

沙库巴曲缬沙坦钠片联合曲美他嗪治疗缺血性心肌病的疗效及其对 ET-1 和 NT-pro BNP 水平的影响

乔香玲¹, 张子健¹, 张青青¹, 李晓增¹, 田雪利², 夏小丽¹, 李欣^{1*}

1. 邢台市第三医院 心内科, 河北 邢台 054000

2. 邢台医学高等专科学校第二附属医院 儿科, 河北 邢台 054000

摘要: **目的** 研究沙库巴曲缬沙坦钠片联合盐酸曲美他嗪治疗缺血性心肌病的疗效以及对血清内皮素-1 (ET-1)、N末端钠尿肽前体 (NT-proBNP) 水平的影响。**方法** 选取2019年8月—2020年12月邢台市第三医院收治的148例缺血性心肌病患者为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各74例。对照组服用盐酸曲美他嗪片, 1片/次, 3次/d。观察组患者在对照组基础上服用沙库巴曲缬沙坦钠片, 初始剂量为50 mg, 2次/d, 若患者可耐受则提高至200 mg, 2次/d。两组患者均治疗4周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的心功能指标、血清ET-1、NT-pro BNP水平、6分钟步行距离 (6 MWT)、日常生活活动能力 (ADL) 评分。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为93.24%, 显著高于对照组的82.43%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 左室射血分数 (LVEF) 明显增加, 左心室收缩末期容积 (LVESV)、左心室舒张末期容积 (LVEDV) 明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组心功能指标改善情况显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 血清ET-1、NT-pro BNP水平均明显降低 ($P < 0.05$), 其中观察组血清ET-1、NT-pro BNP水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, ADL评分和6 MWT均明显增加 ($P < 0.05$), 且观察组ADL评分和6 MWT显著高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦钠片联合曲美他嗪治疗对缺血性心肌病疗效显著, 可有效降低血清ET-1、NT-pro BNP水平, 降低心肌损伤, 利于疾病恢复, 提高患者日常生活能力, 值得临床推广。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦钠; 盐酸曲美他嗪片; 缺血性心肌病; 内皮素-1; N末端钠尿肽前体

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 08-1732-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.025

Effect of Sacubitril Valsartan Sodium Tablets combined with trimetazidine in treatment of ischemic cardiomyopathy and its effect on ET-1 and NT-Pro BNP levels

QIAO Xiangling¹, ZHANG Zijian¹, ZHANG Qingqing¹, LI Xiaozeng¹, TIAN Xueli², XIA Xiaoli¹, LI Xin¹

1. Department of Cardiology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

2. Department of Pediatric, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China

Abstract: Objective To study the curative effect of Sacubitril Valsartan Sodium Tablets combined with Trimetazidine Dihydrochloride Tablets in treatment of ischemic cardiomyopathy and its effect on serum ET-1 and NT-proBNP. **Methods** A total of 148 patients with ischemic cardiomyopathy admitted to the Xingtai Third Hospital from August 2019 to December 2020 were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group and observation group, with 74 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Trimetazidine Dihydrochloride Tablets, 1 table/time, three times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets on the basis of control group, the initial dose was 50 mg, twice daily, and the dose was increased to 200 mg twice daily if patients could tolerate it. Patients in both groups were treated for 4 weeks. Clinical efficacy of two groups was observed. Cardiac function indexes, serum ET-1, NT-Pro BNP levels, 6-minute walking test (6 MWT), and activity of daily living (ADL) before and

收稿日期: 2021-06-09

基金项目: 邢台市重点研发计划项目 (2020ZC268)

第一作者: 乔香玲 (1982—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为心力衰竭。E-mail: qxl5292@126.com

*通信作者: 李欣 (1979—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为心内科。E-mail: CCU_xingtailixin@sina.com

after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.24%, significantly higher than 82.43% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, LVEF was significantly increased, LVESV and LVEDV were significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvement of heart function indexes in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum ET-1 and NT-pro BNP levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum ET-1 and NT-pro BNP levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, ADL score and 6 MWT were significantly increased ($P < 0.05$), and the ADL score and 6 MWT in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril Valsartan Sodium Tablets combined with trimetazidine has a significant effect on ischemic cardiomyopathy, which can effectively reduce serum ET-1 and NT-Pro BNP levels, reduce myocardial injury, benefit disease recovery and improve patients' ability of daily life, and is worthy of clinical promotion.

