伊伐布雷定治疗维持性血液透析期间合并慢性心力衰竭的终末期肾病患者的临床观察Δ

谭　刚[1*],李永芳[2],周广朋[3#](1.四川省医学科学院/四川省人民医院心血管内科,成都　610072;2.四川省医学科学院/四川省人民医院内镜室,成都　610072;3.四川省医学科学院/四川省人民医院内分泌科,成都　610072)

中图分类号　R972;R969.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)01-0091-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.15

摘　要　目的　考察伊伐布雷定治疗维持性血液透析(MHD)期间合并慢性心力衰竭(CHF)的终末期肾病患者的有效性和安全性。**方法**　选择2021年5月至2023年9月在我院治疗且符合纳入标准的MHD期间合并CHF的终末期肾病患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,各60例。两组患者均接受MHD,每次4 h,每周3次,并采用低分子量肝素钠抗凝,同时均予以CHF常规治疗方案;观察组患者在上述治疗基础上口服盐酸伊伐布雷定片5 mg,每天2次(2周后若静息心率高于60次/min,则药物剂量增加至7.5 mg,每天2次)。两组患者均连续治疗6个月。比较两组患者的临床疗效,治疗前后生命体征、心功能、心力衰竭相关标志物水平、炎症因子水平,透析相关低血压发生率及药物不良反应总发生率。**结果**　观察组患者的有效率(92.45%)显著高于对照组(76.47%),透析相关低血压发生率(20.75%)显著低于对照组(41.18%)($P<0.05$)。观察组患者治疗后的心率、左室收缩末内径、左室舒张末内径和血清氨基末端脑利钠肽前体、癌抗原125、肿瘤坏死因子α、白细胞介素6、超敏C反应蛋白水平均显著低于或小于对照组($P<0.05$);左室射血分数、心输出量均显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后的舒张压、收缩压以及治疗期间药物不良反应总发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　伊伐布雷定可显著改善MHD期间合并CHF的终末期肾病患者的心功能,抑制心室重塑,下调患者血清氨基末端脑利钠肽前体、癌抗原125水平,降低机体炎症水平以及透析相关低血压发生率,临床效果显著且安全性良好。

关键词　伊伐布雷定;终末期肾病;维持性血液透析;慢性心力衰竭;心功能;炎症

Clinical observation of ivabradine in the treatment of chronic heart failure in end-stage renal disease patients undergoing maintenance hemodialysis

TAN Gang[1], LI Yongfang[2], ZHOU Guangpeng[3] (1. Dept. of Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Endoscopy Room, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 3. Dept. of Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the efficacy and safety of ivabradine in the treatment of end-stage renal disease patients with chronic heart failure (CHF) during maintenance hemodialysis (MHD). **METHODS** End-stage renal disease patients with CHF during MHD who were treated in our hospital from May 2021 to September 2023 and met the inclusion criteria were selected as the study subjects. They were randomly divided into control group and observation group, with 60 cases in each group, using a random number table method. Both groups of patients received MHD three times a week for 4 hours each time and were anticoagulated with low-molecular weight heparin sodium. At the same time, they were treated with CHF conventional therapy; based on the above treatment, observation group was orally administered Ivabradine tablets 5 mg, twice a day (if the resting heart rate was above 60 beats/min after 2 weeks, the drug dose was increased to 7.5 mg, twice a day). Both groups of patients were treated continuously for 6 months. The clinical efficacy of 2 groups was compared as well as vital signs, cardiac function, the levels of heart failure-related biomarkers and inflammatory factors before and after treatment, and the incidences of dialysis-related hypotension and adverse drug reactions. **RESULTS** The effective rate of the observation group (92.45%) was significantly higher than that of the control group (76.47%), and the incidence of dialysis-related hypotension (20.75%) was significantly lower than that of the control group (41.18%) ($P<0.05$). The heart rate, the levels of left ventricular end-systolic diameter, left ventricular end-diastolic diameter, serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, cancer antigen 125, tumor necrosis

Δ**基金项目**　四川省科学技术厅公益性技术应用研究(一般)项目(No.22KJJB0188)

***第一作者**　副主任医师。研究方向:慢性心力衰竭。E-mail:tg7261789@163.com

\#**通信作者**　副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病、心力衰竭。E-mail:292387409@qq.com

factor-α, interleukin-6, and hypersensitive C-reactive protein in observation group after treatment were significantly lower than those of control group ($P<0.05$); the left ventricular ejection fraction and cardiac output were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the diastolic blood pressure, systolic blood pressure, or the total incidence of adverse drug reactions between the two groups after treatment ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Ivabradine can significantly improve cardiac function, inhibit ventricular remodeling, down-regulate serum levels of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cancer antigen 125, decrease body inflammation levels and the incidence of dialysis-related hypotension in end-stage renal disease patients with CHF during MHD, with significant clinical effects and good safety.

