

胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦治疗扩张型心肌病合并心律失常的效果及对心电节律的改善作用[△]

刘帆^{1*}, 张保俭^{2#} (1. 新疆医科大学第八附属医院心血管内科, 乌鲁木齐 830044; 2. 新疆医科大学第四附属医院CCU科, 乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0544-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.006

摘要 目的:探讨胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦治疗扩张型心肌病(DCM)合并心律失常(CA)的效果及对心电节律的改善效果。方法:选取2018年2月至2020年10月新疆医科大学第八附属医院心血管内科收治的DCM合并CA患者125例,根据简单随机化法分为观察组(63例)、对照组(62例)。两组患者均予以常规治疗,对照组患者加用胺碘酮、贝那普利,观察组患者加用胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦。观察两组患者的疗效、不良反应、心功能、心电节律和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/细胞转导分子(Smad2)信号通路情况,分析TGF- β 1/Smads信号通路指标与疗效的关系。结果:观察组患者的总有效率为92.06%(58/63),高于对照组(74.19%,46/62),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1个月和治疗3个月时,两组患者左心室射血分数较治疗前升高,且观察组患者高于对照组;两组患者左心室收缩末期容积、左心室舒张末期径较治疗前降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗1个月和治疗3个月时,两组患者QT离散度、校正QT离散度较治疗前缩短,且观察组患者短于对照组;两组患者窦性心搏R-R间期标准差、每5 min窦性心搏R-R间期平均值标准差较治疗前延长,且观察组患者长于对照组;两组患者血清TGF- β 1/Smad2水平较治疗前降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经单因素方差分析,随着治疗效果的提升,血清TGF- β 1/Smad2水平呈降低趋势($P < 0.05$);经Spearman秩相关系数分析,血清TGF- β 1/Smad2水平与疗效呈负相关关系($P < 0.05$)。观察组患者的不良反应发生率为11.11%(7/63),与对照组(9.68%,6/62)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦治疗DCM合并CA患者,能进一步改善心电节律及心功能,调节TGF- β 1/Smads信号通路活性,效果显著,安全性高。

关键词 胺碘酮;沙库巴曲缬沙坦;扩张型心肌病;心律失常;TGF- β 1/Smads信号通路

Efficacy of Amiodarone Combined with Sacubitril Valsartan in the Treatment of Dilated Cardiomyopathy Complicated with Cardiac Arrhythmia and Its Effect on Improvement of Electrocardiograph Rhythm[△]

LIU Fan¹, ZHANG Baojian² (1. Dept. of Cardiovascular Medicine, the Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830044, China; 2. Dept. of CCU, the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of amiodarone combined with sacubitril valsartan in the treatment of dilated cardiomyopathy (DCM) complicated with cardiac arrhythmia (CA) on the improvement of electrocardiograph rhythm. **METHODS:** Totally 125 patients with DCM complicated with CA admitted into Department of Cardiovascular Medicine, the Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from Feb. 2018 to Oct. 2020 were selected and randomly divided into observation group (63 cases) and control group (62 cases). Both groups were given conventional therapy, on that basis, the control group was treated with amiodarone and benazepril, the observation group was given amiodarone combined with sacubitril valsartan. The clinical efficacy, adverse drug reactions, cardiac function, ECG rhythm and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/cell transduction molecule (Smad2) signaling pathways of the two groups were observed, and the relationship between TGF- β 1/Smads signaling pathway indicators and clinical efficacy was analyzed. **RESULTS:** The total effective rate of observation group was 92.06% (58/63), which was higher than 74.19% (46/62) of the control group, with statistically significant

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82160050);新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No. 2018D01C239)

