

沙库巴曲缬沙坦治疗老年心力衰竭的疗效 及其对血清学指标的影响*

张维¹ 张先林¹ 康品方¹ 钱少环¹ 张恒¹

【摘要】 目的:探讨沙库巴曲缬沙坦对比传统血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物对老年心力衰竭患者的临床疗效及其对血清中可溶性ST2(sST2)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血清肌酐(SCr)及肾小球滤过率(eGFR)的影响。**方法:**选取2018-04—2019-01于蚌埠医学院第一附属医院心内科就诊的老年心力衰竭患者,随机分为两组,其中观察组为接受沙库巴曲缬沙坦治疗者52例,对照组为接受传统ACEI/ARB药物治疗者60例,分别对两组患者进行约6个月的随访,对比两组患者治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD),血清指标NT-proBNP、sST2、AngⅡ,以及肾脏功能指标SCr、eGFR。**结果:**与治疗前相比较,两组患者治疗后LVEF、LVEDD、LVESD、NT-proBNP、sST2及AngⅡ均有所改善,且观察组改善程度明显优于对照组(均 $P<0.05$);两组患者治疗后肾脏功能指标SCr与eGFR均较治疗前改善(均 $P<0.05$),且观察组SCr较对照组改善更为明显($P<0.05$)。**结论:**沙库巴曲缬沙坦治疗老年心力衰竭临床疗效较传统药物有明显优势,可明显改善患者心脏功能,抑制心肌重构,且能更好地改善血清学指标。

【关键词】 心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;可溶性ST2

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.12.019

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

The effect of sacubitril/valsartan in the treatment of elderly heart failure and its effect on serological indexes

ZHANG Wei ZHANG Xianlin KANG Pingfang QIAN Shaohuan ZHANG Heng

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China)

Corresponding author: ZHANG Heng, E-mail: 13965270077@139.com

Abstract Objective: To compare the clinical efficacy of sacubitril/valsartan with traditional ACEI and ARB drugs in elderly patients with heart failure and to investigate its effects on soluble ST2, AngⅡ, NT-proBNP, SCr and eGFR in serum. **Method:** The elderly patients with heart failure in the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from April 2018 to January 2019 were randomly divided into two groups. Fifty-two patients treated with sakubatra/valsartan were included into observation group, and 60 patients treated with traditional ACEI/ARB drugs were included into control group. All patients were followed up for about 6 months. Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic menstruation (LVESD), NT-proBNP, sST2, AngⅡ, SCr, and eGFR before and after treatment were compared between control group and observation group. **Result:** Compared with before treatment, LVEF, LVEDD, LVESD, NT-proBNP, sST2 and AngⅡ in the two groups were improved after treatment, and the improvement degree in the observation group was significantly better than that in the control group (all $P<0.05$). The renal function indexes SCr and eGFR in the two groups were improved after treatment (all $P<0.05$), and SCr in the observation group was improved more obvious than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Sakubatril/valsartan has obvious advantages over traditional drugs in the treatment of elderly heart failure. It can improve cardiac function, inhibit myocardial remodeling, and improve serological indexes.

Key words heart failure; sacubitril/valsartan; sST2

慢性心力衰竭(心衰)是各种心血管疾病的终末表现,心衰患者治疗后易反复复发或病情恶化,严重威胁着全世界老年人的身心健康^[1]。慢性心

衰常由心肌病变、免疫及炎症介导的心肌损伤、内分泌疾病、心脏负荷异常等多种原因所导致^[2]。临床上多采用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物+β受体阻滞剂+利尿剂为主的金三角方案治疗心衰,虽然治疗效果良好,但病情容易反复或进一步恶化。血管紧张素-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-ne-

* 基金项目:安徽省科技攻关项目(No:1804h08020246);安徽省高等学校自然科学研究重点项目(No:KJ2019A0401)

