沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔对冠状动脉粥样硬化性心脏病伴慢性心力衰竭的心功能保护作用研究

张 霞[1]，李正章[2]，许 英[3]，李 慧[4*]

（1. 江苏省高邮市人民医院药剂科，江苏扬州 225600；2. 江苏省高邮市人民医院心血管内科，江苏扬州 225600；3. 中国人民解放军陆军第七十一集团军医院药剂科，江苏徐州 221004；4. 江苏省高邮市人民医院重症医学科，江苏扬州 225600）

摘要：目的 探究沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）伴慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）的疗效及心功能保护作用。**方法** 将180例CHD合并CHF患者随机分为两组，每组90例。对照组应用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂联合美托洛尔治疗，干预组应用沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗，疗程6个月。对比两组临床疗效及主要不良心血管事件，测量治疗前后心功能指标左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左心室舒张早期最大血流速度与舒张末期最大血流速度比（E/A）、左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）、左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）和左心室质量指数（left ventricular mass index，LVMI），检测血浆*N*-末端脑钠肽（*N*-terminal brain natriuretic peptide，NT-proBNP）、血清心肌肌钙蛋白Ⅰ（cardiac troponin Ⅰ，cTnⅠ）、肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme，CK-MB）、肌酐（serum creatinine，Scr）、胱抑素C（cystatin C，CysC）和血钾，评价明尼苏达心功能不全生活量表（Minnesota living with heart failure questionnaire，MLHFQ）评分、Lee氏心力衰竭评分与6 min步行试验（6 min walking test，6MWT）。**结果** 干预组总有效率高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，两组血压及心率无统计学差异（$P>0.05$），但干预组的LVEF、E/A均高于对照组，LVEDD、LVESD及LVMI均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，干预组的NT-proBNP、cTnⅠ、CK-MB和CysC水平均显著低于对照组（$P<0.05$），但两组Scr及血钾比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，干预组的6MWT显著高于对照组，而MLHFQ和Lee氏心力衰竭评分低于对照组（$P<0.05$）。随访结果显示，干预组的因心力衰竭再住院率低于对照组（$P<0.05$）。2年随访结果显示，干预组主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）发生率明显低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔能够改善CHD伴CHF患者的心、肾功能，抑制左心室重构，提高运动耐力，改善生活质量，降低MACE发生率。

关键词：冠状动脉粥样硬化性心脏病；慢性心力衰竭；沙库巴曲缬沙坦；心功能

中图分类号：R972+.1；R972+.4；R541.4；R541.6+1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）11-1462-08

DOI：10.13683/j.wph.2022.11.013

Protective effect of sacubitril valsartan combined with metoprolol on heart function in treatment of coronary atherosclerotic heart disease with chronic heart failure

ZHANG Xia[1], LI Zhengzhang[2], XU Ying[3], LI Hui[4*]

(*1. Department of Pharmacy, Gaoyou People's Hospital, Yangzhou 225600, Jiangsu Province, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Gaoyou People's Hospital, Yangzhou 225600, Jiangsu Province, China; 3. Department of Pharmacy, the 71st Group Army Hospital of the PLA, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China; 4. Department of Critical Medicine, Gaoyou People's Hospital, Yangzhou 225600, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the protective effect of sacubitril valsartan combined with metoprolol in treatment of coronary atheroselerotic heart disease (CHD) with chronic heart failure (CHF). ***Methods*** A total of 180 patients with CHD

