

❖ 心脏、血管影像学

Impact of sacubitril/valsartan and valsartan on cardiac structure in heart failure patients with mildly reduced ejection fraction

WANG Zhenhua¹, CHEN Li¹, CHEN Jun², XU Zhengrong¹, LI Chaosheng^{1*}

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Shenzhen University,

Shenzhen 518000, China; 2. Department of Cardiology, Baoan Central

Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518100, China)

[Abstract] **Objective** To observe the impact of sacubitril/valsartan and valsartan on cardiac structure in patients with heart failure and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) using echocardiography. **Methods** Totally 244 HFmrEF patients who would undergo echocardiography were prospectively enrolled and randomly divided into sacubitril/valsartan group (group A, $n=122$) or valsartan group (group B, $n=122$) at the ratio of 1:1. Baseline data and changes in ultrasonic indexes after one-year treatment were compared between groups. Multivariate Cox regression model was used to analyze the relationships of baseline ultrasonic data and the risk of endpoint events. **Results** No significant difference of baseline data was found between groups (all $P>0.05$). After one-year treatment, left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left atrial maximum volume (LAV_{max}), left ventricular mass (LVM), LVEDV index (LVEDVI), LVESV index (LVESVI), LAV_{max} index (LAVI) and LVM index (LVMI) decreased in both groups, and the descendent degrees in group A were greater than those in group B (all $P<0.05$). After correction for baseline characteristics using covariance analysis, significant differences of primary endpoint (LVEDV, LVESV, LAVI) and secondary endpoint (LVEDV, LVESV, LAV_{max}) were found between groups (all $P<0.05$). Cox regression model showed that the larger the ultrasonic parameters including LVEDV, LVESV, LAV_{max}, LVM, LVEDVI, LVESVI, LAVI and LVMI before treatment, the higher risk of endpoint events. **Conclusion** Both sacubitril/valsartan and valsartan could improve cardiac remodeling in patients with HFmrEF, and the former had better effect.

[Keywords] heart failure; ejection fraction; ultrasonography; prospective studies

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.009

沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦对射血分数轻度降低心力衰竭患者心脏结构的影响

王振花¹, 陈力¹, 陈军², 徐峥嵘¹, 李潮生^{1*}

(1. 深圳大学第二附属医院心血管内科, 广东 深圳 518000; 2. 深圳市宝安区中心医院心血管内科, 广东 深圳 518100)

[摘要] **目的** 以超声心动图观察沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦对射血分数轻度降低心力衰竭(HFmrEF)患者心脏结构的影响。**方法** 前瞻性纳入 244 例接受超声心动图检查的 HFmrEF 患者,按 1:1 比例将其随机分为沙库巴曲缬沙坦组(A组, $n=122$)及缬沙坦组(B组, $n=122$);比较 2 组基线资料及治疗 1 年后超声参数的变化;以多因素 Cox 回归模型分析基线超声资料与发生终点事件风险的关系。**结果** 2 组基线资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗 1 年后,2 组左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心房最大容积(LAV_{max})、左心室质量(LVM)、LVEDV

[基金项目] 宝安区医疗卫生科研项目(2022JD134)。

[第一作者] 王振花(1987—),女,河南濮阳人,硕士,主治医师。研究方向:心力衰竭与高血压。E-mail: 1013652619@qq.com

[通信作者] 李潮生,深圳大学第二附属医院心血管内科,518000。E-mail: 510505698@qq.com

[收稿日期] 2023-08-17 **[修回日期]** 2023-12-06

指数(LVEDVI)、LVESV 指数(LVESVI)、LAV_{max} 指数(LAVI)及 LVM 指数(LVMI)均下降,A 组下降程度均大于 B 组(P 均 <0.05)。以协方差分析校正基线特征后,2 组主要终点(LVEDV、LVESV 及 LAVI)及次要终点(LVEDV、LVESV 及 LAV_{max})差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。Cox 回归模型显示,HFmrEF 患者治疗前超声心动图所测 LVEDV、LVESV、LAV_{max}、LVM、LVEDVI、LVESVI、LAVI 及 LVMI 越大,则发生终点事件风险越高。结论 沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦均可在一定程度上改善 HFmrEF 患者心脏重构,前者效果更佳。

