

沙库巴曲缬沙坦对老年慢性心力衰竭患者 心室重构与心功能的影响

吴汉奇¹, 罗坤禄², 陈庆研¹

(1. 汕尾市人民医院心血管内科; 2. 汕尾市人民医院重症监护室, 广东 汕尾 516600)

摘要: **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗老年慢性心力衰竭 (CHF) 患者的临床效果, 为进一步改善患者心功能提供治疗依据。**方法** 按随机数字表法将汕尾市人民医院 2020 年 6 月至 2022 年 2 月收治的老年 CHF 患者 150 例分为两组, 各 75 例。给予对照组患者螺内酯治疗, 给予研究组患者沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗, 两组患者均治疗 6 个月。比较两组患者治疗后的临床疗效, 治疗前后美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 (I、II、III、IV 级)、心功能指标 [左室射血分数 (LVEF)、左室收缩末期内径 (LVESD)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、6 min 步行距离实验 (6 MWT)]、血清学指标 [N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、III 型前胶原氨基端肽 (PⅢNP)] 的变化, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 研究组患者临床总有效率为 96.00%, 显著高于对照组的 80.00%; 与治疗前比, 治疗后两组 NYHA 心功能 I 级与研究组 NYHA 心功能 II 级的患者占比均显著升高, 且研究组显著高于对照组; 治疗后研究组 NYHA 心功能 III、IV 级的患者占比均显著降低, 且均显著低于对照组; 治疗后两组患者 LVEF 均显著升高, 且研究组显著高于对照组; LVESD、LVEDD 均显著缩小, 且研究组显著小于对照组; 6 MWT 均显著延长, 且研究组显著长于对照组; 治疗后两组患者 NT-proBNP、cTnT、hs-CRP、TNF- α 、PⅢNP 水平均显著降低, 且研究组显著低于对照组 (均 $P<0.05$); 两组患者头晕、低血压、咳嗽等不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗老年 CHF, 可有效减轻患者机体炎症反应, 抑制心肌纤维化及其心室重构, 进一步改善心功能, 且不会增加不良反应的发生, 安全性良好。

关键词: 慢性心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 螺内酯; 心功能; 心室重构

中图分类号: R541

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.24.0045.04

作者简介: 吴汉奇, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 心血管疾病。

- 16(8): 112-115.
- [5] 徐金发, 宋文灿, 郑中显, 等. 国产细胞程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(26): 3258-3262.
- [6] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15.
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [8] 王永, 解华, 李凌云. 贝伐珠单抗联合厄洛替尼对晚期非小细胞肺癌患者疗效、血清 CYFRA21-1 水平及 KPS 评分的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(8): 827-830.
- [9] 唐正中, 胡宗涛, 王崇, 等. 局部晚期非小细胞肺癌三维适形放射治疗致放射性肺损伤相关因素探讨 [J]. 安徽医药, 2018, 22(6): 1116-1119.
- [10] 谢忠海, 沈琦斌, 李鸿伟, 等. 多西紫杉醇联合吉西他滨和顺铂治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 972-974.
- [11] 朱露莎, 王松华, 李进冬. 卡瑞利珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果及安全性的真实世界研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(35): 110-112, 116.
- [12] 蔡源益, 惠文, 高志祥, 等. 卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的成本-效果分析 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3015-3020.
- [13] 黄丽珍, 车建华, 段相会, 等. 非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、VEGF 及 CEA 的表达及与临床病理特征的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1344-1347.
- [14] 吴荣英. 血清雌二醇、睾酮、孕酮水平联合 CA125 对非小细胞肺癌早期的诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(8): 1341-1343, 1351.
- [15] 吴克林, 吴天英, 许海. 卡瑞利珠单抗联合化疗对老年非小细胞肺癌患者血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、基质金属蛋白酶 9 表达及肿瘤生长转移的影响 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2830-2833.
- [16] 陈磊, 曹齐生, 王玉琴, 等. 卡瑞利珠单抗联合 GP 化疗在非小细胞肺癌中的应用价值 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(20): 92-95.

