

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.14.018

比较沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦对慢性心衰患者心肾功能的影响*

郝启萌 程 锦 薛玉刚 纪兆乐 张 薇 汪 洁^Δ

(空军军医大学唐都医院内科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:比较沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦在慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)患者治疗中对心功能及肾功能的影响。**方法:**按 WHO 诊断标准随机选择 CHF 患者,对照组 30 例,给予缬沙坦 80 mg/qd 起,2-4 周后增至 160 mg/qd;研究组 30 例,给予沙库巴曲缬沙坦 100 mg/bid,2-4 周后增至 200 mg/bid。治疗 8 周后,比较两组治疗后 LVEF、LVESD 和 LVEDD 的变化,以及对 Scr、CysC 的影响。**结果:**(1)两组患者的性别、年龄、NYHA 心功能分级等一般情况,以及治疗前 LVEF、LVESD、LVEDD、Scr、CysC 等指标比较均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。(2)治疗 8 周后,对照组的 LVEF 较治疗前显著升高($38.87\pm 6.95\%$ VS. $34.73\pm 7.89\%$, $P<0.05$),LVESD、LVEDD 均较治疗前显著降低(44.43 ± 8.26 mm VS. 50.77 ± 8.31 mm, $P<0.05$; 54.77 ± 5.84 mm VS. 59.87 ± 7.57 mm, $P<0.05$),CysC 较治疗前显著降低(1.00 ± 0.33 mg/L VS. 1.27 ± 0.52 mg/L, $P<0.05$),Scr 较治疗前无显著性差异(82.24 ± 30.38 μ mol/L VS. 91.19 ± 36.81 μ mol/L, $P>0.05$)。研究组的 LVEF 较治疗前显著升高($38.70\pm 7.29\%$ VS. $33.53\pm 9.12\%$, $P<0.05$),LVESD、LVEDD 均较治疗前显著降低(43.33 ± 9.10 mm VS. 49.47 ± 6.84 mm, $P<0.05$; 54.53 ± 6.20 mm VS. 60.23 ± 8.30 mm, $P<0.05$),CysC 较治疗前显著降低(1.01 ± 0.26 mg/L VS. 1.32 ± 0.53 mg/L, $P<0.05$),Scr 较治疗前无显著性差异(84.31 ± 32.25 μ mol/L VS. 94.43 ± 38.73 μ mol/L, $P>0.05$)。比较两组治疗后各项指标均无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**在 CHF 的治疗过程中,沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦均能改善心功能,且在短时间内具有一定的肾功能保护作用。

关键词:慢性心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;缬沙坦;血肌酐;胱抑素 C

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)14-2691-04

Comparison of the Effects of Sacubitril/valsartan and Valsartan on Heart and Kidney Function in Patients with Chronic Heart Failure*

HAO Qi-meng, CHENG Jin, XUE Yu-gang, JI Zhao-le, ZHANG Wei, WANG Jie^A

(Department of Cardiology, Tangdu Hospital, Air force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To compare the effects of sacubitril/valsartan and valsartan on cardiac function and renal function in patients with chronic heart failure. **Methods:** CHF patients were randomly selected according to WHO diagnostic criteria. 30 cases as control group were given valsartan 80 mg/qd, increased to 160 mg/qd after 2-4 weeks, and 30 cases as study group were given sacubitril/valsartan 100 mg/bid, increased to 200 mg/bid after 2-4 weeks. After 8 weeks of treatment, compared the changes of LVEF, LVESD and LVEDD and the effects on Scr and CysC between the two groups. **Results:** (1) Comparing the general conditions of gender, age and NYHA heart function classification of the two groups, as well as the pre-treatment in LVEF, LVESD, LVEDD, Scr and CysC, there were no significant difference ($P>0.05$), comparable. (2) After 8 weeks of treatment, LVEF in the control group was significantly higher than pre-treatment ($38.87\pm 6.95\%$ vs. $34.73\pm 7.89\%$, $P<0.05$), while the level of LVESD, LVEDD were significantly lower than pre-treatment (44.43 ± 8.26 mm vs. 50.77 ± 8.31 mm, $P<0.05$; 54.77 ± 5.84 mm vs. 59.87 ± 7.57 mm, $P<0.05$), and the level of CysC is the same (1.00 ± 0.33 mg/L vs. 1.27 ± 0.52 mg/L, $P<0.05$). But there was no significant difference in the level of Scr compared with pre-treatment (82.24 ± 30.38 μ mol/L vs. 91.19 ± 36.81 μ mol/L, $P>0.05$). In the study group, the level of LVEF was significantly higher than pre-treatment ($38.70\pm 7.29\%$ vs. $33.53\pm 9.12\%$, $P<0.05$), and the level of LVESD, LVEDD of control group were significantly lower than pre-treatment (43.33 ± 9.10 mm vs. 49.47 ± 6.84 mm, $P<0.05$; 54.53 ± 6.20 mm vs. 60.23 ± 8.30 mm, $P<0.05$), as well as the level of CysC (1.01 ± 0.26 mg/L vs. 1.32 ± 0.53 mg/L, $P<0.05$). As with the control group, there was no significant difference in Scr levels (84.31 ± 32.25 μ mol/L vs. 94.43 ± 38.73 μ mol/L, $P>0.05$). At the same time, there was no significant difference between the two groups after treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** In the treatment of chronic heart failure, both sacubitril/valsartan and valsartan can improve cardiac function and have a certain renal function protection in a short time.

