●临床研究●

沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性心肌病患者的疗效及对内皮功能的调节机制

曾宪辉　麦瑞林　周衍国　黄敏旋　杨志强　谢锦智
（广东省东莞市企石医院内二科　东莞 523500）

摘要：目的：探讨沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性心肌病患者的疗效及对内皮功能的调节机制。方法：将 2019 年 6 月 ~2020 年 12 月就诊的 70 例缺血性心肌病患者随机分为两组，各 35 例。对照组给予常规治疗，观察组在常规治疗基础上给予沙库巴曲缬沙坦治疗。治疗 12 周后，比较两组总有效率、6 min 步行实验（6MWT）、肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能（FMD）、颈动脉内膜中层厚度（CIMT）、B 型尿钠肽（BNP）及血管内皮功能相关指标水平，同时对比不良反应发生情况。结果：观察组总有效率为 97.14%，高于对照组的 77.14%（$P<0.05$）；治疗后观察组 BNP、血管内皮素（ET-1）水平低于对照组，而 6MWT、一氧化氮（NO）水平则高于对照组（$P<0.05$）；治疗后观察组 FMD 明显高于对照组，而 CIMT 明显低于对照组（$P<0.05$）；不良反应方面，观察组总发生率为 5.71%，远低于对照组的 25.71%（$P<0.05$）。结论：沙库巴曲缬沙坦可提高缺血性心肌病患者的临床疗效，降低不良反应发生率，并可通过调节内皮功能改善疾病预后。

关键词：缺血性心肌病；沙库巴曲缬沙坦；临床疗效；内皮功能

Therapeutic Effect of Sacubitril/Valsartan on Patients with Ischemic Cardiomyopathy and Its Regulatory Mechanism on Endothelial Function

ZENG Xian-hui, MAI Rui-lin, ZHOU Yan-guo, HUANG Min-xuan, YANG Zhi-qiang, XIE Jin-zhi
(Second Department of Internal Medicine, Qishi Hospital, Guangdong, Dongguan, 523500)

Abstract: Objective: To investigate the therapeutic effect of sacubitril/valsartan on patients with ischemic cardiomyopathy and the regulation mechanism of endothelial function. Methods: 70 patients with ischemic cardiomyopathy who were treated from June 2019 to December 2020 were randomly divided into control group and observation groups, with 35 cases in each group. The control group were given the conventional treatment, the observation group was treated with sacubitril/valsartan on the basis of conventional treatment. After 12 weeks of treatment, the effective rate, 6 min walking test (6MWT), brachial artery blood flow mediated endothelium-dependent relaxation function (FMD), carotid intima-media thickness (CIMT) , B-type natriuretic peptide (BNP) and vascular endothelium function were compared, while comparing adverse reactions. Results: The total effective rate of the observation group was 97.14%, which was higher than 77.14% of the control group ($P<0.05$); after treatment, the BNP and vascular endothelin (ET-1) levels of the observation group were lower than those of the control group, while 6MWT and nitric oxide (NO) level were higher than those of the control group ($P<0.05$); FMD of the observation group was significantly higher than that of the control group, while CIMT was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$); the total incidence of adverse reactions in the observation group was 5.71%, which was much lower than 25.71% in the control group ($P<0.05$). Conclusion: Sacubitril/valsartan can improve the clinical efficacy of patients with ischemic cardiomyopathy, reduce the incidence of adverse reactions, and improve the prognosis of the disease by regulating endothelial function.

Key words: Ischemic cardiomyopathy; Sacubitril /valsartan; Therapeutic effect; Endothelial function

中图分类号：R541.4　　**文献标识码**：B　　doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.15.003

缺血性心肌病指冠状动脉粥样硬化导致冠状动脉狭窄或闭塞性病变，引起心肌长期缺血，导致心肌弥漫性纤维化，属于冠心病的一种特殊类型或晚期阶段，预后差，严重影响个人及社会经济负担，因此，对其进行有效防治具有重要临床意义[1]。然而，目前临床采用调脂、血管紧张素转换酶抑制剂等常规治疗措施，虽具有一定临床效果，但长期使用部分患者耐受性差，易出现咳嗽、低血压等不良反应，影响患者远期预后[2]。沙库巴曲缬沙坦可显著降低心力衰竭住院和心血管死亡的风险，有确切的临床治疗效果[3]。本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性心肌病患者的疗效及对内皮功能的调节机制。现报道如下：

