中图分类号：R541.6；R972.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)14－0086－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.14.019

托伐普坦联合奥普力农治疗急性心力衰竭临床观察*

刘玲玲，顾顺忠，王世亚，颜永进△

（江苏省海安市人民医院，江苏 南通 226600）

摘要：目的 探讨托伐普坦联合奥普力农治疗急性心力衰竭（AHF）的临床疗效。**方法** 选取医院2021年1月至2023年5月收治的AHF患者153例，按随机数字表法分为对照1组、对照2组和观察组，各51例。3组患者均予基础治疗，对照1组患者加用盐酸奥普力农注射液静脉滴注，对照2组患者加用托伐普坦片口服，观察组患者加用上述两药。3组均持续治疗3 d。**结果** 与对照1组或对照2组比较，观察组总有效率显著升高（$P<0.05$），观察组患者治疗后的左心室射血分数、心排血量、心肌营养因子－1、基质金属蛋白酶抑制剂－1（TIMP－1）水平均显著升高（$P<0.05$），血清N末端脑钠肽前体、心肌肌钙蛋白I、基质金属蛋白酶－9（MMP－9）水平和MMP－9/TIMP－1均显著降低（$P<0.05$）；观察组不良反应发生率无显著升高（$P>0.05$），再住院率显著降低（$P<0.05$）。**结论** 托伐普坦联合奥普力农治疗AHF，可改善患者心功能，减轻心肌损伤，抑制心室重构，降低再住院率。

关键词：急性心力衰竭；托伐普坦；奥普力农；心功能；心肌损伤；心室重构

Clinical Observation of Tolvaptan Combined with Olprinone in the Treatment of Acute Heart Failure

LIU Lingling, GU Shunzhong, WANG Shiya, YAN Yongjin

(Haian City People's Hospital, Nantong, Jiangsu, China 226600)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of tolvaptan combined with olprinone in the treatment of acute heart failure (AHF). **Methods** A total of 153 cases of patients with acute heart failure admitted to the hospital from January 2021 to May 2023 were selected. They were divided into the control group 1, control group 2, and observation group according to the random number table method, with 51 cases in each group. The three groups were applied with conventional therapy, the control group 1 received additional Olprinone Hydrochloride Injection, the control group 2 received oral Tolvaptan Tablets, while the observation group received both medications concurrently. The three groups were treated continuously for 3 days. **Results** Compared with either the control group 1 or control group 2, the total effective rate significantly increased ($P<0.05$). The level of left ventricular ejection fraction, cardiac output, cardiotrophin－1, matrix metalloproteinase inhibitor－1 (TIMP－1) in the observation group were significantly increased ($P<0.05$). The level of serum N－terminal pro brain natriuretic peptide, cardiac troponin I, matrix metalloproteinase－9 (MMP－9) and MMP－9/TIMP－1 in the observation group were significantly dereased ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable among the observation group and the control groups ($P>0.05$). The rates of rehospitalization in the observation group was significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Tolvaptan combined with olprinone in the treatment of AHF can improve heart function, reduce myocardial injury, inhibit ventricular remodeling and reduce the rate of rehospitalization.

Key words: acute heart failure; tolvaptan; olprinone; cardiac function; myocardial injury; ventricular remodeling

急性心力衰竭（AHF）是指心排血量（CO）短期内急剧下降，组织器官灌注不足和急性淤血的临床综合征，可引起肺循环压力升高、呼吸衰竭等严重并发症，甚至危及生命。典型临床表现为胸闷气短、呼吸困难、心动过速。AHF预后差，住院病死率约为3%，6个月内再住院率约为50%，5年内病死率约为60%[1－2]。奥普力农属磷酸二酯酶抑制剂，具有扩张血管、增强心肌收缩力及增加CO的作用，但单用效果有限[3]。托伐普坦可降低高容量负荷，抑制肾集合管对水的重吸收，提高钠离子水平，纠正电解质紊乱改善心功能[4－5]。但二者联合治疗用于AHF的报道较少。基于此，本研究中探讨了托伐普坦联合奥普力农治疗AHF的临床疗效，以及其对患者心肌损伤标志物、心功能的影响。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入标准：符合AHF诊断标准[6]，且经心电图、影

