

型的抗氧化治疗手段。

胆红素的检测是便宜而常规的,很容易在临床上被获得,我们的研究结果发现在 DN 早期,即微量白蛋白期,胆红素已开始下降,随着白蛋白尿的增加,胆红素水平亦降低会增加发生 DN 风险,因此作为肝功能指标之一的胆红素可能被用来作为 DN 的生物标志物,帮助早期诊断 DN,同时及早予抗氧化干预治疗可有效的预防 DN 的发生。

参考文献

- [1] ZHANG X G, ZHANG Y Q, CHENG Q P, et al. The impact of insulin pump therapy to oxidative stress in patients with diabetic nephropathy[J]. Eur J Med Res, 2018, 23(1): 7-17.
- [2] BOON A C, BULMER A C, COOMBES J S, et al. Circulating bilirubin and defense against kidney Disease and cardiovascular mortality: mechanisms contributing to protection in clinical investigations[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(2): 123-136.
- [3] ZHU B, WU X, BI Y, et al. Effect of bilirubin concentration on the risk of diabetic complications: A meta-analysis of epidemiologic studies[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41681-41695.
- [4] TOYA K, BABAZONO T, HANAI K, et al. Association of

serum bilirubin levels with development and progression of albuminuria, and decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investiq, 2014, 5(2): 228-235.

- [5] MASHITANI T, HAYASHINO Y, OKAMURA S, et al. Correlations between serum bilirubin levels and diabetic nephropathy progression among Japanese type 2 diabetic patients: a prospective cohort study[J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 252-258.
- [6] SASAKI S, INOBUCHI T. The Role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications[J]. Diabetes Metab J, 2012, 36(4): 255-261.
- [7] ZELENKA J, DVORÁK A, ALÁN L, et al. Hyperbilirubinemia Protects against Aging-Associated Inflammation and Metabolic Deterioration[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016: 6190609-6190618.
- [8] FUJII M, INOBUCHI T, SASAKI S, et al. Bilirubin and biliverdin protect rodents against diabetic nephropathy by downregulating NAD(P)H oxidase[J]. Kidney Int, 2010, 78(9): 905-919.

(收稿日期: 2018-01-06)

· 临床研究 ·

沙库巴曲缬沙坦治疗急性失代偿心力衰竭患者的效果

徐志伟, 成威, 马聪, 高彦琳, 宋博凡, 储时春, 赵胜, 汪海燕, 栗君, 汪平

(安徽省第二人民医院心内科, 合肥 230041)

[摘要] **目的** 探讨急性失代偿心力衰竭(ADHF)患者血流动力学稳定后院内启用沙库巴曲缬沙坦治疗的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日在我科住院的射血分数降低的 ADHF 患者 74 例, 血流动力学稳定后, 接受沙库巴曲缬沙坦治疗, 观察并分析治疗前与治疗 3 个月及 6 个月的血清学指标、心脏重构指标、心功能分级、6 分钟步行距离、血压及肾功能等的变化。**结果** 沙库巴曲缬沙坦治疗后, 患者 N 端-B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)、左室舒张末内径(LVEDD)自 3 个月即得到改善, 6 个月时更为显著, 治疗前和治疗后 6 月 NT-proBNP[(9147.62 ± 6424.07) pg/mL 和 (461.65 ± 343.24) pg/mL] 和 LVEDD[(60.42 ± 9.26) mm 和 (56.80 ± 9.45) mm] 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。患者入院时左室射血分数为 33.80% ± 6.59%, 治疗后 6 个月上升至 40.45% ± 7.84%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 射血分数降低的 ADHF 血流动力学稳定后应用沙库巴曲缬沙坦可显著降低 NT-proBNP, 逆转左心逆重构。

[关键词] 心力衰竭; 血流动力学; 利钠肽, 脑; 治疗结果; 沙库巴曲缬沙坦

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.029

基金项目: 安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2018A0814)

作者简介: 徐志伟, 主治医师, Email: 117346721@qq.com

通信作者: 成威, 主任医师, Email: ch-wei0403@qq.com

Clinical observation on the effect of sacubitril/valsartan in patients with acute decompensated heart failure

Xu Zhiwei, Cheng Wei, Ma Cong, Gao Yanling, Song Bofan, Chu Shichun, Zhao Sheng, Wang Haiyan, Li Jun, Wang Ping
(Department of Cardiology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230041, China)

