

· 临床研究 ·

沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭合并肾功能不全患者容量管理的优化作用

贾红丹, 毕希乐, 赵云凤, 宋婷婷, 刘丽*

(秦皇岛市第一医院心血管内科, 河北 秦皇岛 066000)

【摘要】 目的 观察慢性心力衰竭(简称心衰)合并肾功能不全患者应用沙库巴曲缬沙坦后容量状态变化及其对心脏结构和功能的影响。**方法** 连续纳入2020年12月至2022年3月秦皇岛市第一医院收治的慢性心衰合并肾功能不全患者84例,分为沙库巴曲缬沙坦组($n=48$)和对照组($n=36$)。沙库巴曲缬沙坦组给予沙库巴曲缬沙坦,对照组接受单一的缬沙坦治疗。测量2组患者服药6个月后24 h尿量、利尿剂用量,检测血浆B型脑钠肽(BNP)水平,随访纽约心脏病协会(NYHA)分级变化,并以超声心动图评估心脏结构及功能变化情况。**结果** 与对照组比较,服药后沙库巴曲缬沙坦组患者24 h尿量明显增多[(1 514.38±694.73)和(1 003.33±178.92) ml; $P<0.01$];NYHA分级明显改善($P=0.032$)。与服药前比较,服药后沙库巴曲缬沙坦组患者服用利尿剂剂量[(19.38±7.55)和(23.75±7.89) mg]、BNP水平[811(250,1 481)和1 980(727,5 014) pg/ml]明显降低(均 $P<0.01$);24 h尿量[(1 514.38±694.73)和(890.63±121.45) ml]明显增加($P<0.01$)。与对照组比较,服药后沙库巴曲缬沙坦组患者左室射血分数(LVEF)[(36.87±6.16)%和(33.08±7.59)%]、二尖瓣环E峰与A峰比值(E/A)[1.30(1.25,1.82)和1.04(0.59,2.53)]、每搏输出量(SV)[(102.39±20.85)和(77.98±18.51) ml]、心输出量(CO)[(7.39±2.18)和(5.84±1.72) L/min]均明显升高(均 $P<0.05$),左房内径(LA)[(42.97±6.01)和(48.17±5.17) mm]缩小($P<0.05$);与服药前比较,服药后沙库巴曲缬沙坦组患者左室收缩末内径[50.5(50.0,56.1)和54.0(48.3,61.9) mm]、左室舒张末内径[(64.9±10.3)和(69.0±12.1) mm]、LA[(42.97±6.01)和(47.61±8.06) mm]均明显缩小(均 $P<0.01$);SV[(102.39±20.85)和(68.13±29.96) ml]、CO[(7.39±2.18)和(5.66±2.49) L/min]、E/A[1.30(1.25,1.82)和0.93(0.88,1.10)]、LVEF[(36.87±6.16)%和(27.26±6.24)%]均明显升高(均 $P<0.01$)。**结论** 与单一使用缬沙坦比较,沙库巴曲缬沙坦可明显改善合并肾功能不全的慢性心衰患者的容量超负荷,优化容量管理措施,改善心脏收缩及舒张功能。

【关键词】 慢性心力衰竭;肾功能不全;沙库巴曲缬沙坦;容量管理;超声心动图

【中图分类号】 R541.6⁺

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.05.70

Optimization of volume management with sacubitril/valsartan in patients of chronic heart failure complicated with renal insufficiency

Jia Hongdan, Bi Xile, Zhao Yunfeng, Song Tingting, Liu Li*

(Department of Cardiology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China)

