

沙库巴曲缬沙坦改善心力衰竭合并心房颤动患者心脏重构并降低血清生长分化因子-15、可溶性 Sema4D 水平

张峥嵘¹ 毛建斌¹ 安卿¹ 刘凤²

¹武警四川省总队医院心内科,四川乐山 614000;²西南医科大学,四川泸州 646000

摘要 目的:研究沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭(简称心衰)合并心房颤动(简称房颤)患者心脏重构及血清生长

分化因子-15(GDF-15)和可溶性 Sema4D(sSema4D)表达的影响。方法:选择慢性心衰合并房颤患者 200 例,随机分为观察组和对照组,各 100 例。对照组急性期患者给予静脉注射去乙酰毛花甙注射液、呋塞米、硝酸甘油,口服美托洛尔、华法林和赖诺普利,缓解期患者给予口服药治疗;观察组患者在对照组治疗基础上口服沙库巴曲缬沙坦。6 个月后比较 2 组临床疗效、房颤复发情况、心功能、6 min 步行距离,并检测血 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、可溶性 ST2(sST2)、GDF-15、sSema4D 水平。结果:6 个月后,观察组治疗总有效率高于对照组(90% vs 75%, $P < 0.05$),阵发性房颤发生率低于对照组(9% vs 20%, $P < 0.05$),转成永久性和持续性房颤发生率低于对照组(5% vs 11%, $P < 0.05$)。2 组患者的左室舒张末内径(LVEDd)、左室短轴缩短率(LVFS)、左室射血分数(LVEF)和舒张期 E 峰与 A 峰比值(E/A)均有明显改善,且观察组优于对照组(P 均 < 0.05)。观察组患者的 6 min 步行距离优于对照组($P < 0.05$)。2 组患者的血 NT-proBNP、hs-CRP、sST2、GDF-15 和 sSema4D 水平均有所降低,且观察组低于对照组(P 均 < 0.05)。结论:沙库巴曲缬沙坦对心衰合并房颤患者心功能和临床症状有改善作用,并降低患者血清 GDF-15 和 sSema4D 水平。

关键词 沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;心房颤动;心脏重构;血清生长分化因子-15;可溶性 Sema4D

中图分类号 R541.6;R 541.7⁺5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250416

Sacubitril-valsartan improves cardiac remodeling in patients with heart failure and atrial fibrillation and its effect on serum GDF-15 and sSema4D ZHANG Zheng-rong¹, MAO Jian-bin¹, AN Qing¹, LIU Feng². ¹Department of Cardiology, Sichuan Armed Police Corps Hospital, Leshan Sichuan 614000, China; ²Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000, China

Corresponding author: ZHANG Zheng-rong, E-mail: liaox0408082@163.com

Abstract Objective: To study the effect of sacubitril-valsartan on cardiac remodeling and serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and soluble Sema4D (sSema4D) levels in patients with heart failure and atrial fibrillation. Methods: A total of 200 patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation admitted at our hospital for treatment were selected, and the patients were randomly divided into two groups: 100 cases in the observation group and 100 cases in the control group. The treatment methods for the patients in the acute stage in the control group were intravenous injection of deacetylthanoside, furosemide, nitroglycerin, and oral administration of metoprolol, warfarin and lisinopril, and all patients in the remission stage were given oral administration. The patients in the observation group were additionally treated with sacubitril and valsartan on the basis of the control group. After 6 months of treatment, the clinical efficacy, recurrence of atrial fibrillation, cardiac function, 6-min walking distance, serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), soluble ST2 (sST2), growth differentiation factor-15 (GDF-15) and soluble Sema4D (sSema4D) levels were examined. Results: After treatment for 6 months, the total effective rate was higher in the observation group than in the control group (90% vs 75%, $P < 0.05$). The incidence of paroxysmal atrial fibrillation in the observation group was 9%, significantly lower than that in the control group (20%, $P < 0.05$). The incidence of permanent atrial fibrillation and persistent atrial fibrillation was 5% in the observation group, significantly lower than that in the control group (11%, $P < 0.05$). After treatment for 6 months, the LVEDd, LVFS, LVEF and E/A in the two groups were significantly improved as compared with those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group displayed better results than in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 6 months, the 6-min walking distance in

