

文章编号 1006-8147(2023)02-0113-07

论著

# 沙库巴曲缬沙坦对比雷米普利对接受 PCI 治疗的 AMI 患者早期心室重构的影响:一项单中心倾向性匹配分析

叶文群<sup>1,2</sup>, 郭牧<sup>2</sup>, 梁海清<sup>2</sup>, 王钊<sup>2</sup>, 宋昱<sup>2</sup>

(1.天津医科大学心血管病临床学院,天津 300457;2.泰达国际心血管病医院心内科重症监护室,天津 300457)

**摘要** 目的:通过倾向性评分匹配法探讨沙库巴曲缬沙坦(Sacubitril/Valsartan, LCZ696)与雷米普利相比对急性心肌梗死(AMI)经皮冠状动脉治疗患者早期左室重构的影响。方法:回顾性收集 2019 年 12 月 1 日—2021 年 8 月就诊泰达国际心血管病医院行经皮冠状动脉治疗的 195 例急性心肌梗死患者病例资料,根据出院用药分为沙库巴曲缬沙坦组(94 例)和雷米普利组(101 例),通过倾向性评分匹配减少药物选择偏差和混杂因素,比较两组治疗 1 月后心脏超声指标[左室舒张末直径(LVDd)、室间隔厚度(IVS)、左室后壁(LVPW)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、每搏量(SV)、左室射血分数(LVEF)]的变化。结果:匹配后,沙库巴曲缬沙坦组和雷米普利组各 66 例。治疗 1 个月后两组 LVEDV[102.00(88.75, 113.25)mL vs. 94.00(82.75, 110.50)mL,  $Z=-1.179$ ,  $P=0.238$ ]、LVESV[39.50(31.75, 52.00)mL vs. 37.00(29.75, 46.00)mL,  $Z=-1.639$ ,  $P=0.101$ ]和 LVEF[(58.77±7.66)% vs. (60.50±6.77)%,  $t=-1.373$ ,  $P=0.172$ ]差异均无统计学意义。两组 LVEF 均较治疗前升高,沙库巴曲缬沙坦组[58.00(49.00, 62.25)% vs. 59.00(53.75, 64.25)%,  $Z=-3.460$ ,  $P=0.001$ ],雷米普利组[57.50(51.75, 63.50)% vs. 60.00(56.00, 66.00)%,  $Z=-3.167$ ,  $P=0.002$ ]差异有统计学意义。结论:应用沙库巴曲缬沙坦和雷米普利治疗 1 个月后,两组患者 LVEF 均较治疗前改善。但在逆转心肌梗死后早期左室重构并未发现沙库巴曲缬沙坦优于雷米普利。

**关键词** 急性心肌梗死;心室重构;经皮冠状动脉治疗;沙库巴曲缬沙坦;雷米普利

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

## Effect of sacubitril/valsartan versus ramipril on early myocardial remodeling in AMI patients undergoing PCI: a propensity matching analysis in a single center

YE Wen-qun<sup>1,2</sup>, GUO Mu<sup>2</sup>, LIANG Hai-qing<sup>2</sup>, WANG Zhao<sup>2</sup>, SONG Yu<sup>2</sup>

(1.Cardiovascular Clinical Institute, Tianjin Medical University, Tianjin 300457, China; 2.Cardiovascular Care Unit, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effect of sacubitril/valsartan(LCZ696) versus ramipril on early left ventricular remodeling(LVR) in patients with acute myocardial infarction(AMI) undergoing percutaneous coronary intervention(PCI) by propensity score matching method(PSM). **Methods:** A retrospective analysis was done on 195 patients with AMI underwent PCI in TEDA International Cardiovascular Hospital from December 1, 2019 to August 2021. According to the medication, there were 94 patients in LCZ696 group and 101 patients in ramipril group. PSM was performed to minimize the impact of selection bias for the medication and confounding factors. The echocardiographic parameters[left ventricular end-diastolic diameter(LVDd), ventricular septal thickness(IVS), left ventricular posterior wall(LVPW), left ventricular end-diastolic volume(LVEDV), left ventricular end-systolic volume(LVESV), stroke volume(SV) and left ventricular ejection fraction(LVEF)]were compared. **Results:** After matching, there were 66 patients in each group. After one month of treatment, no significant difference in LVEDV[102.00(88.75, 113.25)mL vs. 94.00(82.75, 110.50)mL,  $Z=-1.179$ ,  $P=0.238$ ], LVESV[39.50(31.75, 52.00)mL vs. 37.00(29.75, 46.00)mL,  $Z=-1.639$ ,  $P=0.101$ ], and LVEF[(58.77±7.66)% vs. (60.50±6.77)%,  $t=-1.373$ ,  $P=0.172$ ] were found between two groups. After treatment, LVEF significantly increased in both groups. There was significant difference between sacubitril/valsartan[58.00(49.00, 62.25)% vs. 59.00(53.75, 64.25)%,  $Z=-3.460$ ,  $P=0.001$ ] and ramipril[57.50(51.75, 63.50)% vs. 60.00(56.00, 66.00)%,  $Z=-3.167$ ,  $P=0.002$ ]. **Conclusion:** In AMI patient undergoing PCI, one month after treatment with sacubitril/valsartan and ramipril, LVEF were improved in both group, but sacubitril/valsartan did not have a significant reverse early remodeling effect compared with ramipril.

