

沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床效果研究

赵继国

天津市北辰区瑞景街社区卫生服务中心, 天津 300134

摘要 : 目的: 探讨沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床效果。方法: 收集2022年1月4日至2023年1月4日88例慢性心力衰竭患者, 随机分为新式组和传统组, 每组44例。传统组给予美托洛尔治疗, 起始剂量12.5mg, 每日2次口服, 根据耐受情况每2周剂量加倍, 最大剂量不超过200mg/d; 新式组在传统组基础上联合沙库巴曲缬沙坦治疗, 起始剂量50mg, 每日2次口服, 若耐受良好, 2-4周后剂量加倍, 最大剂量200mg, 每日2次。两组均治疗6个月, 每4周随访评估, 分析结果。结果: 干预后, 新式组在心功能指标(LVEF、LVEDD、LVESD)、血管内皮功能指标(NO、ET-1)、炎症指标(hs-CRP、TNF- α)改善情况均优于传统组, 且新式组总不良反应发生率低于传统组。单项不良反应中, 新式组低血压、高钾血症、干咳、头晕、心动过缓发生率与传统组相比, 部分差异无统计学意义, 但总不良反应发生率差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。结论: 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭, 在改善心功能、血管内皮功能、抑制炎症反应及安全性方面均优于单一使用美托洛尔治疗。

关键词 : 慢性心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 美托洛尔; 心功能; 血管内皮功能; 炎症指标; 不良反应

Study on the Clinical Effect of Sacubitril/Valsartan Combined with Metoprolol in the Treatment of Chronic Heart Failure

Zhao Jiguo

Community Health Service Center of Ruijing Street, Beichen District, Tianjin, Tianjin 300134

Abstract : Objective: To investigate the clinical effect of sacubitril/valsartan combined with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. Methods: 88 patients with chronic heart failure from January 4, 2022, to January 4, 2023, were collected and randomly divided into a novel group and a traditional group, with 44 patients in each group. The traditional group was treated with metoprolol, starting at a dose of 12.5mg twice daily orally, doubling the dose every 2 weeks based on tolerance, with a maximum dose not exceeding 200mg/day. The novel group was treated with sacubitril/valsartan in addition to the traditional group's treatment, starting at a dose of 50mg twice daily orally, doubling the dose after 2-4 weeks if well tolerated, with a maximum dose of 200mg twice daily. Both groups were treated for 6 months, with follow-up evaluations every 4 weeks for analysis. Results: After intervention, the novel group showed better improvement in cardiac function indicators (LVEF, LVEDD, LVESD), endothelial function indicators (NO, ET-1), and inflammatory markers (hs-CRP, TNF- α) compared to the traditional group. Additionally, the total incidence of adverse reactions was lower in the novel group. Although some individual adverse reactions such as hypotension, hyperkalemia, dry cough, dizziness, and bradycardia showed no statistically significant difference between the two groups, the overall incidence of adverse reactions was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: The combination of sacubitril/valsartan and metoprolol in the treatment of chronic heart failure is superior to metoprolol monotherapy in terms of improving cardiac function, endothelial function, suppressing inflammatory responses, and safety.

Keywords : chronic heart failure; sacubitril/valsartan; metoprolol; cardiac function; endothelial function; inflammatory markers; adverse reactions

慢性心衰(CHF)是一类严重危害人类生命和生存质量的重大疾病, 具有极高的致残率和致死率, 是一个全球性的重大公共健康问题。随着医学研究的发展, 心衰的治疗思路 and 手段也在不断地更新和完善^[1]。 β -受体阻断剂美托洛尔(美托洛尔)是临床常用的抗心衰药物, 其主要作用是通过抑制交感神经活动、减少氧消耗、减轻心脏重塑等途径, 对心衰有一定的防治作用。但单独应用美托洛尔有其局限性。肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)异常活化是心衰发病的重要环节, 沙库巴曲缬沙坦是一种新型血管紧张素受体脑啡肽

酶抑制剂 (ARNI)，其既可抑制 RAAS，又可促进利尿、扩血管和抗纤维化，为心衰的防治提供新思路和新方法。因此，本文将沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联合应用于心衰的治疗中，观察其对心衰的影响，现如下。

