

- 区光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发非缺血性黄斑水肿的临床对照研究[J]. 眼科新进展, 2017, 33(7):658-661.
- [20] 刘隽, 杨晓春, 梅妍, 等. 康柏西普玻璃体腔注射联合黄斑格样样激光光凝治疗非缺血性视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. 中华眼底杂志, 2017, 33(2):119-123.
- [21] 邹强性, 何春梅, 曹奎, 等. VEGF 抑制剂联合 577nm 微脉冲激光治疗非缺血性视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患者的疗效[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(8):1259-1262.
- [22] 叶群如, 唐聪. 康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8):132-133.
- [23] 马锋伟, 杜翠云, 程美红, 等. 康柏西普与曲安奈德玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿临床疗效的比较[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(9):837-841.
- [24] 连海燕, 宋艳萍, 丁琴, 等. 康柏西普与雷珠单抗玻璃体腔注射治疗视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿短期疗效对比观察[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(4):367-371.
- [25] 曾惠阳, 李晓霞, 刘谦, 等. 玻璃体注射康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿一年疗效观察[J]. 眼科, 2019, 28(4):254-258.

沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降心力衰竭患者心电图的影响

方凌燕¹, 黄海涛², 陈浩¹, 陈秀婷¹, 李亚钦¹, 肖小月¹, 李国华¹, 李日行¹, 陈灿^{1*} (1. 广东医科大学附属第二医院心血管内科, 广东湛江 524003; 2. 广东医科大学, 广东湛江 524000)

摘要: **目的** 观察沙库巴曲缬沙坦对射血分数下降心力衰竭(HFrEF)患者心室复极的影响。**方法** 80例HFrEF患者随机分为对照组和观察组, 两组均给予常规抗心衰治疗, 对照组加用培哚普利口服, 观察组加用沙库巴曲缬沙坦口服, 连续治疗6个月。比较两组治疗前后NT-proBNP、LVEF值及心电图QT/RR斜率、Tp-Te间期和Tp-Te/QTc值变化。**结果** 两组治疗后NT-proBNP均低于治疗前, 但观察组降低幅度与对照组一致($P>0.05$); LVEF值均高于治疗前, 且观察组高于对照组($P<0.05$); Tp-Te间期均低于治疗前, 且观察组降低幅度大于对照组($P<0.05$); 观察组QT/RR斜率和Tp-Te/QTc低于治疗前($P<0.05$), 而对照组QT/RR斜率和Tp-Te/QTc未见明显改变($P>0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦治疗HFrEF可增强患者左心功能, 缩短心室复极时间。

关键词: 沙库巴曲; 缬沙坦; 射血分数下降心力衰竭; 心电图

中图分类号: R 541.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 03-0315-04

Effect of sacubitril/valsartan on electrocardiogram in patients with HFrEF

FANG Ling-yan¹, HUANG Hai-tao², CHEN HAO¹, CHEN Xiu-ting¹, LI Ya-qin¹, XIAO Xiao-yue¹, LI Guo-hua¹, LI Ri-xing¹, CHEN Can^{1*} (1. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China; 2. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of sacubitril/valsartan on electrocardiogram in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** Eighty HFrEF patients were randomly treated with conventional anti-HR therapy plus perindopril (control group) or sacubitril/valsartan (observation group) for 6 months. NT-proBNP, LVEF, QT/RR slope, Tp-Te interval, and Tp-Te/QTc ratio were compared between 2 groups before and after therapy. **Results** NT-proBNP level remarkably reduced posttreatment in both groups, but its level was comparable between 2 groups ($P>0.05$). LVEF significantly increased and Tp-Te interval decreased posttreatment in both groups, especially in observation group ($P<0.05$). QT/RR slope and Tp-Te/QTc ratio were lower posttreatment in observation group ($P<0.05$) but not in control group ($P>0.05$). **Conclusion** Sacubitril/valsartan can enhance left ventricular function and shorten ventricular repolarization in HFrEF patients.