* 副主任医师。研究方向:心血管疾病诊疗。E-mail: c13989508@163.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:心脏起搏与电生理。E-mail: baojianzhangxy4y@163.com

difference ($P < 0.05$). At 1 month and 3 months of treatment, the left ventricular ejection fraction was higher in both groups than before treatment, and that of the observation group was higher than the control group; the left ventricular end-systolic volume and left ventricular end-diastolic dimension were lower in both groups than before treatment, and those of the observation group were lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). At 1 month and 3 months of treatment, the QT dispersion and corrected QT dispersion were shorter in both groups than before treatment, and those of the observation group were shorter than the control group; the standard deviation of sinus R-R interval and the standard deviation of per 5 min mean sinus R-R interval were longer in both groups than before treatment, and those of the observation group were longer than the control group; the serum TGF- β 1 and Smad2 levels were lower in both groups than before treatment, and those of the observation group were lower than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). By the one-way analysis of variance, the serum TGF- β 1 and Smad2 levels tended to decrease as the clinical efficacy improved ($P < 0.05$); by the Spearman's rank correlation coefficient analysis, the serum TGF- β 1 and Smad2 levels were negatively correlated with the clinical efficacy ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions of the observation group was 11.11% (7/63), compared with 9.68% (6/62) in the control group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Amiodarone combined with sakubitril valsartan in the treatment of DCM combined with CA can further improve patients' cardiac rhythm and cardiac function, regulate the activity of TGF- β 1/Smads signaling pathway, with significant effect and high safety.

KEYWORDS Amiodarone; Sacubitril valsartan; Dilated cardiomyopathy; Cardiac arrhythmia; TGF- β 1/Smads signaling pathway

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以双心室或左心室扩张为主要特征的一种心脏疾病,常伴心力衰竭。心律失常(cardiac arrhythmia, CA)为DCM的常见、严重并发症,猝死可发生于疾病的任意阶段,尽管目前以“金三角”为代表的用药方案可有效改善DCM患者心力衰竭症状,但针对DCM合并CA尚无统一治疗方案,临床多以纠正心律、抑制病情进展为主要治疗目的。胺碘酮为临床治疗DCM合并CA的常用药物,虽能延长动作电位及复极时间,但受疾病特殊性影响,整体治疗效果仍未达预期^[1-2]。沙库巴曲缬沙坦为脑啡肽酶抑制剂-血管紧张素受体拮抗剂的复方制剂,具促进尿钠排泄、舒张血管等作用,是临床治疗心血管疾病的创新药,国内外研究结果已证实其在心力衰竭、心房颤动等心血管疾病的治疗中效果显著^[3-4]。此外,有研究表明,转化生长因子- β 1/细胞转导分子(TGF- β 1/Smads)信号通路活性异常与CA的发生发展关系密切,可为CA上游治疗提供新视角^[5]。基于此,本研究在TGF- β 1/Smads信号通路、心电节律改善效果等层面探讨

胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦治疗DCM合并CA的效果,旨在为临床完善相关治疗方案提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年2月至2020年10月新疆医科大学第八附属医院心血管内科收治的DCM合并CA患者125例,根据简单随机化法分为观察组(63例)、对照组(62例)。纳入标准:明确DCM病史,结合《心房颤动基层诊疗指南(2019年)》^[6]标准,经听诊心率、心音、心律及心电图诊断确诊为房性快速型CA;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为II—IV级;入组前36h内无血管紧张素转换酶抑制剂应用史;患者、家属知情理解本研究,签署同意书。排除标准:存在先天性心脏病、风湿性心脏病等其他心脏疾病者;哺乳期及妊娠期女性;有严重肝肾肺功能缺陷者;存在自身免疫性疾病者。两组患者性别、年龄、体重指数、NYHA分级和病程等一般资料具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员会审批通过(20180205016)。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄/岁(范围, $\bar{x} \pm s$)	体重指数/(kg/m^2)(范围, $\bar{x} \pm s$)	NYHA分级(II级/III级/IV级)/例	病程/年(范围, $\bar{x} \pm s$)
观察组($n=63$)	35/28	29~64(46.35 \pm 6.44)	18~26(21.35 \pm 1.06)	25/29/9	0.3~4(2.09 \pm 0.51)
对照组($n=62$)	32/30	30~62(45.81 \pm 6.18)	18~26(21.27 \pm 1.03)	24/33/5	0.2~4(2.11 \pm 0.48)
$\chi^2/\nu/Z$	0.195	0.478	0.428	0.283	0.226
P	0.659	0.633	0.670	0.778	0.822

