

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.10.013
文章编号: 1005-8982 (2022) 10-0070-05

糖尿病专题·论著

沙库巴曲缬沙坦对合并与不合并2型糖尿病射血分数降低心力衰竭患者心室重构及预后的影响*

周琴, 严炜

(南通市第二人民医院 心内科, 江苏 南通 226002)

摘要: **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦对合并与不合并2型糖尿病(T2DM)射血分数降低心力衰竭患者心室重构及预后的影响。**方法** 选取2018年2月—2020年2月南通市第二人民医院收治的心力衰竭患者101例作为研究对象, 其中57例不合并T2DM作为对照组, 44例合并T2DM作为研究组。两组患者均口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 持续治疗12个月后评价效果, 期间随访12个月。对比两组疗效、治疗前后心室重构及心肌损伤情况, 统计两组药物安全性及预后情况。**结果** 两组总有效率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组治疗前后左心室射血分数、左室舒张末期径、左心室收缩末期径的差值低于对照组($P < 0.05$)。研究组治疗前后氨基端脑肽前体、心肌肌钙蛋白I的差值低于对照组($P < 0.05$)。两组总不良反应发生率、总心脏不良事件发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 合并T2DM不影响沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭患者疗效、药物安全及近期预后; 但沙库巴曲缬沙坦治疗不合并T2DM射血分数降低心力衰竭患者, 对心室重构、心肌损伤改善效果更明显。

关键词: 心力衰竭; 2型糖尿病; 沙库巴曲缬沙坦; 心室重构; 预后
中图分类号: R541.6; R587.1 **文献标识码:** A

Effect of sacubitril and valsartan on ventricular remodeling and prognosis in patients with heart failure with reduced ejection fraction with or without T2DM*

Qin Zhou, Wei Yan

(Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu 226002, China)

Abstract: Objective To explore the effect of sacubitril and valsartan on ventricular remodeling and prognosis in patients with heart failure with reduced ejection fraction with or without type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The 101 patients with heart failure admitted to our hospital were divided into two groups according to the presence of T2DM, where 57 patients with heart failure without T2DM were enrolled as the control group and 44 patients with heart failure with T2DM were enrolled as the study group. Both groups of patients took the oral tablets of sacubitril and valsartan for 12 months, and the therapeutic efficacy was evaluated at the end of the treatment. The patients were followed up for another 12 months after the treatment. The therapeutic efficacy, and the ventricular remodeling and the myocardial injury before and after the treatment were compared between the two groups. Besides, the safety of the drug and the prognosis of the two groups of patients were recorded. **Results** There was no significant difference in the overall effective rate between the two groups ($P > 0.05$). The differences in left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular end-

收稿日期: 2021-11-01

* 基金项目: 江苏省重点研发计划面上项目(No.: BE2019692)

[通信作者] 严炜, Tel: 13815219812

systolic diameter (LVESD) before and after the treatment in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The differences in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) before and after the treatment in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions or cardiac adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The presence of T2DM does not affect the efficacy and safety of sacubitril and valsartan in the treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction, and the short-term prognosis is also comparable between patients with and without T2DM. However, sacubitril and valsartan exhibits more pronounced effects on improving the ventricular remodeling and the myocardial injury in those without T2DM.

Keywords: heart failure; type 2 diabetes mellitus; sacubitril and valsartan; ventricular remodeling; prognosis

心力衰竭是心肌损伤导致心功能变化的综合征, 是所有心血管疾病的终末期表现。心力衰竭、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是影响人类健康的公共卫生问题, 两者是各自的独立危险因素, 常合并发生^[1-2]。目前研究证实, 心力衰竭是 T2DM 患者的结局事件之一, 控制血糖可改善 T2DM 患者心力衰竭的发生、发展^[3]。沙库巴曲缬沙坦是近年来慢性心力衰竭治疗领域具有突破性的创新药物, 可同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 调节利钠肽系统, 扩张血管, 预防或逆转心血管重构, 促进尿钠排泄。沙库巴曲缬沙坦被证实为目前唯一一种标准治疗并显著改善心力衰竭患者预后的药物^[4]。T2DM 作为心力衰竭患者常见合并症, 是否影响射血分数降低心力衰竭患

