

## · 临床研究 ·

# 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

李水英 谢达奇

**[摘要]** 目的 探讨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。方法 选取88例左心室射血分数保留心力衰竭老年患者,随机将其分为观察组和对照组,各44例。对照组予以缬沙坦治疗,观察组予以沙库巴曲缬沙坦治疗,均连续治疗3个月。比较两组患者左室重构、心功能、炎症因子等指标。结果 观察组患者治疗后舒张早期血流峰速度减速时间(DT)、左心房容积指数(LAVI)、左心室质量指数(LVMI)、舒张早期二尖瓣血流速度/舒张早期二尖瓣环运动速度(E/E')、左心室舒张末期内径(LVEDD)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-33(IL-33)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )均明显低于对照组( $t$ 分别=7.39、2.08、5.14、3.14、-4.29、-3.87、4.51、7.54、3.96,  $P$ 均 $<0.05$ );治疗后舒张早期二尖瓣血流速度/舒张晚期二尖瓣血流速度(E/A)、左心室短轴缩短率(LVFS)、左心室射血分数(LVEF)、6 min步行距离明显高于对照组( $t$ 分别=6.95、5.14、11.29、6.82,  $P$ 均 $<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.51, P>0.05$ )。结论 沙库巴曲缬沙坦能有效改善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,并抑制炎症因子水平的表达。

**[关键词]** 沙库巴曲缬沙坦; 左心室射血分数保留; 心力衰竭

**Effects of salkubatroxartan on left ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with heart failure with left ventricular ejection fraction preservation** LI Shuiying, XIE Daqi. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Ningbo Ninth Hospital, Ningbo 312525, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of salkubatroxartan on left ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with heart failure with left ventricular ejection fraction preservation. **Methods** Totally 88 elderly patients with left ventricular ejection fraction preserved heart failure were randomly divided into observation group and control group, with 44 cases in each group. The control group was treated with valsartan and the observation group was treated with salkubatroxartan for 3 months. The indexes of left ventricular remodeling, cardiac function and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** After treatment, the peak velocity deceleration time (DT), left atrial volume index (LAVI) and left ventricular mass index (LVMI), the ratio of early diastolic mitral flow velocity to early diastolic mitral annular motion velocity (E/E'), left ventricular end diastolic transit (LVEDD), N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-33 (IL-33), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) of the observation group were lower than those of the control group ( $t=7.39, 2.08, 5.14, 3.14, -4.29, -3.87, 4.51, 7.54, 3.96, P<0.05$ ). After treatment, the early diastolic mitral flow velocity / late diastolic mitral flow velocity (E/A), left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular ejection fraction (LVEF) and 6-minute walking distance of the observation group were higher than those of control group ( $t=6.95, 5.14, 11.29, 6.82, P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=0.51, P>0.05$ ). **Conclusion** Salkubatroxartan can effectively improve left ventricular ejection fraction, preserve left ventricular remodeling and cardiac function in elderly patients with heart failure, and inhibit the expression of inflammatory factors.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.003.012

基金项目:宁波市江北区科技计划项目(2021C02)

作者单位:312525 浙江宁波,宁波市第九医院心内科

通讯作者:谢达奇, Email: garyi2233@163.com

**[Key words]** salkubatroxartan; left ventricular ejection fraction retention; heart failure

左心室射血分数保留的心力衰竭是指左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常或轻度下降,无明显的收缩功能障碍,缺乏特异性表现,早期诊断困难,其预后不比传统的心力衰竭好,甚至发生猝死的概率更大<sup>[1,2]</sup>。临床上采用常规药物治疗,包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、利尿剂、 $\beta$ 受体拮抗剂等,但仅能改善患者的运动耐量,无法真正地改善患者心室重构,促进心功能的恢复<sup>[3]</sup>。沙库巴曲缬沙坦是一种具有全新作用机制的心力衰竭治疗药物。有研究证实其可以替代ACEI,在拮抗血管紧张素II受体的同时抑制脑啡肽酶,在缓解左室重构、利尿扩管、改善心脏功能方面具有较好的疗效<sup>[4]</sup>。基于此,本次研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦对左心室射血分数保留心力衰竭患者左室重构及心功能的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年9月至2021年9月期间宁波市第九医院心内科88例左心室射血分数保