**Key words** acute myocardial infarction; ventricular remodeling; percutaneous coronary intervention; sacubitril/valsartan; ramipril

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种常见的心脏急诊,其主要发病机制是冠状动脉粥样硬化易损斑块破裂或腐蚀继发血栓形成致血管闭塞或狭窄<sup>[1]</sup>。由于早期血管开通和药物治疗的广泛开展,越来越多心肌梗死患者得到有效救治,但随着患者寿命增加,心力衰竭的发病率呈上升趋势。心肌梗死后心室重构与心力衰竭发生密切相关,心室重构指左室发生大小、形态和功能改变的过程,心肌梗死后不良心室重构导致左室形态发生时间依赖性变化,主要表现为左室进行性扩张和心功能下降<sup>[2]</sup>。心肌梗死后心室重构不仅导致了不良的临床预后,同时也造成了巨大的经济负担。因此在AMI后改善或逆转不良心室重构,有益于减缓甚至逆转心力衰竭发生、发展及减轻社会医疗负担。沙库巴曲缬沙坦(sacubitril/valsartan, LCZ696)多应用于心力衰竭患者,欧洲心脏病学会(ESC)将其作为射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者I类推荐<sup>[3]</sup>。动物实验研究证实,LCZ696可减少心肌梗死面积和改善心室重构,从而发挥心脏保护作用<sup>[4-7]</sup>。一些临床试验研究显示,与血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)相比,AMI后应用LCZ696可改善左室射血分数或降低主要不良心血管事件发生风险<sup>[8-10]</sup>。但并非所有研究都显示出相似的临床获益,SAVESHOCK研究结果显示,与雷米普利相比,LCZ696使左室射血分数升高,改善患者心脏收缩功能,但两组间主要不良心血管事件的发生是相似的<sup>[11]</sup>。另一项研究发现与ARB相比,在AMI无症状左室收缩功能不全患者中,LCZ696并没有显著的逆转重塑作用<sup>[12]</sup>。综上,目前关于LCZ696在AMI患者中应用的临床证据并不充分,本研究旨在进一步探讨AMI经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗患者应用LCZ696后早期左室重构指标变化,分析其可能的临床获益。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2019年12月1日—2021年8月泰达国际心血管病医院诊断AMI患者病例资料。195例患者被纳入研究,根据用药情况,分为LCZ696组(94例)、雷米普利组(101例)。

纳入标准:(1)符合AMI临床诊断:符合2018年第4版“全球心肌梗死定义”标准<sup>[13]</sup>,即AMI损伤:伴有肌钙蛋白I(cTnI)增高或(和)回落,至少1次高于99%参考值上限,伴有以下急性缺血症状:①急性心肌梗死缺血症状与体征;②心电图新发缺血性异常改变;③新发的病理性Q波;④新的存活心肌丢失

或室壁节段运动异常的影像学证据;⑤冠状动脉造影或腔内影像学检查证实冠状动脉血栓。(2)入院后行PCI治疗(包括急诊PCI、择期PCI)。(3)除常规治疗外应用LCZ696、雷米普利治疗患者。(4)入院期间(入院后1~3d)及用药30d后超声心动图指标完整患者,心脏超声指标包括:左室舒张末直径(LVDd)、室间隔厚度(IVS)、左室后壁(LVPW)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、每搏量(SV)、左室射血分数(LVEF)。(5)病例资料完整真实患者。

排除标准:(1)既往已规律口服LCZ696的患者。(2)缺血性心脏病患者。(3)缺乏cTnI、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、B型利钠肽(BNP)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、肌酐(Cr)指标的患者。(4)核心病例资料缺失患者。