收稿日期：2021-12-01；**修回日期：**2022-07-28

作者简介：张霞，副主任药师，研究方向：药学管理和临床药学。

通信作者：李慧，副主任护师，研究方向：危重患者护理。

基金项目：江苏省高邮市人民医院院级基金课题（GYRYKY202003）

and CHF were randomly divided into intervention group and control group, with 90 cases in each group. The control group were treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin Ⅱ receptor antagonist combined with metoprolol, the intervention group were treated with sacubitril valsartan combined with metoprolol for 6 months. Clinical efficacy and major adverse cardiovascular events were compared between two groups. The left ventricular ejection fraction (LVEF), maximum early filling speed/maximum filling speed in late diastole (E/A), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular mass index (LVMI) were measured before and after treatment. The plasma *N*-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), serum cardiac troponin Ⅰ (cTn Ⅰ), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), serum creatinine (Scr), cystatin C (CysC) and potassium were determined. The Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) score, Lee's heart failure score and 6 min walking test (6MWT) were measured. ***Results*** Total effective rate of intervention group was significantly higher than that of control group ($P<0.05$). After treatment, there was no significant difference in blood pressure and heart rate between two groups ($P>0.05$), but the LVEF and E/A of intervention group were higher than those of control group, and LVEDD, LVESD, and LVMI were significantly lower than those of control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of NT-proBNP, cTnⅠ, CK-MB and CysC in intervention group were significantly lower than those of control group ($P<0.05$), but there was no significant difference in Scr and potassium between two groups ($P>0.05$). After treatment, the 6MWT of intervention group was significantly higher than that of control group, while the MLHFQ and Lee's heart failure scores were significantly lower than those of control group ($P<0.05$). The follow-up results showed that the readmission rate for heart failure of intervention group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$). The 2-year follow-up results showed that incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) of intervention group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Sacubitril valsartan combined with metoprolol can improve the heart and kidney function of patients with CHD and CHF, inhibit left ventricular remodeling, improve exercise endurance and quality of life, and reduce the rate of MACE.

Key words: coronary heart disease; chronic heart failure; sacubitril valsartan; heart function

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）是多因素导致的心脏结构和（或）功能异常而诱发的一系列临床综合征，患者多具有心脏病病史，年轻CHF患者病因多以重症心肌炎和扩张型心肌病为主，老年CHF患者病因以冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）和退行性心脏瓣膜病较为多见[1]。目前认为，心肌重构是CHF发生的基本机制，而神经内分泌系统激活是引起心肌重构的关键因素，故肾素-血管紧张素系统抑制剂及交感神经系统拮抗剂等神经内分泌系统拮抗剂成为CHF治疗的关键药物[2]。沙库巴曲缬沙坦是全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor enkephalinase inhibitor，ARNI），是脑啡肽酶抑制剂与血管紧张素受体拮抗剂（angiotensin receptor antagonist，ARB）的盐复合物，被证实较血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor，ACEI）更有利于降低心血管相关死亡率及因心力衰竭（heart failure，HF）再住院率[3]。目前，沙库巴曲缬沙坦作为一种抗HF新一线药物被广泛应用于临床，但对CHD伴CHF患者心功能及预后的影响仍需更多临床数据支持，故本研究对CHD伴CHF患者采用沙库巴曲缬沙坦进行治疗，旨在为CHF的防治及沙库巴曲缬沙坦的推广应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

基于相关文献和临床实践，本研究参照统计学方法进行优效性试验的样本量计算。采用心功能分级改善总有效率（显效率加有效率）为主要评价指标，经查阅相关文献，基础治疗的CHD合并HF后

心功能分级改善的总有效率约为65%，估计沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联合用药方案的总有效率为95%，设检验水准α为0.025，把握度$1-\beta=0.9$，临界值为10%，则每组最小样本量为72例，考虑不超过20%的脱落率，所需样本量为90例。选取2018年12月至2020年6月期间符合入选标准的CHD合并CHF患者180例为研究对象。

纳入标准：①符合CHD的临床诊断标准[4]，经心电图、冠状动脉造影及血管内超声等检查明确诊断。②符合CHF的临床诊断标准[5]，且属于射血分数降低型HF(heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF)，即左心室射血分数(left ventricular ejection fraction，LVEF)＜40%。③纽约心脏病协会(New York Heart Association，NYHA)心功能分级为Ⅱ～Ⅳ级。④患者及家属知晓并签署知情同意书。

