

·论 著·

沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗对老年急性左心衰竭患者心肌酶谱、肾功能及炎症标志物的影响

邬丹琴 周佳龙 汤燕

[摘要] 目的 探究沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗对老年急性左心衰竭(ALHF)患者心肌酶谱、肾功能及炎症标志物的影响。方法 选取100例老年ALHF患者并依据随机数字表法分为联合组(接受沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗)与对照组(接受沙库巴曲缬沙坦治疗),各50例。观察并比较两组临床疗效、心肌酶谱水平、肾功能、炎症标志物以及不良反应情况。结果 联合组临床总有效率(94.00%)明显高于对照组(70.00%),差异有统计学意义($\chi^2=9.76, P<0.05$)。治疗后联合组患者肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平明显低于对照组(t 分别=9.20、9.35、6.44、7.54、5.86, P 均 <0.05),而尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)以及血肌酐(SCr)水平均明显高于对照组(t 分别=8.39、4.57、7.98, P 均 <0.05)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.00, P>0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗老年ALHF患者疗效显著,对患者心肌损伤以及肾功能有显著改善作用,同时可调节各项炎症标志物水平,且联合用药不会增加不良反应。

[关键词] 老年急性左心衰竭; 心肌酶谱; 疗效; 肾功能; 炎症标志物; 沙库巴曲缬沙坦

Effect of sacubitril valsartan combined with rh-BNP on myocardial enzymes, renal function and inflammatory markers in elderly patients with acute left heart failure WU Danqin, ZHOU Jialong, TANG Yan. Department of Emergency, Haining Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haining 314400, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effects of sacubitril valsartan (SV) combined with rh-BNP on myocardial enzymes, renal function and inflammatory markers in elderly patients with acute left heart failure (ALHF). **Methods** A total of 100 elderly patients with ALHF were divided into combination group (received SV combined with rh-BNP treatment) and control group (received SV treatment) according to random number table method, 50 cases in each. The clinical curative effect, myocardial enzymes, renal function, inflammatory markers and adverse reactions in the two groups were observed and compared. **Results** There was significant difference between combination group and control group in total clinical effective rate (94.00% vs. 70.00%, $\chi^2=9.76, P<0.05$). After treatment, levels of creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) were significantly lower in combination group than control group ($t=9.20, 9.35, 6.44, 7.54, 5.86, P<0.05$), while the levels of blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine (SCr) were significantly higher in combination group than control group ($t=8.39, 4.57, 7.98, P<0.05$). There was no significant difference in incidence of adverse reactions between combination group and control group ($\chi^2=0.00, P>0.05$). **Conclusion** SV combined with rh-BNP has significant curative effect on elderly patients with ALHF, which can significantly improve myocardial injury and renal function, adjust levels of inflammatory markers and will not increase adverse reactions.

[Key words] elderly acute left heart failure; myocardial enzyme; curative effect; renal function; inflammatory marker; sacubitril valsartan

过度劳累、感染、血容量增加等,病情严重者导致呼吸衰竭、休克等症状^[1,2]。目前临床上治疗方式以利尿药、强心药以及血管扩张药物为主,但治疗效果有限^[3,4]。研究发现,沙库巴曲缬沙坦可改善冠状动脉痉挛以及心肌代谢情况,发挥治疗效果^[5]。而新活素则为人工合成的冻干重组人脑利钠肽药物,可改善心力衰竭症状以及血流动力学^[6]。但目前关于两者联合使用治疗 ALHF 患者效果的研究较少。鉴于此,本研究采用沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗 ALHF,以期临床改进治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取海宁市中医院 2020 年 9 月至 2022 年 6 月收治的 100 例老年 ALHF 患者。纳入标准为:①年龄 ≥ 60 岁;②符合 ALHF 诊断标准^[7];③患

