

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.014

❖ 临床研究 ❖

沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔对冠心病慢性心力衰竭患者心功能及血清 sST2、AngII、IGFBP7 水平的影响

田瑞兆¹, 张春林², 杨鹏¹, 王莉¹

(1. 甘肃省肿瘤医院重症医学科; 2. 甘肃省医学科学研究院放疗科, 甘肃 兰州 730050)

【摘要】目的: 探究沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗对冠心病慢性心力衰竭(CHF)患者心功能及血清可溶性生长刺激表达基因 2(sST2)蛋白、血管紧张素 II(AngII)及胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)水平的影响。**方法:** 按治疗方案的不同将 100 例冠心病 CHF 患者分为观察组和对照组, 每组各 50 例。对照组采用美托洛尔治疗, 观察组采用沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗, 连续治疗 6 个月。比较两组临床疗效, 左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)及肱动脉血流介导血管舒张功能(FDM), 血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)及 sST2、AngII、IGFBP7 水平; 同时比较两组患者不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组患者总有效率高于对照组(91.49% vs. 77.42%, $P < 0.05$); 观察组 LVEF、FMD 均高于对照组($P < 0.05$), LVEDD、LVESD 低于对照组($P < 0.05$); 观察组血清 sST2、AngII、ET-1 低于对照组($P < 0.05$), IGFBP7、NO 水平高于对照组($P < 0.05$)。两组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冠心病 CHF 治疗效果, 增强患者心功能、血管内皮功能; 同时对患者血清 sST2、AngII、IGFBP7 的表达也有一定的调控作用。

【关键词】 冠心病; 慢性心力衰竭; 心功能; 沙库巴曲缬沙坦; 美托洛尔; 可溶性 ST2; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7

【中图分类号】 R541.4; R541.6 **【文献标志码】** A

Effects of salkubatrol valsartan combined with metoprolol on cardiac function and serum levels of ST2, AngII and IGFBP7 in patients with coronary heart disease and chronic heart failure

TIAN Rui-zhao¹, ZHANG Chun-lin², YANG Peng¹, WANG Li¹

(1. Department of Critical Medicine Gansu Provincial Cancer Hospital; 2. Department of Radiotherapy, Gansu Provincial Academic Institute for Medical Research, Lanzhou 730050, Gansu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of salkubatroxartan combined with metoprolol on cardiac function and the levels of soluble ST2 (sST2), angiotensin II (AngII) and insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) in patients with coronary heart disease and chronic heart failure (CHF). **Methods:** 100 patients with CHF of coronary heart disease were divided into observation group and control group according to different treatment schemes, 50 cases in each group. The control group was treated with metoprolol, and the observation group was treated with salkubatroxartan combined with metoprolol for 6 months. The clinical effects, the left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD) and brachial artery flow mediated vasodilation function (FDM), the levels of endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), sST2, AngII and IGFBP7, and the adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** After treatment, the total effective rate in the observation group was 91.49%, which was significantly higher than 77.42% in the control group ($P < 0.05$). LVEF and FMD in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and LVEDD and LVESD were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum sST2, AngII and ET-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of IGFBP7 and NO were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Salkubatroxartan combined with metoprolol can improve the therapeutic effect of CHF in patients with coronary heart disease, enhance cardiac function and vascular endothelial function, and regulate the expression of serum sST2, AngII and IGFBP7.

【Key words】 Coronary heart disease; Chronic heart failure; Cardiac function; Salkubatroxartan; Metoprolol; Soluble ST2; Insulin like growth factor binding protein 7

基金项目: 甘肃省科技计划项目(20YF3FA017)