*基金项目：江苏省海安市高层次人才科研项目[202307]；江苏省南通市卫生健康委员会科研课题项目[MS2023101]。

第一作者：刘玲玲，女，硕士研究生，副主任医师，研究方向为心力衰竭、高血压、冠心病的诊治，(电子信箱)leythed875@21cn.com。

△通信作者：颜永进，男，硕士研究生，主任医师，研究方向为心力衰竭、高血压、冠心病的诊治，(电子信箱)L13813748870@163.com。

表1 3组患者一般资料比较(n = 51)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups (n = 51)

组别	性别（男/女,例）	年龄（$\bar{X}\pm s$,岁）	体质量指数（$\bar{X}\pm s$,kg/m²）	NYHA心功能分级（Ⅲ级/Ⅳ级,例）	原发病[例(%)]				发病至就诊时间（$\bar{X}\pm s$,h）
					冠心病	高血压心脏病	扩张性心脏病	风湿性心脏病	
观察组	28/23	66.85±3.18	22.96±1.85	18/33	22(43.14)	17(33.33)	8(15.69)	4(7.84)	3.57±0.29
对照1组	26/25	67.38±3.22	23.14±2.33	16/35	19(37.25)	15(29.41)	10(19.61)	7(13.73)	3.50±0.18
对照2组	30/21	68.02±4.01	23.07±2.05	19/32	23(45.10)	14(27.45)	11(21.57)	3(5.88)	3.60±0.30
χ^2/F值	0.634	1.436	0.096	0.404	3.050				1.951
P值	0.728	0.241	0.908	0.817	0.802				0.146

像学、实验室检查等确诊；发病至就诊时间＜10 h；无心脏手术史；左心室射血分数（LVEF）＜50%；近1个月内未使用影响试验结果的其他药物；近期无输血史或外科手术史。患者家属签署知情同意书，本研究经医院医学伦理委员会批准[院科伦审：(2020)伦审第(089)号]。

排除标准：近1个月内有急性心肌梗死、心绞痛、心房颤动发作史；伴感染性休克；过敏体质；合并瓣膜严重狭窄，心律失常恶性发作；依从性差；认知功能障碍；合并上消化道出血、恶性肿瘤；感染性疾病急性期。

病例选择与分组：选取医院2021年1月至2023年5月收治的AHF患者153例，按随机数字表法分为对照1组、对照2组和观察组，各51例。3组患者一般资料比较，差异无统计学意义（P＞0.05），具有可比性。详见表1（NYHA为纽约心脏病协会）。

1.2 方法

3组患者均予基础治疗，包括血管扩张剂、β受体拮抗剂，在此基础上，对照1组患者加予静脉滴注盐酸奥普力农注射液（河北爱尔海泰制药有限公司，国药准字H20150028，规格为每瓶5 mL∶5 mg）5 mg，溶于50 mL 0.9%氯化钠注射液，滴速为0.3 μg/（kg·min）；对照2组患者加服托伐普坦片（南京正大天晴制药有限公司，国药准字H20213392，规格为每片15 mg），每次30 mg，每天1次。观察组患者加予上述两药治疗。3组均连续治疗3 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：采用多普勒仪超声诊断仪检测LVEF。采用心排量监测仪检测CO。抽取患者治疗前后空腹外周静脉血10 mL，离心半径10 cm，3 500 r/min离心15 min，取上清液。采用电化学发光法检测血清N末端脑钠肽前体（NT-proBNP）、心肌肌钙蛋白I（cTnI）、心肌营养因子-1（CT-1）水平。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测血清基质金属蛋白酶-9（MMP-9）、基质金属蛋白酶抑制剂-1（TIMP-1）水平，并计算MMP-9/TIMP-1。

疗效判定[7]：显效，心功能改善≥2级；有效，心功能改善1级；无效，心功能无改善。总有效=显效+有效。

安全性：统计3组患者治疗期间恶心、低血压、头痛头晕等不良反应发生情况。出院后以门诊复查、电话、微信等方式随访6个月，并统计再住院率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料均符合正态分布，多组比较采用单因素方差分析，组间比较行$LSD-t$检验；计数资料以率（%）表示，多组间比较行χ^2检验；再住院多组间比较采用Kaplan-Meier（KM）分析，行Log-rank检验。P＜0.05为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6及图1。

表2 3组患者临床疗效比较[例(%)，n = 51]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy among the three groups [case (%), n = 51]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	24(47.06)	25(49.02)	2(3.92)	49(96.08)
对照1组	16(31.37)	26(50.98)	9(17.65)	42(82.35)
对照2组	18(35.29)	23(45.10)	10(19.61)	41(80.39)
χ^2值				6.292
P值				0.043