排除标准：①非心脏疾病导致的心功能不全者。②入组前3个月内有急性心肌梗死、脑梗死或脑出血等急性心脑血管疾病史者。③处于慢性心功能不全急性失代偿期者。④既往接受心血管手术或经皮冠状动脉介入术治疗史者。⑤合并严重肝、肺及肾功能障碍者。⑥难治性高血压者，接受3种及以上降压药物(含利尿剂)治疗后仍收缩压(systolic blood pressure，SBP)＞150 mmHg者。⑦合并恶性肿瘤、血液系统疾病等，预计生存期＜1年者，合并精神疾病和认知功能障碍者。⑧对本研究用药过敏或有禁忌证者。本次研究获得医院伦理委员会批准(201908)。

1.2 研究药物

酒石酸美托洛尔片(50 mg/片，1907212、2008088，阿斯利康制药有限公司)；沙库巴曲缬沙坦钠片(100 mg，SPC76、SDH655，北京诺华制药有限公司)。

1.3 分组及治疗方法

所有纳入的180例患者按照随机数字表法分为对照组及干预组，每组90例。所有患者均按照相关指南[5]推荐的HFrEF最佳药物治疗及剂量治疗方案，结合患者的病情及耐受程度调整，即在去除CHF诱发因素及调整生活方式[限制钠盐摄入(＜3 g/d)、低脂饮食、戒烟戒酒、肥胖者减重、明显消瘦者营养支持及规律运动锻炼或体力活动等]基础上，应用利尿剂、醛固酮受体拮抗剂(LVEF≤35%且症状持续者)及洋地黄类药物等治疗。

两组均使用β受体阻断剂美托洛尔口服治疗，一日2～3次，每次25～50 mg，根据病情调整剂量，最高剂量为一日2次，每次100 mg。在此基础上对照组应用ACEI药物卡托普利或依那普利口服，卡托普利初始剂量为一日3次，每次6.25 mg，最高剂量为一日3次，每次50 mg；依那普利初始剂量为一日2次，每次2.55 mg，最高剂量为一日2次，每次10 mg；如不耐受ACEI则改为ARB药物缬沙坦口服，初始剂量为一日1次，每次40 mg，目标剂量为一日2次，每次160 mg。干预组将常规治疗方案中的ACE和ARB替换为沙库巴曲缬沙坦口服治疗，初始剂量为一日2次，每次25～100 mg，并可根据病情变化及用药耐受程度等调整用药剂量，目标剂量为一日2次，每次200 mg。两组疗程均为6个月。

当患者SBP＜95 mmHg或出现症状性低血压，血钾＞5.5 mmol/L，肌酐升高＞50%，以及其他严重不良反应不能耐受者则立即予以停药。

1.4 主要观察指标

主要疗效指标为治疗有效率，根据临床症状及NYHA分级评价疗效。显效：NYHA改善≥2级；有效：NYHA分级改善1级；无效：NYHA分级无改善或加重。总有效率＝(显效例数＋有效例数)/总例数×100%。

1.5 次要疗效指标

1.5.1 血压及心率(heart rate，HR)

测量并记录两组治疗前及治疗6个月后SBP、舒张压(diastolic blood pressure，DBP)及HR。每次连续测定3次，取平均值。

1.5.2 实验室指标检测

治疗前及治疗 6 个月后，晨取空腹静脉血 5 ml，室温静置 1 h，低速离心 10 min，分离上清液，标本置于 -20 ℃冰箱中保存待测。采用电化学发光法检测血 *N*- 末端脑钠肽（*N*-terminal brain natriuretic peptide，NT-proBNP）水平，采用酶联免疫吸附法检测血清心肌肌钙蛋白Ⅰ（cardiac troponin Ⅰ，cTn Ⅰ）及肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme，CK-MB）水平，采用微粒子免疫分析法检测血清肌酐（serum creatinine，Scr）水平，采用免疫比浊法检测血清胱抑素 C（Cystatin C，CysC）水平，常规测量血钾水平。