〔关键词〕 心力衰竭;射血分数;超声检查;前瞻性研究

〔中图分类号〕 R541.61; R445.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1003-3289(2024)03-0361-05

2021 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardio, ESC)将存在典型心力衰竭症状且左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)41%~49%定义为射血分数轻度降低的心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)^[1],目前对其临床特点、治疗策略及预后尚不明确。沙库巴曲缬沙坦可同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)及脑啡肽酶,具有扩血管、降压、利尿及减少心肌纤维化等作用,有利于改善心功能、减缓心脏重构,已用于治疗射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)并获得良好效果^[2-3]。本研究以超声心动图观察沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦对 HFmrEF 患者心脏结构的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性纳入 2020 年 6 月—2022 年 6 月深圳市宝安区人民医院 244 例 HFmrEF 患者,男 195 例、女 49 例,年龄 27~79 岁、平均(62.8±15.0)岁。纳入标准:①符合《2021 年 ESC 急慢性心力衰竭指南》^[2]诊断 HFmrEF 标准;②沙库巴曲缬沙坦治疗前停用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)超过 36 h;③治疗后 1 年接受超声心动图复查。排除标准:①肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) <30 ml/(min·1.73 m²);②血钾 >5.2 mmol/L;③收缩压 <100 mmHg;④妊娠或哺乳期女性;⑤恶性肿瘤;⑥血管性水肿病史;⑦合并重度肝功能损伤;⑧药物过敏史或无法耐受药物。按 1:1 比例随机将患者分为沙库巴曲缬沙坦组(A 组, $n=122$)及缬沙坦组(B 组, $n=122$);A 组起始剂量 50 mg、2 次/日,2 周后调整为 100 mg、2 次/日;B 组剂量为

80 mg、1 次/日。本研究经院伦理委员会批准(BYL20221115);患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Philips CX50 POC 彩色多普勒超声仪,频率 2.0~5.0 MHz 的 S5-1 矩阵探头。嘱患者仰卧或左侧卧,由 1 名不知晓临床资料、具有 5 年工作经验的超声科医师参照文献^[4]方法采集心尖四腔心和两腔心切面图像,以 Simpson 双平面法测量左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、LVEF 及左心房最大容积(left atrial maximum volume, LAV_{max});根据 Devereux 公式计算左心室质量(left ventricular mass, LVM);分别计算 LVEDV 指数(LVEDV index, LVEDVI)、LVESV 指数(LVESV index, LVESVI)、LAV_{max} 指数(LAV_{max} index, LAVI)及 LVM 指数(LVM index, LVMI)。见图 1。

1.3 观察终点 以心源性死亡或二次心力衰竭入院为终点事件。以治疗后 1 年复查超声心动图所测 LVEDVI、LVESVI 及 LAVI 较治疗前存在明显变化为主要终点,LVEDV、LVESV 及 LAV_{max} 存在明显变化为次要终点^[5]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,行独立样本 t 检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合者,行

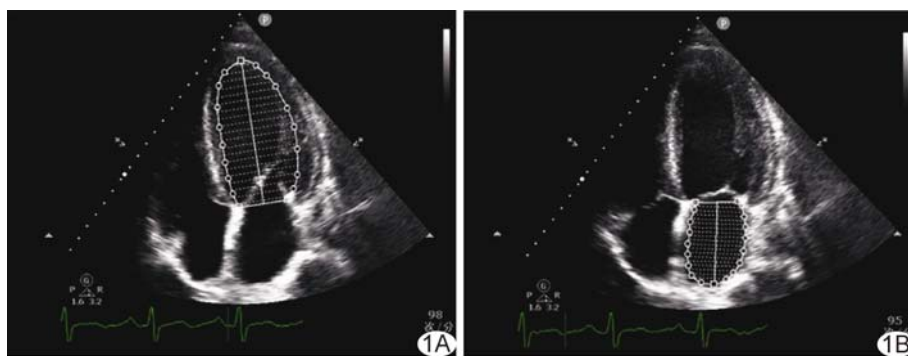


图 1 患者男,31 岁,HFmrEF、冠心病 A、B. 于心尖四腔心切面二维超声声像图测得 LVEDV 为 153 ml(A)、LAV_{max} 为 52.9 ml(B)

