

转化医学与临床药学

TRANSLATIONAL MEDICINE
AND CLINICAL PHARMACY

沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔对冠心病合并慢性心力衰竭患者心功能、血清炎症因子及临床疗效的影响

郑彦^{1*}, 夏艳勇¹, 龚玲英²

(1. 树兰(衢州)医院心血管内科, 浙江 衢州 324000; 2. 杭州医学院附属义乌医院心血管内科, 浙江 金华 322010)

【摘要】目的 探究沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗冠心病(coronary heart disease, CHD)合并慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者对血清炎症因子[超敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]和心功能等指标的影响。**方法** 选取2022年2月至2024年2月树兰(衢州)医院心血管内科收治的160例纽约心脏病协会心功能分级为II~III级的CHD合并CHF患者,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各80例。对照组给予比索洛尔治疗,观察组实施沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗,2组疗程均为3个月,并随访至6个月,比较2组临床疗效和血清炎症因子及心功能指标等差异。**结果** 观察组治疗总有效率为90.00%,高于对照组的75.00%($P < 0.05$)。治疗3个月后及随访至6个月时,观察组左心室射血分数、心排量均较对照组升高,左心室收缩末内径较对照组缩短($P < 0.05$);观察组TNF- α 、IL-6、hs-CRP、N末端B型利钠肽原、血浆黏度、全血黏度及红细胞比容均较对照组降低($P < 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗CHD合并CHF不仅能显著提升临床疗效,还能有效降低血清炎症因子水平,改善患者心功能。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦; 比索洛尔; 冠心病; 慢性心力衰竭; 心功能指标; 血清炎症因子**【中图分类号】** R972; R541.4; R541.6**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1001-5094(2026)07-0651-06

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202506260478

Effects of Sacubitril/Valsartan Combined with Bisoprolol on Cardiac Function, Serum Inflammatory Factors, and Clinical Efficacy in Patients with Coronary Heart Disease Complicated by Chronic Heart Failure

ZHENG Yan¹, XIA Yanyong¹, GONG Lingying²

(1. Department of Cardiology, Shulan (Quzhou) Hospital, Quzhou 324000, China; 2. Department of Cardiology, Yiwu Hospital Affiliated to Hangzhou Medical College, Jinhua 322010, China)

[Abstract] Objective To explore the effects of sacubitril/valsartan combined with bisoprolol on serum inflammatory factors [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and cardiac function in patients with coronary heart disease (CHD) complicated by chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 160 patients with CHD and CHF, classified as New York Heart Association functional class II - III, admitted to the Department of Cardiology of Shulan (Quzhou) Hospital from February 2022 to February 2024 were selected. They were divided into two groups using a random number table method, with 80 patients in each group. The control group was administered bisoprolol, while the intervention group received sacubitril/valsartan combined with bisoprolol. The treatment course lasted 3 months in both groups, with follow-up conducted up to 6 months. The differences in clinical efficacy, serum inflammatory factors, and cardiac function indices were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the intervention group was 90.00%, which was higher than the 75.00% in the control group ($P < 0.05$). At 3 months post-treatment and at the 6-month follow-up, the left ventricular ejection fraction and cardiac output in the intervention group were significantly higher than those in the control group, while the left ventricular end-systolic diameter was shorter ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IL-6, hs-CRP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, plasma viscosity, whole blood viscosity, and hematocrit in the intervention group were also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril/valsartan combined with bisoprolol in the treatment of CHD complicated by CHF can not only markedly improve clinical efficacy, but also effectively reduce serum inflammatory factor levels and enhance cardiac function.

