

# 沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤患者心脏结构和功能及心肌纤维化指标影响的研究

朱博文<sup>1</sup>, 苏晓灵<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年11月27日; 录用日期: 2021年12月17日; 发布日期: 2021年12月30日

## 摘要

心房颤动作为一种最常见的心律失常之一, 其中持续性心房颤动对心脏结构及心肌纤维化方面的作用最为显著。而沙库巴曲缬沙坦的问世对于心房颤动所引起的心脏结构及心肌纤维化的改变有一定的影响, 在治疗心房颤动方面提供了新的治疗方案及进展, 因此本文将对持续性心房颤动的发病机制、沙库巴曲缬沙坦药理机制及沙库巴曲缬沙坦钠在持续性心房颤动患者的心脏结构及心肌纤维化指标的影响进行综述。

## 关键词

持续性心房颤动, 沙库巴曲缬沙坦, 心脏结构及功能, 心肌纤维化

# Effect of Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate on Patients with Persistent Atrial Fibrillation Study on the Influence of Cardiac Structure and Function and Myocardial Fibrosis Index

Bowen Zhu<sup>1</sup>, Xiaoling Su<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

\*通讯作者。

文章引用: 朱博文, 苏晓灵. 沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤患者心脏结构和功能及心肌纤维化指标影响的研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 6123-6128. DOI: 10.12677/acm.2021.1112908

## Abstract

Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias, in which persistent atrial fibrillation has the most significant effect on cardiac structure and myocardial fibrosis. The advent of sacubitril valsartan sodium hydrate has a certain impact on the changes of cardiac structure and myocardial fibrosis caused by atrial fibrillation, and provides a new treatment scheme and progress in the treatment of atrial fibrillation. Therefore, this paper will study the pathogenesis of persistent atrial fibrillation and reviews the pharmacological mechanism of sacubitril valsartan sodium hydrate and the effects of sacubitril valsartan sodium hydrate on cardiac structure and myocardial fibrosis in patients with persistent atrial fibrillation.

## Keywords

Persistent Atrial Fibrillation, Sacubitril Valsartan Sodium Hydrate, Cardiac Structure and Function, Myocardial Fibrosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是指规律有序的心房电活动消失, 代之以快而无序的颤动波, 使心房泵血功能失去了正常的房室顺序传导[1]。而持续性心房颤动(persistent atrial fibrillation)是指心房颤动的持续时间大于 7 天, 不呈自限性, 不能自行终止。持续性房颤对左心功能的影响较大, 最终导致患者活动耐量下降和生活质量减低[2]。而沙库巴曲缬沙坦作为一种改善心功能及抗心肌纤维化的药物, 在对于治疗持续性心房颤动心脏结构及功能、心房肌纤维化方面可能有一定的作用, 但机制尚不明确, 需要进一步研究。

## 2. 流行病学

在一般人群中, 持续性房颤的发生率在 1%~2%之间, 随着人口的老龄化, 持续性房颤的发生率将在未来 50 年内至少翻番[3], 在临床上易引起脑卒中, 肢体、肠系膜栓塞, 认知功能下降, 严重时可引起左室射血功能逐渐降低, 左室收缩及舒张功能持续减退, 死亡率增加。

## 3. 持续性心房颤动的发病机制

随着近几年对心房颤动发病机制的不断研究, 使我们对持续性心房颤动的发病机制也有一定的了解, 主要有以下几点:

### 3.1. 心脏结构重构

在大多数持续性心房颤动的患者中, 心脏重构的发生是至关重要, 其中包括结构重构和电重构。结构重构是指心房心肌细胞外基质中纤维化组织(如胶原纤维和成纤维细胞)的弥散性积聚。心肌成纤维细胞

和肌成纤维细胞通过干扰脉冲传播和减慢传导形成的心肌细胞电偶联, 导致心外膜层电信号连续性丧失, 增加持续时间较长的纤颤传导, 最终导致持续性心房颤动的发生[4] [5]。另外心外膜脂肪组织在心房心肌细胞中的脂肪浸润和旁分泌效应加剧心肌纤维化, 促进心房肌结构重构, 且发现它与持续性心房颤动的患病率相关[6] [7] [8]。电重构是指心房的快速颤动引起心肌细胞的电生理变化, 以动作电位持续时间(APD)和不应期缩短为特点, 且心肌细胞内存在多种  $\text{Ca}^{2+}$ 通道蛋白, 其中心房连接蛋白 43 (Cx43)表达降低, 可形成微折返环, 促进心房颤动的发生并延长持续时间, 导致持续性心房颤动的发生[7] [8] [9]。