Key words: Chronic heart failure; Sacubitril/valsartan; Valsartan; Scr; CysC

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)14-2691-04

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470537)

作者简介:郝启萌,硕士研究生,主要研究方向:冠心病临床与基础研究, E-mail: haoqimeng0216@163.com

^Δ 通讯作者:汪洁,主治医师,主要研究方向:冠心病临床与基础研究, E-mail: wj2170@qq.com

(收稿日期:2018-12-18 接受日期:2019-01-13)

前言

心力衰竭是绝大多数心脏疾病的最严重阶段或最终表现,其再住院率和死亡率逐年上升^[1]。China-HF^[2]研究显示,我国心衰患者的平均年龄是 65±15 岁,其中男性 59.1%,女性 40.9%,平均住院日是 10 天,住院死亡率为 4.1±0.3%。研究发现,心力衰竭患者合并肾功能受损时,再住院率和病死率逐渐升高^[3],因此慢性心衰合并肾功能不全引发的心肾综合征,受到广泛关注。

目前认为,神经内分泌系统过度激活导致心肌重构是引起心衰发生和发展的中心环节^[4],同时也是触发心肾综合征的关键因素^[5,6]。已有研究表明,阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)是防治心衰的关键环节,且 RAAS 抑制剂在心肾综合征的治疗中同样起着关键性作用^[7]。血管紧张素 II 受体拮抗剂(Angiotensin II receptor antagonist, ARB)在心衰的治疗中已受到广泛认可^[8]。沙库巴曲缬沙坦作用于脑啡肽酶和肾素-血管紧张素双重系统,在心衰患者中产生心血管保护作用^[9],其作为新型心力衰竭治疗药物在 2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南^[10]中为 I,B 类推荐。但沙库巴曲缬沙坦对于慢性心衰患者肾功能的影响仍需进一步研究,且对于射血分数降低的慢性心衰(HFrEF)患者,沙库巴曲缬沙坦对心肾功能的影响是否优于缬沙坦仍不明确。

本文主要研究沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦对慢性心衰患者超声心动图指标、血清肌酐、胱抑素 C 水平的影响,从而观察对比两者对心肾功能的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集空军军医大学唐都医院心内科 2017 年 6 月至 2018 年 9 月期间收治的 60 例慢性心衰患者,随机分为对照组和研究组。对照组 30 例,其中 19 例为男性,11 例为女性;年龄位于 46-83 岁,平均年龄(65.3±11.8)岁;按 NYHA 心功能分级,心功能 II 级 17 例,心功能 III 级 13 例。研究组 30 例,其中 17 例为男性,13 例为女性;年龄位于 45-80 岁,平均年龄(64.3±12.3)岁;按 NYHA 心功能分级,心功能 II 级 16 例,心功能 III 级 14 例。

1.2 病例选择标准

纳入标准:(1)符合慢性心力衰竭 Framingham 诊断标准^[11];