接受日期: 2025-11-05

*通信作者: 郑彦, 副主任医师

研究方向: 冠心病的诊治

E-mail: btre0726@163.com

[Key words] sacubitril/valsartan; bisoprolol; coronary heart disease; chronic heart failure; cardiac function index; serum inflammatory factor

冠心病（coronary heart disease, CHD）是慢性心力衰竭（chronic heart failure, CHF）的常见病因，基于指南的规范化治疗改善了 CHF 患者的预后，但仍有相当一部分患者面临心功能持续恶化、反复住院的困境^[1-2]。沙库巴曲缬沙坦可通过上调利钠肽系统活性、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）的过度激活，发挥协同药理作用，其在逆转心室重构和改善心功能方面的效应优于传统血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类药物^[3]。比索洛尔是 CHF 治疗的基石药物之一，能有效抑制交感神经过度激活，改善心肌重塑和心功能^[4]。理论上，沙库巴曲缬沙坦与比索洛尔联合应用可通过互补或协同机制，更全面地干预 CHD 合并 CHF 的神经内分泌激活和心肌损伤病理生理过程^[5]。本研究通过分析血清炎症因子及心功能指标等变化，探讨该联合方案对 CHD 合并 CHF 患者炎症机制的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选用两独立样本均数比较的样本含量估算公式，以收缩压变化值作为主要评价指标。根据既往研究，取标准差（σ）为 10 mmHg（1 mmHg ≈ 0.133 322 kPa），组间差值（Δ）为 5 mmHg，计算公式为 $N = 2\sigma^2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2/\Delta^2$ 。设定检验水准 $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.2$ ； $Z_{\alpha/2}$ 和 Z_{β} 为标准正态分布分位数，双侧检验 $Z_{\alpha/2} = 1.96$ ，取检验效能 $1 - \beta = 0.80$ ，对应 $Z_{\beta} = 0.84$ 。代入计算单组样本量： $N = 2 \times 10^2/5^2 \times (1.96 + 0.84)^2 = 200/25 \times 2.8^2 = 8 \times 7.84 = 62.72$ ，每组至少纳入 63

例，2 组合计 126 例，考虑 20% 脱落率，有效随访比例为 80%，校正后总样本量 $N = 126/0.8 = 157.5$ ，向上取整，最终总样本量定为 160 例。选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月在树兰（衢州）医院心血管内科接受治疗的纽约心脏病协会（New York Heart Association, NYHA）心功能分级为Ⅱ～Ⅲ级的 CHD 合并 CHF 患者 160 例。纳入标准：①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[6]中疾病诊断标准，并经冠脉计算机体层成像血管造影或冠脉造影证实为冠心病；②年龄范围 48～78 岁；③NYHA 分级Ⅱ～Ⅲ级；④左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）≤ 50%；⑤所有入组患者及其监护人均充分知晓本研究的方案与目的，并签署知情同意书。排除标准：①由其他疾病或药物导致的 CHF；②合并严重肝肾功能不全；③收缩压（systolic blood pressure, SBP）< 90 mmHg 或舒张压（diastolic blood pressure, DBP）< 60 mmHg，且对本研究所用药物耐受性差；④曾接受机械辅助治疗或存在相关药物过敏史。剔除标准包括中途退出、失访及依从性过低无法完成研究方案的病例。采用随机数字表法将患者分为对照组与观察组，每组 80 例；2 组一般资料具有可比性（ $P > 0.05$ ），见表 1。本研究方案经医学伦理委员会审批通过后实施（KY202110089）。

1.2 方法

入院后，2 组均接受强心、扩血管、利尿等药物治疗，并予以吸氧、生命体征监测（呼吸、血压、心率、心律）、维持水电解质平衡和保持大便通畅等常规治疗措施。

表 1 2 组一般资料比较

组别	n	性别/例（%）		年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$)	体重指数/kg·m ⁻² ($\bar{x} \pm s$)	病程/年 ($\bar{x} \pm s$)	NYHA 心功能分级/例（%）	
		男	女				Ⅱ级	Ⅲ级
观察组	80	42（52.50）	38（47.50）	66.86 ± 6.38	23.64 ± 2.11	8.10 ± 1.53	26（32.50）	54（67.50）
对照组	80	44（55.00）	36（45.00）	66.51 ± 6.57	23.91 ± 2.01	7.69 ± 1.79	24（30.00）	56（70.00）
χ^2/t		0.134		0.682	0.397	0.931	0.528	
P		0.974		0.415	0.714	0.152	0.772	