作者简介: 田瑞兆(1974-), 女, 副主任医师。E-mail: gszywhn@163.com

多数冠心病患者发展到后期会出现心功能下降并发性心力衰竭(chronic heart failure, CHF),致残、致死风险增加^[1]。随着社会老龄化的加剧,冠心病合并 CHF 已成为全球性的健康问题,不仅占据过多的医疗资源,还加剧了患者及其家庭负担。药物是治疗冠心病 CHF 的主要手段,经过几十年的探索,临床已形成系统的用药方案:金三角药物[β 受体阻滞剂+血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)+醛固酮受体拮抗剂]+改善症状药物(利尿剂、正性肌力药、扩血管药物等),虽然能够控制病情发展但疗效欠佳^[2]。交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、钠尿肽系统(natriuretic peptides, NPs)异常激活是心力衰竭(heart failure, HF)发生发展的重要机制之一,其中 SNS 及 RAAS 长期过度激活会带来不利影响,NPs 激活则发挥有利作用,可增加外周血管收缩及心脏泵血功能^[3]。对此,临床研发了一种新型的抗 HF 药物-血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI),沙库巴曲缬沙坦为其代表性药物,具有抑制血管紧张素 II(angiotensin II, AngII)受体及脑啡肽酶的双重作用,对射血分数降低的 HF 具有较好的效果^[4]。最新研究^[5-6]发现,可溶性生长刺激表达基因 2(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白 7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)在 HF 患者血清中异常表达,可能与 HF 发展进程有关。本研究将沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联合用于治疗冠心病 CHF,并探讨其对患者心功能及血清 sST2、AngII、IGFBP-7 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2021 年 1 月甘肃省肿瘤医院诊治的 100 例老年冠心病 CHF 患者,按照治疗方案不同分成观察组和对照组,每组各 50 例。纳入标准:(1)经冠状动脉造影确定为冠心病,且符合 CHF 临床诊断标准^[7];(2)年龄 18~80 岁;(3)心功能分级为 II~IV 级;(4)既往未服用过沙库巴曲缬沙坦;(5)知情同意。排除标准:(1)心、肝、肾功能严重异常者;(2)急性心梗所致的 CHF 者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)精神异常且影响沟通者;(5)对治疗药物不耐受者。两组患者性别、年龄、美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已通过本院医学伦理委员会批准,所有患者

对研究内容知情。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)	心功能分级		
				II 级	III 级	IV 级
观察组($n=50$)	27/23	57.58 \pm 4.21	5.07 \pm 1.26	16(32.00)	20(40.00)	14(28.00)
对照组($n=50$)	28/22	58.04 \pm 4.36	5.14 \pm 1.35	17(34.00)	22(44.00)	11(22.00)
χ^2/t 值	0.040	0.537	0.268	0.486		
P 值	0.841	0.593	0.789	0.784		

1.2 治疗方法

两组均给予常规基础治疗,如服用硝酸酯类药物、利尿剂及 β 受体阻滞剂等。对照组 β 受体阻滞剂选择酒石酸美托洛尔片(石家庄以岭药业股份有限公司),初始剂量 6.25 mg/次,2 次/d,之后根据患者病情酌情加量,每天总剂量不超过 100 mg。观察组在对照组的基础上加服沙库巴曲缬沙坦(Novartis Pharma Schweiz AG),初始剂量 25 mg/次,2 次/d,之后根据患者病情及耐受性调整剂量,最终剂量为 100 mg/次,2 次/d。两组均连续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

于治疗前后采用彩色多普勒超声诊断仪测量患者左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)及肱动脉血流介导血管舒张功能(FMD);应用酶联免疫吸附法检测患者血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)及 sST2、AngII、IGFBP7 水平。同时,记录两组治疗期间发生的不良反应情况。

1.4 疗效评定

根据临床症状及心功能改善幅度评定疗效:患者临床症状明显好转,心功能改善幅度 ≥ 2 级为显效;患者临床症状有好转,心功能改善幅度 = 1 级为有效;患者临床症状无变化或恶化,心功能无改善为无效。总有效率 = (显效数 + 有效数) / 总例数。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对进行统计分析。计量资料符合正态分布且方差齐,用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较采用配对样本 t 值进行检验,两组间比较采用独立样本 t 值进行检验;计数资料用 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 进行检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率高于对照组(92.00% vs. 74.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.741, P = 0.017$)。见表 2。

2.2 心功能比较

治疗前,两组患者心功能指标 LVEF、LVEDD、LVESD 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 LVEF 升高,LVEDD、LVESD 降低,且观察组 LVEF 高于对照组,LVEDD、LVESD 低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组 ($n=50$)	26(52.00)	20(40.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组 ($n=50$)	19(38.00)	18(36.00)	13(26.00)	37(74.00)