1.5.3 超声心动图检查

治疗前及治疗 6 个月后，采用飞利浦 EPIQ7C 心脏彩色多普勒超声诊断系统检查并测量左心室舒张早期最大血流速度（E）、舒张末期最大血流速度（A）、左心室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）和左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD），计算 E/A 比值。采用改良 Simpson 双平面法计算 LVEF，LVEF =（舒张末期容积－收缩末期容积）/ 舒张末期容积 ×100%，并计算左心室质量指数（left ventricular mass index，LVMI），LVEF = 左心室质量（g）/ 体表面积（body surface area，BSA，m^2）= 0.0061× 身高（cm）+ 0.0126× 体质量（kg）— 0.0099。

1.5.4 各项临床评分

治疗前及治疗 6 个月后，休息 15 min 后进行 6 min 步行距离测试（6 min walking distance test，6MWT）[6]。采用明尼苏达心功能不全生活量表（Minnesota cardiac impairment living scale，MLHFQ）[7] 进行生活质量评价，包括体力限制、症状、情绪及社会 4 个维度，共 21 个问题，每个问题按 0 ～ 5 分 6 个等级评价，总分越高生活质量越差。采用 Lee 氏 HF 评分标准评价 CHF 严重程度，总分 6 ～ 24 分，得分越高表示病情越严重 [5]。

1.5.5 跟踪随访

随访 2 年，统计主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）发生情况，包括急性心肌梗死、因 HF 再住院、心源性死亡及全因死亡等。

1.6 统计学方法

用 SPSS23.0 进行统计学分析。计量数据（均符合正态分布）以（$\bar{x}\pm s$）描述，组间比较为成组 *t* 检验，组内前后比较为配对 *t* 检验。计数资料以例数（率）描述，比较为 χ^2 检验。以 MACE 发生率建立 Kaplan-Meier 生存曲线模型，采用对数秩检验。统计检验水准 $\alpha = 0.05$，双侧检验。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别比、年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、病程、NYHA 分级及合并症等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristic between the two groups

项目	干预组（n=90）	对照组（n=90）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）	49/41	50/40	0.022	0.880
年龄/岁	72.33±5.09	71.36±4.79	1.317	0.190
BMI/kg·m^{-2}	22.71±2.15	23.01±2.37	0.889	0.375
病程/年	5.82±1.16	5.74±1.03	0.489	0.625
NYHA分级/n（%）			0.099	0.952
Ⅱ	21（23.33）	22（24.44）		
Ⅲ	57（63.33）	55（61.11）		
Ⅳ	12（13.33）	13（14.44）		
合并症/n（%）				
高血压	55（61.11）	53（58.89）	0.093	0.761
糖尿病	23（25.56）	22（24.44）	0.030	0.863
心房颤动	17（18.89）	21（23.33）	0.534	0.465

2.2 两组临床疗效比较

干预组治疗总有效率为 91.11%，高于对照组的 76.67%，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组临床疗效比较［n(%)］

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups［n(%)］

组别	显效	有效	无效	总有效
干预组(n=90)	42(46.67)	40(44.44)	8(8.89)	82(91.11)
对照组(n=90)	31(34.44)	38(42.22)	21(23.33)	69(76.67)
χ^2值				6.947
P值				0.008

2.2 两组治疗前后血压及 HR 比较

治疗前，两组 HR、SBP 及 DBP 比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，两组 HR、SBP 及 DBP 均较治疗前降低，差异有统计学意义（P < 0.05），但两组间比较，差异无统计学意义（P > 0.05），见表 3。