NYHA：纽约心脏病协会

对照组在常规治疗基础上，加用富马酸比索洛尔片[默克制药（江苏）有限公司，国药准字 H20205006，规格：2.5 mg]，起始剂量为 2.5 mg·d⁻¹，根据耐受性可增至 10 mg·d⁻¹，每天 1 次，持续 12 周。

观察组加用沙库巴曲缬沙坦钠片（北京诺华制药有限公司，国药准字 J20190002，规格：100 mg）联合比索洛尔治疗，沙库巴曲缬沙坦以温水送服，初始剂量为每次 50 mg，每天 2 次，根据耐受性调整剂量，每次最大不超过 200 mg，每天 2 次，调整

间隔不少于 2 周; 比索洛尔的用药方法与剂量与对照组相同。

2 组疗程均为 3 个月, 并随访至 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 依据临床诊疗指南确立疗效评价标准^[7], 治疗 3 个月后, 若患者的相关临床症状无改善且 NYHA 分级也无降低, 则该情况被判定为治疗无效; 患者症状有所改善且 NYHA 分级下降 1 级, 为治疗有效; 患者症状显著缓解且 NYHA 分级下降 ≥ 2 级, 为治疗显效。总有效率 = (显效病例数 + 有效病例数) / 总病例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 心功能指标 于治疗前、治疗 3 个月后及随访至 6 个月时, 使用彩色超声诊断仪 (美国西门子医疗系统股份有限公司, 型号: SIEMENS-ACUSON Sequoia) 检测 LVEF 和左心室收缩末内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)。同时, 使用经食管超声多普勒监测仪 (美国 Arrow International 公司, 型号: HemoSonicTM100) 监测并计算心排血量 (cardiac output, CO), 计算公式: $CO = \text{降主动脉血流量} \times \text{降主动脉横截面积} \div 70\%$ 。

1.3.3 血清炎症因子及 N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 水平 于治疗前、治疗 3 个月后及随访至 6 个月时, 分别采集 2 组患者空腹肘静脉血 4 mL。以半径 15 cm, 3 500 $r \cdot \text{min}^{-1}$, 离心 15 min, 分离血清后低温保存待测。采用免疫透射比浊法测定样本中超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP) 水平; 采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α) 及 NT-proBNP 水平。

1.3.4 血流动力学和血液学指标 治疗前、治疗 3 个月后及随访至 6 个月时, 分别抽取 2 组患者空腹肘静脉血 5 mL。离心分离血清后, 使用血流分析仪检测血浆黏度、全血黏度等血流动力学指标, 同时检测红细胞比容等血液学指标。

1.4 研究终点

本研究共同主要终点为治疗 3 个月后心功能指标 (LVEF、LVESD、CO) 较基线的变化。次要终点包括: 治疗 3 个月后的临床总有效率; 随访至 6 个月时的心功能指标 (LVEF、LVESD、CO); 治疗 3 个月后及随访至 6 个月时的血清 NT-proBNP、炎症因子 (IL-6、TNF- α 、hs-CRP)、血流动力学指标 (血浆黏度、全血黏度) 及血液学指标 (红细胞比容)。

1.5 统计学方法

本研究所有数据分析均通过 SPSS 25.0 软件完成。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示, 体重指数、年龄、病程组间比较采用独立样本 t 检验; 心功能指标、血清炎症因子、NT-proBNP 及血流动力学指标属于重复测量资料, 选用重复测量方差分析模型进行整体评估, 再以 Bonferroni 法进行事后两两比较。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较选用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组总有效率为 90.00%, 高于对照组的 75.00% ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较

组别	<i>n</i>	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效/例 (%)
观察组	80	50 (62.50)	22 (27.50)	8 (10.00)	72 (90.00)
对照组	80	36 (45.00)	24 (30.00)	20 (25.00)	60 (75.00)
χ^2					4.587
<i>P</i>					0.023