表 3 两组患者治疗前后心功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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
观察组 ($n=50$)	37.15 \pm 1.87	49.86 \pm 3.45 *	65.29 \pm 5.41	57.16 \pm 4.37 *	53.08 \pm 3.75	43.91 \pm 4.05 *
对照组 ($n=50$)	36.92 \pm 1.66	45.11 \pm 3.08 *	65.50 \pm 5.39	59.42 \pm 4.60 *	52.86 \pm 3.54	46.73 \pm 4.26 *
t 值	0.650	7.262	0.194	2.519	0.302	3.392
P 值	0.517	<0.001	0.846	0.013	0.764	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.3 血管内皮功能比较

治疗前,两组患者血管内皮功能指标 FMD、ET-1、NO 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,

两组 FMD、NO 升高,ET-1 降低,且观察组 FMD、NO 高于对照组,ET-1 低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血管内皮功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FMD (%)		ET-1 (ng/L)		NO ($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=50$)	8.09 \pm 1.55	11.87 \pm 2.42 *	72.35 \pm 12.46	43.59 \pm 8.97 *	70.22 \pm 8.31	86.17 \pm 11.04 *
对照组 ($n=50$)	8.07 \pm 1.43	9.30 \pm 2.06 *	71.88 \pm 12.75	50.36 \pm 9.25 *	71.56 \pm 8.05	79.13 \pm 10.28 *
t 值	0.067	5.718	0.186	3.715	0.819	3.300
P 值	0.947	<0.001	0.853	<0.001	0.415	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.4 血清 sST2、AngII、IGFBP7 水平比较

治疗前,两组血清 sST2、AngII、IGFBP7 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组

sST2、AngII 降低、IGFBP7 升高,且观察组 sST2、AngII 低于对照组,IGFBP7 高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 sST2、AngII、IGFBP7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	sST2 (ng/mL)		AngII (ng/L)		IGFBP7 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=50$)	61.85 \pm 5.24	17.49 \pm 3.51 *	136.25 \pm 20.68	105.16 \pm 15.24 *	35.74 \pm 3.52	44.28 \pm 4.09 *
对照组 ($n=50$)	60.53 \pm 5.86	24.32 \pm 4.07 *	135.77 \pm 21.03	116.38 \pm 17.52 *	34.96 \pm 3.61	38.15 \pm 3.93 *
t 值	1.187	8.986	0.115	3.417	1.094	7.642
P 值	0.238	<0.001	0.909	<0.001	0.277	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.5 不良反应比较

观察组不良反应发生率与对照组相比 (16.00% vs. 12.00%),差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

一种心血管疾病,具有较高的致残率和致死率。不稳定的动脉斑块易诱发急性心肌梗死、急性脑梗中等冠脉事件,而稳定性斑块则会随着病情进展,造成心肌细胞缺血缺氧,从而使左心室发生重构,心脏泵血功能下降,出现 CHF 症状^[8]。冠心病合并 CHF 已成为中老年患者主要致死原因,应加以重视^[9]。

3 讨论

冠心病是冠状动脉粥样硬化形成斑块所引发的

血流动力学障碍、神经内分泌系统异常激活是

CHF 基本机制,其中血流动力学障碍主要表现为心搏出量下降、肺循环淤血,神经内分泌系统则以 SNS 及 RAAS 异常激活为主^[10]。因此,治疗冠心病 CHF 的关键是抑制交感神经活性、增强心肌收缩力。美托洛尔是临床常用的 β 受体阻滞剂,可阻断心脏 β_1 受体,降低交感神经活性,改善心功能,是治疗冠心病 CHF 的基石。本研究显示,观察组总有效率、LVEF 高于对照组,LVEDD、LVESD 低于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔能够提高老年冠心病 CHF 治疗效果,进一步改善患者心功能。沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联用不仅可以增强血管紧张素受体拮抗作用,还能通过增加 NPs 浓度调控心功能^[11]。

