

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.025

❖ 临床研究 ❖

# 沙库巴曲缬沙坦钠片联合新活素治疗老年 CHF 的临床疗效

朱永新, 张芸

(池州市人民医院心血管内科, 安徽 池州 247000)

**【摘要】目的:** 探讨沙库巴曲缬沙坦钠片联合新活素治疗老年慢性心力衰竭 (CHF) 的临床疗效。**方法:** 选取 104 例老年 CHF 患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为观察组和对照组, 每组各 52 例。对照组患者采用新活素治疗; 观察组在对照组基础上联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者临床疗效、治疗前后外周血血清学指标 [血管紧张素 II (Ang II)、醛固酮 (ALD)、肾素活性 (PRA) 及 N 末端 B 型利钠肽 (NT-proBNP)]、心脏功能 [左室舒张末期径 (LVEDD) 及左心室射血分数 (LVEF)]、运动耐力及生活重量 [6 分钟步行测试 (6MWT)、明尼苏达州心功能不全生命质量量表 (MLHFQ) 评分]。**结果:** 观察组患者临床治疗总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 ALD、Ang II、PRA、NT-proBNP 水平及 LVEDD 均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); LVEF 均升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); MLHFQ 评分均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 6MWT 距离均延长, 且观察组长于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 沙库巴曲缬沙坦钠片联合新活素可有效提高老年 CHF 患者心功能, 改善运动耐力, 提高生活质量。

**【关键词】** 老年慢性心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦钠片; 新活素; 心功能; 生活质量

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标志码】** A

## Clinical efficacy of Shakubactril valsartan sodium tablets combined with neoactive in elderly patients with CHF

ZHU Yong-xin, ZHANG Yun

(Department of Cardiovascular Medicine, Chizhou People's Hospital, Chizhou 247000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the therapeutic effect of Shakubactril valsartan sodium tablets combined with neoactive in the treatment of chronic heart failure (CHF) in the elderly. **Methods:** A total of 104 elderly patients with CHF were selected and divided into observation group and control group according to the different treatment methods, 52 cases in each group. The control group was treated with neoleptin, and the observation group was treated with sacubitril and valsartan sodium on the basis of neoleptin, the treatment period was 3 months. The clinical efficacy, peripheral blood serological indexes [angiotensin II, Aldosterone (ALD), renin activity (PRA) and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)], cardiac function [left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular Ejection fraction (LVEF)], sports endurance and weight of life [6-minute walking test (6MWT), Minnesota Cardiac Insufficiency Quality of Life Scale (MLHFQ) score] were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of clinical treatment in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of ALD, Ang II, PRA, NT-proBNP and LVEDD in both groups decreased ( $P < 0.05$ ), and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). LVEF increased ( $P < 0.05$ ), and the observation group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The MLHFQ scores decreased ( $P < 0.05$ ), and the observation group was lower than the control group ( $P < 0.05$ ). The distance of 6MWT was prolonged, and the observation group was longer than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Shakubactril valsartan sodium tablets combined with neoactive can effectively improve the cardiac function, exercise tolerance and quality of life of elderly patients with CHF.

**【Key words】** Elderly chronic heart failure; Shakubactril valsartan sodium tablets; Neoactive; Cardiac function; Quality of life

心力衰竭是由心脏结构、功能异常改变而导致的心室收缩/舒张能力障碍综合征<sup>[1]</sup>。慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 多发生于老年群体, 是在原有慢性心脏疾病的基础上出现的心力衰竭体

征, 具有病程长、病死率高的特点<sup>[2]</sup>。随着心肌细胞损伤面积的进一步扩大, 老年 CHF 患者心脏泵血能力持续下降, 进而诱发组织灌注不足、淤血等并发症, 甚至可导致心源性休克, 严重威胁其生命健

康<sup>[3]</sup>。新活素具有利尿、扩血管、抑制内皮素分泌等多种功效,在减轻心脏负荷上有显著疗效<sup>[4]</sup>。同时,沙库巴曲缬沙坦钠具有双重靶点,可抑制利钠肽降解、血管紧张素(Angiotensin, Ang) II 1型受体,还可扩张外周血管、冠状动脉,增加心血管排量,缓解心力衰竭<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦钠片联合新活素治疗老年 CHF 的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年2月至2022年1月池州市人民医院收治的104例老年 CHF 患者为研究对象,按照治疗方案不同将患者分为观察组和对照组,每组各52

