

单硝酸异山梨酯联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的临床研究

杨婧, 李萍, 闫蕊

首都医科大学附属潞河医院 心内科, 北京 100001

摘要: **目的** 探讨单硝酸异山梨酯片联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 7 月—2022 年 11 月首都医科大学附属潞河医院收治的慢性心力衰竭患者 106 例。依据用药情况分为对照组和治疗组, 每组各 53 例。对照组口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 100 mg/次, 2 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服单硝酸异山梨酯片, 20 mg/次, 2 次/d。两组治疗 7 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 6 min 步行距离试验量表 (6MWT) 和日常生活活动能力量表 (ADL) 评分, 及血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、N-端脑肽前体 (NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2) 和多配体蛋白聚糖 1 (SDC1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 94.33%, 明显高于对照组 (81.13%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组呼吸困难、疲倦、乏力、心慌改善时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 6MWT 试验、ADL 评分均比治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 IL-1 β 、NT-proBNP、sST2、SDC1 水平比治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 单硝酸异山梨酯与沙库巴曲缬沙坦钠协同治疗, 可有效改善心衰症状, 明显提升患者心功能及日常生活质量, 减弱机体炎症反应, 且安全有效, 值得借鉴应用。

关键词: 单硝酸异山梨酯片; 沙库巴曲缬沙坦钠; 慢性心力衰竭; 6 min 步行距离试验量表; N-端脑肽前体; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)05-1205-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.017

Clinical study on isosorbide mononitrate combined with sacubitril valsartan sodium in treatment of chronic heart failure

YANG Jing, LI Ping, YAN Rui

Department of Cardiology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 100001, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Isosorbide Mononitrate Tablets combined with sacubitril valsartan sodium in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (106 cases) with chronic heart failure in Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University from July 2020 to November 2022 were divided into control and treatment group according to different treatment, and each group had 53 cases. Patients in the control group were *po* administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets, 100 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Isosorbide Mononitrate Tablets on the basis of the control group, 20 mg/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, 6MWT trials and ADL scores, and the levels of serum IL-1 β , NT-proBNP, sST2 and SDC1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 94.33%, which was significantly higher than that of the control group (81.13%, $P < 0.05$). After treatment, the improvement time of dyspnea, fatigue, fatigue and palpitation in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of 6MWT test and ADL in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-1 β , NT-proBNP, sST2 and SDC1 in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The synergistic treatment of isosorbide mononitrate and sacubitril valsartan sodium can effectively improve the symptoms of heart failure, significantly improve the cardiac function and

收稿日期: 2023-11-24

基金项目: 北京市通州区支持科技创新专项项目 (KJ2018CX009-40)

作者简介: 杨婧, 女, 主治医师, 研究方向为心内科。E-mail: 13716986122@163.com

quality of daily life of patients, and weaken the inflammatory response, which is safe and effective, which is worth using for reference.

Key words: Isosorbide Mononitrate Tablets; Sacubitril Valsartan Sodium Tablets; chronic heart failure; 6MWT; NT-proBNP; sST2

心力衰竭是一种复杂并且可以危及生命安全的临床综合征,是各种心血管疾病发展的终局^[1]。该病是由多种病因以及各种因素引起的心肌受损,导致心脏的结构及功能发生改变,引起心室充盈或射血能力降低^[2]。慢性心力衰竭的特点是发病率高、再住院率高、死亡率高以及生活质量差,临床上常见的典型症状是不同程度的呼吸困难、水肿、乏力、纳差和活动受限等^[3]。由于部分心衰患者前期症状不明显,容易被忽视,常在疾病急性发作时就医,此时心力衰竭已经发生发展,心脏的结构及功能有所改变,病程进展快,导致后期生存率降低^[4]。鉴于慢性心力衰竭的高发病率特点,以及对患者及家属造成较高的心理压力,值得对其病理生理学机制进行更深入的研究^[5]。单硝酸异山梨酯能同时扩张动静脉,降低体循环及肺循环血管阻力,降低心脏前后负荷,使病情好转^[6]。沙库巴曲缬沙坦钠可以扩张血管,促使血压下降,减少肾脏纤维化的能力,还具有改善血流动力学、抑制心血管重构和纤维化的作用^[7]。为此,本研究采用单硝酸异山梨酯片联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 7 月—2022 年 11 月首都医科大学附属潞河医院收治的 106 例慢性心力衰竭患者为研究对象,其中男性 54 例,女性 52 例;年龄 59~81 岁,平均年龄(69.83±8.99)岁;病程 1.5~5.6 年,平均病程(3.46±0.53)年;身体质量指数(BMI)22.57~27.97 kg/m²,平均 BMI(24.57±6.39) kg/m²;合并症:高血压病 49 例,糖尿病 38 例,高血脂病 19 例。本研究经过首都医科大学附属潞河医院医学伦理委员会审查通过(批件号 2018-LHKY-019-20)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[8]诊断标准;(2)心功能 NYHA 分级为 II~III 级;(3)家属同意签订知情书。