【Abstract】 Objective To observe the volume changes incurred by sacubitril/valsartan and its effects on cardiac structure and functions in patients with chronic heart failure (CHF) complicated with renal insufficiency. **Methods** A total of 84 CHF patients complicated with renal insufficiency were consecutively enrolled, who were admitted to the First Hospital of Qinghuangdao from December 2020 to March 2022. They were divided into sacubitril/valsartan group ($n=48$) and control group ($n=36$). The sacubitril/valsartan group received sacubitril/valsartan and the control group valsartan alone. On the follow-up visit after 6 months of medication, 24-hour urine volume, diuretic dose, and brain natriuretic peptide (BNP) level were measured, New York Heart Association (NYHA) classification was performed, and cardiac structure and functions were evaluated by echocardiography in the two groups. **Results** Compared with the control group, 24-hour urine volume in sacubitril/valsartan group increased significantly [(1 514.38±694.73) *vs* (1 003.33±178.92) ml; $P<0.01$], and NYHA classification was significantly improved ($P=0.032$) after therapy. Compared with the baseline, the dose of diuretic [(19.38±7.55) *vs* (23.75±7.89) mg] and the level of BNP [811 (250,1 481) *vs* 1 980 (727,5 014) pg/ml] decreased significantly ($P<0.01$), and the urine volume in 24 h [(1 514.38±694.73) *vs* (890.63±121.45) ml] increased significantly ($P<0.01$) at 6 months in the sacubitril/valsartan group. Compared with the control group, stroke output (SV) [(102.39±20.85) *vs*

收稿日期: 2022-11-06; 接受日期: 2023-03-30

基金项目: 秦皇岛市重点研发计划项目(201805A042); 河北省重点研发计划项目(182777235)

通信作者: 刘丽, E-mail: lucy301bj@sina.com

(77.98±18.51) ml], cardiac output (CO) [(7.39±2.18) vs (5.84±1.72) L/min], left ventricular ejection fraction (LVEF) [(36.87±6.16)% vs (33.08±7.59)%], mitral diastolic blood flow velocity E peak and A peak ratio (E/A) [1.30 (1.25, 1.82) vs 1.04 (0.59, 2.53)] increased significantly ($P<0.05$ for all), and left atrium (LA) [(42.97±6.01) vs (48.17±5.17) mm] decreased ($P<0.05$) in the sacubitril/valsartan group after therapy. The left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) [(64.9±10.3) vs (69.0±12.1) mm], left ventricular end-systolic diameter (LVESD) [50.5 (50.0, 56.1) vs 54.0 (48.3, 61.9) mm] and LA [(42.97±6.01) vs (47.61±8.06) mm] in the sacubitril/valsartan group decreased significantly and SV [(102.39±20.85) vs (68.13±29.96) ml], CO [(7.39±2.18) vs (5.66±2.49) L/min], E/A [1.30 (1.25, 1.82) vs 0.93 (0.88, 1.10)] and LVEF [(36.87±6.16)% vs (27.26±6.24)%] increased significantly at 6 months compared with the baseline ($P<0.01$ for all).

Conclusion Compared with valsartan alone, sacubitril/valsartan can significantly relieve the volume overload in the CHF patients complicated with renal insufficiency, optimize the volume management measures, and enhance cardiac systolic and diastolic function.

【Key words】 chronic heart failure; renal insufficiency; sacubitril/valsartan; volume management; echocardiography

This work was supported by Qinhuangdao Key Research and Development Project (201805A042) and Key Research and Development Project of Hebei Province(182777235).

Corresponding author: Liu Li, E-mail: lucy301bj@sina.com

任何心脏结构和(或)功能异常导致心室收缩和(或)舒张功能发生障碍均可以诱发心力衰竭(简称心衰)的发生,主要临床表现为呼吸困难、乏力、液体潴留及灌注不足。心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率居高不下^[1]。心衰的发病过程中常累及体内其他重要器官,其中肾脏是最常受累的器官之一。心脏泵功能衰竭导致的肾脏低灌注、全身高血压、氧化应激、炎症、纤维化以及抗心衰药物的影响使得心衰合并肾功能不全的发生率较高,而肾功能异常又会导致更加严重的水钠潴留,引起血压增高和水肿加重,从而导致恶性循环^[2]。实现慢性心肾综合征患者理想的容量管理颇具挑战。PARADIGM-HF 开启了治疗心衰的新时代,其研究结果显示:与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦可以进一步降低心血管死亡或心衰住院风险 20%,且被最新欧美和中国心衰指南列为 I 类推荐^[3]。但如何在心衰合并肾功能不全的患者中获得心肾双重获益,并探索理想的容量管理方案是我们一直不断努力的目标。本研究旨在探索沙库巴曲缬沙坦在合并肾功能不全的慢性心衰患者中容量管理的优效作用,并以超声心动图评价、证实该药物对于房室结构和功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