者沙库巴曲缬沙坦治疗效果尚未见报道。鉴于此, 本研究开展前瞻性研究, 探讨沙库巴曲缬沙坦对合并与不合并 T2DM 射血分数降低心力衰竭患者心室重构及预后的影响, 为沙库巴曲缬沙坦治疗合并 T2DM 射血分数降低心力衰竭提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月—2020 年 2 月南通市第二人民医院收治的 101 例心力衰竭患者为研究对象, 其中 57 例不合并 T2DM 作为对照组, 44 例合并 T2DM 作为研究组。两组患者临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。本研究经医院伦理委员会审批通过, 所有患者自愿签署知情同意书。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	n	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	心率/(次/min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	57	31/26	58.91 ± 6.21	23.46 ± 2.18	86.81 ± 9.24	129.86 ± 11.49	74.14 ± 8.16
研究组	44	23/21	59.11 ± 7.03	23.62 ± 2.21	88.14 ± 9.52	131.02 ± 12.56	73.89 ± 8.07
t/χ ² 值		0.045	0.151	0.364	0.708	0.483	0.153
P值		0.833	0.880	0.717	0.481	0.630	0.878

组别	NYHA 分级 (II/III)/ 例	心力衰竭病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	药物史/例				
			硝酸盐	利尿剂	β受体阻滞剂	螺内酯	醛固酮受体拮抗剂
对照组	27/30	3.68 ± 0.45	22	43	38	42	26
研究组	20/24	3.71 ± 0.48	19	36	32	30	22
t/χ ² 值	0.037	0.323	0.216	0.593	0.429	0.367	0.192
P值	0.848	0.748	0.642	0.441	0.513	0.544	0.662

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①心力衰竭符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[5]诊断标准; ②T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[6]诊断标

准; ③纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级为 II、III 级; ④左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) ≤ 40%; ⑤年龄 > 18 岁; ⑥生命体征及病情稳定; ⑦肝、肾等重要脏器

功能健全。

1.2.2 排除标准 ①血钾 > 5.4 mmol/L; ②严重心肺疾病者; ③伴有脑血管疾病、恶性肿瘤、血栓栓塞史、免疫缺陷、血液系统疾病及严重感染者; ④伴有吸毒史、药物滥用史、心源性休克史者; ⑤妊娠及哺乳期女性; ⑥既往有药物滥用史、出血史者; ⑦伴有精神性疾病者; ⑧对本研究药物过敏者; ⑨急性心力衰竭者; ⑩伴有胃肠道疾病, 营养不良者; ⑪依从性差者, 未完成治疗疗程者。

1.3 方法

两组患者均行强心、利尿、补钠等常规治疗(不使用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂), 口服沙库巴曲缬沙坦钠片(国药准字 J20171054, 瑞士诺华公司, 规格 50 mg/片), 50 mg/次, 2 次/d, 持续治疗 2 周后检测肾功能、血钾等, 患者耐受则增至 100 mg/次, 2 次/d。研究组血糖轻度升高者仅给予健康教育、饮食控制及适量运动指导, 血糖明显升高者口服盐酸二甲双胍片(国药准字 H20023370, 中美上海施贵宝制药有限公司, 规格 500 mg/片), 500 mg/次, 2 次/d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 参照文献[7]方法持续治疗 12 个月后进行疗效评价, 分为显效、有效和无效, 总有效率=显效率+有效率。

1.4.2 心室重构指标测定 所有患者治疗前、治疗后(持续治疗 12 个月后)分别采用彩色多普勒超声仪(Acuson Sequoia 512 型, 德国 SIEMENS 公司)、心动图检查心室重构情况, 观察并记录 LVEF、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic volume, LVEDD)、左心室收缩末期内径(Left ventricular end-systolic diameter, LVESD)。