Key words: Sacubitril Valsartan Sodium Tablets; Trimetazidine Dihydrochloride Tablets; ischemic cardiomyopathy; ET-1; NT-Pro BNP

缺血性心脏病是临床上常见的由心脏病变引起的心血管疾病,容易导致心力衰竭,若治疗不及时,可引发心律失常、心源性休克、呼吸衰竭等严重不良心脏事件,最终危及患者生命安全^[1]。研究认为,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS系统)长期处于激活状态在心力衰竭疾病进展过程中发挥重要作用,因此临床上治疗的重点在于阻断神经内分泌系统的过度活化,抑制心肌重构^[2]。常规治疗策略为强心、利尿、扩血管,但临床应用发现无论是通过利尿药、强心疏通循环系统,扩血管减轻心脏负荷,还是通过调控心肌能量代谢改善血液供应和心肌缺血等常规方案,起效相对较慢^[3]。因此,优化治疗策略仍是临床研究的重点。曲美他嗪是临床常用的抗心肌缺血药物,可改善心肌缺血时的细胞能量代谢,维持稳定的细胞内环境,以及减少心肌组织缺血时中性粒细胞的浸润^[4]。沙库巴曲缬沙坦钠片是脑啡肽酶、RAAS系统的双重阻断剂,具有改善心脏负荷、扩张血管等疗效,可有效降低心力衰竭患者的住院率、病死率,已成为心力衰竭治疗的I类推荐药物^[5-6]。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦钠片联合曲美他嗪治疗缺血性心脏病的疗效,并观察其对血清内皮素-1(ET-1)、N末端钠尿肽前体(NTproBNP)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年8月—2020年12月邢台市第三医院收治的148例缺血性心脏病患者为研究对象,其中男86例,女62例;年龄42~68岁;体质指数(BMI)18~28 kg/m²,美国纽约心脏病协会(NYHA)分级I级32例,II级73例,III及43例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)冠状动脉造影显示冠状动脉狭

窄;(2)超声心动图显示心脏扩大,提示心功能不全征象;(3)左室射血分数低于40%;(4)排除孤立的室壁瘤、室间隔穿孔等引起的心脏扩大^[7]。

排除标准:(1)非缺血性心脏病引起的心脏扩大;(2)非缺血性心脏病引起的心力衰竭;(3)合并精神类、血液系统类、恶性肿瘤等疾病;(4)肝、肾功能不全;(5)合并沙库巴曲缬沙坦、曲美他嗪使用禁忌症。

1.3 治疗方法

两组患者入组后均接受常规治疗,同时根据具体生命维持体内酸碱平衡,适时地补充营养,纠正水电解质紊乱,治疗过程密切关注血压、心率、呼吸等生命体征,确保规范治疗以及正常作息。对照组服用盐酸曲美他嗪片(北京万生药业有限责任公司,国药准字H20065167,规格:20 mg,批号:20190630、20200510),1片/次,3次/d。观察组患者在对照组基础上服用沙库巴曲缬沙坦钠片(北京诺华制药有限公司,国药准字J20190001,规格:50 mg/片,批号:20190520、20200325),初始剂量为50 mg,2次/d,若患者可耐受则提高至200 mg,2次/d。若患者在服用沙库巴曲缬沙坦钠片前已规律使用血管紧张素转化酶抑制剂,则需停药2 d后才能够服用沙库巴曲缬沙坦钠片。两组患者均治疗4周。

1.4 检测指标

1.4.1 疗效评估标准^[8] 显效:胸闷、气短、心悸、呼吸困难、肺部湿啰音等症状基本消失,NYHA分级改善超过2级,或者恢复至正常状态;有效:胸闷、气短、心悸、呼吸困难等等症状明显好转,肺部湿啰音有所减少,NYHA分级改善I级;无效:临床诊治无改善,甚至可能恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 心功能指标 于治疗前后采用改良 Simpson