表3 3组患者心功能指标比较（$\bar{X}\pm s$，n = 51）

Tab. 3 Comparison of cardiac function indicators among the three groups（$\bar{X}\pm s$, n = 51）

组别	LVEF(%)		CO(L/min)	
	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
观察组	34.82±3.26	50.64±5.81*#	3.10±0.16	3.59±0.21*#
对照1组	35.13±3.52	44.28±5.13*	3.13±0.14*	3.42±0.15*
对照2组	34.59±3.11	43.97±4.37*	3.11±0.17	3.40±0.13*
F值	0.344	27.389	0.482	19.972
P值	0.710	0.000	0.619	0.000

注：与本组治疗前比较，*P＜0.05；与对照1组/对照2组比较，#P＜0.05。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, *P < 0.05; compared with those in the control group 1 / control group 2, #P < 0.05 (for Tab. 3 - 5).

表4 3组患者心肌损伤指标比较($\overline{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 4 Comparison of myocardial injury indicators among the three groups($\overline{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	NT-proBNP(pg/mL)		cTnI(ng/L)		CT-1(ng/L)	
	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
观察组	982.43±203.61	312.28±77.40*#	125.63±15.22	60.37±6.24*#	71.76±7.13	162.17±18.47*#
对照1组	979.51±187.49	367.42±82.36*	124.18±13.06	68.25±6.55*	72.09±6.58	143.62±15.31*
对照2组	980.70±190.56	368.13±75.91*	123.49±12.41	67.80±7.03*	72.28±7.22	144.10±16.29*
F值	0.003	8.474	0.328	22.827	0.072	20.344
P值	0.997	0.000	0.721	0.000	0.930	0.000

表5 3组患者心室重构指标比较($\overline{X} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 5 Comparison of ventricular remodeling indicators among the three groups($\overline{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	MMP-9(μg/L)		TIMP-1(μg/L)		MMP-9/TIMP-1	
	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
观察组	172.51±15.63	121.05±12.27*#	3.32±0.24	3.86±0.33*#	51.96±6.28	31.36±4.79*#
对照1组	170.40±18.12	145.53±14.92*	3.29±0.20	3.61±0.31*	51.79±5.76	40.31±5.12*
对照2组	170.98±14.91	147.01±15.38*	3.31±0.21	3.59±0.28*	61.65±6.05	40.95±5.08*
F值	0.229	53.341	0.252	12.219	44.628	58.671
P值	0.796	0.000	0.778	0.000	0.000	0.000

表6 3组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 51$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups [case (%), $n = 51$]

组别	恶心	低血压	头痛头晕	合计
观察组	3(5.88)	2(3.92)	2(3.92)	7(13.73)
对照1组	2(3.92)	1(1.96)	2(3.92)	5(9.80)
对照2组	3(5.88)	0(0)	1(1.96)	4(7.84)
χ^2值				0.977
P值				0.613

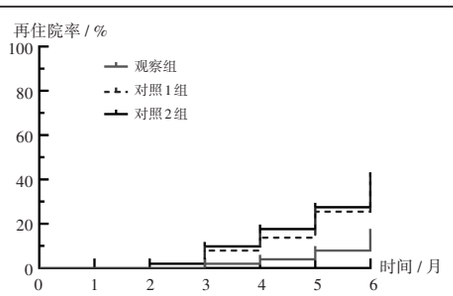


图1 3组患者再住院KM曲线图($n = 51$)

Fig. 1 KM curve of rehospitalization for three groups of patients ($n = 51$)

3 讨论

AHF发病机制可能与心肌细胞凋亡、左室收缩/舒张功能障碍、心脏高负荷、心肌重构等有关,而神经内分泌系统过度激活可引起CO不足,影响血流动力学,诱发肺循环淤血、心肌组织灌注不足,最终导致心肌损害[8-9]。