一、资料及方法

(一) 基线资料

本研究收集了 2022 年 1 月 4 日至 2023 年 1 月 4 日期间的 88 例慢性心力衰竭患者。将患者随机分为新式组和传统组，每组各 44 例。新式组中男性 24 例，女性 20 例；年龄在 45 - 75 岁之间，平均年龄为 (58.65±6.32) 岁；病程在 1 - 8 年，平均病程为 (3.85±1.23) 年。传统组中男性 23 例，女性 21 例；年龄在 43 - 73 岁之间，平均年龄为 (57.88±5.98) 岁；病程在 1.5 - 7 年，平均病程为 (3.78±1.15) 年。

纳入标准：符合慢性心力衰竭的诊断标准；纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 II - IV 级；年龄在 40 - 80 岁；患者及家属签署知情同意书。

排除标准：对沙库巴曲缬沙坦或美托洛尔过敏；合并严重肝肾功能不全；近期 (3 个月内) 有急性心肌梗死、严重心律失常；存在未控制的高血压；患有恶性肿瘤等严重消耗性疾病。

经比较，两组受试者基线资料差别不显著， $P > 0.05$ ，可比。

(二) 方法

传统组患者给予美托洛尔 (国药准字 H32025169，生产厂家：常州四药制药有限公司) 治疗，起始剂量为 12.5mg，每日 2 次口服，根据患者耐受情况，每 2 周剂量加倍，最大剂量不超过 200mg/d。新式组在传统组治疗的基础上联合沙库巴曲缬沙坦 (国药准字 H20249193；生产厂家：山东凤凰制药股份有限公司) 治疗，沙库巴曲缬沙坦起始剂量为 50mg，每日 2 次口服，若患者耐受良好，在 2 - 4 周后剂量加倍，最大剂量为 200mg，每日 2 次。两组患者均持续治疗 6 个月，治疗期间密切监测患者的生命体征、心功能指标以及不良反应发生情况，每 4 周进行一次随访评估，包括体格检查、心电图、心脏超声等检查项目，详细记录各项数据，以便后续对比分析不同治疗方法对慢性心力衰竭患者的临床效果。

(三) 观察指标

(1) 分析两组患者干预前后心功能指标以及血管内皮功能指标。心功能指标为左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期内径 (LVEDD) 和左心室收缩末期内径 (LVESD)；血管内皮指标为：一氧化氮 (NO)、内皮素 - 1 (ET-1)。

(2) 分析两组患者干预前后炎症指标对比情况。详细指标为：高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)

(3) 分析两组患者干预过程中不良反应发生率对比情况。详细为：低血压、高钾血症、干咳、头晕、心动过缓等。

(四) 统计学原理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；计数资料以率 (%) 表示，采用 χ^2

检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

(一) 两组患者干预前后心功能指标以及血管内皮功能指标详细参照表 1。

表 1. 两组患者干预前后心功能指标以及血管内皮功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	干预前	干预后	t	P
左心室射血分数 (%)	新式组 (n=44)	35.25 ± 3.12	48.56 ± 3.54	16.78	<0.01
	传统组 (n=44)	35.08 ± 3.05	42.15 ± 3.28	8.67	<0.01
左心室舒张末期内径 (mm)	新式组 (n=44)	58.65 ± 4.23	50.12 ± 3.87	-9.98	<0.01
	传统组 (n=44)	58.48 ± 4.15	54.36 ± 4.05	-4.45	<0.01
左心室收缩末期内径 (mm)	新式组 (n=44)	45.32 ± 3.78	38.56 ± 3.21	-9.12	<0.01
	传统组 (n=44)	45.15 ± 3.65	42.23 ± 3.45	-3.87	<0.01
一氧化氮 ($\mu\text{mol/L}$)	新式组 (n=44)	35.68 ± 4.56	48.56 ± 5.23	11.87	<0.01
	传统组 (n=44)	35.45 ± 4.45	40.23 ± 4.87	5.23	<0.01
内皮素 - 1 (pg/mL)	新式组 (n=44)	85.65 ± 6.32	65.32 ± 5.87	-14.56	<0.01
	传统组 (n=44)	85.48 ± 6.25	75.12 ± 6.15	-7.89	<0.01