1　资料与方法

1.1　一般资料　将我院 2019 年 6 月 ~2020 年 12 月收治的 70 例缺血性心肌病患者，随机分为对照组和观察组，各 35 例。对照组男 19 例，女 16 例；年龄 46~78 岁，平均（59.12± 3.56）岁；病程 3~19 个月，平均（13.36± 3.36）个月；心功能分级：26 例Ⅱ级，9 例Ⅲ级。观察组男 20 例，女 15 例；年龄 47~77 岁，平均（58.26± 3.25）岁；病程 3~18 个月，平均（13.25± 3.50）个月；心功能分级：24 例Ⅱ级，11 例Ⅲ级。两组资料对比无显著差异性（$P>0.05$），具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2　入组标准　纳入标准：（1）符合《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》[4] 中缺血性心肌病的诊断

标准；(2)患者及家属知情并自愿参加本研究，签署知情同意书。排除标准：(1)无法配合治疗者；(2)合并血液疾病、严重肝肾等脏器器质性病变者；(3)对沙库巴曲缬沙坦等药物过敏者；(4)非自然原因导致缺血性心肌病。

1.3 治疗方法 对照组采用目前常规措施进行治疗：结合患者实际情况采用阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛等抗血小板聚集药物治疗，酌情给予曲美他嗪、硝酸酯类等药物，如水钠潴留严重的患者则给予适量利尿剂治疗。观察组在上述常规治疗的基础上加用沙库巴曲缬沙坦钠片(国药准字 J20171054)口服，初始剂量为 50 mg/ 次，2 次 /d，根据患者对药物的耐受情况逐渐递增剂量，每 2~4 周增加一倍，直至 200 mg/ 次，2 次 /d。两组均连续治疗 12 周。

1.4 观察指标 比较两组的临床总有效率，治疗前后 B 型尿钠肽(BNP)、6 min 步行实验(6MWT)、肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(FMD)、颈动脉内膜中层厚度(CIMT)、血管内皮素(ET-1)及一氧化氮(NO)水平，同时对比两组不良反应发生情况。

1.5 评价方法 (1)临床疗效：显效，缺血性心肌病症状明显改善，心功能显著提高，心功能分级明显降低；有效，临床症状有所改善，心功能有所提高，心功能分级有所降低；无效，症状无改善甚至加重。总有效率 =(显效例数 + 有效例数)/ 总例数× 100%。(2)BNP、6MWT 水平：分别于治疗前后抽取静脉血 5 ml，离心取上清液，采用化学发光法检测 BNP 水平，治疗前后对患者进行 6MWT。(3)FMD、CIMT 水平：治疗前后采用彩超测定 FMD 与 CIMT。(4)血管内皮功能指标：治疗前后抽取静脉血 5 ml，采用 ELISA 法检测 ET-1 和 NO 水平。(5)不良反应发生情况：治疗期间记录如咳嗽、低血压及头晕等相关不良反应的发生率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件分析，临床疗效和不良反应情况用例数(n)或%表示，采用 χ^2 检验，FMD、CIMT、6MWT、BNP 及血管内皮功能指标用($\bar{x} \pm s$)表示，用 t 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 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	35	11(31.43)	16(45.71)	8(22.86)	27(77.14)
观察组	35	16(45.71)	18(51.43)	1(2.86)	34(97.14)
χ^2					6.248
P					0.012

2.2 两组患者 BNP、6MWT 水平比较 与治疗前相比，治疗后两组患者 BNP 水平下降，而 6MWT 水平均升高，而观察组均优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 BNP、6MWT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP (pg/ml)		6MWT (m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	301.20± 45.60	176.85± 31.76*	350.76± 41.20	437.62± 63.85*
观察组	35	298.76± 43.52	152.20± 26.12*	349.27± 43.15	520.76± 61.62*
t		0.100	2.350	0.077	2.748
P		0.920	0.022	0.939	0.008

注：与治疗前比较，*$P<0.05$。

2.3 两组患者 FMD、CIMT 水平比较 治疗后观察组患者肱动脉 FMD 水平明显高于对照组，而 CIMT 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 FMD、CIMT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FMD(%)		CIMT(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	9.13± 1.01	11.25± 1.53	1.58± 0.39	1.27± 0.41
观察组	35	9.07± 0.97	13.78± 1.26	1.55± 0.42	1.08± 0.32
t		0.253	13.77	0.310	2.62
P		0.801	<0.001	0.758	0.011

