

沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者心肾功能的影响研究

邹振强¹, 林新兴¹, 王秀艳¹, 徐奕², 李自成²

1. 广东省东源县中医院, 广东 河源 517000; 2. 暨南大学附属第一医院心血管内科, 广东 广州 510630

【摘要】 目的 探究沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭合并轻中度肾功能不全患者心肾功能指标血清胱抑素 C (Cys-C) 及 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的影响。方法 选择纽约心功能分级 II ~ IV 级合并轻中度肾功能不全的慢性心力衰竭患者 183 例, 随机数字表法分为治疗组 92 例及对照组 91 例, 治疗组在常规治疗 (利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂) 基础上给予沙库巴曲缬沙坦治疗; 对照组在常规治疗基础上给予氯沙坦治疗, 均治疗 12 周。比较两组患者治疗前后血清 Cys-C、肌酐水平、血浆 NT-proBNP 水平及临床疗效相关指标。结果 两组患者治疗 12 周后血清 Cys-C、肌酐及血浆 NT-proBNP 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 心脏超声相关指标和估测肾小球滤过率明显改善 ($P < 0.05$), 6 分钟步行试验距离显著改善, 生活质量评分提示生活质量改善 ($P < 0.05$), 但治疗组心肾功能相关指标改善更显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦能显著降低慢性心力衰竭合并轻中度肾功能不全患者的血清 Cys-C、肌酐水平及血浆 NT-proBNP 水平, 能显著改善心脏超声相关指标和肾小球滤过率, 提升生活质量。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦; 慢性心力衰竭; 肾小球滤过率; 胱抑素 C; 利钠肽

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2024)06-0153-04

Study on the effect of sacubitril-valsartan on cardio-renal function in patients with chronic heart failure ZOU Zhen-qiang¹, LIN Xin-xing¹, WANG Xiu-yan¹, XU Yi², LI Zi-cheng² 1. Dongyuan County Hospital of Chinese Medicine, Heyuan 517000, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Ji' Nan University, Guangzhou 510630, China

【Corresponding author】 XU Yi

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of sacubitril-valsartan on the levels of serum cystatin C (Cys-C) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with chronic heart failure and mild to moderate renal insufficiency. **Methods** A total of 183 patients with chronic heart failure classified as New York Heart Association (NYHA) II ~ IV and mild to moderate renal insufficiency were enrolled. The patients were divided into a treatment group ($n = 92$) and a control group ($n = 91$). The sacubitril-valsartan group received sacubitril-valsartan in addition to conventional treatment such as diuretics, aldosterone receptor antagonists and β -blockers. The control group received losartan in addition to the conventional treatment. Both groups were treated for 12 weeks. The levels of serum Cys-C and creatinine, and plasma NT-proBNP as well as clinical efficacy related indicators before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After 12 weeks of treatment, the levels of serum Cys-C and creatinine, and plasma NT-proBNP were significantly decreased in both groups compared to before treatment ($P < 0.05$). Cardiac ultrasound-related indicators and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were significantly improved ($P < 0.05$). The distance of six-minute walking test (6MWT) was significantly improved as well as the scores of quality of life suggested an improvement in quality of life ($P < 0.05$). Moreover, the heart and kidney function-related indicators were more pronounced in the treatment group compared to the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Sacubitril-valsartan can significantly reduce the levels of serum Cys-C and creatinine, and plasma NT-proBNP in patients with chronic heart failure and mild to moderate renal insufficiency. It can also significantly improve the cardiac ultrasound-related indicators and glomerular filtration rate to improve the quality of life.

