

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.10.014

诺欣妥对射血分数降低的心力衰竭患者血管内皮损伤及生活质量的影响*

陆 益 胡 伟[△] 尹桂芝 苏艳玲 宗小娟 董 健

(复旦大学附属闵行医院心内科 上海 201100)

摘要 目的:探讨诺欣妥对射血分数降低的心力衰竭(heart failure patients with reduced ejection fraction, HFrEF)患者血管内皮损伤及生活质量的影响。**方法:**将复旦大学附属闵行医院心内科 2017 年 9 月~2018 年 6 月收治的 170 例 HFrEF 患者随机分为两组, 每组各 85 例。对照组均给予心衰(heart failure, HF)标准化治疗, 研究组在此基础上给予诺欣妥治疗, 起始剂量 50 mg/次, 2 次/d, 每隔 2-4 周增加 1 倍剂量, 逐步调整至 200 mg/次并作为维持剂量, 2 次/d。所有患者均连续治疗 10 周。比较两组患者治疗前后血管内皮功能指标、生活质量评分的变化, 住院及随访期间的预后转归。**结果:**治疗后, 两组血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)水平均较治疗前明显升高, 血清内皮素-1(endothelin 1, ET-1)水平较治疗前明显下降, 且研究组上述指标水平明显优于对照组($P<0.05$)。两组治疗后躯体、情绪、其他领域及总分均较治疗前明显降低, 且研究组除其他领域评分外其余维度评分及总分均明显低于对照组($P<0.05$)。与对照组比较, 研究组住院期间全因死亡率、30 d 内 HF 再住院率及随访期间不良心血管事件(adverse cardiovascular events, MACEs)发生率均显著降低($P<0.05$)。**结论:**诺欣妥治疗可使 HFrEF 患者明显获益, 在改善血管内皮损伤、生活质量及近期预后方面效果显著优于心衰标准化治疗。

关键词:心力衰竭;射血分数降低;诺欣妥;血管内皮损伤;生活质量

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)10-1864-04

Effects of Entresto on the Vascular Endothelial Injury and Quality of Life in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction*

LU Yi, HU Wei[△], YIN Gui-zhi, SU Yan-ling, ZONG Xiao-juan, DONG Jian

(Department of Cardiology, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai, 201100, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of Entresto on the vascular endothelial injury and quality of life in heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods:** 170 patients with refractory heart failure admitted in the department of Cardiology, Minhang Hospital, Fudan University from September 2017 to June 2018 were divided into two groups. The control group ($n=85$) was given standard treatment of heart failure (HF), and the research group ($n=85$) was given Entresto on this basis of control group, with a starting dose of 50 mg/ time and 2 times /d, doubling every 2-4 weeks until the dose reached the maintenance dose of 200 mg/ time and 2 times/d. All the patients were treated for 10 weeks. The changes of vascular endothelial function and quality of life before and after treatment, the outcome of hospitalization and follow-up were compared between two groups. **Results:** After treatment, the levels of serum nitric oxide (NO) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the two groups were significantly increased compared with those before treatment, the levels of serum endothelin 1 (ET-1) were significantly decreased, and the above indicators in the research group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of body, emotion, other fields and the total scores of both groups were significantly reduced compared with before treatment, and the scores of other dimensions and the total scores of the research group were significantly lower than those of the control group except for the scores of other fields ($P<0.05$). Compared with the control group, the all-cause mortality during hospitalization, HF rehospitalization within 30 d and incidence of adverse cardiovascular events(MACEs) during follow-up were significantly reduced in the research group ($P<0.05$). **Conclusions:** Entresto had better effect than the standard treatment for the HFrEF patients, on the improvement of vascular endothelial injury, quality of life and short-term prognosis.

Key words: Heart failure; Reduced ejection fraction; Entresto; Vascular endothelial injury; Quality of life

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

Article ID: 1673-6273(2020)10-1864-04

前言

心力衰竭(heart failure, HF)是多数心血管疾病的终末阶段,预后差、死亡率高,已成为影响患者生活质量和生命健康的

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会重点项目(201640029)

作者简介:陆益(1975-),男,本科,主治医师,研究方向:心脏介入、心力衰竭救治, E-mail: luyingjiang@126.com

[△] 通讯作者:胡伟(1972-),男,博士,主任医师,研究方向:心脏病介入诊疗, E-mail: 18918169120@163.com

(收稿日期:2019-09-28 接受日期:2019-10-23)

棘手病症。临床上,将左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40% 的 HF 称为射血分数降低的心力衰竭(heart failure patients with reduced ejection fraction, HFrEF),约占 HF 的 40%~70%,其 5 年死亡率不足 50%^[1]。HFrEF 常用的治疗方法包括强心、利尿、抗凝剂扩血管等,但效果不尽如人意,近年来研究倾向于神经内分泌调控治疗策略^[2-4]。

