

沙库巴曲缬沙坦钠联合环磷腺苷葡胺治疗舒张性心力衰竭的临床研究

戴 颐

天津市胸科医院 心功能科, 天津 300222

摘要: **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦钠联合环磷腺苷葡胺治疗舒张性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取2017年3月—2019年3年在天津市胸科医院治疗的舒张性心力衰竭患者136例,随机分为对照组(68例)和治疗组(68例)。对照组患者静脉滴注环磷腺苷葡胺注射液,90 mg加入5%葡萄糖500 mL,1次/d;治疗组在对照组基础上口服沙库巴曲缬沙坦钠片,起始剂量50 mg/次,2次/d,逐步增加每天用药达到400 mg,连续服药15 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者心功能指标左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心室收缩末期容积(LVESV),6 min步行距离,明尼苏达心力衰竭生活质量量表(MLHFQ)评分,及血清脑钠肽(BNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、醛固酮(ALD)和白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床总有效率分别为73.53%、95.59%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组LVEF指标显著升高($P < 0.05$),LVESD、LVEDD和LVESV指标显著降低($P < 0.05$),且治疗组这些心功能指标明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者6 min步行距离显著增加($P < 0.05$),MLHFQ评分明显下降($P < 0.05$),且治疗组患者明显好于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清BNP、IL-6、hs-CRP和ALD水平明显降低($P < 0.05$),且治疗组患者明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 环磷腺苷葡胺联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗舒张性心力衰竭,可改善患者心功能,提高患者运动耐力,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦钠片; 环磷腺苷葡胺注射液; 舒张性心力衰竭; 6 min步行试验; 左心室射血分数; 脑钠肽

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)11-2233-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.025

Clinical study on sacubitril valsartan sodium combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of diastolic heart failure

DAI Yi

Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of sacubitril valsartan sodium combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of diastolic heart failure. **Methods** Patients (136 cases) with diastolic heart failure in Tianjin Chest Hospital from March 2017 to March 2019 were randomly divided into control (68 cases) and treatment (68 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Meglumine Adenosine Cyclophosphate Injection, 90 mg added into 5% Glucose Injection 500 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets on the basis of the control group, and the initial dosage was 50 mg/time, twice daily, then gradually increase to 400 mg/d. Patients in two groups were treated for 15 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the cardiac function indexes of LVEF, LVESD, LVEDD, and LVESV, 6 min walking distance, MLHFQ score, and the serum levels of BNP, IL-6, hs-CRP and ALD in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 73.53% and 95.59%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but the LVESD, LVEDD and LVESV levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the cardiac function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, 6 min walking distance in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but MLHFQ score in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of BNP, IL-6, hs-CRP and ALD in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril valsartan

收稿日期: 2020-06-03

作者简介: 戴 颐, 女, 本科, 研究方向为动态心电图、运动实验、动态血压、直立倾斜试验。E-mail: 1258695861@qq.com

sodium combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of diastolic heart failure can improve the heart function of patients, improve exercise tolerance, which has a certain clinical application value.

Key words: Meglumine Adenosine Cyclophosphate Injection; Sacubitril Valsartan Sodium Tablets; diastolic heart failure; 6-minute walking test; LVEF; BNP

舒张性心力衰竭是在左心室收缩功能正常的情况下, 由于左心室舒张期心脏主动松弛受损和被动充盈导致扩张能力下降, 左心室血液充盈减少, 心肌顺应性也相应降低^[1]。舒张性心力衰竭主要由于快速心房颤动、糖尿病性心肌病、微血管心肌缺血、弥漫性心肌病和高血压等原因导致的心力衰竭^[2]。舒张性心力衰竭发病的主要症状是心率加快、运动耐力下降、呼吸困难和不明原因疲乏以及下肢水肿等^[3]。据报道, 目前心力衰竭患者中约有 40% 的患者为舒张性心力衰竭患者, 且老年人发病率居多。舒张性心力衰竭早期干预比较重要, 可以改善预后和生活质量, 降低患者的死亡率。环磷腺苷葡胺可以使心肌收缩力增强, 能有效改善心室射血能力, 扩张血管从而降低心肌耗氧量^[4]。沙库巴曲缬沙坦钠是近年来临床广泛应用治疗心衰的新型药物, 其药理作用是抑制脑啡肽酶和拮抗血管紧张素受体, 从而达到治疗心力衰竭的目的^[5]。本研究采用沙库巴曲缬沙坦钠联合环磷腺苷葡胺的治疗方案对患者进行治疗。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 3 月—2019 年 3 年在天津市胸科医院心功能科住院治疗的舒张性心力衰竭患者 136 例, 其中男 80 例, 女 56 例, 年龄 53~76 岁, 平均年龄 (64.31±2.14) 岁; 病程 1~10 年, 平均病程 (6.33±1.31) 年。其中高血压病 46 例, 冠心病 51 例, 肺心病 39 例;