Corresponding author: Cheng Wei, Email: ch-wei0403@qq.com

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of using sacubitril/valsartan to treat acute decompensated heart failure (ADHF) in the hospital after hemodynamic stabilization. **Method** The patients with ADHF who were hospitalized in our department from January 1, 2018 to June 30, 2019 were selected retrospectively. After the hemodynamics was stable, they were treated with sacubitril/valsartan. Before and after the treatment for 3 and 6 months, they were observed and analyzed to reflect the serological indicators of heart failure, cardiac remodeling indicators, cardiac function grading, 6-minute walk distance (6-MWD), blood pressure and renal function. **Results** The levels of N terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) of patients were improved from 3 months after treatment, especially at 6 months. NT-proBNP [(9147.62 ± 6424.07) pg/mL vs (461.65 ± 343.24) pg/mL, $P < 0.01$], LVEDD [(60.42 ± 9.26) mm vs (56.80 ± 9.45) mm, $P < 0.01$] were significantly improved before and 6 months after treatment. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was 33.80% ± 6.59% at the time of admission and increased to 40.45% ± 7.84% six months after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** The application of sacubitril/valsartan after the hemodynamic stability of ADHF with reduced ejection fraction can significantly reduce the levels of NT-proBNP, and reverse the reverse remodeling of left heart.

[Keywords] Heart failure; Hemodynamics; Natriuretic peptide, brain; Treatment outcome; Sacubitril/valsartan

心力衰竭是严重危害健康的全球性疾病,发达国家的心力衰竭患病率为1.5%~2.0%^[1];我国≥35岁成人心力衰竭患病率已达1.3%^[2]。China-HF研究^[3]显示,住院患者病死率达4.1%。PRADIGM-HF研究^[4]结果证明沙库巴曲缬沙坦较依那普利更进一步降低全因死亡率及再住院率,但该研究对象主要为病情相对稳定的门诊患者,而真实临床世界中关于院内启用沙库巴曲缬沙坦治疗血流动力学稳定的射血分数降低的急性失代偿心力衰竭患者及后续随访观察疗效的研究较少,本研究拟进一步观察血流动力学稳定后的急性失代偿心力衰竭患者心力衰竭的血清学指标变化、心脏重构指标变化、患者心功能分级及活动耐力的改善状况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择2018年1月至2019年6月期间于我科住院的急性失代偿心力衰竭且使用沙库巴曲缬沙坦的患者病历资料。患者基线资料见表1。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:年龄≥18岁,左室射血分数≤40%,N端-B型钠尿肽前体(NT-proBNP)血清水平≥1800 pg/mL,且患者有液体储留的症状及体征;患者需血流动力学稳定并符合以下条件:收缩压≥100 mm Hg,24 h内未使用静脉利尿剂,24 h内未静脉使用扩管药物。排除标准:合并严重肝肾功能不全;合并急性心肌梗死;合并全身系统性疾病如恶性肿瘤、肝炎、结核;患有自身免疫性疾病;合并

纤维增生性疾病;妊娠期及哺乳期妇女;既往已采用沙库巴曲缬沙坦治疗患者。

1.3 沙库巴曲缬沙坦应用方法 未曾使用过血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ACEI/ARB)类药物患者($n = 38$)依据血压水平给予患者沙库巴曲缬沙坦起始剂量[分别为25 mg,每日2次;或50 mg,每日2次];使用ACEI/ARB类药物患者,调整为沙库巴曲缬沙坦,使用ACEI患者($n = 18$)需停用36 h再调整,使用ARB患者($n = 10$)可直接替换;每2~4周滴定调整剂量,据患者情况逐渐滴定至靶剂量(沙库巴曲97 mg及缬沙坦103 mg;每日2次)或最大耐受剂量。

1.4 观察指标

1.4.1 血液标本采集及检测 本研究对象住院及随访时采集患者肘静脉全血10 mL,以3000 r/min离心10 min后取上层血清置于EP管中,于-20℃冰箱保存;血清NT-proBNP由强生V5600全自动干化学分析仪检测血清NT-proBNP,NT-proBNP监测试剂盒购于强生诊断产品(上海)公司。肾脏功能指标:由强生公司生产的V5600全自动生化免疫分析仪检测。

1.4.2 心脏结构指标 主要包括左室舒张末内径(LVEDD)左室收缩末内径(LVESD)、左房内径(LA)、所用仪器为西门子公司SIEMENS2000型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为1.7~3.4 MHz,由我院超声科2名经验丰富的高年资心脏超声医师完成。

