

• 心血管疾病的实验室检测专题 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.025

托伐普坦联合桂哌齐特治疗急性心力衰竭的疗效及其对血清 sST2 及 H-FABP 水平的影响*

张杏嫣, 李伟, 牛艳飞, 李勇

河北省衡水市人民医院心内科, 河北衡水 053000

摘要:目的 探讨托伐普坦片联合马来酸桂哌齐特注射液对急性心力衰竭患者的疗效及其对血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)及心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平的影响。**方法** 选取 2019 年 2 月至 2021 年 2 月于该院心内科住院的 96 例急性心力衰竭患者作为研究对象,根据随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 48 例。对照组给予马来酸桂哌齐特注射液静脉滴注,治疗组在对照组基础上给予托伐普坦片口服治疗。2 组均连续治疗 14 d。比较两组临床疗效、左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)及血清 sST2、H-FABP 水平。**结果** 治疗组临床总有效率为 91.67%,高于对照组的 77.08%($P < 0.05$)。治疗组治疗后 LVEF、LVEDD 均大于对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 sST2 水平高于对照组($P < 0.05$),H-FABP 水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 托伐普坦片联合马来酸桂哌齐特注射液治疗急性心力衰竭疗效较好,在提高心功能的同时还可降低 sST2、H-FABP 水平,具有一定临床应用推广价值。

关键词:托伐普坦片; 马来酸桂哌齐特注射液; 急性心力衰竭; 心功能; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白; 心脏型脂肪酸结合蛋白

中图法分类号:R541.6;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)05-0699-04

Efficacy of tolvaptan combined with cinepazide in the treatment of acute heart failure and its effect on serum sST2 and H-FABP levels*

ZHANG Xingyan, LI Wei, NIU Yanfei, LI Yong

Department of Cardiology, Hengshui People's Hospital,
Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of tolvaptan tablets combined with cinepazide maleate injection in patients with acute heart failure and its effect on serum soluble growth stimulating expression gene 2 protein (sST2) and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) levels. **Methods** A total of 96 patients with acute heart failure hospitalized in the Department of Cardiology of this hospital from February 2019 to February 2021 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into control group and treatment group, with 48 cases in each group. The control group was given intravenous drip of cinepazide maleate injection, and the treatment group was given oral tolvaptan tablets on the basis of the control group. Both groups were treated for 14 days. The clinical efficacy, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and serum sST2 and H-FABP levels were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was 91.67%, which was higher than 77.08% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, LVEF and LVEDD in the treatment group were larger than those in the control group ($P < 0.05$). The serum sST2 level of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$), and the H-FABP level was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tolvaptan tablets combined with cinepazide maleate injection is effective in the treatment of acute heart failure, which can improve cardiac function and reduce sST2 and H-FABP levels, and has certain clinical application value.

Key words: tolvaptan tablet; cinepazide maleate injection; acute heart failure; cardiac function; soluble growth stimulating expression gene 2 protein; heart-type fatty acid-binding protein

急性心力衰竭是临床常见的心血管疾病之一,是因急性、严重型心律失常、心肌损害等导致心脏功能

* 基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究基金项目(20232165)。

作者简介:张杏嫣,女,主治医师,主要从事心力衰竭诊治方面的研究。

在短时间内衰竭的临床综合征。近年来,随着人口老龄化加剧,急性心力衰竭发病率升高,严重威胁患者生命安全^[1]。心力衰竭发作的常见诱发因素包括感染、过度体力活动和情绪激动等,临床及时治疗可以使症状减轻或缓解,延长患者生存时间^[2-3]。血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)和心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)为新型心肌细胞损伤标志物,其水平升高意味着机体存在心肌损伤。因此,通过降低sST2和H-FABP水平对于改善心肌损伤具有重要意义。目前,心力衰竭的治疗主要是应用药物对心力衰竭的症状进行控制,改善心肌细胞代谢,预防合并症等^[4]。马来酸桂哌齐特是钙离子通道阻滞剂,具有独特的内源性腺苷增效作用,能有效改善脑缺血区域的血供,改善血管痉挛并提高血流灌注,并且已经用于心血管疾病的临床治疗且疗效较好^[5]。托伐普坦是一种新型的利尿药物,为血管加压素(AVP)受体拮抗剂,能够阻止AVP与肾脏集合管V2受体结合,使水通道蛋白-2不能移动到细胞表面,抑制尿液浓缩,在利尿的同时不增加电解质流失,利尿效果明显,因此其应用于急性心力衰竭的治疗也逐渐被认可^[6]。本研究将马来酸桂哌齐特和托伐普坦联合用于心力衰竭患者,探讨二者联合用药的疗效,以期对相关研究提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年2月至2021年2月于本院心内科住院的96例急性心力衰竭患者作为研究对象,根据随机数字表法分为治疗组和对照组,每组48例。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》解读^[7]中的诊断标准;(2)经心电图、X线片及超声心动图检查确诊;(3)年龄 ≥ 60 岁;(4)美国纽约心脏病协会(NYHA)分级为Ⅲ~Ⅳ级;(5)未进行心脏相关手术。排除标准:(1)甲状腺疾病患者;(2)肝肾功能不全患者;(3)合并恶性肿瘤、感染患者;(4)合并免疫性疾病或服用激素的患者;(5)已经进行冠状动脉支架放置术或搭桥术的患者。治疗组男25例,女23例;平均年龄(70.00 \pm 5.11)岁;NYHA分级:Ⅲ级22例,Ⅳ级26例。对照组男26例,女22例;平均年龄(71.00 \pm 5.86)岁;NYHA分级:Ⅲ级19例,Ⅳ级29例。2组性别、年龄、NYHA分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2018005)。