沙库巴曲缬沙坦(商品名:诺欣妥)是一种新型血管紧张素受体-脑啡肽酶双重阻断剂(ARNI),美国心脏病学会和心脏学会(the American college of cardiology/the American college of cardiology, ACC/AHA)已将其作为 II~III 级射血分数下降的 HF 患者的 I 类推荐药物,该药于 2017 年国内获准上市,仍处于早期临床应用阶段,对 HFrEF 的临床疗效尚未完全明确^[5-8]。因此,本研究选择了 170 例 HFrEF 患者,给予诺欣妥联合标准化治疗,探讨其对患者血管内皮损伤及生活质量的影响,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 9 月~2018 年 6 月在复旦大学附属闵行医院心内科住院治疗的 170 例 HFrEF 患者。纳入标准:①符合中华医学会心血管病学分会制定的《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[9]的诊断标准, LVEF < 40%;②年龄 ≤ 75 岁,纽约心功能分级(New York Heart Association, NYHA) II~IV 级。排除标准:①血流动力学不稳定;②严重瓣膜疾病、心肌病、心源性休克;③未控制的严重感染;④诺欣妥过敏或禁忌;⑤严重肝肾功能障碍者。其中,男性 91 例,女性 79 例;年龄 41~78(61.4 ± 5.8)岁;HF 病程 2.5~10.4(5.7 ± 1.4)年;NYHA 分级:II 级 24 例,III 级 101 例,IV 级 45 例。按照随机数字表法,将 170 例患者随机分为研究组和对照组,各 85 例。两组患者年龄、性别构成比、HF 病程及 NYHA 分级等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有 HFrEF 患者入院后均给予 HF 标准化治疗,包括 ACEI/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、醛固酮受体拮抗剂及 β 受体阻滞剂等"金三角"药物。治疗期间低盐饮食、注意休息。研究组在此基础上联合口服诺

欣妥(生产商:北京诺华制药有限公司,批准文号:H20170344, 50 mg/片),起始剂量 50 mg/次,每天 2 次,根据患者病情及耐受程度每隔 2~4 周增加 1 倍,逐步调整至 200 mg/次并作为维持剂量,每天 2 次。所有患者均连续治疗 10 周。

1.3 观察指标

1.3.1 血管内皮损伤 所有 HFrEF 患者于入院次日抽取清晨空腹肘部静脉血 5 mL, 3 000 r/min 高速离心 10 min, 去除上层清液,留取血浆置于抗凝管保存备检。采用硝酸盐还原酶法测定一氧化氮(nitric oxide, NO),采用放射免疫法测定内皮素-1(endothelin 1, ET-1)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)。所用试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供,所有步骤均按说明书操作。治疗结束后再检测一次。

1.3.2 生活质量评估 采用明尼苏达心力衰竭生活质量问卷(Minnesota heart failure quality of life questionnaire, MLHFQ)中文版^[10]评估 HFrEF 患者的生活质量,治疗前后各 1 次。问卷共 21 个条目,包括躯体领域(8 个条目)、情绪领域(5 个条目)以及经济社会等其他领域(8 个条目)。采用 0~5 六级 Likert 评分,由"无"至"很重",分值范围 0~105 分,评分越高,提示生活质量越差。

1.3.3 预后转归 记录患者住院期间全因死亡、30 d 内 HF 再住院情况,治疗结束出院后随访 6 个月,随访记录患者随访期间的不良心脏事件(adverse cardiovascular events, MACEs)的发生情况,包括室性心律失常、HF 再住院、心源性死亡等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 版统计软件包。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本或配对样本 t 检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后内皮功能指标变化的比较

治疗前,两组内皮功能损伤相关指标如血浆 NO、CGRP 和 ET-1 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组血浆 NO、CGRP 水平均较治疗前明显升高,血浆 ET-1 水平较治疗前明显下降,且研究组上述指标水平明显优于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后内皮功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the endothelial function indexes between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Endothelial function indexes	Research group(n=85)		Control group(n=85)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NO(μ mol/L)	34.59 ± 6.57	72.81 ± 5.46 [°]	35.06 ± 6.81	61.24 ± 5.39
ET-1(ng/L)	83.06 ± 7.63	64.91 ± 6.68 [°]	84.13 ± 8.09	71.24 ± 7.43
CGRP(mg/L)	21.39 ± 6.16	51.73 ± 10.27 [°]	20.78 ± 5.19	34.36 ± 8.21

注:与本组治疗前比较[°] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较[°] $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the group before treatment, [°] $P < 0.05$; Compared with the control group after treatment, [°] $P < 0.05$.