Mann-Whitney U 检验。以 χ^2 检验比较计数资料。以基线资料为协变量,采用协方差分析比较 2 组治疗后超声参数。以多因素 Cox 回归模型分析基线超声资料与发生终点事件风险的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果
2.1 基线资料比较 2 组基线临床及超声资料差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。
2.2 治疗 1 年后超声参数比较 A 组 2 例、B 组 3 例于治疗 1 年内心源性死亡。治疗 1 年后,A 组 LVEDV、

表 1 244 例接受沙库巴曲缬沙坦/缬沙坦治疗的 HFmrEF 患者基线资料比较

组别	年龄(岁)	性别(例)		体质量(kg)	体质量指数(kg/m ²)	体表面积(m ²)
		男	女			
A 组(<i>n</i> =122)	63.4±15.7	95	27	69.0(62.0,74.0)	24.3(22.8,26.3)	1.9(1.8,2.0)
B 组(<i>n</i> =122)	62.3±14.3	100	22	67.0(59.0,75.0)	24.2(22.0,26.0)	1.9(1.7,2.0)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	0.575	0.638		0.827	1.148	0.453
<i>P</i> 值	0.566	0.424		0.408	0.251	0.651
组别	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	心率(次/分)	血肌酐(μmol/L)	eGFR[ml/(min·1.73 m ²)]	
A 组(<i>n</i> =122)	140.5(124.8,160.3)	85.5(72.0,97.3)	82.0(71.8,94.3)	93.1(74.9,116.9)	90.0±30.0	
B 组(<i>n</i> =122)	134.0(119.0,154.3)	82.0(73.8,95.0)	81.5(71.8,93.0)	93.0(75.0,116.0)	90.4±30.4	
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	1.683	0.784	0.479	0.082	−0.102	
<i>P</i> 值	0.092	0.433	0.632	0.935	0.919	
组别	NT-Pro BNP(pg/ml)	冠心病[例(％)]	ST 段抬高型心肌梗死[例(％)]	前壁心肌梗死[例(％)]	扩张型心病[例(％)]	
A 组(<i>n</i> =122)	757.3(164.1,1 480.2)	104(85.2)	81(66.4)	64(52.5)	10(8.2)	
B 组(<i>n</i> =122)	763.5(166.0,1 387.6)	107(87.7)	82(67.2)	57(46.7)	8(6.6)	
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	−0.055	0.315	0.018	0.803	0.240	
<i>P</i> 值	0.956	0.574	0.892	0.370	0.624	
组别	高血压[例(％)]	糖尿病[例(％)]	慢性肾脏病[例(％)]	脑卒中[例(％)]	心房颤动[例(％)]	
A 组(<i>n</i> =122)	82(67.2)	45(36.9)	24(19.7)	8(6.6)	19(15.6)	
B 组(<i>n</i> =122)	77(63.1)	38(31.1)	21(17.2)	5(4.1)	13(10.7)	
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	0.451	0.895	0.245	0.731	1.295	
<i>P</i> 值	0.502	0.344	0.620	0.392	0.255	
组别	二尖瓣中/重度反流 [例(％)]	ACEI 用药史 [例(％)]	血管紧张素受体阻滞剂用 药史[例(％)]	噻嗪类/袢利尿剂 [例(％)]	螺内酯 [例(％)]	
A 组(<i>n</i> =122)	33(27.0)	79(64.8)	22(18.0)	60(49.2)	83(68.0)	
B 组(<i>n</i> =122)	25(20.5)	80(65.6)	23(18.9)	48(39.3)	72(59.0)	
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	1.448	0.018	0.027	2.392	2.140	
<i>P</i> 值	0.229	0.893	0.869	0.122	0.143	
组别	β 受体阻滞剂 [例(％)]	NYHA 分级[例(％)]				
		I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	
A 组(<i>n</i> =122)	101(82.8)	22(18.0)	48(39.3)	26(21.3)	26(21.3)	
B 组(<i>n</i> =122)	109(89.3)	35(28.7)	45(36.9)	20(16.4)	22(18.0)	
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	2.187	4.178				
<i>P</i> 值	0.139	0.243				
组别	LVEDV(ml)	LVESV(ml)	LVEF(％)	LAV _{max} (ml)	LVM(g)	
A 组(<i>n</i> =122)	133.0(114.0,167.0)	71.9(60.5,91.9)	46.5(42.0,48.0)	60.0(50.0,66.0)	186.8(152.5,219.9)	
B 组(<i>n</i> =122)	131.0(110.9,171.1)	71.4(57.6,98.7)	46.0(42.0,48.0)	57.5(43.5,67.8)	180.7(150.9,223.8)	
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	0.221	0.325	0.487	1.586	0.214	
<i>P</i> 值	0.825	0.745	0.626	0.113	0.830	
组别	LVEDVI(ml/m ²)	LVESVI(ml/m ²)	LAVI(ml/m ²)	LVMi(g/m ²)		
A 组(<i>n</i> =122)	73.0(62.2,85.4)	38.2(32.6,48.0)	31.7(27.2,34.8)	98.1(82.9,117.8)		
B 组(<i>n</i> =122)	72.2(61.3,88.4)	38.7(32.0,50.2)	29.1(23.3,35.8)	97.2(82.3,124.3)		
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	0.138	−0.094	1.312	0.259		
<i>P</i> 值	0.890	0.925	0.190	0.796		