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是临床常见病症, 该病是各种心脏疾病进展的终末阶段, 也是心血管疾病患者死亡的主要因素。近年来, 随着我国人口老龄化的不断加重, CHF 患病率也呈逐渐上升趋势, 已成为威胁国人身心健康的公共健康问题^[1]。目前临床多采用螺内酯、 β 受体阻滞剂、降压等常规治疗来改善 CHF 患者的临床症状, 其中螺内酯是一种醛固酮受体拮抗剂, 能够对抗血管紧张素转换酶抑制剂产生的“醛固酮逃逸”现象, 进而产生抑制心室重构的作用; 同时其可竞争性抑制醛固酮, 激活交感神经, 减少钾离子、镁离子排泄, 以达到利尿效果, 从而减轻患者心脏负担, 缓解下肢水肿^[2]。沙库巴曲缬沙坦中包括了沙库巴曲与缬沙坦两种成分, 其是一种血管紧张素受体阻滞剂与脑钠肽酶抑制剂的复合物, 同时也属于血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 的一种, 可对血管紧张素 II 的形成起到抑制作用。也有研究报道, 其与螺内酯联用, 可起到协同作用, 达到降压、利尿、抑制心室重构的效果^[3]。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗对老年 CHF 患者心室重构及心功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将汕尾市人民医院 2020 年 6 月至 2022 年 2 月收治的老年 CHF 患者 150 例分为两组, 每组 75 例。对照组中男、女患者分别为 46、29 例; 年龄 60~85 岁, 平均 (71.25 \pm 5.32) 岁。研究组中男、女患者分别为 45、30 例; 年龄 60~85 岁, 平均 (72.15 \pm 5.16) 岁。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可行组间对比。纳入标准: 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[4] 中的诊断标准者; 合并阵发性夜间呼吸困难或端坐呼吸, 颈静脉波动增强, 左室顺应性减低或心脏扩大, 心尖部闻及第三心音奔马律及尿量减少、双下肢水肿等临床表现者; 经心电图、颈胸超声心动图等检查确诊者; 左室射血分数 (LVEF) $<40\%$ 者等。排除标准: 心源性休克者; 因酗酒或全身性疾病所致的继发性心力衰竭者; 合并恶性肿瘤、血液性疾病者; 对螺内酯、沙库巴曲缬沙坦等药物过敏者等。院内医学伦理委员会已批准本研究, 所有患者均对本研究的实施方法、义务与权利、收益及风险已有详细了解, 并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 均给予所有患者控制原发疾病、 β 受体阻滞剂、强心等常规对症治疗。同时予以对照组患者口服 20 mg 的螺内酯片 (杭州民生药业股份有限公司, 国药准字 H33020070, 规格: 20 mg/片) 治疗, 1 次/d。研究组患者口服 50 mg 的沙库巴曲缬沙坦钠片 (Novartis Pharma Stein AG, 注册证号 J20171054, 规格: 100 mg/片) 治疗,