1.4.3 心肌损伤标志物测定 所有患者治疗前后抽取静脉血 3 mL, 采用酶联免疫吸附试验测定氨基端脑肽钠前体(amino-terminal-pro-brain peptide, NT-pro BNP), 免疫比浊法测定心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTn I)。

1.4.4 药物安全性 统计所有患者治疗期间药物不良反应发生情况, 包括血管性水肿、低血压、肾功能异常、高钾血症、头晕、咳嗽。

1.4.5 近期预后 自治疗首日起随访 12 个月, 统计两组患者心脏不良事件, 包括心源性死亡、因心

力衰竭加重入院及恶性心律失常情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=0.564, P=0.453$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后心室重构的变化

两组治疗前后 LVEF、LVEDD、LVESD 的差值比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组均低于对照组。见表 3。

表 2 两组临床疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	57	34(59.65)	20(35.09)	3(5.26)	54(94.74)
研究组	44	25(56.85)	15(34.09)	4(9.09)	40(90.91)

表 3 两组治疗前后心室重构的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm
对照组	57	5.58 ± 0.98	4.76 ± 0.69	3.14 ± 0.49
研究组	44	3.44 ± 0.62	3.69 ± 0.61	2.83 ± 0.42
<i>t</i> 值		12.654	8.122	3.352
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.001

2.3 两组心肌损伤指标的变化

两组治疗前后 NT-pro BNP、cTn I 的差值比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 研究组均低于对照组。见表 4。

2.4 两组药物不良反应情况

两组总不良反应发生率比较, 经 χ^2 检验, 差

表 4 两组治疗前后心肌损伤指标的差值比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-pro BNP	cTn I
对照组	57	1 074.60 ± 123.57	37.37 ± 6.02
研究组	44	1 024.29 ± 119.86	33.01 ± 5.74
<i>t</i> 值		2.055	3.682
<i>P</i> 值		0.042	0.000

异无统计学意义($\chi^2=0.018, P=0.893$)。见表 5。

表 5 两组患者药物不良反应发生情况比较 例(%)

组别	n	低血压	高钾血症	头晕	咳嗽	合计
对照组	57	3(5.26)	1(1.75)	0(0.00)	2(3.51)	6(10.53)
研究组	44	2(4.55)	1(2.27)	1(2.27)	1(2.27)	5(11.36)

2.5 两组近期预后比较

截止随访结束,研究组 1 例失访。两组总心脏不良事件发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.071, P=0.790$)。见表 6。

表 6 两组近期预后比较 例(%)

组别	n	心源性死亡	心力衰竭加重入院	恶性心律失常	合计
对照组	57	3(5.26)	10(17.54)	5(8.77)	18(31.58)
研究组	44	2(4.55)	9(20.45)	4(9.09)	15(34.09)

3 讨论

糖尿病、高血压、心肌炎及心肌梗死等心肌疾病、结缔组织病等心脏负荷过重疾病均可诱发心肌结构及功能改变,造成心室充盈、射血障碍,导致慢性心力衰竭。心室重构是心力衰竭发生的基础,心肌细胞损伤会增加心脏容量负荷,使心肌室壁张力升高,刺激细胞因子、信号肽的释放,激活 NT-pro BNP 等多种神经内分泌因子的合成、分泌,造成或加剧氧化应激反应,长时间激活神经分泌因子可促进心室重构发生,促进病情进展。目前临床治疗心力衰竭的目标在于延缓心力衰竭病情恶化、缓解呼吸困难等临床症状,以便提高患者生活质量,改善预后。西药是目前治疗心力衰竭的主要方法,2017 年我国沙库巴曲缬沙坦钠上市,《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[5]推荐该药为 I 类药物, B 级证据。《改善心肌代谢药物临床应用中国专家共识(2021)》^[8]推荐沙库巴曲缬沙坦用于心力衰竭一线治疗。VADUGANATHAN 等^[9]研究显示,在心力衰竭患者中应用沙库巴曲缬沙坦钠可降低心脏不良事件发生风险,也印证了沙库巴曲缬沙坦钠的疗效。在临床上多见合并 T2DM 的心力衰竭患者,合并 T2DM 是否影响心力衰竭患者沙库巴曲缬沙坦治疗效果尚未见报道,此外我国沙库巴曲缬沙坦钠上市较晚,缺乏沙库巴曲缬沙坦相关临床数据。

