

沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留型心力衰竭的临床疗效及预后的影响

杨小刚, 赵月琛, 王文彬, 刘秀玲
(南京市高淳人民医院心内科, 江苏 南京 211300)

【摘要】目的 研究沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)的临床疗效及对患者预后的影响,旨在为HFpEF的治疗提供临床依据。**方法** 以随机数字表法将2022年3月至6月南京市高淳人民医院收治100例HFpEF患者分为两组,各50例。患者均予以利尿剂、 β 受体阻滞剂、扩血管及醛固酮受体拮抗剂等常规对症治疗,同时对对照组患者接受缬沙坦治疗,观察组患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗,两组患者均治疗6个月。比较两组患者临床疗效,治疗前及治疗3、6个月后的血压水平,治疗前、治疗6个月后氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(Scr)及血钾水平,以及治疗期间不良事件发生情况。**结果** 对照组与观察组患者临床总有效率比较(84.00% vs 98.00%),观察组更高;相较于治疗前,治疗3、6个月后两组患者血压降低,且观察组降低幅度更大;相较于治疗前,两组患者治疗6个月后血清NT-proBNP、hs-CRP水平均降低,且观察组降低幅度更大(均 $P<0.05$);而两组患者Scr及血钾水平组内和组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);观察组患者不良事件总发生率为4.00%,显著低于对照组的16.00%($P<0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦用于HFpEF治疗疗效显著,可有效降低血压及NT-proBNP水平,改善心功能,并减轻机体炎症反应,未引起肾功能损伤及高钾血症,同时还可降低心血管不良反应发生率。

【关键词】 射血分数保留型心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;血压;氨基末端脑钠肽前体;超敏-C反应蛋白;血肌酐;血钾

【中图分类号】 R541.6+1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.15.0039.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.15.012

基金项目: 江苏卫生健康职业学院校级科研项目(编号:JKB2021014)

作者简介: 杨小刚,硕士研究生,住院医师,研究方向:心内科相关临床研究。

膜组织中 Cyclin E 阳性率仅为 23.7%,并且结直肠癌组织中其表达与原发灶组织分化、临床分期呈显著正相关,说明 Cyclin E 过度表达可能与结直肠癌的发生及进展有关。

综上, Kiss-1 蛋白在结直肠癌组织中呈低表达, Cyclin E 蛋白在结直肠癌组织中呈高表达,且 Kiss-1、Cyclin E 的表达水平与患者临床病理特征有关,早期可通过检测上述指标对患者的病情进行判断,为临床后续治疗提供一定的参考依据。

参考文献

[1] 李超,韩双双,吕璐,等.结直肠癌组织 Kiss-1 蛋白表达观察[J].山东医药,2016,56(23):74-76.
[2] 惠菲菲,刘凯,杨家和,等.同时性结直肠癌肝转移结直肠癌组织中 Kiss-1 蛋白和基质金属蛋白酶9蛋白的表达及意义[J].中华消化外科杂志,2016,15(2):153-160.
[3] 张劲远,何磊,刘远成,等.结直肠癌周期蛋白 E 和生存素的表达及临床意义[J].医学综述,2022,28(3):610-614.
[4] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.结直肠癌诊疗规范(2015年版)[J].中华外科杂志,2015,53(12):881-894.

