状动脉综合征(7 例)、肺部感染(4 例)、主动脉夹层(1 例)。观察组再住院率显著低于对照组($\chi^2 = 16.901, P < 0.001$)。

3 讨论

CHF 与肾功能不全在临床相互影响, 共同影响患者病情转归, 因此, 改善肾功能在降低心血管疾病风险

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 146$]

Tab. 2 Comparison of therapeutic effects between the two groups [case(%), $n = 146$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	101(69.18)	40(27.40)	5(3.42)	141(96.58)
对照组	79(54.11)	41(28.08)	26(17.81)	120(82.19)
χ^2 值	15.915			
P 值	< 0.001			

表 3 两组患者观察指标比较($\bar{X} \pm s, n = 146$)

Tab. 3 Comparison of renal function between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 146$)								
指标		组别	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后	$F_{\text{组间}}/P$ 值	$F_{\text{时间}}/P$ 值	$F_{\text{交互}}/P$ 值
肾功能	U - mAlb(mg / L)	观察组	80. 30 ± 11. 96	51. 25 ± 9. 85 ^a	38. 20 ± 7. 33 ^{ab}	14. 528 / < 0. 001	22. 068 / < 0. 001	17. 195 / < 0. 001
		对照组	78. 22 ± 13. 57	64. 03 ± 11. 29 ^a	49. 15 ± 9. 00 ^{ab}			
		t 值	1. 389	10. 307	11. 399			
		P 值	0. 166	< 0. 001	< 0. 001			
	eGFR [mL / (min·1. 73 m ²)]	观察组	68. 15 ± 8. 44	80. 27 ± 4. 82 ^a	85. 35 ± 5. 20 ^{ab}	12. 375 / < 0. 001	19. 719 / < 0. 001	14. 042 / < 0. 001
		对照组	69. 22 ± 10. 30	74. 36 ± 6. 04 ^a	78. 00 ± 7. 18 ^{ab}			
		t 值	0. 971	9. 241	10. 018			
		P 值	0. 332	< 0. 001	< 0. 001			
	β_2 - MG(mg / L)	观察组	2. 94 ± 0. 60	1. 50 ± 0. 31 ^a	1. 26 ± 0. 27 ^{ab}	18. 152 / < 0. 001	13. 628 / < 0. 001	10. 276 / < 0. 001
		对照组	2. 87 ± 0. 57	1. 92 ± 0. 47 ^a	1. 59 ± 0. 29 ^{ab}			
		t 值	1. 022	9. 014	10. 063			
		P 值	0. 308	< 0. 001	< 0. 001			
	24 h 尿量(mL)	观察组	864. 60 ± 157. 87	3 022. 67 ± 539. 67 ^a	3 108. 51 ± 504. 79 ^{ab}	14. 792 / < 0. 001	16. 072 / < 0. 001	20. 183 / < 0. 001
		对照组	871. 53 ± 172. 62	2 514. 31 ± 489. 55 ^a	2 632. 77 ± 495. 82 ^{ab}			
		t 值	0. 358	8. 430	8. 124			
		P 值	0. 721	< 0. 001	< 0. 001			
心功能	SV(mL)	观察组	41. 92 ± 6. 77	59. 78 ± 4. 79 ^a	63. 47 ± 5. 85 ^{ab}	9. 511 / < 0. 001	15. 260 / < 0. 001	18. 335 / < 0. 001
		对照组	42. 35 ± 7. 04	54. 60 ± 5. 18 ^a	58. 02 ± 4. 93 ^{ab}			
		t 值	0. 532	8. 871	8. 608			
		P 值	0. 595	< 0. 001	< 0. 001			
	LVEF(%)	观察组	32. 98 ± 5. 00	39. 00 ± 4. 37 ^a	42. 78 ± 4. 19 ^{ab}	8. 687 / < 0. 001	10. 244 / < 0. 001	13. 925 / < 0. 001
		对照组	33. 26 ± 4. 79	35. 74 ± 4. 66 ^a	38. 90 ± 5. 35 ^{ab}			
		t 值	0. 489	6. 166	6. 899			
		P 值	0. 625	< 0. 001	< 0. 001			
	NT - proBNP (μg / L)	观察组	11 003. 67 ± 929. 57	3 583. 27 ± 382. 31 ^a	2 891. 04 ± 348. 79 ^{ab}	26. 584 / < 0. 001	31. 008 / < 0. 001	42. 940 / < 0. 001
		对照组	10 879. 05 ± 968. 42	5 752. 44 ± 430. 59 ^a	5 262. 78 ± 415. 56 ^{ab}			
		t 值	1. 122	45. 518	52. 822			
		P 值	0. 263	< 0. 001	< 0. 001			
炎症因子	NGAL (μg / L)	观察组	148. 50 ± 19. 36	98. 36 ± 15. 48 ^a	70. 51 ± 11. 34 ^{ab}	15. 425 / < 0. 001	21. 076 / < 0. 001	18. 359 / < 0. 001
		对照组	150. 38 ± 21. 78	120. 24 ± 18. 03 ^a	101. 49 ± 12. 57 ^{ab}			
		t 值	0. 780	11. 125	22. 112			
		P 值	0. 436	< 0. 001	< 0. 001			
	MHR	观察组	1. 18 ± 0. 24	0. 92 ± 0. 13 ^a	0. 94 ± 0. 11 ^{ab}	17. 262 / < 0. 001	19. 260 / < 0. 001	25. 315 / < 0. 001
		对照组	1. 16 ± 0. 27	1. 07 ± 0. 15 ^a	1. 02 ± 0. 10 ^a			