【Key words】 Sacubitril-valsartan; Chronic heart failure; Glomerular filtration rate; Cystatin C; Natriuretic peptide

心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 是以进行性左室收缩和 (或) 舒张功能不全为特征的临床综合征, 交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 等系统的激活在 CHF 发病机制中起着重要作用。肾脏是 CHF 患者最易受累的器官, 在慢性心衰患者中, 有 32 ~ 50% 合并不同程度肾功能损害^[1, 2]。近年研究证实, 沙库巴曲缬沙坦作为血管紧张素受体/脑啡

肽酶抑制剂 (angiotensin receptor/neprilysin inhibitor, ARNI), 可通过阻断 RAAS, 改善 CHF 患者的心肾功能^[3-5]。基于此, 为探讨沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭合并轻中度肾功能不全患者的治疗效果, 我们进行了本项临床观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究按前瞻性、随机、对照、单中心临床试验研究方法进行设计。入选 2019 年 6 月至 2021 年 10 月在广东省河源市东源县中医院门诊或住院治疗的 CHF 合并轻中度肾功能不全患者 183 例。入选与诊断标准: 符合《中国心力衰竭诊断和

【基金项目】 广东省医学科研基金项目 (编号: A2022034)

【通讯作者】 徐奕

治疗指南 2018》^[6]中关于心力衰竭的诊断标准,且应用简化 MDRD 公式^[7]计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),以 eGFR 介于 30~90 ml/(min·1.73 m²)为轻中度肾功能不全的诊断标准^[7]。排除标准:排除近 1 月内有急性心肌梗死发作、创伤、不稳定型心绞痛、慢性阻塞性肺病急性加重,合并严重感染、糖尿病、恶性肿瘤、结缔组织病、甲状腺功能亢进症、心房颤动、严重肝肾功能障碍、先天性心脏病,近期使用影响免疫活性的药物者及不能耐受沙库巴曲缬沙坦治疗

者。入选患者随机数字表法分为沙库巴曲缬沙坦治疗组(治疗组)92 例和对照组(91 例)。其中男 112 例、女 71 例,年龄 37~86 岁[(57.8±9.3 岁)]。合并有冠心病的患者有 78 例,合并高血压 65 例,合并扩张型心肌病 31 例,合并风心病 9 例。按纽约心脏病学会心功能分级,心功能 II 级者 65 例,心功能 III 级 77 例,心功能 IV 级 41 例。治疗组与观察组上述基线情况进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。此研究方案经我院医学伦理委员会审阅同意,所有入选患者均签署知情同意书。

表 1 两组基线情况比较

组别	性别 [n(%)]		年龄(岁)	NYHA 心功能分级 [n(%)]			合并症 [n(%)]		
	男性	女性		II 级	III 级	IV 级	高血压	糖尿病	心房颤动
治疗组(n=92)	57(62.0)	35(38.0)	57.9±9.3	32(34.8)	39(42.4)	21(22.8)	33(35.9)	25(27.2)	21(22.8)
对照组(n=91)	55(60.4)	36(39.6)	57.6±9.2	33(36.3)	38(41.7)	20(22.0)	32(35.2)	21(23.1)	19(20.9)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均给予(利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂)。治疗组在常规治疗基础上给予沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司,批号:HJ20170363)100 mg 每天两次治疗;对照组在常规治疗基础上给予氯沙坦(杭州默沙东制药有限公司,批号:H200000371)50 mg 每天一次治疗。所有患者观察时间为 12 周。

1.2.2 血液检查 在基线(治疗前)及治疗 12 周后,对下列指标进行测定:N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)测定:空腹抽取肘静脉血 3 ml 放入含 30 μ l 10% 乙二胺四乙酸的试管中,加入抑肽酶(500 U/ml)以 3000 r/min 离心 10 min,血浆置于-70 $^{\circ}$ C 冰箱中性贮存备用。应用美国 ROCHE 公司 Elecsy2010 全自动免疫分析仪采用双向侧流免疫法进行血浆 NT-proBNP 水平测定。肾功能相关指标测定:取空腹 12 h 晨静脉血,血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)测量采用乳胶颗粒增强免疫比浊法。血清肌酐用日立 7600 自动生化仪检测。GFR 由简化 MDRD 公式计算得到(如前所述)。