[5] 任玉峰,王凯,黄璐.结直肠癌组织中 KiSS-1 表达水平与患者临床病理特征及预后的关系[J].中国医刊,2019,54(5):555-558.
[6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J/CD].中华普通外科学文献(电子版),2015,9(6):506-523.
[7] 吕志强,丁厚中. KiSS-1 基因与恶性肿瘤关系的研究进展[J].江苏大学学报(医学版),2007,17(5):457-460.
[8] 李文会,辛彦. KiSS-1 基因与肿瘤关系的研究进展[J].现代肿瘤医学,2015,23(21):3201-3204.
[9] 陈志华,林素勇,陈绍勤,等.结直肠癌组织中 Kiss-1 基因启动子甲基化对其表达水平的影响及其临床意义[J].吉林大学学报(医学版),2014,40(5):1074-1079.
[10] 陈楚杰.细胞周期相关蛋白在人结肠癌组织中的表达及其临床意义的探讨[D].南宁:广西医科大学,2017.
[11] 祁艳娟,秦爱萍,龙启福,等.结直肠癌癌术后组织中细胞周期素 A1、E 与磷酸酶及张力蛋白同源蛋白的关系[J].中国老年学杂志,2018,38(3):576-578.
[12] 张庚,李伟,姜国胜.结肠镜取组织联合检测 CyclinE、p27kipl 和 Ki67 的表达在结直肠癌中的临床意义[J].河北医药,2012,34(20):3077-3079.

射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 是心功能衰竭的一种特殊类型, 该疾病症状较难控制, 目前临床针对该病尚无有效治疗方法。缬沙坦是一种血管紧张素 II 受体拮抗剂, 主要拮抗血管紧张素受体, 起到扩张血管、降低血压作用, 治疗 HFpEF 虽能够起到一定的缓解作用, 但患者预后仍不理想, 再住院率较高。沙库巴曲缬沙坦是由缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲结合而成的一种复合物, 可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 并可抑制脑啡肽酶活性, 增加利钠肽、缓激肽等血管活性肽水平, 继而改善 HFpEF 患者症状^[1]。既往临床研究已证实, 沙库巴曲缬沙坦用于治疗射血分数降低型心衰的临床效果显著^[2], 并得到了诸多心衰治疗指南的推荐, 但目前尚缺乏关于沙库巴曲缬沙坦用于 HFpEF 临床预后的研究证据, 故设立本研究, 旨在探讨沙库巴曲缬沙坦治疗 HFpEF 的预后疗效, 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 2022 年 3 月至 6 月南京市高淳人民医院收治 100 例 HFpEF 患者分为两组, 各 50 例。对照组患者美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级^[3]: II 级 29 例, III 级 16 例, IV 级 5 例; 男性 29 例, 女性 21 例; 年龄 49~73 岁, 平均 (65.25±4.17) 岁。观察组患者 NYHA 心功能分级: II 级 27 例, III 级 17 例, IV 级 6 例; 男性 26 例, 女性 24 例; 年龄 47~72 岁, 平均 (64.31±4.07) 岁。两组患者 NYHA 心功能分级、性别、年龄等资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可比。纳入标准: 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[4] 中 HFpEF 的诊断标准; 左心室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$, 利钠肽水平升高, 左心室肥厚和 (或) 左心房扩大者; 心脏舒张功能异常者; NYHA 心功能分级 II~IV 级者等。排除标准: 存在肝、肾功能严重障碍者; 伴有肥厚梗阻性心肌病、缩窄性心包炎等疾病者; 存在相关药物禁忌证者; 合并难治性高血压者; 近 3 个月发生过急性心肌梗死者等。研究经南京市高淳人民医院医学伦理委员会批准, 患者对本研究治疗方法、相关禁忌及不良反应等均知晓并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均予以规律作息、适当运动、限制盐摄入、戒烟等干预, 并予以利尿剂、 β 受体阻滞剂、扩血管及醛固酮受体拮抗剂等常规对症治疗。同时予以对照组患者缬沙坦胶囊 [天大药业 (珠海) 有限公司, 国药准字 H20030777, 规格: 80 mg/ 粒] 治疗, 首次剂量 80 mg/ 次, 1 次 /d, 可视病情适当增加剂量, 但单日剂量不超过 160 mg。观察组患者则口服沙库巴曲缬沙坦钠