注:NT-pro BNP:N-末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide);NYHA:纽约心脏病学会(New York Heart Association)

LVESV、LVEF、LAV_{max}、LVM、LVEDVI、LVESVI、LAVI 及 LVMI 分别为 123.6(110.1,149.1)ml、67.2(59.2,80.8) ml、47.8(44.0,50.0)%、53.6(46.4,59.2) ml、175.0(149.8,220.5) g、69.6(60.0,82.0)ml/m²、36.6(31.3,44.6) ml/m²、28.2(25.2,32.6)ml/m²及 96.2(82.7,114.8)g/m²,B 组分别为 128.7(106.6,163.0) ml、68.8(56.5,86.1) ml、47.1(44.7,48.2)%、55.5(42.2,61.5)ml、178.9(150.4,217.3)g、128.7(106.6,163.0) ml/m²、38.4(32.0,47.4) ml/m²、28.7(22.6,33.6) ml/m²及 97.1(83.7,119.3)g/m²。

治疗 1 年后 2 组 LVEF 均较治疗前升高($P > 0.05$),但组间升高程度差异无统计学意义($P >$

0.05); LVEDV、LVESV、LAV_{max}、LVM、LVEDVI、LVESVI、LAVI 及 LVMI 均较前下降,而 A 组下降程度均大于 B 组(P 均 <0.05)。见表 2。

以协方差分析校正后,组间主、次要终点指标差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见图 2。

2.3 多因素 Cox 回归分析 沙库巴曲缬沙坦或缬沙坦治疗 1 年内 43 例发生终点事件,包括心源性死亡 5 例、因再次心力衰竭入院 38 例。对分组、年龄、性别、NT-pro BNP、NYHA 分级、螺内酯及 β 受体阻滞剂等混杂因素加以校正后,Cox 回归模型结果显示,治疗前超声心动图所测 LVEDV、LVESV、LAV_{max}、LVM、LVEDVI、LVESVI、LAVI 及 LVMI 越大,HFmrEF 患者发生终点事件风险越高。见表 3。

表 2 HFmrEF 患者接受沙库巴曲缬沙坦/缬沙坦治疗前与治疗 1 年后超声参数差值比较

组别	LVEDV(ml)	LVESV(ml)	LVEF(%)	LAV _{max} (ml)	LVM(g)
A 组(n=120)	-8.9(-17.9,1.8)	-7.3(-14.6,3.2)	2.0(0,3.0)	-5.4(-9.4,1.0)	-6.5(-14.9,5.7)
B 组(n=119)	-3.5(-9.0,3.0)	-3.7(-8.0,1.6)	1.2(-0.6,2.4)	-1.6(-6.7,2.0)	-2.8(-8.9,6.9)
Z 值	-3.134	-2.562	1.463	-2.515	-3.034
P 值	0.002	0.010	0.143	0.012	0.002