例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。纳入标准:(1)患者符合 CHF 诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)患者对此次研究所采用的药物并无过敏反应;(3)患者无认知障碍、且具备一定的理解和阅读能力;(4)患者年龄 $> 60$ 岁,且病程 $> 6$ 个月;(5)左心室射血分数(LVEF) $< 40\%$ 。排除标准:(1)合并有恶性肿瘤或其他系统严重疾病者;(2)不配合治疗者或治疗中途因出现严重并发症而退出者;(3)严重心动过缓者(心率 $< 50$ 次/min);(4)合并支气管哮喘急性发作或慢性阻塞性肺疾病者。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NYHA 分级(例)			男/女(例)	年龄(岁)	CHF 病程(年)	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	冠心病/高血压心脏病/ 扩张型心肌病(例)
	II	III	IV					
观察组( $n = 52$ )	21	18	13	32/20	70.24 $\pm$ 4.93	4.02 $\pm$ 0.86	23.24 $\pm$ 2.51	29/13/10
对照组( $n = 52$ )	26	20	6	25/27	68.36 $\pm$ 5.82	4.17 $\pm$ 1.29	23.62 $\pm$ 3.07	29/13/10
$t/\chi^2$ 值		3.224		1.902	1.777	0.698	0.691	0.724
$P$ 值		0.200		0.168	0.079	0.487	0.491	0.696

### 1.2 方法

对照组患者采用新活素治疗:指导患者低盐饮食,给予利尿剂、地高辛、 $\beta$ 受体阻滞剂等常规治疗,控制心力衰竭。同时给予静脉推注注射用重组人脑利钠肽(新活素)(成都诺迪康生物制药有限公司),首次负荷剂量1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,再微量泵注0.007 5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,负荷剂量1.5~2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,持续2~3 d完成。观察组患者采用新活素联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗:新活素用法同对照组,同时给予沙库巴曲缬沙坦钠片(Novartis Pharma Schweiz AG)口服,起始25 mg,2次/d;后每周增加25 mg(实际剂量根据患者血压耐受力决定,最高不超过100 mg),2次/d。两组患者疗程均为3个月。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:无效为患者的临床症状、美国纽约心脏病协会(NYHA)<sup>[7]</sup>无改善甚至加重;有效为患者临床症状减轻,NYHA改善1级;显效为患者的呼吸困难等临床症状显著改善,且NYHA改善 $> 2$ 级。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)外周血清学指标:治疗前后采集患者晨起空腹外周静脉血6 mL,离心15 min后取上层清液,采用全自动生化分析仪(博科BK-600)检测血清中Ang II、醛固酮(ALD)、肾素活性(PRA)及N

末端B型利钠肽(NT-proBNP)的表达水平。试剂盒分别购自武汉楚锐科药业科技有限公司、合肥莱尔生物科技有限公司、上海瑞番生物科技有限公司、上海舒话生物科技有限公司。操作严格按试剂盒说明书进行。(3)心脏功能:采用PHILIPS-Affiniti 70彩超机测定患者治疗前后左室舒张末期内径(LVEDD)及LVEF。(4)运动耐力及生活质量:治疗前后,运动耐力采用6分钟步行测试(6MWT)评估,距离越远表示患者的运动耐力及心功能越好;生活质量采用明尼苏达州心功能不全生命质量量表(MLHFQ)<sup>[8]</sup>评分评估,包括身体、情绪等,总分0~105分,分数越高表示生活质量越差,综合Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.88。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS20.0软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本 $t$ 检验,组内比较行配对样本 $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 $\chi^2$ 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

观察组患者临床治疗总有效率高于对照组,差

异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者外周血清学指标比较

治疗前,两组患者 PRA、Ang II、ALD、NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 PRA、Ang II、ALD、NT-proBNP 水平均降低,且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。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 ( $n=52$ )	21(40.38)	23(44.23)	8(15.38)	44(84.62)
对照组 ( $n=52$ )	18(34.62)	17(32.69)	17(32.69)	35(67.31)
$\chi^2$ 值				4.265
$P$ 值				0.039