者存在阵发性呼吸困难、胸闷、心慌以及肺底部细湿性啰音等症状;④美国纽约心脏病学会(New York heart association, NYHA)分级Ⅲ~Ⅳ级;⑤左心室射血分数 $\leq 50\%$;排除标准为:①合并恶性肿瘤;②合并其他重要脏器功能障碍;③合并急性心肌梗死、心率失常;④合并血液、免疫系统疾病;⑤对沙库巴曲缬沙坦以及新活素等药物过敏;⑥近 1 个月内有其他药物治疗 ALHF 史;⑦认知功能障碍或精神疾病。所有患者或家属签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准通过。依据随机数字表法将患者分为联合组 50 例与对照组 50 例,两组患者人口学、NYHA 分级以及基础疾病情况见表 1。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别/例 (男/女)	年龄/岁	NYHA 分级/例		基础疾病/例		
				Ⅲ级	Ⅳ级	高血压	糖尿病	冠心病
联合组	50	28/22	65.54 $\pm$ 3.84	31	19	25	18	13
对照组	50	30/20	65.94 $\pm$ 4.31	29	21	29	19	11

1.2 方法 两组患者入院后均接受抗凝、利尿、扩血管等药物治疗,并针对患者基础疾病采取对症治疗。对照组患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗,沙库巴曲缬沙坦片(由北京诺华制药有限公司生产)50 mg 口服,每日 2 次,依据患者耐受情况调整沙库巴曲缬沙坦片用量,共治疗 2 周。联合组在对照组基础性上增加新活素治疗,新活素注射剂(由成都诺迪康生物制药有限公司生产)初始负荷剂量 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,随后以 0.0075 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 速率泵注,持续治疗 24 h。

1.3 监测指标

1.3.1 疗效 显效:治疗后患者呼吸困难、胸闷等症状消失或有显著改善,NYHA 分级降低 ≥ 2 级或降为Ⅰ级;有效:治疗后患者呼吸困难、胸闷等症状有所缓解,NYHA 分级降低 ≥ 1 级;无效:治疗后患者呼吸困难、胸闷等症状未缓解,NYHA 分级无明显变化^[8]。

总有效率=(总例数-无效)/总例数 $\times 100\%$

1.3.2 心肌酶谱 于治疗前后采用 Atellica CH 930 全自动生化分析仪(由西门子医疗系统有限公司生产)检测患者乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)以及肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)水平。

1.3.3 肾功能指标 于治疗前后检测患者尿素氮

(blood urea nitrogen, BUN)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)以及血肌酐(serum creatinine, Scr)水平。

1.3.4 炎症标志物 于治疗前后采用酶联免疫吸附法测定患者白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平。

1.3.5 不良反应 记录患者治疗期间出现的不良反应,包括高血钾症、低血压、血管性水肿等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 进行数据处理与统计学分析,计量资料使用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料使用例(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较见表 2

表 2 两组患者临床疗效比较/例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	50	25(50.00)	22(44.00)	3(6.00)	47(94.00)*
对照组	50	17(34.00)	18(36.00)	15(30.00)	35(70.00)

注*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表 2 可见,联合组总有效率高干对照组,差异有统计学意义($\chi^2=9.76, P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后CK-MB、LDH水平比较见表3

表3 两组患者治疗前后CK-MB、LDH水平比较/U/L

组别	CK-MB		LDH	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	61.27±6.84	37.64±4.61*	293.64±21.15	144.67±16.71*
对照组	62.11±7.14	46.61±5.13	294.31±20.51	177.58±18.43

注:*,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组治疗前CK-MB、LDH水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.60、0.16, P 均 >0.05)。治疗后联合组患者CK-MB、LDH水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=9.20、9.35, P 均 <0.05)。

2.3 两组患者治疗前后BUN、eGFR以及Scr水平比较见表4

表4 两组患者治疗前后BUN、eGFR以及Scr水平比较

组别	BUN/mmol/L		eGFR/ml/min		Scr/ μ mol/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	5.76±0.83	7.13±0.66*	43.22±2.63	56.67±7.88*	54.19±4.33	74.31±5.71*
对照组	5.71±0.79	6.14±0.51	42.97±2.51	50.21±6.15	53.97±4.18	65.47±5.36