1.4.3 6分钟步行距离(6-MWD) 选择一段长30 m的平直走廊,嘱患者休息充分后尽快行走,若患者感觉不适中间可停歇,恢复后再继续,行走过程有我科负责心衰随访护士陪同、计时并记录,6 min结束并记录6-MWD。

1.4.4 血压测量及纽约心功能分级(NYHA) 血压监测由我科负责心衰随访护士测量,测量血压前静息休息15 min,取3次血压的平均值作血压记录。心功能按NYHA分级进行评估心功能分为4级。

表1 急性失代偿心力衰竭且使用沙库巴曲缬沙坦患者的基线资料($n=66$)

变量	描述
年龄(岁)	74.0(16.0) ^a
男性[例(%)]	46(69.7)
体格检查	
心率(次/分)	89.5(34.0) ^a
体质指数(kg/m ²)	22.95(2.97) ^a
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	77.98 \pm 19.80 ^b
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	130.50 \pm 19.80 ^b
实验室检查	
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	126.76 \pm 17.22 ^b
血钾($\mu\text{mol/L}$)	3.96(0.56) ^a
合并症	
高血压[例(%)]	31(46.3)
慢性阻塞性肺疾病[例(%)]	2(3.0)
慢性肾功能不全[例(%)]	10(14.9)
2型糖尿病[例(%)]	15(22.4)
冠心病[例(%)]	41(61.2)
持续性房颤[例(%)]	20(29.9)
治疗用药	
美托洛尔[例(%)]	49(73.1)
螺内酯[例(%)]	63(94.0)
呋塞米[例(%)]	48(71.9)
地高辛[例(%)]	20(29.9)
NYHA分级	
I级[例(%)]	0(0.0)
II级[例(%)]	0(0.0)
III级[例(%)]	25(37.9)
IV级[例(%)]	41(62.1)

注:^a为不符合正态分布的变量采用中位数(四分位间距)描述;^b为符合正态分布的变量使用 $\bar{x} \pm s$ 描述

1.5 统计学处理 数据统计分析均在SPSS 22.0中完成。对入院基线资料进行描述,连续型变量经正态性分布检验后,符合正态分布的变量使用 $\bar{x} \pm s$ 描述,不符合正态分布的变量采用中位数(四分位间距)描述。入院时、治疗后3个月、治疗后6个月的的心脏相关指标比较采用重复测量的方差分析进行比较,对资料进行球形分布检验,对不符合球形分布检验的数据进行Greenhouse-Geisser校正后进行分析,不同时间点的多重比较采用最小显著差异法。 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料 入选患者74例,随访期间1例患者死亡,3例患者自行停止药物治疗,4例患者未能规范随访,最终纳入分析的患者66例。其中男性46例,女性20例,平均年龄74.0(16.0)岁。心功能III级25例(37.9%),心功能IV级41例(62.1%)。见表1。

2.2 血清学和心脏结构指标变化 患者启用沙库巴曲缬沙坦治疗($n=66$)后,NT-proBNP水平自3个月即观察到下降,6个月时改善更为明显,3月、6月和使用前相比,差异有统计学意义($F=128.842$, $P < 0.001$),如图1所示。反映心脏结构和功能的LVEDD、LVESD和LVEF亦观察到类似的现象,治疗后3个月即出现逆重构,6个月时改善更为明显(LVEDD: $F=94.780$, $P < 0.001$; LVESD: $F=137.860$, $P < 0.001$; LVEF: $F=94.071$, $P < 0.001$) (图1)。

2.3 血压和肾功能变化 66例患者使用沙库巴曲缬沙坦后肾功能未出现恶化,且观察到明显改善($F=22.242$, $P < 0.001$),使用前和使用6个月后差异有统计学意义[(92.32 \pm 31.73) $\mu\text{mol/L}$ 和(84.02 \pm 21.60) $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$]。沙库巴曲缬沙坦对血压有较明显的影响($F=70.433$, $P < 0.001$),治疗6个月后收缩压平均降低达16.29 mm Hg ($P < 0.001$)。见图2。

2.4 6-MWD和心功能分级变化 患者入院时、治疗3个月、治疗6个月6-MWD分别为(181.93 \pm 35.37) m、(283.31 \pm 40.08) m、(380.76 \pm 65.93) m,各时间段之间的相互比较差异均有统计学意义($F=547.934$, $P < 0.001$)。入院时、治疗3个月、治疗6个月患者心功能I/II/III/IV级人数构成比分别为0.0%/0.0%/37.9%/62.1%, 0.0%/69.7%/30.3%/0.0%和16.7%/66.7%/16.7%/0.0%,差

