

新五联治疗射血分数降低的心力衰竭一例

田苏艳¹ 周阳²

1. 云南省中西医结合医院 云南昆明 650051

2. 云南省第三人民医院 云南昆明 650200

摘要：心力衰竭标志着众多心脏疾患的晚期阶段，其发病率逐年攀升，已成为对人类健康构成严重威胁的主要心血管病症之一。现阶段，在全球范围内，关于心力衰竭治疗的研究取得了显著进展。依据最新发布的指导原则，降低慢性心功能不全患者（HFrEF）的整体或心血管死亡风险的推荐药物包括沙库巴曲缬沙坦（ARNI）/血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂（MRA）以及SGLT-2抑制剂，这四种药物组合被称为“新型四联疗法”^[1]。2022年美国心衰指南与2023年ESC心衰指南均强调，对于NYHA分级为Ⅱ至Ⅳ级且左室射血分数（LVEF）不超过45%的患者，即便已接受标准治疗（GDMT），若近期有心力衰竭恶化的高风险，可以考虑使用维立西呱以降低住院和心血管死亡的风险^[1]。在新指南中，维立西呱在治疗难治性心衰中的应用推荐级别有所提升，临床使用态度更为积极。本文对一名射血分数下降的心衰患者在接受新五联疗法治疗后所取得的显著疗效进行了详尽记录。

关键词：新五联；治疗；射血分数降低；心力衰竭

心脏疾病发展的终末期即为心力衰竭，其发病率不断攀升，已演变成对人类健康构成严重威胁的主要心血管病症之一。近期，关于心力衰竭的检测、疗法、防控及其管理等领域，无论是国内还是国外均实现了显著的科研突破^[1]。在亚洲，慢性心力衰竭患者的总体发病率介于1.26%至6.70%，而住院期间的死亡率在4.5%至9.3%之间，其五年生存率与某些恶性肿瘤相当，约为50%^[2]。

2024年专家共识针对射血分数降低的心衰治疗，明确了“4大支柱（4 pillars）”药物组合（升级版四联疗法），涵盖血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（ARNI）、β受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）以及钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂（SGLT2）。这一升级版四联疗法能极大提升患者疗效，降低心衰住院频率及死亡风险^[3-8]。在遵循指南指导的最优药物治疗（GDMT）下，症状持续恶化的高危HFrEF患者，维立西呱在减少心衰住院与心血管死亡风险上展现出显著效益^[9]。据此，最新指南凸显了维立西呱在HFrEF治疗领域的重要性。

现将临床中采用新五联治疗射血分数降低的心力衰竭一例报道如下：

1. 病例详细情况

患者王某某，男，72岁，因“反复胸闷10余年，再发

加重伴水肿12天。”于2024年3月17日到我院内科住院治疗。入院症见：阵发性胸闷、心悸，夜间阵发性呼吸困难，活动后气喘、乏力，下肢凹陷性水肿，发病以来体重增加8公斤。既往史：高血压病史44年、糖尿病史12年、冠状动脉粥样硬化性心脏病10余年、10年前在延安医院行冠脉搭桥手术、陈旧性心肌梗死。入院时血压138/81mmHg，未吸氧下指端氧饱和度91%，口唇发绀，双肺呼吸音粗，未闻及明显干、湿性啰音，心率91次/分，律不齐，可闻及早搏，2—4次/分，双下肢重度凹陷性水肿。

辅助检查：心电图示：窦性心律，房性早搏，急性下壁心肌梗死可能，ST—T改变（Ⅰ、Ⅱ、aVL、V5、V6）。血白细胞计数：10.98*10⁹/L，中性粒细胞百分比：89.00%，中性粒细胞绝对值：9.77*10⁹/L，C反应蛋白：14.05mg/L。B型钠尿肽前体测定：4095.81pg/mL，降钙素原：0.17ng/mL，白介素6：189.88pg/mL，血沉：40mm/h。尿微量白蛋白：666.14ug/mg，尿肌酐：20597μmol/L。总胆红素：34.2μmol/L，直接胆红素：14.9μmol/L，间接胆红素：19.30μmol/L。脂蛋白（a）：564mg/g，乳酸脱氢酶：249U/L，羟丁酸脱氢酶：212U/L。胸部CT平扫：双肺下叶支气管炎；双侧胸腔积液。心脏彩超：胸腔积液，EF：36.8%，左心房内径明显增大。左室壁运动节段性异常。主动脉瓣钙化并中度返流，二尖瓣轻—中度