奥普力农可抑制磷酸二酯酶表达,增强心肌细胞活力,促使钙离子内流,减轻心脏负荷,可松弛血管平滑肌,改善心功能指标、血气指标,减轻心肌损伤[10-11]。托伐普坦可拮抗血管升压素结合V_2受体,提高血清内血钠水平,发挥保钠利尿作用,并可抑制环磷酸腺苷生成,减少细胞外基质(ECM)降解,降低容量负荷,抑制心室重构,还可清除氧自由基,抑制炎性因子分泌,减少心肌细胞凋亡[12-13]。本研究结果显示,联合用药可提高治疗效果,这与文献[14-15]结论类似。分析原因可能为联合用药可改善血流分布,增强心室舒张顺应性,减轻心脏负荷,进而发挥协同增效作用。LVEF和CO水平可客观量化心室功能,其中LVEF与心室收缩能力呈正相关。本研究结果显示,观察组LVEF和CO水平明显升高,提示该方案可进一步改善患者心功能。这与文献[16-17]结果类似。

心肌细胞破坏后会导致血清cTnI水平升高;心肌缺血或压力负荷增大时会导致NT-proBNP水平升高;交感神经系统激活后可促进炎性因子分泌,破坏心肌细胞完整性,导致血清CT-1水平降低[18-19]。郑浩[20]研究表明,托伐普坦可改善血清NT-proBNP水平及血流动力学参数。FU等[21]研究表明,奥普力农可降低血清NT-proBNP水平。本研究结果发现,观察组血清NT-proBNP、cTnI水平进一步降低,血清CT-1水平进一步升高,提示联合用药可减轻心肌损伤。推测AHF在托伐普坦联合奥普力农治疗后可改善心脏泵血功能和收缩能力,并维持水电解质代谢平衡,进而缓解心肌组织损伤。

心室重构与AHF发生发展密切相关,而心肌基质重构是心室重构的基本机制,心肌基质可维持心室形态/心肌排列,协调心肌收缩,心肌基质合成-降解平衡可维护心肌细胞ECM稳定,以此确保心肌功能正常[22-23]。ECM失衡可引起心肌基质重构,MMP-9和TIMP-1可参与心肌基质代谢、ECM重塑过程,其中MMP-9可降解间质内纤维胶原,选择性结合ECM成分,促使ECM降解,并可降解冠脉基质胶原,破坏冠脉粥样硬化斑块稳定性,促进血栓形成,造成冠状动脉(简称冠脉)狭窄或堵塞,导致心肌细胞供氧不足;TIMP-1可阻断MMP-9与其底物结合,抑制MMP-9表达,若MMP-9/TIMP-1失衡可通过促进心肌ECM重构,参与HF等多种心脏疾病发生发展过程[24-25]。WU等[26]研究表明,托伐普坦可抑制MMP-9表达。本研究结果显示,观察组MMP-9水平、MMP-9/TIMP-1进一步降低,TIMP-1水平进一步升高,提示联合用药可抑制心室重构。原因可能为托伐普坦增加了血管渗透压,维持血管容量,并可抑制单核细胞黏附作用,缓解炎性-氧化反应,保护心肌组织,维持MMP-9/TIMP-1平衡,进而抑制心室重构。同时本研究中3组不良反应发生率比较无明显差异,且观察组治疗后6个月内再住院

率明显降低，提示联合用药不会明显增加不良反应。

综上所述，托伐普坦联合奥普力农治疗 AHF，可改善患者心功能，减轻心肌损伤，抑制心室重构，减少再住院率。但药物长期疗效尚未明确，同时本研究未针对用药期间肾损伤情况进行探讨，可能会影响研究结果的客观性，未来尚需开展多中心、大样本量的临床研究进一步验证。

参考文献

[1] LONG B, KOYFMAN A, GOTTLIEB M. Diagnosis of Acute Heart Failure in the emergency department: an evidence - based review[J]. West J Emerg Med, 2019, 20(6): 875 - 884.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235 - 275.

[3] 许晓文, 张国兴, 陆士奇. 奥普力农在心血管疾病中的研究现状[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(12): 1209 - 1212.

[4] SHANG WL, ZHANG YY, HAN D. Benefits of tolvaptan on early dyspnea relief in patients with Acute Heart Failure: A meta - analysis[J]. Clin Cardiol, 2022, 45(10): 995 - 1001.

[5] WANG LL, ZHANG QH, LIU MX, et al. Tolvaptan in reversing worsening acute heart failure: A systematic review and meta - analysis[J]. J Int Med Res, 2019, 47(11): 5414 - 5425.

[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. 急性心力衰竭基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 925 - 930.

[7] 熊崇呈. 硝普钠联合硝酸甘油对老年急性心力衰竭患者血 hs - CRP、ET - 1、Cys - C 水平的影响[J]. 中国处方药, 2020, 18(3): 150 - 151.

