

心力衰竭

超声应变成像评价沙库巴曲缬沙坦治疗 HFrEF 患者左室重构

陈军红¹ 李东野¹ 徐通达¹ 宣皓晨¹ 王超凡¹

【摘要】 目的:评价射血分数减低慢性心力衰竭(HFrEF)患者应用沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)治疗6个月后左室重构变化。方法:最终选取左室射血分数(LVEF)≤40%的慢性心力衰竭患者35例。LCZ696应用初始及6个月时采用超声应变成像技术分析左室心肌整体纵向应变(GLS)和圆周应变(GCS)。Simpson双平面法获得左室舒张末容积指数(LVEDVI)、收缩末容积指数(LVESVI)、左心房容积指数(LAVI)以及LVEF。多普勒超声测定舒张早期跨二尖瓣血流速度E峰与二尖瓣环组织速度E'的比值(E/E')。电化学发光法测定血浆中氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)浓度。结果:LCZ696治疗6个月与基线相比,GLS和GCS显著改善,LVEF值较基线水平明显增加,差异有显著统计学意义($P<0.001$);NT-proBNP浓度较基线水平明显降低,其浓度变化与GCS与LVEF变化呈线性弱相关($P<0.01$, $P<0.05$)。LVEDVI、LVESVI、LAVI及E/E'较基线水平明显减小($P<0.001$)。结论:HFrEF患者应用LCZ6966个月后评价左室重构的各项指标明显改善,心肌应变尤其GCS变化对于评价左室重构具有重要意义。LCZ696逆转HFrEF患者心脏重构。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦;慢性心力衰竭;左室重构

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.007

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Evaluation the left ventricular remodeling of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction after treated sacubitril/valsartan using strain imaging echocardiography

CHEN Junhong LI Dongye XU Tongda XUAN Haochen WANG Chaofan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

Corresponding author: LI Dongye, E-mail: Dongyeli@medmail.com.cn

Abstract Objective: To assess the reverse cardiac remodeling effect of sacubitril/Valsartan(LCZ696) in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF) using strain imaging echocardiography. **Methods:** The 35 patients with NYHA class II-IV were enrolled. All patients have reduced left ventricle ejection fraction(LVEF) ≤40% and N-terminal pro-BNP(NT-proBNP) ≥400 pg/ml. All the patients underwent examinations with 2D echocardiography at baseline and 6 month after taking(LCZ696). The changes of global longitudinal and circumferential strain(GLS and GCS) were assessed by strain imaging technology. The changes of LV end-diastolic volume index(LVEDVI), LV end-systolic volume index(LVESVI), LVEF and left atrial volume index(LAVI) were acquired by Simpson method. Doppler examination was used to get the ratio of early transmitral Doppler velocity/early diastolic annular velocity(E/E'). The changes of serum NT-proBNP concentration were determined by electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA) method. **Results:** Significant improvement was identified for GLS from $(-9.46 \pm 1.14)\%$ to $(-14.50 \pm 1.22)\%$ and for GCS from $(-11.86 \pm 1.27)\%$ to $(-20.38 \pm 2.40)\%$ at 6th month after taking LCZ696($P<0.001$). LVEF was improved over the duration of the study from $(27.43 \pm 3.09)\%$ to $(34.90 \pm 2.43)\%$ ($P<0.001$) at 6th month. The median NT-proBNP concentration decreased significantly from (1884 ± 403.9) pg/ml at baseline to (983 ± 244.2) pg/ml at 6th month($P<0.001$). Reduction in NT-proBNP concentration was weakly correlated with the change of GCS and LVEF($P<0.01$ and $P<0.05$). LVEDVI decreased significantly from (91.13 ± 2.97) ml/m² to (78.05 ± 1.78) ml/m², and LVESVI decreased from (66.05 ± 3.56) ml/m² to (51.03 ± 2.65) ml/m² ($P<0.001$). LAVI and E/E' also decreased significantly($P<0.001$). **Conclusion:** LCZ696 exhibited a significant improvement in LV remodeling. It is reliable and feasible to use strain imaging to evaluate the LV remodeling in HFrEF patients, especially the GCS can predict the functional remodeling in patients with HFrEF.