表 3 两组患者外周血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PRA (ng/mL)		Ang II (pg/mL)		ALD (pg/mL)		NT-proBNP (ng/mL)	
	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 ( $n=52$ )	1.62 ± 0.51	0.83 ± 0.22 *	72.36 ± 10.57	42.01 ± 10.36 *	180.35 ± 26.41	105.53 ± 10.92 *	3.91 ± 0.26	0.92 ± 0.17 *
对照组 ( $n=52$ )	1.72 ± 0.49	1.04 ± 0.18 *	71.52 ± 13.08	50.24 ± 8.11 *	177.26 ± 14.50	124.27 ± 9.65 *	3.84 ± 0.18	1.82 ± 0.34 *
$t$ 值	1.020	5.327	0.360	4.511	0.740	9.273	1.596	17.073
$P$ 值	0.310	<0.001	0.719	<0.001	0.461	<0.001	0.114	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

### 2.3 两组患者心功能比较

治疗前,两组患者 LVEDD、LVEF 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 LVEDD 均降低 ( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ );LVEF 均升高 ( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者心功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVEDD (mm)		LVEF (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=52$ )	53.01 ± 6.94	46.35 ± 5.22 *	34.69 ± 4.72	48.31 ± 2.70 *
对照组 ( $n=52$ )	52.93 ± 10.16	50.04 ± 4.29 *	35.42 ± 5.61	44.05 ± 3.09 *
$t$ 值	0.047	3.938	0.718	7.486
$P$ 值	0.963	<0.001	0.474	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

### 2.4 两组患者运动耐力及生活质量比较

治疗前,两组患者 6MWT 距离及 MLHFQ 评分比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 6MWT 距离均延长,且观察组长于对照组 ( $P < 0.05$ );MLHFQ 评分均降低,且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者运动耐力及生活质量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	6MWT 距离 (m)		MLHFQ 评分 (分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ( $n=52$ )	106.05 ± 25.64	165.04 ± 30.11 *	86.39 ± 10.35	55.04 ± 5.77 *
对照组 ( $n=52$ )	110.26 ± 30.07	132.09 ± 24.72 *	90.05 ± 13.64	62.09 ± 10.65 *
$t$ 值	1.541	4.197	0.768	6.099
$P$ 值	1.126	<0.001	0.444	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前相比。

## 3 讨论

心力衰竭是慢性、进展性疾病,交感神经兴奋导

致神经内分泌系统过度激活与其发生、发展有重要联系<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10-11]</sup>表明,CHF 确诊后 5 年内的病死率高达 25% ~ 50%,严重危险患者的生命安全。神经内分泌因素是导致患者外周血管收缩、水钠储溜的根本原因,因此阻断神经内分泌改变是控制 CHF 发展的主要途径<sup>[12]</sup>。

本研究显示,观察组患者治疗后心脏功能改善情况优于对照组 ( $P < 0.05$ ),原因可能为:(1)沙库巴曲缬沙坦钠的主要成分为沙库巴曲、缬沙坦。沙库巴曲是脑啡肽酶抑制剂的前体药物,可以在肝脏中分解为沙库比利拉<sup>[13]</sup>,抑制利钠肽的降解过程,从而达到舒张血管、增加肾小球滤过率的作用;缬沙坦可抑制 Ang II 1 型受体以抑制血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 作用。(2)沙库巴曲缬沙坦钠在服用后可立即分解、与人体血浆蛋白高效结合,且基本不受细胞色素 P450 酶的影响,生物利用率高<sup>[14]</sup>。(3)新活素可维持心肌间质纤维合成、降解平衡以及心脏微循环平衡,相对于多巴酚丁胺等药物的疗效更好<sup>[15-16]</sup>。因此,两种药物联合应用可从多层次降低 CHF 心脏负荷,促进心脏血供正常发展。