### 3.2. 自主神经系统作用

心脏自主神经系统是心房颤动发生的潜在调节系统, 在调节交感神经和副交感神经的平衡中起着重要作用, 在持续性心房颤动产生中也有一定的作用[10]。自主神经系统激活后释放大量的儿茶酚胺, 增加心肌细胞肌浆网钙离子的内流, 调节肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮信号通路, 引起心肌中促纤维化信号增强, 导致改变心房大小、压力及结构重塑, 诱导心房异位, 缩短动作电位时间, 造成传导紊乱, 维持持续性心房颤动的发生[11] [12]。

### 3.3. 炎症因子

研究表明心房炎症反应增强与心房重构导致心房颤动发生的病理生理过程有一定相关性且认为炎症反应参与心房颤动发生、持续和复发, 心房颤动也会进一步促进炎症反应, 而在持续性心房颤动更为显著[13] [14]。因此, 炎症细胞因子也是预测心房颤动发生和预后的生物学标志物之一[15]。Ren M等[16]发现  $\text{TNF-}\alpha$  信号的激活可以促进心房电结构、心房结构及心房收缩功能的重构, 是心房颤动分子病理生理学的标志物, 在持续性心房颤动患者中明显升高。

### 3.4. 其他

还有如多发子波折返、局灶激动、转子样激动学说、遗传学基础等机制在心房颤动的发生或发展中的作用, 最终也可导致持续心房颤动的发生。

## 4. 沙库巴曲缬沙坦药理作用

沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)作为一种新型的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin Receptor Enkephalinase Inhibitor, ARNI), 是由 ARB 类药物缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲(AHU377)以等摩尔比例结合的复合物, 属于血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重抑制剂。PARADIGM-HF 试验显示, 与依那普利相比, ARNI 使主要复合终点(心血管死亡和心衰住院)风险降低 20%, 包括心脏性猝死减少 20% [17]。研究发现[18] [19] [20] [21] ARNI 可以通过选择性阻断抑制血管紧张素 II 对心血管和肾脏的有害作用, 以及抑制血管紧张素 II 依赖性醛固酮的释放, 发挥扩张血管、减少水钠潴留、改善和延缓心肌重构、抑制脑啡肽酶以减少利钠肽、缓激肽、肾上腺髓质激素等多种血管活性肽的降解, 进而增加循环中利钠肽水平, 激活跨膜受体鸟苷酸环化酶发挥其药理的作用。

### 4.1. 沙库巴曲缬沙坦对心房颤动心脏结构及功能的作用

基于沙库巴曲对于预防和逆转心肌重构的作用及心房颤动的发病机制, 临床中对于心房颤动的治疗有了进一步的进展。国内陆益等[22]发现沙库巴曲缬沙坦钠片促进心肌重构的逆转。秦丽英[23]等发现沙库巴曲缬沙坦钠片明显改善持续性心房颤动合并射血分数值下降慢性心衰患者的提高射血分数, 缩小左室舒张末内径, 降低 B 型钠尿肽水平。随着沙库巴曲缬沙坦钠片应用的不断完善, 使得它在心房颤动方面也有一定的应用。在国外学者中也有一些研究, 如 Wei-min Li 等[24]发现沙库巴曲缬沙坦钠片治疗能

够抑制房颤家兔心房重构, 其中主要体现在可减少心房颤动诱发率、心房的有效不应期、心房钙超载以及 L 型钙离子通道的减少, 并减轻心房扩大、心房肌细胞病理改变以及胶原沉积。但他们的实验仅限于动物实验, 而对病人而言尚未可知。而 De Vecchis 等[25]从 1 例持续性心房颤动患者随访 20 个月后发现沙库巴曲缬沙坦钠片可对心房电重构有一定的作用, 从而有利于恢复窦性心律。尽管这是个例, 但进一步证明沙库巴曲缬沙坦钠片对心房颤动的上游治疗、预防、复发方面发挥着一定作用。Renato De Vecchis 等[26]在回顾性研究中给予 40 名持续性心房颤动患者沙库巴曲缬沙坦钠片治疗中发现心房纵向应变峰值与单纯血管紧张素受体阻滞剂组比较平均值显著增加, 可以降低房颤复发的风险。从上述研究中发现沙库巴曲缬沙坦钠片对于持续性心房颤动患者有益, 并提供了另一种保护心脏、抑制心室重构的方法。