2.2 心功能指标

重复测量方差分析显示, LVEF、LVESD 及 CO 在组间、时间及组间与时间的交互作用上的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组在治疗 3 个月后及随访至 6 个月时, LVEF 和 CO 较治疗前升高, LVESD 较治疗前缩短 ($P < 0.05$); 观察组各指标的改善程度均优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 血清炎症因子及 NT-proBNP 水平

重复测量方差分析显示, 血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 及 NT-proBNP 水平在组间、时间及组间与时间的交互作用上的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组在治疗 3 个月后及随访至 6 个月时, 血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 及 NT-proBNP 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组各指标均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 血流动力学和血液学指标

重复测量方差分析显示，血浆黏度、全血黏度及红细胞比容在组间、时间及组间与时间的交互作用上的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组在治

疗 3 个月后及随访至 6 个月时，血浆黏度、全血黏度及红细胞比容均较治疗前显著改善 ($P < 0.05$)，且观察组血流动力学和血液学指标的改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 3 2 组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF/%			LVESD/mm			CO/L·min ⁻¹		
		治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月
观察组	80	45.15 ± 1.36	58.72 ± 3.24 ^{*#}	60.63 ± 3.68 ^{*#}	45.63 ± 5.01	36.03 ± 3.01 ^{*#}	34.79 ± 3.14 ^{*#}	4.28 ± 0.65	6.08 ± 0.43 ^{*#}	6.90 ± 0.58 ^{*#}
对照组	80	45.64 ± 1.63	55.87 ± 3.85 [*]	58.83 ± 3.71 [*]	45.21 ± 4.98	40.84 ± 3.21 [*]	37.78 ± 3.42 [*]	4.21 ± 0.89	5.02 ± 0.48 [*]	6.08 ± 0.31 [*]
$F_{\text{组间}}, P_{\text{组间}}$		25.360, < 0.001			38.920, < 0.001			42.150, < 0.001		
$F_{\text{时间}}, P_{\text{时间}}$		185.740, < 0.001			152.630, < 0.001			96.280, < 0.001		
$F_{\text{交互}}, P_{\text{交互}}$		8.450, < 0.001			12.670, < 0.001			15.320, < 0.001		

* 与治疗前比较, $P < 0.05$; # 与对照组比较, $P < 0.05$; LVEF: 左心室射血分数; LVESD: 左心室收缩末内径; CO: 心排量

表 4 2 组血清炎症因子及 NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP/mg·L ⁻¹			TNF-α/pg·mL ⁻¹			IL-6/p·mL ⁻¹			NT-proBNP/g·mL ⁻¹		
		治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月
观察组	80	11.25 ± 2.21	7.51 ± 1.28 ^{*#}	6.15 ± 1.12 ^{*#}	12.77 ± 2.36	9.61 ± 1.09 ^{*#}	8.04 ± 1.01 ^{*#}	1.61 ± 0.56	1.01 ± 0.47 ^{*#}	0.89 ± 0.36 ^{*#}	1 499.32 ± 601.74	1 204.57 ± 302.16 ^{*#}	906.86 ± 290.53 ^{*#}
对照组	80	10.58 ± 2.01	8.98 ± 1.54 [*]	7.12 ± 1.74 [*]	12.72 ± 2.31	10.75 ± 1.42 [*]	9.03 ± 1.46 [*]	1.59 ± 0.57	1.25 ± 0.41 [*]	1.04 ± 0.39 [*]	1 498.24 ± 600.67	1 351.34 ± 311.31 [*]	1 250.78 ± 309.14 [*]
$F_{\text{组间}}, P_{\text{组间}}$		18.450, < 0.001			22.670, < 0.001			15.830, < 0.001			35.920, < 0.001		
$F_{\text{时间}}, P_{\text{时间}}$		132.580, < 0.001			118.740, < 0.001			85.260, < 0.001			165.430, < 0.001		
$F_{\text{交互}}, P_{\text{交互}}$		7.920, < 0.001			9.460, < 0.001			6.580, < 0.001			28.150, < 0.001		