1.2 方法 对照组静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液(齐鲁制药有限公司,H20153128,10 mL:0.32 g)40 mL+500 mL生理盐水,1次/d。治疗组在对照组基础上口服托伐普坦片(南京正大天晴制药有限公司,H20213392,15 mg),15 mg/d。两组均连续治疗14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 2组临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]评估临床疗效。临床各项体征明显改善且NYHA分级改善 \geq Ⅱ级为显效;临床各项体征有改善且NYHA分级改善Ⅰ级为有效;上述症状无改善或加重为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 2组心功能指标水平 采用飞利浦EPIQ7C超声诊断仪检测2组治疗前后心功能,具体按照仪器说明书进行,指标包括左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)。

1.3.3 2组血清sST2、H-FABP水平 采用无添加剂真空采血管,于入院第2天及治疗后次日清晨,采集所有研究对象空腹静脉血2 mL,室温下放置并自然凝固30 min,4 $^{\circ}$ C以3 000 r/min离心10 min,取上清液置于-80 $^{\circ}$ C冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Abcam公司,ab315063)检测血清sST2水平,采用双抗体夹心ELISA试剂盒(Cayman公司,501720)检测H-FABP水平,检测步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 2组不良反应 记录2组治疗过程中头痛及头晕、恶心、皮疹、肝功能异常发生情况,并计算发生率。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例数或百分率比较,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 治疗组总有效率为91.67%,高于对照组的77.08%($\chi^2=7.207, P=0.007$),见表1。

表1 2组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	20(41.67)	17(35.42)	11(22.92)	37(77.08)
治疗组	48	25(52.08)	19(39.58)	4(8.33)	44(91.67)

2.2 2组治疗前后LVEF、LVEDD比较 2组治疗前LVEF、LVEDD比较均无差异($P>0.05$);2组治疗后LVEF、LVEDD均增大,且治疗组治疗后均大于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 2组sST2、H-FABP水平比较 2组治疗前sST2、H-FABP水平比较均无差异($P>0.05$);2组治疗后sST2水平升高,H-FABP水平降低($P<0.05$);治疗组治疗后sST2水平高于对照组,H-FABP水平低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 2组不良反应比较 治疗过程中,对照组不良反应总发生率为16.67%,治疗组不良反应总发生率为14.58%,2组不良反应总发生率比较无差异($\chi^2=$

0.079, $P=0.779$)。见表 4。

表 2 2 组治疗前后 LVEF、LVEDD 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF(%)				LVEDD(mm)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	48	44.81±3.62	49.37±3.77	-6.045	<0.001	42.34±4.95	52.62±6.85	-8.427	<0.001
治疗组	48	44.67±3.74	57.63±4.68	-14.988	<0.001	43.29±4.89	59.44±6.27	-14.072	<0.001
t		0.186	-9.523			-0.946	-5.088		
P		0.853	<0.001			0.347	<0.001		

表 3 2 组治疗前后 sST2、H-FABP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sST2(pg/mL)				H-FABP(ng/mL)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	48	44.71±5.03	51.19±3.84	-7.094	<0.001	13.97±5.39	11.27±3.16	2.994	0.004
治疗组	48	45.14±4.85	58.44±3.69	-15.120	<0.001	14.02±4.97	8.87±2.89	6.206	<0.001
t		-0.426	-9.432			-0.047	3.883		
P		0.671	<0.001			0.962	<0.001		