the observation group was significantly longer than in the control group. After treatment for 6 months, the levels of NT-proBNP, hs-CRP, sST2, GDF-15 and sSema4D in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and those in the observation group displayed better results than in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: The application of sacubitril and valsartan can improve the cardiac function and clinical symptoms in patients with heart failure complicated with atrial fibrillation, and it can effectively reduce the levels of serum GDF-15 and sSema4D in patients.

Key words Sacubitril-valsartan; Heart failure; Atrial fibrillation; Cardiac remodeling; GDF-15; sSema4D

心力衰竭(简称心衰)合并心房颤动(简称房颤)是常见的临床并发症,房颤是心衰最常见的诱发因素,两者互为因果,预后较差^[1]。沙库巴曲缬沙坦是脑啡肽酶和肾素-血管紧张素-醛固酮系统双重阻断剂,2017 年沙库巴曲缬沙坦被推荐用于射血分数降低患者的首选药物^[2]。可溶性 Sema4D(sSema4D)作为跨膜糖蛋白分子,在动脉粥样硬化等疾病发生发展中发挥着重要作用^[3]。生长分化因子-15(GDF-15)与心肌纤维化等疾病有着相关性^[4]。本研究探讨沙库巴曲缬沙坦对心衰合并房颤患者心脏重构和血清 GDF-15、sSema4D 水平的影响。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2018 年 1 月-2021 年 1 月武警四川省总队医院收治的慢性心衰合并房颤患者 200 例。纳入标准^[5]:①有哮喘、胸闷等左心功能不全或腹水、胸水和下肢浮肿等右心功能不全的临床症状;②进行抗血栓、利尿和强心等常规治疗;③美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级确定为心功能 II ~ IV 级^[6];④患阵发性房颤,确诊标准为过去 6 个月内,房颤发作 ≤ 7 d,大多数 < 24 h,且均能自行终止;⑤年龄 ≥ 60 岁。排除对沙库巴曲缬沙坦过敏或存在严重肝、肾功能不全患者。随机将患者分为观察组和对照组,其中观察组 100(男 48,女 52)例,平均年龄(67.5 ± 6.3)岁;其中心脏瓣膜病 51 例,扩张性心肌病 49 例,心功能 II 级 30 例,III 级 56 例,IV 级 14 例;对照组 100(男 49,女 51)例,平均年龄(68.2 ± 5.9)岁;其中心脏瓣膜病 53 例,扩张性心肌病 47 例,心功能 II 级 28 例,III 级 57 例,IV 级 15 例。2 组患者性别、年龄等一般资料具有可比性(P 均 > 0.05)。该研究经医院伦理委员会审批(171103J),患者或家属均知情并签署同意书。

2. 治疗方法:急性期患者给予去乙酰毛花甙注射液 0.2 mg 静脉注射,呋塞米 20 mg 静脉注射,硝酸甘油 10 μ g/mL 静脉泵入,美托洛尔 6.25 mg 口

服,4 次/d,华法林 2.5 mg 口服,1 次/d,赖诺普利 10 mg 口服,1 次/d,依据患者血压、心率和临床症状调整给药剂量。缓解期患者给予口服药治疗。观察组在对照组治疗基础上,自急性期开始持续应用沙库巴曲缬沙坦(国药准字 H20170344,北京诺华制药有限公司),因患者以老年人为主,最小起始剂量为 25 mg/次,2 次/d,每周增加 25 mg,最大剂量 50 ~ 100 mg,计划服用沙库巴曲缬沙坦前 1.5 d,停止血管紧张素转化酶抑制剂类药物,其余治疗与对照组相同。