2.4 两组患者血管内皮功能指标比较 与治疗前相比，治疗后两组患者 NO 水平均升高，观察组高于对照组，而 ET-1 水平均降低，观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血管内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO(μmol/L)		ET-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	35	53.27± 6.08	62.52± 7.23*	88.60± 7.57	70.52± 6.25*
观察组	35	52.80± 5.75	71.60± 6.85*	89.15± 6.82	61.28± 5.70*
t		0.249	3.142	0.696	3.471
P		0.804	0.002	0.489	0.001

注：与治疗前比较，*$P<0.05$。

2.5 两组患者不良反应情况比较 观察组患者不良反应总发生率为 5.71%，低于对照组的 25.71%($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应情况比较[例(%)]

组别	n	咳嗽	低血压	头晕	总发生
对照组	35	3(8.57)	2(5.71)	4(11.43)	9(25.71)
观察组	35	1(2.86)	0(0.00)	1(2.86)	2(5.71)
χ^2					5.285
P					0.022

3 讨论

随着我国人口结构老龄化现象加剧，冠心病的发病率逐年升高，随着病程进展而引起心肌纤维化及心肌重构更明显，不可避免逐渐恶化为缺血性心肌病而出现顽固性心力衰竭，导致致残率、病死率增高。目前临床报道心力衰竭住院患者超过 50%是由缺血性心肌病引起，而心力衰竭患者的 5 年内存活率不足 50%，因此，对其进行及时有效防治具有紧迫性和重要性[5]。既往临床治疗以常(下转第 56 页)

残疾、植物状态改善方面差异不明显。

观察组术后并发症总发生率低于对照组（$P<0.05$），说明神经内镜结合显微镜治疗可改善并发症发生情况。分析原因，一方面内镜联合显微镜可弥补显微镜视野盲区，对血肿及周围神经血管有更清晰的掌握[12]，可最大程度清除血肿且不损伤脑组织；另一方面内镜操作时间较短，可减少手术暴露时间及麻醉时间，减少颅内感染及神经体液调节紊乱等并发症的发生[13]。综上所述，神经内镜结合显微镜治疗外伤性脑出血可提高治疗有效率，改善血肿清除率，节省住院费用并降低术后并发症发生率，有利于患者术后康复。

参考文献

[1]胡云权.外伤性脑出血用微创穿刺术治疗的临床效果探究[J].实用医技杂志,2017,24(7):771-772.
[2]李伯炜,陆华.探讨标准大骨瓣开颅减压术治疗外伤性脑出血的疗效和安全性[J].世界复合医学,2019,5(11):96-98.
[3](美)贾洛,(美)洛夫特斯.颅脑创伤和脑科危重症治疗学[M].上海:上海科学技术出版社,2018.1312-1320.
[4]荀雨龙.探究微创置管抽吸术对老年脑出血患者神经功能缺损评分(NIHSS)及炎症因子的影响[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(69):13523-13526.
[5]肖安兵,廖锐,梁忠,等.不同手术治疗自发性脑出血患者神经功能变化及预后评估[J].临床和实验医学杂志,2016,15(14):1404-1407.
[6]杨俊,侯自明,王刚,等.外伤性颅内出血患者开颅术后并发迟发性脑出血危险因素分析[J].临床军医杂志,2019,47(4):434-435.
[7]范学政,黄进能,朱寿鸿,等.神经内镜和显微手术治疗外伤性脑出血的疗效及卫生经济学比较[J].实用医学杂志,2019,32(18):3007-3010.
[8]古运涛.神经内镜微创手术与开颅血肿清除术治疗外伤性脑出血的临床分析[J].世界临床医学,2016,10(17):35,39.
[9]娄红民,王勇.高血压脑出血神经内镜微创手术与开颅血肿清除术的临床比较分析[J].系统医学,2017,2(13):68-69,72.
[10]邹文辉,黄垂学,王同钰,等.神经内镜下经额与经颞入路微创治疗基底节脑出血的疗效观察[J].广西医科大学学报,2019,36(8):1353-1356.
[11]陈向荣,杜菊梅,徐东泽,等.神经内镜结合显微镜治疗外伤性脑出血术中模型的建立及手术训练[J].中国微侵袭神经外科杂志,2017,22(11):527-528.
[12]张倩,袁涛.分析神经内镜微创术联合置管吸引术治疗脑出血的临床疗效[J].中国社区医师,2020,36(17):63,65.
[13]徐兴华,陈晓雷,刘磊,等.高血压脑出血神经内镜手术与传统开颅手术疗效比较[J].解放军医学院学报,2015,36(4):309-312.