组别	LVEDVI(ml/m ²)	LVESVI(ml/m ²)	LAVI(ml/m ²)	LVMI(g/m ²)
A 组(n=120)	-4.5(-9.4,0.9)	-3.7(-7.4,2.2)	-2.8(-5.0,0.7)	-3.3(-8.3,3.1)
B 组(n=119)	-2.0(-4.7,1.7)	-2.0(-4.2,0.9)	-0.9(-3.7,1.5)	-1.1(-4.5,4.1)
Z 值	-3.065	-2.616	-2.346	-2.835
P 值	0.002	0.009	0.019	0.005

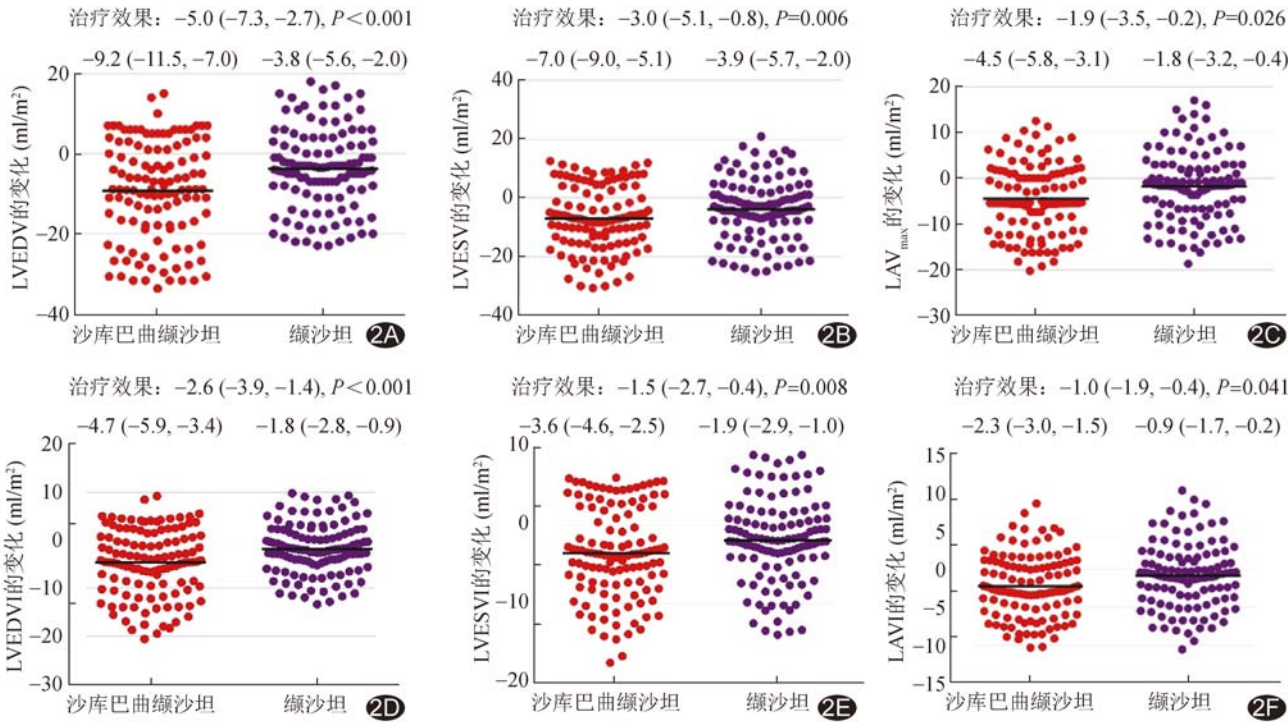


图 2 沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦对 HFmrEF 患者心脏结构影响的分簇散点图 A. LVEDV; B. LVESV; C. LAV_{max}; D. LVEDVI; E. LVESVI; F. LAVI

表 3 多因素 Cox 回归分析显示 HFmrEF 患者基线超声资料与发生终点事件风险的关系

超声参数	校正后 HR 值	95% CI	P 值
LVEDV	1.008	1.001, 1.016	0.029
LVESV	1.015	1.003, 1.027	0.013
LAV _{max}	1.035	1.006, 1.065	0.019
LVM	1.007	1.002, 1.012	0.005
LVEDVI	1.016	1.002, 1.030	0.026
LVESVI	1.029	1.007, 1.051	0.009
LAVI	1.070	1.017, 1.126	0.009
LVMI	1.012	1.004, 1.021	0.005