2 次/d, 后依据患者实际情况对药物剂量进行调整, 直至 200 mg/次, 2 次/d 的剂量维持。两组均治疗 6 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。其中显效: 治疗后, 临床症状 (呼吸困难、双下肢水肿等) 明显改善, 美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级^[5] 改善 2 级及以上; 有效: 临床症状 (呼吸困难、双下肢水肿等) 有所减轻, 且 NYHA 心功能分级改善 1 级; 无效: 临床症状 (呼吸困难、双下肢水肿等) 及 NYHA 心功能分级与治疗前比无变化; 恶化: 上述临床症状较治疗前加重, NYHA 心功能分级下降 1 级及以上^[4]。总有效率 = 显效率 + 有效率。②心功能分级。均于治疗前后采用 NYHA 心功能分级评估, 其中 I 级: 日常活动不受限, 一般体力活动不引发心悸、疲乏、呼吸困难等心功能不全症状; II 级: 日常活动轻度受限, 一般活动可引发乏力、心悸等表现; III 级: 日常活动受限明显, 轻微活动即可出现乏力、呼吸困难等表现; IV 级: 在不活动、休息的情况下也可出现胸闷、乏力、呼吸困难等表现, 患者不能从事任何体力活动。③心功能指标。采用超声心动图检测患者治疗前后 LVEF、左室收缩末期内径 (LVESD)、左室舒张末期内径 (LVEDD), 并记录患者治疗前后的 6 min 步行实验 (6 MWT), 嘱患者在平面路尽量快步行走, 记录其 6 min 内步行距离。④血清学指标。分别于治疗前后, 采集患者空腹静脉血 (5 mL) 并进行离心 (2 500 r/min, 10 min) 分离后取血清, 采用酶联免疫吸附法检测 N-末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、III 型前胶原氨基端肽 (P III NP) 水平。⑤不良反应。统计治疗期间患者所出现的不良反应。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计数资料 (总有效率、NYHA 心功能分级, 头晕、低血压、咳嗽等不良反应总发生率) 以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料 (LVEF、LVESD、LVEDD、6 MWT、NT-proBNP、cTnT、hs-CRP、TNF- α 、P III NP 水平) 均符合正态分布且方差齐, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 研究组患者临床总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	恶化	总有效
对照组	75	42(56.00)	18(24.00)	10(13.33)	5(6.67)	60(80.00)
研究组	75	56(74.67)	16(21.33)	2(2.67)	1(1.33)	72(96.00)
χ^2 值						9.091
P 值						<0.05

2.2 两组患者 NYHA 心功能分级比较 治疗后两组 NYHA 心功能 I 级与研究组 NYHA 心功能 II 级的患者占比均较治疗前显著升高,且研究组显著高于对照组,治疗后研究组 NYHA 心功能 III、IV 级的患者占比均较治疗前显著降低,且均显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者心功能指标比较 治疗后两组患者 LVEF 均较治疗前显著升高,LVESD、LVEDD 均较治疗前显著缩小,6 MWT 均较治疗前显著延长,且较对照组,研究组患者 LVEF 升高,LVESD、LVEDD 减小,6 MWT 延长,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者血清学指标比较 与治疗前比,治疗后两组患者各项血清学指标水平均显著降低,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间,对照组患者出现 3 例头晕,1 例低血压,1 例咳嗽,不良反应总发生率为 6.67%(5/75);研究组患者出现 2 例头晕,1 例

低血压,不良反应总发生率为 4.00%(3/75)。两组间比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.132, P>0.05$)。

3 讨论

CHF 是多种心血管疾病终末期表现,呼吸困难、乏力等均是该病患者的主要临床表现,病程较长,且多累及脏器受损,病死率高,预后差^[6]。故针对老年 CHF 患者需尽早采取有效的治疗措施,以促进患者预后恢复。螺内酯具有竞争性拮抗醛固酮的作用,可与醛固酮在远曲小管远端及集合管处竞争受体,以此来阻断醛固酮与受体结合,从而减少远曲小管对钠的重吸收,达到保钾排钠的目的^[7]。但研究表明,对于 CHF 的治疗,不能仅以改善其临床症状为目标,更应重视对肾素-血管紧张素-醛固酮与交感神经系统的拮抗,通过对神经内分泌激素的拮抗,来抑制其被激活,进而达到逆转或延缓心室重构的目的^[8]。

沙库巴曲缬沙坦可同时对神经和内分泌两个系统发挥作用,由于其是由血管紧张素 II 受体拮抗剂的缬沙坦与

表 2 两组患者 NYHA 心功能分级比较 [例 (%)]