留心力衰竭患者,其中男性51例、女性37例;年龄60~80岁,平均年龄(69.01±5.98)岁;病程3~15年,平均(7.88±2.74)年;美国纽约心脏病协会分级(New York heart association, NYHA):II级43例、III级30例、IV级15例。入组标准为:①符合国际心脏病学会制定的左心室射血分数保留心力衰竭的诊断标准<sup>[5]</sup>;②LVEF≥50%;③N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-Brainnatriuretic peptide, NT-proBNP)≥400 pg/ml;④年龄60~80岁,所有患者的临床资料完善;⑤超声提示左室舒张异常、充盈功能不全;⑥NYHA分级为II~IV级<sup>[6]</sup>;⑦本次研究通过医院伦理会审核,患者均自愿参加。排除标准为:①合并心房颤动等快速型心律失常者;②合并语言功能障碍者;③合并肾功能不全、恶性肿瘤、恶性心律失常、血液疾病者;④近期创伤、手术史者;⑤正在使用免疫制剂或抗炎药物治疗者;⑥过敏体质者。根据随机数字表法将88例患者分为观察组和对照组,每组44例。两组患者一般资料等见表1。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	病程/年	NYHA分级/例		
					II级	III级	IV级
观察组	44	26/18	69.48±5.14	8.62±2.15	22	15	7
对照组	44	25/19	68.17±6.27	8.69±2.71	21	15	8

1.2 方法 所有患者均接受间断吸氧、休息、低盐低脂饮食等一般治疗。在此基础上,对照组继续予以基础药物治疗,包括口服比索洛尔(由德国默克公司生产)5 mg,每日一次;拉西地平(由哈药集团三精明水药业有限公司生产)4 mg,每日一次;硝酸异山梨醇酯(由锦州九泰药业有限责任公司生产)5 mg/次,每日三次;缬沙坦(由北京诺华制药有限公司生产)80 mg,每日一次;阿司匹林肠溶片(由沈阳奥吉娜药业有限公司生产)100 mg,每日一次。观察组将对照组中缬沙坦替换成沙库巴曲缬沙坦(由Novartis Pharma Stein AG生产)治疗,50 mg/次,每日二次,其余药物种类和用法与对照组一致。两组患者均持续治疗3个月。

### 1.3 观察指标

1.3.1 比较两组治疗前、治疗3个月末左室重构和心功能指标。左室重构指标包括:舒张早期二尖瓣血流速度/舒张早期二尖瓣环运动速度( $E/E'$ )、舒张早期血流峰速度减速时间(deceleration time, DT)、左心房容积指数(left atrial volume index, LAVI)、左

心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)、舒张早期二尖瓣血流速度/舒张晚期二尖瓣血流速度( $E/A$ )。心功能指标包括:LVEF、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、6 min步行距离。

1.3.2 比较两组患者治疗前、治疗3个月末炎症因子及NT-proBNP水平。炎症因子包括:白介素-33(interleukin-33, IL-33)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、超敏C反应蛋白(hypersensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。

1.3.3 比较两组患者治疗期间不良反应发生率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后左室重构指标比较见表2

表2 两组患者治疗前后左室重构指标比较

组别		DT/ms	E/E'	E/A	LAVI/ml/m <sup>2</sup>	LVMI/g/m <sup>2</sup>
观察组	治疗前	288.80 ± 68.24	15.92 ± 6.50	0.77 ± 0.12	44.04 ± 9.49	150.52 ± 11.07
	治疗后	201.71 ± 43.37*#	8.16 ± 2.29*#	1.18 ± 0.21*#	30.01 ± 5.29*#	125.23 ± 7.04*#
对照组	治疗前	289.78 ± 68.21	15.91 ± 6.51	0.79 ± 0.13	45.03 ± 9.47	151.53 ± 12.06
	治疗后	252.19 ± 56.28*	11.51 ± 3.39*	0.96 ± 0.19*	36.53 ± 7.41*	145.36 ± 9.04*

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

由表2可见, 两组患者治疗后DT、E/E'、LAVI、LVMI、E/A值均较治疗前明显改善( $t$ 分别=14.28、5.29、3.61、7.11、17.02; 11.02、4.79、2.96、5.24、8.55,  $P$ 均 $< 0.05$ ), 且观察组较对照组改善更显著, 差异有