纳入标准: (1) 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》标准^[6]; (2) 均有左心室功能不全者; (3) 高血压、糖尿病和冠心病导致的心脏功能损坏。(4) 左室射血分数 (LVEF) 大于等于 50%。

排除标准: (1) 全身伴有严重性感染、合并严重恶性肿瘤者; (2) 自身伴有免疫系统疾病及血液性疾病者; (3) 合并严重性肝肾功能不全者; (4) 对治疗的药物过敏者; (5) 患有肥厚型心肌病并伴有 II、III 度房室传导阻滞者。

1.2 药物

环磷腺苷葡胺注射液由宁波大红鹰药业股份有

限公司生产, 规格 2 mL: 30 mg, 产品批号 201612024、201810021; 沙库巴曲缬沙坦钠片由 Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private. Ltd. 生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 201611008、201809004。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组 (68 例) 和治疗组 (68 例), 其中对照组男 41 例, 女 27 例, 年龄 53~71 岁, 平均年龄 (60.32±1.05) 岁, 病程 2~8 年, 平均病程 (5.11±1.23) 年; 高血压病 23 例, 冠心病 26 例, 肺心病 19 例; 依据纽约心脏功能分级: II 级 15 例, III 级 39 例, IV 级 14 例; 治疗组男 39 例, 女 29 例, 年龄 55~76 岁, 平均年龄 (62.41±1.36) 岁; 病程 2~8 年, 平均病程 (5.11±1.23) 年; 高血压病 23 例, 冠心病 25 例, 肺心病 20 例; 依据纽约心脏功能分级: II 级 14 例, III 级 40 例, IV 级 14 例。两组患者的年龄等资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

入选患者均给予吸氧、利尿等常规处理。对照组患者静脉滴注环磷腺苷葡胺注射液, 90 mg 加入 5% 葡萄糖 500 mL, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 起始剂量 50 mg/次, 2 次/d, 逐步增加每天用药达到 400 mg, 连续服药 15 d。

1.4 疗效评价标准^[7]

显效: 临床体征和症状均显著改善, 且心功能改善程度恢复到 I 级; 有效: 临床症状较治疗前有有好转, 心功能改善程度恢复到 1 个级; 无效: 临床症状无改善或较前严重。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

1.5.1 6 min 步行试验 参照 2002 年美国胸科学会 (ATS) 推出的 6 min 步行试验应用指南^[8], 选一段笔直平坦、温度适宜无人干扰的走廊, 起点和终点往返长度为 30 m, 试验 2 h, 患者按自身日常活动步速行走, 30 m 后往返, 记录往返周期数, 患者如胸痛、疲乏、呼吸困难等症状时, 应停止试验, 试验结束后计算 6 min 步行距离。

1.5.2 生活质量评分^[9] 采用明尼苏达心力衰竭生

活质量量表 (MLHFQ) 对患者治疗前后生活质量进行评价, MLHFQ 评分主要包括身体 (8 个条目, 0~40 分)、情绪 (5 个条目, 0~25 分)、社会与物质生活 (8 个条目, 0~40 分), 共计 21 个条目, 主要评价舒张性心力衰竭的临床症状、工作、社会关系、情绪等活动状态; 评分越高说明舒张性心力衰竭的生活质量越差。

1.5.3 心功能检查 应用美国 GE730 心脏彩色多普勒超声检查患者治疗前后 (LVEF)、左心室收缩末内径 (LVESD)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期容积 (LVESV)。

1.5.4 血清细胞因子水平 患者治疗前后抽取清晨空腹静脉血 4 mL, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离获得血清, 置于 -80 °C 保存待检。使用罗氏公司的 E60 型免疫化学发光仪及配套试剂盒检测脑钠肽 (BNP)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 采用放射免疫法检测醛固酮 (ALD) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 试剂盒均购自合肥莱尔生物有限公司。