返流、三尖瓣轻度返流。

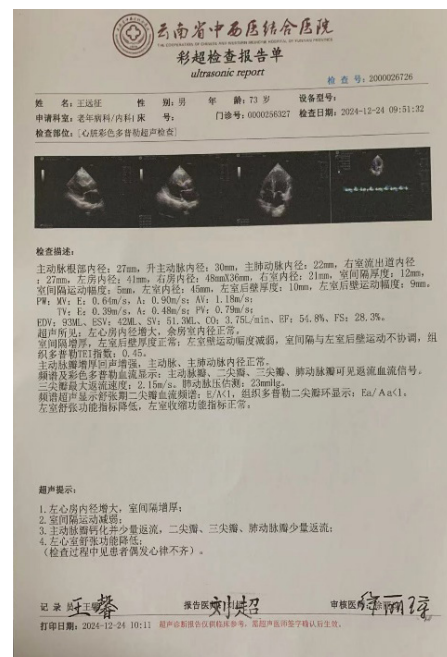
诊断：慢性心功能不全急性加重、冠状动脉粥样硬化性心脏病、陈旧性心肌梗死、2 型糖尿病、高血压 3 级、肺动脉高压（轻度）、急性支气管炎、胸腔积液。治疗给予沙库巴曲缬沙坦片 50mg，口服，每日两次；达格列净片 10mg，口服，日一次；并予利尿，小剂量多巴胺扩张肾动脉，改善肾脏血流，硝酸酯类药物扩张冠脉改善心肌供血，扩外周静脉，减轻心脏前负荷，调脂稳斑、抗凝、抑制血小板聚集、降糖、抗感染等治疗。治疗后血胆红素基本恢复正常，心衰导致的肝淤血明显缓解。B 型钠尿肽前体测定：4315.01pg/mL，较入院时稍升高，双侧胸腔中-大量积液。患者胸闷、心悸、夜间阵发性呼吸困难较前减轻，下肢水肿明显减轻，体重已下降 10 公斤。因患者双侧胸腔中-大量积液，未见明显吸收，B 型钠尿肽前体测定未下降，3 月 24 日患者及家属要求出院到上级医院进一步诊治。

患者于 3 月 25 日到本省某三甲中医医院心血管病科住院治疗。入院诊断为慢性心力衰竭急性加重，心功能 II-III 级（NYHA 分级），其余同前。肺动脉高压（估测肺动脉收缩压 50mmHg）。胸部 CT 平扫：双肺支气管血管束稍多，左心室增大，双侧胸腔积液。治疗予强心、利尿、扩张血管，减轻心脏负荷、营养心肌、控制血压、血糖等治疗后，患者病情明显好转，于 3 月 30 日出院。出院后口服阿司匹林肠溶片 100mg、阿托伐他汀钙片 20mg、琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75mg、达格列净片 10mg、螺内酯片 20mg，每日一次；沙库巴曲缬沙坦片 50mg，一天两次；阿卡波糖片 50mg，一天三次；门冬胰岛素 30 注射液（笔芯）皮下注射，中 14U 晚 12U。

患者出院后按时服用药物，5 天后下肢再次出现水肿并逐渐加重，2024 年 4 月 11 日再次到本科住院治疗。入院时主要症状：夜间阵发性胸闷、心悸、呼吸困难，坐起可缓解，活动后气喘、乏力、胸闷，休息后可缓解，下肢水肿，右下肢明显。查体：BP125/73mmHg，口唇、肢端无发绀，双眼睑水肿，双肺呼吸音粗，右肺底可闻及湿性啰音，心率 74 次/分，律齐，双下肢重度凹陷性水肿。辅助检查：B 型钠尿肽前体测定：4141.31pg/mL。心脏彩色多普勒超声检查：1. 左心房内径明显增大，右心房内径增大；2. 左室壁运动节段性异常；3. 肺动脉高压（中度）。胸腔积液超声检查：双侧胸腔大量积液。主要诊断：慢性心功能不全急性加重，