法检测左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)。DC-8EXP型多普勒超声诊断仪购自于mindray公司。6 min步行距离(6 MWT):测量患者采用徒步运动的方式在6 min内以可承受的最快速度的行走距离。要求:室内封闭走廊,地面平直坚硬,长达50 m路面往返行走,试验前患者在起点旁坐椅子休息至少10 min,核查有无禁忌证,若中途需要休息可停表靠墙休息一会。

1.4.3 血清ET-1、NT-pro BNP水平 分别于治疗前后早晨抽取患者空腹静脉血3 mL,于3 000 r/min离心10 min,上清液保存于-80 °C。采用免疫增强速率比浊法检测血清NT-pro BNP水平,采用酶联免疫吸附实验法检测血清ET-1水平。

1.4.4 日常生活活动能力(ADL) 采用Barthel指数(BI)评定患者的日常生活活动能力。日常活动项目包括进食、洗澡、穿衣、大小便、平地行走等项目,总分为100分,其中低于40分,表示重度功能障碍,无法独立完成日常生活活动,40~60分表示中度功能障碍,需要帮助才能完成日常生活活动,高于60分表示轻度功能障碍,可独立完成部分日常活动^[9]。

1.4.5 不良反应 统计治疗期间不良反应发生情况。

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74例。对照组男44例,女30例;平均年龄(55.29 ± 4.25)岁, BMI (23.08 ± 3.16) kg/m², NYHA分级I级16例,II级38例,III级20例。观察组男42例,女32例;年龄(54.33 ± 4.16)岁, BMI (23.41 ± 3.08 kg/m²), NYHA分级I级16例,II级35例,III级23例。两组患者的年龄、性别等基线资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组患者的疗效比较

治疗后,观察组总有效率为93.24%,显著高于对照组的82.43%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组心功能指标水平比较

治疗后,LVEF明显增加,LVESV、LVEDV明显降低($P < 0.05$),且观察组心功能指标改善情况显著优于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组血清ET-1、NT-pro BNP水平比较

治疗后,两组血清ET-1、NT-pro BNP水平均明显降低($P < 0.05$),其中观察组血清ET-1、NT-pro BNP水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组患者的疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy between two groups.

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	74	36	25	13	82.43
观察	74	47	22	5	93.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组心功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVESV/mL	LVEDV/mL
对照	74	治疗前	35.49 ± 3.36	81.85 ± 7.73	133.48 ± 12.62
		治疗后	$46.52 \pm 4.14^*$	$65.39 \pm 6.57^*$	$107.66 \pm 10.37^*$
观察	74	治疗前	36.05 ± 2.95	83.27 ± 6.42	135.95 ± 11.63
		治疗后	$50.89 \pm 3.86^{*#}$	$60.73 \pm 6.33^{*#}$	$101.82 \pm 11.68^{*#}$

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 两组血清ET-1、NT-pro BNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum ET-1, NT-pro BNP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ET-1/(ng·L ⁻¹)		NT-pro BNP/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	74	9.16 ± 2.46	$6.12 \pm 1.86^*$	665.85 ± 112.34	$392.06 \pm 59.73^*$
观察	74	9.75 ± 2.58	$5.48 \pm 1.53^{*#}$	650.66 ± 105.46	$322.06 \pm 45.74^{*#}$

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 ADL 评分和 6 MWT 比较

治疗后, ADL 评分和 6 MWT 均明显增加 ($P < 0.05$), 且观察组 ADL 评分和 6 MWT 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 不良反应主要为恶心呕吐、低血压、高血钾、干咳, 两组不良反应发生率差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组 ADL 评分和 6 MWT 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of ADL scores and 6 MWT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ADL 评分		6 MWT/m	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	74	55.42±7.33	71.52±8.38*	351.82±27.76	475.38±32.37*
观察	74	56.65±6.97	75.83±7.36*#	345.27±30.38	490.43±36.62*#

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 两组患者的不良反应比较
Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	低血压/例	高血钾/例	干咳/例	发生率/%
对照	74	2	1	2	3	10.8
观察	74	3	2	1	4	13.5