KEYWORDS ivabradine; end-stage renal disease; maintenance hemodialysis; chronic heart failure; heart function; inflammation

终末期肾病患者需行终身性肾脏替代治疗，包括维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）、腹膜透析和肾移植等，其中MHD技术成熟、疗效确切，目前应用最为广泛[1]。但是，终末期肾病患者MHD期间易发生心血管不良事件。研究显示，终末期肾病MHD期间合并慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）的患病率高达44%，而该类患者的5年生存率仅为12.5%[2-3]。如何提高终末期肾病患者MHD期间的心功能是改善其预后的关键所在。伊伐布雷定作为一种选择性、特异性窦房结If通道阻滞剂，可有效改善CHF患者的左心室功能，提高患者生活质量，降低心血管死亡和心力衰竭恶化住院的风险[4]。美国心脏病学会、美国心脏协会、美国心力衰竭协会更新的心力衰竭管理指南提升了伊伐布雷定的推荐级别，将其纳入左室射血分数（left ventricular ejection fractions，LVEF）降低的CHF患者的标准化治疗中[5]。本研究通过探索伊伐布雷定治疗终末期肾病患者MHD期间合并CHF的临床效果，以期为该类疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：(1)依据患者症状、体征及实验室检查结果诊断为CHF，其中LVEF≤40%；(2)患有终末期肾病并行MHD治疗，治疗周期在6个月以上；(3)英国急性透析质量倡议（Acute Dialysis Quality Initiative，ADQI）小组关于心力衰竭分级为3R～4NR级者[3R级指患者经透析治疗后，日常活动引发的呼吸困难能够减轻至纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）分级Ⅱ级标准；3NR级指患者经透析治疗后，日常活动引发的呼吸困难不能够减轻至NYHA分级Ⅱ级标准；4R级指患者经透析治疗后，休息状态下出现的呼吸困难得到缓解，可达到NYHA分级Ⅲ级标准；4NR级指患者经透析治疗后，休息状态下出现的呼吸困难无法改善，不能达到NYHA分级Ⅲ级标准][6]。

本研究的排除标准包括：(1)合并房颤、房室传导阻滞或其他恶性心律失常者；(2)血流动力学不稳定者；(3)严重肝功能不全者；(4)甲状腺疾病引起激素水平紊乱者；(5)心包疾病、肺源性心脏病、恶性肿瘤者。

本研究的脱落标准包括：(1)治疗期间死亡者；(2)依从性较差或发生严重药物不良反应致无法继续参与研究者。

1.2 分组

本研究采用前瞻性随机对照设计方案，将2021年5月至2023年9月在我院治疗且符合上述纳入标准的120例MHD期间合并CHF的终末期肾病患者，采用随机数字表法分为对照组和观察组，各60例。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过（审批编号YLL20210475）；所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者均接受MHD，每次4 h，每周3次（采用碳酸氢盐透析液，透析液温度35.5～36.5 ℃，透析血流量200～300 mL/min，透析液流量500 mL/min），并采用低分子量肝素钠注射液（杭州九源基因工程有限公司，国药准字H10980115，规格2 mL∶5 000 IU）抗凝；同时，患者接受CHF常规治疗，包括：地高辛片（华润紫竹药业有限公司，国药准字H11020053，规格0.25 mg）0.25 mg口服，每天1次+单硝酸异山梨酯片（丽珠集团丽珠制药厂，国药准字H10930189，规格10 mg）10 mg口服，每天2次+琥珀酸美托洛尔缓释片（瑞典Astra- Zeneca AB公司，国药准字HJ20140807，规格23.75 mg）23.75 mg口服，每天1次+沙库巴曲缬沙坦钠片（四川科伦药业股份有限公司，国药准字H20234317，规格100 mg），初始剂量为100 mg口服，每天2次，第2～4周逐渐递增，最高剂量不超过200 mg，每天2次。观察组患者MHD、CHF常规治疗与对照组相同，同时加用盐酸伊伐布雷定片（北京百奥药业有限责任公司，国药准字H20213404，规格5 mg），初始剂量为5 mg口服，每天2次，2周后若静息心率（heart rate，HR）高于60次/min，则药物剂量增加至7.5 mg，每天2次。两组患者均连续治疗6个月。