心功能 III 级（NYHA 分级）、胸腔积液、肺动脉高压（中度），其余诊断同前。

治疗经过：入院后予口服沙库巴曲缬沙坦片 50mg，每日两次；口服达格列净片 10mg、螺内酯片 20mg、琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75mg，每日一次；并予利尿、扩张肾动脉，改善肾脏血流，扩张外周静脉，减轻心脏前负荷，调脂稳斑，抑制血小板聚集等治疗。2024 年 4 月 15 日加服维立西呱片 2.5mg，每日一次。2024 年 4 月 22 日胸腔积液超声检查：双侧胸腔中等量积液（较前有所减少）。B 型钠尿肽前体测定：2244.31pg/mL，较前明显下降。2024 年 4 月 25 日患者无不适症状，日常活动已不受限制，BP116/66mmHg，双下肢不肿，患者出院。出院长期服药：沙库巴曲缬沙坦片 50mg，每日两次；达格列净片 10mg、螺内酯片 20mg、琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75mg、维立西呱片 5mg，每日一次，嘱患者监测血压；呋塞米片、氯化钾缓释片根据尿量加减剂量；单硝酸异山梨酯片，每次量：20 mg，每日两次；阿托伐他汀钙片 20mg，每日睡前一次；阿司匹林肠溶片 100mg，每日一次。患者 2024 年 5 月 6 日复诊，胸腔积液检查：双侧胸腔未见积液声像。心脏彩超显示：EF：54%，较前明显升高。



分析：本例患者从 2024 年 3 月 17 日至 4 月 25 日，因胸闷、心悸，夜间阵发性呼吸困难，严重的劳累性呼吸困难，下肢水肿，反复住院治疗。前两次治疗，患者的不适症状都可

缓解，下肢水肿消退，但是胸腔积液未见吸收，心脏射血分数升高不明显，B 型钠尿肽前体测定（PRO-BNP）波动在 4095.81pg/ml—4141.31pg/ml，轻度升高。第二次出院 5 天后患者再次出现下肢水肿并逐渐加重，病情反复，生活质量受到严重的影响。

患者第三次住院服用治疗心衰的新五联药物：沙库巴曲缬沙坦片 50mg，每日两次；达格列净片 10mg、螺内酯片 20mg、琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75mg、维立西呱片 2.5mg，日一次，常规呋塞米利尿、多巴胺静脉泵入扩张肾动脉、单硝酸异山梨酯注射液静脉泵入扩外周静脉，减轻心脏前负荷，并扩张冠脉改善心肌供血，治疗 10 天后患者 B 型钠尿肽前体测定（PRO-BNP）：2244.31pg/ml，较前明显下降，胸腔积液由大量减少至中等量。2024 年 5 月 6 日复诊 B 超提示：双侧胸腔未见积液声像。心脏彩超显示 EF 由 4 月 11 日的 41.8% 升高至 54%，较前明显升高。肺动脉高压由 4 月 11 日的 50mmHg（中度）下降至 41 mmHg（轻度）。2024 年 4 月 11 日左房内径 47mm，右房内径内径 43x58mm，右室内径 23mm，左室内径 50mm，2024 年 5 月 6 日左房内径 40mm，右房内径内径 37x48mm，右室内径 20mm，左室内径 39mm。2024 年 12 月 24 日左房内径 41mm，右房内径内径 48x36mm，右室内径 21mm，左室内径 45mm，肺动脉高压 23mmHg。跟踪随访患者 8 个月，患者心腔直径均明显回缩。12 月 24 日和 5 月 6 日的心脏彩超提示的左室内径稍增大，可能与不同的医生操作有关。肺动脉高压已完全下降至正常。