1.2.3 超声检查 在基线(治疗前)和 12 周后,测定心脏超声相关指标:应用美国 GE 公司生产的 Vivid7 型全数字彩色多普勒超声诊断仪探头,频率 2~4 MHz,取胸骨旁左心室长轴切面,作 M 型扫描,测量左室舒张末期内径(left ventricular end-dias-

tolic diameter, LVEDd),计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。所有数据由三个心动周期的测量值平均后得出。

1.3 疗效评价 在基线(治疗前)及治疗 12 周后,对患者进行 6 分钟步行试验^[8],地点选择院内一处长度为 50 米的无障碍走廊,每 5 米处有具体数字标识,在 50 米处有明确的折返标识,测试时告知患者根据自身情况尽可能快走,记录 6 分钟步行的距离;使用《明尼苏达生活质量问卷》量表对患者的生活质量进行评价^[8],总分 105 分,由患者独立完成,分数越高表示生活质量越差,反之表示生活质量越好。

1.4 统计学方法 用 SPSS 23.0 软件进行统计分析处理数据,对计量资料进行正态性检验,符合正态分布者以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验;计数资料用例数(%)的形式表示,用 χ^2 检验进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 NT-proBNP 水平及心脏超声相关指标的变化 在治疗前两组患者的平均 NT-proBNP、LVEDd、LVEF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在 12 周后,治疗组上述指标均较基线时显著改善(均 $P<0.05$),且与对照组相比,治疗组 12 周后的平均 NT-proBNP 水平更低,平均 LVEDd 更小,平均 LVEF 更高(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 NT-proBNP 水平及心脏超声相关指标比较

组别		NT-proBNP	LVEDd(mm)	LVEF(%)
治疗组(n=92)	治疗前	1467.5±510.1	68.6±10.6	34.5±10.2
	治疗后	178.6±56.2*#	56.5±10.2*#	50.2±10.8*#
对照组(n=91)	治疗前	1560.5±520.6	66.4±9.1	36.8±10.1
	治疗后	780.2±183.4*	62.4±10.1*	42.9±9.4*

* 与治疗前比较, $P<0.05$;#与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后肾功能相关指标的变化 在治疗前(基线时)两组患者的 Cys-C、肌酐、eGFR 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。在 12 周后,治疗组平均 Cys-C、肌酐、eGFR 均较基线时显著改善(均 P

<0.05),且与对照组比较,治疗组 12 周后的平均 Cys-C 和肌酐水平更低,eGFR 更高(P 均 <0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后肾功能指标比较

组别		Cys-C(mg/L)	肌酐($\mu\text{g/L}$)	eGFR[ml/(min·1.72m ²)]
治疗组($n=92$)	治疗前	2.2±0.5	145.2±7.2	72.6±18.5
	治疗后	1.0±0.1*#	72.2±6.6*#	89.7±22.3*#
对照组($n=91$)	治疗前	2.1±0.4	137.5±8.2	71.3±19.8
	治疗后	1.5±0.2*	102.8±7.6*	82.6±31.7*

*与治疗前比较, $P<0.05$;#与对照组比较, $P<0.05$

2.3 两组疗效指标比较 在治疗前两组患者的 6 分钟步行试验距离、生活质量评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在 12 周后,治疗组上述指标均较基线时显著改善(P 均 <0.05),且与对照组相比,治疗组 12 周后的平均 6 分钟步行试验距离更远,平均生活质量评分更低($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 6 分钟步行试验距离及生活质量评分比较

组别		6 分钟步行试验距离(米)	生活质量评分(分)
治疗组($n=92$)	治疗前	260.6±50.6	58.6±4.6
	治疗后	386.6±61.2*#	26.5±3.2*#
对照组($n=91$)	治疗前	261.4±51.4	58.4±5.1
	治疗后	350.2±56.4*	32.4±3.1*