#### 4.2. 沙库巴曲缬沙坦对心房颤动心肌纤维化指标的影响

近年来随着对心房颤动的临床和基础研究的不断深入, 心房肌的纤维化被认为是心房颤动发生的重要结构基础[27], 而持续性心房颤动患者中心肌纤维化更为严重, 血清学指标明显升高。心肌纤维化检验指标包括: 血清 III 型前胶原(PCIII)、IV 型胶原(CIV)、透明质酸(HA)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(solubility growth stimulation expressed gene 2, sST2)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9)及金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue matrix metalloproteinase inhibitor-1, TIMP-1)。研究发现[28][29]调节 MMP-9 与 TIMP-1 平衡关系或调控相关因子的表达可能是阻止和逆转心房肌纤维化的一种方法。Sun H 等[30]发现 sST2 的主要生物学功能是促进纤维化, 增加儿茶酚胺和血管紧张素 II 释放, 促进心房肌肥厚和纤维化并参与多种炎症过程, 而沙库巴曲缬沙坦钠片可以减少上述物质的产生。董闻平等[31]研究发现心房颤动持续的时间越长, MMP-9 与 TIMP-1 两者之间的水平越不平衡, 导致左心房内径越大。因此改变 sST2、MMP-9 与 TIMP-1 的水平是改善心肌纤维化的目标之一。研究发现沙库巴曲缬沙坦可显著降低小鼠左心房纤维化程度, 心房成纤维细胞的增殖、迁移和分化, 减少 sST2, 维持 MMP-9 与 TIMP-1 两者之间的平衡, 并有效地缓解心房纤维化对压力性小鼠左心房及附件的影响, 进而降低房颤的发生率, 有利于丰富房颤治疗[32]。Zile MR 等[33]在比较沙库巴曲缬沙坦与依那普利对心肌纤维化生物标志物 sST2、MMP-9 及 TIMP-1 的影响中发现, 给予服用 8 个月沙库巴曲缬沙坦的患者血清中 sST2、MMP-9 明显下降, TIMP-1 维持在相对平衡水平, 从而发现沙库巴曲缬沙坦能减少促纤维化信号传导, 有助于降低心肌纤维化生物标志物, 有利于抑制持续性心房颤动引起的心室重构。综上所述研究表明沙库巴曲缬沙坦钠片对于心肌纤维化及其指标均有一定的影响, 可能对于持续性心房颤动引起的心肌纤维化有一定的作用。

#### 4.3. 其他

还有利尿、抑制氧化应激和炎症反应、抗血管纤维化、血管舒张、抑制肾脏纤维化、改善肾小球滤过率及降低血压的作用。

### 5. 小结

综上所述持续性心房颤动的发生是多种机制共同作用的结果, 而沙库巴曲缬沙坦钠片在心脏结构及心肌纤维化方面的作用较为明显, 从而对心房颤动的预防及治疗有一定的指导意义, 并为其治疗提供了一个新的思路。现在对沙库巴曲缬沙坦钠片在持续性心房颤动方面的研究较少, 以后还需大量的研究进一步探索沙库巴曲缬沙坦钠片在持续性心房颤动方面的应用, 为进一步治疗持续性心房颤动提供更可靠的理论依据, 使更多的心房颤动患者从中获益。

