

ARNI联合他汀对老年高血压并HFpEF患者疗效的观察

宋艳, 周颖, 曹丽华, 朱娟娟, 郭梦琪, 李福海, 刘松, 张文忠*

青岛大学附属医院心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月17日

摘要

目的: 探讨ARNI联合他汀对老年高血压并HFpEF患者的临床疗效。方法: 选择2020年1月~2021年10月青大附院住院的年龄 ≥ 65 岁高血压合并射血分数保留的心力衰竭患者, 根据用药方案分为ARNI+他汀组40例, 他汀组40例, 对照组40例, 分析治疗前、治疗6个月后的临床疗效, 实验室指标: C反应蛋白(CRP)、低密度脂蛋白(LDL)、N端前体脑利钠肽(NT-proBNP), 心脏超声指标: 左心房容积指数(LAVI)、左心室质量指数(LVMI)、左心室舒张早期二尖瓣血流最大速度/舒张早期二尖瓣环峰值速度(E/e')、左心室射血分数(LVEF)、不良反应、再住院及死亡事件, 评估ARNI联合他汀对老年高血压并HFpEF患者生活质量、心功能及预后的影响。结果: 治疗后, ARNI+他汀组: 总有效率提高, 脉压、LDL、CRP、NT-proBNP、LAVI、LVMI、E/e'水平明显降低($p < 0.05$), 他汀组: 脉压、LDL、CRP、NT-proBNP、LVMI、E/e'下降($p < 0.05$), 对照组: 脉压下降($p < 0.05$), 其他指标差异无统计学意义($p > 0.05$); 组间比较: ARNI+他汀组比另外两组, 脉压、LDL、CRP、NT-proBNP、LAVI、LVMI、E/e'水平明显降低($p < 0.05$); 各组随访6个月因心衰再入院患者分别为2例(5%), 5例(12.5%), 10例(25%), 对照组死亡1例。各组无明显药物不良反应, 差异无统计学意义($p > 0.05$)。结论: ARNI联合他汀可以明显改善老年高血压并HFpEF患者生活质量、逆转心肌重塑、改善心脏功能及预后, 可以指导临床用药。

关键词

老年性高血压, HFpEF, ARNI, 他汀, 心室重构

Efficacy of ARNI Combined with Statins in Elderly Patients with Hypertension and HFpEF

Yan Song, Ying Zhou, Lihua Cao, Juanjuan Zhu, Mengqi Guo, Fuhai Li, Song Liu, Wenzhong Zhang*

*通讯作者 Email: xxmczwz@qdu.edu.cn

文章引用: 宋艳, 周颖, 曹丽华, 朱娟娟, 郭梦琪, 李福海, 刘松, 张文忠. ARNI联合他汀对老年高血压并HFpEF患者疗效的观察[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4013-4022. DOI: 10.12677/acm.2022.125581

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of ARNI combined with statins in elderly patients with hypertension complicated with HFpEF. **Methods:** From January 2020 to October 2021, hypertensive heart failure patients aged ≥ 65 years with retained ejection fraction were selected and divided into ARNI + statin group (n = 40), statin group (n = 40) and control group (n = 40) according to medication regimen. The clinical efficacy before and after 6 months of treatment were analyzed, laboratory indicators: C-reactive protein (CRP), low-density lipoprotein (LDL), N-terminal precursor brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac ultrasound indicators: Left atrial volume index (LAVI), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular early diastolic maximum mitral flow velocity/early diastolic mitral annular peak velocity (E/e'), left ventricular ejection fraction (LVEF), adverse drug reactions, rehospitalization and death endpoints, and evaluate the effect of ARNI combined with statin on the quality of life, cardiac function and prognosis of elderly patients with hypertension and HFpEF. **Results:** After treatment: the ARNI + statin group increased the total effective rate, and significantly decreased the levels of pulse pressure, LDL, CRP, NT-proBNP, LAVI, LVMI, and E/e' ($p < 0.05$). Pulse pressure, LDL, CRP, NT-proBNP, LVMI, E/e' decreased in the statin group ($p < 0.05$). The pulse pressure in the control group decreased ($p < 0.05$), and there was no significant difference in other indicators ($p > 0.05$); Comparison between groups: compared with the other two groups, the ARNI + statin group had significantly lower pulse pressure, LDL, CRP, NT-proBNP, LAVI, LVMI, and E/e' levels ($p < 0.05$); During the 6-month follow-up in each group, 2 patients (5%), 5 patients (12.5%), and 10 patients (25%) were readmitted due to heart failure, respectively, and 1 patient died in the control group. **Conclusion:** ARNI combined with statins can significantly improve the quality of life, reverse ventricular remodeling, improve cardiac function and long-term prognosis in elderly patients with hypertension and HFpEF, which can guide clinical medication.