血管内皮是机体最大的内分泌腺,其最重要的作用为稳定血管,与冠心病、CHF 的发生发展密切相关^[12]。FMD 可通过股动脉反映机体血管内皮功能,ET-1 及 NO 是调节血管收缩/舒张的主要因子,对血管内皮功能的评估有重要意义^[13]。本研究发现,沙库巴曲缬沙坦能够进一步改善患者血管内皮功能,其可能通过提高血浆 NPs 浓度,从而发挥调控血管内皮功能的作用。ST2 是心肌细胞受机械牵拉刺激后产生的一种蛋白,属于 IL-1 的受体,其可溶性形式可与跨膜竞争性结合 IL-33,从而阻碍 IL-33 保护心脏,sST2 浓度过高会增加 CHF 患者预后风险^[14]。AngII 是患者神经内分泌系统过度激活分泌的一种因子,是临床评估心功能及心室重构的重要指标^[15]。近年研究^[16]发现,IGFBP7 在射血分数保留的心衰患者血清中呈高表达,可能参与了心肌老化、心肌僵硬、心脏舒张功能障碍等病理过程。本研究中,观察组 sST2、AngII 低于对照组,IGFBP7 高于对照组,提示沙库巴曲缬沙坦可能通过调节这些因子的表达发挥治疗作用。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,说明沙库巴曲缬沙坦具有较高的安全性。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联合治疗冠心病 CHF 疗效显著,不仅能改善患者心功能及血管内皮功能,还能调节血清 sST2、AngII、IGFBP7 的表达,同时具有较高的安全性。

参考文献

[1] Stevens W, Peneva D, Li JZ, et al. Estimating the future burden of cardiovascular disease and the value of lipid and blood pressure

control therapies in China [J]. BMC Health Services Research, 2016, 16(1):175.

[2] 张永珍,范媛媛,高炜. 规范化,个体化使用心力衰竭治疗新药 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4):294-298.

[3] Amanda SMD, Subhi JAAMD, Ashley NBMD, et al. Clinical and socioeconomic predictors of heart failure readmissions: A review of contemporary literature [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2019, 94(7):1304-1320.

[4] 张小红,薛竟宜,李俭强,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的临床应用 [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(12):76-79.

[5] 贝雪艳,李军,曲忠慧,等. 血浆 sST2 水平对老年心力衰竭患者死亡风险的评估价值 [J]. 山东医药, 2018, 58(1):51-53.

[6] Gandhi PU, Chow SL, Rector TS, et al. Prognostic value of insulin-like growth factor-binding protein 7 in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. Journal of Cardiac Failure, 2017, 23(1):20-28.

[7] 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.

[8] 王朝晖,李文珠. 冠状动脉微血管病变与心肌梗死后不良室重构 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(7):6-8.

[9] 李琳,莫卿,莫婷,等. 老年慢性心力衰竭患者临床特征和药物治疗状况多中心回顾性分析 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(9):673-677.

[10] McCallum W, Tighiouart H, Ku E, et al. Trends in kidney function outcomes following RAAS inhibition in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2020, 75(1):21-29.

[11] Jeanne DF DL, Patrick B, Christian M. Response by du Fay de Lavallaz et al to letter regarding article, "B-Type natriuretic peptides and cardiac troponins for diagnosis and risk-stratification of syncope" [J]. Circulation, 2019, 140(17):e731-e732.

[12] 郑莹,何峰,李志刚,等. 老年冠心病冠脉不同病变程度患者血管内皮功能及心功能的变化 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11):33-35.

[13] 曾爱辉,马建林,孙达统,等. 瑞舒伐他汀联合曲美他嗪对老年慢性心力衰竭患者心功能及血管内皮功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2):9-11.

[14] 贾文宁,孙国举. sST2 在不同类型心脏疾病中的变化及诊治价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(11):84-88.

[15] 夏勇,张建卿,王少霞,等. 沙库巴曲缬沙坦联合琥珀酸美托洛尔缓释片治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病并慢性心力衰竭的效果观察 [J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(1):113-118.

[16] 王燕,朱立人,赵松柏,等. 胰岛素样生长因子结合蛋白-7 在射血分数保留心衰病人中的表达及临床意义 [J]. 实用老年医学, 2018, 32(12):1129-1133.

(收稿日期:2021-08-12

修回日期:2021-10-08)