异有统计学意义($c^2 = 128.542, P < 0.001$),其中治疗3个月、6个月和入院时相比,差异有显著性意义($Z = 81.008, P < 0.001; Z = 99.379, P < 0.001$),治疗3个月和6个月之间差异无统计学意义($Z = 18.371, P = 0.147$)。

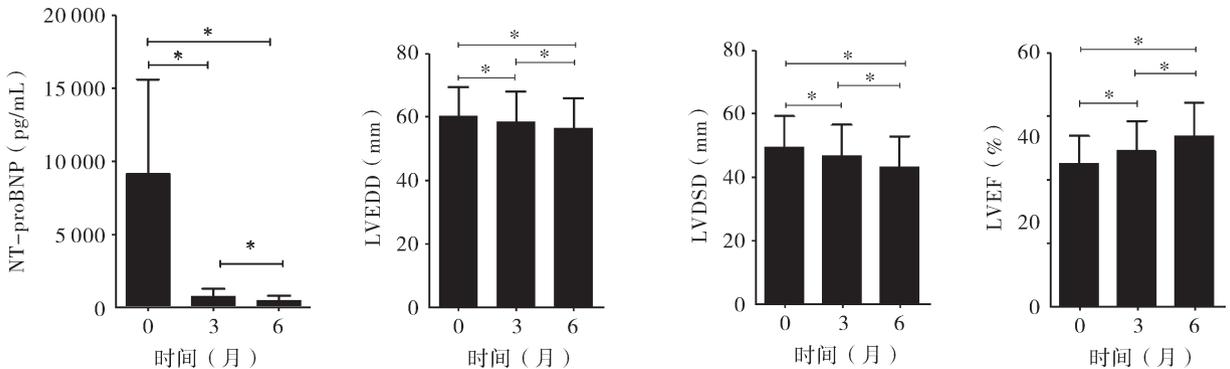
3 讨论

急性心力衰竭是由多种病因引起的急性临床综合征,心衰症状及体征多迅速发生或急性加重,通常需立即入院进行医疗干预,急性心衰是年龄 > 65 岁患者住院的主要原因且再住院率及病死率高,预后很差^[5-6]。

NT-proBNP 在临床上常用于判断心力衰竭严重程度、治疗效果及远期预后^[7-8], PIONEER-HF 研究^[9]结果提示经沙库巴曲缬沙坦治疗后患者 NT-proBNP 水平降低明显,与依那普利治疗组比较 NT-proBNP 降幅更大,具有明显统计学意义。与 PIONEER-HF 研究不同的是本研究虽为样本量较小的单中心研究,但纳入的患者病情更重,入院时心功

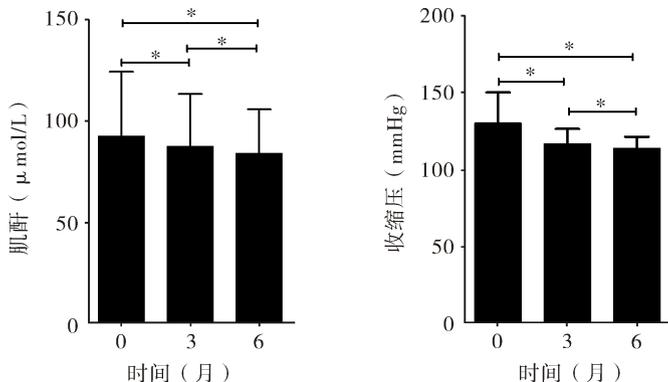
能分级分布在 NYHA III-IV 级,无心功能 NYHA II 级患者,入院时 NT-proBNP 水平明显高于 PIONEER-HF 研究,本研究发现经沙库巴曲缬沙坦治疗 3 月、6 月与入院时相比 NT-proBNP 水平明显降低,且各时间段之间的相互比较仍差异有统计学意义($P < 0.01$),进一步说明急性失代偿心衰血流动力学稳定后尽早使用沙库巴曲缬沙坦安全有效。