(二) 两组患者干预前后炎症指标对比情况

详细见表 2。

表 2. 两组患者干预前后炎症指标对比情况

指标	组别	干预前	干预后	t	P
高敏 C 反应蛋白 (mg/L)	新式组 (n=44)	12.56 ± 2.35	5.68 ± 1.23	17.45	<0.01
	传统组 (n=44)	12.48 ± 2.28	8.56 ± 1.56	10.23	<0.01
肿瘤坏死因子 - α (pg/mL)	新式组 (n=44)	35.68 ± 4.23	20.12 ± 3.56	19.87	<0.01
	传统组 (n=44)	35.56 ± 4.15	26.34 ± 4.05	13.67	<0.01

(三) 两组患者干预过程中不良反应发生率对比情况

详细见表 3。

表 3. 两组患者干预过程中不良反应发生率对比情况

不良反应	新式组 (n=44)	传统组 (n=44)	χ^2	P
低血压	2(4.55%)	5(11.36%)	1.57	0.21
高钾血症	1(2.27%)	3(6.82%)	0.84	0.36
干咳	3(6.82%)	7(15.91%)	1.85	0.17

头晕	1(2.27%)	4(9.09%)	1.39	0.24
心动过缓	2(4.55%)	6(13.64%)	1.78	0.18
总不良反应发生率	9(20.45%)	25(56.82%)	11.23	<0.01

三、讨论

已有研究表明：肾素-血管紧张素-醛固酮（RAAS）活化后，Ang II表达增高，导致醛固酮增多，引起水钠潴留，加重心肌负担，并引起心肌细胞肥大和间质纤维化，导致心肌形态和结构发生变化。交感神经活动增加，去甲肾上腺素（NE）分泌增加，虽然在短时间内可以提高心肌的收缩能力，但是如果长期持续下去，则会引起心肌β受体的下降，引起心肌重构，最终导致心功能逐渐下降^[2-3]。

从流行病学的视角，根据权威数据，近数十年来，全世界慢性心衰患者数量持续增加，其中65岁以上人群的患病率显著增加。其主要原因是我国人口老龄化加剧，心血管病的早期诊疗手段提高，可延长病人的生存期，增加心衰的发病率^[4]。

在高危因素方面，长期高血压可引起外周血管阻力增加、后负荷增加、心肌代偿肥大，随着时间的推移，心肌细胞的能量代谢出现了紊乱，出现了收缩、舒张功能紊乱。冠心病是一种严重危害人类健康的疾病，其发病机制尚不明确。人体在高糖环境下，机体发生氧化应激，晚期糖基化终末产物积累等一系列代谢异常，对血管内皮造成损害，引起微血管和大血管病变，诱发糖尿病性心脏病，加重慢性心衰的发生^[5-6]。这两种危险因素在心衰的发病过程中起着重要作用。

沙库巴曲缬沙坦是一种新型的抗高血压药物，具有抗高血压、抗炎、抗心衰、抗心衰等作用，其机制可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统和Ang II的合成有关，但其机制尚不清楚。美托洛尔是一种具有抗炎、抗氧化、抗氧化和抗氧化等作用的药物，其主要机制是抑制心脏交感神经活动，减轻心肌细胞的氧消耗，减轻心肌损伤，减轻心脏重构^[7-8]。研究发现，新型心肌缺血再灌注治疗后，左室射血分数（LVEF）明显升高，提示心肌缺血再灌注后，心肌可更高效地供血，满足身体的代谢需要。舒张末内径、左室收缩末内径均显著降低，提示心功能改善，心肌肥大、重构等病理改变，逐渐恢复正常。

一氧化氮（NO）是一种重要的血管舒张因子，其表达可使平滑肌舒张，减少血管阻力，改善心肌的血液供应。ET-1（ET-1）是一种强大的血管收缩因子，其含量下降，可以有效地缓解血管