3. 观察指标:

(1)临床疗效:治疗 6 个月后,对患者心功能进行评价。显效:心衰症状消失或明显减轻,心功能改善 2 级;有效:心衰症状有明显改善,心功能改善 1 级;无效:心衰无改善或恶化。

(2)房颤复发:治疗 6 个月后,行 12 导联普通心电图和动态心电图复查,统计房颤复发和转化为永久性房颤或持续性房颤(≥ 7 d)的情况。

(3)心功能情况:应用 SONOS 5500 型超声仪行彩色多普勒心动图检查,主要指标包括左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和舒张期 E 峰与 A 峰比值(early peak/atrial peak, E/A)。

(4)步行检测:在入院时和治疗 6 个月后进行 6 min 步行试验,评价患者心脏功能。

(5)实验室指标检测:入院时和治疗 6 个月后采集空腹静脉血,离心(3 000 转/min,半径 10 cm)10 min 收集血清,应用荧光素增强免疫化学发光法测定 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,试剂盒购自南京诺尔曼生物技术有限公司,应用胶乳增强免疫比浊法测定血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒购自广州科方生物有限公司,应用酶联免疫吸附法测定可溶性 ST2(sST2)、GDF-15 和 sSema4D 水平,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,所有操作均按照试剂盒说明书进行。

4. 统计学分析:采用 SPSS 18.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,满足正态分布数据进行独立样本 t 检验,偏态分布数据采用重复测量的方差分析。计数资料以例数(百分数)表示,使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效:治疗 6 个月后,观察组显效 59 例,有效 31 例,无效 10 例;对照组显效 50 例,有效 25 例,

无效 25 例。观察组总有效率高于对照组(90% vs 75%, $P < 0.05$)。

2. 房颤情况:观察组阵发性房颤发生率低于对照组(9% vs 20%, $P < 0.05$);转为永久性房颤和持续性房颤发生率低于对照组(5% vs 11%, $P < 0.05$)。

3. 心功能:治疗后,2 组患者的 LVEDd、LVFS、LVEF 和 E/A 明显改善(P 均 < 0.05),且观察组优于对照组(P 均 < 0.05),见表 1。

表 1 2 组患者心功能情况($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVEDd(mm)	LVFS(%)	LVEF(%)	E/A
观察组	治疗前	100	69.3 ± 6.4	53.8 ± 5.4	35.3 ± 5.4	0.89 ± 0.12
	治疗后		62.1 ± 5.8 ^{*#}	45.0 ± 5.1 ^{*#}	50.4 ± 5.1 ^{*#}	1.40 ± 0.12 ^{*#}
对照组	治疗前	100	69.5 ± 6.3	54.1 ± 4.8	36.1 ± 5.2	0.90 ± 0.11
	治疗后		65.2 ± 4.8 [*]	49.8 ± 5.0 [*]	42.4 ± 4.9 [*]	1.04 ± 0.10 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

4. 6 min 步行试验:治疗前,观察组和对照组患者的 6 min 步行距离分别为(366.3 ± 49.6)m 和(362.5 ± 67.2)m($P > 0.05$);治疗后,观察组较对照组有明显改善[(469.3 ± 58.3)m vs (402.6 ± 63.5)m, $P < 0.05$]。

5. 实验室指标:治疗前,2 组患者的血 NT-proBNP、hs-CRP、sST2、GDF-15 和 sSema4D 水平无明显差异(P 均 > 0.05);治疗后,2 组以上各指标有所降低(P 均 < 0.05),且观察组低于对照组(P 均 < 0.05),见表 2。