1.2 研究方法 通过查阅病历搜集符合入选标准的患者的临床资料,包括一般情况(性别、年龄)、合并症(高血压、糖尿病病史)、既往史[既往心肌梗死病史,既往PCI、冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)手术史]、实验室检查(入院后cTnI峰值、CK-MB峰值、BNP、Cr、TC、TG、LDL-C、HDL-C)、超声心动图指标(LVDd、IVS、LVPW、LVEDV、LVESV、SV、LVEF)。心肌梗死疾病特征:急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)或急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI),AMI心衰分级(killip分级);冠脉造影情况:急诊PCI或延迟PCI治疗,PCI前梗死相关动脉(IRA)血流是否为心肌梗死溶栓治疗试验血流0级(TIMI0级),PCI后IRA血流是否恢复TIMI3级,冠脉血管病变支数。实验室检查均为入院当日或次日清晨空腹抽取外周静脉血测得。从患者记录和超声心动图报告中回顾性获得入院时和治疗1个月后超声心动图数据。

两组患者均给予常规抗血小板、抗凝、调脂及扩冠治疗,LCZ696组在常规治疗基础上联合使用沙库巴曲缬沙坦钠片(北京诺华制药有限公司国药准字:H20170344,规格:50mg,国药准字:H20170342,规格:100mg),每次12.5~200mg,每日两次,连续用药1个月,平均剂量39.20mg,每日两次。

1.3 观察指标 治疗前及用药1个月后心室重构指标的变化,包括LVDd、IVS、LVPW、LVEDV、LVESV、SV、LVEF。

1.4 统计学处理 为最大限度地减少选择偏倚对药物分配的影响和这项观察性研究中的混杂因素,

对接受LCZ696和雷米普利治疗的患者进行倾向评分匹配(PSM),严格调整两组患者中具有显著性差异的基线特征。倾向性评分采用多元Logistic回归模型估计,分组作为因变量输入回归模型,表1中有显著性差异的基线特征作为协变量,包括既往心肌梗死病史、Killip分级,PCI治疗时机,基线LVDSV、LVEF等,使用1:1最邻近匹配,无需替换,卡钳值设定为0.02,最终成功匹配132例,LCZ696组和雷米普利组分别为66例。

数据分析采用IBM SPSS 25.0软件进行,检验水平 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 表示具有统计学意义。正态分布的连续变量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的连续变量采用中位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 秩和检验。分类变量以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。符合正态分布数据,同组治疗前后比较采用配对 $t$ 检验,非正态分布数据同组治疗前后比较采用Wilcoxon符号秩检验。

## 2 结果

2.1 匹配前后两组患者基线特征比较 收集符合纳入标准195例AMI行PCI治疗患者,LCZ696组

94例,雷米普利组101例,其中男性159(81.5%)例,女性36(18.5%)例,STEMI:139(71.3%)例,NSTEMI:56(28.7%)例;Killip I级144(73.8%)例,Killip II~IV级51(26.2%)例;195例中145(74.4%)例于出现症状12 h内行PCI治疗,50(24.6%)例行择期PCI治疗,行PCI治疗术前血管完全闭塞(TIMI血流0级)114(58.5%)例,罪犯血管非完全闭塞(TIMI血流1~3级)81(41.5%)例。术后TIMI血流3级165(99.0%)例,非TIMI血流3级30(1.0%)例,多支血管病变173(84.6%)例,单支血管病变32(15.4%)例。

匹配前两组患者基线资料结果显示:两组基线资料不可比,LCZ696组既往有心肌梗死患者高于雷米普利组,LCZ696组Killip II~IV级患者高于雷米普利组,LCZ696组行择期PCI治疗患者多于雷米普利组,出院后利尿剂和螺内酯使用高于雷米普利组,LCZ696室壁瘤形成高于雷米普利组,均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。经匹配后,成功匹配132例,LCZ696组66例,雷米普利组66例,匹配后两组基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),具有可比性。基线资料匹配前后见表1。

表1 LCZ696组和雷米普利组匹配前后基线资料 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

Tab 1 Baseline characteristics of patients before and after matching $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