1.6 不良反应观察

治疗后, 观察两组患者的血常规、肝肾功能指标, 心脏是否有早搏、头晕、心动过速、心肌缺血、消化系统不适等症状出现。

1.7 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 以百分比表示, 计量资料进行 *t* 检验, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 23 例, 有效 27 例, 无效 18 例, 总有效率为 73.53%; 治疗组患者显效 47 例, 有效 18 例, 无效 3 例, 总有效率为 95.59%, 治疗组的总有效率明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表 1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗后, 两组 LVEF 显著升高, LVESD、LVEDD 和 LVESV 均显著降低, 同组治疗前后均比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组中的 LVEF 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组中的 LVESD、LVEDD 和 LVESV 明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 6 min 步行距离和 MLHFQ 评分比较

治疗后, 两组 6 min 步行距离较治疗前显著增加, MLHFQ 评分较治疗前明显下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者在治疗后的 6 min 步行距离明显高于对照组, 但 MLHFQ 评分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清细胞因子水平比较

治疗后, 两组患者血清中 BNP、IL-6、hs-CRP 和 ALD 水平与治疗前相比明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者治疗后的血清中 BNP、IL-6、hs-CRP 和 ALD 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	68	23	27	18	73.53
治疗	68	47	18	3	95.59*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	LVESV/mL
对照	68	治疗前	39.78 ± 4.88	53.25 ± 5.82	65.14 ± 3.22	161.32 ± 27.43
		治疗后	51.36 ± 3.68*	39.58 ± 2.53*	46.77 ± 2.08*	117.39 ± 18.74*
治疗	68	治疗前	39.71 ± 5.03	53.45 ± 5.37	65.73 ± 3.18	161.46 ± 28.19
		治疗后	55.68 ± 4.93* [▲]	30.44 ± 3.09* [▲]	40.32 ± 2.36* [▲]	100.52 ± 20.93* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组6 min步行距离和MLHFQ评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on 6 min walking distance and MLHFQ score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	6 min 步行距离/m		MLHFQ 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	68	189.67±41.67	271.88±39.64*	75.74±5.38	43.46±5.18*
治疗	68	190.22±40.38	360.72±48.93* [▲]	74.89±6.09	30.53±3.12* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清细胞因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum cytokine indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BNP/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	ALD/(pg·mL ⁻¹)
对照	68	治疗前	614.54±322.26	126.54±12.13	34.28±4.44	241.08±23.57
		治疗后	417.37±215.19*	79.34±6.98*	21.46±3.65*	188.56±28.43*
治疗	68	治疗前	633.27±317.43	129.57±13.79	33.75±3.28	240.44±24.65
		治疗后	327.18±121.34* [▲]	67.34±8.56* [▲]	14.21±3.86* [▲]	151.71±26.21* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗后未发现血常规、肝肾功能指标异常;未出现早搏、头晕、心动过速、心肌缺血、消化系统不适等症状。

3 讨论

舒张性心力衰竭是由于各种不同的病理状态,引起的左心室舒张期主动松弛,导致心室充盈能力受限发生障碍,造成左室舒张末期压增高,而表现出体循环的临床综合征^[10]。多由高血压、心室肥厚、糖尿病等基础疾病诱发心肌功能受损,引起的心脏功能障碍,只有改善心肌缺血、缺氧状态,逆转心室重塑,才能延缓心室受损的进度^[11-12]。目前临床上治疗心力衰竭主要依靠药物干预,其中环磷腺苷葡胺可以增加细胞内环状磷酸腺苷的浓度,使心肌细胞中的流入的钙升高,造成细胞内钙的物质浓度升高,从而增加心肌的收缩力,能够很好的发挥正性肌力作用^[13]。环磷腺苷葡胺的另一种功能是第2信使,具有血管舒张作用,极大的减轻心脏的前后负荷,增加心输出量,减少冠状动脉血流阻力,增加微循环的能力,有利于心功能改善^[14]。沙库巴曲缬沙坦钠片是由脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂缬沙坦组成的复合制剂,该药物可通过抑制脑啡肽酶,从而导致机体利钠肽水平的升高,扩张血管作用,也能让血管紧张素II的排钠利尿作用得到阻断,减少醛固酮的释放,进而减轻心脏负荷^[15]。