NT-proBNP 的生成与心脏的代偿过程有关,其血清浓度可反应心肌损伤程度<sup>[17-18]</sup>。同时,CHF 患者的神经内分泌系统过度活跃,RAAS 被激活,PRA、Ang II、ALD 浓度升高,从而促进疾病的进一步发展。本研究结果显示,观察组患者治疗后 RAAS 指标水平和 NT-proBNP 浓度较对照组改善更明显 ( $P < 0.05$ ),表明联合治疗可通过抑制内分泌因子合成、释放过程以控制病情发展。治疗后,观察组患者 MLHFQ 得分较对照组低 ( $P < 0.05$ ),6MWT 距离较对照组长 ( $P < 0.05$ ),原因可能与与心功能改善有关。陈莉等<sup>[19]</sup>研究表明,沙库巴曲缬沙坦钠

可以改善心力衰竭级患者的心室重构,降低生物标志物高敏 C 反应蛋白和 NT-proBNP 的浓度,且具有一定的安全性。邹礼华等<sup>[20]</sup>研究也显示,沙库巴曲缬沙坦钠、新活素联合治疗可以改善高原地区 CHF 患者的心功能,降低复发率,联合用药的治愈率约为 56.62%。

综上,沙库巴曲缬沙坦钠片联合新活素可有效提高老年 CHF 患者心功能,改善运动耐力,提高生活质量,值得临床推广应用。

#### 参考文献

[1] Packer M, Butler J, Filippatos GS, *et al.* Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2019, 21(10): 1270 – 1278.

[2] 赵萍,张博,许杰. 米力农联合左西孟旦与联合新活素治疗顽固性心力衰竭的疗效对比[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(9): 1793 – 1795.

[3] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895 – e1032.

[4] 丁文虹,崔胜男,扈春丽,等. 冻干重组人脑利钠肽联合米力农治疗老年慢性肺心病合并心力衰竭的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6): 1295 – 1298.

[5] 中国医师协会全科医师分会. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管病临床应用的专家共识[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23): 2885 – 2890, 2897.

[6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10): 936 – 947.

[7] Mebazaa A. Current ESC/ESICM and ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of acute heart failure in adults—are there differences?[J]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, 2009, 119(9): 569 – 573.

[8] 朱燕波,杜金行,林琳,等. 明尼苏达心功能不全生命质量量表中文版的研制及临床试用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(2): 178 – 181.

[9] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective[J]. *Circulation Research*, 2021, 128(10): 1421 – 1434.

[10] 张依然,王蕾. 富马酸比索洛尔治疗老年慢性心力衰竭患者的临床观察[J]. *重庆医学*, 2019, 48(S1): 333 – 335.

[11] Jaffuel D, Nogue E, Berdague P, *et al.* Sacubitril-valsartan initiation in chronic heart failure patients impacts sleep apnea: the ENTRES-TO-SAS study[J]. *ESC Heart Failure*, 2021, 8(4): 2513 – 2526.

[12] 于虹,赵天森,刘凯. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗老年慢性心力衰竭的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15): 3620 – 3622.

[13] 朱劲草,谢达奇. 沙库巴曲缬沙坦钠片联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭的疗效研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(S1): 268 – 270.

[14] 王本文,周睿,蒋煜,等. 沙库巴曲缬沙坦联合卡维地洛治疗不同病因老年人慢性心力衰竭的有效性和安全性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(4): 84 – 88.

[15] 杨向亚,李中瑞,张蕾. 新活素联合补气强心汤方案干预急性心肌梗死并发心衰效果评价及减毒增效机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(8): 189 – 192.

[16] 牛洁婷,马育霞,李艳光,等. 左西孟旦联合新活素治疗顽固性心力衰竭的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(24): 5489 – 5491.

[17] Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, *et al.* Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial[J]. *ESC Heart Failure*, 2022, 9(6): 3791 – 3803.

[18] Pieske B, Wachter R, Shah SJ, *et al.* Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARALLAX randomized clinical trial[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2021, 326(19): 1919 – 1929.

[19] 陈莉,逯伟达,吴媛媛,等. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的心力衰竭Ⅳ级患者生化指标和左心室结构的干预作用[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(5): 525 – 528.

[20] 邹礼华,陈元国,张海波. 沙库巴曲缬沙坦联合新活素治疗高原地区慢性心力衰竭患者的临床疗效分析[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(4): 390 – 395.

(收稿日期:2022-12-23

修回日期:2023-02-21)