片 [Novartis Pharma Schweiz AG, 注册证号 HJ20170362, 规格: 以沙库巴曲缬沙坦计 50 mg (沙库巴曲 24 mg/ 缬沙坦 26 mg)] 治疗, 首次剂量 25~50 mg/ 次, 2 次 /d, 观察病情可适当增加剂量, 但单次最大剂量不得超过 200 mg。均治疗 6 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效。显效: 治疗 6 个月后患者心衰症状明显改善, 且 NYHA 心功能分级升高 ≥ 2 级; 有效: 治疗 6 个月后, 患者心衰症状有效改善, NYHA 心功能分级升高 1 级; 无效: 治疗 6 个月后, 患者心衰症状未见改善, NYHA 心功能分级未提高^[4]。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。②血压水平。于治疗前及治疗 3、6 个月后用电子血压计 (江苏鱼跃医疗设备股份有限公司, 苏械注准 20172202009, 型号: YE900) 测量患者收缩压、舒张压水平。③实验室指标。分别于治疗前及治疗 6 个月后两组患者空腹状态下采血 (5 mL), 离心 (3 500 r/min, 10 min), 取血清, 采用电化学发光法测量血清氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP); 采用酶联免疫吸附实验法测定血清超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP); 采用离子选择电极法测定血肌酐 (Scr) 及血钾水平。④不良反应发生情况。治疗期间统计两组心律失常、急性心肌梗死、心源性休克、心衰再入院等不良事件发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料均经 K-S 法检验证实符合正态分布且方差齐, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较行 t 检验, 多时间点计量资料比较采用重复测量方差分析, 两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 对照组与观察组患者临床总有效率比较 (84.00% vs 98.00%), 观察组更高, 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	总有效
对照组	50	30(60.00)	12(24.00)	8(16.00)	42(84.00)
观察组	50	38(76.00)	11(22.00)	1(2.00)	49(98.00)
χ^2 值					4.396
P 值					<0.05

2.2 两组患者血压水平比较 相较于治疗前, 两组患者治疗 3、6 个月后血压均降低, 且观察组降低幅度更大, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者实验室指标比较 相较于治疗前, 两组治疗 6 个月后血清 NT-proBNP、hs-CRP 水平均显著降低, 且观察组降低幅度更大, 差异均有统计学意义 (均

$P < 0.05$)。而两组患者 Scr 及血钾水平组内和组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良事件发生情况比较 对照组与观察组患者不良事件总发生率比较 (16.00% vs 4.00%), 观察组更低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

HFpEF 属于心衰的一种特殊类型, HFpEF 患者伴有典型的心衰症状及体征, 且 LVEF $\geq 50\%$, 利钠肽升高, 同时还伴有左室肥厚和 (或) 左心房扩大及心脏舒张功能异常。尽管目前临床在心血管疾病诊疗方法上不断进步, 但其发病率仍居高不下, 且不同于射血分数降低型心衰, 目前临床对于 HFpEF 尚无确切的治疗方案。以往研究通过比较分析不同药物用于 HFpEF 治疗对其症状、心功能改善的作用及安全性评价, 初步认为, 血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂等虽然能够一定程度上改善

HFpEF 患者心功能, 但对于改善 LVEF 效果不明显, 且再入院率较高^[5]。沙库巴曲缬沙坦是一种新型抗心衰药物, 相关研究表明, 其用于治疗射血分数降低的心衰具有显著疗效, 并且可替代血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂等药物^[6], 但其在 HFpEF 患者中的应用研究仍较少, 需有力的循证证据支持。

高血压是 HFpEF 的主要危险因素, HFpEF 患者一般由于高血压和交感神经过度激活等导致血压维持较高状态, 长期高血压能够使心脏的射血阻力增大、心脏负荷加重, 病情持续发展就可能造成高血压心脏病, 导致 HFpEF 发生。缬沙坦作为血管紧张素受体抑制剂, 降压强度中等, 适用于轻中度原发性高血压, 还有保护心血管的作用, 但对于 HFpEF 患者的降压效果欠佳。沙库巴曲缬沙坦能够对脑啡肽酶产生抑制作用, 进而提升脑啡肽酶所降解的肽类水平, 以达利尿排钠及扩血管作用, 从而保护心血管, 减轻心脏负荷; 此外, 沙库巴曲缬沙坦对于血管紧张素-醛

