

【临床评价】

沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全的疗效观察

秦少强¹, 张占帅¹, 石金铮¹, 刘俊峰², 李卓然¹, 赵韩婷¹, 王亚玲¹, 李方江¹

1. 河北北方学院附属第一医院 心内科, 河北 张家口 075000

2. 河北北方学院附属第一医院 超声科, 河北 张家口 075000

摘要: **目的** 探究沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全的疗效。**方法** 选取2018年11月—2019年12月河北北方学院附属第一医院治疗的84例慢性心功能不全患者作为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各42例。对照组采用常规药物治疗。观察组在对照组治疗基础上口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 患者在停止服用ACEI类药物2 d后, 口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 初始剂量为50 mg/次, 2次/d, 后根据患者病情变化及药物耐受情况, 逐渐增加剂量至200 mg/次, 持续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较治疗前后两组患者心功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室收缩末期径(LVESD)]和血清学指标[血清N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)]的水平变化, 以及堪萨斯城心脏病患者生活质量量表(KCCQ)评分情况。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为88.10%, 显著高于对照组总有效率的66.67%, 两组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者LVEDD、LVESD均比治疗前降低, LVEF显著升高($P<0.05$); 且治疗后观察组LVEDD、LVESD均明显低于对照组, LVEF明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者NT-proBNP、MMP-9和sST2均显著降低($P<0.05$); 且治疗后观察组NT-proBNP、MMP-9和sST2水平明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组患者KCCQ评分均显著升高($P<0.05$); 且治疗后观察组KCCQ评分显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全疗效好, 可有效改善患者心功能, 提高患者生活质量, 具有临床推广价值。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦; 慢性心功能不全; 心功能; N末端B型钠尿肽前体; 基质金属蛋白酶-9; 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: 1674-6376(2021)06-1270-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.020

Efficacy of sacubitril valsartan in treatment of chronic cardiac insufficiency

QIN Shaoqiang¹, ZHANG Zhanshuai¹, SHI Jinzheng¹, LIU Junfeng², LI Zhuoran¹, ZHAO Hanting¹, WANG Yaling¹, LI Fangjiang¹

1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of sacubitril valsartan in treatment of chronic cardiac insufficiency. **Methods** Eighty-four patients with chronic cardiac insufficiency treated in the First Affiliated Hospital of Hebei North University from November 2018 to December 2019 were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the patients were randomly divided into control group and observation group, with 42 cases in each group. Patients in the control group was treated with conventional drugs. Patients in the observation group were administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets on the basis of control group, and the patients were given Sacubitril Valsartan Sodium Tablets with an initial dose of 50 mg/time, twice daily after stopping ACEI drugs 2 days, and then the dose was gradually increased to 200 mg/time according to the changes in patients' condition and drug tolerance for 3 months. The clinical efficacy of two groups was observed. Cardiac function indexes (LVEF, LVEDD, LVESD), serological indexes (NT-proBNP, MMP-9, and sST2), and KCCQ scores were compared between two

收稿日期: 2020-12-28

基金项目: 2020年度河北省医学科学研究课题计划(20200537)

第一作者: 秦少强(1983—)男, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病及心力衰竭的诊治。E-mail: qingy3922@163.com

groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 88.10%, which was significantly higher than that of the control group (66.67%), and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, LVEDD and LVESD in two groups were decreased compared with before treatment, while LVEF was significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, LVEDD and LVESD in the observation group were significantly lower than those in the control group, and LVEF was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, NT-proBNP, MMP-9 and sST2 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NT-proBNP, MMP-9 and SST2 in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, KCCQ scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the KCCQ score in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Sacubitril valsartan has good efficacy in treatment of chronic cardiac insufficiency, which can effectively improve the cardiac function of patients and improve the quality of life of patients, and has clinical promotion value.

Key words: sacubitril valsartan; chronic cardiac insufficiency; cardiac function; NT-proBNP; MMP-9; sST2

慢性心功能不全又称慢性心力衰竭,属于临床心血管内科常见疾病,是指因心脏结构或功能发生异常导致心排出量不足而引发的临床综合征,是各种心脏病发展的终末阶段,临床主要表现为呼吸困难、乏力、心慌及双下肢水肿等症状,严重影响患者的生活质量^[1]。有研究显示,慢性心功能不全的发生与机体交感神经被过度激活、心肌受损以及心脏负荷过重等有关^[2]。故临床治疗该疾病常以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂等药物为主,但仍存在部分患者治疗效果欠佳问题^[3]。沙库巴曲缬沙坦是2016年欧洲心脏病学会推荐使用的可替代血管紧张素转换酶抑制剂类药物的一种新型药物,主要由脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂组成^[4]。因此,本研究通过对纳入的慢性心功能不全患者给予沙库巴曲缬沙坦,旨在探究该药物治疗慢性心功能不全的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年11月—2019年12月河北北方学院附属第一医院治疗的84例慢性心功能不全患者作为研究对象,男52例,女32例;年龄55~79岁,平均(65.52±7.95)岁;病程0.5~8.0年,平均(4.72±0.69)年。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)满足《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[5]中有关慢性心功能不全的诊断标准,并经心电图、超声心动仪、疾病标志物检测等辅助手段确诊患者;(2)患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤40%;(3)入组前3个月未接受过该疾病的任何相关治疗患者;(4)依从性好,能严格遵守医嘱患者;(5)入组前病因疾