Keywords

Senile Hypertension, HFpEF, ARNI, Statins, Ventricular Remodeling

Copyright © 2022 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

我国已成为老龄化社会,原发性高血压及心力衰竭(heart failure, HF)随人口老龄化及预期寿命延长而增加。射血分数保留心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)约占 HF 的 50% 以上[1],而 HFpEF 目前尚无有效治疗[2]。据葛氏病因分型,高血压血管相关 HFpEF 是临床常见的 HFpEF 类型[3] [4],对 HFpEF 亚组进行靶向治疗,以便提高治疗效果。沙库巴曲缬沙坦是首个 ARNI,由脑啡肽酶(neprilysin, NEP)抑制剂沙库巴曲和 ARB(缬沙坦)组成的共晶体,ARNI 通过抑制交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制血管重塑及心肌重构、通过作用于心外膜脂肪及 NO-cGMP-PKG 通路治疗

HFpEF [5]。他汀类药物可降脂、减少炎症因子、稳定内皮功能、拮抗氧化应激、抑制神经内分泌激素过度分泌、逆转心脏重构等[6]。本研究通过回顾性分析老年高血压合并 HFpEF 患者应用 ARNI 联合他汀治疗后的临床疗效，为 HFpEF 的治疗提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 对象

选取 2020 年 1 月~2021 年 10 月入住青大附院的 120 例老年高血压合并射血分数保留心力衰竭患者，男性 48 例，女性 72 例，年龄 65~99 岁，平均年龄 75 岁。根据用药方案分为 ARNI + 他汀组 40 例，他汀组 40 例，对照组 40 例。纳入标准：1、符合 ISH2020 老年高血压诊断标准[7]。2、符合《2018 年中国心力衰竭与治疗指南》提出 HFpEF 诊断标准：1) 具有心力衰竭症状和体征，LVEF \geq 50%；2) 相关结构性心脏病证据，如左心室肥厚，左心房扩大或舒张功能不全；3) 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP) \geq 125 ng/L 或 B 型钠尿肽 \geq 35 ng/L [8] [9]。排除标准：1) 严重心脏瓣膜病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病。2) 肝肾功能损害，肾小球滤过率(GFR) $<$ 45 ml/(min \cdot 1.73 m 2)。3) 急性感染性疾病、系统性红斑狼疮或类风湿性关节炎、动脉炎等疾病。4) 严重凝血功能障碍者。5) 严重精神障碍者。该研究计划通过医院伦理委员会批准。

2.2. 方法

3 组患者入院后予常规治疗：低盐低脂饮食、氧气吸入、利尿剂、 β 受体阻滞剂、CCB 等。ARNI + 他汀组，常规治疗 + 口服沙库巴曲缬沙坦[北京诺华制药有限公司，国药准字 J20190002, 100mg] 100 mg/次，2 次/日，阿托伐他汀钙片[辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051408, 20 mg] 20 mg/次，1 次/晚，或瑞舒伐他汀钙片[阿斯利康制药(中国)，国药准字 J20170008, 10 mg] 10 mg/次，1 次/晚；他汀组，常规治疗+口服阿托伐他汀钙片[辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051408, 20 mg] 20 mg/次，1 次/晚，或瑞舒伐他汀钙片[阿斯利康制药(中国)，国药准字 J20170008, 10 mg] 10 mg/次，1 次/晚；对照组，常规治疗，3 组治疗 6 个月后检测相关指标变化。