前瞻性研究,连续入选自 2020 年 12 月至 2022 年 3 月于秦皇岛市第一医院就诊的合并肾功能不全的慢性心衰患者 84 例,其中男性 63 例,女性 21 例,年龄 31~81(63.68±13.32)岁。纳入标准:(1)符合慢性心衰诊断标准且病程≥3 个月,年龄 18 岁以上;(2)美国纽约心脏联合会(New York Heart Association, NYHA)分级Ⅱ~Ⅲ级,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤40%;(3)容量超负荷已

纠正,血流动力学稳定的住院和门诊患者均接受标准抗心衰治疗;(4)合并肾功能不全,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<60 ml/(min·1.73 m²)。排除标准:(1)急性失代偿性心衰、急性肾功能不全多尿期、尿崩症;(2)收缩压≤95 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);(3)既往出现血管性水肿;(4)慢性肾脏病 5 期, eGFR<15 ml/(min·1.73 m²);(5)血清钾≥5.2 mmol/L;(6)重度肝功能损害。本研究经过医院伦理委员会批准,所有患者均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究分组 将 84 例入选患者分为 2 组,其中沙库巴曲缬沙坦组患者 48 例,其中男性 39 例,女性 9 例,年龄 31~80(61.44±14.77)岁;同期因经济或其他原因不能应用沙库巴曲缬沙坦患者 36 例为对照组,男性 24 例,女性 12 例,年龄 46~81(66.67±10.58)岁。收集首次接诊的患者的一般资料及病史,患者的 NYHA 分级评定由同一研究者完成,检测患者血浆生化、血浆 B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)等,超声心动图及心功能检查由同一超声科医师完成。将接诊时患者的一般情况和检测指标作为基线指标。

1.2.2 干预方案 对照组患者给予单一缬沙坦、醛固酮受体拮抗剂螺内酯、β 受体阻滞剂、呋塞米等标准化抗心衰治疗,依据病情逐渐将缬沙坦滴定至靶剂量(缬沙坦 160 mg, 2 次/d)或最大耐受剂量。沙库巴曲缬沙坦组若既往无血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂类药物应用史,则入院时即给予沙库巴曲缬沙坦;如既往长期服用血管紧张素转化酶抑制剂类药物,必须在停止上述药物至少 36 h 后才开始应用沙库巴曲缬沙坦,选择 25 mg, 2 次/d 为起始剂量,依据血压心率情况,逐渐滴定至靶剂量 200 mg, 2 次/d,或患者最大耐受剂量,保证患

者血压不低于 90/60 mmHg。对纳入的所有患者进行临床随访,随访时间为用药后 6 个月,采用门诊或电话随访方式,记录患者用药前后相关临床数据。

1.3 观察指标

(1) 基本资料:年龄、性别、既往病史等;(2) 容量状态评估^[4]及疗效评价指标:对照组及沙库巴曲缬沙坦组服药前及服药后 6 个月的 24 h 尿量、BNP 水平、服用利尿剂剂量及 NYHA 分级;(3) 超声心动图评价指标:左房内径(left atrium, LA)、左室收缩末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末容积(end-systolic volume, ESV)、左室舒张末容积(end-diastolic volume, EDV)、肺动脉压力(pulmonary artery pressure, PAP)、二尖瓣环 E 峰与 A 峰比值(mitral peak velocity of early filling E to late filling A, E/A)、每搏输出量(stroke volume, SV)、心输出量(cardiac output, CO)及 LVEF。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合

正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,组内治疗前后的疗效对比采用配对 *t* 检验;非正态分布的计量资料,用中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,采用非参数秩和检验,组内治疗前后的疗效对比采用两相关样本的非参数检验,等级资料采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者基线资料比较

本研究纳入患者 84 例,其中扩张型心肌病患者 45 例(53.57%),冠心病心衰患者 36 例(42.86%),其他类型心衰患者(心动过速性心肌病、心肌致密化不全)3 例(3.57%)。