组别	例数	I 级		II 级		III 级		IV 级	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	0(0.00)	8(10.67)*	18(24.00)	19(25.33)	36(48.00)	33(44.00)	21(28.00)	15(20.00)
研究组	75	0(0.00)	28(37.33)*	15(20.00)	33(44.00)*	37(49.33)	13(17.33)*	23(30.67)	1(1.33)*
χ^2 值		0.000	14.620	0.350	5.769	0.027	12.542	0.129	13.713
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。NYHA:美国纽约心脏病协会。

表 3 两组患者心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF(%)		LVESD(mm)		LVEDD(mm)		6 MWT(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	33.25±5.24	45.17±5.36*	48.57±3.52	45.51±1.26*	61.52±5.34	56.35±4.15*	181.24±21.32	295.63±15.43*
研究组	75	33.51±5.48	51.24±3.25*	47.99±3.48	39.62±0.29*	61.83±5.41	50.11±0.21*	183.24±21.11	361.24±14.28*
t 值		0.297	8.386	1.015	39.452	0.353	13.005	0.577	27.026
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。LVEF:左室射血分数;LVESD:左室收缩末期内径;LVEDD:左室舒张末期内径;6 MWT:6 min 步行实验。

表 4 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NT-proBNP(pg/mL)		cTnT(μg/L)		hs-CRP(mg/L)		TNF-α(ng/L)		PⅢNP(μg/L)	
		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
对照组	75	4 015.32±812.51	2 654.12±121.34*	0.20±0.03	0.14±0.05*	13.62±2.15	8.62±1.02*	30.25±4.14	19.62±3.21*	10.21±3.26	8.96±0.47*
研究组	75	3 999.15±812.14	2 014.31±65.24*	0.19±0.04	0.12±0.02*	13.25±2.16	4.12±0.62*	29.68±4.57	11.24±2.16*	10.41±3.17	6.01±0.04*
t 值		0.121	40.220	1.732	3.216	1.051	32.649	0.801	18.757	0.381	54.161
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。NT-proBNP:N-末端 B 型利钠肽原;cTnT:心肌肌钙蛋白 T;hs-CRP:超敏-C 反应蛋白;TNF-α:肿瘤坏死因子-α;PⅢNP:Ⅲ型前胶原氨基端肽。

脑啡肽酶抑制剂两部分组成,因此,相较于单独的脑钠肽酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物,沙库巴曲缬沙坦更能减轻患者心肌纤维化与心肌肥厚^[9]。刘艳梅等^[10]的研究中,通过对比观察螺内酯联合缬沙坦与螺内酯联合沙库巴曲缬沙坦的疗效发现,后者联合治疗总有效率可达85.37%,表明螺内酯联合沙库巴曲缬沙坦可加强对CHF患者心室重构的抑制,起到改善心功能的作用。同时,本研究中,采用沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗的研究组患者治疗后的总有效率显著高于对照组,且研究组NYHA心功能Ⅰ、Ⅱ级的患者占比及LVEF水平均显著高于对照组, NYHA心功能Ⅲ、Ⅳ级的患者占比均显著低于对照组, LVESD、LVEDD均显著小于对照组, 6 MWT长于对照组。究其原因可能是,沙库巴曲缬沙坦可通过抑制脑啡肽酶活性,减少利钠肽降解,起到扩张血管、降低血压、抑制心肌肥厚的作用,继而降低心脏前后负荷,抑制心室重构,达到改善心功能的目的。