本研究结果表明,治疗组患者临床总有效率明显高于对照组患者,在治疗期间未发生药物不良反应事件。说明两种药物联合应用治疗心衰患者,能有效提高治疗舒张性心力衰竭的治疗效果,改善心肌细胞的代谢,降低左心室重塑,使心功能增强,对机体本身安全性较高。治疗后,治疗组患者6 min步行试验与生活质量评分均显著优于对照组患者,说明两种药物联合应用治疗舒张性心力衰竭患者,改善心脏能量代谢明显,患者的活动能力增强,生活质量提高明显。另有研究提示,心室舒张功能异常、心室重塑情况的发生,两种重要因素是导致心力衰竭发生^[16]。因此,本研究结果显示,两组患者在治疗后的LVEF显著升高,LVESD、LVEDD和LVESV均显著降低,治疗组在治疗后的心功能明显优于对照组,表明环磷腺苷葡胺联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗,可以有效改善心功能数值,使心肌收缩力增强,心排出量及心肌抗缺血能力也会得到增强。有研究发现,部分血清细胞因子均参与心力衰竭疾病,对心肌缺血缺氧的加重起到关键性作用^[17]。本研究发现,两组患者在治疗后的血清BNP、IL-6、hs-CRP和ALD水平较治疗前明显下降,且治疗组患者的血清BNP、IL-6、hs-CRP和ALD水平变化趋势更接近正常值,说明经过环磷腺苷葡胺联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗后,心力衰竭患者的心肌功能等指标有了较大的改善。

综上所述,环磷腺苷葡胺和沙库巴曲缬沙坦钠联合使用临床疗效更明显,能够有效减轻心脏负荷,降低患者血清 BNP、IL-6、hs-CRP 和 ADL 水平,提高患者运动耐量,在临床治疗上具有一定的价值。

参考文献

[1] 岳语喃, 杨水祥. 舒张性心力衰竭的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(10): 2769-2772.

[2] 李冰, 杨萍. 舒张性心力衰竭研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 23(18): 5323-5326.

[3] 李虹, 徐群, 张莹, 等. 舒张性心力衰竭的诊治现状 [J]. 中国临床保健杂志, 2013, 11(2): 106-108.

[4] 程志祥, 冯飞, 覃辉. 福辛普利钠联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2548-2551.

[5] 李科飞, 夏勇. 沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性与非缺血性心力衰竭患者短期临床疗效的对比研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(7): 71-74.

[6] 张洪颖, 石可, 王绍久, 等. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》亮点解读 [J]. 中国血液流变学杂志, 2019, 29(1): 124-126.

[7] 余晗俏, 俞章平, 李超, 等. 厄贝沙坦氢氯噻嗪早期联合美托洛尔治疗老年心力衰竭患者的疗效及安全性 [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(8): 844-847.

[8] American Thoracic Society (ATS) Statement: Guidelines for the six-minute walk test [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 16(6): 111-117.

[9] 杨慧锋, 林梅, 韩颖, 等. 慢性心力衰竭患者认知功能与生活质量的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2774-2776.

[10] 刘健, 肖霞, 郑月元, 等. 依那普利联合环磷腺苷葡胺对心力衰竭患者心功能、血浆脑利钠肽浓度的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(2): 255-257.

[11] 邓艾民. 环磷腺苷葡胺对心力衰竭患者 BNP 及心功能的疗效 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(3): 317-320.

[12] 唐淑洁, 钱九光, 赵旭伟, 等. 环磷腺苷葡胺治疗急性心肌梗死的临床观察 [J]. 中国药房, 2017, 28(23): 3274-3276.

[13] 韩民康. 环磷腺苷葡胺治疗心力衰竭的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 23(11): 1389-1390.

[14] 聂颖. 对环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭的临床评估 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(4): 271,274.

[15] 王学忠. 缬沙坦/沙库巴曲在心力衰竭临床治疗中的应用 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(6): 538-541.

[16] 丁洪涛, 周军. 老年心力衰竭患者促炎因子与抗炎因子的动态变化与相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(24): 4749-4750.

[17] 范泽潮, 俞秋荔. 舒张性心力衰竭患者血浆脑钠肽及 hs-CRP 测定分析 [J]. 中国当代医药, 2012, 34(23): 93-94.