排除标准:(1)风心病风湿活动期或感染性心内膜炎;(2)对本研究药物或其中成分过敏者;(3)各种严重感染、外伤;(4)自身免疫性疾病;(5)

糖尿病重症患者及精神性疾病者。

1.3 药物

沙库巴曲缬沙坦钠片由 Novartis Farma S.p.A. 生产,规格 100 mg/片,产品批号 202004026、202206009。单硝酸异山梨酯片由鲁南贝特制药有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 202006012、202208019。

1.4 分组及治疗方法

依据用药情况随机分为对照组和治疗组,每组各 53 例。其中对照组男 26 例,女 27 例;年龄 59~78 岁,平均年龄(69.14±10.56)岁;病程 1.5~4.3 年,平均病程(3.50±0.74)年;BMI 22.57~26.87 kg/m²,平均 BMI(24.77±5.79) kg/m²;合并症:高血压病 25 例,糖尿病 18 例,高血脂病 10 例。治疗组男 28 例,女 25 例;年龄 61~81 岁,平均年龄(68.77±12.48)岁;病程 2.3~5.6 年,平均病程(3.19±0.62)年;BMI 23.17~27.97 kg/m²,平均 BMI(23.98±7.24) kg/m²;合并症:高血压病 24 例,糖尿病 20 例,高血脂病 9 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有病例入院 24 h 内均进行强心、利尿、扩血管、无创或有创呼吸机辅助通气对症治疗。对照组患者口服沙库巴曲缬沙坦钠片,100 mg/次,2 次/d。在对照组的基础上,治疗组口服单硝酸异山梨酯片,20 mg/次,2 次/d;两组用药 7 d 观察治疗情况。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效:心衰患者(呼吸困难、咳嗽)症状缓解显著,心功能与日常生活质量有较大改善。有效:乏力、尿量减少等症状有所好转,日常生活质量与心功能稍有变动。无效:心衰症状未见改动,有患者加重。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状改善分析 药物治疗期间,记录分析呼吸困难、疲倦、乏力、心慌等症状改善情况。

1.6.2 6 min 步行距离试验量表(6MWT)试验测定 药物治疗前后,对患者的心衰严重程度进行评估,并通过 6MWT 测定,6MWT<150 m 为重度心衰,150~450 m 为中度心衰,>450 m 为轻度心衰;患者的 6MWT 越小表示心衰病情越严重^[10]。

1.6.3 日常生活活动能力量表 (ADL) 评分测定 所有患者均进行生活质量评估, 同时采用 ADL 进行测定, 其包括内容日常睡眠、日常活动、日常饮食、提重物等项目, 评分值数 0~100 分, 评分值数越高表示患者日常生活质量越好^[11]。

1.6.4 血清学测定 清晨空腹状态, 所有患者抽取静脉血 5 mL, 使用离心机离心出血清, -50 °C 冰箱保存; 采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-1 β (IL-1 β)、N-端脑肽前体 (NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2)、多配体蛋白聚糖 1 (SDC1) 水平, 按照试剂盒的操作步骤执行。

1.7 不良反应观察

药物干预过程中, 比较头晕、低血压、高血压、皮疹等因药物发生的不良反应。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件处理数据, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 94.33%, 明显高于对照组总有效率 (81.13%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组呼吸困难、疲倦、乏力、心慌改善时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 6MWT 试验和 ADL 评分比较

治疗后, 两组 6MWT 试验、ADL 评分均比治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 6MWT 试验、ADL 评分均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