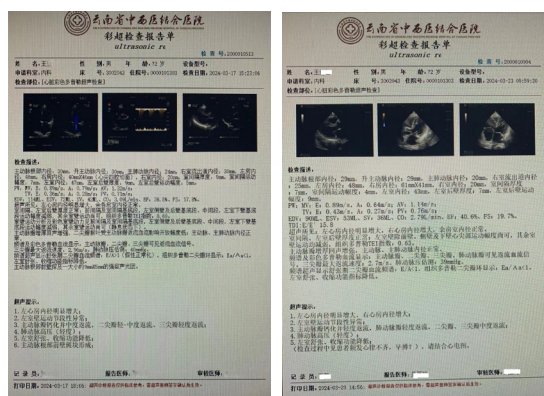


图 1 心脏彩超

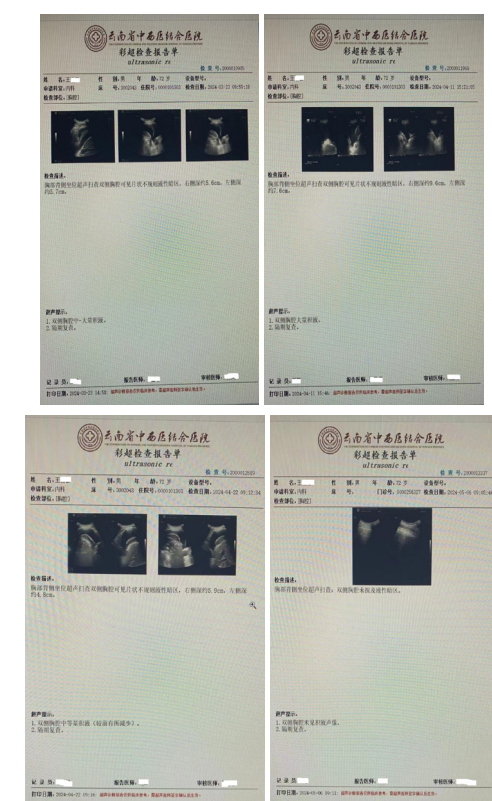


图 2 胸腔积液超声

2. 讨论

心衰是一种临床症候群，其特征在于心脏的舒缩功能障碍，引发前负荷不足和 / 或循环系统淤血，导致一系列如心悸、疲劳、呼吸困难、下肢水肿等症状和体征，同时伴随血中利钠肽水平升高，提示心房或心室壁压力增加^[10]。本例患者的症状特别明显，极大影响了其日常生活的品质。根据 2022 年美国心衰指南和 2023 年 ESC 心衰指南，对于 NYHA 分级 II 至 IV 级且 LVEF ≤ 45% 的患者，即便正在接受标准化治疗，若近期心衰症状加剧，维立西呱的使用可望降低住

院治疗和心血管死亡的几率^[11]。患者在采用新型五联疗法后,心衰症状得到了全面缓解,检查指标显著改善,心脏尺寸缩小,随访 8 个月期间未出现任何不适,生活质量得到了显著提升,同时再住院风险也大幅降低。与传统的通过对抗神经激素治疗心衰的药物不同,维立西呱作用于 NO-sGC-cGMP 路径^[12]。在这一路径中,NO 与血管平滑肌内的 sGC 蛋白结合,sGC 由 α 和 β 两个亚基构成,其中 α 亚基含有与 NO 结合的血红素结构, β 亚基则具备将 GTP 转化为 cGMP 的催化功能^[12]。NO 与 Fe^{2+} 结合后激活 sGC,进而促进 GTP 向 cGMP 的转化,cGMP 能够舒张血管、阻止血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖,并具有防止心脏重构、抗增殖及抗炎作用^[13]。由于心衰患者体内炎症水平上升、氧化应激加剧及内皮细胞功能受损,导致体内活性氧水平升高,sGC 由原本的含铁血黄素 Fe^{2+} 形态转变为不含铁的血红素 Fe^{3+} 形态,使得 NO 与 sGC 的亲合力降低^[14]。这样一来,NO 的生物活性下降,NO-sGC-cGMP 信号通路遭受损害,进而对心脏、血管和肾脏造成伤害,加剧心衰症状。维立西呱作为一种 sGC 激动剂,通过 NO-sGC-cGMP 信号通路发挥作用。首先,维立西呱能增强 NO 的作用,提升 NO 与血色素基团结合的稳定性,从而增强 sGC 对内源性 NO 的响应,加速信号通路的激活^[15]。其次,维立西呱不依赖于 NO,可以与 sGC 的其他部位结合,促进下游 cGMP 的生成^[16],从而发挥抗心肌损伤、抗心室重构、改善微循环以及降低心衰发生和恶化的效果。本例患者服用维立西呱片 10 天后所有的心衰症状消失,B 型钠尿肽前体明显下降,20 天后胸腔积液完全吸收,心脏射血分数由 36.8% 升高至 54%,心脏各腔明显回缩,肺动脉高压降至正常。8 个月来,患者病情一直都非常稳定,无心悸、胸闷,无夜间阵发性呼吸困难,无劳累性呼吸困难,无下肢水肿,尿量随饮水量变化,平路可一次行走 5000—6000 米,患者的生活质量明显提高。