表 3 两组治疗前后血压及 HR 比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of blood pressure and HR between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		干预组(n=90)	对照组(n=90)	t值	P值
HR/次·min^{-1}	治疗前	87.95±9.21	87.43±8.96	0.384	0.701
	治疗后	71.42±6.01	73.03±7.49	1.591	0.113
	差值	−16.53±11.58	−14.40±8.06	−	−
	t值	13.542	16.949	−	−
	P值	< 0.001	< 0.001	−	−
SBP/mmHg	治疗前	153.44±24.16	150.95±22.49	0.716	0.475
	治疗后	129.24±12.05	130.69±13.17	0.771	0.442
	差值	−24.20±15.05	−20.26±15.15	−	−
	t值	15.255	12.687	−	−
	P值	< 0.001	< 0.001	−	−
DBP/mmHg	治疗前	88.97±12.23	87.86±11.05	0.639	0.524
	治疗后	72.85±6.04	74.19±6.82	1.395	0.165
	差值	−16.12±10.95	−13.67±16.25	−	−
	t值	13.966	7.981	−	−
	P值	< 0.001	< 0.001	−	−

2.3 两组治疗前后超声心动图参数比较

治疗前，两组 LVEF、E/A、LVEDD、LVESD 及 LVMI 比较，差异均无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，两组 LVEF 及 E/A 均较治疗前升高，且干预组高于对照组，LVEDD、LVESD 及 LVMI 降低，且干预组均低于对照组，差异均有统计学意义（P < 0.05），见表 4。

表 4 两组治疗前后超声心动图参数比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of echocardiographic parameters between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		干预组(n=90)	对照组(n=90)	t值	P值
LVEF/%	治疗前	33.91±4.52	34.56±4.47	0.970	0.333
	治疗后	48.21±6.19	45.06±5.78	3.529	0.001
	差值	14.30±4.08	10.50±4.75	−	−
	t值	33.250	20.971	−	−
	P值	< 0.001	< 0.001	−	−
E/A	治疗前	0.79±0.23	0.81±0.24	0.571	0.569
	治疗后	1.09±0.29	0.97±0.27	2.873	0.005
	差值	0.30±0.04	0.16±0.53	−	−
	t值	71.151	2.864	−	−
	P值	< 0.001	0.005	−	−
LVEDD/mm	治疗前	60.78±4.45	60.12±4.19	1.024	0.307
	治疗后	48.39±3.01	52.61±3.96	8.049	< 0.001
	差值	−12.39±0.61	−7.51±4.71	−	−
	t值	192.692	15.127	−	−
	P值	< 0.001	< 0.001	−	−
LVESD/mm	治疗前	54.96±2.79	54.43±2.68	1.300	0.195
	治疗后	46.01±1.52	49.25±1.79	13.089	< 0.001
	差值	−8.95±4.14	−5.18±2.22	−	−
	t值	20.509	22.136	−	−
	P值	< 0.001	< 0.001	−	−
LVMI	治疗前	145.19±23.21	143.85±21.64	0.401	0.689
	治疗后	126.01±17.96	134.02±20.03	2.825	0.005
	差值	−19.18±22.91	−9.83±29.12	−	−
	t值	7.942	3.202	−	−
	P值	< 0.001	0.002	−	−

2.4 两组治疗前后心肾功能生化指标比较

治疗前，两组 NT-proBNP、cTn Ⅰ、CK-MB、Scr、CysC 及血钾水平比较，差异均无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，两组 NT-proBNP、cTn Ⅰ、CK-MB 及 CysC 水平均较治疗前降低，且干预组低于对照组，差异均有统计学意义（P < 0.05）；两组 Scr 及血钾水平与治疗前比较，差异无统计学意义（P > 0.05），见表 5。