### 基金项目

青海省卫生健康委员会项目基金(2018-wjzd-02); 青海省科学技术厅应用基础研究计划项目基金

(2019-ZJ-7039)。

## 参考文献

- [1] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., *et al.* (2021) 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, **42**, 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] John-Camm, A., Simantirakis, E., Goette, A., *et al.* (2017) Atrial High-Rate Episodes and Stroke Prevention. *EP Europace*, **19**, 169-179. <https://doi.org/10.1093/europace/euw279>
- [3] 陈颖. 利尿合剂对慢性心力衰竭患者炎症因子的干预作用研究[J]. 中国疗养医学, 2017, 26(12): 1319-1320.
- [4] Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D., *et al.* (2014) The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research*, **114**, 1453-1468. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>
- [5] Miragoli, M. and Glukhov, A.V. (2015) Atrial Fibrillation and Fibrosis: Beyond the Cardiomyocyte Centric View. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 798768. <https://doi.org/10.1155/2015/798768>
- [6] Lau, D.H., Linz, D. and Sanders, P. (2019) New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, **11**, 563-571. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.08.007>
- [7] 郑金轩, 赵继义. 心外膜脂肪组织对心房颤动影响的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(14): 2811-2815.
- [8] Zou, R., Yang, M., Shi, W., *et al.* (2018) Analysis of Genes Involved in Persistent Atrial Fibrillation: Comparisons of “Trigger” and “Substrate” Differences. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **47**, 1299-1309. <https://doi.org/10.1159/000490225>
- [9] 侯婷婷, 刘广忠, 陶源, 等. 心房颤动与心房重构研究的最新进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(35): 6972-6975.
- [10] Qin, M., Zeng, C. and Liu, X. (2019) The Cardiac Autonomic Nervous System: A Target for Modulation of Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology*, **42**, 644-652. <https://doi.org/10.1002/clc.23190>
- [11] Carnagarin, R., Kiuchi, M.G., Ho, J.K., *et al.* (2018) Sympathetic Nervous System Activation and Its Modulation: Role in Atrial Fibrillation. *Frontiers in Neuroscience*, **2018**, Article ID: 121058. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01058>
- [12] Grunnet, M., Bentzen, B.-H., Sorensen, U.-S., *et al.* (2012) Cardiac ion Channels and Mechanisms for Protection against Atrial Fibrillation. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 1621-1658.
- [13] Korantzopoulos, P., Letsas, K.P., Tse, G., *et al.* (2018) Inflammation and Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *Journal of Arrhythmia*, **34**, 394-401. <https://doi.org/10.1002/joa3.12077>
- [14] Scott, L., Li, N. and Dobrev, D. (2019) Role of Inflammatory Signaling in Atrial Fibrillation. *International Journal of Cardiology*, **287**, 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020>
- [15] Harada, M., Van Wagoner, D.R. and Nattel, S. (2015) Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. *Circulation Journal*, **79**, 495-502. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0138>
- [16] Ren, J.F., Marchlinski, F.E. and Callans, D.J. (2004) Left Atrial Thrombus Associated with Ablation for Atrial Fibrillation: Identification with Intracardiac Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, **43**, 1861-1867. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.01.031>
- [17] Docherty, K.-F., Vaduganathan, M., Solomon, S.-D., *et al.* (2020) Sacubitril/Valsartan: Nephrolysin Inhibition 5 Years after PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*, **8**, 800-810. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.020>
- [18] Hanefeld-Fox, L., Lissette, J., Rebecca, H., *et al.* (2018) Sacubitril/Valsartan-Associated Small Bowel Ileus. *American Journal of Therapeutics*, **25**, E705-E706. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000720>
- [19] Weir, R.-A.-P. (2019) Sacubitril/Valsartan and Mexiletine: A Proarrhythmic Combination? *Cardiology*, **142**, 4-6. <https://doi.org/10.1159/000497071>
- [20] Ilana, F., Lam, C., Talreja, O., *et al.* (2020) Sacubitril/Valsartan (Entresto®)-Induced Hyponatremia. *Journal of Pharmacy Practice*, **33**, 696-699. <https://doi.org/10.1177/0897190019828915>
- [21] Vodovar, N., Helene, N., Jean-Marie, L., *et al.* (2017) Sacubitril/Valsartan in PARADIGM-HF. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, **5**, 495-496. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30177-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30177-8)
- [22] 陆益, 胡伟, 尹桂芝, 等. 诺欣妥对难治性心力衰竭患者心室重构及预后的影响研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13): 2498-2501.
- [23] 秦丽英, 李平宝, 范尧, 等. 诺欣妥对持续性房颤合并慢性心衰患者心功能和生活质量的影响[J]. 北方药学, 2020, 17(1): 133-134.

- 
- [24] Li, L.-Y., Lou, Q., Liu, G.-Z., *et al.* (2020) Sacubitril/Valsartan Attenuates Atrial Electrical and Structural Remodelling in a Rabbit Model of Atrial Fibrillation. *European Journal of Pharmacology*, **881**, Article ID: 173120. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173120>
- [25] De Vecchis, R., Paccone, A. and Di Maio, M. (2020) Upstream Therapy for Atrial Fibrillation Prevention: The Role of Sacubitril/Valsartan. *Cardiology Research*, **11**, 213-218. <https://doi.org/10.14740/cr1073>
- [26] De Vecchis, R., Paccone, A. and Di Maio, M. (2020) Favorable Effects of Sacubitril/Valsartan on the Peak Atrial Longitudinal Strain in Patients with Chronic Heart Failure and a History of One or More Episodes of Atrial Fibrillation: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine Research*, **12**, 100-107. <https://doi.org/10.14740/jocmr4076>
- [27] Thomas, H.E. and Olgin, J.E. (2007) Atrial Fibrosis and the Mechanisms of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*, **4**. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.12.040>
- [28] 李发鹏, 甘天翊, 姜涛, 等. 基质金属蛋白酶-9 及组织抑制因子-1 在老年犬持续性心房颤动心房组织中表达[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(3): 223-226.
- [29] 王文俊, 纪亚梅. 金属蛋白酶组织抑制因子-1 对心室重构影响的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(18): 167.
- [30] Sun, H.P., Kristine, C.O., Chen, G., *et al.* (2016) Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation*, **133**, 2038-2049. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020226>
- [31] 董闻平, 蒋金金. 血清 MMP-9 TIMP-1 浓度及左房内径与心房颤动类型的关系[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(8): 1029-1030.
- [32] Suo, Y., Yuan, M., Li, H., *et al.* (2019) Sacubitril/Valsartan Improves Left Atrial and Left Atrial Appendage Function in Patients with Atrial Fibrillation and in Pressure Overload-Induced Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **2019**, Article ID: 101285. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01285>
- [33] Zile, M.R., O'Meara, E., Claggett, B., *et al.* (2019) Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients with HFrEF. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 795-806. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.042>