¹ 蚌埠医学院第一附属医院心内科(安徽蚌埠,233000)
通信作者:张恒, E-mail: 13965270077@139.com

prilysin inhibitor, ARNI)具有脑啡肽酶抑制剂和ARB类药物的双重作用,其代表药为沙库巴曲缬沙坦。沙库巴曲缬沙坦具有良好的改善心衰症状,延缓心室重构的效果^[3]。对此,本研究将对沙库巴曲缬沙坦治疗老年心衰患者的临床疗效及其对血浆N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、可溶性ST2(sST2)、血清血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)以及肾脏功能指标血肌酐(SCr)、估测肾小球滤过率(eGFR)的影响进行研究。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018-04—2019-01在我院心血管内科就诊的老年心衰患者,随机分成对照组和观察组。观察组为服用沙库巴曲缬沙坦治疗患者52例,其中男30例,女22例,平均年龄为(76.32±6.61)岁,平均病史(7.46±2.31)年;对照组为服用传统ACEI/ARB药物患者60例,其中男32例,女28例,平均年龄(75.91±7.45)岁,平均病史(7.21±3.13)年。两组患者均符合心衰诊断标准,且入院时心脏彩超提示左室射血分数(LVEF)均小于40%,NYHA心功能分级均在Ⅱ~Ⅳ级,性别、年龄、一般病史等基本情况均差异无统计学意义。见表1。

所纳入患者均知情同意,并自愿接受治疗。排除标准:急性心肌梗死导致的心衰;严重慢性肝衰竭、肾衰竭;严重心理障碍性疾病;有恶性肿瘤病史;不能配合治疗或拒绝治疗。本研究经过本院伦理委员会审核通过。

表1 纳入患者基本资料

项目	对照组(60例)	观察组(52例)
心功能分级		
Ⅱ~Ⅲ级	47(78.3)	41(78.8)
Ⅳ级	13(21.7)	11(21.2)
病史		
冠心病	36(60.0)	35(67.3)
高血压	31(51.7)	29(55.8)
扩张型心肌病	7(11.7)	5(9.6)
糖尿病	18(30.0)	17(32.7)
心房颤动	17(28.3)	13(25.0)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 在强心、利尿、吸氧等常规对症支持治疗的基础上,分别进行药物分组治疗。观察组:口服沙库巴曲缬沙坦,25 mg/次,每天两次,根据患者具体耐受情况及病情变化增加给药剂量,逐渐调整至患者最大耐受剂量(不超过说明书使用范围:每次200 mg);对照组:常规服用ACEI/ARB药物,并根据患者具体情况逐渐调整用量,至最大

耐受量(不超过说明书使用范围)。两组患者在此治疗基础上均服用治疗心衰的其他常规用药。随访6个月。

1.2.2 观察指标 心脏彩超指标:采用心脏彩超分别检测患者治疗前后左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD),评估心功能情况。NT-proBNP、sST2、AngⅡ指标:采集患者清晨空腹全血5 ml,离心后取上层血清,采用酶联吸附法测定血浆NT-proBNP、sST2,采用放射免疫法检测血清AngⅡ水平。肾脏功能指标:采集治疗前后两组患者清晨空腹全血,应用酶法检测血SCr值,并采用改良MDRD方程: $eGFR=170\times(SCr)-1.234\times(年龄)-0.179$ (0.79女性),评估两组患者治疗前后eGFR。

1.3 统计学处理

采用SPSS软件进行数据统计分析,对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验进行数据分析。计数资料以 χ^2 检验进行评估。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心脏彩超指标比较

对照组与观察组治疗前LVEF、LVEDD及LVESD均差异无统计学意义。治疗后,两组LVEF、LVEDD及LVESD均较治疗前有所改善(均 $P<0.05$),且观察组较对照组改善更为明显(均 $P<0.05$)。见表2。

2.2 NT-proBNP、sST2及AngⅡ水平比较

对照组与观察组治疗前NT-proBNP、sST2及AngⅡ水平均差异无统计学意义。治疗后,两组NT-proBNP、sST2及AngⅡ水平均较治疗前改善(均 $P<0.05$),且观察组较对照组改善更为明显(均 $P<0.05$)。见表3。

2.3 肾脏功能指标

对照组与观察组治疗前血SCr及eGFR水平均差异无统计学意义。治疗后,两组SCr及eGFR水平均较治疗前改善(均 $P<0.05$),其中观察组SCr水平较对照组改善更为明显($P<0.05$),但两组治疗后eGFR水平无明显统计学差异。见表4。