收缩，全面优化血管的舒缩功能，让心脏得到更多的血液供应，为心功能的恢复创造良好的外周循环的环境。沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔在心衰防治中具有明显优势^[9]。

高敏C-反应蛋白（hs-CRP）是一种急性相变蛋白，该项指标增高能敏感地反映机体的炎症状况。TNF-α（TNF-α）是一种由活化的单核/巨噬细胞产生的多效细胞因子，在慢性心衰过程中，其高表达的TNF-α不但会对心肌细胞造成直接的伤害，同时也会引起心肌细胞的凋亡和纤维化，加快心脏的结构和功能^[10]。

我们将两组病人的炎症指数进行比较，结果显示，新型药物组在沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔的作用下，其血清hs-CRP和TNF-α均明显降低，但其机制尚不清楚。沙库巴曲缬沙坦可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮（Ang II）系统，降低Ang II表达，减弱其介导的炎症反应，减轻炎症反应。美托洛尔可通过抑制交感神经的激动，抑制儿茶酚胺的分泌，减轻与炎症有关的氧化压力，减缓炎症介质的生成。两药联用可从多个方面发挥协同作用，在一定程度上缓解心肌炎症损伤。因此可提出假说：“通过调控炎症反应，减轻心肌损伤，减轻心肌损伤，减轻心衰的发生发展，改善心衰预后。”

在此项慢性心衰的研究中，沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔联合使用，与常规治疗相比，其总体副作用明显减少。本研究结果为联合用药的安全性提供了重要依据。就单一的副作用而言，尽管在低血压、高钾血症、干咳、头晕、心动过缓等方面，两组之间的部分差别没有显著性，但是从总体的趋势来看，联合疗法在安全性上具有显著的优势。沙库巴曲缬沙坦可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统发挥降压作用，且与美托洛尔合用无明显升高。美托洛尔的β-受体阻断效应与沙库巴曲缬沙坦协同作用时，虽然对心率及心传导有一定的影响，但并不会引起明显的心律失常等不良反应。

对于高血钾，虽然沙库巴曲缬沙坦可以调节醛固酮的分泌，但是美托洛尔也可以通过对肾脏的作用间接的作用于血钾，但是这两种药物并没有引起高血钾的明显升高。沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔是一种常见的副作用，其发生率也在患者可以接受的范围内，并且没有因为联用药物而有显著的升高。而联合治疗组也没有出现头晕等神经系统副作用。

总之，沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔具有较好的安全性，且两药联用无明显毒副作用，可作为一种安全、可靠的联用方法，可作为一种安全、可靠的组合用药方式，也可为患者提供更为合理的用药方案，值得进一步在临床内推广和应用。

参考文献

- [1]肖文超.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对患者心功能及治疗效果的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2024,8(01):1-3.
- [2]金乐梅.沙库巴曲缬沙坦联合琥珀酸美托洛尔治疗心力衰竭的临床效果观察[J].中国现代药物应用,2023,17(23):126-129.
- [3]余清贵,杨燕凤.美托洛尔联合沙库巴曲缬沙坦对慢性充血性心力衰竭的临床效果[J].西藏医药,2022,43(05):64-66.
- [4]玄先利.美托洛尔联合沙库巴曲缬沙坦治疗冠心病伴慢性心力衰竭的临床观察[J].临床研究,2022,30(09):77-80.
- [5]胡军生,黄瀚涛.沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2022,15(15):40-42.
- [6]仇冬霞.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分析[J].医学食疗与健康,2022,20(09):57-60.
- [7]杜岚菲,王鹏.沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的效果及对Lp-PLA2、GDF-15水平的影响[J].临床医学研究与实践,2021,6(23):74-76.
- [8]魏明月.沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔缓释片治疗慢性心力衰竭的临床疗效及其安全性[J].临床合理用药杂志,2021,14(18):49-51.
- [9]程小航.沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床效果分析[J].医学食疗与健康,2021,19(07):36-37.
- [10]钟伟,周舍典,李庆军,等.沙库巴曲缬沙坦联合琥珀酸美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床疗效[J].中国处方药,2020,18(07):13-15.