2.3. 评价指标

2.3.1. 总有效率

依据 NYHA 分级法对疗效进行判定：显效：心功能改善程度 $>$ 2 级，胸闷、气短等症状基本消失，日常生活能够自理；有效：心功能改善程度 $>$ 1 级，胸闷、气短等症状明显改善，可在他人协助下完成大多数日常活动；无效：治疗后患者各项症状与体征均无明显改善甚至恶化。总有效率 = (显效 + 有效)/总例数 \times 100%。

2.3.2. 脉压

测量前患者静坐 5 min，采用无创便携式血压仪检测，标准袖带，坐位，左上臂置于心脏水平，袖带固定于左上臂下缘距肘窝 2 cm 处，以容纳二横指为准，重复测量 2 次，取均值。心室射血时，血压升高，其最高值为收缩压(SBP)。心室舒张时，血压下降，血压降至最低值，为舒张压(DBP)。收缩压与舒张压之差为脉压。

2.3.3. 生化指标

取患者治疗前后空腹外周静脉血 5~6 ml，送中心实验室 ELISA 法检测 CRP，酶联免疫法检测 LDL、NT-proBNP 指标。

2.3.4. 心脏超声指标

彩色超声心动图检测 LVEF, 左心室收缩末期内径(LVSD), 左心室舒张末期内径(LVDD), 室间隔厚度(IVS), 左室后壁厚度(LVPW), 左心室舒张早期二尖瓣血流最大速度/舒张早期二尖瓣环峰值速度(E/e'), 并计算左心房容积指数(LAVI), 左心室质量指数(LVMI)。

2.3.5. 不良反应

各组治疗 6 个月观察有无肌肉酸痛、肌酶谱学异常、肝功转氨酶 ≥ 3 倍以上, 再入院及死亡情况。

2.4. 统计方法

采用 IBM SPSS 25.0 统计软件进行统计学分析, Graphpad prism 8 绘图。正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$ 表示), 治疗前后比较采用配对 t 检验; 三组间比较采用单因素方差分析; 非正态分布的定量资料以中位数(四分位数间距) M (Q1, Q3)表示, 治疗前后采用配对样本 Wilcoxon 秩和检验; 三组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验; 计数资料以百分率表示, 比较采用 χ^2 检验与 Fisher 确切概率法, 设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行统计分析。

3. 结果

3.1. 3 组一般资料比较

3 组治疗前性别、年龄、合并疾病、脉压、实验室及心脏彩超等观察指标比较, 无差异, 具有可比性($P > 0.05$)。(见表 1)

3.2. 3 组临床疗效比较

3 组治疗后总有效率方面 ARNI + 他汀组总有效率提高, 较他汀组及对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.273, P = 0.026, < 0.05$), 临床疗效显著。(见表 2)

3.3. 3 组脉压、LDL 水平比较

3 组治疗前脉压、LDL 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, 3 组脉压下降差异有统计学意义($P < 0.05$), ARNI + 他汀组、他汀组 LDL 下降差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照组 LDL 治疗后无下降, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后组间比较, ARNI + 他汀组脉压、LDL 下降较其他两组明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 3)

3.4. 3 组 CRP、NT-proBNP 水平比较

3 组治疗前 CRP、NT-proBNP 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较, ARNI + 他汀组及他汀组, CRP、NT-proBNP 下降有统计学意义($P < 0.05$), 对照组治疗后无下降, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后组间比较, ARNI + 他汀组 CRP、NT-proBNP 下降较其他两组明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表 4)

