



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.019

· 临床诊治经验与教训 ·

沙库巴曲缬沙坦联合阿司匹林在急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后心律失常中的应用及血清血管性血友病因子裂解酶、鸢尾素水平变化研究

宋志 孙军鸽 褚振宇 张田生

【摘要】 目的 探究沙库巴曲缬沙坦联合阿司匹林在急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心律失常中的应用效果。**方法** 依据随机数字表法按 1:1 比例将 92 例 AMI 行 PCI 术后心律失常患者分为试验组和基础组,每组各 46 例。基础组采用口服依那普利联合阿司匹林治疗,试验组采用口服沙库巴曲缬沙坦联合阿司匹林治疗,两组患者均治疗 1 个月。收集所有患者基线资料、疗效、治疗前后心功能指标及不良反应发生情况并进行组间比较。**结果** 试验组患者总有效率高于基础组($P < 0.05$)。治疗后两组患者心功能指标、校正 QT 间期(QTc)、QRS 时限、心肌酶谱指标及血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)水平均较同组治疗前降低,QT 离散度(QTd)、氨基末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)及鸢尾素(Irisin)水平均较同组治疗前升高;试验组患者治疗后心功能指标、心电图指标、心肌酶谱指标及 ADAMTS-13 水平均较同期基础组降低,NT-proBNP 及 Irisin 水平均较同期基础组升高($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P = 0.503$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合阿司匹林治疗 AMI 患者 PCI 术后心律失常安全有效,可调节血清 Irisin、ADAMTS-13 水平,减轻心肌损伤,提高心功能,促使心电图恢复。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦; 急性心肌梗死; 阿司匹林; 经皮冠状动脉介入治疗; 心律失常; 鸢尾素; 血管性血友病因子裂解酶

[中图分类号] R541;R972

[文献标识码] B

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)为治疗急性心肌梗死(AMI)患者的重要方式,但血管再通后可对心肌造成缺血再灌注损伤,出现心律失常等症状^[1]。尽管抗心律失常药物可控制 PCI 术后心律失常症状,但其发作机制较为复杂,仍有部分患者不能完全受益^[2]。沙库巴曲缬沙坦可通过抗心律失常作用降低心源性猝死风险,且治疗效果明显优于血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)^[3-6]。鸢尾素(Irisin)可通过降低炎症及氧化应激反应、改善能量代谢等发挥心肌保护作用;血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)能阻止 PLT 聚集,AMI 发病时活化的内皮细胞大量释放血管性血友病因子(vWF),ADAMTS-13 与 vWF 结合导致其消耗;二者水平降低均与心血管不良事件的发生有关^[7]。本研究从血清 Irisin、ADAMTS-13 水平变化情况探究沙库巴曲缬沙坦联合阿司匹林治疗 AMI 行 PCI 术后心律失常的可能机制。

对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 4 月~2022 年 4 月我院收治的 92 例 AMI 行 PCI 术后心律失常患者。纳入标准:(1)均符合 AMI 诊断标准^[8],行 PCI 术后经动态心电图检查证实存在心律失常;(2)无精神类、沟通障碍等疾病,均配合完成相关检查、治疗。

排除标准:(1)心脏手术、心肌梗死病史;(2)合并全身感染性疾病;(3)存在自身免疫、造血、凝血系统疾病;(4)肝肾等重要器官功能障碍;(5)心脏瓣膜病、心源性休克等;(6)恶性肿瘤;(7)对本研究使用药物存在禁忌证。将所有患者依据随机数字表法按 1:1 比例分为试验组和基础组,每组各 46 例。本研究经我院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意。

2. 方法:

(1)基线资料收集:包括性别、年龄、BMI、Killip 心功能分级、合并症及心律失常类型。

(2)治疗方法:所有患者 PCI 术后均口服氯吡格雷 75 mg 每日 2 次,口服阿托伐他汀钙 20 mg 每日 1 次,静脉滴注 150 mg 胺碘酮注射液 + 20 ml 葡萄糖注射液,病情缓解后以 3 mg/kg 负剂量(1 mg/min 滴速)缓慢静脉滴注,6 h 后维持滴速 0.5 mg/min,24 h 总量 1 200 mg,持续静脉滴注 3 日,同时口服胺碘酮片 0.2 g 每日 3 次,服用 1 周后减至每日 2 次;合并高血压病、糖尿病时采取积极降压、降糖治疗。基础组采用口服依那普利联合阿司匹林治疗:阿司匹林 100 mg 每日 1 次,依那普利 20 mg 每日 1 次。试验组采用口服沙库巴曲缬沙坦联合阿司匹林治疗,阿司匹林使用剂量及频率同基础组,沙库巴曲缬沙坦 50 mg 每日 2 次。注意对于既往服用 ACEI 类药物患者需在停药后 36 h 方可服用,且沙库巴曲缬沙坦与阿司匹林服用间隔时间需超过 30 min。两组患者均治疗 1 个月。