病已得到有效控制患者。

排除标准:(1)合并肝、肾功能不全患者;(2)合并存在恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病等患者;(3)伴有急性心肌梗死、严重心律失常或肥厚型心肌病等患者;(4)对本研究药物有严重过敏反应或不良反应患者;(5)临床资料不完整或伴有精神异常患者。

1.3 治疗方法

针对患者具体情况对照组给予ACEI类药物、 β 受体阻断药物、洋地黄、利尿剂等常规药物治疗。观察组在对照组治疗基础上口服沙库巴曲缬沙坦片(Novartis Pharma Stein AG,批准文号:H20170344,规格:50 mg,生产批号TN300、TT357)。患者在停止服用ACEI类药物2 d后,口服沙库巴曲缬沙坦片,初始剂量为50 mg/次,2次/d,后根据患者病情变化及药物耐受情况,逐渐增加剂量至200 mg/次,持续治疗3个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效^[5] 显效:患者心力衰竭症状控制良好,且治疗后心功能分级提高≥2级;有效:患者心力衰竭症状基本控制,且治疗后美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级提高1级;无效:患者心力衰竭症状无改善甚至加重,且治疗后NYHA心功能分级提高未达1级。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 心功能指标 应用超声心动仪评估两组患者治疗前后的心功能指标,包括LVEF、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)及左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)。

1.4.3 血液指标测定 分别抽取各组患者清晨空腹肘静脉血5 mL,采用3 000 r/min离心15 min,提

取上清液,在-80℃冰箱保存,然后在2 h内采用酶联免疫吸附试验测定血清N末端B型钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)和可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)水平。

1.4.4 堪萨斯城心肌病患者生活质量量表(KCCQ)^[6]

依据KCCQ评分标准评估两组患者治疗前后的生活质量改善情况。该量表涉及5个维度,包含23个条目,总分为100分,得分越高,代表患者生活质量越好。

1.5 统计学处理

用SPSS 25.0分析处理研究数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各42例。对照组男27例,女15例;年龄57~79岁,平均(65.88±8.01)岁;病程1~8年,平均(4.75±0.64)年;病因疾病类型:冠心病22例,高血压性心脏病12例,扩张型心肌病8例;NYHA分级:II级27例,III级12例,IV级3例。观察组男25例,女17例;年龄55~75岁,平均(65.32±7.81)岁;病程0.5~8.0年,平均(4.68±0.76)年;病因疾病类型:冠心病21例,高血压性心脏病12例,扩张型心肌病9例;NYHA分级:II级25例,III级13例,IV级4

例。两组患者的性别、年龄、病程、病因疾病类型及心功能分级等一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为88.10%,显著高于对照组总有效率的66.67%,两组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	15	13	14	66.67
观察	42	22	15	5	88.10*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组患者心功能指标比较

治疗后,两组患者LVEDD、LVESD均比治疗前降低,LVEF显著升高($P < 0.05$);且治疗后观察组LVEDD、LVESD均明显低于对照组,LVEF明显高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组患者血清学指标比较

治疗后,两组患者NT-proBNP、MMP-9和sST2均显著降低($P < 0.05$);且治疗后观察组NT-proBNP、MMP-9和sST2水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组生活质量比较

治疗后,两组患者KCCQ评分均显著升高($P <$

表2 两组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	LVESD/mm		LVEDD/mm		LVEF/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	46.31±4.32	40.24±3.84*	64.02±5.68	53.78±5.11*	35.24±4.02	42.97±4.50*
观察	42	46.50±4.11	36.88±3.57**	63.57±5.77	48.67±4.87**	34.88±4.13	48.88±4.42**

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 两组患者血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)		MMP-9/(mg·L ⁻¹)		sST2/(μg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	4 458.67±508.33	2 237.41±507.69*	305.38±57.02	166.54±58.66*	0.61±0.08	0.45±0.08*
观察	42	4 459.02±516.51	1 920.34±514.55**	306.75±61.11	134.16±56.80**	0.64±0.07	0.36±0.09**

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

0.05);且治疗后观察组 KCCQ 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表4。

表4 两组患者生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KCCQ 评分	
		治疗前	治疗后
对照	42	56.33±7.24	70.86±8.33*
观察	42	55.79±7.13	82.76±8.45*#

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

3 讨论

慢性心功能不全是一切心脏疾病终末期常见的临床表现,具有发病率、致死率高,预后差等特点,是造成心血管疾病死亡的重要原因^[1]。该疾病多发于中老年人,且其发病率随着年龄增加、人们生活习惯和饮食结构的改变等因素影响而不断升高^[7]。以往研究认为,其发病机制主要为机体泵衰竭导致血流动力学障碍引起,故临床治疗常采用利尿剂、强心剂以及血管扩张类药物等,短期内可有效缓解患者症状,但长期效果较差,无法有效遏制病情发展^[8]。随对疾病研究深入,其发病多因神经内分泌系统过度激活,引起心肌重建、心功能损伤所致,目前治疗原则已转成以长期拮抗神经内分泌激活为主^[3]。