3.5. 3 组心脏结构及功能指标比较

3 组治疗前各组 LVEF、E/e'、LAVI、LVMI 比较无差异($P > 0.05$)。与治疗前比较, ARNI + 他汀组 LAVI、LVMI、E/e' 均有下降, LVEF 升高, 有统计学意义($P < 0.05$), 他汀组 LVMI、E/e' 下降有统计学意义($P < 0.05$), 对照组治疗后各项指标变化无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后组间比较, ARNI + 他汀组 E/e'、LAVI、LVMI 下降较其他两组明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 3 组 LVEF 治疗后变化无差异($P > 0.05$)。(见表 5, 表 6)

Table 1. Comparison of general data among the three groups**表 1.** 三组一般资料比较

项目	ARNI + 他汀组(40 例)	他汀组(40 例)	对照组(40 例)	F/x ² /H	P
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	74.85 ± 7.63	74.93 ± 8.04	74.02 ± 6.65	F = 2.724	0.070
BMI (kg/m ² $\bar{x} \pm s$)	25.32 ± 3.46	24.80 ± 2.81	24.82 ± 3.87	F = 0.296	0.744
性别					
男 n (%)	16 (40)	17 (42.5)	15 (37.5)	x ² = 0.208	0.901
女 n (%)	24 (60)	23 (57.5)	25 (62.5)	x ² = 0.208	0.901
2 型糖尿病[n (%)]	13 (32.5)	17 (42.5)	18 (45.0)	x ² = 1.458	0.482
高血压病[n (%)]	40 (100)	40 (100)	40 (100)	/	/
房颤[n (%)]	18 (45.0)	9 (22.5)	13 (32.5)	x ² = 4.575	0.102
冠心病[n (%)]	39 (97.5)	40 (100)	39 (97.5)	x ² = 1.017	0.601
吸烟[n (%)]	11 (27.5)	8 (20)	7 (17.5)	x ² = 1.277	0.528
饮酒[n (%)]	12 (30)	4 (10)	8 (20)	x ² = 5.000	0.082
脉压(mmHg)	68.03 ± 17.28	73.47 ± 11.98	70.23 ± 16.77	F = 1.247	0.291
CRP (mg/L)	17.09 (4.81, 29.14)	30.11 (16.55, 45.72)	15.78 (11.08, 39.83)	H = 5.650	0.059
LDL (mmol/L)	2.52 ± 0.69	2.72 ± 0.69	2.41 ± 0.68	F = 2.038	0.135
NT-proBNP (ng/L)	1636.00 (484.63, 3885.50)	1631.00 (581.50, 7454.40)	1093.00 (660.15, 1647.75)	H = 4.176	0.124
LVEF (%)	55.00 (50.25, 58.00)	55.00 (53.00, 58.00)	55.50 (53.00, 58.75)	H = 0.619	0.734
LAVI (ml/m ²)	59.78 (46.28, 80.31)	53.35 (44.35, 74.01)	53.82 (43.85, 85.28)	H = 1.248	0.536
LVMI (mg/m ²)	110.96 (103.22, 124.23)	113.79 (100.31, 121.47)	115.23 (92.10, 122.54)	H = 0.170	0.919
E/e'	14.95 ± 3.50	15.46 ± 3.20	14.64 ± 3.76	F = 0.560	0.573

注: BMI = 体重指数; CRP = C 反应蛋白; LDL = 低密度脂蛋白; NT-proBNP = N 端前体脑利钠肽; LVEF = 左心室射血分数; LAVI = 左心房容积指数; LVMI = 左心室质量指数; E/e' = 左心室舒张早期二尖瓣血流最大速度/舒张早期二尖瓣环峰值速度

Table 2. Comparison of the total effective rate of the three groups n (%)**表 2.** 三组总有效率比较 n (%)

组别	例数(n)	显效 n(%)	有效 n(%)	无效 n(%)	总有效率(%)
ARNI + 他汀组	40	27 (67.5)	10 (25)	3 (7.5)	92.5
他汀组	40	12 (30)	22 (55)	6 (15)	85
对照组	40	4 (10)	24 (60)	12 (30)	70
x ²	-	-	-	-	7.273
P	-	-	-	-	0.026

注: x² = 7.273, P = 0.026 (< 0.05)