*与治疗前比较, $P<0.05$;#与对照组比较, $P<0.05$

2.4 安全性观察 在 12 周时,治疗组共发生 3 例(7.5%)可能与治疗相关的不良反应,表现为头痛和眩晕。因患者可耐受,未停止治疗。对照组无相关不良反应发生。两组患者均未观察到低血压事件发生。

3 讨论

心力衰竭时交感神经系统和 RAAS 激活,参与心力衰竭的发生发展,促进心肌重构^[9]。因此阻断神经激素系统激活和心肌重构的恶性循环是心力衰竭治疗的关键。神经内分泌激活的标志之一是血浆 NT-proBNP 水平升高,它由心室肌合成、分泌和储存,在左室压力和容量负荷增加时分泌增加,在心力衰竭时可以起到代偿作用^[10]。血浆 NT-proBNP 浓度与左室压力和室壁张力密切相关,是左室重构和左室收缩功能不全的重要标志物^[11]。沙库巴曲缬沙坦为新型 RAAS 药物,其对血液动力学的影响主要表现在:①阻断交感神经兴奋作用,使心率减慢,降低心肌耗氧量^[12,13];②阻断 Ang II 与 AT1 受体结合,阻断其收缩血管,降低心脏后负荷^[14,15];③对抗醛固酮分泌,减少水钠潴留,降低血

容量,减少心脏前负荷^[16]。本研究结果表明,CHF 患者中,在常规治疗基础上应用沙库巴曲缬沙坦治疗 12 周后同氯沙坦治疗相比,血浆 NT-proBNP 水平显著更低,LVEF 及 LVEDd 改善更显著($P>0.05$)。提示沙库巴曲缬沙坦作为 ARNI 类药物,可通过抑制交感神经系统和 RAAS 在 CHF 的治疗中发挥积极作用。

肾功能不全是 CHF 常见的并发症。在 CHF 发生发展过程中,心排出量和组织灌注下降,引起有效血容量的下降及 Ang II 的激活,继而儿茶酚胺、血管加压素、醛固酮释放增加,引起肾血管收缩和肾动脉狭窄,造成肾小球滤过率下降、肾小管钠重吸收增加,导致肾功能不全^[17,18]。肾功能不全的患者最直接表现为肾小球滤过功能受损,继而导致水钠潴留,体液负荷增加,加重心脏负担^[19,20]。沙库巴曲缬沙坦促进 CHF 患者肾功能恢复的主要作用机制^[4,21]:通过神经内分泌拮抗作用,降低外周血管阻力,从而增加心排量,改善肾血流,提高肾小球滤过率;通过降低出球小动脉阻力,减低肾小球囊内压,减少尿蛋白排出,减轻肾动脉硬化,延缓肾功能的恶化。本研究结果显示,治疗 12 周后两组患者各项肾功能指标均有所改善($P<0.05$),说明常规抗心衰治疗能够有效保护肾功能。但与对照组(常规治疗+氯沙坦)比较,治疗组(常规治疗+沙库巴曲缬沙坦)患者 CysC、肌酐水平更低,而 eGFR 更高(均 $P>0.05$),提示接受沙库巴曲缬沙坦治疗的患者获益更多。这也提示,在临床上对于 CHF 患者的长期管理和随访中,需定期检测肾功能变化,及时根据患者肾功能调整治疗方案。

沙库巴曲缬沙坦的不良反应同样是在长期应用中我们需要关注的问题。国内外研究指出,沙库巴曲缬沙坦的主要不良反应包括肾功能不全、高钾血症、低血压等^[3,22]。本研究中,不良反应发生率较低,且没有出现因为严重不良反应而停药的情况,与既往研究大致相似。这提示沙库巴曲缬沙坦在

这些患者中耐受性良好,总体安全性也较好,可以在定期随访下长期应用。

本研究也存在一定的不足:样本量较小、外推性不足、随访时间相对较短等,此外,本研究仅针对沙库巴曲缬沙坦在慢性心力衰竭患者中对心肾功能相关指标的影响进行了分析,对于其他一些能够反映药物疗效的指标未纳入分析。因此,对于沙库巴曲缬沙坦在这类患者中的长期影响和远期预后改善,仍有待更大规模、长时间随访研究。

