

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.022

沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者 Gal-3 和 sST2 的影响

达 晶¹, 王文科^{2△}

陕西省宝鸡市中心医院:1. 老年心脑血管病科;2. 老年病科, 陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 分析沙库巴曲缬沙坦在慢性心力衰竭患者治疗中的应用价值。方法 选择该院 2018 年 10 月至 2019 年 6 月收治的 124 例慢性心力衰竭患者为研究对象, 随机分成对照组和观察组, 每组 62 例。对照组给予基础治疗和缬沙坦治疗, 观察组给予基础治疗和沙库巴曲缬沙坦治疗。观察 2 组患者治疗有效率、血清半乳糖凝集素 3(Gal-3)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)水平、左心室射血分数、心输出量、生活质量等。在治疗过程中, 观察 2 组的不良反应发生情况。结果 治疗 4 周后, 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$); 观察组 Gal-3、sST2 水平均低于对照组($P<0.05$); 观察组左心室射血分数、心输出量均优于对照组($P<0.05$); 观察组生活质量优于对照组($P<0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦用于慢性心力衰竭的治疗, 可调节患者的 Gal-3、sST2 水平, 改善心功能。

关键词:沙库巴曲缬沙坦; 慢性心力衰竭; 血清半乳糖凝集素 3; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白

中图分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2186-04

Effect of sakubatrevalsartan on Gal-3 and sST2 in patients with chronic heart failure

DA Jing¹, WANG Wenke^{2△}

1. Department of Geriatric Cardio Cerebrovascular Disease; 2. Department of Geriatrics, Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: Objective To analyze the application value of sakubatrevalsartan in the treatment of chronic heart failure. Methods From October 2018 to June 2019, 124 patients in the hospital with chronic heart failure were randomly divided into control group and observation group, 62 cases in each group. The control group was given basic treatment and valsartan treatment, and the observation group was given basic treatment and sakubatrevalsartan treatment. The effective rate, serum galectin 3 (Gal-3), soluble growth stimulating gene 2 protein (sST2), left ventricular ejection fraction, cardiac output and quality of life were observed. During the treatment, the adverse reactions of the two groups were observed. Results After 4 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$); the level of Gal-3 and sST2 in the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$); the left ventricular ejection fraction and cardiac output of the observation group were better than that of the control group ($P<0.05$); the quality of life of the observation group was better than that of the control group ($P<0.05$).

Conclusion Sakubatrevalsartan can regulate the level of Gal-3 and sST2 in patients with chronic heart failure and improve the cardiac function.

Key words: sakubatrevalsartan; chronic heart failure; serum galectin 3; soluble growth stimulating gene 2 protein

近年来,慢性心力衰竭的发病率及死亡率均处于持续升高状态^[1],使其治疗逐渐成为人们的关注重点。常规治疗慢性心力衰竭,主要通过抗心力衰竭药物、限盐等措施,改善患者的心脏循环障碍^[2]。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)在炎症和纤维化中起着重要作用,而炎症和心肌纤维化导致心室重构进而加重慢性心力衰竭^[1]。血清半乳糖凝集素 3 (Gal-3)通过介导纤维母细胞活化和巨噬细胞浸润来

增加心肌间质及血管周围胶原的沉积,导致心肌纤维化,参与心肌重构,进而导致心力衰竭^[2]。沙库巴曲缬沙坦属于一种复合制剂,其多被用于各类心脑血管疾病的治疗。作为一种新型心力衰竭治疗药物,沙库巴曲缬沙坦被《中国心力衰竭诊断和治疗指南》推荐为 I 类、B 级证据^[3],该药用于射血分数降低的慢性心力衰竭成人患者,可降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险。本研究主要探讨沙库巴曲缬沙坦在慢性心

作者简介:达晶,女,主治医师,主要从事冠心病、结构性心脏病、心律失常、心力衰竭等疾病的临床与基础研究。△ 通信作者, E-mail:

23462298@qq.com。

力衰竭患者治疗中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 10 月至 2019 年 6 月收治的 124 例慢性心力衰竭患者为研究对象。诊断标准参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[4] 确定,患者需符合以下标准:(1)伴心脏器质性疾病;(2)左心室射血分数为 40%~49%,B 型钠尿肽高于 35 ng/L,且伴左心室肥厚,或左心室射血分数低于 40%;(3)有心力衰竭体征、症状。纳入标准:(1)符合慢性心力衰竭的诊断标准;(2)对本研究知情同意,且均签署知情同意书,经医院伦理委员会批准;(3)能够配合本次研究。排除标准:(1)对沙库巴曲缬沙坦过敏;(2)入组前 2 周内接受过其他治疗;(3)排除合并其他系统重大疾病。剔除标准:(1)中途退出;(2)不配合用药及检查。将患者随机分成对照组和观察组,每组 62 例。对照组男 34 例,女 28 例;平均年龄(57.9±12.6)岁;平均病程(3.7±0.9)年。观察组男 35 例,女 27 例;平均年龄(57.6±12.5)岁;平均病程(3.6±0.9)年。2 组患者一般资料等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 2 组均接受基础治疗。给予患者强心、 β 受体阻滞剂及利尿剂等治疗。嘱慢性心力衰竭患者保持充足休息,并按照低盐饮食。对照组患者给予口服缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司;批号:国药准字 H20040217)治疗,每日 1 次,每次 80 mg,疗程为 4 周。观察组患者给予口服沙库巴曲缬沙坦钠片(诺华新加坡制药有限公司;批号:国药准字 J20190001)治疗,初始剂量每次 100 mg,每日 2 次,随后根据患者反应,逐渐增加剂量,直至达到每次 200 mg,每日 2 次标准,疗程为 4 周。

1.3 观察指标 (1)疗效评估:显效,患者心力衰竭症状基本消失,心功能改善等级为Ⅱ级;有效,患者心力衰竭症状好转,心功能改善等级为Ⅰ级;无效,患者心力衰竭症状改善不明显,部分患者出现病症加重情况。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)患者在入院后次日早晨空腹留取肘静脉血,置于乙二胺四乙酸抗凝管后离心,放于-80℃冰箱保存备用。待标本收齐后采用酶联免疫吸附试验法测定血浆 Gal-3、sST2 水平,所有血标本冻融次数均不超过 1 次^[5]。sST2 试剂盒购自苏州艾莱萨生命科学装备有限公司, Gal-3 试剂盒购自武汉优尔生生命科学装备有限公司。(3)使用生活质量评分量表进行评分,生活质量得分满分为 100 分,得分越高表示患者生活状况越好。不良反应检测项目包括患者出现水肿、低血压、失眠 3 种不良反应。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 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。以 $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗疗效比较 治疗 4 周后,观察组总有效率为 98.39%,高于对照组(83.87%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	62	20(32.26)	32(51.61)	10(16.13)	52(83.87)
观察组	62	26(41.94)	35(56.45)	1(1.61)	61(98.39)
χ^2					4.84
<i>P</i>					0.035 1

2.2 2 组治疗前后 Gal-3 及 sST2 水平变化 治疗前,2 组患者组间血清 Gal-3 及 sST2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4 周后,2 组患者的 Gal-3 及 sST2 水平均下降,且观察组的 Gal-3 及 sST2 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 Gal-3 及 sST2 水平变化($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	Gal-3(ng/mL)		sST2(pg/mL)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	62	9.12±1.38	5.19±0.98	71.57±3.91	54.95±4.72
观察组	62	9.15±1.26	3.62±0.65	71.64±3.96	43.16±3.08
<i>t</i>		0.23	3.95	0.19	9.57
<i>P</i>		0.804 5	0.030 5	0.821 5	0.012 0