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗 1 周后比较,^b $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$; compared with those after 1 week of treatment, ^b $P < 0.05$.

续表 3 两组患者观察指标比较($\bar{X} \pm s, n = 146$)
Continued Tab. 3 Comparison of renal function between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 146$)

指标	组别	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后	$F_{\text{组间}}/P$ 值	$F_{\text{时间}}/P$ 值	$F_{\text{交互}}/P$ 值
CRP (mg/L)	t 值	0.669	9.131	6.502	18.448 / <0.001	25.782 / <0.001	31.606 / <0.001
	P 值	0.504	<0.001	<0.001			
	观察组	19.68 ± 6.79	10.35 ± 2.24 ^a	4.02 ± 0.91 ^{ab}			
	对照组	18.72 ± 5.11	13.83 ± 4.00 ^a	9.58 ± 2.76 ^{ab}			
	t 值	1.365	9.172	23.117			
	P 值	0.173	<0.001	<0.001			
IL-1β (pg/mL)	观察组	23.44 ± 8.17	11.22 ± 4.74 ^a	8.30 ± 2.67 ^{ab}	11.976 / <0.001	15.033 / <0.001	18.586 / <0.001
	对照组	24.50 ± 9.35	16.93 ± 5.20 ^a	11.59 ± 3.48 ^{ab}			
	t 值	1.032	9.806	9.063			
	P 值	0.303	<0.001	<0.001			
	观察组	182.39 ± 18.64	160.34 ± 11.08 ^a	104.49 ± 16.28 ^{ab}			
	对照组	180.71 ± 21.35	171.50 ± 14.97 ^a	132.67 ± 18.03 ^{ab}			
心肌纤维 化因子 (mg/mL)	t 值	0.716	7.240	14.017	23.418 / <0.001	34.079 / <0.001	41.563 / <0.001
	P 值	0.474	<0.001	<0.001			
	观察组	40.39 ± 11.56	26.75 ± 6.24 ^a	19.30 ± 4.52 ^{ab}			
	对照组	38.45 ± 10.12	33.22 ± 8.30 ^a	24.78 ± 3.99 ^{ab}			
	t 值	1.526	7.529	10.983			
	P 值	0.128	<0.001	<0.001			
PCⅢ (mg/mL)	观察组	28.00 ± 5.69	20.56 ± 4.48 ^a	17.00 ± 4.12 ^{ab}	15.952 / <0.001	17.834 / <0.001	21.788 / <0.001
	对照组	26.98 ± 6.07	23.02 ± 4.79 ^a	20.78 ± 3.38 ^{ab}			
	t 值	1.481	4.532	8.571			
	P 值	0.140	<0.001	<0.001			
	观察组	180.79 ± 25.00	152.04 ± 11.63 ^a	109.52 ± 12.41 ^{ab}			
	对照组	183.64 ± 22.79	160.51 ± 13.78 ^a	128.72 ± 10.95 ^{ab}			
CTGF (μg/L)	t 值	1.018	5.676	14.018	14.836 / <0.001	27.548 / <0.001	16.792 / <0.001
	P 值	0.310	<0.001	<0.001			