¹徐州医科大学附属医院心血管内科(江苏徐州,221006)
通信作者:李东野,E-mail:Dongyeli@medmail.com.cn

Key words sacubitril/valsartan; chronic heart failure; left ventricular remodeling

沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)是血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦与脑啡肽酶抑制剂前体沙库巴曲按照 1 : 1 比例研制的复合制剂,主要用于慢性心力衰竭(心衰)临床治疗,尤其适用于合并高血压的慢性心衰患者^[1]。大型心衰研究 PARADIGM-HF 指出,与血管紧张素转换酶抑制剂依那普利相比,LCZ696 显著降低心血管死亡及心衰再住院率,尤其适用于左室射血分数(LVEF)减低的慢性心衰(HFrEF)患者^[2]。

研究显示 LCZ696 除了具有改善心功能外还有抗心律失常、改善左室重构等作用^[3-4]。但以往对左室重构的研究局限于左室内径和 LVEF 的变化^[5-6],对于能够反映心肌运动与方向的重要指标应变及应变率研究较少,本研究利用斑点追踪技术获得的超声应变图像分析心肌应变这一重要参数,结合传统的左室重构指标来评价 LCZ696 对 HFrEF 患者左室重构的影响,期待为临床提供更多证据用于慢性心衰患者的治疗。

1 对象与方法

1.1 对象

分析 2018 年 5 月—2019 年 5 月期间在我中心住院首次接受 LCZ696 治疗的慢性心衰患者共 50 例,观察周期 6 个月。

纳入标准:纽约心脏协会(NAHA)心功能分级 II ~ IV 级, LVEF ≤ 40%, 氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP) ≥ 400 pg/mL。

排除标准:快速心律失常、症状性低血压和(或)收缩压 ≤ 85 mmHg(1 mmHg = 0.133kPa), 估测肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹, 血钾 ≥ 5.2 mmol/L, 曾服用 ACEI/ARB 出现血管性水肿病史者。选取基线及 6 个月时均具有高质量二维超声图像(无明显肺气干扰且可清晰追踪心内膜边界)的患者 35 例。其中男 20 例,女 15 例,年龄 38~70 岁,平均(60.1 ± 9.4)岁。基线特征见表 1。以上患者均签署知情同意书,经本院伦理委员会同意。无禁忌证患者常规使用 β 受体阻滞剂及螺内酯治疗,部分患者加用托拉塞米,应用 LCZ696 之前服用 ACEI 或 ARB 患者停用此类药物至少 36 h。

1.2 仪器和方法

S5-1 矩阵探头,探头频率为 2.0~3.5 MHz,受试者同步连接心电图,窦性心律下存储受试者连续 3 个心动周期心尖四腔、心尖两腔、心尖左室长轴及左室短轴切面二维灰阶图像。Simpson 双平面法测量左心室舒张末容积指数(LVEDVI)、左室收缩末容积指数(LVESVI)、左房容积指数(LA-VI)以及 LVEF。各指标均采用美国超声心动图推

荐的方法进行检测。启用 Philips Qlab7.0 脱机分析 TMQadv 软件评估左心室整体纵向应变(GLS)和整体圆周应变(GCS)自基线至 6 个月的变化。血流多普勒超声测量二尖瓣口舒张早期血流 E 峰速度,组织多普勒测量二尖瓣环舒张早期组织运动速度 E', 取 E/E' 比值作为评价左心室舒张功能指标。LCZ696(国药准字 J20171054, 100 mg)不良反应主要为低血压、高血钾及肾功能不全。本研究所有患者均采用剂量滴定策略,起始剂量 50 mg bid, 每 2~4 周倍增剂量,至 3 个月左右所有患者根据血压情况逐渐滴定至 100 mg bid, 200 mg bid 虽为 LCZ696 的最大靶剂量,但考虑其显著降压作用及亚洲人群耐受性,目前未常规使用。电化学发光法测定血浆 NT-proBNP 浓度。

表 1 患者一般临床资料

Table 1 General data $\bar{x} \pm s$

参数	数值
年龄/岁	60.1 ± 9.4
性别/例(%)	
男	20(57.1)
女	15(42.9)
NYHA 分级/例(%)	
II	12(34.2)
III	19(54.3)
IV	4(11.4)
既往病史/例(%)	
高血压	17(48.6)
冠心病	25(71.4)
糖尿病	15(42.9)
PCI 术	16(45.7)
CABG 术	5(14.3)
心房颤动	12(34.2)
基线血压/mmHg	
收缩压	120.3 ± 18.1
舒张压	74.2 ± 11.3
血肌酐/(μmol · L ⁻¹)	114.0 ± 19.4
血钾/(mmol · L ⁻¹)	3.74 ± 0.95
用药情况/例(%)	
β 受体阻断剂	27(77.1)
醛固酮拮抗剂	30(85.7)
利尿剂	17(48.6)
ACEI/ARB	26(74.3)

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计分析软件,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较采用配对 *t* 检验。回归分析采用简单线性回归,相关分析为 Pearson 相

关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 传统左室重构指标变化

与基线相比,服用 LCZ696 治疗 6 个月 LVEDVI、LVESVI、LAVI 及 E/E' 明显减小 ($P < 0.001$), LVEF 有所改善 [$(34.90 \pm 2.43)\%$: $(27.43 \pm 3.09)\%$], 差异有显著统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 2。