Table 3. Comparison of pulse pressure and LDL among three groups ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 三组脉压和 LDL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	脉压(mmHg)			组内比较		LDL (mmol/L)			组内比较	
	治疗前	治疗后	差值	t	P*	治疗前	治疗后	差值	t	P*
ARNI + 他汀组	68.03 ± 17.28	48.25 ± 9.52 [#]	19.78 ± 15.66 [#]	7.988	<0.05	2.52 ± 0.69	1.78 ± 0.30 [#]	0.74 ± 0.79 [#]	5.967	<0.05
他汀组	73.47 ± 11.98	58.23 ± 11.87	15.25 ± 12.63	7.634	<0.05	2.72 ± 0.69	1.99 ± 0.49	0.73 ± 0.65	7.081	<0.05
对照组	70.23 ± 16.77	63.85 ± 12.99	6.37 ± 14.10	2.859	<0.05	2.41 ± 0.68	2.29 ± 0.54	0.12 ± 0.84	0.931	0.357
F	1.247	18.697	9.237			2.038	12.425	8.526		
P [#]	0.291	<0.05	<0.05			0.135	<0.05	<0.05		

注：*P 组内治疗前后比较；[#]P 组间治疗前后比较

Table 4. Comparison of CRP and NT-proBNP among the three groups M (Q1, Q3)

表 4. 三组 CRP、NT-proBNP 比较 M (Q1,Q3)

组别	CRP (mg/L)			组内比较		NT-proBNP (ng/L)			组内比较	
	治疗前	治疗后	差值	Z	P*	治疗前	治疗后	差值	Z	P*
ARNI + 他汀组	17.09 (4.81, 29.14)	1.91 [#] (0.50, 10.06)	12.65 [#] (2.87, 21.90)	-4.812	<0.05	1636.00 (484.63, 3885.50)	480.00 [#] (164.03, 1119.50)	964.00 [#] (382.63, 3084.60)	-5.511	<0.05
他汀组	30.11 (16.55, 45.72)	3.48 (0.85, 19.21)	21.09 (13.04, 31.53)	-4.879	<0.05	1631.00 (581.50, 7454.40)	1059.00 (449.85, 1947.25)	530.70 (115.25, 3976.25)	-4.167	<0.05
对照组	15.78 (11.08, 39.83)	25.32 (7.69, 44.69)	-1.02 (-26.56, 12.12)	-0.665	0.506	1093.00 (660.15, 1647.75)	986.00 (356.75, 1544.95)	210.00 (-135.50, 586.10)	-1.821	0.069
H	5.650	36.431	23.591			4.176	10.398	18.038		
P※	0.059	< 0.05	< 0.05			0.124	0.006	< 0.05		

注：*P 组内治疗前后比较；[#]P 组间治疗前后比较

Table 5. Comparison of three groups of LAVI and LVMI M (Q1, Q3)

表 5. 三组 LAVI、LVMI 比较 M (Q1, Q3)

组别	LAVI (ml/m ²)			组内比较		LVMI (mg/m ²)			组内比较	
	治疗前	治疗后	差值	Z	P*	治疗前	治疗后	差值	Z	P*
ARNI + 他汀组	59.78 (46.28, 80.31)	52.45 [#] (47.31, 61.60)	5.38 [#] (-1.34, 17.46)	-3.051	0.002	110.96 (103.22, 124.23)	101.03 [#] (97.79, 105.01)	9.30 [#] (1.83, 22.40)	-4.597	<0.05
他汀组	53.35 (44.35, 74.01)	58.99 (51.10, 72.95)	-2.57 (-7.63, 4.92)	-1.398	0.162	113.79 (100.31, 121.47)	106.43 (101.18, 109.87)	9.57 (-7.23, 16.77)	-2.226	0.026
对照组	53.82 (43.85, 85.28)	59.54 (52.76, 78.76)	-4.29 (-9.41, 3.80)	-1.940	0.052	115.23 (92.10, 122.54)	112.34 (105.56, 122.57)	-1.14 (-28.12, 15.47)	-1.156	0.248
H	1.248	8.147	16.998			0.170	26.547	10.105		
P※	0.536	0.017	< 0.05			0.919	0.001	0.006		

