

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.08.022

❖ 临床研究 ❖

沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔对老年冠心病心力衰竭患者心功能及生活质量的影响

韩妹,熊璐,王萍,林文婷,陈积雄

(海南省人民医院医疗保健中心,海南海口 570208)

【摘要】目的:探究沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔对老年冠心病心力衰竭患者心功能及生活质量的影响。**方法:**选取124例老年冠心病心力衰竭患者为研究对象,依据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各62例。观察组采用沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗;对照组采用美托洛尔治疗,疗程12周。比较两组患者临床疗效、治疗前后心功能指标、神经内分泌因子水平、SF-36生活质量评价量表(QLS)评分及不良反应。**结果:**观察组患者治疗的总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者6 min步行试验(6MWT)距离、左心室射血分数(LVEF)均升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$);左室舒张末期腔内径(LVEDD)、左室收缩末期腔内径(LVESD)均减小,且观察组小于对照组($P < 0.05$);脑钠肽(BNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血管紧张素II(Ang II)水平均降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$);QLS各维度评分均升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔可提高老年冠心病心力衰竭患者的治疗效果率,有效改善患者心功能,降低神经内分泌激素水平,提高生活质量,且不增加不良反应的发生率,值得临床推广。

【关键词】冠心病;心功能;神经内分泌激素;心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;美托洛尔

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Effects of sacubitril/valsartan combined with metoprolol on cardiac function and quality of life in elderly patients with coronary heart disease complicated with heart failure

HAN Mei, XIONG Lu, WANG Ping, LIN Wen-ting, CHEN Ji-xiong

(Medical Care Center, Hainan General Hospital, Haikou 570208, Hainan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effects of sacubitril/valsartan combined with metoprolol on cardiac function and quality of life in elderly patients with coronary heart disease complicated with heart failure. **Methods:** A total of 124 elderly patients with coronary heart disease complicated with heart failure were selected as the research objects, and they were divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, 62 cases in each group. The control group was treated with oral administration of metoprolol, whereas the observation group was combined with sacubitril/valsartan on the basis of the control group, the course of treatment was 12 weeks. The clinical efficacy, cardiac function indexes before and after treatment, neuroendocrine factors, SF-36 quality of life score (QLS) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the 6MWT and LVEF of the two groups were increased, and the observation group were higher than the control group ($P < 0.05$). The left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and the left ventricular end systolic diameter (LVESD) of the two groups were decreased, and the observation group was smaller than the control group ($P < 0.05$). The levels of BNP, hs-CRP and Ang II of the two groups were decreased, and the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). The scores of each dimension of QLS of the two groups were increased, and the observation group were higher than the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Sacubitril/valsartan with metoprolol can improve the treatment effect rate of elderly patients with coronary heart disease and heart failure, effectively improve the cardiac function, reduce the level of neuroendocrine hormone, improve the quality of life, and does not increase the incidence of adverse reactions, which is worthy of clinical pro-

基金项目:海南自然科学基金面上项目(817321)

作者简介:韩妹(1986-),女,主管护师。E-mail:fgbg2021@163.com

通讯作者:陈积雄。E-mail:hanmeimei0898@126.com

motion.

【Key words】 Coronary heart disease; Cardiac function; Neuroendocrine hormones; Heart failure; Sacubitril/valsartan; Metoprolol