Key words: sacubitril; valsartan; heart failure with reduced ejection fraction; electrocardiogram

收稿日期: 2022-01-11

基金项目: 湛江市科技计划项目(2020B01190)

作者简介: 方凌燕(1987-), 女, 硕士, 主治医师, E-mail: 04113005shurry@163.com

通信作者: 陈灿(1963-), 男, 博士, 主任医师, E-mail: chencan-21@163.com

心力衰竭(HF)是一种由于心室充盈和/或射血功能受损而出现呼吸困难或用力受限临床综合征^[1]。沙库巴曲缬沙坦(ARNI)属新型抗心力衰竭药物,由缬沙坦及脑啡肽酶抑制剂组成,可同时抑制血管紧张素受体及脑啡肽酶。PROVE-HF试验表明,接受沙库巴曲缬沙坦治疗6个月后,32%的射血分数下降的心衰(HFrEF)患者的左心室射血分数(LVEF)提高至35%以上,12个月后,62%的患者LVEF提高至35%以上^[2]。ARNI对HFrEF患者疗效确切,但其对心室复极的影响尚缺乏研究。本研究对本院2020年9月至2021年6月收治的40例行ARNI治疗的HFrEF患者进行跟踪随访6个月,观察ARNI对HFrEF患者左室复极的影响及心功能的改善情况,以期对HFrEF的治疗和ARNI的应用提供临床依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2020年9月-2021年6月在广东医科大学附属第二医院诊治的HFrEF患者为研究对象。入选标准:(1)所有患者治疗开始前、治疗6个月后均完善超声心动图及心电图检查;(2)符合射血分数下降心力衰竭临床诊断标准^[2];(3)用药期间保证收缩压 ≥ 95 mmHg,并可在1个月内调至可耐受的最大剂量并维持的患者;(4)患者存在完整的临床资料;(5)患者自愿参加本研究,并签署知情同意书,同意参加本研究并应用其临床资料。排除标准:(1)合并肝、肾功能损害等严重系统疾病者;(2)用药期间收缩压 < 95 mmHg,且在1个月内不能调至可耐受的最大剂量并维持的患者;(3)依从性较差,不能配合者;(4)随访资料不完善者。入选80例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组40例。观察组、对照组的平均年龄分别为(68.8 $\pm$ 9.2)、(69.5 $\pm$ 9.3)岁,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者其他基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),详见表1。本研究经过医院伦理委员会批准(批准号:20200506-1)。

表1 两组患者的基线资料比较 (例)

组别	n	性别		原发病		
		男	女	冠心病	扩张型心肌病	其他心脏疾病
观察组	40	26	14	23	7	10
对照组	40	24	16	21	6	13

两组比较均 $P>0.05$

1.2 方法

1.2.1 对照组 给予常规抗心衰治疗(包括螺内酯、 β 受体阻滞剂)基础上,给予培哚普利(施维雅制药有

限公司,国药准字H20103382,规格:4 mg/片)口服,4 mg/次,1次/d,连续治疗6个月。

1.2.2 观察组 给予常规抗心衰治疗(包括螺内酯、 β 受体阻滞剂)基础上,未使用过ACEI或ARB药物的患者,直接采用沙库巴曲缬沙坦(Novartis Pharma Stein AG,国药准字J20190001,规格:50 mg/片)口服;正在使用ACEI或ARB的患者,则在停止ACEI药物达36 h或停用ARB药物后,转换为沙库巴曲缬沙坦口服,依据沙库巴曲缬沙坦说明书推荐剂量及患者血压情况,50 mg或100 mg,2次/d,疗程同对照组。

1.3 观察指标

1.3.1 左心功能 观察对照组和观察组治疗前及治疗后心功能指标NT-proBNP及LVEF值的变化,比较两组患者的心功能差异。

1.3.2 心电图 采用12导联心电图机,由2名中级职称心电图室医师测量心电图指标。对所有患者分别测量V2导联,以Q波起点为QT间期起点,无Q波时以R波起点为QT间期起点,以T波终点与等电位线的交点为QT间期终点。测量指标包括QT间期:Q波起始至T终点的间期;QTp间期:Q为起始至T顶点的间期;Tp-Te间期:为T波顶点至T波终点的时限;RR间期:相邻2个QRS波群的间距。取4个不同QRS-T波群测量值的平均值作为QT值、QTp值、Tp-Te值及RR值。计算QT/RR斜率、校正后QT间期(QT_c , $QT_c=QT/\sqrt{RR}$)以及Tp-Te/ QT_c 值。观察比较两组患者心电图QT/RR斜率、Tp-Te间期和Tp-Te/ QT_c 值的差异。

1.4 统计学处理

选用SPSS 26.0统计学分析软件,采用 t 检验、 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 左心功能

治疗6个月后,两组患者NT-proBNP均明显下降,左室射血分数较治疗前明显升高,且观察组LVEF升高幅度高于对照组($P<0.05$),详见表2。

2.2 QT/RR斜率

治疗前,两组患者QTp/RR比较,差异无统计学意义($P=0.053$);治疗6个月后,观察组QTp/RR降低,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组QTp/RR未见明显改变。详见表3。