2.2 两组治疗前后生活质量变化的比较

治疗前,两组 MLHFQ 量表各维度及总分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组躯体、情绪、其他领域及总分均

较治疗前明显降低,且研究组除其他领域评分外其余维度评分及总分均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 MLHFQ 评分变化的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the MLHFQ scores between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Dimension	Research group(n=85)		Control group(n=85)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Body	28.03± 7.32	13.04± 4.20 [°]	29.11± 6.36	18.84± 5.39 [°]
Emotion	17.04± 3.74	7.28± 2.18 [°]	16.39± 4.57	10.21± 3.14 [°]
Others	24.16± 3.75	9.55± 4.18 [°]	25.55± 6.18	11.27± 5.39 [°]
Total scores	68.82± 8.22	30.96± 5.60 [°]	69.56± 7.60	40.53± 7.46 [°]

注:与本组治疗前比较[°] $P < 0.05$;与对照组治疗后比较[°] $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the group before treatment, [°] $P < 0.05$; Compared with the control group after treatment, [°] $P < 0.05$.

2.3 两组近期预后的比较

再住院率及随访期间 MACEs 发生率均显著降低 ($P < 0.05$), 见

与对照组比较, 研究组住院期间全因死亡率、30 d 内 HF 表 3。

表 3 两组近期预后比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the short-term prognosis between the two groups [n(%)]

Groups	N	All-cause mortality during hospitalization	HF rehospitalization within 30 d	MACEs during follow-up
Research group	85	4(4.7)	3(3.5)	11(12.9)
Control group	85	15(17.6)	10(20.0)	29(34.1)
χ^2		7.17	4.08	10.59
P		0.007	0.043	0.001

3 讨论

近年来, HFrEF 的治疗目标不再局限于改善症状、提高生活质量, 更关键的是抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin - angiotensin - aldosterone system, RAAS)及神经内分泌系统, 进而逆转或延缓心室重构^[11-13]。诺欣妥是近 20 多年全球 HF 治疗领域的突破性药物, 可阻断 RAAS 的 Ang II 受体和抑制脑啡肽酶的双重作用靶点。临床研究证实诺欣妥可显著改善心肌损伤、心室壁张力、心衰严重程度以及 NT-proBNP 和 hs-TnT 等反映病情进展的生物标志物水平, 且与 ACEI/ARB 等其他抗治疗心衰的药物联合使用具有较好的安全性和耐受性^[14-16]。Solomon 等^[17]研究表明欣诺妥可明显改善射血分数保留的心衰患者(HFpEF)的生活质量和预后, 但能否使 HFrEF 患者明显获益仍有待研究证实。

本研究采用 MLHFQ 通过躯体、情绪方面评估 HFrEF 患者的生活质量改善, 研究组患者 MLHFQ 评分尤其是躯体、情绪领域评分较对照组明显降低, 说明与传统的 RAAS 拮抗剂相比, 诺欣妥治疗后患者的临床症状和心理负担减轻, 生活质量明显改善, 这可能与我们先期发表的相关研究中发现的治疗后患者心室重构、心功能增强有关^[18-20]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》指出对于 NYHA 心功能 II~III 级、有症状的 HFrEF 患者, 若能够耐受 ACEI/ARB, 推荐以 ARNI 替代 ACEI/ARB, 能够进一步降低 HF 的发病率与病死率^[21]。有研究预测若国内对符合条件的 HFrEF 患者推广 ARNI, 每年预计可预防或缓解约 25 万患者死亡^[22]。

血管内皮损伤与功能障碍在 HF 的发生、发展中发挥重要

作用, 也是 HFrEF 难以纠正的重点与难点, 血管内皮作为机体最大内分泌腺, 正常内皮功能能够稳定血管; 反之, 内皮功能损伤可产生血栓、动脉粥样硬化斑块甚至 MACEs 等一系列心血管事件^[23,24]。有研究显示 HF 患者多个组织器官普遍存在氧化应激及儿茶酚胺分泌增多等病理性改变, 诱发脂质过氧化, 从而导致血管内皮结构或功能损伤, 进一步加速 HF 的病情发展, 形成恶性循环^[25]。因此, 及时改善并准确评估血管内皮功能是 HF 治疗的重要环节。本研究结果显示两组治疗后血浆 NO、CGRP 水平均明显升高, ET-1 水平则明显降低, 且研究组治疗后明显优于对照组, 说明诺欣妥能有效缓解 HFrEF 患者的血管内皮损伤, 与范照亮等^[26]研究结果相符, 可能与改善神经内分泌系统有关, 但具体机制仍需进一步研究。