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	53	28	15	10	81.13
治疗	53	44	6	3	94.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	呼吸困难改善时间/d	乏力改善时间/d	疲倦改善时间/d	心慌改善时间/d
对照	53	4.87 \pm 1.25	6.04 \pm 1.53	5.82 \pm 1.74	6.29 \pm 1.86
治疗	53	3.76 \pm 0.93*	5.18 \pm 1.47*	4.06 \pm 0.77*	5.12 \pm 0.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组 6MWT 试验和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 6MWT trials and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	6MWT 试验/m		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	266.75 \pm 24.61	343.67 \pm 35.41*	62.78 \pm 7.71	73.47 \pm 16.27*
治疗	53	266.82 \pm 23.95	459.25 \pm 41.85* \blacktriangle	62.58 \pm 6.73	84.35 \pm 20.05* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.4 两组血清学水平比较

治疗后, 两组血清 IL-1 β 、NT-proBNP、sST2、SDC1 水平均比治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 IL-1 β 、NT-proBNP、sST2、SDC1 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗后, 对照组发生头晕 2 例、低血压 1 例, 高血钾症 1 例, 皮疹 1 例, 发生率 9.43%; 治疗组发生头晕 1 例、低血压 1 例, 皮疹 1 例, 发生率 9.43%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	sST2/(ng·mL ⁻¹)	SDC1/(ng·mL ⁻¹)
对照	53	治疗前	49.73 ± 14.28	814.03 ± 52.71	36.57 ± 11.65	68.27 ± 29.53
		治疗后	34.61 ± 11.90*	582.59 ± 40.27*	29.42 ± 9.14*	57.39 ± 21.43*
治疗	53	治疗前	49.65 ± 13.75	814.12 ± 51.63	36.49 ± 10.73	68.35 ± 28.74
		治疗后	25.31 ± 8.08* [▲]	227.46 ± 31.15* [▲]	13.34 ± 5.19* [▲]	23.46 ± 15.39* [▲]

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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头晕/例	低血压/例	高血钾症/例	皮疹/例	发生率/%
对照	53	2	1	1	1	9.43
治疗	53	1	1	0	1	5.66

3 讨论

慢性心力衰竭发病机制复杂, 心衰发生发展的基本机制多以心室重塑为主, 前后负荷过重, 导致血流动力学的紊乱^[12-13]。为维持心脏正常功能, 神经内分泌信号机制或氧化应激反应激活, 引起心肌纤维化, 导致心室重塑, 因此, 长期的神经内分泌干预修复是目前治疗的主要治疗策略^[14]。随着医疗的发展, 患者寻求生存的决心也日益增强, 心脏康复是患者回归正常的社会生活, 改变自身形象, 提高生活质量的有效途径^[15]。该患者心功能进行性恶化、全身代谢改变、机体消耗增加可引起营养不良, 导致肌肉质量和功能降低, 肌肉质量和功能降低可进一步引起心脏恶病质, 加速心力衰竭进展, 形成恶性循环, 最终导致预后不良^[16]。

另有研究证实, 心衰患者心肌细胞损伤还可与炎症反应相互促进, 形成负反馈, 加速心肌细胞的凋亡及心脏重建^[17]。单硝酸异山梨酯能减低心脏前负荷, 减少回心血流量, 降低心室舒张末期容量和压力, 使心肌耗氧量减少病情减弱^[18]。沙库巴曲缬沙坦钠为血管紧张素 II 受体拮抗剂, 可以改善射慢性心力衰竭患者心功能, 延缓左室重构, 抑制炎症反应, 从而提高活动耐力^[19-20]。

本研究结果显示, 干预后与对照组比较, 治疗组的呼吸困难、心慌、乏力、疲倦等症状改善时间均更优; 治疗组的 6MWT 试验、ADL 评分均高于对照组。说明同时采用单硝酸异山梨酯与沙库巴曲缬沙坦钠治疗, 可明显缓解心衰症状 (呼吸困难、

尿量减少), 机体在 6MWT 试验中步数增加明显, 患者心功能满意。本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组干预后的 IL-1 β 、NT-proBNP、sST2、SDC1 水平均低于对照组。说明沙库巴曲缬沙坦钠与单硝酸异山梨酯联合治疗, 具有双重作用, 可舒张血管, 抑制心房肌的钙离子通道蛋白, 并达到降低心脏损伤, 改善心肌供血, 使心衰病情快速好转。其中 IL-1 β 水平升高可诱导信号产生级联反应, 加重心室重构进程, 从而导致免疫反应强烈使疾病发生。NT-proBNP 是由心室心肌细胞分泌, 其水平可随心衰程度加重而升高, 并与心衰的严重程度呈正相关^[21]。当心肌细胞受损时 sST2 水平升高, 可促进心肌细胞肥大, 诱发其细胞凋亡, 促使心脏保护机制减弱加重病情。SDC1 在心肌纤维化及心肌损伤重构时水平升高, 并参与心衰患者心功能受损进程^[22]。