表 2 两组患者血压水平比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压			舒张压		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	50	138.61 \pm 9.11	133.01 \pm 8.99*	126.37 \pm 8.46**	100.26 \pm 6.65	95.54 \pm 6.02*	90.37 \pm 6.37**
观察组	50	135.05 \pm 10.24	125.86 \pm 9.35*	118.65 \pm 7.97**	102.31 \pm 6.34	89.25 \pm 5.94*	84.14 \pm 5.62**
<i>t</i> 值		1.837	3.898	4.697	1.578	5.259	5.186
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$; 与治疗 3 个月后比, ** $P < 0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

表 3 两组患者实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NT-proBNP(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	50	1 162.52 \pm 129.69	568.14 \pm 101.28*	12.15 \pm 2.38	6.54 \pm 1.51*
观察组	50	1 172.27 \pm 135.02	360.21 \pm 92.75*	13.04 \pm 2.14	4.02 \pm 0.95*
<i>t</i> 值		0.368	10.706	1.966	9.988
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	Scr(μ mol/L)		血钾 (mmol/L)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
对照组	50	79.29 \pm 8.99	81.56 \pm 10.03	4.24 \pm 0.69	4.35 \pm 0.82
观察组	50	78.36 \pm 9.52	80.67 \pm 9.84	4.27 \pm 0.75	4.31 \pm 0.80
<i>t</i> 值		0.502	0.448	0.208	0.247
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。NT-proBNP: 氨基末端脑钠肽前体; hs-CRP: 超敏 -C 反应蛋白; Scr: 血肌酐。

表 4 两组患者不良事件发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	恶性心律失常	急性心肌梗死	心源性死亡	心衰再住院	总发生
对照组	50	0(0.00)	2(4.00)	0(0.00)	6(12.00)	8(16.00)
观察组	50	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)	2(4.00)
χ^2 值						4.000
<i>P</i> 值						<0.05

固酮系统的调节,可进一步改善水钠平衡,继而发挥稳定血压的作用^[7]。本研究结果显示,与对照组比,观察组临床总有效率更高,治疗3、6个月后观察组血压下降幅度更大,说明沙库巴曲缬沙坦用于HFpEF治疗疗效显著,并可有效降低血压水平。

NT-proBNP同脑钠肽(BNP)临床价值相似,均是心脏受压力负荷后释放的产物,其能够一定程度上反映心肌损伤程度及心肌功能,且有研究指出,NT-proBNP水平升高与心血管疾病发生及病死率呈正相关,即NT-proBNP水平越高患心血管疾病风险越高,同时死亡率也越高^[8]。本研究结果显示,治疗6个月后观察组患者血清NT-proBNP显著低于对照组,进一步提示沙库巴曲缬沙坦用于改善HFpEF患者心功能的作用显著。分析原因,初步认为,缬沙坦通过扩张血管,增加血管的通透性,改善血流动力学,从而减轻心脏负荷,改善心功能;而沙库巴曲缬沙坦可阻断血管紧张素Ⅱ作用,调节醛固酮分泌,抑制血管收缩,进而提高心输出量,相较于缬沙坦治疗,能够进一步改善心功能,继而达到抗心衰作用^[9]。

炎症反应是心衰发生发展的重要机制之一,在心衰过程中,组织灌注不足不仅会引起氧化应激反应,还会释放多种炎症因子,促炎因子的高水平表达参与心肌重构,从而加速心衰进程。hs-CRP作为一种最为广泛的炎症指标,其已被证实为心血管疾病的独立危险因素^[10]。通过对比两组患者炎症因子发现,治疗6个月后观察组血清hs-CRP下降幅度更大,进一步说明沙库巴曲缬沙坦能够更好地抑制HFpEF患者机体炎症反应。这可能是因为,沙库巴曲缬沙坦能够增加环磷酸鸟苷合成,有效抑制氧化应激反应,还可促进一氧化氮合成酶的生成,继而减少炎症因子及纤维化大分子的合成,相较于缬沙坦,对于HFpEF患者炎症反应的控制效果更明显^[11]。