3 讨论

心衰可由心肌异常和心肌损伤产生,原因可分为心血管疾病和非心血管疾病^[1]。传统的药物治疗虽在心衰患者中取得了良好的临床疗效,但慢性心衰患者传统治疗后易出现临床症状反复或恶化,临床中需要疗效较好、可以取代传统药物的新型药物。ARNI代表药物沙库巴曲缬沙坦是治疗心衰的新型药物,具有阻断肾素-血管紧张素(RAAS)系统及脑啡肽酶抑制的作用,可增加患者体内利钠肽类物质的升高,从而产生排水、排钠、扩张血管作用,进而改善心衰症状^[4]。

表 2 治疗前后 LVEF、LVEDD 及 LVESD 比较
Table 2 Levels of LVEF,LVEDD and LVESD before and after treatment

组别	LVEF/%		LVEDD/mm		LVESD/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(60 例)	36.91±0.36	42.16±3.71 ¹⁾	61.84±2.49	58.13±2.57 ¹⁾	53.19±3.52	46.44±0.58 ¹⁾
观察组(52 例)	36.20±0.97	45.77±2.43 ¹⁾²⁾	61.27±1.91	54.81±2.95 ¹⁾²⁾	51.97±4.59	42.22±0.57 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 3 治疗前后 NT-proBNP、sST2 及 Ang II 水平比较
Table 3 Levels of NT-proBNP,sST2 and Ang II before and after treatment

组别	sST2/(ng · ml ⁻¹)		NT-proBNP/(pg · ml ⁻¹)		Ang II/(ng · L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(60 例)	63.03±4.59	27.58±4.71 ¹⁾	3807.05±1709.43	1967.53±903.33 ¹⁾	135.11±16.25	120.89±12.98 ¹⁾
观察组(52 例)	68.44±4.81	15.63±4.79 ¹⁾²⁾	3872.51±1337.64	1228.56±769.82 ¹⁾²⁾	136.42±14.82	112.96±17.48 ¹⁾²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 4 治疗前后 SCr 与 eGFR 水平比较
Table 4 Levels of SCr and eGFR before and after treatment

组别	sCr/(μmol · L ⁻¹)		eGFR/(ml · min ⁻¹ · 1.73m ⁻²)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(60 例)	92.34±14.79	84.72±11.40 ¹⁾	45.43±8.84	49.58±7.88 ¹⁾
观察组(52 例)	92.07±13.22	78.73±11.62 ¹⁾²⁾	44.64±8.917	53.57±10.11 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,²⁾ $P<0.05$ 。

NT-proBNP 是临床中应用比较广泛的评价心衰的良好血清学指标,多项研究表明,其升高程度与心衰程度呈正相关性,具有较好的评价心功能的临床意义^[5]。ST2 是白细胞介素(IL)受体-1 家族的一员,具有可溶性形式(sST2)与跨膜受体(ST2I)两种形式存在^[6]。ST2I 与 IL-33 结合,相互作用,具有心肌保护作用;而 sST2 的升高可竞争抑制 ST2I 与 IL-33 的结合,从而加重心肌重构,加重心衰症状^[7-8]。多项研究表明,当心室受机械牵拉时,可使 sST2 升高,而 sST2 升高程度与心衰程度呈正相关,sST2 升高程度与 NT-proBNP 也呈正相关性。且 sST2 受 GFR、心脏大小、心房颤动等影响因素较小,是评估心衰的良好血清学指标,且对心衰的评估优于 NT-proBNP^[9]。另一方面,心衰患者由于心功能失代偿所导致机体神经体液调节系统过度激活,可导致 Ang II 的上升。Ang II 的升高可反过来影响心室重构,加重心衰进展,因此可借助 Ang II 评价心室重构及心功能状态^[10]。心衰可导致外周循环供血不足,主要影响肾脏功能,可借助 SCr 及 eGFR 评估肾脏功能。

本研究中,沙库巴曲缬沙坦治疗后,患者心脏彩超各项指标与血清学各项指标均较治疗前有明显好转,且观察组较对照组改善更为明显,提示沙库巴曲缬沙坦对比传统治疗心衰药物能更好地改

善心肌重构与外周供血,进一步改善心衰的临床症状,有更好的远期效果,为部分心衰患者的治疗提供了另一种更佳选择。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭组,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]. 中华心血管病学杂志,2018,10(46):760—789.

[2] Su A,AlAref SJ,Beecy AN,et al. Clinical and socioeconomic predictors of heart failure readmissions:A review of contemporary literature[J]. 2019,94(7):1304—1320.