注：*P 组内治疗前后比较；[#]P 组间治疗前后比较

Table 6. Comparison of three groups of E/e', LVEF M (Q1, Q3)
表 6. 三组 E/e'、LVEF 比较 M (Q1, Q3)

组别	E/e'		组内比较			LVEF			组内比较	
	治疗前	治疗后	差值	t	P*	治疗前	治疗后	差值	Z	P*
ARNI+他汀组	14.95 ± 3.50	12.22 ± 1.74 [#]	2.73 ± 2.64 [#]	6.553	<0.05	55.00 (50.25, 58.00)	58.00 (55.00, 62.00)	-1.50 (-5.00, 0.00)	-3.001	0.003
他汀组	15.46 ± 3.20	14.11 ± 3.55	1.35 ± 4.13	2.062	0.046	55.00 (53.00, 58.00)	56.00 (53.00, 59.00)	-0.00 (-2.50, 1.00)	-0.709	0.478
对照组	14.64 ± 3.76	15.16 ± 3.67	-0.51 ± 3.03	-1.067	0.292	55.50 (53.00, 58.75)	56.50 (53.00, 60.00)	-0.00 (-2.75, 2.00)	-0.260	0.795
F/H	0.560	9.164	9.578			0.619	5.278	7.092		
P※	0.573	<0.05	<0.05			0.734	0.071	0.29		

注: *P 组内治疗前后比较; #P 组间治疗前后比较

3.6. ARNI + 他汀组心室重构指标变化

ARNI + 他汀治疗后左心室重构相关的 E/e'、LAVI、LVMI 指标均下降, LVEF 升高, 较其他组差异有意义。(见图 1)

3.7.3 组药物不良反应及再入院、死亡终点事件

各组随访 6 个月终点事件例数分别为 2 例(5%), 5 例(12.5%), 10 例(25%), 对照组死亡 1 例。3 组均无明显药物不良反应。(见图 2)

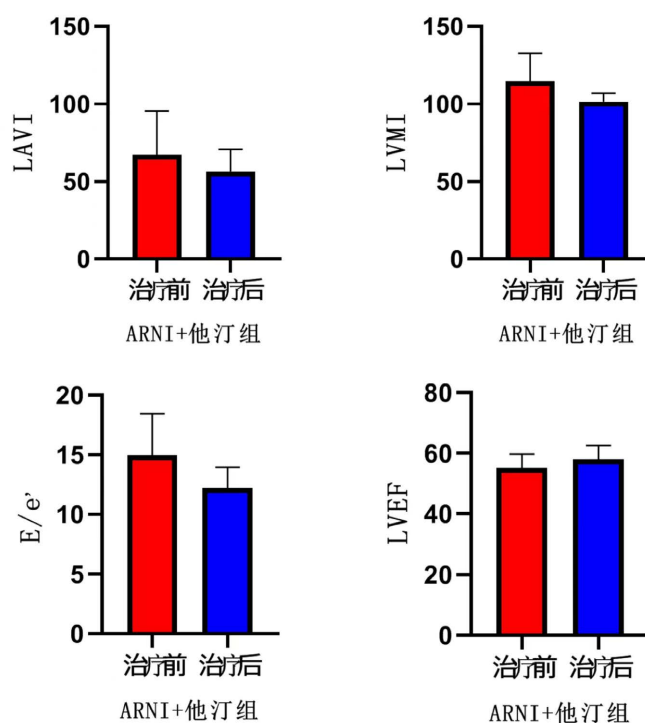


Figure 1. Changes of cardiac color Doppler Indexes in ARNI + statin group
图 1. ARNI + 他汀组心脏彩超指标变化图