NT-proBNP是由心室肌细胞分泌,在CHF中,受心脏容量负荷与压力负荷的增加,导致心肌细胞受到牵引,进而导致NT-proBNP相应升高;cTnT是心肌细胞损伤的特异性标志物,可反映CHF的严重程度^[11]。沙库巴曲缬沙坦与螺内酯联合使用,可起到协同作用,加强拮抗垂体后叶加压素与交感神经的保钠、保水、升压作用,从而使心脏前负荷压力降低,使肾脏血流动力学恢复平衡,抑制心肌间质纤维化,发挥更为持久的保护心功能作用^[12]。本研究中,治疗后研究组患者NT-proBNP、cTnT水平均较对照组显著降低。CHF患者多存在明显的心肌细胞坏死,血管内皮损伤等病理改变,从而可增加促炎因子的分泌,提高hs-CRP、TNF- α 等炎症因子的表达,进而加速心室重构,促进疾病进展;且PⅢNP可造成心肌细胞凋亡与心肌纤维化,导致心肌舒张收缩功能异常^[13]。而沙库巴曲缬沙坦同时是一种双靶点的抗心衰药物,可以对血管紧张素Ⅱ的释放产生抑制,进而影响醛固酮、儿茶酚胺等的释放,起到调节氧自由基、内皮素、收缩血管的作用;同时其与螺内酯合用,可显著改善心肌细胞能量代谢,减轻缺血再灌注损伤,进而抑制血清炎症因子与纤维化标志物的表达,具有抗炎与抗纤维化作用^[14]。本研究中,治疗后研究组患者血清hs-CRP、TNF- α 、PⅢNP水平均较对照组显著降低,进而证实了采用沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗老年CHF患者,可有效减轻其机体炎症反应,抑制心肌纤维化。同时本研究中还观察了两组间用药的安全性,经对比发现,组间药物不良反应总发生率差异无统计学意义,进一步证实沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯具有协同作用,可在提升治疗效果的基础上,不增加不良反应的发生,具有一定的安全性。

综上,沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗老年CHF,可有效减轻患者机体炎症反应,抑制心肌纤维化及其心室重构,进一步改善心功能,且安全性良好,值得临床借鉴。

参考文献

- [1] 邱伯雍.慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(6):619-621.
- [2] 魏梅,刘永升,陈洁,等.螺内酯联合美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者左室重构及心功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(6):1509-1510.
- [3] 郑文,张元亚,李冬芳,等.沙库巴曲缬沙坦钠片联合螺内酯对慢性心力衰竭患者氧化应激及血管内皮功能的影响[J].中国当代医药,2021,28(8):45-47,51.
- [4] 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.
- [5] 孙晶,王玲.不同NYHA分级慢性心力衰竭患者NT-proBNP的变化及意义[J].疾病监测与控制,2011,5(12):716-718.
- [6] 王文君,宋予苹.肾功能不全对慢性心力衰竭老年患者病死率和心衰再住院率的影响[J].现代医学,2016,44(7):984-986.
- [7] 符善超.缬沙坦联合美托洛尔和螺内酯治疗慢性心力衰竭的临床疗效分析[J].中国继续医学教育,2016,8(21):144-145.
- [8] 董蕾,田颖,刘肆仁,等.沙库巴曲缬沙坦钠片对慢性心力衰竭患者的疗效及对神经内分泌激素活性的影响[J].中国医药,2019,14(5):655-658.
- [9] 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.
- [10] 刘艳梅,庞可心.沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗慢性心力衰竭对左室射血分数及血浆NT-proBNP的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(4):44-47.
- [11] 阴淑莹,韩伟,魏芳晶.心力衰竭患者NT-proBNP、CTnT、hs-CRP水平变化及临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(6):809-810.
- [12] 陈芳,吴迪.沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯 β 受体阻滞剂对慢性心力衰竭患者心功能及细胞间黏附分子-1血清水平干预的影响[J].山西医药杂志,2020,49(16):2164-2166.
- [13] 鲁志科.不同剂量螺内酯对缺血性心脏病心力衰竭患者心脏结构和功能的影响[J].河北医科大学学报,2018,39(9):1002-1006.
- [14] 丁永兴,郭志祥,韦小未,等.沙库巴曲缬沙坦联合螺内酯治疗老年慢性心力衰竭的临床效果及其对患者心室重塑的短期影响[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(10):52-56.