1.2 方法

两组患者均予以洋地黄类强心药、硝酸酯类血管扩张药、利尿剂、 β 受体阻断剂、醛固酮抑制剂和低盐低脂饮食等常规基础治疗。(1)对照组患者加用胺碘酮联合贝那普利。盐酸胺碘酮片(规格:0.2g)的起始负荷剂量为1次0.2g,1日3次,连续1周,此后改为1次0.2g,1日2次,再服1周,改为

维持剂量1次0.2g,1日1次;盐酸贝那普利片(规格:5mg)的初始剂量为1次5mg,1日1次,若无低血压及其他不可耐受症状出现,心力衰竭症状未有效缓解可于2周后增加剂量至10mg,1日1次。(2)观察组患者加用胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦钠。盐酸胺碘酮片的用法用量同对照组;沙库巴曲缬沙坦钠片[规格:以沙库巴曲缬沙坦计50mg(沙库巴曲24mg/缬沙

坦 26 mg)]的起始剂量为 1 次 50 mg,1 日 2 次,连用 2 周后倍增 1 次剂量,直至 1 次 200 mg,1 日 2 次。两组患者均连续治疗 3 个月后观察效果。

1.3 观察指标

(1)心功能:治疗前、治疗 1 个月和治疗 3 个月时采用飞利浦 EPIQ 7C 型超声心动图系统检测左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期容积(LVESV)和左心室舒张末期内径(LVEDD)。(2)心电节律:治疗前、治疗 1 个月和治疗 3 个月时采用飞利浦 TC10 型心电图机检测 QT 离散度(QTd)、校正 QT 离散度(QTcd)、窦性心搏 R-R 间期标准差(SDNN)和每 5 min 窦性心搏 R-R 间期平均值标准差(SDANN)。(3)TGF- β 1/Smads:治疗前、治疗 1 个月和治疗 3 个月时采用非抗凝真空管采集肘静脉血 3 mL,离心 15 min(转速 3 000 r/min,离心半径 8 cm),采集上层血清,采用武汉赛培生物科技有限公司酶联免疫法试剂盒测血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、细胞传导分子(Smad2)水平;并分析 TGF- β 1/Smads 信号通路指标与疗效间关系。(4)不良反应:统计恶心呕吐、皮疹、肾功能异常和甲状腺功能异常等不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

显效:早搏次数降低>70%,心电图各参数恢复正常;有效:早搏次数降低 50%~70%,心电图各参数显著改善,但未完全恢复正常;无效:早搏次数降低<50%,心电图各参数无显著改善。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 \times 100%。

1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 处理数据,计数资料以例数/

率(%)描述,采用 χ^2 检验;计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 描述,两组间计量资料比较采用独立样本 *t* 检验,多组计量资料比较采用单因素方差分析;以 Spearman 秩相关系数分析变量间关系。均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

观察组患者的总有效率为 92.06%(58/63),高于对照组(74.19%,46/62),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> =63)	32 (50.79)	26 (41.27)	5 (7.94)	58 (92.06)
对照组(<i>n</i> =62)	24 (38.71)	22 (35.48)	16 (25.81)	46 (74.19)
χ^2	1.845	0.442	7.139	7.139
<i>P</i>	0.174	0.506	0.008	0.008