基线资料	研究对象 (n=195)	倾向性评分匹配前		$t\chi^2$	P	倾向性评分匹配后		$t\chi^2$	P
		LCZ696组 (n=94)	雷米普利组 (n=101)			LCZ696组 (n=66)	雷米普利组 (n=66)		
年龄	60.7 $\pm$ 10.9	60.9 $\pm$ 10.2	60.6 $\pm$ 11.6	0.210	0.834	61.1 $\pm$ 10.4	62.0 $\pm$ 11.5	-0.246	0.623
性别									
男	159(81.5)	78(83)	81(80.2)	0.250	0.617	53(80.3)	55(83.3)	0.204	0.652
女	36(18.5)	16(17)	20(19.8)			13(18.7)	11(16.7)		
高血压									
是	129(66.2)	66(70.2)	63(62.4)	1.335	0.248	46(68.7)	41(62.1)	0.843	0.359
否	66(33.8)	28(29.8)	38(37.6)			20(30.3)	25(37.9)		
糖尿病									
是	55(28.2)	27(28.7)	28(27.7)	0.024	0.877	17(25.8)	17(25.8)	0.000	1.000
否	140(71.8)	67(71.3)	73(72.3)			49(74.2)	49(74.2)		
既往心肌梗死病史									
是	13(6.7)	10(89.4)	3(3)	4.601	0.032	5(7.6)	3(4.5)	0.133	0.715
否	182(93.3)	84(10.6)	98(97)			61(92.4)	63(95.5)		
既往PCI、CABG病史									
是	12(6.2)	7(7.4)	5(5)	0.525	0.469	2(3)	3(4.5)	0.000	1.000
否	183(93.8)	87(92.6)	96(95)			64(97)	63(95.5)		
STIMI									
是	139(71.3)	70(74.5)	69(68.3)	0.900	0.343	52(78.8)	49(74.2)	0.379	0.538
否	56(28.7)	24(25.5)	32(31.7)			14(21.2)	17(25.8)		
Killip分级									
I级	144(73.8)	60(63.8)	84(83.2)	9.428	0.002	50(75.8)	50(75.8)	0.000	1.000
II~IV级	51(26.2)	34(36.2)	17(16.8)			16(24.2)	16(24.2)		

续表

基线资料	研究对象 (n=195)	倾向性评分匹配前		$\chi^2$	P	倾向性评分匹配后		$\chi^2$	P
		LCZ696 组 (n=94)	雷米普利组 (n=101)			LCZ696 组 (n=66)	雷米普利组 (n=66)		
急诊 PCI									
是	145(74.4)	62(66)	83(82.2)	6.719	0.010	49(74.2)	48(72.7)	0.039	0.844
否	50(25.6)	32(34)	18(17.8)			17(25.8)	18(27.3)		
罪犯血管完全闭塞									
是	114(58.5)	54(57.4)	60(59.4)	0.077	0.781	37(56.1)	38(57.6)	0.031	0.861
否	81(41.5)	40(42.6)	41(40.6)			29(43.9)	28(42.4)		
PCI 术后 TIMI3 级									
是	193(99)	93(98.9)	100(99)	0.000	1.000	65(98.5)	66(100)	0.000	1.000
否	2(1)	1(1.1)	1(1)			1(1.5)	0(0)		
冠脉血管病变支数									
多支	165(84.6)	78(83)	87(86.1)	0.373	0.541	12(18.2)	9(13.6)	0.510	0.475
单支	30(15.4)	16(17)	14(13.9)			54(81.8)	57(86.4)		
DAPT									
是	194(99.5)	93(98.9)	101(100)		0.482	65(98.5)	66(100)		1.000
否	1(0.5)	1(1.1)	0(0)			1(1.5)	0(0)		
他汀药物									
是	195(100)	94(100)	101(100)	-	>0.05	66(100)	66(100)	<0.1	1.000
否	0	0(0)	0(0)			0(0)	0(0)		
$\beta$ 受体阻滞剂									
是	175(89.7)	82(87.2)	93(92.1)	1.242	0.265	59(89.4)	61(92.4)	0.367	0.545
否	20(10.3)	12(12.8)	8(7.9)			7(10.6)	5(7.6)		
利尿剂									
是	19(9.7)	15(16)	4(4)	7.968	0.005	8(12.1)	3(4.5)	2.479	0.115
否	176(90.3)	79(84)	97(96)			58(87.9)	63(95.5)		
螺内酯									
是	38(19.5)	26(27.7)	12(11.9)	7.725	0.005	14(21.2)	10(15.2)	0.815	0.367
否	157(80.5)	68(72.3)	89(88.1)			52(78.8)	56(84.8)		
室壁瘤									
是	22(11.3)	15(16)	7(6.9)	3.963	0.046	8(12.1)	7(10.6)	0.075	0.784
否	173(88.7)	79(84)	94(93.1)			58(87.9)	59(89.4)		