心力衰竭是冠心病发展的终末期,由冠状动脉狭窄导致心肌持续缺血缺氧所诱发,神经内分泌系统功能紊乱是发生发展的重要因素,表现为肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 及肾上腺素能系统激活^[1-4]。目前,冠心病心力衰竭主要治疗药物有内分泌拮抗剂、 β 受体阻断剂及血管紧张素转化酶抑制剂,但疗效受体质及病情程度的影响,多数患者治疗后仍会出现心衰急性发作和再住院的情况^[5]。沙库巴曲缬沙坦属于血管紧张素-脑啡肽酶抑制剂,通过抑制血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶,阻断血管收缩物质合成与释放,减少扩血管物质的降解,进而有效改善心力衰竭症状。美托洛尔是一种选择性 β 受体阻断剂,有减慢心率和降低心排出量的作用^[6-7]。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗对老年冠心病心力衰竭患者心功能及生活质量的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2020 年 7 月海南省人民医院收治的 124 例老年冠心病心力衰竭患者为研究对象,依据治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各 62 例。观察组中,男性 33 例,女性 29 例;年龄 62 ~ 78 岁,平均 (70.72 ± 6.81) 岁;病程 2 ~ 6 年,平均 (3.45 ± 1.21) 年;美国纽约心脏病协会 (new york heart association, NYHA) 心功能分级: II 级 11 例, III 级 41 例, IV 级 10 例;体重指数 23 ~ 30 kg/m², 平均 (26.76 ± 3.03) kg/m²。对照组中,男性 35 例,女性 27 例;年龄 63 ~ 80 岁,平均 (70.33 ± 6.72) 岁;病程 2 ~ 5 年,平均 (3.22 ± 1.03) 年; NYHA 心功能分级: II 级 8 例, III 级 43 例, IV 级 11 例;体重指数 22 ~ 30 kg/m², 平均 (26.55 ± 3.24) kg/m²。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

纳入标准:(1)符合冠心病心力衰竭的诊断标准^[8];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)近期末接受过相关药物治疗。排除标准:(1)其他原因所致的心力衰竭;(2)肾、肝、脾脏等器官功能障碍;(3)对本研究所用药物过敏;(4)精神异常不能配合治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予酒石酸美托洛尔 (阿斯利康制药有限公司) 治疗, 25 mg/次, 1 次/d; 观察组患者在对照组基础上服用沙库巴曲缬沙坦

(北京诺华制药有限公司), 起始剂量 25 mg/次, 2 次/d, 之后根据患者病情调整剂量, 最大剂量不超过 200 mg/次; 疗程 12 周。同时给予利尿剂、硝酸酯类药物进行常规治疗。

1.2.2 观察指标 (1) 临床疗效^[9]: 显效为患者心功能明显改善, 心功能分级下降 2 级或恢复至 I 级; 有效为患者症状有好转, 心功能分级下降 1 级; 无效为患者症状及心功能分级无改善。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$; (2) 心功能指标: 包括 6 min 步行试验 (6 minutes walk test, 6MWT) 距离、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径 (left ventricular end systolic diameter, LVESD); (3) 神经内分泌因子水平: 酶联免疫吸附法检测血浆脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II), 试剂盒分别购自浙江东瓯生物科技有限公司 (C16000)、深圳新产业生物医学工程有限公司 (MAGLUMI4000); 比浊法检测超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP), 试剂盒购自德赛 Diasys 上海有限公司 (C16000), 操作均按试剂盒说明书进行; (4) 生活质量: 采用 SF-36 生活质量评价量表 (quality of life scale, QLS) 评价, 包括疼痛、心理健康、躯体功能、躯体角色、活力、情感角色、社会功能、整体健康 8 个维度, 每个维度 0 ~ 100 分, 分值越高表示生活质量越好^[10]; (5) 不良反应发生率: 包括头晕、乏力、心动过缓、胃肠道不适等。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验; 计数资料以 [n (%)] 表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 ($n=62$)	15 (24.19)	42 (67.74)	5 (8.06)	57 (91.94)
对照组 ($n=62$)	8 (12.90)	40 (64.52)	14 (22.58)	48 (77.42)
χ^2 值				5.035
P 值				0.025

2.2 两组患者心功能指标比较

治疗前,两组患者各项心功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 6MWT

距离及 LVEF 升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);LVEDD 及 LVESD 降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	6MWT(m)		LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	155.34 ± 22.68	362.93 ± 30.67 ^{*#}	32.21 ± 6.38	45.52 ± 7.15 ^{*#}	62.77 ± 3.43	55.69 ± 2.51 ^{*#}	52.18 ± 3.67	43.35 ± 1.23 ^{*#}
对照组($n=62$)	154.43 ± 23.06	324.11 ± 25.43 [*]	32.36 ± 6.47	38.66 ± 6.53 [*]	62.37 ± 3.25	58.74 ± 2.67 [*]	52.35 ± 3.62	45.47 ± 1.63 [*]
t 值	0.222	7.672	0.130	5.578	0.667	6.554	0.260	8.175
P 值	0.825	<0.001	0.897	<0.001	0.506	<0.001	0.796	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与对照组治疗后相比。