2.3 Tp-Te间期和Tp-Te/ QT_c 值

治疗前,两组患者Tp-Te间期和Tp-Te/ QT_c 值比

表2 两组患者治疗前后NT-proBNP和LVEF值比较

($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	NT-proBNP/(ng/L)			LVEF/%		
	治疗前	治疗后	Δ NT-proBNP	治疗前	治疗后	Δ LVEF
观察组	8 059.7 $\pm$ 2 857.8	1 063.2 $\pm$ 728.3 ^a	-6 996.5 $\pm$ 3 118.4	33.7 $\pm$ 6.9	41.2 $\pm$ 6.1 ^a	7.5 $\pm$ 4.5 ^b
对照组	8 665.8 $\pm$ 2 166.6	1 824.8 $\pm$ 1 009.9 ^a	-6 841.0 $\pm$ 2 409.2	33.5 $\pm$ 6.4	37.9 $\pm$ 5.8 ^a	4.4 $\pm$ 3.5

Δ NT-proBNP = 治疗后NT-proBNP - 治疗前NT-proBNP; Δ LVEF = 治疗后LVEF - 治疗前LVEF; 与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组比较: ^b $P<0.01$

较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后,两组患者Tp-Te间期均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组降低幅度高于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组Tp-Te/QTc值降低($P<0.05$),对照组Tp-Te/QTc值未见明显改变。详见表4。

表3 两组患者治疗前后QT/RR斜率比较

($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	治疗前	治疗后	Δ QTp/RR
观察组	0.45 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.05 ^a	-0.09 $\pm$ 0.08 ^c
对照组	0.42 $\pm$ 0.06	0.42 $\pm$ 0.07 ^b	-0.003 $\pm$ 0.07

Δ QTp/RR = 治疗后QTp/RR - 治疗前QTp/RR; 与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$, ^b $P>0.05$; 与对照组比较: ^c $P<0.01$

3 讨论

心力衰竭是一种全球性疾病,由于人口老龄化、心肌梗死后生存率提高以及心衰患者治疗和生存率的改善,心衰患病率不断上升。研究发现,在我国年龄大于35岁的居民中,加权的心衰患病率为1.3%,即约有1 370万心衰患者^[3]。在世界范围内,心力衰竭的患者估计已经增加到2 300万人,其中大约50%的病例是HFrEF^[4]。心衰患者典型表现为呼吸困难、疲劳、运动耐量降低、活动受限、踝关节肿胀等。而室性心律失常是心力衰竭的严重并发症之一,对患者的身体健康具有重要的影响,严重情况下会发展为室扑或室颤,甚至死亡。因此,在心衰治疗中,预防心律失常,特别是恶性室性心律失常尤为重要。

HFrEF以改善临床症状和生活质量,预防或逆转心脏重构,减少再住院,降低死亡率为治疗目标。近10年来,HFrEF治疗理念一路高歌、不断更新,从“强心利尿扩血管”、到以 β 受体阻滞剂与ACEI/ARNI为基础

的神经激素抑制疗法、再到醛固酮拮抗剂加入后的“金三角”,又到SGLT-2抑制剂的“四架马车”。ARNI兼有ARB和脑啡肽酶抑制剂的作用,PARADIGM-HF研究显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦钠使包括心血管死亡和心衰住院的主要复合终点风险降低20%,心脏性猝死减少20%^[5]。

多项研究表明,沙库巴曲缬沙坦可显著降低HFrEF患者室性心律失常的发生率。De Diego等^[6]的研究表明,与ACEI/ARB类药物相比,沙库巴曲缬沙坦可显著减少持续性及非持续性室性心动过速的发作,降低ICD电击的次数。Martens等^[7]对151人的回顾性队列研究也发现相似的结果,应用沙库巴曲缬沙坦可降低室速/室颤程度,减少ICD干预。然而,也有研究表明ARNI不能减少HFrEF患者的室性心律失常的发生率。El-Battrawy等^[8]对127名初次服用沙库巴曲缬沙坦的HFrEF患者进行了1年的跟踪研究,其中,59名装有ICD的患者室性心律失常持续增加[室颤从27.6%增加到29.3%,室性心动过速(VT)从12%增加到13.8%,非持续性VT从26.6%增加到33.3%]。这提示在超过12个月的随访中,沙库巴曲缬沙坦不能降低HFrEF患者发生室性快速性心律失常的风险。沙库巴曲缬沙坦可减少HFrEF患者室性心律失常的发生,但初次服用会不会存在致心律失常的副作用,仍值得进一步探索。