2.2 NT-proBNP 浓度变化

与基线相比,服用 LCZ696 治疗 6 个月 NT-proBNP 浓度明显降低 [(1884 ± 403.9) pg/mL : (983 ± 244.2) pg/mL, $P < 0.001$], NT-proBNP 浓度变化与 LVEF 变化量之间呈弱相关, 简单直线回归方程 $Y = -0.003073 \times X + 4.717$, 拟合优度 $R^2 = 0.1246$ ($P = 0.038$), 见表 2 及图 1a。

2.3 左室心肌整体形变参数变化

治疗 6 个月后左室形变参数 GLS 和 GCS 较基线显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。NT-proBNP 浓度变化与 GCS 变化量之间呈弱相关, 简单直线回归方程 $Y = 0.003967 \times X + 12.09$, 拟合优度 $R^2 = 0.28$ ($P = 0.003$), 见表 2 及图 1b。

表 2 服用 LCZ696 初始及 6 个月后心脏参数变化情况

项目	Table 2 Cardiac parameters		$\bar{x} \pm s$	
	基线	服药 6 个月	t 值	P 值
NT-proBNP/ (pg · mL ⁻¹)	1884.0 ± 403.9	983.0 ± 244.2	25.48	0.000
LVEDVI/ (ml · m ⁻²)	91.13 ± 2.97	78.05 ± 1.78	24.44	0.000
LVESVI/ (ml · m ⁻²)	66.05 ± 3.56	51.03 ± 2.65	27.12	0.000
LAVI/ (ml · m ⁻²)	37.82 ± 2.01	33.01 ± 2.25	37.03	0.000
LVEF/%	27.43 ± 3.09	34.90 ± 2.43	24.32	0.000
GLS/%	-9.46 ± 1.14	-14.50 ± 1.22	37.36	0.000
GCS/%	-11.86 ± 1.27	-20.38 ± 2.40	29.62	0.000
E/E'	17.55 ± 1.57	13.81 ± 1.51	27.18	0.000

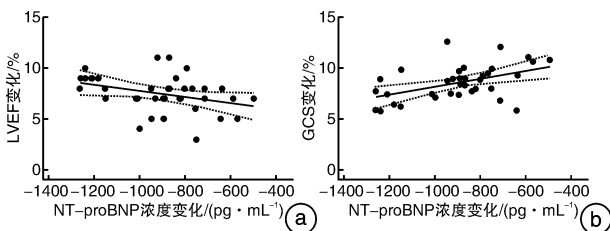


图 1 基线及服用 LCZ696 6 个月后 NT-proBNP 浓度变化与 LVEF 及 GCS 变化关系散点图

Figure 1 Scatter plot of the relationship between NT-proBNP and LVEF or GCS

3 讨论

LCZ696 作为新型抗心衰药物,为心衰的药物治疗掀开了新的篇章。本研究证实 HFrEF 患者应用 LCZ696 6 个月后左室重构指标及舒缩功能得到明显改善,其逆转 HFrEF 患者心脏重构的作用为 LCZ696 广泛应用于临床提供了有力依据。

心肌重构在 HFrEF 患者的疾病进程中起到至关重要的作用,改善心脏重构是慢性心衰治疗的重要目标。心脏重构除了几何构型的变化,还包括心肌功能的变化,后者除 LVEDVI 及 LVEF 外,心肌形变也是预测心脏重构的重要指标。研究表明无论纵向或圆周的应变率都能反映左室心肌收缩能力,是心衰患者死亡或住院的独立预测因素,尽管 GLS 相比 GCS 在预测 18 个月生存率方面有一定价值,但对于左室重构而言,并非 GLS 而是 GCS 显著预测了左室重构^[7-8]。分析原因:心肌主要分 3 层结构,中层的环形心肌和内外两层斜形心肌,长轴方向的 GLS 主要反映心脏在长轴方向的收缩功能,而 GCS 除长轴方向上内外两层斜形心肌外还可包括中层心肌的运动,其降低表示心肌缺血累及至中间层,能在一定程度上反映心肌缺血的严重性^[9]。本研究发现 LCZ696 治疗 6 个月后左室 GLS 和 GCS 均明显改善,心衰的重要血清学指标 NT-proBNP 浓度与 GCS 有一定相关,说明 GCS 与心衰严重程度有一定关系。LCZ696 显著改善 GCS 的结果提示其可在一定程度上通过改善心肌缺血来改善患者的心功能。