2.3 两组患者神经内分泌因子水平比较

治疗前,两组患者各神经内分泌因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 BNP、Ang II、hs-CRP 水平降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者生活质量比较

治疗前,两组患者 QLS 各维度评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 QLS 各维度评分均升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者神经内分泌因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BNP(pg/mL)		Ang II(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	272.64 ± 44.67	153.62 ± 30.68 ^{*#}	128.64 ± 21.25	108.64 ± 14.71 ^{*#}	7.41 ± 1.83	3.45 ± 0.62 ^{*#}
对照组($n=62$)	271.86 ± 44.82	185.74 ± 35.27 [*]	129.15 ± 21.68	116.52 ± 18.53 [*]	7.15 ± 1.86	4.85 ± 1.02 [*]
t 值	0.097	5.410	0.132	2.623	0.785	9.235
P 值	0.923	<0.001	0.896	0.010	0.434	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与对照组治疗后相比。

表 4 两组患者生活质量比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	疼痛评分		心理健康评分		躯体功能评分		躯体角色评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	35.63 ± 7.39	55.64 ± 8.68 ^{*#}	58.96 ± 11.35	69.44 ± 12.15 ^{*#}	65.32 ± 12.65	78.66 ± 15.12 ^{*#}	45.15 ± 9.23	60.37 ± 12.63 ^{*#}
对照组($n=62$)	35.47 ± 7.52	48.75 ± 7.82 [*]	58.78 ± 11.27	63.67 ± 11.89 [*]	65.36 ± 12.48	72.48 ± 13.77 [*]	45.36 ± 9.38	55.62 ± 11.57 [*]
t 值	0.119	4.644	0.089	2.673	0.018	2.379	0.126	2.184
P 值	0.905	<0.001	0.930	0.009	0.986	0.019	0.900	0.031

续表 4

组别	活力评分		情感角色评分		社会功能评分		整体健康评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=62$)	55.81 ± 13.69	82.64 ± 15.52 ^{*#}	60.54 ± 10.56	75.36 ± 11.69 ^{*#}	55.95 ± 8.52	70.55 ± 10.81 ^{*#}	48.82 ± 6.38	67.52 ± 10.64 ^{*#}
对照组($n=62$)	55.75 ± 13.74	75.53 ± 13.73 [*]	60.62 ± 10.67	68.75 ± 11.36 [*]	55.87 ± 8.54	63.27 ± 8.75 [*]	48.79 ± 6.47	62.76 ± 9.58 [*]
t 值	0.024	2.702	0.042	3.193	0.052	4.122	0.026	2.618
P 值	0.981	0.008	0.967	0.002	0.958	<0.001	0.979	0.010

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与对照组治疗后相比。

2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者治疗期间不良总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较[$n(\%)$]

组别	头晕	乏力	心动过缓	胃肠道不适	总发生率
观察组($n=62$)	3(4.84)	1(1.61)	2(3.23)	1(1.61)	7(11.29)
对照组($n=62$)	2(3.23)	1(1.61)	1(1.61)	0(0.00)	5(8.06)
χ^2 值					0.369
P 值					0.544

3 讨论

目前,冠心病心力衰竭以对症治疗为主。美托洛尔是临床上常用的 β 受体阻断剂,可减少心脏做功,降低心肌耗氧量,缓解心脏负荷,改善心功能^[11-12]。沙库巴曲缬沙坦由血管紧张素II受体抑制剂缬沙坦及脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲组成,可抑制脑啡肽酶降解,阻断RAAS,提高BNP水平,促进水钠排出,降低心脏负荷,进而缓解心衰症状^[13]。

有研究^[14]显示,沙库巴曲缬沙坦可改善心力衰竭患者心功能及心室重构,从而减少因心力衰竭再入院的发生率。本研究结果显示,观察组患者治疗的总有效率高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者6MWT距离、LVEF均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);LVEDD、LVESD均减小($P < 0.05$),且观察组小于对照组($P < 0.05$),表明沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗老年冠心病心力衰竭能更有效改善患者心功能,提高治疗效果,可能是因为沙库巴曲缬沙坦发挥了阻断RAAS系统和抑制脑啡肽酶的双重作用,加快了机体排钠利尿过程,使心脏负荷减轻,心功能增强。