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦钠是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 该复方制剂可抑制神经内分泌过度激活, 进而抑制肾素和醛固酮的分泌, 具有扩张血管、降低心脏前后负荷、改善心室重构、调控心肌能量代谢等作用^[5]。曲美他嗪可抑制脂肪酸 β 氧化, 减轻代谢产物对心肌的损伤, 以及优化心肌细胞能力代谢, 维持缺血缺氧条件下心肌细胞内环境的稳态^[4, 10]。本研究结果显示, 在常规治疗基础上联合运用沙库巴曲缬沙坦钠片、曲美他嗪治疗缺血性心脏病后, 治疗有效率可达 93.24%, 表明联合用药可有效改善患者胸闷、气短、心悸、呼吸困难等病症, 改善患者心功能分级和活动耐量, 疗效较好。

研究表明^[11], 机体血清 ET-1、NT-proBNP 水平变化与心血管疾病发生、发展密切相关, 其中 ET-1 是由内皮细胞分泌的血管收缩肽, 可诱导成纤维细胞增殖、心肌细胞肥大, 进而加重心肌肥厚, 促进心力衰竭的病理过程, NT-proBNP 是早期心功能损伤的标志物, 可有效评估心肌坏死程度, 急性心肌缺血损伤时其水平明显升高。本研究结果显示, 治疗后血清 ET-1、NT-pro BNP 水平明显降低, 其中观察组各指标水平明显低于对照组, 表明联合治疗可有效降低血清 ET-1、NT-pro BNP 水平, 改善心肌缺血状态, 发挥治疗效果。

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦钠片联合曲美他嗪治疗对缺血性心脏病疗效显著, 可有效降低血清

ET-1、NT-pro BNP 水平, 降低心肌损伤, 利于疾病恢复, 提高患者日常生活能力, 值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 代振涛, 刘培培, 尹航, 等. 影响老年缺血性心脏病患者预后的危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1577-1580.
Dai Z T, Liu P P, Yin H, et al. Risk factors affecting prognosis in elderly patients with ischemic cardiomyopathy [J]. Chin J Geriatr, 2020, 40(8): 1577-1580.
- [2] Tomasoni D, Adamo M, Lombardi C M, et al. Highlights in heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(6): 1105-1127.
- [3] 中国医师协会急诊医师分会, 中国心胸血管麻醉学会急救与复苏分会. 中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017) [J]. 中国急救医学, 2017, 37(12): 1063-1074.
Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, First Aid and Resuscitation Branch of Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. Clinical practice guidelines for acute heart failure in China (2017) [J]. Chin J Crit Care Med, 2017, 37(12): 1063-1074.
- [4] 曾勇, 朱文玲, 方全, 等. 曲美他嗪改善老年缺血性心脏病患者心脏功能的研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(1): 22-25.
Zeng Y, Zhu W L, Fang Q, et al. Effects of trimetazidine

- on left ventricular function in elderly patients with ischemic cardiomyopathy [J]. Chin J Geriatr, 2008, 27(1): 22-25.
- [5] 邵夏炎, 刘洪智, 杨贝贝, 等. 沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭患者中的用药策略 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(3): 248-252.
- Shao X Y, Liu H Z, Yang B B, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure patients: An analysis on the prescription and treatment patterns [J]. J Clin Cardiol, 2020, 36(3): 248-252.
- [6] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13): 1476-1488.
- [7] 李新立, 周艳丽. 缺血性心肌病 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(7): 495-497.
- Li X L, Zhou Y L. Ischemic cardiomyopathy [J]. Chin J Pract Intern Med, 2012, 32(7): 495-497.
- [8] Fihn S D, Blankenship J C, Alexander K P, et al. 2014 acc/aha/aats/pcna/scai/sts focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines, and the American association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(18): 1929-1949.
- [9] Mlinac M E, Feng M C. Assessment of activities of daily living, self-care, and independence [J]. Arch Clin Neuropsychol, 2016, 31(6): 506-516.
- [10] 陈英, 李素军. 荣心丸联合曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 918-922.
- Chen Y, Li S J. Clinical study on Rongxin Pills combined with trimetazidine in treatment of acute viral myocarditis [J]. Drugs Clin, 2020, 35(5): 918-922.
- [11] Qin L M, Liu X H, Li Y. Correlation of serum BNP and ET-1 levels with cardiac pump function and ventricular remodeling in patients with heart failure [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2020, 66(3): 125-131.

[责任编辑 高源]