[8] MEIRELES MA, GOLÇALVES J, NEVES J. Acute Heart Failure comorbidome: The impact of everything else[J]. Acta Med Port, 2020, 33(2): 109 - 115.

[9] LATIF A, LATEEF N, LUNDGREN S, et al. Vulnerable phase of Acute Heart Failure and its association with hospital Readmissions reduction program[J]. Curr Probl Cardiol, 2022, 47(5): 100904 - 100914.

[10] 于艳丽. 急性心力衰竭应用盐酸奥普力农联合重组人脑利钠肽治疗的效果及对 cTnT、CK - MB、CT - 1 水平的影响[J]. 中国医学创新, 2021, 18(21): 19 - 23.

[11] DOBASHI S, WATANABE I, NAKANISHI R, et al. Comparing the effects of milrinone and olprinone in patients with congestive heart failure[J]. Heart Vessels, 2020, 35(6): 776 - 785.

[12] UEMURA Y, SHIBATA R, ISHIKAWA S, et al. Initiation and long - term use of tolvaptan for patients with worsening heart failure through hospital and clinic cooperation[J]. Nagoya J Med Sci, 2021, 83(3): 431 - 441.

[13] SATO Y, UZUI H, MUKAI M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients More Than 90 Years Old With Acute Heart Failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2020, 25(1): 47 - 56.

[14] 孙红春, 李 敬, 高 茜, 等. 沙库巴曲缬沙坦和托伐普坦对慢性心力衰竭急性发作患者炎性指标的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(5): 469 - 472.

[15] 饶文姣, 周金华. 重组人脑利钠肽联合盐酸奥普力农治疗急性心力衰竭的疗效及对 cTnI 和 CT - 1 水平的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(25): 48 - 50.

[16] TAMAKI S, YAMADA T, MORITA T, et al. Impact of adjunctive tolvaptan on sympathetic activity in acute heart failure with preserved ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(3): 933 - 937.

[17] 张璐珈, 朱慧慧, 王双有, 等. 奥普力农联合硝普钠治疗对老年急性心力衰竭患者效果及不良反应的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(10): 1219 - 1221.

[18] ARMSTRONG PW, ZHENG Y, TROUGHTON RW, et al. Sequential evaluation of NT - proBNP in Heart Failure: Insights into clinical outcomes and efficacy of vericiguat[J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(9): 677 - 688.

[19] SALEM SS, SALEH NY, SOLIMAN SE, et al. On - admission plasma levels of BNP, MR - proADM, and cTnI in pediatric heart failure: contributions to diagnosis, prognosis, and outcome[J]. Ir J Med Sci, 2022, 191(1): 263 - 270.

[20] 郑 浩. 托伐普坦联合多巴酚丁胺治疗难治性心力衰竭患者的效果分析[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(19): 3279 - 3281.

[21] FU YH, WANG XY, PAN YG, et al. Systematic review and meta - analysis of the efficacy of olprinone and MEFV gene in treating heart failure[J]. Cell Mol Biol (Noisy - le - grand), 2023, 69(3): 82 - 91.

[22] KORZEŃ D, SIERKA O, DĄBEK J. Transcriptional activity of Metalloproteinase 9 (MMP - 9) and Tissue Metalloproteinase 1 (TIMP - 1) genes as a diagnostic and prognostic marker of Heart Failure due to ischemic heart disease[J]. Biomedicines, 2023, 11(10): 2776 - 2786.

[23] MASHAQI S, MANSOUR HM, ALAMEDDIN H, et al. Matrix metalloproteinase - 9 as a messenger in the cross talk between obstructive sleep apnea and comorbid systemic hypertension, cardiac remodeling, and ischemic stroke: a literature review[J]. J Clin Sleep Med, 2021, 17(3): 567 - 591.

[24] KREMASTIOTIS G, HANDA I, JACKSON C, et al. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 23081 - 23091.

[25] GARCIA KO, SILVA TC, NUNES MCP, et al. Tissue inhibitor of Metalloproteinase - 1 is increased in chagasic cardiomyopathy[J]. Am J Trop Med Hyg, 2021, 105(3): 638 - 642.

[26] WU TC, CHANG WH, LU HY, et al. Tolvaptan reduces angiotensin Ⅱ - induced experimental abdominal aortic aneurysm and dissection[J]. Vascul Pharmacol, 2022, 144(1): 106973 - 106983.

（收稿日期：2024 - 03 - 25；修回日期：2025 - 02 - 27）