表 2 2 组患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	观察组 (n = 100)	对照组 (n = 100)
NT-proBNP(μg/L)	治疗前	6773 ± 2383	6893 ± 3891
	治疗后	1413 ± 382 ^{*#}	2638 ± 294 [*]
hs-CRP(mg/L)	治疗前	2.2 ± 0.5	2.3 ± 0.4
	治疗后	1.0 ± 0.4 ^{*#}	1.5 ± 0.6 [*]
sST2(μg/L)	治疗前	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.3
	治疗后	0.3 ± 0.1 ^{*#}	0.5 ± 0.2 [*]
GDF-15(ng/L)	治疗前	178.3 ± 23.3	177.8 ± 21.8
	治疗后	97.4 ± 13.7 ^{*#}	129.4 ± 22.7 [*]
sSema4D(ng/L)	治疗前	983.6 ± 74.3	979.5 ± 82.7
	治疗后	983.6 ± 74.3	683.7 ± 66.8 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$

讨 论

沙库巴曲缬沙坦是由沙库巴曲和缬沙坦 1:1 混合组成,主要作用机制为:①肝酶作用于沙库巴曲,

产生有活性的脑啡肽抑制剂,抑制体内脑啡肽酶生成,降低利钠肽的降解,升高利钠肽水平,从而降低心脏前后负荷并且扩张血管,抑制心肌肥厚,抑制醛固酮和肾素释放,对心室重构产生改善作用^[7,8]。②缬沙坦能够对肾素-血管紧张素-醛固酮系统产生抑制作用^[9]。

本研究表明,在常规治疗的基础上加用沙库巴曲缬沙坦能够明显改善老年心衰合并房颤患者的临床症状和心功能,降低房颤复发率。本文中观察组患者血清 NT-proBNP 和 hs-CRP 水平均较治疗前明显下降。沙库巴曲缬沙坦能够有效抑制患者机体神经内分泌的过度激活,从而抑制心室重构,且能够改善房颤复发的病理生理基础。沙库巴曲缬沙坦对心衰患者的心脏保护作用独立于降脂作用^[10]。

ST2 是白介素(IL)-1 受体家族的重要成员,能够以可溶解的形式与细胞膜相结合。当机体 sST2 水平较高时,心肌受机械应力损伤时保护作用降低,引起心肌纤维化和心肌肥大,严重者会造成心功能受损和心肌重构^[11]。前期研究表明,慢性心衰患者的血清 sST2 水平均有所升高,且心衰越严重,血清 sST2 水平越高^[12]。本研究中,治疗后 2 组患者的 sST2 水平均有所降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

Sema4D 是一种跨膜糖蛋白分子,作为 Sema-phorin 家族重要组成,能够在体内转化为生物活性的 sSema4D,与细胞膜上的 PlexinB1 和 CD72 受体相结合,参与胶原纤维化、新生血管生成和细胞迁移

等病理生理过程^[13]。sSema4D 在炎症性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病和动脉粥样硬化的发生和发展中发挥着重要作用,较高的 sSema4D 会增加患者心脏负荷,造成心室重构。GDF-15 属于转化生长因子- β 超家族中一员,其作为一种分泌型蛋白,能够被转化生长因子- β 激酶激活,与细胞表面的苏氨酸/丝氨酸激酶受体结合生成异聚体,进而激活 Smad 蛋白,通过 Smad 蛋白依赖性和非依赖性信号转化通道发挥作用^[14]。GDF-15 能够成为一种心脏保护因子对抗血管紧张素 II 依赖性信号所转导的心肌肥大。文献报道,GDF-15 水平与患者 NYHA 心功能分级成正比,患者心衰越严重其血清 GDF-15 水平越高^[15]。本研究中,治疗后 2 组患者的 sSema4D 和 GDF-15 水平均有下降,且观察组低于对照组。

参 考 文 献

1 毛周琳,刘云,沈颢.血清高迁移率族蛋白 B1/可溶性晚期糖基化终产物受体水平对急性失代偿性心力衰竭预后评估价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):31-34+63.

2 熊振宇,满万荣,李越洋,等.沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死后心力衰竭患者的临床疗效[J]. 心脏杂志,2020,32(1):28-32.