2 组患者的年龄、性别、病史、24 h 尿量、服用利尿剂剂量、血肌酐、eGFR、尿素氮、尿酸、BNP、LA、LVESD、LVEDD、ESV、EDV、PAP、E/A、SV、CO、LVEF、NYHA 分级情况比较,差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 2 组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Sacubitril/valsartan group(<i>n</i> = 48)	Control group(<i>n</i> = 36)	<i>P</i> value
Gender(male/female, <i>n</i>)	39/9	24/12	0.127
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	61.44 ± 14.77	66.67 ± 10.58	0.075
Hypertension[<i>n</i> (%)]	16(33.33)	13(36.11)	0.791
Diabetes mellitus[<i>n</i> (%)]	14(29.17)	10(27.78)	0.889
24-hour urine volume(ml, $\bar{x} \pm s$)	890.63 ± 121.45	870.83 ± 138.04	0.488
Dose of furosemide(mg, $\bar{x} \pm s$)	23.75 ± 7.89	20.86 ± 5.26	0.063
Creatinine[μmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	101.00(81.15, 126.86)	89.75(66.56, 101.19)	0.061
eGFR[ml/(min · 1.73m ²), $M(Q_1, Q_3)$]	64.41(50.51, 82.03)	75.39(60.63, 87.32)	0.073
BUN[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	8.04(5.97, 16.95)	8.70(6.12, 10.37)	0.417
Serum uric acid(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	496.88 ± 150.86	488.48 ± 137.98	0.806
BNP[pg/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	1 980(727, 5 014)	2 560(1 135, 4 434)	0.684
Echocardiography			
LVEDD(mm, $\bar{x} \pm s$)	69.0 ± 12.1	69.1 ± 6.9	0.990
LVESD[mm, $M(Q_1, Q_3)$]	54.0(48.3, 61.9)	52.0(45.9, 58.0)	0.154
EDV(ml, $\bar{x} \pm s$)	244.89 ± 138.59	250.92 ± 57.15	0.833
ESV(ml, $\bar{x} \pm s$)	175.64 ± 111.79	177.34 ± 57.50	0.943
SV(ml, $\bar{x} \pm s$)	68.13 ± 29.96	73.58 ± 19.02	0.393
CO(L/min, $\bar{x} \pm s$)	5.66 ± 2.49	6.04 ± 1.66	0.466
LA(mm, $\bar{x} \pm s$)	47.61 ± 8.06	48.25 ± 4.46	0.642
PAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	46.67 ± 9.37	45.88 ± 14.98	0.768
E/A[$M(Q_1, Q_3)$]	0.93(0.88, 1.10)	1.32(0.79, 1.72)	0.129
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	27.26 ± 6.24	30.46 ± 9.55	0.068
NYHA class[<i>n</i> (%)]			
NYHA II	15(31.25)	12(33.33)	0.840
NYHA III	33(68.75)	24(66.67)	0.840

eGFR: estimated glomerular filtration rate; BUN: blood urea nitrogen; BNP: brain natriuretic peptide; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; EDV: end-diastolic volume; ESV: end-systolic volume; SV: stroke output; CO: cardiac output; LA: left atrium; PAP: pulmonary artery pressure; E/A: mitral peak velocity of early filling E to late filling A; LVEF: left ventricular ejection fraction; NYHA: New York Heart Association. 1 mmHg = 0.133 kPa.