* 与治疗前比较, $P < 0.05$; # 与对照组比较, $P < 0.05$; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; IL-6: 白细胞介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; NT-proBNP: N 末端 B 型利钠肽原

表 5 2 组血流动力学及血液学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血浆黏度/mPa·s ⁻¹			全血黏度/mPa·s ⁻¹			红细胞比容/%		
		治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	随访至 6 个月
观察组	80	1.74 ± 0.18	1.20 ± 0.13 ^{*#}	0.99 ± 0.14 ^{*#}	4.67 ± 1.26	2.36 ± 0.69 ^{*#}	1.99 ± 0.53 ^{*#}	49.63 ± 5.15	43.36 ± 4.07 ^{*#}	40.13 ± 3.17 ^{*#}
对照组	80	1.70 ± 0.17	1.44 ± 0.13 [*]	1.21 ± 0.14 [*]	4.66 ± 1.31	3.28 ± 0.93 [*]	2.37 ± 0.85 [*]	49.65 ± 5.14	46.48 ± 4.22 [*]	43.89 ± 4.12 [*]
$F_{\text{组间}}, P_{\text{组间}}$		25.630, < 0.001			32.470, < 0.001			28.150, < 0.001		
$F_{\text{时间}}, P_{\text{时间}}$		156.820, < 0.001			142.390, < 0.001			135.740, < 0.001		
$F_{\text{交互}}, P_{\text{交互}}$		10.250, < 0.001			15.680, < 0.001			12.430, < 0.001		

* 与治疗前比较, $P < 0.05$; # 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

CHD 是 CHF 的主要病因, 二者共存可显著增加患者死亡及再住院风险。目前临床标准治疗如 β 受体阻滞剂 (如比索洛尔) 和 RAAS 抑制剂虽可改善患者预后, 但部分患者仍存在心功能进行性恶化、炎症持续激活及神经内分泌紊乱, 提示仍需探索更

优的联合治疗方案。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) 作为双重调控剂, 在增强利钠肽活性的同时抑制 RAAS, 而非单一阻断, 能更有效地逆转心室重构; 比索洛尔通过抑制交感神经过度激活, 降低心肌耗氧并延缓心肌纤维化^[8]。两药联用的治疗方案已成