2.2 心功能

治疗前,两组患者的 LVEF、LVESV 和 LVEDD 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 个月、3 个月时,观察组患者的 LVEF 高于对照组,LVESV、LVEDD 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 1 个月、治疗 3 个月时,两组患者的 LVEF 高于本组治疗前,LVESV、LVEDD 低于本组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月时,两组患者的 LVEF 高于本组治疗 1 个月时,LVESV、LVEDD 低于本组治疗 1 个月时,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of cardiac function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEF/%			LVESV/mL			LVEDD/mm		
	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
观察组(<i>n</i> =63)	43.65 \pm 4.29	49.31 \pm 3.82 ^a	58.38 \pm 3.17 ^{ab}	81.25 \pm 5.81	73.56 \pm 3.84 ^a	60.22 \pm 4.15 ^{ab}	61.08 \pm 3.72	55.32 \pm 3.09 ^a	46.35 \pm 3.82 ^{ab}
对照组(<i>n</i> =62)	44.28 \pm 3.94	47.44 \pm 3.27 ^a	55.25 \pm 3.40 ^{ab}	79.87 \pm 6.01	75.29 \pm 3.71 ^a	63.38 \pm 3.79 ^{ab}	60.54 \pm 3.81	57.14 \pm 3.17 ^a	49.81 \pm 4.02 ^{ab}
<i>t</i>	0.855	2.938	5.325	1.305	2.561	4.443	0.802	3.251	4.933
<i>P</i>	0.394	0.004	<0.001	0.194	0.012	<0.001	0.424	0.002	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与本组治疗 1 个月比较,^b $P<0.05$

Note:vs. this group before treatment, ^a $P<0.05$; vs. this group after 1 month of treatment, ^b $P<0.05$

2.3 心电节律

治疗前,两组患者 QTd、QTcd、SDNN 和 SDANN 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 个月、3 个月时,观察组患者的 QTd、QTcd 短于对照组,SDNN、SDANN 长于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 1 个月、治疗 3 个月时,两组患者的 QTd、QTcd 短于本组治疗前,SDNN、SDANN 长于本组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月时,两组患者的 QTd、QTcd 短于本组治疗 1 个月时,SDNN、SDANN 长于本组治疗 1 个月时,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 TGF- β 1/Smads 信号通路

治疗前,两组患者血清 TGF- β 1、Smad2 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 个月、治疗 3 个月时,观察组患者血清 TGF- β 1、Smad2 水平低于对照组,差异均有统计学意义

($P<0.05$);治疗 1 个月、治疗 3 个月时,两组患者血清 TGF- β 1、Smad2 水平低于本组治疗前,治疗 3 个月时血清 TGF- β 1、Smad2 水平低于本组治疗 1 个月时,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

2.5 TGF- β 1/Smads 信号通路指标与疗效的关系

经单因素方差分析,不同疗效患者血清 TGF- β 1、Smad2 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两两比较,随着治疗效果的提高,血清 TGF- β 1、Smad2 水平呈降低趋势($P<0.05$),见表 6。经 Spearman 秩相关系数分析,血清 TGF- β 1($r=-0.563$, $P<0.001$)、Smad2($r=-0.541$, $P<0.001$)水平与疗效呈负相关关系。

2.6 不良反应

观察组患者的不良反应发生率为 11.11%(7/63),与对照

表4 两组患者治疗前后心电图节律比较($\bar{x}\pm s, ms$)Tab 4 Comparison of ECG rhythms between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, ms$)

组别	QTd			QTcd		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
观察组($n=63$)	82.36±3.49	74.25±3.53 ^a	63.29±2.81 ^{ab}	93.56±5.72	82.61±5.83 ^a	70.56±6.10 ^{ab}
对照组($n=62$)	81.93±4.02	77.68±3.81 ^a	65.43±3.72 ^{ab}	92.87±5.93	86.91±4.66 ^a	74.29±5.84 ^{ab}
<i>t</i>	0.639	5.222	3.633	0.662	4.551	3.491
<i>P</i>	0.524	<0.001	<0.001	0.509	<0.001	0.001