总而言之,本研究中我们发现在常规抗心力衰竭治疗的基础上,加用沙库巴曲缬沙坦与加用氯沙坦相比,可更显著地降低患者 NT-proBNP、CysC 和肌酐水平,改善患者心脏彩超相关肾指标和 eGFR,提升 6 分钟步行试验距离,改善患者生活质量。提示沙库巴曲缬沙坦作为新型 ARNI 药物,可在 CHF 的治疗中发挥基石作用,使患者心肾功能均有所获益,改善预后。

【参考文献】

- [1] McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study [J]. *Circulation*, 2004,109(8):1004-1009.
- [2] Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (7): 455-469.
- [3] 3Yang X, Jin J, Xu J, et al. The role of sacubitril/valsartan in abnormal renal function patients combined with heart failure: a meta-analysis and systematic analysis [J]. *Ren Fail*, 2024, 46 (1):2349135.
- [4] 4Chen X, Jin C, Xie L, et al. LCZ696 and preservation of renal function in heart failure: A meta-analysis of 6 randomized trials [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2020,21(1):113-118.
- [5] Kommu S and Berg RL. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared to valsartan in patients with heart failure and mildly reduced and preserved ejection fractions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Med*, 2024,13(6):1572.
- [6] 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.
- [7] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (9):604-612.
- [8] 姚飞,李学文. 综合管理对老年心力衰竭合并心房颤动病人心功能及生活质量的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2021,19

(18):3157-3160.

- [9] Maryam, Varghese TP and B T. Unraveling the complex pathophysiology of heart failure: insights into the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system (SNS) [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024,49(4):102411.
- [10] Yoshimura M, Yasue H and Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2001,79(8):730-735.
- [11] Ritchie RH, Rosenkranz AC and Kaye DM. B-type natriuretic peptide: endogenous regulator of myocardial structure, biomarker and therapeutic target [J]. *Curr Mole Med*, 2009,9(7):814-825.
- [12] Liu RC. Focused treatment of heart failure with reduced ejection fraction using sacubitril/valsartan [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018,18(6):473-482.
- [13] Bunsawat K, Ratchford SM, Alpenglow JK, et al. Sympathoinhibitory effect of sacubitril-valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study [J]. *Auton Neurosci*, 2021,235:102834.
- [14] Iovanovici DC, Bungau SG, Vesa CM, et al. Reviewing the modern therapeutical options and the outcomes of sacubitril/valsartan in heart failure [J]. *Int J Mole Sci*, 2022,23(19):11336.
- [15] Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2017,38(15):1132-1143.
- [16] Cuthbert JJ, Pellicori P and Clark AL. Cardiovascular outcomes with sacubitril-valsartan in heart failure: emerging clinical data [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020,16:715-726.
- [17] Ronco C, McCullough PA, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [J]. *Contrib Nephrol*, 2010,165:54-67.
- [18] Kratky V, Kopkan L, Kikerlova S, et al. The role of renal vascular reactivity in the development of renal dysfunction in compensated and decompensated congestive heart failure [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018,43(6):1730-1741.
- [19] Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Renal sodium avidity in heart failure: from pathophysiology to treatment strategies [J]. *Eur Heart J*, 2017,38(24):1872-1882.
- [20] Re RN. A reassessment of the pathophysiology of progressive cardiorenal disorders [J]. *The Med Clin North Am*, 2017,101(1): 103-115.
- [21] Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021,7(5):445-452.
- [22] Matsumoto S, McMurray JJV, Nasu T, et al. Relevant adverse events and drug discontinuation of sacubitril/valsartan in a real-world Japanese cohort: REVIEW-HF registry [J]. *J Cardiol*, 2024, 84 (2):133-140.

(收稿日期:2024-05-16;修回日期:2024-09-22)

(本文编辑:侯晓林)