注:*,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,两组治疗前BUN、eGFR以及Scr水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.31、0.49、0.26, P 均 >0.05)。治疗后联合组患者BUN、eGFR

以及Scr水平明显高于对照组(t 分别=8.39、4.57、7.98, P 均 <0.05)。

2.4 两组患者治疗前后炎症标志物水平比较见表5

表5 两组患者治疗前后炎症标志物水平比较

组别	IL-6/pg/mL		TNF- α /pg/mL		hs-CRP/mg/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	32.17±6.33	16.32±2.79*	13.64±3.67	5.76±1.21*	13.64±3.22	6.19±1.04*
对照组	31.87±5.56	20.64±3.84	13.55±3.45	8.28±2.03	12.94±2.68	8.14±2.11

注:*,与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表5可见,两组治疗前IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.25、0.13、0.18, P 均 >0.05)。治疗后联合组患者IL-6、TNF- α 以及hs-CRP水平明显低于对照组(t 分别=6.44、7.54、5.86, P 均 <0.05)。

2.5 两组患者不良反应比较 联合组治疗过程中出现低血压2例,高血钾症2例,血管性水肿1例,不良反应发生率为10.00%;对照组治疗过程中出现低血压1例,高血钾症2例,血管性水肿1例,不良反应发生率为8.00%,差异无统计学意义($\chi^2=0.00$, $P>0.05$)。

3 讨论

伴随心血管类疾病的增多,ALHF的患病率也逐渐增高。少数患者经过有效治疗后会发展为慢性心力衰竭,仍可能出现反复发作现象^[9]。ALHF患者由于心脏组织、机能发生改变,心输出量降低,导致出现心肌收缩减弱,并极易诱发呼吸衰竭等^[10]。因此针对ALHF患者应积极采取治疗避免进一步恶化。常规治疗手段对ALHF患者疗效不佳,而本研

究采用沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗取得了显著的疗效。

本研究结果发现,治疗后联合组患者临床总有效率明显高于对照组,提示与单用沙库巴曲缬沙坦治疗相比,采用新活素联合治疗整体疗效更显著,有利于改善患者症状。心肌酶谱水平的高低是评定患者心肌损伤的重要指标,其中CK-MB及LDH水平常用于检测心力衰竭患者心肌损伤,心肌损伤后患者心肌细胞结构被破坏,导致相关酶离开细胞膜,进而可出现CK-MB、LDH检测水平升高^[11,12]。本研究结果发现,治疗后联合组患者CK-MB及LDH水平明显低于对照组,表明采用沙库巴曲缬沙坦联合新活素对心肌损伤的改善作用更强。肾脏是药物代谢的重要脏器,药物作用可对肾脏功能产生影响^[13]。本次研究结果显示治疗后联合组患者BUN、eGFR以及Scr水平均明显高于对照组,表明与单用沙库巴曲缬沙坦相比,采用新活素联合治疗对患者肾功能改善更显著,与罗方林等^[14]研究结果相似。ALHF患者患病过程中由于灌注不足,可导致氧化

应激反应发生,同时可释放多种炎症因子引发炎症反应,不利于患者康复^[15]。本研究在对炎症指标开展研究发现,治疗后联合组患者IL-6、TNF- α 以及hs-CRP水平明显低于对照组,提示联合用药可显著降低患者炎症标志物水平,减少患者炎症反应,有益于患者恢复。分析原因:①沙库巴曲缬沙坦可降低血管阻力,对心肌纤维具有改善作用,抑制心室重构,可减少对心肌细胞的刺激,进而改善心肌损伤;②沙库巴曲缬沙坦可减少利钠肽的分泌,控制血管紧张素与受体结合,进一步减少心肌损伤;③沙库巴曲缬沙坦可抑制脑啡酶生成增加利钠肽浓度,抑制心肌纤维化等^[16,17]。新活素可扩张肾小球入球小动脉,抑制肾近曲小管的重吸收,增加肾小球的滤过率,改善肾功能;同时可抑制血管平滑肌以及纤维细胞增殖,显著降低循环血容量以及心室率,以此改善心脏、肾脏等血流动力学平衡。ALHF患者炎症因子水平的改变可能与两者联用增加了环磷酸鸟苷以及一氧化氮合成酶的生成,抑制氧化应激反应以及炎症反应,降低了炎症因子的水平有关^[18]。因此,两药联合治疗可发挥协同作用,对ALHF患者症状改善更显著。此外本次研究发现,两组方案不良反应差异较小,表明联合用药安全性较高。