3 Chen G,Doumatey AP,Zhou J,et al. Genome-wide analysis identifies an african-specific variant in SEMA4D associated with body mass index[J]. Obesity (Silver Spring),2017,25(4):794-800.

4 潘婧,胡威.血清 GDF-15 及 sST2 可诊断急性一氧化碳中毒患者发生心肌损伤[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(6):524-527.

5 毛建斌,刘政,姜玲,等.沙库巴曲缬沙坦在改善慢性心力衰竭合并心房颤动患者心脏重构中的作用[J]. 中国医药,2022,17(3):381-384.

6 Bredy C,Ministeri M,Kempny A,et al. New York Heart Association

(NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes,2018,4(1):51-58.

7 孙长丽,董洋,王丽姣,等.沙库巴曲缬沙坦治疗维持性血液透析合并心力衰竭的临床疗效[J]. 中华肾脏病杂志,2022,38(1):15-22.

8 张越,马琪.沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的安全性和有效性研究[J]. 四川解剖学杂志,2020,28(1):39-40,60.

9 陈兆彦,孙强.沙库巴曲缬沙坦对顽固性心力衰竭患者康复治疗及左心室射血分数的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2021,23(4):379-382.

10 陈堂恩,李建华,梁好,等.沙库巴曲缬沙坦在 5 例儿童扩张型心脏病中的应用并文献复习[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(24):1900-1902.

11 Liu Q,Gao X,Xiao Q,et al. A combination of NLR and sST2 is associated with adverse cardiovascular events in patients with myocardial injury induced by moderate to severe acute carbon monoxide poisoning[J]. Clin Cardiol. 2021,44(3):401-406.

12 Koz?owska E,Brzezińska-B?aszczyk E,Agier J,et al. Alarmins (IL-33 sST2 HMGB1 and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia[J]. J Psychiatr Res,2021,138:380-387.

13 徐娟娟,沈正军,倪斌,等.慢性心力衰竭患者血清 Lp-PLA2、sSema4D 的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2020,19(1):8-11,16.

14 Gizatulina TP, Khorkova NY, Martyanova LU, et al. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Kardiologia. 2021,61(7):44-54.

15 Ortolá R, García-Esquinas E, Bu?o-Soto A, et al. Healthy dietary patterns are associated with lower concentrations of growth differentiation factor 15 in older adults[J]. Am J Clin Nutr,2021,113(6):1619-1626.

(2022-07-25 收稿 2025-04-23 修回)

(上接第 365 页)

22 杨丽,龚妮容,刘宏发,等.腹膜透析相关性腹膜炎的细菌谱及耐药性分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(6):513-517.

23 彭卫生,周巧玲,敖翔,等.腹膜透析相关性腹膜炎的细菌谱及耐药性分析[J]. 中南大学学报(医学版),2012,37(12):1205-1209.

24 周雪丽,秦敏,任英,等.腹膜透析相关性腹膜炎的细菌谱及耐药性分析[J]. 华西医学,2017,32(8):1221-1224.

25 高俊丽,李丽,刘琨.单中心腹膜透析相关性腹膜炎的病原菌及耐药性分析[J]. 河北医药,2023,45(19):3018-3021.

26 汤立.单中心腹膜透析相关腹膜炎患者致病菌和耐药性及预后

分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(3):258-261.

27 詹周兵,石永兵,沈华英,等.236 例次腹膜透析相关性腹膜炎的致病菌分布及耐药性分析[J]. 中华肾脏病杂志,2014,30(3):195-200.

28 李忻阳,张禹,罗佩婷,等.腹膜透析相关性真菌性腹膜炎的防治进展[J]. 中华肾病研究电子杂志,2020,9(6):260-263.

29 李慧,李媛媛,张培,等.腹膜透析相关性腹膜炎患者发生多重耐药菌感染的危险因素与临床结局[J]. 安徽医科大学学报,2023,58(6):1025-1029.

(2025-01-08 收稿 2025-05-12 修回)