(2)符合 NYHA 心功能分级标准^[12];(3)超声心动图提示有心功能不全征象,且左室射血分数<0.5。

排除标准:(1)具有严重肝、肾功能损害的患者;(2)肥厚型梗阻性心肌病;(3)具有肿瘤或自身免疫性疾病的患者;(4)合并其他急、慢性疾病者;(5)对 ACEI 或 ARB 过敏者。

1.3 研究方法

所有入组患者均签署知情同意书,并经伦理委员会审批通过。患者均根据病情在心力衰竭治疗指南的指导下给予利尿剂、β受体阻滞剂、洋地黄、硝酸酯类等一般治疗方案,对照组在一般治疗的基础上加用缬沙坦 80 mg/qd,2-4 周后增至 160 mg/qd;研究组在一般治疗的基础上加用沙库巴曲缬沙坦 100 mg/bid,2-4 周后增至 200 mg/bid。所有患者均治疗 8 周后评价效果。对于发生严重不良反应(如低血压、心衰加重、血管神经性水肿等),及治疗中 Scr 上升幅度>30%者,应立即对症处理,严重者退出研究。

1.4 检测指标

1.4.1 心脏多普勒超声检查 所有受试者在治疗前及治疗后均行超声心动图检查。通过迈瑞 DC-8 超声仪测定左室射血分数(LVEF)、收缩末期内径(LVESD)和舒张末期内径(LVEDD),每次测量 3 个心动周期,取其平均值。

1.4.2 生化检测 所有受试者分别于治疗前、治疗后检测血清 Scr、CysC 水平。于检测前一晚 8 时后禁食,次日清晨安静状态下空腹抽取肘静脉血 3 mL,在我院检验科贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪上测定血清 Scr、CysC 水平(Scr 参考值范围 46-92 μmol/L, CysC 参考值范围 0.51-1.09 mg/L)。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析,服从正态分布计量资料结果均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。非正态分布计量资料结果均以四分位数间距表示,采用非参数秩和检验。计数资料均以率或百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

结果显示,两组患者在年龄、性别、体重指数、吸烟、使用抗高血压或糖尿病药物及 NYHA 心功能分级等情况比较无显著性差异,具有可比性($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 General data comparison of two groups

	Control Group(N=30)	Study Group(N=30)
Age (years, mean±SD)	65.3±11.8	64.3±12.3 ^a
Gender(maleN(%))	19(63.3)	17(56.7) ^a
BMI (kg/m ² , mean±SD)	24.2±4.4	24.6±3.2 ^a
Smoking(N(%))	15(50)	13(43.3) ^a
Antihypertensive drugs (N(%))	13(43.3)	14(46.7) ^a
Antidiabetic drug use (N(%))	4(13.3)	5(16.7) ^a
NYHA II (N(%))	17(56.7)	16(53.3) ^a
NYHA III (N(%))	13(43.3)	14(46.7) ^a

Note: compared with the control group, ^a $P>0.05$.

2.2 心脏超声检测各项指标变化

心脏超声检测结果显示, 治疗前, 两组 LVEF、LVESD 和 LVEDD 均无显著性差异 ($P>0.05$); 治疗后, 两组 LVEF 较同组

治疗前显著升高, LVESD 和 LVEDD 较同组治疗前显著减低 ($P<0.05$); 治疗后两组之间无显著性差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 心脏超声检测两组治疗前后心功能的变化

Table 2 Cardiac ultrasound detection of changes in cardiac function before and after treatment in both groups

Groups		LVEF (%)	LVESD (mm)	LVEDD (mm)
Control Group	Before Treatment	34.73± 7.89	50.77± 8.31	59.87± 7.57
	After Treatment	38.87± 6.95 ^c	44.43± 8.26 ^c	54.77± 5.84 ^c
Study Group	Before Treatment	33.53± 9.12 ^a	49.47± 6.84 ^a	60.23± 8.30 ^a
	After Treatment	38.70± 7.29 ^{bd}	43.33± 9.10 ^{bd}	54.53± 6.20 ^{bd}

Note: compared with the control group before treatment, ^a $P>0.05$; compared with the control group after treatment, ^b $P>0.05$; compared with the same group before treatment, ^c $P<0.05$, ^d $P<0.05$.