研究表明 NT-proBNP 浓度降低与左室重构改善密切相关,NT-proBNP 水平升高的心衰患者发生心血管死亡或心衰住院的风险增加,而心衰患者 NT-proBNP 水平降低与这些不良临床结局风险降低有关^[10-11]。既往研究证实在慢性心衰患者中 NT-proBNP 水平与 LVEF 呈负相关^[12]。本研究表明应用 LCZ696 6 个月后此类患者血清中 NT-proBNP 水平较基线明显下降,且 NT-proBNP 浓度变化与 GCS 及 LVEF 改善有相关关系,与上述研究结果一致。LVEDVI、LVESV 及 LAVI 是传统的反映左心重构的重要指标,是慢性充血性心衰患者心衰复发的独立预测因素,尤其不同的 LAVI 心衰结局和再复发率明显不同^[13]。本研究发现 LCZ696 治疗 6 个月后患者 LVEDVI、LVESVI、LAVI 较基线水平明显减小,说明 LCZ696 应用 6 个月即可出现心脏重构逆转。Kompa 等^[14]通过 SD 大鼠急性心肌梗死模型证实 LCZ696 组较依那普利组明显减少心肌梗死后左室充盈压,降低肥厚标志物 ANP 和 β -MHC 基因表达,通过降低胶原蛋白 I 从而减少纤维化指标金属蛋白酶 2 的表达,同时其成分中的血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦也能够通过抑制 RAAS 系统发挥抗心室重塑作

用^[15],故推测 LCZ696 可通过多种途径改善左室重构。

慢性心衰患者左心舒张功能于收缩功能减退之前就开始下降,增高的左室充盈压可刺激 BNP 释放,同时增加左房压、肺毛细血管楔嵌压从而加重心衰症状。E/E'主要反映左房收缩压及左室充盈压,较传统的二尖瓣口血流 E/A 比值更为可靠。以往研究证实 E/E'大于 14 对左室舒张功能不全有诊断价值^[16]。E/E'与 BNP 均可作为左室充盈压的无创评估指标,其大小直接反映了心衰患者的心衰程度和左室舒张功能的变化,本研究应用 LCZ696 6 个月后 E/E'比值较基线水平明显降低,说明 LCZ696 除改善左室收缩功能外,对于左室舒张功能也有明显改善。

本实验的局限性:超声应变及应变率目前主要基于二维超声的斑点追踪技术获得,要求患者有较好的声窗和较清晰的心内膜,对于透声窗差的患者,研究有一定偏差,导致本研究例数偏少。这也可能是导致 NT-proBNP 水平与 LVEF 及 GCS 水平呈弱相关的原因。目前研究应变及应变率的方法还包括三维超声及磁共振研究,磁共振分析心肌运动也有其独特优势,不受患者透声窗及心内膜边界影响,分辨率高,本研究拟下一步增加样本量的同时比较超声和磁共振评价心衰患者应变的不同点,以期于心衰患者左室重构后功能评价提供可靠依据。

参考文献

[1] Ayalasonmayajula S, Langenickel T, Pal P, et al. Clinical pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): a novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(12):1461-1478.

[2] Mogensen UM, Gong J, Jhund PS, et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(4):760-768.

[3] Wang Y, Guo Z, Gao Y, et al. Angiotensin II receptor blocker LCZ696 attenuates cardiac remodeling through the inhibition of the ERK signaling pathway in mice with pregnancy-associated cardiomyopathy [J]. Cell Biosci, 2019, 9:86.

[4] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(10):1074-1082.

[5] De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, et al. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: A retrospective cohort study [J]. Herz, 2019, 44(5):425-432.

[6] Santangelo G, Bursi F, Toriello F, et al. Sacubitril/valsartan improves medium-term reverse left ventricular remodeling: why wait? [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2019, 20(10):727-729.

[7] Amorim S, Rodrigues J, Campelo M, et al. Left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy-maintained subclinical myocardial systolic and diastolic dysfunction [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, 33(5):605-613.

[8] Hung CL, Verma A, Uno H, et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(22):1812-1822.

[9] Adamu U, Schmitz F, Becker M, et al. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters [J]. Eur J Echocardiogr, 2009, 10(2):303-308.

[10] Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFrEF [J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(2):158-168.

[11] Mishra RK, Judson G, Christenson RH, et al. The association of five-year changes in the levels of N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) with subsequent heart failure and death in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study [J]. Cardiology, 2017, 137(4):201-206.

[12] 胡安义,梅尚文,胡曙阳,等. 慢性心力衰竭患者心率震荡与左室射血分数、N 末端脑钠肽前体的相关性研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(1):77-79.

[13] Yamaguchi K, Yoshitomi H, Ito S, et al. Left atrial remodeling and recurrence of congestive heart failure in patients initially diagnosed with heart failure [J]. Echocardiography, 2014, 31(8):936-940.

[14] Kompa AR, Lu J, Weller TJ, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition provides superior cardioprotection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2018, 258:192-198.

[15] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy [J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(1):71-78.

[16] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(12):1321-1360.

(收稿日期:2020-09-07)