BNP是心肌细胞分泌的利钠肽神经激素,可降解多种内源性血管活性肽,当活性受到抑制时,内源性血管活性肽水平升高,可对抗血管收缩及神经内分泌系统过度激活^[15]。Ang II是RAAS系统的关键因子,心力衰竭患者因神经内分泌激活导致其水平升高,血管收缩,水钠潴留,心负荷增高,进而加重心力衰竭^[16]。炎症可导致心肌细胞间质损伤,最终引起心肌重塑,心功能降低,而hs-CRP是反映病变炎症程度的重要因子。本研究结果显示,治疗后,两组患者BNP、Ang II、hs-CRP水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$),表明沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔能更有效降低患者神经内分泌因子水平,减轻炎症,抑制心肌重塑,改善心功能。心力衰竭是各种心脏损伤的终末阶段,致残致死率高,严重影响患者的生活质量,并形成恶性循环,对患者生理、心理产生影响,加重心脏负荷。本研究中,治疗后,两组患者QLS各维度评分均升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$),说明沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔更好提高患者的生活质量。此外,两组患者治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明联合用药有较好的安全性。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔可提高老年冠心病心力衰竭患者的治疗效果率,能更有效改善患者心功能,降低神经内分泌激素水平,提高

生活质量,且不增加不良反应的发生率,值得临床推广。本研究的不足之处在于样本量偏小,且缺少治疗后长期效果观察,后续将扩大样本量进一步深入研究。

参考文献

- [1] Lee M, Sattar N, McMurray J, et al. Statins in the Prevention and Treatment of Heart Failure: a Review of the Evidence [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(10): 41.
- [2] Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. Ivabradine: a new frontier in the treatment of stable coronary artery disease and chronic heart failure [J]. *Clin Ter*, 2020, 171(5): e449 - e453.
- [3] Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(10): 591 - 602.
- [4] Leong DP, McMurray JJV, Joseph PG, et al. From ACE Inhibitors/ARBs to ARNIs in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 2/5) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(5): 683 - 698.
- [5] 邢纪中. 沙库巴曲缬沙坦钠片辅助治疗高龄冠心病慢性心力衰竭患者的效果及安全性分析 [J]. *心血管防治知识*, 2020, 10(23): 11 - 13.
- [6] 章欣, 夏哲林, 陈看丹. 美托洛尔联合曲美他嗪在冠心病心力衰竭治疗中的应用 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 12(37): 417 - 418.
- [7] 张斌. 美托洛尔联合螺内酯对慢性心衰患者的应用及患者左心室射血分数的影响 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(4): 13 - 16.
- [8] 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, 等. 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.
- [9] 杨帅, 王义围, 周健, 等. 老年冠心病合并心力衰竭患者的心功能、心室重构状况及依那普利联合美托洛尔治疗的临床分析 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(11): 55 - 56, 59.
- [10] 章明勇, 詹石斐, 陈晓, 等. 心脏康复干预对冠心病PCI术后患者生活质量及心功能的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(2): 130 - 132.
- [11] 马娜. 美托洛尔对冠心病心力衰竭患者神经内分泌因子及心功能的影响 [J]. *中国处方药*, 2020, 18(4): 79 - 80.
- [12] 胡威, 易日霞, 李朋, 等. 美托洛尔联合大株红景天注射液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心力衰竭临床研究 [J]. *中国药业*, 2018, 27(23): 65 - 67.
- [13] Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4): 372 - 380.
- [14] 徐海燕, 刘海浪, 谷阳, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年射血分数减低的慢性心力衰竭患者的疗效观察 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(5): 37 - 40.
- [15] Nougé H, Pezel T, Picard F, et al. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5): 598 - 605.
- [16] 刘镇, 丁辉. 血清NE, Ang II, ALD和慢性心力衰竭并发肺部感染患者心脏功能的相关性研究 [J]. *贵州医药*, 2019, 43(9): 1352 - 1355.

(收稿日期: 2021-01-02)

修回日期 2021-03-04)