目前射血分数降低的心力衰竭的治疗强调多通路联合,尽早进行个体化药物联合治疗能够使患者最大程度的获益,从而最大限度地改善患者的生活质量,延长生存期。

参考文献:

[1] 国家心血管病中心,国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.国家心力衰竭指南 2023[J].中华心力衰竭和心肌病杂志,2023,7(4):215-311.DOI:10.3760/cma.

j.issn.101460-20231209-00052.

[2] MOAFFARIAN D,BENJAMIN E J,GO A S.Heart disease and stroke statistics-2016 update:a report from the American heart association[J].Circulation,2016,133(4):338-360.

[3] Greene SJ,Butler J,Fonarow GC.Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure-optimizing therapy with the need for speed[J].JAMA Cardiol,2021,6(7):743-744.

[4] Maddox TM,Januzzi JL Jr,Allen LA,et al.2024 ACC expert consensus decision pathway for treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J].J Am Coll Cardiol,2024,83(15):1444-1488.

[5] Januzzi JL,Butler J,Fombu E,et al.Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers,Symptom Improvement,and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure(PROVE-HF)[J].Am Heart J,2018,199:130-136.

[6] Myhre PL,Vaduganathan M,Claggett B,et al.B-type natriuretic peptide during treatment with Sacubitril/Valsartan[J].JACC,2019,73(11):1264-1272.

[7] Senni M,McMurray J,Wachter R,et al.Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating Sacubitril/Valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction:insights from the TITRATION study[J].Eur J Heart Fail,2018,20(3):491-500.

[8] Januzzi JL,Omar A,Liu Y,et al.Association between Sacubitril/Valsartan initiation and mitral regurgitation severity in heart failure with reduced ejection fraction:The PROVE-HF Study[J].Circulation,2022,146(21):1638-1640.

[9] Pieske B,Maggioni AP,Lam C,et al.Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction:results of the soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF(SOCRATES-PRESERVED)study[J].Eur Heart J,2017,38(15):1119-1127.

[10] 张静,马爱群.《国家心力衰竭指南 2023》专家解读[J].疑难病杂志,2024,23(09):1025-1030.

[11] Heidenreich PA,Bozkurt B,Aguilar D,et al.2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure:A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J].
Circulation,2022,145(18):e895–e1032.DOI:10.1161/
CIR.0000000000001063.

[12]Breitenstein S,Roessig L,Sandner P,et al.Novel sGC
Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart
Failure[J].Handb Exp Pharmacol,2017,243:225–247.

[13]Shattuck Lecture MF.Nitric oxide and cyclic
GMP in cell signaling and drug development[J].N Engl J
Med,2006,355(19):2003–2011.

[14]Gheorghiade M,Marti CN,Sabbah HN,et al.Soluble
guanylate cyclase:a potential therapeutic target for heart failure[J].

Heart Fail Rev,2013,18(2):123–134.

[15]Sciatti E,Dallapellegrina L,Metra M,et al.New drugs
for the treatment of chronic heart failure with a reduced ejection
fraction:What the future may hold[J].J Cardiovasc Med(Hagersto
wn),2019,20(10):650–659.

[16] 李柏红, 施恒荷, 刘斌. 新型抗心力衰竭药物的研
究进展 [J]. 中国医药, 2021,16(1):142–144.

作者简介:

田苏艳(1983—),女,汉族,云南保山人,硕士研究生,
在云南省中西医结合医院工作,主治医师,主要研究方向为
中西医结合诊治内科疾病。