在安全性方面, PARADIGM-HF 研究证实与依那普利相比, 诺欣妥治疗 NYHA 心功能 II~IV 级 HFrEF 患者, 可降低全死因死亡风险 16%, 心脏猝死风险 20%, 30d 内心衰再住院风险 38%^[27,28]。本研究也获得相似结论, 研究组住院期间全因死亡率、30 d 内 HF 再住院率及随访期间 MACEs 发生率均较对照组显著降低。2019 年欧洲心脏病学会 (European society of cardiology, ESC)/ 心力衰竭协会 (heart failure association, HFA) 专家共识报告提出对于新发 HF 或失代偿性心衰(ADHF)的住院患者, ARNI 推荐作为一线治疗用药, 可首选使用诺欣妥, 而非 ACEI 或 ARB, 即无需 "先滴定 ACEI, 再转换成欣诺妥", 有助于简化治疗流程, 并降低近期发生 MACEs 的发生风险^[29]。Mullens 等^[30]研究认为新诊断 HFrEF 患者起始使用欣诺妥, 治疗第 10 周后, 较既往有 HF 病史患者, HFrEF 患者达到并维持目标剂量的可能性更大, 且安全性与耐受性良好。

综上所述,诺欣妥治疗可使 HFrEF 患者明显获益,在改善血管内皮损伤、生活质量及近期预后方面疗效显著。但本研究样本量有限,且随访时间尚短,研究结论尚需更大规模的临床研究进一步论证。

参考文献(References)

- [1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603
- [2] Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, et al. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study [J]. *Bmc Cardiovascular Disorders*, 2016, 16(1): 232-237
- [3] 崔英迪,石雷雷,陈家亮. 心率减慢对慢性心力衰竭患者心源性死亡的预测价值[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(19): 3648-3652
- [4] Fala L. Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor FDA Approved for Heart Failure [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2016, 8(6): 78-82
- [5] Morrow T. New Drug Entresto for Heart Failure Drums Up a Lot of Enthusiasm[J]. *Managed Care*, 2015, 24(8): 38
- [6] Rodgers JE. Sacubitril /Valsartan: The Newest Addition to the Toolbox for Guide line-Directed Medical Therapy of Heart Failure[J]. *Am J Med*, 2017, 130(6): 635-639
- [7] Khder Y, Shi V, McMurray JJV, et al. Sacubitril/valsartan(LCZ696) in heart failure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243(12): 133-165
- [8] Almufleh A, Marbach J, Chih S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2017, 7(6): 108-113
- [9] 中华医学会心血管病学分会. 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): 3-10
- [10] 朱燕波, 折笠秀树, 郑洁, 等. 心功能不全 QOL 量表中文译本信度效度的初步评价[J]. *中国行为医学科学*, 2004, 13(3): 337-339
- [11] Lüscher TF. Heart failure and left ventricular remodelling in HFrEF and HFpEF[J]. *European Heart Journal*, 2016, 37(5): 423-425
- [12] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACO/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of ardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8): 628-651
- [13] Phreaner N, Greenberg B H. Entresto (Sacubitril/Valsartan): Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition for Treating Heart Failure[J]. *Current Emergency & Hospital Medicine Reports*, 2017, 5(2): 47-55
- [14] Khalil P H, Kabbach G, Mukherjee D, et al. Entresto, a new Panacea for Heart Failure? [J]. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 2018, 16(1): 5-11
- [15] Feldman AM, Haller JA, Dekosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure: Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations [J]. *Jama the Journal of the American Medical Association*, 2015, 315(1): 1-2
- [16] 普顺华, 关英霞, 杨志刚, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗左心室射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效观察[J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(3): 266-268
- [17] 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
- [18] 陆益, 胡伟, 尹桂芝, 等. 诺欣妥对难治性心力衰竭患者心室重构及预后的影响研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(13): 2498-2501
- [19] McCormack P L. Sacubitril/Valsartan: A Review in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction [J]. *Drugs*, 2016, 76 (3): 387-396
- [20] Yandrapalli S, Andries G, Biswas M, et al. Profile of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: patient selection and perspectives[J]. *Vascular Health & Risk Management*, 2017, 13(23): 369-382
- [21] 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]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789
- [22] 黄峻, 朱水清, Xuan D, 等. ARNI 对我国 HFrEF 患者死亡率的影响及潜在效益评估[J]. *中国医疗保险*, 2018, (9): 54-58
- [23] Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches [J]. *Journal of Korean medical science*, 2015, 30(9): 1213-1225
- [24] Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (1): 79-96
- [25] Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging-effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study[J]. *European Journal of preventive cardiology*, 2016, 23(4): 349-358
- [26] 范照亮, 刘双, 谢刚, 等. 沙库巴曲缬沙坦对充血性心力衰竭患者血管内皮损伤与心室重塑状态的影响研究[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(8): 59-61
- [27] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Committees Investigators. 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
- [28] Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, et al. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan [J]. *Archives of Medical Science Ams*, 2017, 5(5): 1207-1216
- [29] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 26[Epub ahead of print]
- [30] Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion- a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(2): 137-155