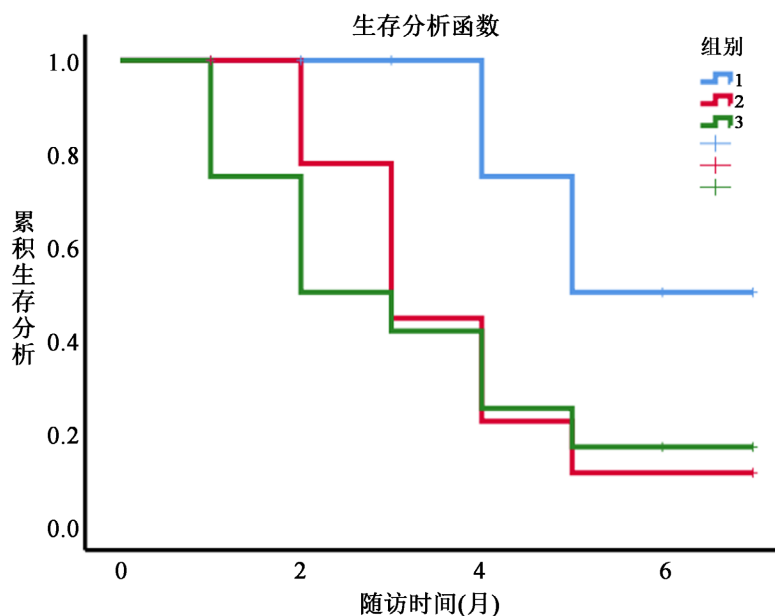


Figure 2. Cumulative survival analysis of three groups

图 2. 三组累积生存分析

4. 讨论

血管相关 HFpEF 包括与高血压病、冠心病、冠状动脉微血管功能障碍相关 HFpEF 即 HFpEF-1 型[10]。高血压是 HFpEF 并存疾病、高危因素。高血压引起 HFpEF 的机制：① 血流动力学超负荷，心肌细胞肥大，肌节数量增加，心肌肥厚；② 高血压时血管的剪切力、环形张力等血流动力学紊乱，血管内皮细胞损伤、功能紊乱，血管紧张素 II (angiotensin, AngII)、内皮素(ET)等分泌增多；NO/AngII 比例失衡。血管重构 - 管壁僵硬、可扩张性及顺应性降低，SBP 升高，DBP 下降，脉压增大，这是老年高血压的特点，脉压增加，心肌肥厚程度继而增加[11]；③ SNS 及 RAAS 激活、炎症因子、氧化应激、信号转导通路激活亦参与心室重构及纤维化；④ 炎症表达使冠状动脉微血管内皮细胞产生活性氧(ROS)，降低内皮一氧化氮(NO)和心肌细胞产生的环磷酸鸟苷(cGMP)的生物利用度，从而降低心肌细胞内蛋白激酶 G(PKG)的活性，引起冠脉微血管功能障碍，心肌细胞僵硬、心室重构[12]。⑤ 高血压进程中心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)聚集，并分泌脂肪炎症因子，导致心房和心室纤维化[13]。

沙库巴曲缬沙坦通过沙库巴曲代谢物(LBQ657)抑制脑啡肽酶，减少内源性 NPs 的降解，NPs 通过利钠肽受体(NPR)增加 cGMP 发挥生理作用；通过缬沙坦阻断 AngII 的 1 型受体(AT1)抑制 RAAS，水、钠潴留减少，心脏负荷下降，内皮氧化应激改善，内皮功能平衡，从而抑制血管重塑、心肌纤维化及重构，继而改善心室舒张功能。Solomon 等[14]研究发现，与缬沙坦相比，治疗 12 周后 ARNI 使 HFpEF 患者的 NT-proBNP 水平下降 23%；治疗 36 周后，左房内径和容积缩小，且患者 NYHA 分级改善。PROVE-HF [15] 研究发现 ARNI 使左心室舒张末期容积指数(left ventricular end-diastolic volume index, LVEDVi)等显著降低。EVALUATE-HF [16] 研究显示，ARNI 使患者 12 周时与左室纤维化及僵硬度有关的超声心动图指标，包括 LVEDVi、LAVi 及 E/e' 明显改善。本研究 ARNI + 他汀组 LAVi、LVMI、E/e' 心脏重构指标治疗前后及组间比较差异有统计学意义，证实 ARNI + 他汀可能发挥协同作用，联合应用更有效逆转心室重构。