（收稿日期：2021-03-25）

（上接第 7 页）规对症治疗为主，改善近期预后，虽具有一定的治疗效果，但患者生活质量改善和远期预后并不理想[6~8]。

沙库巴曲缬沙坦作为血管紧张素受体 - 脑啡肽酶的抑制剂，可显著控制心力衰竭患者病情而减少住院次数，降低患者远期死亡风险[9]。目前已经阐明沙库巴曲缬沙坦的作用机制是通过上调血循环中 NO 水平以及降低脑啡肽酶降解血管活性肽水平，舒张血管而发挥治疗作用[10~11]。此外，沙库巴曲缬沙坦可通过调节转化生长因子表达和 FMD，延缓缺血病灶心肌纤维化的病理进程[12]。本研究结果显示，观察组患者临床总有效率为 97.14%，明显高于对照组的 77.14%，说明沙库巴曲缬沙坦可明显提高缺血性心肌病患者的临床疗效；治疗后观察组 BNP 水平低于对照组，而 6MWT 水平高于对照组，表明沙库巴曲缬沙坦可明显改善缺血性心肌病患者的心脏功能。两组患者治疗前 FMD 和 NO 水平均下降而 CIMT 和 ET-1 水平升高，说明内皮功能调节障碍是参与缺血性心肌病的病理机制之一，治疗后观察组患者 FMD 和 NO 水平均明显高于对照组，而 CIMT 和 ET-1 水平明显低于对照组，提示沙库巴曲缬沙坦可通过提高 FMD 和 NO 水平以及降低 CIMT 和 ET-1 水平以调节内皮功能，发挥延缓缺血性心肌病进展的作用。此外，本研究结果显示，观察组不良反应总发生率 5.71%，远低于对照组 25.71%，表明沙库巴曲缬沙坦具有较高安全性。

综上所述，沙库巴曲缬沙坦治疗可提高缺血性心肌病患者的临床疗效，并具有较高安全性，同时可通过调节内皮功能而延缓缺血性心肌病进展，达到改善疾病预后的目的，值得临床上进一步的研究。

参考文献

[1]许迎春,缪春波,常方圆,等.沙库巴曲缬沙坦治疗老年缺血性心肌病的疗效及安全性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(17):2876-2879.
[2]刘丽萍.真实世界研究中抗血小板药物单药治疗对缺血性卒中患者的有效性和安全性[J].中华内科杂志,2019,58(4):324-328.
[3]Dp A,Papadopoulos BC,Doumas AM.Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and sacubitril/valsartan combination in patients with heart failure with reduced ejection fraction; does it deserve our attention?[J]. American Heart Journal,2021,236(2):104-105.
[4]中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J].临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.
[5]孙菊云,高方.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂和血管紧张素转化酶抑制剂在老年缺血性心肌病患者中的疗效及安全性[J].中国医师进修杂志,2020,(2):163-166.
[6]皮阳,魏宝柱,钱成,等.曲美他嗪治疗缺血性心肌病效果的荟萃分析[J].中国心血管杂志, 2016,21(6):478-484.
[7]吴利杰,马力.曲美他嗪治疗冠心病的疗效及对血管内皮功能运动耐量的影响[J].山西医药杂志,2019,48(24):66-68.
[8]郑善国,吴丹,侯淑艳.瑞舒伐他汀对冠心病患者炎性因子和血管内皮功能影响的疗效评价[J].健康大视野,2020,28(8):94.
[9]何君.沙库巴曲缬沙坦钠联合依那普利对慢性心力衰竭患者心功能及 BNP、ET、NO 水平的影响[J].现代医学与健康研究(电子版),2021,5(4):78-80.
[10]章体玲,张伟华,罗庆祎,等.沙库巴曲缬沙坦治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效[J].昆明医科大学学报, 2020,41(3):91-95.
[11]D Miric,D Bakovic,D Eterovic,et al.Left-Ventricular Function After 3 Months of Sacubitril-Valsartan in Acute Decompensated Heart Failure[J].Journal of Cardiovascular Translational Research,2021,14(2):290-298.
[12]张辉,周文平,刘刚琼,等.沙库巴曲缬沙坦与依那普利对缺血型心肌病患者血流介导的血管扩张功能及颈动脉内中膜厚度的影响[J].临床心血管病杂志,2018,34(5):457-459.

（收稿日期：2021-05-12）