表 4 2 组不良反应比较[n(%)]

组别	n	头痛及头晕	恶心	皮疹	肝功能异常	合计
对照组	48	4(8.33)	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	8(16.67)
治疗组	48	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	2(4.17)	7(14.58)

3 讨 论

急性心力衰竭具有发病率高、病死率高、控制率低、治疗费昂贵等特点,已成为威胁人类生命健康的全球性公共卫生问题^[9]。急性心力衰竭是由多种因素引起的心脏急性病变,病理、生理机制为心排出量减少,引起外周组织、脏器灌注不足、血浆胶体渗透压下降,使肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,最终导致水钠潴留。当前对于急性心力衰竭临床以药物治疗为主,通过改善心肌细胞的能量代谢,减少心肌细胞凋亡,进一步改善心功能,缩短住院时间,加快康复。而药物治疗过程中,利尿剂的合理使用成为减轻心脏负荷、有效改善急性心力衰竭症状的关键环节^[10]。AVP是由下丘脑合成并储存在后垂体的激素,具有血管收缩的作用,并且可与醛固酮、肾上腺素等激素共同参与调节体内的水盐平衡和血压。目前上市的 AVP 受体拮抗剂包括选择性 V2 受体拮抗剂托伐普坦、利希普坦和非选择性 AVP 受体拮抗剂考尼伐坦。托伐普坦 2012 年在我国上市,它对 V2 受体的选择性为 V1 受体的 29 倍,用于常规利尿治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向的充血性心力衰竭的治疗。托伐普坦通过抑制精氨酸升压素受体,提高尿液中自由水排出量,减少患者体循环淤血量,可在短时间内改善急性心力衰竭患者的临床症状^[11]。桂哌齐特是一种新型哌嗪类钙离子拮抗剂,药理学研

究证实,它可以增强内源性腺苷作用,延缓腺苷降解,抑制血小板聚集,降低血液黏度,并改善血液流变学,现阶段已被广泛用于心脑血管疾病的治疗^[5]。本研究表明,治疗组临床总有效率为 91.67%,高于对照组的 77.08%,且治疗组治疗后 LVEF、LVEDD 均大于对照组,说明托伐普坦联合桂哌齐特可提高急性心力衰竭患者的临床疗效,并且可改善心功能,认为 2 种药物联合应用具有协同增效作用。

有研究表明,ST2 是白细胞介素-1(IL-1)受体家族的成员之一,包括 2 种亚型,一种是分泌型 sST2,另一种是跨膜型 sST2(ST2L)^[12]。在急性心力衰竭的发病过程中,心肌细胞受到压力负荷或者容量负荷时其分泌增加,可与其特异性配体 IL-33 相互结合。有研究证实,IL-33/ST2L 信号通路被激活后可以对抗心肌纤维化和心肌细胞肥大,但心肌细胞在机械应力的作用下产生大量 sST2 后,便可使 IL-33/ST2L 的心肌保护作用受到阻断,使心肌发生重构并导致心室功能出现障碍,导致患者死亡风险增加^[13]。sST2 是一种新型且可用于心室重构及心肌纤维化的标志蛋白^[14]。有研究表明,sST2 与其他心脏损伤标志物比较,它不受年龄、体质指数、肾脏功能等因素影响,具有独立的优势和应用价值,更适合于心力衰竭伴肾功能不全患者的诊断及病情评估^[15-17]。达晶等^[18]研究表明,与单纯给予缬沙坦治疗比较,沙库巴曲缬沙坦治疗可以抑制脑啡肽酶,从而增加体内有益的心血管激素水平,促进水分排泄,扩张血管,缓解心脏负担。沙库巴曲缬沙坦可抑制 sST2 水平进而提高 LVEF,改善心功能^[18]。有研究表明,托伐普坦治疗心力衰竭疗效明显,可降低患者血清 sST2 水平,值得临床推荐^[19]。有研究表明,托伐普坦联合桂哌齐特治

疗急性心力衰竭具有良好的疗效,可有效改善患者心功能、肾功能,减少患者心肌损伤,且安全性高^[20]。本研究中托伐普坦联合桂哌齐特治疗急性心力衰竭,患者sST2水平明显升高,提示上述治疗对于延缓心肌纤维化和抑制心肌重塑具有一定作用。本文认为,托伐普坦通过扩张血管和减轻心脏负荷来帮助心脏更有效地泵血;而桂哌齐特通过减慢心率和减轻心脏负荷来改善心功能。