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 146$]
Tab. 4 Comparison of adverse reactions between the two groups
[case(%), $n = 146$]

组别	低血压	口渴 / 口干	乏力	便秘	合计
观察组	3(2.05)	1(0.68)	1(0.68)	2(1.37)	7(4.79)
对照组	0(0)	4(2.74)	0(0)	1(0.68)	5(3.42)
χ^2 值	0.348				
P 值	0.555				

中起重要作用^[12]。现有抗 CHF 药物靶点多为炎症 - 代谢和神经 - 激素通路,可能在肾功能不全患者中应用受限,部分药物虽能用于肾功能不全患者,亦难以改善 CHF 患者肾功能^[13]。

托伐普坦适用于有肾功能损害倾向及常规利尿剂疗效欠佳患者,作为血管加压素 V2 受体拮抗剂,能阻断肾脏集合管的水重吸收,有效改善液体潴留,维持良好肾功能^[14]。李永梅等^[15]报道,给予伴中重度肾功能不全的顽固性心力衰竭患者托伐普坦,能有效减轻患者

肾功能恶化,改善液体负荷。徐先静等^[16]研究发现,托伐普坦治疗后 eGFR 较基线明显升高,血清肌酐较基线明显降低,肾功能得到有效改善。本研究中发现,联合用药能进一步改善患者的肾功能,这一方面得益于托伐普坦的肾脏保护作用,另一方面也因为维立西呱能独立于一氧化氮直接刺激可溶性鸟苷酸环化酶,增加环磷酸鸟苷合成,从而改善肾功能^[17]。

一氧化氮 - 可溶性鸟苷酸环化酶 - 环磷酸鸟苷信号通路在 CHF 人群中受到干扰,导致机体处于过氧化应激状态,且一氧化氮生物利用度降低,并导致心肌功能障碍、左心室重塑和心肾综合征^[18]。除了阻断神经激素和减少后负荷,恢复以上通路被认为是 CHF 的重要治疗目标,亦是改善心功能的关键点之一。本研究中,观察组患者治疗 1,4 周后 NT - proBNP 低于对照组,SV、LVEF 高于对照组,提示维立西呱联合托伐普坦能进一步提高心功能。这与 COATS 等^[19]的结论相似。维立西呱对一氧化氮 - 可溶性鸟苷酸环化酶 - 环磷酸鸟

苷信号通路具有双重作用,既能使可溶性鸟苷酸环化酶对低水平的一氧化氮敏感,又能在无任何内源性一氧化氮的情况下直接刺激可溶性鸟苷酸环化酶,从而纠正CHF患者以上通路异常现象,改善心功能。

炎症反应贯穿CHF整个病程,与患者心功能分级、心脏主要不良心脏事件密切相关^[20]。NGAL及MHR可反映CHF患者炎症负荷状态,且是CHF患者3个月后发生不良事件的独立相关危险因素^[21]。CRP在CHF患者中表达水平明显升高,是患者心脏复合终点事件的预测因子之一^[22-23]。IL-1 β 为重要的炎症因子,与CHF患者LVEF水平呈负相关^[24]。本研究结果显示,联合用药能降低患者NGAL、MHR、CRP、IL-1 β 水平,缓解炎症反应。维立西呱不仅能通过增强心功能,缓解由组织灌注不足引起的炎症反应,还能抑制因环磷酸鸟苷缺乏和血管张力失调、微循环障碍引起的炎症反应。因此,改善炎症反应亦可能是维立西呱抗CHF的机制之一。