2.2 匹配前后实验室指标 两组实验室化验指标匹配前后比较结果显示均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性(表 2)。

2.3 匹配前后入院心脏超声指标 两组患者匹配前入院心脏超声比较结果显示 LCZ696 组 LVESV 大于雷米普利组[44(32.00,62.25)mL vs. 35.0

表 2 匹配前后生化指标[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]Tab 2 Biochemical parameters before and after matching[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

指标	倾向性评分匹配前		Z/t	P	倾向性评分匹配后		Z/t	P
	LCZ696 组(n=93)	雷米普利组(n=101)			LCZ696 组(n=66)	雷米普利组(n=66)		
cTNI(ng/mL)	25.03(5.31, 27.86)	15.99(4.66, 29.57)	-0.435	0.663	27.17(5.77, 27.86)	20.18(6.25, 41.21)	-0.204	0.839
CK-MB(ng/mL)	71.80(22.60, 236.25)	78.80(18.20, 144.70)	-0.947	0.344	81.70(23.700, 255.80)	83.60(22.90, 146.00)	-1.165	0.244
LnBNP	4.43±1.54	4.01±1.52	1.916	0.057	4.15±1.38	4.24±1.55	-0.356	0.722
TC(mmol/L)	4.50±1.02	4.51±1.00	-0.070	0.944	4.61±1.03	4.44±1.01	0.975	0.331
TG(mmol/L)	1.44(1.10, 1.90)	1.47(0.95, 2.02)	-0.079	0.937	1.45(1.10, 1.93)	1.29(0.90, 1.92)	1.083	0.482
LDL-C(mmol/L)	2.79±0.88	2.91±0.89	-0.968	0.334	2.85±0.90	2.83±0.92	0.121	0.904
HDL-C(mmol/L)	0.99(0.88, 1.19)	1.00(0.87, 1.16)	-0.108	0.914	1.02(0.89, 1.24)	1.01(0.85, 1.20)	-0.844	0.398
Cr( $\mu$ mol/L)	68.00(58.00, 81.25)	67.00(59.00, 74.50)	-0.682	0.495	67.50(53.50, 80.00)	66.50(57.75, 73.00)	0.329	0.778

注: cTNI: 肌钙蛋白 I; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; BNP: B 型利钠肽; TC: 胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; Cr: 血肌酐



(30.50, 45.50)mL,  $Z=-2.940$ ,  $P=0.003$ ]; LCZ696 组 LVEF 低于雷米普利组[53.0(45.50, 61.75) *vs.* 59.00(54.00, 63.00)%,  $Z=-3.646$ ,  $P=0.000$ ]差异均有统计学意义。经匹配后,两组入院超声指标比较差异无统计学意义,具有可比性(表3)。

#### 2.4 匹配后治疗1个月后心脏超声指标 经药物

治疗1个月后,LCZ696组和雷米普利组心脏超声指标比较结果显示:LVDd( $t=0.406$ ,  $P=0.685$ ), IVS( $Z=-0.865$ ,  $P=0.387$ ), LVPW( $Z=-0.535$ ,  $P=0.593$ ), LVEDV( $Z=-1.179$ ,  $P=0.238$ ), LEVSV( $Z=-1.639$ ,  $P=0.101$ ), SV( $t=0.172$ ,  $P=0.863$ ), LVEF( $t=-1.373$ ,  $P=0.172$ )比较均无统计学意义(表4)。

表3 匹配前后基线心脏超声指标[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

Tab 3 Baseline cardiac ultrasonic parameter before and after matching[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

指标	倾向性评分匹配前		$Z/t$	$P$	倾向性评分匹配后		$Z/t$	$P$
	LCZ696组( $n=93$ )	雷米普利组( $n=101$ )			LCZ696组( $n=66$ )	雷米普利组( $n=66$ )		
LVDd(mm)	48.00(45.75, 51.00)	47.00(45.00, 50.00)	-0.780	0.435	47.00(45.00, 50.00)	47.00(45.00, 50.00)	-0.343	0.731
IVS(mm)	11.00(10.00, 12.00)	10.00(10.00, 11.00)	-1.483	0.138	10.50(10.00, 12.00)	10.00(10.00, 11.00)	-1.402	0.161
LVPW(mm)	10.00(10.00, 10.00)	10.00(10.00, 10.00)	-0.655	0.512	10.00(10.00, 10.00)	10.00(10.00, 10.00)	-0.585	0.559
SV(mL)	51.77±11.40	54.10±11.86	-1.398	0.164	51.50±11.67	53.56±12.41	-0.983	0.328
LVEDV(mL)	92.50(82.75, 110.00)	90.00(81.00, 104.00)	-1.948	0.051	91.00(78.75, 105.50)	94.00(78.75, 105.25)	-0.098	0.922
LVESV(mL)	44.00(32.00, 62.25)	35.00(30.50, 45.50)	-2.940	0.003	37.00(31.00, 50.25)	38.00(29.75, 50.00)	-0.471	0.637
LVEF(%)	53.00(45.00, 61.75)	59.00(54.00, 63.00)	-3.646	0.000	58.00(49.00, 62.25)	57.50(51.75, 63.50)	-1.082	0.279