国外多项研究结果显示沙库巴曲缬沙坦具有改善心脏逆重构方面的作用^[10-11],本研究发现患者经沙库巴曲缬沙坦治疗 3 个月,射血分数提高,6 个月随访时发现射血分数进一步提高;且患者入院时左室舒张末内径、左室收缩末内径、左房内径与治疗 3 个月、6 个月时随访时比较有明显的逆重构作用;Januzzi 等^[12]研究结果提示射血分数降低的心衰患者经沙库巴曲缬沙坦治疗 6 个月、12 个月、左房容积、左室舒张末内径、左室收缩末内径明显减小,左室射血分数提高明显,且随时间推移更明显。



注: * $P < 0.01$; NT-proBNP 为 N 端 - B 型钠尿肽前体, LVEDD 为左室舒张末内径, LVESD 为左室收缩末内径, LVEF 为左室射血分数

图 1 急性失代偿心力衰竭且使用沙库巴曲缬沙坦患者的血清学和心脏重构指标变化($n = 66$)



注: * $P < 0.01$

图 2 急性失代偿心力衰竭且使用沙库巴曲缬沙坦患者的肌酐及收缩压变化($n = 66$)

McMurray 等^[4]研究发现与单纯的肾素血管紧张素转换酶抑制剂相比,心衰患者使用沙库巴曲缬沙坦治疗肾小球滤过率进展更佳。本研究显示经使用沙库巴曲缬沙坦后患者血压明显下降,鉴于沙库巴曲缬沙坦本生具有降压作用,在随访过程中严密监测患者血压及评估患者有无低血压相关症状,患者未出现症状性低血压,也未因血压下降导致停药发生。患者肾功能稳定并有改善,肾功能改善可能与以下几方面相关:(1)逆转的左室及左室射血分数的提升使得心输出量增加,肾脏获得更佳的灌注;(2)因沙库巴曲缬沙坦阻断利钠肽的降解增加利尿作用同时阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统,患者心脏前负荷减轻症状改善、尿量增加后减量甚至停用利尿剂,减轻了利尿剂对肾脏的损害,使心肾共同获益。

国外相关^[13]研究发现沙库巴曲缬沙坦能在短期内明显改善射血分数降低的心力衰竭患者的活动耐量。本研究显示患者在使用沙库巴曲缬沙坦后6-MWD明显增加,活动耐力明显改善。伴随着患者活动耐量的改善,患者心功能评级亦明显改善,心功能I、II级患者比例增加明显;治疗3月与6月心功能分级差异无统计学意义,考虑与以下原因相关:(1)沙库巴曲缬沙坦在用药早期即能明显改善患者症状;(2)本研究纳入对象年龄偏大,且入院时心功能评级皆为III、IV级患者,另多数患者有其他相关合并症,故一般情况欠佳。

总之,真实世界临床研究中射血分数降低的ADHF血流动力学稳定后使用沙库巴曲缬沙坦治疗NT-proBNP水平明显降低,左心逆重构明显,活动耐力明显提升。本研究不足之处:(1)样本量偏小,且样本取自同一医院,可能会对结果造成偏移;(2)本研究为回顾性分析研究,更确切的结论有待于多中心、大样本量的前瞻性研究证实。

参考文献

[1] MOSTERD A, HOES A W. Clinical epidemiology of heart failure[J]. Heart, 2007, 93(9): 1137-1146.

[2] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-1337.

[3] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospi-

talized for heart failure in China: Results From the China Heart Failure (China-HF) Registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.

[4] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.

[5] 薛载耀, 司全金. 心力衰竭的诊断与治疗研究进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(3): 321-325.

[6] 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 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

[7] BOOTH R A, HILL S A, DON-WAUCHOPE A, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review [J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(4): 439-451.

[8] 朱长琪, 孟令毅, 胡承志, 等. N-末端脑钠肽原用于急性心力衰竭诊断的价值评估 [J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(4): 395-397.

[9] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Angiotensin-Nepriylsin I nhibitio-n in Acute Decompensated Heart Failure [J]. N Engl J Med, 2019, 380(6): 539-548.

[10] SCHMIEDER R E, WAGNER F, MAYR M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study [J]. Eur Heart J, 2017, 38(44): 3308-3317.

[11] ALMUFLEH A, MARBACH J, CHIH S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2017, 7(6): 108-113.

[12] JANUZZI J J, PRESCOTT M F, BUTLER J, et al. Association of change in N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. JAMA, 2019: 1-11. DOI: 10.1001/jama.2019.12821.

[13] BELTRAN P, PALAU P, DOMINGUEZ E, et al. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study [J]. Int J Cardiol, 2018, 252: 136-139.

(收稿日期: 2020-01-20)