表 5 两组治疗前后心肾功能生化指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of biochemical indexes of heart and renal function between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		干预组（n=90）	对照组（n=90）	t值	P值
NT-proBNP/μg·L^{-1}	治疗前	2 421.04±627.79	2 378.95±613.58	0.455	0.650
	治疗后	1 012.33±313.04	1 320.01±425.17	5.528	＜0.001
	差值	−1 408.71±149.87	−1 058.94±986.00	–	–
	t值	89.172	10.189	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
cTnⅠ/μg·L^{-1}	治疗前	0.57±0.19	0.55±0.17	0.744	0.458
	治疗后	0.31±0.06	0.42±0.09	9.648	＜0.001
	差值	−0.26±0.26	−0.13±0.12	–	–
	t值	9.487	10.277	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
CK-MB/U·L^{-1}	治疗前	16.78±4.21	16.36±5.03	0.607	0.545
	治疗后	12.19±3.43	13.62±3.61	2.724	0.007
	差值	−4.59±0.55	−2.74±5.07	–	–
	t值	79.172	5.127	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
SCr/μmol·L^{-1}	治疗前	91.05±26.74	89.47±24.85	0.411	0.682
	治疗后	88.06±24.17	88.72±22.13	0.191	0.849
	差值	−2.99±14.46	−0.75±36.56	–	–
	t值	1.962	0.195	–	–
	P值	0.053	0.846	–	–
CysC/mg·L^{-1}	治疗前	1.31±0.32	1.28±0.31	0.639	0.524
	治疗后	1.04±0.21	1.14±0.26	2.839	0.005
	差值	−0.27±0.34	−0.14±0.28	–	–
	t值	7.534	4.743	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
血钾/mmol·L^{-1}	治疗前	4.21±0.56	4.16±0.53	0.615	0.539
	治疗后	4.07±0.51	4.10±0.51	0.395	0.693
	差值	−0.14±0.71	−0.06±0.49	–	–
	t值	1.871	1.162	–	–
	P值	0.065	0.248	–	–

2.5 两组治疗前后 6MWT、Lee 氏评分和 MLHFQ 评分比较

治疗前，两组 6MWT、Lee 氏评分和 MLHFQ 评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 6MWT 均较治疗前明显升高，Lee 氏评分和 MLHFQ 评分均较治疗前明显降低，且干预组优于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 6。

表 6 两组治疗前后 6MWT、Lee 氏评分和 MLHFQ 评分比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of 6MWT, Lee's score and MLHFQ score between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		干预组（n=90）	对照组（n=90）	t值	P值
6MWT/m	治疗前	291.04±31.45	296.72±33.21	1.178	0.240
	治疗后	389.95±45.72	342.96±41.33	7.233	＜0.001
	差值	98.91±67.65	46.24±35.60	–	–
	t值	13.871	12.322	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
Lee氏评分/分	治疗前	14.12±2.78	13.88±2.64	0.594	0.553
	治疗后	8.05±1.19	9.96±1.28	10.368	＜0.001
	差值	−6.07±0.82	−3.92±1.08	–	–
	t值	70.226	34.434	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
MLHFQ/分	治疗前	71.43±6.79	70.01±6.45	1.438	0.152
	治疗后	30.03±3.19	37.82±4.15	14.119	＜0.001
	差值	−41.40±3.08	−32.19±2.99	–	–
	t值	127.518	102.134	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

2.6 两组不良反应比较

用药期间，两组均未发生血管性水肿，未因高钾血症等而停药患者，不良反应均在药物减量后缓解。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 7。

表 7 两组不良反应比较［n(%)］

Table 7 Comparison of adverse reactions between the two groups［n(%)］

组别	症状性低血压	肌痛	高钾血症	肾损伤	合计
干预组（n=90）	2	2	1	1	6(6.67)
对照组（n=90）	2	3	0	2	7(7.78)
χ^2值					0.083
P值					0.773

2.7 两组 MACE 发生情况比较

2 年随访期间，干预组共发生 12 例 MACE 事件，包括 2 例急性心肌梗死，9 例因 HF 再住院，1 例心源性死亡，未发生 MACE 事件为 78 例；对照组共发生 27 例 MACE 事件，包括 4 例急性心肌梗

死，18 例因 HF 再住院，5 例心源性死亡。未发生 MACE 事件为 63 例。干预组 MACE 未发生率高于对照组，即 MACE 发生率低于对照组。以随访资料建立 Kaplan-Meier 生存曲线，见图 1。两组 MACE 发生资料经 Log-rank 检验，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。