3 讨论

过度激活交感神经、RAAS 系统及心脏重构为发生、发展心力衰竭的重要病理机制。既往临床多以 ACEI/血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 和利尿剂联合 β 受体阻滞剂, 即“金三角”方案治疗心力衰竭^[6-8]。利钠肽系统有助于抗心肌纤维化、改善心脏重构^[9]。利用沙库巴曲缬沙坦可进行多系统、双靶点调节, 在抑制 RAAS 系统的同时通过抑制脑啡肽酶、升高利钠肽水平促进排钠、舒张血管并改善心脏重构^[10]。

既往多针对 HFpEF 患者分析沙库巴曲缬沙坦对心脏结构的影响, 发现相比 ACEI 与 ARB 类药物, 沙库巴曲缬沙坦可有效改善 HFpEF 患者心脏重构^[11-15]。本研究观察 HFmrEF 患者, 发现接受沙库巴曲缬沙坦治疗者 1 年后 LVEDV、LVESV、LAV_{max}、LVM、LVEDVI、LVESVI、LAVI 及 LVMI 下降程度均大于接受缬沙坦治疗者, 提示沙库巴曲缬沙坦治疗效果更佳, 与上述研究结论相符。

对于沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 改善心脏功能效果尚有争议。本研究结果显示, 治疗 1 年后, 组间 LVEF 升高程度差异无统计学意义 ($P>0.05$), 支持 DESAI 等^[13]的观点。

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦及缬沙坦均可一定程度改善 HFmrEF 患者心脏重构, 前者效果更佳; 对于心脏容积、质量相对大的 HFmrEF 患者, 临床应尽早应用沙库巴曲缬沙坦治疗。但本研究为单中心研究、样本量有限, 且设计了严格的纳入与排除标准, 可能与临床存在偏差, 有待后续扩大样本进一步完善。

利益冲突: 全体作者声明无利益冲突。

作者贡献: 王振花研究设计、研究实施、统计分析、图像处理、撰写文章; 陈力查阅文献、研究设计; 陈军经费支持; 徐峥嵘研究实施; 李潮生指导、审阅和修改文章。

[参考文献]

[1] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.

[2] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17):e263-e421.

[3] LEDWIDGE M, DODD J D, RYAN F, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs valsartan on left atrial volume in patients with pre-heart failure with preserved ejection fraction: The PARABLE randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(4):366-375.

[4] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(1):1-39.

[5] KRAMER D G, TRIKALINOS T A, KENT D M, et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analytic approach[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(5):392-406.

[6] UDELSON J E, KONSTAM M A. Ventricular remodeling fundamental to the progression (and regression) of heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(13):1477-1479.

[7] ANTOINE S, VAIDYA G, IMAM H, et al. Pathophysiologic mechanisms in heart failure: Role of the sympathetic nervous system[J]. Am J Med Sci, 2017, 353(1):27-30.

[8] SAYER G, BHAT G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure[J]. Cardiol Clin, 2014, 32(1):21-32.

[9] PANDEY K N. Genetic ablation and guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A: Impact on the pathophysiology of cardiovascular dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16):3946.

[10] MUSTAFA N H, JALIL J, ZAINALABIDIN S, et al. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:892460.

[11] 陈宇琳. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降性心力衰竭患者心脏重构的影响 Meta 分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020: 1-47.

[12] 孟庆龙, 张丽, 张冰, 等. 超声心动图评价汉族、满族和朝鲜族健康成人心脏结构及功能[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(9):1317-1320.

[13] DESAI A S, SOLOMON S D, SHAH A M, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 322(11):1077-1084.

[14] KANG D H, PARK S J, SHIN S H, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation [J]. Circulation, 2019, 139(11):1354-1365.

[15] GUO Y, REN M, WANG T, et al. Effects of sacubitril/valsartan in ESRD patients undergoing hemodialysis with HFpEF[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:955780.