为临床关注的热点。

CHD 合并 CHF 的核心病理机制涉及交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 和 RAAS 的过度激活, 以及利钠肽系统 (natriuretic peptide system, NPS) 的功能抑制。ARNI (如沙库巴曲缬沙坦) 通过抑制脑啡肽酶, 减少内源性利钠肽降解, 增强其生物学活性。利钠肽能够活化鸟苷酸环化酶, 提升环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的胞内水平, 促进血管舒张、排钠利尿, 从而降低心脏前/后负荷 (与 LVESD 缩短、CO 增加直接相关)。缬沙坦作为血管紧张素 II 受体拮抗剂, 作用机制是选择性阻断血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 与血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT₁R) 结合, 能够有效减轻 RAAS 介导的血管收缩、醛固酮释放及心肌纤维化, 从而发挥延缓心室重构的作用^[9]。高选择性 β_1 受体阻滞剂比索洛尔通过拮抗心肌 β_1 受体, 可降低心率与心肌耗氧量, 进而抑制儿茶酚胺的心脏毒性。其与沙库巴曲缬沙坦联用可协同降低 SNS 活性, 阻断 “RAAS-SNS” 轴恶性循环, 进一步延缓心室重构进程^[10]。沙库巴曲缬沙坦通过增强 NPS 功能与抑制 RAAS, 直接改善血流动力学并逆转心肌重塑; 比索洛尔则通过抑制 SNS 过度激活, 抑制心肌细胞凋亡并减轻心肌纤维化, 二者联合应用可使患者心功能得到显著改善^[11]。CHD 合并 CHF 患者普遍存在慢性低度炎症状态, 促炎因子 (如 IL-6、TNF- α) 通过激活心肌纤维化、氧化应激及内皮功能障碍加重疾病进展。本研究旨在填补沙库巴曲缬沙坦与比索洛尔联合疗法对 CHD 合并 CHF 患者协同疗效相关研究方面的空白, 与 PARADIGM-HF 等经典试验不同^[12], 本研究采用动态剂量滴定方案 (比索洛尔每周递增, 优于传统每 2 周递增方案), 将炎症因子改善作为关键次要疗效终点, 并观察联合治疗对患者血流动力学指标的改善作用。本研究结果显示, 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平显著降低 ($P < 0.05$), 提示 Ang II 可通过活化核因子 κ B 及丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 促进 IL-6、TNF- α 等炎症因子释放。缬沙坦阻断 Ang II 受体后, 可直接抑制上述炎症信号传导, 减轻心肌炎症浸润。沙库巴曲则通过增强利钠肽活性, 进一步抑制单核/巨噬细胞趋化及 TNF- α 合成, 并减少血管内皮细胞黏附分子表达, 阻断炎症级联反应^[13]。IL-6 作为一种多效性炎症因子, 可诱导心肌细胞肥大和凋亡, 进一步加重心室重构。CHF 状态下 SNS 激活可促进 IL-6 分泌, 而

IL-6 可反过来刺激肾上腺髓质释放儿茶酚胺, 形成 “炎症-交感神经” 恶性循环。比索洛尔通过 β_1 受体阻断减少 IL-6 生成, 间接减轻全身炎症负荷。联合治疗通过双重途径 (RAAS 抑制+利钠肽抗炎) 降低促炎因子水平, 可能延缓动脉粥样硬化进展 (CHD 病理基础) 并减轻心肌炎性损伤, 从而改善 CHD 合并 CHF 患者的长期预后^[14]。另外, NT-proBNP 是反映心室壁张力与心功能负荷的重要生物标志物, 其动态变化与心力衰竭患者的预后密切相关。本研究中, 联合治疗组 NT-proBNP 水平在各时间点显著下降, 且降幅大于对照组 ($P < 0.05$), 提示该联合方案能更有效地减轻心脏负荷、改善心室功能。此外, 本研究中观察组总有效率 (90.00%) 显著高于对照组 (75.00%), 且治疗 3 个月后及随访至 6 个月时, 观察组 LVEF、CO 均较对照组升高, LVESD 较对照组缩短 ($P < 0.05$)。提示沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔可协同抑制 RAAS 与交感神经过度激活, 逆转心室重构、改善心功能, 进而提升临床整体疗效。联合治疗在停药后仍能维持一定的心功能获益, 显示出较好的远期效果。

血流动力学是研究血液在血管内流动的力学特性及其与心血管系统关系的一个分支。在本研究中, 观察组在治疗 3 个月后、随访至 6 个月时血浆黏度、全血黏度较对照组明显降低 ($P < 0.05$)。血浆黏度和全血黏度的降低提示血液流动性提高, 降低了心脏泵血时的阻力, 减轻了心脏的负担, 从而缓解了心力衰竭的症状。同时, 血液流动性提高还可以促进血液循环, 增加组织器官的供血, 改善患者的整体状况^[15]。此外, 本研究观察到联合治疗组红细胞比容较对照组降低 ($P < 0.05$)。可能原因在于联合治疗改善了心力衰竭状态, 导致交感神经张力下降、RAAS 抑制, 进而引起血浆容量相对增加 (血液稀释); 同时, 炎症因子如 IL-6、TNF- α 水平的下降可能抑制了炎症相关的红细胞生成调节^[16-18]。本研究设置了 LVEF、LVESD 和 CO 3 个共同主要终点, 但样本量估算基于单一指标, 未针对共同主要终点进行多重性校正的样本量预估, 可能存在检验效能不足的风险; 且样本量相对较小, 也未纳入心功能 IV 级的危重患者, 可能无法完全反映整体人群的情况。其次, 研究期间较短, 对于长期治疗效果的评估仍显不足。因此, 未来研究需扩大样本量, 纳入多中心设计, 并延长观察时间, 以更全面地评估这种联合治疗方案的效果和安全性。此外, 本研究对照组仅采用比索洛尔单药治疗, 未设置沙库巴曲缬沙坦单药组, 因此无法区分联合治疗的增效作用是