2.3 两组血清 CysC、Scr 水平比较

表 3 结果显示, 治疗前, 两组 CysC、Scr 均无显著性差异 ($P>0.05$); 治疗后, 两组 CysC 较同组治疗前显著减低 ($P<0.05$),

Scr 较同组治疗前无显著差异 ($P>0.05$); 治疗后两组之间无显著性差异 ($P>0.05$)。

表 3 两组治疗前后 Scr、CysC 水平的比较

Table 3 Comparison of Scr and CysC levels before and after treatment in both groups

Groups		CysC (mg/L)	Scr (umol/L)
Control Group	Before Treatment	1.27± 0.52	91.19± 36.81
	After Treatment	1.00± 0.33 ^c	82.24± 30.38 ^c
Study Group	Before Treatment	1.32± 0.53 ^a	94.43± 38.73 ^a
	After Treatment	1.01± 0.26 ^{bd}	84.31± 32.25 ^{bf}

Note: compared with the control group before treatment, ^a $P>0.05$; compared with the control group after treatment, ^b $P>0.05$; compared with the same group before treatment, ^c $P<0.05$, ^d $P<0.05$, ^e $P>0.05$, ^f $P>0.05$.

3 讨论

慢性心力衰竭是持续存在的心力衰竭状态, 常因各种诱因急性加重而住院治疗。心力衰竭是各种心脏疾病的晚期阶段, 其再住院率和病死率居高不下, 仍是全球心血管疾病的最大挑战^[1]。心力衰竭可导致多脏器功能衰竭, ADHERE^[13]研究显示, 约 30% 左右的慢性心力衰竭患者合并有肾功能不全, 且病死率明显增高^[3]。有学者提出, 慢性肾功能不全作为心衰最常见并发症, 在一定程度上决定着慢性心衰患者的预后^[4]。由此, 有学者根据其病理生理的相互影响, 提出了心肾综合征^[15], 并对其进行相应研究。

许多研究已证实^[4], RAAS 作为一个重要的心血管调节系统, 在维持血压、水和电解质稳定、细胞增殖、心室重构等过程中起着重要作用, 因此, 阻断 RAAS 在心衰的发生和发展中的作用, 是防治心衰的关键。多种研究表明^[5,6], 心肾综合征是结合心、肾功能障碍的一系列病理生理改变, 以 RAAS 激活为中心环节, 相互影响形成恶性循环, 且现有研究显示, RAAS 抑制剂可减少尿蛋白和预防肾小球硬化的发展, 具有一定的肾脏保护功能^[6,17]。因此 RAAS 系统是心肾相互作用中重要的调控途径^[7], 对于慢性心衰合并肾功能不全的患者, 早期给予 RAAS 抑制剂等有效的干预措施, 可显著改善此类患者的预后^[18]。

RAAS 抑制剂 (包括 ACEI 和 ARB) 作为心衰治疗的 "金

三角" 成员之一, 已被广泛认可和应用^[10]。血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (Angiotensin receptor enkephalinase inhibitor, ARNI) 有 ARB 和脑啡肽酶抑制剂的作用, 后者可抑制脑啡肽酶对肽类的降解, 提高利钠肽水平, 从而达到扩张血管、排钠利尿、改善心肌重塑的作用^[20]。沙库巴曲缬沙坦是其代表药物^[19]。PARADIGM-HF 试验^[9]显示, 与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦使主要复合终点 (心血管死亡和心衰住院) 风险降低 20%。PARAMOUNT 研究^[20]显示, 在射血分数保留的心衰 (HFpEF) 患者中, 与缬沙坦相比, 沙库巴曲缬沙坦更大程度的降低了 NT-proBNP。那么沙库巴曲缬沙坦对慢性心衰患者肾功能有何影响, 与缬沙坦相比, 对慢性 HFpEF 患者肾功能的作用有何不同呢?