组别	SDNN			SDANN		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
观察组($n=63$)	79.65±9.72	96.38±11.06 ^a	141.25±11.29 ^{ab}	72.39±8.45	88.55±8.64 ^a	131.66±10.85 ^{ab}
对照组($n=62$)	81.36±10.45	89.79±10.78 ^a	132.87±10.65 ^{ab}	73.61±9.36	81.64±8.38 ^a	123.71±11.46 ^{ab}
<i>t</i>	0.948	3.373	4.267	0.765	4.538	3.983
<i>P</i>	0.345	<0.001	<0.001	0.446	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与本组治疗1个月比较,^b $P<0.05$ Note:vs. this group before treatment, ^a $P<0.05$; vs. this group after 1 month of treatment, ^b $P<0.05$ 表5 两组患者治疗前后 TGF- β 1/Smads 信号通路指标水平比较($\bar{x}\pm s, \mu g/L$)Tab 5 Comparison of TGF- β 1/Smads signaling pathway between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \mu g/L$)

组别	TGF- β 1			Smad2		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
观察组($n=63$)	1.96±0.23	1.57±0.19 ^a	1.13±0.20 ^{ab}	1.26±0.12	1.12±0.10 ^a	0.96±0.12 ^{ab}
对照组($n=62$)	1.89±0.26	1.68±0.16 ^a	1.31±0.19 ^{ab}	1.25±0.13	1.19±0.11 ^a	1.09±0.11 ^{ab}
<i>t</i>	1.595	3.499	5.157	0.447	3.724	6.311
<i>P</i>	0.113	0.001	<0.001	0.656	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与本组治疗1个月比较,^b $P<0.05$ Note:vs. this group before treatment, ^a $P<0.05$; vs. this group after 1 month of treatment, ^b $P<0.05$ 表6 TGF- β 1/Smads 信号通路指标与疗效的关系($\bar{x}\pm s, \mu g/L$)Tab 6 Analysis of the relationship between TGF- β 1/Smads signaling pathway indicators and efficacy ($\bar{x}\pm s, \mu g/L$)

疗效	TGF- β 1	Smad2
有效($n=56$)	1.04±0.13	0.95±0.10
有效($n=48$)	1.19±0.15	1.08±0.11
无效($n=21$)	1.78±0.16	1.23±0.12
<i>F</i>	206.085	55.612
<i>P</i>	<0.001	<0.001

组(9.68%,6/62)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表7。

表7 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 7 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

组别	恶心、呕吐	皮疹	肾功能异常	甲状腺功能异常	合计
观察组($n=63$)	2 (3.17)	2 (3.17)	1 (1.59)	2 (3.17)	7 (11.11)
对照组($n=62$)	3 (4.84)	1 (1.61)	1 (1.61)	1 (1.61)	6 (9.68)
χ^2	0.000	0.000	—	0.000	0.069
<i>P</i>	0.985	0.989	1.000	0.989	0.793

注:“—”代表1个格子的理论数 $T\leq 1$,采用确切概率法计算,无 χ^2 值Note:“—” represents the theoretical number $T\leq 1$ of a lattice, which is calculated by the exact probability method, no χ^2 value

3 讨论

DCM 为一种原发性心肌疾病,其病因病机未明,且该类患者合并 CA 的发生率可超过 90%,显著高于现有报道的其他心脏疾病^[7]。胺碘酮是目前临床治疗 CA 的 III 类首选药物,可非特异性抑制 α 、 β 受体活性,能抗室性早搏而对心脏收缩功能无抑制作用,其抗 CA 作用显著^[8-9]。但近年来,随着胺碘酮的广泛应用,相继有文献报道,个别 CA 患者经规范用药未达预期效果,而增加剂量对胃肠、肝脏等脏器影响显著^[10-12]。因此,如