综上所述, 单硝酸异山梨酯与沙库巴曲缬沙坦钠协同治疗, 可有效改善心衰症状, 同时患者心功能及日常生活质量提升明显, 机体炎性反应减弱, 且安全有效, 值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 戴闰柱. 慢性心力衰竭治疗的现代概念 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(1): 75.
- [2] 郭静萱, 李海燕. 慢性心力衰竭的诊治进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(1): 11-13.
- [3] 孙本贵. 慢性心力衰竭概念的变迁及其治疗的新进展 [J]. 中国社区医学, 2002, 8(3): 3.

- [4] 程远植. 慢性心力衰竭现代药物治疗新概念 [J]. 中国全科医学, 2002, 5(10): 821-823.
- [5] 刘晓方. 慢性心力衰竭的现代概念及治疗进展 [J]. 宁夏医学杂志, 2000, 22(10): 577-579.
- [6] 赵智慧, 宋雨, 吴东彬, 等. 冠心宁联合单硝酸异山梨酯治疗慢性心力衰竭患者临床疗效及对心功能的影响 [J]. 药学研究, 2023, 42(5): 348-351.
- [7] 孟雅杰, 陈嘉怡, 李敬超, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗冠心病合并慢性心力衰竭的疗效及对患者心功能与炎症因子水平的影响 [J]. 海南医学, 2023, 34(5): 621-624.
- [8] 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.
- [9] 郭继鸿, 刘梅颜. 《全科医师心血管病学》出版 [J]. 中国医药, 2012, 7(11): 1.
- [10] 王立旗, 霍本良, 吕长泳, 等. 6分钟步行试验对慢性心力衰竭预后的评价作用 [J]. 徐州医学院学报, 2004, 24(1): 27-29.
- [11] 史益平. 八段锦联合穴位贴敷对慢性心力衰竭患者 NT-proBNP 水平、6 min 步行试验及日常生活能力的影响 [J]. 系统医学, 2022, 7(11): 105-108.
- [12] 王静, 童淑萍, 卢冰清. 慢性心力衰竭患者延续性护理的应用研究进展 [J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(5): 91-94.
- [13] 翟优, 吴明明, 邓林华, 等. 注射用益气复脉(冻干)对慢性心力衰竭大鼠的药效和作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5649-5656.
- [14] 杨庭树. 慢性心力衰竭药物治疗的历程与进展 [J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(2): 81-86.
- [15] Han S, Wang C H, Tong F, *et al.* Shock index, modified shock index, and age-adjusted shock index in predicting the in-hospital mortality in patients with heart failure and chronic kidney disease [J]. *Biomed Environ Sci*, 2023, 36(3): 279-283.
- [16] Xu D, Dong Y J, Zhang B, *et al.* Validation of the meta-analysis global group in chronic heart failure risk score for the prediction of 1-year mortality in a Chinese cohort [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(23): 2829-2835.
- [17] 余秀琼, 蔡琳, 燕纯伯, 等. 疾病管理和心力衰竭 [J]. 心血管病学进展, 2007, 28(5): 739-742.
- [18] 叶桂平. 依那普利联合单硝酸异山梨酯治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2023, 18(19): 84-88.
- [19] 于长禹, 旅朝霞. 沙库巴曲缬沙坦钠在慢性心力衰竭治疗中的作用研究 [J]. 中国实用医药, 2023, 18(2): 102-104.
- [20] 朱青梅, 潘慧敏, 赵海霞, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的系统评价 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 144-155.
- [21] 李曼, 温冬梅, 王伟佳, 等. NT-proBNP 水平对急性心力衰竭患者近期预后的评估价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1720-1722.
- [22] 徐勇, 吕宏祥. sST2 与 CD4⁺T 细胞在心力衰竭和肾衰竭中的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(6): 726-729.

[责任编辑 金玉洁]