血肌酐作为检测肾功能的常用生物指标, 在临床中最为常用。但近年来, 学者们致力于研究反映慢性心衰合并早期肾功能损害的生化标志物, 希望能积极的进行干预, 以延缓肾功能的损伤, 从而改善预后。目前血清胱抑素 C (Serum cystatin C, CysC) 作为反映肾小球滤过率变化的理想指标也越来越受到人们的重视^[22]。有学者指出^[23], 肾脏功能早期受损, 血清 CysC 水平便开始升高, 其变化早于 Scr, 损伤越重, 血清 CysC 水平增加越明显, 因此, CysC 也被认为是早期肾功能受损的理想生化标志物。此外, 越来越多的研究发现 CysC 参与心血管疾病的病理过程^[24], 引起左室肥厚和心肌纤维化^[25]。因此通过检测

CysC,早期发现心功能及肾功能损伤在临床中有重要意义。

本实验研究显示,沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦均可有效改善慢性 HFrEF 患者 LVEF,降低 LVESD/LVEDD 以及 CysC 水平,短期内对 Scr 无显著影响;并且两组之间治疗后比较,上述指标均无显著性差异。由此说明,沙库巴曲缬沙坦有着和缬沙坦相似的作用效果,用于慢性心衰的治疗过程中,能够改善心脏功能,且在一定时间内对肾功能有保护作用。

本实验存在一定局限性,选取对象为 NYHA II 级和 III 级的慢性心衰患者,且无明显肾功能损害,研究时间较短。所以,相较于缬沙坦,长时间使用沙库巴曲缬沙坦是否能更有效地改善慢性 HFrEF 患者心肾功能或延缓肾功能损伤仍不明确,需大规模的临床研究。

参考文献(References)

- [1] Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(12): 1167
- [2] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875
- [3] Ahmed A, R C Campbell. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2008, 4(4): 387-399
- [4] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation, 2013, 128: 1810-1852
- [5] Martinez-Santos P,Vilacosta L. Cardiorenal syndrome: An un-solved clinical problem[J]. Int J Nephrol, 2011, 10(4061): 1
- [6] Liu P P. Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective[J]. Can J Cardiol, 2008, 24(Suppl B): 25B-29B
- [7] Kitamura K. Chronic heart failure: progress in diagnosis and treatment.Topics: III. Progress in prevention, control and treatment: 3. Evidence-based pharmacologic therapy for chronic heart failure[J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2012, 101(2): 305-306
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122
- [9] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in 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, 2014, 16(7): 817-825
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 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
- [11] Huni SA, Bak er, DW, et al. Report of ACC/AHA Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult[J]. Circulation, 2001, 104(36): 2996
- [12] Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure[J]. European journal of heart failure: journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2005, 3(3): 323-331
- [13] Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)[J]. Am Heart J, 2005, 149(2): 209-216
- [14] Brown JR, Uber PA, Mehra MR, et al. The progressive cardiorenal syndrome in heart failure: mechanisms and therapeutic insights [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2008, 10(4): 342-348
- [15] Chan E J, K C Dellsperger. Cardiorenal Syndrome: The Clinical Cardiologists' Perspective[J]. Cardiorenal Med, 2011, 1(1): 13-22
- [16] Frohlich H, Nelges C, Tager T, et al. Long-term changes of renal function in relation to ace inhibitor/angiotensin receptor blocker dosing in patients with heart failure and chronic kidney disease [J]. Am Heart J, 2016, 178: 28-36
- [17] Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group[J]. N Engl J Med, 1996, 334: 939-945
- [18] Iyngkaran P, Thomas M, Majoni W, et al. Comorbid Heart Failure and Renal Impairment: Epidemiology and Management[J]. Cardiorenal Med, 2012, 2(4): 281-297
- [19] 张薇琳, 周海英, 杨小明. 双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲 / 缬沙坦的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2017, (12): 851-854
- [20] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9851): 1387-1395
- [21] Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(9): 1193-1202
- [22] Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage [J]. World J Nephrol, 2015, 4(1): 57-73
- [23] Hakan S, Mustafa D, Sevet B, et al. Early detection of urinary NGAL and plasma CysC may prevent progression to overt acute renal failure[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144: p. w13949
- [24] Perez-Calvo J I, R J Morales, R F Ruiz. Cystatin C: a protein for heart failure[J]. Med Clin (Barc), 2011, 136(4): 158-162
- [25] 胡曦月, 甄怀蒙. 慢性肾脏病患者血清胱抑素 C 水平与心室重构的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, (01): 119-121