心肌重构是CHF发生的一个基础机制,表现为心肌细胞凋亡、坏死增加,间质重构及心肌纤维化,抑制心肌纤维化、保护心肌有助于延缓并改善心肌重构。HA、TGF- β_1 、PCⅢ、CTGF均为调控心肌纤维化的重要物质,在CHF患者中表达水平升高,可增加成纤维细胞胶原分泌,与心肌重构相关,且预后不良患者HA、TGF- β_1 、PCⅢ、CTGF水平高于预后良好患者^[25-27]。本研究结果显示,观察组患者治疗1,4周后的HA、TGF- β_1 、PCⅢ、CTGF低于对照组,提示联合用药还具有抑制心肌纤维化作用,有利于改善心肌重构现象,抑制病情进展。观察组总有效率高于对照组,与两种药物联用提高了心肾功能、抑制了炎症-心肌纤维化有关。观察组再住院率低于对照组,表明联合用药能减少再入院,有助于减轻患者负担,能为CHF患者带来实质受益。这与SEPEHRVAND等^[28]的研究结论一致。此外,联合用药未增加不良反应发生率。

综上所述,维立西呱联合托伐普坦治疗CHF,能改善患者的心肾功能,抑制炎症反应和心肌纤维化,降低再入院率,提高疗效。

参考文献

- [1] PIEPOLI MF, ADAMO M, BARISON A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 143 - 168.
- [2] PEREA - ARMIJO J, LÓPEZ - AGUILERA J, GONZÁLEZ - MANZANARES R, et al. The Worsening of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Impact of the Number of Hospital Admissions in a Cohort of Patients[J]. J Clin Med, 2023, 12(18): 6082.
- [3] WANG CC, WU CK, TSAI ML, et al. 2019 Focused Update of

the Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Heart Failure[J]. Acta Cardiol Sin, 2019, 35(3): 244 - 283.

- [4] BANERJEE A, PASEA L, CHUNG SC, et al. A population - based study of 92 clinically recognized risk factors for heart failure: co - occurrence, prognosis and preventive potential[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(3): 466 - 480.
- [5] MOHAMED MO. Prevention is better than cure: modifiable risk factors for heart failure better understood[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(3): 481 - 482.
- [6] DI FUSCO SA, ALONZO A, AIMO A, et al. ANMCO position paper on vericiguat use in heart failure: from evidence to place in therapy[J]. Eur Heart J Suppl, 2023, 25(Suppl D): D278 - D286.
- [7] 熊汉忠, 朱立欢, 魏宇森. 托伐普坦治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效研究[J]. 中国药业, 2021, 30(7): 40 - 43.
- [8] 范顺娟, 罗先虎, 毛小运. 托伐普坦联合重组人脑利钠肽治疗老年慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗患者的效果及对心功能的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(20): 2611 - 2614.
- [9] SIDDIQI AK, GREENE SJ, FUDIM M, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2023, 21(4): 245 - 257.
- [10] KANG C, LAMB YN. Vericiguat: A Review in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2022, 22(4): 451 - 459.
- [11] 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(3): 215 - 225.
- [12] MULLENS W, MARTENS P, TESTANI JM, et al. Renal effects of guideline - directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(4): 603 - 619.
- [13] HULOT JS, TROCHU JN, DONAL E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options[J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(14): 1847 - 1855.
- [14] 何晓全, 高翔宇, 周力, 等. 托伐普坦联合重组人脑利钠肽在老年患者急性左心衰竭合并急性心肾综合征中的有效性[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(12): 1137 - 1141.
- [15] 李永梅, 梅霞, 王娇, 等. 托伐普坦治疗顽固性心力衰竭合并中重度肾功能不全的疗效观察[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 949 - 953.
- [16] 徐先静, 黄改荣, 段明勤, 等. 托伐普坦对老年慢性心力衰竭合并轻中度肾功能不全伴低钠血症患者的疗效及安全性[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 292 - 296.
- [17] CAMPBELL N, KALABALIK - HOGANSON J, FREY K. Vericiguat: A Novel Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator for the Treatment of Heart Failure[J]. Ann Pharmacother, 2022, 56(5): 600 - 608.