2.2 2 组患者治疗 6 个月后容量状态评估及疗效评价指标的比较

经 6 个月治疗后,沙库巴曲缬沙坦组患者 24 h 尿量较对照组明显增多,NYHA 分级明显优于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);而利尿剂剂量、BNP 水平、eGFR 在 2 组患者中差异均无统计学意义。沙库巴曲缬沙坦组治疗后 6 个月与治疗前比较,患者服用利尿剂剂量、BNP 水平明显降低(均 $P<0.01$),24 h 尿量明显增加($P<0.01$),eGFR 无明显变化;而单一应用缬沙坦组治疗后 6 个月与治疗前比较,患者 24 h 尿量增加,BNP 水平降低(均 $P<0.01$),但服用利尿剂剂量较治疗前减少不明显,而 eGFR 出现明显下降($P<0.01$;表 2)。

2.3 2 组患者治疗后 6 个月超声心动图的比较

经 6 个月治疗后,沙库巴曲缬沙坦组患者 SV、CO、LVEF、E/A 较对照组明显升高(均 $P<0.05$),LA 较对照组缩小($P<0.01$);而治疗后的 LVEDD、LVESD、EDV、ESV、PAP 在 2 组患者中无显著性差异。沙库巴曲缬沙坦组治疗后 6 个月与治疗前比较,患者 LVEDD、LVESD、LA 明显缩小(均 $P<0.01$);SV、CO、E/A、LVEF 明显升高(均 $P<0.01$)。而对照组治疗后 6 个月与治疗前比较,患者 LVESD 明显缩小($P<0.01$),其余超声心动图指标较治疗前无明显改善(表 3)。

3 讨 论

慢性心衰是各种心脏疾病的最终转归,而肾功能不全是慢性心衰的常见并发症,ANCHOR 等大型临床研究结果证实,慢性心衰患者中,合并有肾功能不全的发生率为 36%~57%^[5]。射血分数减低的心衰患者,肾脏有效血容量减少,直接导致肾功能不全

及肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,疾病状态下,与肾血管收缩、肾功能恶化、水钠潴留和促纤维化及炎性反应有关,加重体循环高血压和肾性高血压,进一步导致内皮细胞和肾小球损伤^[6]。此外,心衰急性加重时,中心静脉压升高,逆传至肾静脉和肾脏,也导致 eGFR 下降^[7]。虽然传统的“金三角”方案改善了心衰患者的预后,但诊断后 5 年内死亡的患者仍有约 50%之多^[8]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的过度激活及利钠肽的相对或绝对缺乏和敏感性的降低是心衰发生发展的本质。对于合并肾功能不全的心衰患者,其发生机制包括了血流动力学机制及非血流动力学机制^[9],精准有效的容量控制非常重要,且需考虑对肾脏的保护作用。因此,单一的 RAAS 系统拮抗剂尚存在上述作用机制方面的局限性。

沙库巴曲缬沙坦实现了双系统的双重抑制作用,利钠利尿及血管舒张作用的同时抑制血管紧张素,在血流动力学和神经内分泌系统两种机制上均对心肾综合征患者的容量管理起到调节作用^[10]。首先,血管紧张素 II 受体拮抗类药物拮抗 AT1 受体,抑制血管收缩、减少醛固酮生成并增加尿钠排泄。其次,脑啡肽酶抑制剂减少利钠肽降解的同时改善了利钠肽抵抗。作为中性肽链内切酶,脑啡肽酶可降解包括 ANP、BNP、CNP、缓激肽、内皮素-1、肾上腺髓质激素等^[11]在内的多种肽类。抑制脑啡肽酶,内源性利钠肽的降解减少。在肾脏^[12],利钠肽增加了肾灌注,提高了 eGFR,还抑制了近远端肾小管对钠的重吸收。此外,利钠肽还抑制了肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统,减少了内皮素的分泌,利钠利尿作用显著。再次,脑啡肽酶抑

表 2 2 组患者治疗前后容量状态评估及疗效评价指标比较

Table 2 Comparison of volume status and clinical efficacy before and after treatment between two groups

Item	Sacubitril/valsartan group($n=48$)	Control group($n=36$)	P value
24-hour urine volume(ml, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	890.63 $\pm$ 121.45	870.83 $\pm$ 138.04	0.488
After treatment	1514.38 $\pm$ 694.73**	1003.33 $\pm$ 178.92**	0.000
Dose of furosemide(mg, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	23.75 $\pm$ 7.89	20.86 $\pm$ 5.26	0.063
After treatment	19.38 $\pm$ 7.55**	18.33 $\pm$ 5.61	0.489
BNP(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	2667.12 $\pm$ 1489.83	2177.96 $\pm$ 1245.04	0.114
After treatment	859.23 $\pm$ 842.37**	943.68 $\pm$ 831.35**	0.649
eGFR[ml/(min $\cdot$ 1.73m ²), $M(Q_1, Q_3)$]			
Before treatment	64.41(50.51,82.03)	75.39(60.63,87.32)	0.073
After treatment	62.22(45.33,84.30)	60.68(47.68,78.54)**	0.061

BNP: brain natriuretic peptide; eGFR: estimated glomerular filtration rate. Compared with before treatment in the same group, ** $P<0.01$.