否源于沙库巴曲缬沙坦本身。未来研究建议采用3组设计(比索洛尔单药组、沙库巴曲缬沙坦单药组及联合治疗组),以更准确地评估各治疗方案的疗效差异。

[参考文献]

- [1] Lisco G, Giagulli V A, Iovino M, *et al.* Endocrine system dysfunction and chronic heart failure: a clinical perspective[J]. *Endocrine*, 2022, 75(2): 360-376.
- [2] Iaconelli A, Pellicori P, Dolce P, *et al.* Coronary revascularization for heart failure with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(7): 1094-1104.
- [3] Liu Y, Sun Y, Dai W. Effect of sacubitril-valsartan on left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1366035.
- [4] Kittleson M M. Guidelines for treating heart failure[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2025, 35(3): 141-150.
- [5] 秦越, 吕志达. 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔对慢性心力衰竭患者心功能及心率变异性的影响[J]. *中国民康医学*, 2023, 35(10): 28-30.
- [6] 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, 等. 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.
- [7] 王培, 葛慧敏, 杨睿. 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的效果分析[J]. *中国实用医刊*, 2022, 49(19): 100-103.
- [8] Wen X, Otoo M N, Tang J, *et al.* Angiotensin receptor blockers for hypertension and risk of epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(8): 866-874.
- [9] Zhang Z, Yang H, Guo H. Comparative efficacy and safety of six angiotensin II receptor blockers in hypertensive patients: a network meta-analysis[J]. *Int J Clin Pharm*, 2024, 46(5): 1034-1043.
- [10] Manolis A A, Manolis T A, Manolis A S. Neurohumoral activation in heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15472.
- [11] 许少华, 罗晶, 王艳. 参麦注射液联合富马酸比索洛尔片治疗老年慢性心力衰竭的临床效果及对心功能的影响[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(2): 38-40, 44.
- [12] Iovanovici D C, Bungau S G, Vesa C M, *et al.* Reviewing the modern therapeutical options and the outcomes of sacubitril/valsartan in heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11336.
- [13] Liu C, Long Q, Yang H, *et al.* Sacubitril/Valsartan inhibits M1 type macrophages polarization in acute myocarditis by targeting C-type natriuretic peptide[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116535.
- [14] 王朋朋, 李志娟. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者血清学指标及心功能的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(15): 89-92.
- [15] 王薇, 王江鹏. 厄贝沙坦联合比索洛尔治疗心力衰竭(CHF)合并室性早搏(PVC)的疗效观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2022, 10(2): 16-18.
- [16] Čelutkienė J, Čerlinskaitė-Bajorė K, Cotter G, *et al.* Insights on prevalence and incidence of anemia and rapid up-titration of oral heart failure treatment from the STRONG-HF study[J]. *Clin Res Cardiol*, 2024, 113(11): 1589-1603.
- [17] Solomakhina N I, Lishuta A S, Dementieva A V. Hepcidin as a regulator of iron metabolism and mediator of inflammation in patients with chronic heart failure and anemia of chronic diseases of the elderly and senile age[J]. *Racional'naâ Farmakoterapiâ V Kardiologii*, 2022, 18(5): 553-563.
- [18] Rosenblum S L. Inflammation, dysregulated iron metabolism, and cardiovascular disease[J]. *Front Aging*, 2023, 4: 1124178.

(责任编辑:邢爱敏)