注:LVDd:左室舒张末直径;IVS:室间隔厚度;LVPW:左室后壁;LVEDV:左心室舒张末期容积;LVESV:左心室收缩末期容积;SV:每搏量;LVEF:左室射血分数

表4 治疗后两组心脏超声指标比较[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

Tab 4 Echocardiographic changes between the two groups after treatment[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

指标	倾向性评分匹配后			$P$
	LCZ696组	雷米普利组	$t/Z$	
LVDd(mm)	48.39±4.14	48.11±4.00	0.406	0.685
IVS(mm)	10.00(10.00, 11.50)	10.00(10.00, 11.50)	-0.865	0.387
LVPW(mm)	10.00(10.00, 10.00)	10.00(10.00, 10.00)	-0.535	0.593
SV(mL)	59.27±11.04	58.92±12.17	0.172	0.863
LVEDV(mL)	102.00(88.75, 113.25)	94.00(82.75, 110.50)	-1.179	0.238
LVESV(mL)	39.50(31.75, 52.00)	37.00(29.75, 46.00)	-1.639	0.101
LVEF(%)	58.77±7.66	60.50±6.77	-1.373	0.172

注:LVDd:左室舒张末直径;IVS:室间隔厚度;LVPW:左室后壁;LVEDV:左心室舒张末期容积;LVESV:左心室收缩末期容积;SV:每搏量;LVEF:左室射血分数

表5 两组治疗前后心脏超声指标比较[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

Tab 5 Comparison of echocardiographic changes between the two groups before and after treatment[ $M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$ ]

指标	LCZ696组		$Z$	$P$	雷米普利组		$Z$	$P$
	基线	1个月			基线	1个月		
LVEDV(mL)	91.00(78.75, 105.50)	102.00(88.75, 113.25)	-3.177	0.001	94.00(78.75, 105.25)	94.00(82.75, 110.50)	-1.647	0.099
LVESV(mL)	37.00(31.00, 50.25)	39.50(31.75, 52.00)	-1.663	0.096	38.00(29.75, 50.00)	37.00(29.75, 46.00)	-0.774	0.439
LVEF(%)	58.00(49.00, 62.25)	59.00(53.75, 64.25)	-3.460	0.001	57.50(51.75, 63.50)	60.00(56.00, 66.00)	-3.167	0.002

注:LVEDV:左心室舒张末期容积;LVESV:左心室收缩末期容积;LVEF:左室射血分数

### 3 讨论

由于人口老龄化、世界人口的增长、心力衰竭诊断后生存率的提高以及越来越多射血分数保留型心力衰竭被识别,同时最近一些研究发现,年轻人心力衰竭的负担正在增加,可能与肥胖及肥胖相关的合并症持续增高以及罕见心力衰竭病因增加

2.5 治疗前后两组心脏超声指标变化 经治疗后两组患者LVEF均较前提升,差异有统计学意义,其中LCZ696组[58.00(49.00, 62.25)% *vs.* 59.00(53.75, 64.25)%,  $Z=-3.460$ ,  $P=0.001$ ],雷米普利组[57.50(51.75, 63.50)% *vs.* 60.00(56.00, 66.00)%,  $Z=-3.167$ ,  $P=0.001$ ]。治疗前后雷米普利组LVEDV( $Z=-1.647$ ,  $P=0.099$ )、LVESV( $Z=-0.774$ ,  $P=0.439$ )差异无统计学意义。同样可观察到LCZ696组治疗前后LVESV( $Z=-1.663$ ,  $P=0.096$ )差异无统计学意义。同时观察到治疗后LCZ696组LVEDV较前增加,差异有统计学意义[91.00(78.75, 105.50)mL *vs.* 102.00(88.75, 113.25)mL,  $Z=-3.177$ ,  $P=0.001$ ],见表5。