表 3 2 组患者治疗前后超声心动图比较
Table 3 Comparison of echocardiography before and after treatment between two groups

Variable	Sacubitril/valsartan group	Control group	P value
LVEDD(mm, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	69.0±12.1	69.1±6.9	0.990
After treatment	64.9±10.3**	68.3±6.3	0.086
LVESD[mm, $M(Q_1, Q_3)$]			
Before treatment	54.0(48.3, 61.9)	52.0(45.9, 58.0)	0.154
After treatment	50.5(50.0, 56.1)**	52.5(48.2, 57.1)**	0.239
EDV(ml, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	244.89±138.59	250.92±57.15	0.833
After treatment	235.12±126.99	244.08±50.29	0.776
ESV(ml, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	175.64±111.79	177.34±57.50	0.943
After treatment	156.58±105.43	166.11±47.76	0.719
SV(ml, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	68.13±29.96	73.58±19.02	0.393
After treatment	102.39±20.85**	77.98±18.51	0.000
CO(L/min, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	5.66±2.49	6.04±1.66	0.466
After treatment	7.39±2.18**	5.84±1.72	0.002
LA(mm, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	47.61±8.06	48.25±4.46	0.642
After treatment	42.97±6.01**	48.17±5.17	0.000
PAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	46.67±9.37	45.88±14.98	0.768
After treatment	41.20±12.46	44.58±8.53	0.213
E/A[$M(Q_1, Q_3)$]			
Before treatment	0.93(0.88, 1.10)	1.32(0.79, 1.72)	0.129
After treatment	1.30(1.25, 1.82)**	1.04(0.59, 2.53)	0.047
LVEF(% , $\bar{x}\pm s$)			
Before treatment	27.26±6.24	30.46±9.55	0.068
After treatment	36.87±6.16**	33.08±7.59	0.015

LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; EDV: end-diastolic volume; ESV: end-systolic volume; SV: stroke output; CO: cardiac output; LA: left atrium; PAP: pulmonary artery pressure; E/A: mitral peak velocity of early filling E to late filling A; LVEF: left ventricular ejection fraction. 1 mmHg=0.133 kPa. Compared with before treatment in the same group, ** P<0.01.

制剂减少了缓激肽的降解,发挥了缓激肽降压、内皮促纤溶作用及对不良事件的干预作用^[13];同样,肾上腺髓质激素的增加可能会增加肾脏血流、增加尿钠排泄和增强利尿作用。沙库巴曲缬沙坦比单一缬沙坦通过更多途径、更多机制降低了容量负荷,改善了肾功能。本研究发现,对比单一的缬沙坦,沙库巴曲缬沙坦对合并肾功能不全的慢性心衰患者的容量管理起到优化作用,超声心动图证实了其对患者心脏结构及功能的改善。

慢性心衰患者的容量状态评估应该根据患者症状体征、检查、化验及相关的无创、有创监测指标来进行。本研究结果显示,在合并肾功能不全的心衰患者中,横向组间比较,沙库巴曲缬沙坦组患者服药 6 个月后,24 h 尿量较缬沙坦组明显增多;纵向组内比较,沙库巴曲缬沙坦组服药 6 个月后与服药前比较,患者服用利尿剂剂量、BNP 水平明显降低,24 h 尿量增加。心肾之间存在复杂的交互作用,容量状