H-FABP是脂肪酸的载体蛋白,参与脂肪酸在线粒体的 β 氧化过程,负责脂肪酸的摄取、转运及代谢,为心肌细胞的舒缩活动提供能量物质。在缺血、缺氧条件下,心肌细胞用脂肪酸功能使心肌细胞内H-FABP水平在短时间内快速升高,并释放入血被检测出,是心肌细胞损伤的早期标志物,通过检测H-FABP水平可发现早期心肌细胞损伤情况^[21]。王妮妮等^[22]将左西孟旦与替米沙坦及去乙酰毛花苷用于老年慢性心力衰竭患者,认为可以降低H-FABP水平,提高心脏射血功能,进而促进患者临床康复。托伐普坦治疗老年慢性心力衰竭患者可有效提高心功能和治疗总有效率,减轻心肌损伤,降低H-FABP水平,减缓心室重塑^[23]。本研究结果显示,治疗组治疗后H-FABP水平明显低于对照组,表明托伐普坦联合桂哌齐特治疗可降低H-FABP水平,改善心肌耗氧量及心肌负荷,进一步减少心肌细胞损伤。

综上所述,托伐普坦联合桂哌齐特治疗急性心力衰竭患者,能够有效改善患者心功能,使血清sST2水平升高,H-FABP水平降低,减轻心肌细胞损伤和纤维化,抑制心室重构,疗效较单独使用桂哌齐特更好且不增加不良反应发生率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中华医学会急诊医学分会心脑血管病学组. 中国急诊急性心力衰竭单元建设与管理专家共识[J]. 中国急救医学, 2019, 39(6): 532-537.
- [2] 黄峻. 心力衰竭2019:进展和思考[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(1): 52-59.
- [3] GUPTA A K, TOMASONI D, SIDHU K, et al. Evidence-based management of acute heart failure[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(4): 621-631.
- [4] 郑刚. 急性心力衰竭药物治疗临床研究新进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 276-279.
- [5] 赵会珍. 托伐普坦联合桂哌齐特治疗急性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 269-272.
- [6] 盖婉丽, 梁云亮, 吴琼, 等. 早期联合应用托拉塞米、托伐普坦及冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(8): 971-974.
- [7] 王喆. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(5): 14-16.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 392.
- [9] GROENEWEGEN A, RUTTEN F H, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [10] 田庄, 何山, 张抒扬. 2019年心力衰竭治疗新进展[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(3): 252-254.
- [11] MORITA Y, ENDO A, KAGAWA Y, et al. Clinical effectiveness and adverse events associated with tolvaptan in patients above 90 years of age with acute decompensated heart failure[J]. Heart Vessels, 2021, 36(6): 836-843.
- [12] MCCARTHY C P, JANUZZI J L J. Soluble ST2 in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(1): 41-48.
- [13] RABKIN S W, TANG J K K. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(4): 799-812.
- [14] 黄水珍, 韦青春, 支馨仪, 等. 血清sST2在心力衰竭诊断、预后中的应用价值[J]. 生物工程学报, 2020, 36(9): 1713-1722.
- [15] JIRAK P, PISTULLI R, LICHTENAUER M, et al. Expression of the novel cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF patients compared to ICM, DCM, and controls[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 1130.
- [16] POURAFKARI L, TAJLIL A, NADER N D. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure[J]. Biomark Med, 2019, 13(14): 1235-1249.
- [17] FAN P C, CHANG C H, CHEN Y C. Biomarkers for acute cardiorenal syndrome[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(Suppl 4): 68-71.
- [18] 达晶, 王文科. 沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者Gal-3和sST2的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(15): 2186-2188.
- [19] 李军朋, 王璇. 托伐普坦联合依那普利治疗心力衰竭的效果及对血清炎性因子、sST2、PRA、sICAM-1水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(18): 37-39.
- [20] 王广弟, 郭照军, 黄茂芹, 等. 托伐普坦联合桂哌齐特对急性心力衰竭患者血清可溶性生长刺激表达因子2等的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(4): 131-134.
- [21] GOEL H, MELOT J, KRINOCK M D, et al. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker[J]. Ann Med, 2020, 52(8): 444-461.
- [22] 王妮妮, 刘娜, 陈淼娟, 等. 左西孟旦联合替米沙坦及去乙酰毛花苷对老年慢性心力衰竭患者心功能及血清心肌型脂肪酸结合蛋白水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(19): 4063-4066.
- [23] 曲鹏展. 托伐普坦联合比索洛尔与卡托普利治疗老年慢性心力衰竭患者的效果[J]. 中国民康医学, 2024, 36(6): 23-26.