有关,心力衰竭患者绝对数持续增加,在亚洲,患有心力衰竭的患者年龄平均比白人患者早至少十年,2/3的患者合并多种并发症<sup>[14-15]</sup>。近年来一级预防、二级预防的开展以及更快获得急诊PCI治疗,使得心肌梗死发生率和严重程度下降,但缺血性心脏病仍是心力衰竭的主要病因。

AMI后心力衰竭可表现为早发型心肌梗死后心力衰竭,以及晚发型心肌梗死后心力衰竭,无论表现为哪一种心力衰竭模式,AMI伴有心功能不全患者临床预后明显较不伴心力衰竭的患者差<sup>[16]</sup>。AMI后心力衰竭的发生与心室重构密切相关。心肌梗死后心室重构导致心脏结构、心肌舒缩功能、心功能不同程度受损,主要变现为左室扩大、左室射血分数降低和/或局部室壁活动异常,是心力衰竭发生的独立预测因素,也是影响患者预后的主要因素之一<sup>[17-18]</sup>。

LCZ696是由缬沙坦和脑啡肽酶抑制组成,具有双重抑制作用,其不仅阻断了过度激活的RAAS系统导致的促纤维化和促肥厚机制,同时也抑制生物活性NPs降解促进抗纤维化和抗心室肥厚机制。PARADIGM-HF研究结果对心力衰竭领域有里程碑的意义,LCZ696使心力衰竭患者心血管死亡和心力衰竭住院的风险下降20%<sup>[19]</sup>。目前关于LCZ696的研究多集中于心力衰竭患者,在AMI患者中研究相对较少。因此本研究将LCZ696组1:1匹配雷米普利组后探讨对AMI患者早期心室重构的影响。心肌梗死后早期心室重构和晚期心室重构在宏观形态学上是相似的,可以通过心脏核磁及心脏超声等观测到<sup>[2]</sup>。本研究主要通过比较两组患者治疗后心脏超声指标变化评估早期左室重构。

先前研究表明,LCZ696可以改善心肌梗死患者LVEF<sup>[8-9]</sup>,本研究同样得出相似的结果,LCZ696和雷米普利组LVEF均较前显著增加( $P<0.05$ ),提示LCZ696和雷米普利均可改善AMI后早期心室重构,但两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可能与纳入对象临床特征不同有关,本研究纳入对象LVEF58(50,63)%,既往研究纳入患者或伴有左室功能不全(LVEF<45%)或LVEF显著低于本研究对象。LCZ696对于HFrEF患者LVEF有显著改善<sup>[20]</sup>,国外研究发现LVEF<30%患者从LCZ696获益最多,LVEF提升更明显<sup>[21]</sup>。但并非所有患者应用LCZ696后表现出LVEF的提升,PARAMOUNT-HF在HFpEF的研究显示与缬沙坦相比,治疗后两组LVEF并未见显著性差异<sup>[22]</sup>。PARAGON-HF亚组分析显示,更低LVEF(45%~47%)患者LCZ696显示出更大的临床获益<sup>[23]</sup>。这可能部分解释本研究两组间LVEF未见显著性差异的原因。

目前相关低起始剂量LCZ696的经验较少<sup>[24]</sup>,部分研究显示LVEF的改善与LCZ696存在剂量依赖性<sup>[25-26]</sup>,TRANSITION研究显示在4周时较高剂量的LCZ696有更好的NT-proBNP反应<sup>[27]</sup>,而在

4周时持续良好的NT-proBNP反应可预测26周有益的临床效果。PROVE-HF研究显示NT-proBNP浓度的降低与12个月时心脏容量和功能改善显著相关,沙库巴曲缬沙坦可能通过反向心脏重塑改善患者心功能<sup>[12]</sup>。本研究中LCZ696的处方剂量(12.5~200 mg 每日两次,平均剂量39.20 mg 每日两次)小于大规模研究中使用的目标剂量(200 mg 每日两次),研究对象中仅有两人达到了靶剂量,目前LCZ696低剂量可能反映了处方医生对该药物耐受性差的担忧,研究结果显示匹配后LCZ696组与雷米普利组治疗后心脏超声指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),可能与本实验研究中患者LCZ696剂量低于国外研究有关,这可能部分解释了本研究未观察到LCZ696与雷米普利组相比在左室重构中的获益,因此高剂量LCZ696甚至靶剂量LCZ696在AMI患者中的作用仍有待进一步研究。