统计学意义( $t$ 分别=7.39、3.14、2.08、5.14、6.95,  $P$ 均 $< 0.05$ )。

2.2 两组患者心功能指标及NT-proBNP水平比较见表3

表3 两组患者治疗前后心功能指标及NT-proBNP水平比较

组别		LVEDD/mm	LVFS/%	LVEF/%	6 min步行距离/m	NT-proBNP/mmol/L
观察组	治疗前	64.79 ± 9.63	28.37 ± 4.48	53.37 ± 6.12	242.61 ± 26.13	472.16 ± 45.27
	治疗后	49.02 ± 7.61*#	37.89 ± 6.68*#	63.81 ± 6.32*#	356.63 ± 24.82*#	354.12 ± 28.54*#
对照组	治疗前	65.66 ± 10.12	27.86 ± 4.23	53.64 ± 5.52	241.27 ± 25.41	471.61 ± 45.38
	治疗后	54.56 ± 8.29*	32.92 ± 4.76*	58.15 ± 6.04*	318.94 ± 21.63*	385.62 ± 38.72*

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

由表3可见, 两组患者治疗后LVEDD值、NT-proBNP水平均较治疗前降低, LVFS、LVEF值较治疗前升高, 6 min步行距离较治疗前延长( $t$ 分别=-6.31、-5.29、4.98、17.69、10.28; -5.98、-6.14、5.26、21.05、11.85,  $P$ 均 $< 0.05$ ), 观察组治疗后LVEDD值、NT-proBNP水平均明显低于对照组, LVFS、LVEF值均明显高于对照组, 6 min步行距离较对照组明显延长( $t$ 分别=-4.29、-3.87、5.14、11.29、6.82,  $P$ 均 $< 0.05$ )。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子指标比较见表4

表4 两组患者治疗前后炎症因子指标比较

组别	IL-33/ng/ml	TNF- $\alpha$ /pg/ml	hs-CRP/mg/L	
观察组	治疗前	261.79 ± 62.63	36.37 ± 5.48	23.51 ± 4.27
	治疗后	124.02 ± 23.61*#	19.07 ± 3.68*#	5.51 ± 0.61*#
对照组	治疗前	258.66 ± 64.52	35.94 ± 6.05	24.15 ± 4.34
	治疗后	148.56 ± 32.29*	24.92 ± 4.76*	10.94 ± 1.14*

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

由表4可见, 两组治疗后血清IL-33、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP表达明显降低( $t$ 分别=21.28、5.39、8.15、

27.43、6.38、12.02,  $P$ 均 $< 0.05$ ), 观察组治疗后IL-33、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP表达水平比对照组治疗后下降更明显( $t$ 分别=7.54、3.96、4.51,  $P$ 均 $< 0.05$ )。

2.4 不良反应比较 两组患者治疗期间均未出现严重不良反应反应, 对照组出现2例(4.55%)不良反应, 其中腹胀、恶心各1例。观察组出现3例(6.82%)不良反应, 其中面部潮红2例、腹胀1例; 两组患者均未予以特殊处理, 停药后症状自行消失。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2=0.51$ ,  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

沙库巴曲缬沙坦是一种双效神经内分泌拮抗剂, 具有双靶点多系统调节作用; 沙库巴曲是一种前体药物, 可在肝酶转化后抑制脑啡肽酶活性, 使得机体内利钠肽水平升高<sup>[7,8]</sup>。脑钠肽具有抑制心室重构和心肌纤维化, 舒张血管、利尿等丰富的生物学效应, 从而达到抗心力衰竭的作用<sup>[9]</sup>。缬沙坦是一种血管紧张素II受体拮抗剂抗高血压类药物, 该药物能使血管紧张素II的I型受体封闭, 血管紧张素II血浆水平升高, 刺激未封闭的血管紧张素II的II型受体, 同时抗衡血管紧张素II的I型受体, 从而达到扩张血管、降低血压的效果<sup>[10-12]</sup>。沙库巴曲缬沙坦多靶点多系统调节为心力衰竭的治疗提供了新的方