2.3 2 组治疗前后心功能变化 治疗前,2 组慢性心力衰竭患者的心功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4 周后,观察组左心室射血分数及心输出量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后心功能变化($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	左心室射血分数(%)		心输出量(L/min)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
对照组	62	34.75±5.39	38.95±5.82	3.02±0.47	3.71±0.75
观察组	62	34.79±5.45	44.57±5.16	3.05±0.44	4.46±0.51
<i>t</i>		0.17	5.06	0.15	3.19
<i>P</i>		0.897 3	0.021 3	0.913 3	0.032 8

2.4 2 组治疗前后生活质量变化 治疗 4 周后,观察组生活质量评分高于对照组[(60.35±6.04)分 *vs.* (55.91±6.57)分],差异有统计学意义($t=4.82, P=0.028 9$)。

2.5 2 组治疗安全性比较 治疗 4 周后,观察组 1 例出现低血压,对照组 1 例出现水肿,1 例出现失眠,2 组不良反应发生率(1.61% *vs.* 3.23%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 慢性心力衰竭的病理生理机制 慢性心力衰竭的病理生理机制较为复杂^[5],从病情进展状况来看,

慢性心力衰竭主要经历心肌代偿、心室重构及舒张功能下降 3 个阶段^[6]。其中,在心力衰竭患者的心肌代偿期间,患者的病理生理改变主要与神经液体代偿机制有关。心力衰竭形成后,患者的肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,同时,交感神经系统也迅速由正常状态转入异常兴奋状态^[7],上述 2 种神经内分泌系统变化机制,是导致慢性心力衰竭发展的关键。

交感神经系统参与慢性心力衰竭发展的特征为慢性心力衰竭形成后,患者的血压下降,心输出量下降,引发交感神经兴奋,进一步导致心输出量升高,心肌收缩力提升^[8]。慢性心力衰竭的复杂病理生理机制特征,为其临床治疗带来了一定困难。

3.2 心力衰竭相关生物标志物 近年来,随着慢性心力衰竭发病率的升高,心力衰竭相关生物标志物逐渐应用于心力衰竭诊断及预后评估中。Gal-3 作为一种 β -半乳糖苷结合蛋白,其功能以参与免疫反应、阻断细胞凋亡等为主^[9]。这种心力衰竭标志物评估心力衰竭的原理为心力衰竭形成后,心室重构机制、心肌损伤作用导致患者出现明显免疫-炎性反应, Gal-3 密切参与免疫-炎性反应,决定着慢性心力衰竭的形成、发展,可引发 Gal-3 水平的波动。此外,心力衰竭患者的心肌纤维化机制与 Gal-3 介导的巨噬细胞激活作用存在密切关联。因此,可通过患者 Gal-3 水平的波动,评估其病情变化。

sST2 作为可溶性生长激素表达因子蛋白,具有抗心肌细胞凋亡,预防心肌纤维化,阻滞心肌肥厚形成等功能^[10]。心室重构是慢性心力衰竭患者的关键病理改变, sST2 水平的变化会对患者的心室重构机制产生一定影响,因此,可通过 sST2 水平的测定,判断患者的病情严重程度。

3.3 沙库巴曲缬沙坦的药理机制 作为一种复合制剂,沙库巴曲缬沙坦目前已在各类心血管疾病的治疗中得到较好普及^[11],这种复合制剂对慢性心力衰竭的治疗作用,主要与其有效成分有关。其中,有效成分缬沙坦可阻断血管紧张素 II 依赖性醛固酮的释放机制,调节醛固酮水平,改善肾素-血管紧张素-醛固酮系统的异常激活状态^[12];这种有效成分还具有阻断血管紧张素 II 1 型受体的作用,进而降低患者外周血管阻力,纠正其血压异常。而另一种有效成分沙库巴曲则属于脑啡肽酶抑制剂,其药理机制为:口服给药后,可在慢性心力衰竭患者体内代谢为活性产物 LBQ657,这一活性产物可抑制中型肽链内切酶的正常功能,提高被这种脑啡肽酶降解的肽类水平,进而改善心力衰竭患者的症状^[13]。