国外亦有研究发现与缬沙坦相比,LCZ696在心肌梗死后无症状左室收缩功能不全患者中没有明显的逆转重塑效果<sup>[12]</sup>。在本研究中与雷米普利相比,LCZ696在AMI治疗1个月后同样未能观察到逆转左室重构的效果,这可能与本研究样本数相对较少以及观察时间相对过短有关。PARADIGM-AMI显示与雷米普利相比,LCZ696并未使心血管死亡或突发性心力衰竭显著降低,但随着时间的延长,两组心血管病原因死亡和突发性心力衰竭的累积发生率的生存分析曲线呈现分离,由此可能预示随时间延长,LCZ696有效临床结局可能优于雷米普利<sup>[28]</sup>。但该研究没有关于心室重构指标的评估。本研究由于较短的观察时间,反向重塑的幅度可能被大大低估了,因此随着随访时间的延长,可能得出不同结果。

#### 参考文献:

- [1] ANDERSON J L, MORROW D A. Acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(21):2053-2064.
- [2] YALTA K, YILMAZ M B, YALTA T, et al. Late versus early myocardial remodeling after acute myocardial infarction: a comparative review on mechanistic insights and clinical implications[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25(1):15-26.
- [3] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726.
- [4] TORRADO J, CAIN C, MAURO A G, et al. Sacubitril/valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19):2342-2356.
- [5] VON LUEDER T G, WANG B H, KOMPA A R, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fi-

- brosis and hypertrophy[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1):71-78.
- [6] ISHII M, KAIKITA K, SATO K, et al. Cardioprotective effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) after experimental acute myocardial infarction[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(6):655-668.
- [7] RAJ P, SAYFEE K, PARIKH M, et al. Comparative and combinational effects of resveratrol and sacubitril/valsartan alongside valsartan on cardiac remodeling and dysfunction in MI-induced rats [J]. *Molecules*, 2021, 26(16):5006.
- [8] WANG H, FU X. Effects of sacubitril/valsartan on ventricular remodeling in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute anterior wall myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(5):418-426.
- [9] REZQ A, SAAD M, EL N M. Comparison of the efficacy and safety of sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 143:7-13.
- [10] 田晋帆, 宋现涛, 贺毅, 等. 沙库巴曲缬沙坦对陈旧性前壁心肌梗死患者心功能的疗效评价[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(3):289-292.
- [11] REZQ A, SAAD M, EL N M. Sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic SHOCK (SAVE-SHOCK): a pilot randomized controlled trial[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2021, 11(6):734-742.
- [12] DOCHERTY K F, CAMPBELL R T, BROOKSBANK K, et al. Effect of neprilysin inhibition on left ventricular remodeling in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction late after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2021, 144(3):199-209.
- [13] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. *Circulation*, 2018, 138(20):e618-e651.
- [14] GROENEWEGEN A, RUTTEN F H, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8):1342-1356.
- [15] MACDONALD M R, TAY W T, TENG T K, et al. Regional variation of mortality in heart failure with reduced and preserved ejection fraction across Asia: outcomes in the ASIAN-HF registry [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(1):e12199.
- [16] 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识工作组中国医师协会心血管内科医师分会中国心血管健康联盟. 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(12):1166-1180.
- [17] COHN J N, FERRARI R, SHARPE N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3):569-582.
- [18] KONSTAM M A, KRAMER D G, PATEL A R, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(1):98-108.
- [19] 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.
- [20] JANUZZI J J, PRESCOTT M F, BUTLER J, et al. 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 [J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1085-1095.
- [21] MAIZELS L, WASSERSTRUM Y, FISHMAN B, et al. Characterization of heart failure patients with reverse left ventricular remodelling post-angiotensin receptor blockers/neprilysin inhibitors therapy[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(3):1682-1688.
- [22] SOLOMON S D, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9851):1387-1395.
- [23] Solomon S D, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *New Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620.
- [24] SENNI M, MCMURRAY J J, WACHTER R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9):1193-1202.
- [25] MARTENS P, BELLIEN H, DUPONT M, et al. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(4):e12435.
- [26] ALMUFLEH A, MARBACH J, CHIH S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2017, 7(6):108-113.
- [27] PASCUAL-FIGAL D, WACHTER R, SENNI M, et al. NT-proBNP response to sacubitril/valsartan in hospitalized heart failure patients with reduced ejection fraction: TRANSITION study [J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10):822-833.
- [28] PFEFFER M A, CLAGGETT B, LEWIS E F, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20):1845-1855.

(2020-07-03 收稿)