综上所述,与单用沙库巴曲缬沙坦相比,对老年ALHF患者采用沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗疗效更佳,对患者心肌损伤、肾功能、炎症标志物水平有显著改善作用,且联合用药不会增加不良反应,具有临床推广价值。

参考文献

- 1 洪琼花,郑淑雯,廖小英.强化心理应激干预结合序贯性通气治疗对重症急性左心衰竭伴呼吸衰竭患者干预作用[J].中国老年学杂志,2022,42(16):3885-3888.
- 2 何晓全,高翔宇,周力,等.托伐普坦联合重组人脑利钠肽在老年患者急性左心衰竭合并急性心肾综合征中的有效性[J].临床心血管病杂志,2021,37(12):1137-1141.
- 3 马爱景,姚曦.伊伐布雷定联合血液透析治疗尿毒症合并急性左心衰疗效研究[J].创伤与急危重病医学,2021,9(4):307-309.
- 4 郑婉,陈华伟,林云,等.针刺内关对急性左心衰患者临床疗效和血清炎症因子的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(12):4777-4782.
- 5 李水英,谢达奇.沙库巴曲缬沙坦对左心室射血分数保留心力衰竭老年患者左室重构及心功能的影响[J].全科医学临床与教育,2022,20(3):239-242.
- 6 牛洁婷,马育霞,李艳光,等.左西孟旦联合新活素治疗顽固性心力衰竭的临床疗效[J].中国老年学杂志,2021,41(24):5489-5491.
- 7 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[S].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- 8 丁超,储岳峰,冯俊.重组人脑利钠肽治疗老年急性左心衰病人的效果及对心肌损伤标志物水平的影响[J].实用老年医学,2022,36(10):1042-1045.
- 9 巫文武,刘贝贝.无创正压通气联合标准抗心力衰竭方案对急性左心衰竭病人心率、呼吸及血气分析指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(24):4340-4342.
- 10 祝经韬,杜盼盼,刘成产.PEEP方式机械通气治疗急性左心衰竭并心源性休克的临床效果及对血流动力学和血气状况的影响[J].中国医药导报,2021,18(8):70-73.
- 11 徐立彦,李晨,王华,等.慢性心力衰竭合并肺部感染患者心肌酶谱4项及炎症因子水平变化[J].贵州医科大学学报,2020,45(5):611-615.
- 12 丁力,周淑妮.养心定悸通脉方对慢性心力衰竭(气虚血瘀证)患者心肌酶谱、基质金属蛋白酶2/9和心室重构的影响[J].中医药导报,2021,27(3):91-95.
- 13 石玉伍,徐通达,李东野.沙库巴曲缬沙坦钠对射血分数减低型心力衰竭患者肾功能、血压及血清电解质的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(1):94-97.
- 14 罗方林,官素英,吴国祥.沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗急性左心衰竭的疗效[J].临床荟萃,2021,36(9):782-785.
- 15 刘通,闫洪锦,史静怡,等.沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低性心衰患者心功能及炎症因子的影响[J].医学临床研究,2021,38(12):1784-1786,1790.
- 16 张玥,边云飞,郭旭男,等.沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2022,30(12):1071-1076.
- 17 刘立天,王家琦,谢悦陶,等.沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭兔心室重构的影响[J].实用医学杂志,2022,38(10):1193-1197.
- 18 邹礼华,陈元国,张海波.沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗高原地区慢性心力衰竭患者的临床疗效分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2021,24(4):390-395.

(收稿日期 2023-05-11)

(本文编辑 葛芳君)