3.4 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的价值 随着我国慢性心力衰竭患者群体规模的持续扩展,这种慢性心血管疾病的治疗方法逐渐成为人们关注的重点^[14]。根据既往经验可知,慢性心力衰竭患者的预后评估准确性欠佳,常用评估方法难以及时发现慢性心

力衰竭患者的病情变化,且评估结果的准确性欠佳。

本研究在沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭患者过程中,创新性引入 Gal-3 及 sST2 这 2 种生物标志物,通过慢性心力衰竭患者接受治疗前、后 Gal-3 及 sST2 水平波动的对比,确定患者的病情变化。本研究表明,接受 4 周治疗后,观察组治疗后 Gal-3 及 sST2 水平均低于对照组,观察组患者的心功能、生活质量评分优于对照组,提示相对于常规缬沙坦治疗,沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者 Gal-3 及 sST2 水平的调节作用更加显著。形成上述差异的原因可能为:随着慢性心力衰竭的发展,心肌损伤、心室重构引发的免疫-炎性反应,导致患者的 Gal-2、sST2 水平异常升高。实施缬沙坦治疗,其调节血压、调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统等作用,可引发心力衰竭患者 Gal-2、sST2 水平的下降,但其作用效果有限。相比之下,沙库巴曲缬沙坦这一复合制剂,在通过缬沙坦调节上述 2 种标志物水平的基础上,利用沙库巴曲与缬沙坦的协同机制,阻断心室重构,改善免疫-炎性反应,进而有效降低慢性心力衰竭患者的 Gal-2、sST2 水平。

参考文献

- [1] GIOLI-PEREIRA L, MARCONDES-BRAGA F, BERNARDES-PEREIRA S, et al. Predictors of one-year outcomes in chronic heart failure: the portrait of a middle income country [J]. BMC Cardio Disord, 2019, 19 (1): 251.
- [2] JONES N R, ROALFE A K, ADOKI I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Heart fail, 2019, 21(11): 1306-1325.
- [3] 孟攀升, 马宏喜. 长期服用沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心力衰竭患者心功能指标、血清 cTnI 和 cTnT 水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(30): 59-61.
- [4] 中华心血管病杂志编辑委员会, 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]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(2): 6-12.
- [5] 赖文文, 赵文安, 陈国桢, 等. 益气活血方联合沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者的疗效观察 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(18): 2312-2316.
- [6] 陶雯, 方五旺. 沙库巴曲缬沙坦钠 (ARNI) 治疗慢性心力衰竭患者 25 例临床疗效观察 [J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(26): 54-55.
- [7] VOORS A A, BAX J J, HERNANDEZ A F, et al. Safety and efficacy of the partial adenosine A1 receptor agonist neladenoson bialanate in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction: a phase II b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1426-1433.
- [8] TIAN C H, GAO L, ZHANG A D, et al. Therapeutic effects of Nrf2 activation by bardoxolone methyl (下转第 2191 页)

的第 2 代四环素类抗菌药物,具有吸收快、半衰期长等优点,对衣原体和支原体均有明显的抗菌效果,其作用机制是通过抑制细菌蛋白质的合成从而达到抑菌效果,临床上可用于非淋菌性尿道炎的常规治疗。

非淋菌性尿道炎属于中医“淋证”和“白浊”等范畴,多由房事不洁、湿热下注、膀胱气化不利、熏灼尿道而成,治法多以清热解毒和利湿通淋为要。中医药外治法是治疗非淋菌性尿道炎极具特色的疗法之一,临床上多采用清热、利湿、杀虫的中药煎剂熏洗坐浴,其疗效显著。由于非淋菌性尿道炎患者的病原体多寄生于尿道上皮细胞内,且易受病原体变异、耐药性增加、混合感染等多种因素的影响,传统治疗方法很难治愈,患者在治疗完成后,尽管分泌物消失,病原体检查结果呈阴性,但是部分患者仍然有不同程度的尿道灼热和瘙痒等不适症状。近年来,不少学者从现代药理作用方面研究中药体外抗病原体的作用,这对中医药治疗非淋菌性尿道炎有一定的临床指导作用。