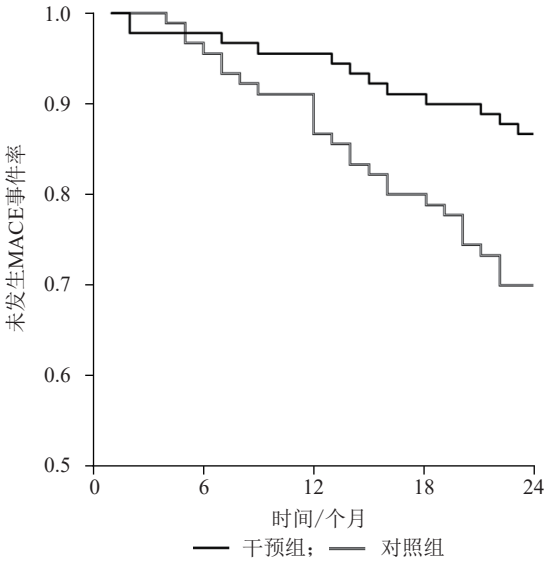


图 1 两组 MACE 事件发生资料

Figure 1 Data of MACE events in two groups

3 讨论

CHF 的治疗目标是改善临床症状及体征，提高生活质量，预防或逆转患者的心室重构，最大限度地降低再住院风险及死亡率 [8]。美托洛尔可通过抑制儿茶酚胺的释放而减缓 HR，提高心肌收缩力，有效抑制交感神经系统的兴奋性，拮抗血管紧张素系统，保护心功能 [9]。沙库巴曲缬沙坦不仅对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统具有抑制作用，对脑啡肽酶也有调节作用，对血管紧张素Ⅰ受体具有选择性阻断作用，对血管紧张素Ⅱ具有抑制作用，能促进血管扩张及尿钠排泄 [10-11]。国内指南 [5] 推荐对能够耐受 ACEI/ARB 的患者采用 ARNI 治疗，但在真实世界中的应用研究尚不足，且 ARNI 具有低血压等不良反应，CHF 尤其是 HFrEF 往往症状更重且常合并肾功能减退等，临床用药需格外谨慎。同时，老年 CHF 患者普遍存在并发症及临床预后差等特点 [12]，明确真实世界沙库巴曲缬沙坦治疗的安全性及有效性意义重大，但目前对沙库巴曲缬沙坦用于老年 CHD 致 CHF 的研究相对较少。

本研究结果显示，与对照组相比，干预组联用沙库巴曲缬沙坦可有效降低血浆 NT-proBNP 水平，且干预组的总有效率高于对照组，Lee 氏 HF 评分降幅较对照组更为明显。提示，沙库巴曲缬沙坦较常规 ACEI/ARB 能更好地保护或改善患者的心功能。两组治疗后血清心肌损伤标志物 cTn Ⅰ及 CK-MB 水平均降低，且干预组明显低于对照组，提示沙库巴曲缬沙坦可能更有利于减轻心肌损伤程度，说明沙库巴曲缬沙坦在稳定和控制病情方面更具优势。前期研究已发现，沙库巴曲缬沙坦可有效提高 CHF 患者的运动耐力及生活质量 [13]。本研究显示，接受沙库巴曲缬沙坦治疗后，干预组 6MWT 增幅远超对照组，且 MLHFQ 评分下降幅度亦较对照组更为显著，证实沙库巴曲缬沙坦在改善 CHF 患者心功能、运动耐力及生活质量方面更具优越性。Scr 和 CysC 是评价肾功能的敏感指标，尤其是 CysC 不受性别、种族等因素的影响，更适用于心血管疾病患者的肾功能评估 [14]。本研究中，两组治疗后 Scr 水平变化不明显，但 CysC 水平均明显下降，且干预组低于对照组，提示沙库巴曲缬沙坦可能更有利于肾功能保护，可能由于 CHF 患者机体循环血量减少及肾灌注不足，往往存在不同程度的肾损伤，且持续高血压可加重肾损伤程度，而沙库巴曲缬沙坦治疗后上述情况有所改善，故可发挥一定的肾保护作用。Haynes 等 [15] 及金子安等 [16] 研究也获得一致结论。两组总不良反应发生率无明显差异，考虑为本组所用沙库巴曲缬沙坦均为小剂量起始，逐步滴定的模式，用药安全性及耐受性良好。