态复杂且动态变化,恰当的容量管理具有挑战性,主要包括血流动力学变化和神经内分泌系统的激活^[14]。容量管理的目标是使心衰患者达到个体化的最佳容量平衡状态,改善容量超负荷,达到干体质量状态,可明显改善心脏的结构和功能。在本研究结果中,超声心动图证实了沙库巴曲缬沙坦对心脏结构和功能的改善。患者服药 6 个月后,沙库巴曲缬沙坦组每搏输出量、心输出量及左室射血分数较单一缬沙坦组升高,E/A 比值升高,左房内径较缬沙坦组缩小,NYHA 分级较缬沙坦组明显改善;沙库巴曲缬沙坦组服药 6 个月后与服药前比较,左房内径、左室收缩末内径、左室舒张末内径均缩小,每搏输出量、心输出量及左室射血分数均明显升高,E/A 比值升高。中国心衰诊断和治疗指南中指出 E/A 比值异常(>2 或<1)可能提示左心室舒张功能不全。慢性肾功能不全患者常合并不同程度的心肌肥厚、左室顺应性下降等,舒张性心衰更为常见。沙库

巴曲缬沙坦对 E/A 比值的改善优于对照组,体现了沙库巴曲缬沙坦对于合并肾功能不全的心衰患者左室舒张功能的改善和逆转心室重构方面的优越性。这与 2020 年发表在 *Circulation* 杂志上 PARAGON-HF 试验的相关研究结论一致^[15]。心脏结构和舒缩功能的改善间接证实了沙库巴曲缬沙坦在容量管理方面的优化作用。

本研究存在一定的局限性。(1) 研究仅评价了患者用药后 6 个月的容量状态变化及超声心动图的改善情况,而其长期的影响尚不清楚。(2) 本研究除外了 $eGFR < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 及接受肾脏透析的患者,对于这部分患者是否可以接受沙库巴曲缬沙坦治疗及其心肾获益尚待进一步证实。

综上,本研究表明,对于合并肾功能不全的射血分数减低的心衰患者,与单一缬沙坦比较,沙库巴曲缬沙坦不受肾功能的影响,明显改善合并肾功能不全的慢性心衰患者的容量超负荷。本研究尝试性的探索了此类患者优化容量管理的新方案,从而有效预防和逆转心肌重构,延缓房室腔的进一步扩大,改善患者心功能及预后。

【参考文献】

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [2] Costanzo MR. The cardiorenal syndrome in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2020, 16(1): 81-97. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.08.010.
- [3] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition *versus* enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [4] 中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(1): 8-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.03.004.
- Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy. Chinese expert recommendations of heart failure volume management[J]. Chin J Heart Failure Cardiomyopathy, 2018, 2(1):

- 8-16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.03.004.
- [5] Go AS, Yang J, Ackerson LM, *et al.* Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study[J]. Circulation, 2006, 113(23): 2713-2723. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577.
- [6] Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorenal syndrome[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2): 335-347. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.11.003.
- [7] 汪雁博,傅向华. 1 型心肾综合征病理生理学机制研究进展[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(1): 96-99. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.01.021.
- Wang YB, Fu XH. Advances on pathophysiologic mechanisms of type 1 cardiorenal syndrome[J/OL]. Chin J Clinicians(Electron Ed), 2016, 10(1): 96-99. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.01.021.
- [8] Braunwald E. Heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(1): 1-20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [9] Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal syndrome: pathophysiology[J]. Cardiol Clin, 2019, 37(3): 251-265. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
- [10] Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, *et al.* Clinical pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): a novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(12): 1461-1478. DOI: 10.1007/s40262-017-0543-3.
- [11] Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, *et al.* Sacubitril/Valsartan: neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(10): 800-810. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.06.020.
- [12] 中国医师协会全科医师分会. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2885-2890, 2897. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.593.
- General Practitioner Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on clinical use of Sacubitril/Valsartan for cardiovascular diseases in primary care[J]. Chin Gen Prac, 2021, 24(23): 2885-2890, 2897. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.593.
- [13] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. Circulation, 2016, 133(11): 1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622.
- [14] Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, *et al.* Cardiorenal syndrome: new pathways and novel biomarkers[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1581. DOI: 10.3390/biom11111581.
- [15] Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2020, 142(13): 1236-1245. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643.