复方黄柏液呈红棕色,由黄柏、连翘、金银花、蒲公英、蜈蚣 5 种中药的有效成分提取制得,具有清热解毒和杀虫止痒等功能。现代药理研究发现,复方黄柏液可以增强单核巨噬细胞的吞噬功能,提高局部非特异性的免疫功能^[5]。组方中的黄柏性味苦寒,有清热燥湿、泻火解毒等功效,对于小便淋漓涩痛和赤白带下患者有显著疗效。此外,体外实验已经证实黄柏等药物具有明显杀灭阴道毛滴虫的作用^[6]。连翘、金银花、蒲公英具有清热解毒的功能,其活性成分和水煎液具有广谱抗菌和抗病毒的作用^[7]。清热解毒、除湿利水的中药(蒲公英、金银花、紫花地灯等)水煎液能够抑制体外沙眼衣原体的生长^[8]。蜈蚣为虫类药物的干燥体,具有多种活性成分(如抗菌活性蛋白和抗菌肽等),研究表明,蜈蚣的抗菌肽具有较强的抑制

细菌、真菌和病毒的作用^[9]。本研究采用复方黄柏液尿道灌注联合盐酸多西环素口服的方法治疗非淋菌性尿道炎患者,在治疗过程中未出现严重不良反应,结果显示,治疗组的治疗有效率显著高于对照组,提示复方黄柏液尿道灌注联合盐酸多西环素口服治疗非淋菌性尿道炎有较好的协同作用和治疗效果。

参考文献

[1] HORNER P, BLEE K, O' MAHONY C, et al. UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis[J]. Int J STD AIDS, 2016, 27(2): 85-96.

[2] 朱学骏, 顾有守, 沈丽玉. 实用皮肤性病治疗学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2015, 503.

[3] 中华医学会. 临床诊疗指南·皮肤病与性病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1-10.

[4] 杨蓉蓉, 桂希恩, 熊勇. 艾滋病患者合并性传播疾病状况及其对夫妻间人类免疫缺陷病毒感染的风险[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(3): 152.

[5] 岳路路, 高敏, 张秋红. 复方黄柏液体外抗病毒试验初步研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 21.

[6] 张秀昌, 赵志刚. 复方黄柏液体外杀灭阴道毛滴虫的效果观察[J]. 河北中医, 2002, 24(9): 720.

[7] 袁岸, 赵梦洁, 李燕. 连翘的药理作用综述[J]. 中药与临床, 2015, 6(5): 57.

[8] 于雪莹, 郑和平, 薛耀华. 中药治疗生殖道沙眼衣原体感染的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(4): 254-256.

[9] 卢佳, 邓秋萍, 任文华. 少棘蜈蚣抗菌肽 Scolopin 2-NH₂ 的抗菌作用机制研究[J]. 生物技术通报, 2018, 34(11): 179-190.

(收稿日期: 2019-12-11 修回日期: 2020-04-10)

(上接第 2188 页)

in chronic heart failure[J]. J Pharmacol Exper Therap, 2019, 371(3): 642-651.

[9] 洪磊. 补肾活血利水方对慢性心力衰竭瘀水互阻证患者血清 sST₂、GAL-3、ADH、RDW 水平影响及临床疗效的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[10] 李彦芬, 陈春红, 王占起, 等. 沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭患者血浆 NE、Ang II、ALD 和血清 sCD40L、sICAM-1、sFas、sFasL, 以及 cTnI、MMP-9 水平的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(6): 665-668.

[11] 郝启萌, 程锦, 薛玉刚, 等. 比较沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦对慢性心力衰竭患者心肾功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2691-2694.

[12] 孙旭, 贾莹. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(61): 125.

[13] 江军, 杨莹, 杨景美, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(1): 23-27.

[14] ADAMO M, LOMBARDI C M, METRA M. November 2019 at a glance. Chronic and acute heart failure: from epidemiology to treatment[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1297-1298.

(收稿日期: 2019-12-16 修回日期: 2020-04-08)