本研究还观察了Scr及血钾水平变化,结果显示,治疗前及治疗6个月后两组患者Scr及血钾水平组内与组间比较,差异均无统计学意义,说明沙库巴曲缬沙坦用于HFpEF治疗未对患者肾功能造成损伤,未引起高钾血症。分析原因可能为,首先,沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦未引起肾损伤,肾脏维持水和电解质平衡功能正常;其次,虽然缬沙坦和沙库巴曲缬沙坦可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而可能引起血钾升高,但由于患者同时使用利尿剂,且患者治疗前后肾脏维持内环境稳态的功能并未受损,因此,两组患者治疗前后血钾水平均无统计学差异。另外,本研究中,观察组患者不良反应总发生率显著低于对照组,说明沙库巴曲缬沙坦用于HFpEF治疗还可降低心血管不良事件的发生,安全性更高。分析原因可能是,缬沙坦可能会导致心血管系统出现异常,还可能会伴随消

化系统出现不良反应,安全性欠佳;而沙库巴曲缬沙坦中沙库巴曲可抑制脑啡肽酶,改善利钠肽,同时发挥利尿、扩血管及排钠作用,从而抑制心肌重塑,降低心血管事件风险。

综上,沙库巴曲缬沙坦用于HFpEF治疗疗效显著,可有效降低血压及NT-proBNP水平,改善心功能,并减轻机体炎症反应,未引起肾功能损伤及高钾血症,同时还具有较高的安全性。但由于本研究选取病例数较少,且随访时间较短,所以还需进一步选取更大样本量展开验证。

参考文献

- [1] 白静,常国栋,张晓惠.沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留心力衰竭的临床疗效观察[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(6):736-738.
- [2] 陈莉,逯伟达,吴媛媛,等.沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的心力衰竭Ⅳ级患者生化指标和左心室结构的干预作用[J].中华老年医学杂志,2019,38(5):525-528.
- [3] 许鹏,陈敏.不同NYHA心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项、PCT、BNP水平变化及临床意义[J].海南医学,2021,32(19):2488-2491.
- [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] 闫少华,耿巍,田祥,等.沙库巴曲缬沙坦对射血分数保留心力衰竭影响的Meta分析[J].心血管康复医学杂志,2022,31(4):436-441.
- [6] 郎雪岩,张瑶.沙库巴曲缬沙坦钠片治疗射血分数保留心力衰竭患者的可行性分析[J].心血管康复医学杂志,2021,30(4):496-499.
- [7] 冯盼盼,郭伟,程功,等.沙库巴曲缬沙坦对射血分数中间值的心力衰竭及射血分数保留的心力衰竭患者肺动脉收缩压的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(6):93-98.
- [8] 叶玲,苟春丽,马梅芳,等.沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留的心力衰竭的研究进展[J].中国医刊,2021,56(4):370-374.
- [9] 张国华,汝晓雪,王鑫伟,等.沙库巴曲缬沙坦口服治疗射血分数保留的心力衰竭临床效果观察[J].山东医药,2022,62(23):52-54.
- [10] 颜春菊.沙库巴曲缬沙坦治疗老年射血分数保留心力衰竭的效果及对炎症因子和生活质量的影响研究[J].心血管病防治知识,2021,11(27):28-30.
- [11] 詹雯雯,张海祥,刘园园,等.沙库巴曲缬沙坦治疗老年射血分数保留心力衰竭的效果及对炎症因子和生活质量的影响[J].临床误诊误治,2021,34(6):29-34.