何完善 DCM 合并 CA 治疗方案成为困扰临床的一大难题。

沙库巴曲缬沙坦是由沙库巴曲、缬沙坦制成的钠盐复合物,能作用于脑啡肽酶、肾素-血管紧张素系统(RAS)。有研究结果显示,与贝那普利对比,沙库巴曲缬沙坦辅助治疗心力衰竭可显著改善患者心功能,提高治疗效果^[13]。基于心力衰竭与 CA 存在一定共同的病理生理基础^[14],本研究将胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦应用于 DCM 合并 CA 治疗中,结果显示,可将总有效率提高至 92.06%,且不增加不良反应发生风险,提示该联合方案效果显著,安全性高。结合目前已有的研究结果分析,可能是脑啡肽酶可降解多种血管活性肽,与 RAS 系统共同作用影响心肌血氧供给,继而改变心电图节律^[15]。缬沙坦能通过抑制 RAS 系统活性,减轻炎症反应、氧化应激,保护心肌细胞^[16];沙库巴曲能阻止脑啡肽酶对血管活性肽的降解而提高利钠肽水平,同时可抑制血管紧张素 II 受体、中性内肽酶活性,促进血管扩张^[17-18]。胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦治疗 DCM 合并 CA,一方面可通过抑制室性早搏纠正心律,另一方面可通过改善心肌血氧供给,保护心肌组织细胞,两药具有协同增效作用,有助于提高治疗效果^[19]。本研究结果发现,观察组患者治疗后心功能、心电图节律得到显著改善,提示胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦治疗 DCM 合并 CA 能纠正心电图节律,改善心功能,或可作为临床治疗该疾病的常规方案。

有报道显示,DCM 合并 CA 的发生发展机制复杂,涉及多个病理生理过程,其中 TGF- β 1/Smads 信号通路是新发现的与 CA 发生有关的重要信号转导系统^[20-21]。TGF- β 1 是 TGF- β 家族中占比最高、活性最强、分布最广的成员,参与细胞增殖、分

化等多个生物学过程。近年来研究结果发现,TGF- β 1与组织纤维化、结缔组织疾病发生关系密切,其在DCM患者外周血中含量较高且随病情进展呈升高趋势^[22-23]。Smad2为TGF- β 1/Smads信号通路重要底物,可将TGF- β 1信号经细胞外传导至细胞内,参与TGF- β 1介导的组织纤维化过程^[24]。另外,临床研究结果已证实,心肌纤维化为CA的主要病理过程之一,可作为CA发生的重要预测因子^[25]。本研究通过研究TGF- β 1/Smads信号通路发现,治疗1个月、治疗3个月时两组患者血清TGF- β 1、Smad2水平降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦治疗DCM合并CA可显著降低血清TGF- β 1、Smad2水平,抑制TGF- β 1/Smads信号通路活性。此机制可能与观察组患者的疗效更显著具有密切关系。同时,Spearman秩相关系数分析发现,血清TGF- β 1、Smad2水平与疗效呈负相关关系($P < 0.05$),说明胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦能通过调节TGF- β 1/Smads信号通路活性抑制心肌纤维化,从而改善DCM合并CA患者的心电节律,可为临床完善该病治疗方案提供理论依据。但本研究不足之处在于作为临床观察研究,尚未探明胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦调节TGF- β 1/Smads信号通路的具体过程,可能与心功能得到改善、心肌缺血缺氧状态得到缓解有关,尚需后期基础研究继续探讨。