表 1 两组患者基线资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	Killip 心功能分级		
					I 级	II 级	III 级
试验组	46	27/19	64.26 ± 5.17	22.86 ± 1.53	15(32.61)	18(39.13)	13(28.26)
基础组	46	25/21	63.87 ± 4.86	22.57 ± 1.48	14(30.43)	20(43.48)	12(26.09)
χ^2/t 值		0.177	0.373	0.924		0.008	
<i>P</i> 值		0.674	0.710	0.358		0.994	

组别	例数	合并症			心律失常类型		
		高脂血症	糖尿病	高血压病	房性早搏	室性早搏	其他
试验组	46	18(39.13)	9(19.57)	21(45.65)	14(30.43)	24(52.17)	8(17.39)
基础组	46	15(32.61)	7(15.22)	24(52.17)	15(32.61)	25(54.35)	6(13.04)
χ^2/t 值		0.425	0.303	0.178		0.341	
<i>P</i> 值		0.514	0.582	0.673		0.843	

表 3 两组患者治疗前后心功能指标、心电图指标、心肌酶谱指标、NT-proBNP 及血清 Irisin、ADAMTS-13 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	LVEDV(ml)	LVESV(ml)	LVEF(%)	QTc(ms)	QRS 时限(ms)	QTd(ms)
基础组	治疗前	46	135.07 ± 15.38	78.42 ± 9.41	457.87 ± 27.25	125.21 ± 13.98	73.51 ± 11.86	43.78 ± 4.27
	治疗后	46	124.73 ± 12.62 ^a	65.25 ± 8.24 ^a	447.78 ± 20.36 ^a	119.57 ± 11.74 ^a	56.38 ± 9.81 ^a	49.19 ± 4.14 ^a
试验组	治疗前	46	130.48 ± 14.26	76.25 ± 8.33	465.62 ± 29.65	121.26 ± 11.26	75.26 ± 10.26	44.36 ± 3.97
	治疗后	46	118.25 ± 10.53 ^{ab}	61.67 ± 7.05 ^{ab}	438.59 ± 18.75 ^{ab}	114.07 ± 10.05 ^{ab}	50.97 ± 8.73 ^{ab}	46.94 ± 4.69 ^{ab}

组别		例数	CK-MB(U/L)	CK(U/L)	LDH(U/L)	HBDH(U/L)	NT-proBNP(ng/L)	血清 Irisin	血清 ADAMTS-13
基础组	治疗前	46	76.81 ± 12.42	179.98 ± 31.54	168.65 ± 26.93	193.65 ± 29.79	5.84 ± 1.03	143.98 ± 24.81	629.58 ± 87.26
	治疗后	46	33.43 ± 5.95 ^a	129.81 ± 22.58 ^a	138.86 ± 25.14 ^a	142.62 ± 22.47 ^a	7.72 ± 1.38 ^a	152.26 ± 23.08 ^a	90.63 ± 15.21 ^a
试验组	治疗前	46	78.22 ± 10.87	187.62 ± 28.59	176.87 ± 29.65	185.62 ± 33.64	5.69 ± 0.95	148.54 ± 29.43	656.32 ± 98.56
	治疗后	46	30.54 ± 5.17 ^{ab}	117.65 ± 18.49 ^{ab}	125.62 ± 21.06 ^{ab}	131.25 ± 18.59 ^{ab}	8.48 ± 1.56 ^{ab}	165.63 ± 20.87 ^{ab}	84.62 ± 11.25 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期基础组比较,^b*P* < 0.05

(3)观察指标:①疗效:包括显效、有效及无效。疗效评估标准:症状体征、心电图检查基本恢复正常,节律异常次数降低 >90% 为显效;症状体征、心电图检查明显改善,节律异常次数降低 50% ~ 90% 为有效;均不符合上述标准为无效^[9]。显效、有效计为总有效。②治疗前后心功能指标[左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血分数(LVEF)、收缩末期容积(LVESV)]、心电图指标[校正 QT 间期(QTc)、QRS 时限、QT 离散度(QTd)]、心肌酶谱指标[肌酸激酶同功酶(CK-MB)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、羟丁酸脱氢酶(HBDH)]、氨基末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)、血清 Irisin、ADAMTS-13 水平。③不良反应发生情况,包括头晕、皮疹、高钾血症、血管性水肿、食欲不振、低血压等。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较:两组患者基线资料比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。
2. 两组患者疗效比较:试验组患者总有效率高于基础组($\chi^2 = 5.392, P = 0.020$)。见表 2。
3. 两组患者治疗前后心功能指标、心电图指标、心肌酶谱指标、NT-proBNP 及血清 Irisin、ADAMTS-13 水平比较:治疗前两组心功能指标、心电图指标、心肌酶谱指标、NT-proBNP 及血清 Irisin、ADAMTS-13 水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 2 两组患者疗效比较[例,(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验组	46	23(50.00)	20(43.48)	3(6.52)	43(93.48)
基础组	46	16(34.78)	19(41.30)	11(23.91)	35(76.09)