心肌重构是 CHF 发生发展的主要机制 [17]，本研究结果显示，在经过相应治疗后，两组的 LVEF 和 E/A 值均显著提升，且与对照组相比，干预组改善

更具优势，进一步证实联用沙库巴曲缬沙坦的心功能改善作用更佳。同时，两组 LVEDD、LVESD 和 LVMI 均不同程度降低，而干预组降低尤甚，其机制可能与沙库巴曲缬沙坦增强扩血管、抗细胞增殖、利尿及降低心脏后负荷等有关，这对缓解 CHF 症状及抑制病情进展具有积极意义。de Diego 等[18]研究显示，对老年 HFrEF 患者采用沙库巴曲缬沙坦治疗可降低心律失常发生风险。本研究中，干预组随访期间急性心肌梗死、心源性死亡率等 MACE 事件总发生率明显低于对照组，与上述报道结论相符。提示即便是具有 CHD 基础疾病的老年 HFrEF 患者仍能够从沙库巴曲缬沙坦中获益，可明显降低 MACE 事件总发生率，包括近期因 HF 再住院率。

4 结论

相比于传统方案的 ACEI/ARB，沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗 CHD 伴 CHF，能够改善患者的心功能，抑制心肌重塑进程，改善运动耐力及生活质量，且可降低因 HF 再住院率，改善患者临床预后。但本研究样本量较小，样本来源有限且随访期较短，未来仍需多中心大样本量研究。

参考文献：

[1] 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.

[2] 杜晶. 慢性心力衰竭药物治疗新进展[J]. 微循环学杂志, 2018, 28(1): 67-70.

[3] 邵夏炎, 刘洪智, 杨贝贝, 等. 沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭患者中的用药策略[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(3): 248-252.

[4] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 等. 稳定性冠心病诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.

[5] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.

[6] Holland AE, Spruit MA, Troosters T, *et al*. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease[J]. Eur Respir J, 2014, 44(6): 1428-1446.

[7] 赵志强, 许世强, 王贤良, 等. 欧洲五维健康量表应用于慢性心力衰竭患者的科学性考评[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1715-1718.

[8] 李江, 刘文娴, 赵晗,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗老年人扩张型心肌病致慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国医药, 2019, 14(4): 485-488.

[9] 朱华, 史凯蕾, 宫玲, 等. 琥珀酸美托洛尔缓释片对老年慢性心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(3): 243-246.

[10] 张黎黎, 石娅妮. 沙库巴曲缬沙坦对老年慢性心力衰竭患者的疗效[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 680-683.

[11] 董小伟, 王红雷, 来利红, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2791-2794.

[12] 张妮, 王华, 方芳, 等. 80岁及以上老年人疾病谱及死亡原因分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(5): 565-569.

[13] Antol DD, Casebeer AW, Declue RW, *et al*. An early view of real-world patient response to sacubitril/valsartan: a retrospective study of patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. Adv Ther, 2018, 35(6): 785-795.

[14] 安英男, 唐敏, 赵丽君. 血清胱抑素C和*N*末端脑钠肽前体与慢性心力衰竭患者疾病严重程度及预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(5): 71-74.

[15] Haynes H, Zhu D, Judge PK, *et al*. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(4): 558-564.

[16] 金子安, 陈阳. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数下降的慢性心力衰竭合并肾功能不全的临床疗效研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2020, 28(5): 91-95.

[17] 石成虎, 柏忠美, 胡风涛. 慢性心衰患者血清Ang-2含量与神经体液指标、心肌重构指标的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8): 829-832.

[18] de Diego CD, González-Torres L, Núñez JM, *et al*. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition as compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(3): 395-402.

（编辑：王　佳）