综上所述,胺碘酮联合沙库巴曲缬沙坦可能通过调节TGF- β 1/Smads信号通路活性,进一步改善DCM合并CA患者的心电节律及心功能,提高治疗效果。

参考文献

- [1] 蔡金平,陈清华,林明利,等. 缬沙坦胶囊联合盐酸胺碘酮治疗扩张型心肌病伴室性心律失常的效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(25): 149-152.
- [2] MENG X D, GAO W Q, SUN Z. Amiodarone and acupuncture for cardiac arrhythmia: study protocol for a systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(7): e14544.
- [3] 王慧,杨洋,苏嘉利,等. 沙库巴曲缬沙坦钠片对缺血性心脏病合并心房颤动病人半乳糖凝集素-3表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(20): 3401-3404.
- [4] ACANFORA D, SCICCHITANO P, ACANFORA C, et al. Early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure after acute decompensation: a case series analysis[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(5): 493-501.
- [5] 梁宇明,何燕. 转化生长因子 β /Smads信号通路激活致心房颤动相关机制的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(5): 117-120.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 心房颤动基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(6): 465-473.
- [7] 王鑫,刘彤. 2019致心律失常性右室心肌病(ARVC)目前诊断标准及鉴别诊断国际专家报告解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(3): 257-258, 274.
- [8] 孙鹭. 胺碘酮与厄贝沙坦联合治疗心力衰竭合并心律失常的疗效及对患者心功能的影响[J]. 中国实用医药, 2020, 15(19): 112-113.

- [9] 王月平,李德平,任星星,等. 稳心颗粒联合胺碘酮对心肌梗死合并室性心律失常治疗效果及hs-CRP水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(7): 1339-1342.
- [10] 周晓丹,潘磊,王磊,等. 门冬氨酸钾镁联合胺碘酮对慢性心力衰竭合并心律失常患者心功能、血液流变学和炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(10): 1089-1093.
- [11] SU H, WU J E, LI T. Bisoprolol combined with amiodarone can improve the LVEDD, LVDPD and LVEF in patients with arrhythmia[J]. *Acta Med Mediterr*, 2020, 36(3): 1323-1327.
- [12] 吕萍,金光临,曾丽萍,等. 胺碘酮联合 β 受体阻滞剂对急性心肌梗死并心律失常患者心功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(2): 250-252.
- [13] 戚冉冉,栗印军. 沙库巴曲缬沙坦与贝那普利对心力衰竭患者短期心功能疗效的对比研究[J]. 中国医学工程, 2020, 28(6): 42-44.
- [14] 赵瑶玉,盛波,赵元刚,等. 慢性心力衰竭兔心室结构重构导致心功能和电生理异常及其意义探讨[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(2): 14-18.
- [15] 王晓雪,孙维,宁亚媛,等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂——沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(1): 8-11.
- [16] SAUER A J, COLE R, JENSEN B C, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 167-176.
- [17] 张辉,周文平,刘刚琼,等. 沙库巴曲缬沙坦与依那普利对缺血型心肌病患者血流介导的血管扩张功能及颈动脉内中膜厚度的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(5): 457-459.
- [18] 刘岳,汪芳. 沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(2): 198-200.
- [19] 赵玉清,刘恒,杨亚楠,等. 沙库巴曲缬沙坦联合胺碘酮治疗合并阵发性房颤的老年性心力衰竭的疗效观察[J]. 河北医药, 2019, 41(3): 404-406, 410.
- [20] 石斌豪,徐宗佩,樊官伟. 基于TGF- β 1/Smads信号通路治疗心肌梗死后心肌纤维化的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 5-8.
- [21] CHEN L, YAN K P, LIU X C, et al. Valsartan regulates TGF- β /Smads and TGF- β /p38 pathways through lncRNA CHRF to improve doxorubicin-induced heart failure[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(1): 101-109.
- [22] 岳彩芳,付冰冰,骆鹏. TGFBR基因调控Wnt/ β -catenin信号通路对结缔组织病相关的肺间质病变中抗纤维化的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(9): 1394-1399.
- [23] 易欣,刘畅,周易,等. 扩张型心肌病患者左心室心肌组织中转化生长因子 β 、结缔组织生长因子和胶原蛋白的表达水平及临床意义[J]. 广西医学, 2019, 41(20): 2549-2553.
- [24] 赵辉,邢若丹,谢婷婷,等. 葱白提取物对心肌梗死模型大鼠心肌纤维化及TGF- β 1与Smad2蛋白表达的影响[J]. 医药导报, 2020, 39(5): 604-609.
- [25] 晏煜昊,单其俊. 心肌纤维化:室性心律失常的重要预测因子[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(2): 166-169.

(收稿日期:2021-06-24 修回日期:2022-02-18)