[3] Engeli S,Stinkens R,Heise T,et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on exercise-induced lipid metabolism in patients with obesity and hypertension[J]. Hypertension,2018,71(1):70—77.

[4] 张薇琳,周海英,杨小明. 双效血管紧张素受体—脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲/缬沙坦的研究进[J]. 世界临床药物,2017,38(12):851—854.

[5] Mueller C,McDonald K,de Boer RA,et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. 2019,21(6):715—731.

[6] Coronado MJ,Bruno KA,Biluwet LA,et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men ≤50 years old with myocarditis[J]. 2019,8(2):e008968.

• 继续教育 •

副肾动脉与高血压相关性的临床研究进展*

蔡东升^{1,2} 沈珈谊² 韦铁民²

〔提要〕 副肾动脉作为最常见也是最重要的肾动脉变异在肾移植和肾血管介入治疗中有着极高的临床价值。既往有关肾动脉变异的研究主要来源于尸体解剖,研究的目的也局限于肾移植、肾肿瘤切除等手术,近年来影像学技术的快速发展使得对于副肾动脉的研究在高血压的诊断和治疗中得以开展。但是副肾动脉的存在是否是高血压的病因之一仍然存在争议。现就副肾动脉的定义、检测手段、发生率和副肾动脉与高血压最新的临床研究进展作一简要综述。

〔关键词〕 高血压;副肾动脉;研究进展

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.12.020

〔中图分类号〕 R544.1 **〔文献标志码〕** A

Update of research progress on the correlation between
accessory renal artery and hypertension

CAI Dongsheng^{1,2} SHEN Jiayi² WEI Tiemin²

(¹Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310029, China; ²Department of Cardiology, Lishui Hospital of Zhejiang University)
Corresponding author: WEI Tiemin, E-mail: lswtm@sina.com

Summary The accessory renal artery (ARA), as the most common and important variant of renal artery, has high clinical value in renal transplantation and renal vascular interventional therapy. Previous studies of renal artery variation mainly came from autopsy. The aim of those studies were limited to renal transplantation and renal tumor resection. In recent years, the rapid development of imaging technology makes for the study of ARA to be carried out in the diagnosis and treatment of hypertension. However, whether the presence of ARA is one of the causes of hypertension remains controversial. This article reviews the causes, detection methods and incidence of ARA and its correlation with hypertension.

Key words hypertension; accessory renal artery; research progress

近年来随着影像学技术的发展以及肾脏移植、去肾交感神经等手术的开展,越来越多的副肾动脉(accessory renal artery, ARA)被发现。ARA的存在是否为产生高血压的原因之一,以及是否影响去肾交感神经术的疗效,至今尚不明确,国内外有一定数量的相关研究,现就 ARA 的定义、检测方法、

发生率及其与高血压的研究进展作一综述。

1 ARA 的产生原因及定义

ARA 是肾脏血管最常见的解剖变异。在正常情况下,随着胚胎发育,肾脏位置不断上升,原先连接肾脏的低位血管逐渐退化消失。如果退化失败,低位血管被保留下来就成为了 ARA^[1]。由于缺乏统一的标准,国内外对 ARA 的定义存在一定差别。国内学者多将 ARA 定义为:不经肾门入肾的动脉^[2]。ARA 可以从肾动脉、腹主动脉、膈下动脉和肾上腺中、下动脉等发出,主要的几种类型如图 1

* 基金项目:浙江省基础公益研究计划(No: LGF19H020008);丽水市公益性技术应用研究计划(No: 2019GYX05)

¹ 浙江大学医学院(杭州,310029)

² 浙江大学丽水医院心内科

通信作者:韦铁民, E-mail: lswtm@sina.com

[7] Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, midranged and reduced ejection fraction[J]. Acta Cardiol, 2018, 73(1): 41-48.

[8] Jirak P, Fejzic D, Paar V, et al. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(7): 1189-1196.

[9] 吕海珍, 吕云, 周荣, 等. 血清 SCY、sST2 和 NT-proBNP 联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 6(23): 102-106.

[10] Liu X, Shan X, Chen H, et al. Stachydrine ameliorates cardiac fibrosis through inhibition of angiotensin II / transformation growth factor β 1 fibrogenic axis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 538.

(收稿日期: 2019-07-07; 修回日期: 2019-08-17)