心室复极时间与室性心律失常的发生密切相关,在心电图上主要体现为QT间期、心率校正的QTc、QTp/RR、T波顶点至终点间期(Tpeak-Tend, Tp-Te)、T波顶点至终点间期与QT比值(Tpeak-Tend/QT, Tp-Te/QT)的变化,其中Tp-Te、Tp-Te/QT是近些年新发现的预测恶性心律失常较有意义的心室复极化指标^[9]。

表4 两组患者治疗前后Tp-Te间期和Tp-Te/QTc值比较

($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	Tp-Te间期/ms			Tp-Te/QTc		
	治疗前	治疗后	Δ Tp-Te	治疗前	治疗后	Δ Tp-Te/QTc
观察组	93.8 $\pm$ 16.8	68.0 $\pm$ 13.4 ^a	-25.8 $\pm$ 18.4 ^c	0.21 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.03 ^a	-0.04 $\pm$ 0.04 ^c
对照组	93.0 $\pm$ 21.5	85.5 $\pm$ 15.0 ^a	-7.5 $\pm$ 20.1	0.21 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.04 ^b	-0.01 $\pm$ 0.04

Δ Tp-Te = 治疗后Tp-Te - 治疗前Tp-Te; Δ Tp-Te/QTc = 治疗后Tp-Te/QTc - 治疗前Tp-Te/QTc; 与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$, ^b $P>0.05$; 与对照组比较: ^c $P<0.01$

QT 间期和Tp-Te 间期都反映复极变化,两者的区别是QT 间期代表了心肌细胞0、1、2、3相电位变化,Tp-Te 间期只反映3相快速复极的电位变化。QT/RR 斜率可以有效预测异常心室复极动态变化,评估QT 对心率变化的适应性,常作为检测复极异常的方法^[10]。有研究表明,QT/RR 斜率增加提示复极动力异常,且日间QT/RR 增高是慢性心力衰竭患者全因死亡率的独立危险分层因素^[11]。Tp-Te 间期作为反映心脏复极离散增大的心电指标,结合反映心脏复极延长的QT 间期,计算Tp-Te/QT 比值,可无创、便捷、易重复观察,并且可以避免心率和QTc 个体间差异的影响,是预测心律失常较为敏感的复极化指标,为临床诊疗和预后提供有价值的信息^[12]。

本研究结果证明,治疗6个月后,沙库巴曲缬沙坦能有效提高患者LVEF ($P<0.05$),显著降低NT-proBNP ($P<0.05$),表明沙库巴曲缬沙坦对HFrEF 患者疗效显著。此外与对照组相比,沙库巴曲缬沙坦还能缩短HFrEF 患者心电图的QT/RR 斜率、Tp-Te 间期以及Tp-Te/QTc ($P<0.05$),因此能够缩短心室复极时间,减少恶性心律失常的发生风险。但本研究中仅纳入80例HFrEF 患者,样本量较小,且观察时间短,还有待临床进行大样本、多中心研究以深入探讨沙库巴曲缬沙坦在HFrEF 患者中对心室复极及恶性心律失常的影响,以获得更为准确的研究数据。

参考文献:

[1] BOZKURT B, COATS A J, TSUTSUI H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(3):352-380.

[2] FELKER G M, BUTLER J, IBRAHIM N E, et al. Implantable

cardioverter-defibrillator eligibility after initiation of sacubitril/valsartan in chronic heart failure: Insights from pROVE-HF[J]. Circulation, 2021, 144(2):180-182.

[3] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in china: results from the china hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.

[4] MURPHY S P, IBRAHIM N E, JANUZZI JR J L. Heart failure with reduced ejection fraction: A review[J]. JAMA, 2020, 324(5):488-504.

[5] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.

[6] DE DIEGO C, GONZALEA-TORRES L, NUNEZ J M, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(3):395-402.

[7] MARTENS P, NUYENS D, RIVERO-AYERZA M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(10):1074-1082.

[8] EL-BATTRAWY I, PILSINGER C, LIEBE V, et al. Impact of sacubitril/valsartan on the long-term incidence of ventricular arrhythmias in chronic heart failure patients[J]. J Clin Med, 2019, 8(10):1582.

[9] 夏忠楠, 李晶洁. 心室复极化指标对恶性心律失常的预测[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6):919-923.

[10] FUJIKI A, YOSHIOKA R, SAKABE M. Evaluation of repolarization dynamics using the QT-RR regression line slope and intercept relationship during 24-h Holter ECG[J]. Heart and vessels, 2015, 30(2):235-240.

[11] CYGANKIEWICZ I, ZAREBA W, VAZQUEZ R, et al. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008, 19(10):1066-1072.

[12] 王红宇. Tp-Te 间期[J]. 临床心电学杂志, 2013, 22(3):175-177.