治疗后两组患者心功能指标、QTc、QRS 时限、心肌酶谱指标及 ADAMTS-13 水平均较同组治疗前降低,QTd、NT-proBNP 及 Irisin 水平均较同组治疗前升高;试验组治疗后心功能指标、心电图指标、心肌酶谱指标及 ADAMTS-13 水平均较同期基础组降低,NT-proBNP 及 Irisin 水平均较同期基础组升高(*P* < 0.05)。见表 3。

4. 两组患者不良反应发生情况比较:两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.449, P = 0.503$)。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例,(%)]

组别	例数	头晕	皮疹	高钾血症	血管性水肿	食欲不振	低血压	不良反应
基础组	46	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	0(0)	2(4.35)	1(2.17)	6(13.04)
试验组	46	2(4.35)	0(0)	1(2.17)	1(2.17)	0(0)	0(0)	4(8.70)

讨 论

PCI 可开通 AMI 患者闭塞或狭窄血管,恢复心肌灌注,挽救其生命。但血流再灌注在增加心肌血供的同时,还可使心肌损伤加重,从而发生再灌注损伤,表现为血压下降、慢血流、无复流、心室颤动、心动过缓等心律失常症状,随着 PCI 的普及,PCI 术后心律失常发生率逐渐增加^[10]。不仅影响 PCI 效果,还

可能发生心源性猝死。因此临床需采取积极有效的措施改善心律失常症状,减轻心肌灌注损伤。

目前关于 PCI 术后心律失常的发病机制尚未完全明确,多数学者认为其发生与心肌再灌注时细胞内 Ca^{2+} 超载、微血管损伤等有关^[11-12]。胺碘酮是临床治疗心律失常常用药物,可阻断交感神经,延长心肌组织动作电位不应期、时程,抑制窦房结自律性。此外,尽快恢复冠状动脉血供及微循环心肌灌注亦是改善心律失常的关键。阿司匹林可减少环氧化酶生成,延缓 PLT 聚集,促使冠状动脉血供恢复及微循环心肌灌注。依那普利常用于心力衰竭(简称心衰)、高血压病的治疗,可通过降低血管紧张素、醛固酮分泌,进而减轻心脏负荷,提高左心顺应性,增加心肌血液灌注,改善心功能,从而减轻心肌损伤。但临床中仍有部分患者未达预期获益。近年研究结果指出,ARNI 具有抗心律失常效果,能降低心衰患者心源性猝死的发生风险,且欧洲心脏病学会指出较 ACEI 类药物可改善患者预后^[13]。裴强等^[14]用沙库巴曲缬沙坦治疗心衰后,患者心律失常发作频率明显降低,心电图指标也明显改善,说明库巴曲缬沙坦能抗心律失常。基于此,本研究对 PCI 术后心律失常患者采用沙库巴曲缬沙坦治疗,结果发现疗效显著提升,心功能明显改善。分析原因在于沙库巴曲缬沙坦由缬沙坦、沙库巴曲复合而成,其中缬沙坦为血管紧张素 II 受体拮抗剂,能排钠、利尿、降低醛固酮释放,延缓心肌重塑;沙库巴曲为脑啡肽酶抑制剂,能降低脑啡肽酶活性,舒张血管,提升心肌血流量,保护心肌细胞,维持心功能稳态;二者可发挥协同作用改善心律失常。研究指出,心肌长期处于缺氧、缺血状态,可致心肌细胞肥大及纤维化,从而影响电传性,并改变传导方向,延长 QRS 时限;同样心室肌复极不同步性、电不稳定性可导致 QTc、QTd 增加,均可引发恶性心律失常^[15]。本研究通过检查分析治疗前后心电图指标发现,试验组患者心电图指标改善更为显著,可见沙库巴曲缬沙坦可有效发挥抗心律失常效果。结合既往研究分析结果可能与沙库巴曲能增加缓激肽水平、降低缺血再灌注损伤,缬沙坦可提升微小 RNA-1 表达、使心肌细胞间联合蛋白 43 分布均衡,从而维持传导同步性,减少心律失常发生有关^[16]。此外,沙库巴曲缬沙坦在治疗过程中未增加低血压等不良反应发生率,可见遵医嘱用药安全性较高。