沙库巴曲缬沙坦是一种同时具有沙库巴曲与缬沙坦药效的双靶点血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,其一方面可通过抑制N末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)的降解,提升患者体内环磷鸟嘌呤核苷水平,从而起到缓解患者病情的作用;另一方面其还能明显抑制血管紧张素II受体拮抗剂的1型受体,有效激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)^[9]。本研究中,观察组总有效率远高于对照组;治疗后,观察组LVEDD、LVESD均明显低于对照组,LVEF和KCCQ评分均明显高于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦能尽快减轻患者的临床病症,提升临床疗效,改善患者心功能。

NT-pro BNP是目前临床评价心功能和心力衰竭严重程度的重要指标,BNP是由心室肌合成的神经激素,其作用主要是为利钠、利尿以及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性和抗心肌纤维化等^[10];MMP9是明胶酶的重要组成部分,其不仅能够降解

间质蛋白,同时其还能通过影响细胞外基质的降解从而参与心室重构,因此检测其水平对反映心肌损伤程度及治疗效果具有重要的意义^[11]。ST2是白细胞介素1受体家族的成员之一,当机体出现心力衰竭或心脏负荷增加时,血清中将会有较多的sST2与白细胞介素33结合,从而造成心肌纤维化发生,最终造成心肌重构或心功能障碍^[12],因此认为sST2是早期预测心力衰竭预后的重要血清标志物。本研究中,治疗后观察组NT-proBNP、MMP-9、sST2水平均明显低于对照组。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全疗效好,能有改善患者心功能,提高生活质量,具有临床推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 边延涛. 慢性心功能不全 [J]. 中国临床医生, 2003, 31(1): 9-10.
Bian Y T. Chronic cardiac insufficiency [J]. J Chin Clin Phys, 2003, 31(1): 9-10.
- [2] 马柳一, 尹玉洁, 李红蓉, 等. 慢性心力衰竭患者交感神经激活的中枢机制及治疗进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 3068-3071.
Ma L Y, Yin Y J, Li H R, et al. Central mechanism and treatment progress of sympathetic nerve activation in patients with chronic heart failure [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(12): 3068-3071.
- [3] 张传瑞. 慢性心力衰竭的治疗策略 [J]. 养生保健指南, 2016(17): 195.
Zhang C R. Treatment strategies for chronic heart failure [J]. Health Care Guide, 2016(17): 195.
- [4] 周红, 黄思兵. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全的临床效果观察 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(19): 51-53.
Zhou H, Huang S B. Clinical effect observation of sacubitril/valsartan treating chronic cardiac insufficiency [J]. China Mod Med, 2018, 25(19): 51-53.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 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2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure in China 2014 [J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(2): 98-122.
- [6] Yee D, Novak E, Platts A, et al. Comparison of the Kansas City cardiomyopathy questionnaire and Minnesota living with heart failure questionnaire in

- predicting heart failure outcomes [J]. Am J Cardiol, 2019, 123(5): 807-812.
- [7] Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, et al. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem [J]. Folia Med Cracov, 2018, 58(4): 47-56.
- [8] 黄进宇. 慢性心力衰竭的药物治疗进展 [J]. 心电与循环, 2018, 37(2): 83-85.
Huang J Y. Advances in drug treatment of chronic heart failure [J]. J Electrocardiol Circ, 2018, 37(2): 83-85.
- [9] 秦少强, 王亚玲, 刘俊峰, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心功能不全患者的临床效果 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 201-203.
Qin S Q, Wang Y L, Liu J F, et al. Clinical effect of Qili Qiangxin Capsule combined with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets in treatment of patients with chronic heart failure [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(4): 201-203.
- [10] 黄 晴, 苏 枫, 王 蕊, 等. 心力衰竭患者血浆 NT-proBNP 水平与心功能及预后关系 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(21): 4098-4101.
Huang Q, Su F, Wang R, et al. Relationship of the level of NT-proBNP in patients with heart failure and prognosis [J]. Prog Mod Biomed, 2015, 15(21): 4098-4101.
- [11] 葛 熙, 陶国华, 谢建培. MMP-2,9 及 TIMP-1 与心力衰竭关系的实验研究 [J]. 医学检验与临床, 2008, 19(4): 29-31.
Ge X, Tao G H, Xie J P. Experimental study between MMP2, MMP9, TIMP1 and heart failure [J]. Med Lab Sci Clin, 2008, 19(4): 29-31.
- [12] 徐亚妹, 葛均波. 新型心衰标志物 sST2 的生物学特征和临床意义 [J]. 中华检验医学杂志, 2015(7): 498-501.
Xu Y M, Ge J B. The biological characteristics and clinical significance of a novel heart failure marker: sST2 [J]. Chin J Lab Med, 2015(7): 498-501.

[责任编辑 高 源]