向,但在我国左心室射血分数保留慢性心力衰竭患者中的应用效果需进一步证实。

心室重塑和神经内分泌细胞因子系统的启动是心力衰竭的重要因素<sup>[13]</sup>。长期血流动力学的异常改变使心脏容量负荷增加,进而导致心肌室壁的张力增加,促进了神经内分泌因子的合成与分泌及细胞因子的释放,最终导致心室重塑<sup>[14]</sup>。而岳巧霞等<sup>[15]</sup>研究表明,炎症细胞因子的异常合成与分泌会加强心室重塑,促进心室重塑的进展。脑钠肽主要存储于心室肌内,其生理作用主要为扩张血管,有文献报道,心力衰竭患者心室壁张力增加导致血浆中脑钠肽水平高于正常人群,其表达水平的高低与心力衰竭程度具有明显正相关性<sup>[16]</sup>。NT-proBNP在理论上与脑钠肽数值一致,且检测方便,因此一般将NT-proBNP水平可作为心力衰竭进展及预后状况的一个良好指标。在本次研究中,两组患者治疗前DT、E/E'、LAVI、LVMI、LVEDD、NT-proBNP值偏高,E/A、LVFS、LVEF值偏低,6 min步行距离缩短,说明左心室射血分数保留心力衰竭老年患者心脏容量增加,处于左心室重塑过程。两组患者经过治疗后E/E'、LAVI、LVMI、LVEDD、LVFS、LVEF、NT-proBNP等指标均明显改善( $P$ 均 $<0.05$ ),且观察组患者改善更明显( $P$ 均 $<0.05$ )。说明常规基础治疗在改善左心室射血分数保留心力衰竭老年患者心功能,在阻止左心室重塑方面发挥了一定的作用,但在常规基础治疗上联合沙库巴曲缬沙坦治疗显著更佳。此外,有研究表明,一些炎症因子在调节慢性心力衰竭心脏功能和结构中起重要作用<sup>[17]</sup>。本次研究中,两组患者治疗后血清IL-33、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP水平均明显降低( $P<0.05$ );观察组治疗后血清IL-33、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),结果说明两组患者治疗前血清IL-33、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP等相关炎症因子水平较高,经过治疗后抑制了其高表达水平,且在常规基础治疗上联合沙库巴曲缬沙坦治疗更能有效抑制血清炎症因子的表达,进而阻碍心室重塑,改善心功能。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦能有效改善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,并抑制炎症因子水平的表达,且安全性较高。

#### 参考文献

1 王荣辉,曾广权,谢统辉,等.美托洛尔治疗慢性心力衰竭的5年远期随访资料分析[J].中国实用医药,2018,13

(15):8-10.

- 2 Sinnenberg L, Givertz MM. Acute heart failure[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(2): 104-112.
- 3 Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC. The many faces of heart failure[J]. Card Electrophysiol Clin, 2019, 11(1): 11-20.
- 4 陈莉, 逯伟达, 吴媛媛. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的心力衰竭IV级患者生化指标和左心室结构的干预作用[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(5): 525-528.
- 5 许顶立, 张昊. 2019年欧洲心力衰竭协会/欧洲心脏病学会《射血分数保留的心力衰竭的诊断》解读[J]. 中国全科医学, 2020, 23(11): 1327-1332.
- 6 程小兵. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的作用机制、临床应用及指南推荐意见[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(9): 1-4.
- 7 李德民, 张金盈. 低剂量沙库巴曲缬沙坦治疗扩张型心肌病心力衰竭的短期效果观察[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(5): 115-118.
- 8 Osmanska J, Jhund PS. Contemporary management of heart failure in the elderly[J]. Drugs Aging, 2019, 36(2): 137-146.
- 9 彭钰, 李捷, 杨益宁, 等. 三维斑点追踪成像对慢性心力衰竭患者左心室功能的评估价值[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(3): 322-325.
- 10 刘丹妮, 李霞, 马佳琪. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗射血分数减少慢性心力衰竭的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 12(8): 690-692.
- 11 杨静, 裴双义, 朱丹. 沙库巴曲缬沙坦联用丹参川芎嗪改善慢性心力衰竭患者左心室功能和NT-proBNP、MMP-9水平[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 33(8): 493-498.
- 12 陈春望. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的效果探讨[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(22): 40-41.
- 13 Neubauer BE, Gray JT, Hemann BA. Heart Failure: Optimizing recognition and management in outpatient settings[J]. Prim Care, 2018, 45(1): 63-79.
- 14 Gif I, Bouzid F, Charfeddine S, et al. Heart failure disease: An African perspective[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2021, 114(10): 680-690.
- 15 岳巧霞, 肖莉丽. 沙库巴曲缬沙坦钠对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能及日常生活能力的影响[J]. 河南医学研究, 2019, 28(10): 1833-1835.
- 16 赵利, 艾力曼·马合木提. 不同射血分数慢性心力衰竭患者踝臂指数与N末端-B型脑钠肽前体和同型半胱氨酸的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(5): 636-639.
- 17 李婉, 田文. 白细胞介素-6和前白蛋白与左心室射血分数保留心力衰竭的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 25(9): 670-673.

(收稿日期 2021-11-28)

(本文编辑 葛芳君)