受再灌注损伤影响,心肌细胞受到损伤,使心肌细胞膜通透性增加,导致细胞中 CK-MB、CK、LDH、HBDH 渗出到血液中,其水平越高,表明心肌损伤越重,NT-proBNP 同样为反映心肌损伤程度的敏感性指标。本研究结果显示,采用沙库巴曲缬沙坦治疗后可显著改善心肌酶谱、NT-proBNP 水平,减轻心肌损伤,这可能也是其发挥抗心律失常的作用机制之一。相关研究结果指出,再灌注性心律失常的发生可能与治疗后心肌未得到充分再灌注或再灌注后无复流或慢血流有关^[17]。ADAMTS-13 是一种可切除血管性血友病因子的裂解酶,具有抗 PLT 聚集作用,Irisin 与血管舒张功能呈正相关,其水平降低可影响血管舒张功能。汪丽等^[18]研究结果指出,Irisin、ADAMTS-13 可能在 PCI 术后无复流中发挥一定的作用,为 PCI 术后无复流的保护因素。本研究结果显示,治疗后试验组患血清 Irisin、ADAMTS-13 水平明显增加,由此推测沙库巴曲缬沙坦可通过调节血清 Irisin、

ADAMTS-13 水平提升心肌血流灌注,从而减轻心肌损伤,促使心律失常症状改善。但本研究尚未明确此过程具体机制,可作为后续研究重点。

综上,沙库巴曲缬沙坦联合阿司匹林治疗 AMI 患者 PCI 术后心律失常效果显著,可使患者心功能、心电图明显改善,通过调节血清 Irisin、ADAMTS-13 水平恢复心肌血流灌注,减轻心肌损伤,安全性较高。

参 考 文 献

- [1] Azzalini L, Karpaliotis D, Santiago R, et al. Contemporary Issues in Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(1): 1-21.
- [2] 金丹玲, 刁青, 刘兆军. 急性心肌梗死患者 PCI 术后并发低血压和心律失常的危险因素[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(1): 25-28.
- [3] Ye F, Li H, Chen X, et al. Efficacy and safety of sacubitril valsartan in treating heart failure with midrange ejection fraction after acute myocardial infarction in diabetic patients[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(5): e28729.
- [4] 白俊琴, 董志超, 潘利飞, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死后左室收缩功能障碍患者早期应用沙库巴曲缬沙坦有效性及安全性研究[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(10): 1015-1019.
- [5] 尹桂芝, 陆益, 宗小娟, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心衰合并肾功能不全的效果[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4): 615-620.
- [6] 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.
- [7] 王斌. ADAMTS-13 活性与高危非 ST 段抬高型急性心肌梗死的相关性分析[J]. 检验医学, 2022, 37(6): 529-534.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(4): 397-404.
- [9] 许加素, 彭晓琳, 李洪林. 葛根素注射液联合胺碘酮治疗冠心病患者 PCI 术后并发心律失常的疗效分析[J]. 中国药房, 2016, 27(36): 5079-5081.
- [10] Zimbardo G, Cialdella P, Di Giusto F, et al. Physiological assessment after percutaneous coronary intervention: the hard truth[J]. Panminerva Med, 2021, 63(4): 519-528.
- [11] Shen D, He Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes regulate the polarization and inflammatory response of macrophages via miR-21-5p to promote repair after myocardial reperfusion injury[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(16): 1323.
- [12] Sud M, Han L, Koh M, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Adverse Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(12): 1440-1450.
- [13] She J, Lou B, Liu H, et al. ARNI versus ACEI/ARB in Reducing Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(6): 4607-4616.
- [14] 裴强, 王强, 羊镇宇, 等. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者的抗室性心律失常作用[J]. 实用心电学杂志, 2021, 30(5): 342-345.
- [15] Qin H, Li S, Liu Z. Protective Effect of Shexiang Baoxin Pill on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Patients With STEMI[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(1): 721011.
- [16] 李永荣, 谢海彬, 李红, 等. 地塞米松联合缬沙坦对慢性阻塞性肺疾病小鼠保护作用及机制探讨[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(2): 149-153.
- [17] 郑曦, 王浩宇, 何莉, 等. 老年冠心病病人 PCI 术后并发室性心律失常危险因素的探讨及风险列线图模型的建立[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(6): 973-978.
- [18] 汪丽, 郑观芸, 李敏. STEMI 患者 PCI 术后血清血管性血友因子裂解酶与血浆鸢尾素的水平变化[J]. 山东医药, 2019, 59(28): 55-59.

(收稿日期: 2022-11-29)

(本文编辑: 余晓曼)