本研究表明,治疗后研究组和对照组的总有效率无差异;研究组 LVEF、LVEDD、LVESD、NT-pro BNP、cTn I 的差值低于对照组;提示合并 T2DM 不影响沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭患者疗效,但沙库巴曲缬沙坦治疗不合并 T2DM 射血分数降低心力衰竭患者,对其心室重构、心肌损伤改善效果更明显。两组总不良反应发生率、总心脏不良事件发生率无差异,说明合并 T2DM 不影响沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭患者的药物安全及近期预后。沙库巴曲缬沙坦钠片是一种新型抗心力衰竭药物,该药物由缬沙坦、沙库巴曲按 1:1 制成,具有脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素 II 受体双效抑制剂作用,可通过 2 种途径增加体内内源性钠尿肽含量,发挥舒张血管、逆转心血管重构的作用。沙库巴曲缬沙坦钠片通过降低 NT-pro BNP、cTn I 水平,取得改善心力衰竭合并低钠血症患者心功能的效果,有利于改善患者预后。细胞炎症因子是跨模型 ST2 的功能适配体,当机体组织损伤后,会释放大量炎症细胞,造成炎症级联扩增反应,与 ST2 复合体参与心肌细胞、心肌成纤维细胞负荷过度导致的应激反应。沙库巴曲缬沙坦钠片可通过减轻机体炎症反应和应激反应,阻碍心室重塑,改善心功能,进而改善预后^[10]。

综上所述,合并 T2DM 不影响沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭患者疗效、药物安全及近期预后;但沙库巴曲缬沙坦治疗不合并 T2DM 射血分数降低心力衰竭患者,对心室重构、心肌损伤改善效果更明显。后续仍需多中心、大样本研究进一步验证本研究结论。

参 考 文 献 :

- [1] BHATT D L, SZAREK M, STEG P G, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure[J]. N Engl J Med, 2021, 384(2): 117-128.
- [2] ABRAHAM W T, LINDENFELD J, PONIKOWSKI P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes[J]. Eur Heart J, 2021, 42(6): 700-710.
- [3] INZUCCHI S E, DOCHERTY K F, KØBER L, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an exploratory analysis from DAPA-HF[J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 586-594.
- [4] 孙莹,顾永丽,孙增先. 252 例心力衰竭住院患者沙库巴曲缬沙坦的用药分析[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2801-2805.

- [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(中英文), 2018, 2(4): 196-225.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] BORLAUG B A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9): 559-573.
- [8] 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 改善心肌代谢药物临床应用中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(9): 1081-1092.
- [9] VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, DESAI A S, et al. Prior heart failure hospitalization, clinical outcomes, and response to sacubitril/valsartan compared with valsartan in HFpEF[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(3): 245-254.
- [10] 张相杰, 黄文平, 许有凡. 沙库巴曲缬沙坦和盐酸贝那普利片对心力衰竭患者心室重塑、炎症因子的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5): 795-799.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 周琴, 严炜. 沙库巴曲缬沙坦对合并与不合并 2 型糖尿病射血分数降低心力衰竭患者心室重构及预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 70-74.

Cite this article as: ZHOU Q, YAN W. Effect of sacubitril and valsartan on ventricular remodeling and prognosis in patients with heart failure with reduced ejection fraction with or without T2DM[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(10): 70-74.