俞旭波等[17]研究表明他汀为 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂，能有效降低 LDL，此外可抑制炎症细胞因子、调节 NO 合成、改善内皮功能、逆转心肌重构等。本研究中 ARNI + 他汀组、他汀组治疗前后 CRP、LDL、LVMI、E/e' 指标下降，表明应用他汀后在降脂、抗炎、改善心室重构方面与上述研究结果一致。

另外研究发现改善心室重构优于 LVEF 变化。

总之, ARNI 联合他汀在有效控制血压、降低脉压、控制血脂的同时, 在抑制心室重构发生发展病理过程中多途径、多效性发挥协同作用, 遏制多因素相互作用所致的恶性循环, 最大程度抑制血管重塑, 逆转心室重构, 改善心脏功能, 提高临床效果, 而且安全性高。老年高血压并 HFpEF 患者可选择应用 ARNI 联合他汀治疗, 提高生活质量, 改善预后。本研究数据来自实际临床患者, 真实反映实际使用情况; 研究存在不足之处, 纳入样本数量有限, 可能存在一定偏差。

基金项目

国家自然科学基金重点项目(编号 82000417)。

利益冲突

作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1): 1-10. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.001>
- [2] Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Anand, I.S., et al. (2019) Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1609-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- [3] Ge, J. (2020) Coding Proposal on Phenotyping Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Practical Tool for Facilitating Etiology-Oriented Therapy. *Cardiology Journal*, **27**, 97-98. <https://doi.org/10.5603/CJ.2020.0023>
- [4] 中国心衰中心联盟. 舒张性心力衰竭早期防治专家建议[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(1): 1-6.
- [5] van Heerebeek, L., Hamdani, N., Falcão-Pires, I., et al. (2012) Low Myocardial Protein Kinase G Activity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **126**, 830-839. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075>
- [6] 赵楠楠, 刘颖萍, 王志男, 等. 他汀类药物对慢性心力衰竭的疗效[J]. 武警医学, 2015, 26(6): 606-608.
- [7] Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., et al. (2020) International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, **75**, 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- [8] 丘伟达, 黎励文. 2019 ESC 心力衰竭协会射血分数保留心力衰竭诊断共识建议解读[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(z1): 72-75.
- [9] 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004>
- [10] 刘诚, 李江华, 李唐志铭, 等. 葛式分型应用在射血分数保留型心力衰竭的流行病学调查[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(6): 481-488.
- [11] Tokitsu, T., Yamamoto, E., Hirata, Y., et al. (2015) Clinical Significance of Pulse Pressure in Patients with Coronary Artery Disease. *International Journal of Cardiology*, **190**, 299-301. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.101>
- [12] Kong, Q. and Blanton, R.M. (2013) Protein Kinase G I and Heart Failure: Shifting Focus from Vascular Unloading to Direct Myocardial Antiremodeling Effects. *Circulation: Heart Failure*, **6**, 1268-1283. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000575>
- [13] 廖玉华, 余淼, 史河水. 心外膜脂肪组织: 心血管病防治的新靶点[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1): 11-14.
- [14] Solomon, S.D., Zile, M., Pieske, B., et al. (2012) The Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibitor LCZ696 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase 2 Double-Blind Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **380**, 1387-1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61227-6)
- [15] Januzzi Jr., J.L., Prescott, M.F., Butler, J., et al. (2019) Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment with Cardiac Structure and Function in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Medical Association*, **322**, 1085-1095. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>

- [16] Desai, A.S., Solomon, S.D., Shah, A.M., *et al.* (2019) Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **322**, 1077-1084. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>
- [17] 俞旭波, 洪浪, 李林峰. 阿托伐他汀联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭[J]. 实用临床医学, 2015, 16(11): 3-6.