1.4 观察指标

(1)临床疗效：显效为患者ADQI分级改善2～3个级别，呼吸困难等心力衰竭症状明显缓解；有效为患者ADQI分级改善1个级别，呼吸困难等心力衰竭症状稍微缓解；无效为ADQI分级无改善或降低，呼吸困难等心力衰竭症状无改善或加重[7]。有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)生命体征：以飞利浦G40E型心电多参数监护仪测量患者治疗前后的收缩压、舒张压及HR。(3)心功能：以西门子ACUSON X700型彩色多普勒超声诊断仪测量患者治疗前后的LVEF、心输出量（cardiac output，CO）、左室收缩末内径（left

ventricular end-systolic diameter，LVESD）、左室舒张末内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）。（4）心力衰竭相关标志物：治疗前后空腹抽取患者静脉血4 mL，离心15 min后留取血清，采用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）测定血清氨基末端脑利钠肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide，NT-proBNP）、癌抗原125（cancer antigen 125，CA125）水平。相应试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司。（5）炎症因子：治疗前后空腹抽取患者静脉血4 mL，离心15 min后留取血清，采用ELISA测定肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、超敏C反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP）水平。相应试剂盒均购自南京泽维尔生物科技有限公司。（6）透析相关低血压：MHD过程中患者的收缩压明显下降，降幅达到或超过20 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）或直接降至90 mmHg以下，或平均动脉压降幅达到或超过10 mmHg，且患者表现出低血压相关症状，即可诊断为透析相关低血压。透析相关低血压发生率（%）＝发生透析相关低血压的患者例数/总例数×100%。（7）药物不良反应：包括电解质紊乱、心动过缓、心房颤动、过敏性皮疹等。药物不良反应发生率（%）＝发生药物不良反应的患者例数/总例数×100%。

1.5 统计学方法

所有数据采用SPSS 22.0软件行统计学分析。计量资料采用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验，不符合正态分布的数据以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；符合正态分布的数据以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验。计数资料以例数或百分比（%）表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者的性别、年龄、透析龄、体重指数（body mass index，BMI）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）水平、白蛋白（albumin，ALB）水平、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）含量、血肌酐（serum creatinine，Scr）含量、尿素清除率（urea reduction ratio，URR）、ADQI分级、终末期肾病的原发病、急性生理学与慢性健康状况评价Ⅱ（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation，APACHE Ⅱ）评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，详见表1。观察组有2例患者因无法配合治疗退出研究，2例患者在治疗过程中死亡，3例患者失访，最终有53例患者纳入本研究；对照组有1例患者因无法配合治疗退出研究，3例患者在治疗过程中死亡，5例患者失访，最终有51例患者纳入本研究。

2.2 临床疗效

观察组患者的有效率为92.45%，显著高于对照组的76.47%（$P<0.05$）。结果见表2。

表1 两组患者一般资料比较（$n=60$）

组别	性别/例		年龄	透析龄	BMI($\bar{x}\pm s$)/	Hb($\bar{x}\pm s$)/	ALB($\bar{x}\pm s$)/	BUN($\bar{x}\pm s$)/
	男	女	($\bar{x}\pm s$)/岁	($\bar{x}\pm s$)/月	(kg/m²)	(g/L)	(g/L)	(mmol/L)
对照组	35	25	50.86±11.08	26.55±10.89	23.16±2.08	102.58±12.62	35.25±9.85	31.28±7.17
观察组	38	22	53.33±12.51	28.27±13.28	22.47±2.23	104.89±11.08	36.42±11.72	30.63±8.12

组别	Scr($\bar{x}\pm s$)/	URR	ADQI分级/例				终末期肾病的原发病/例				APACHE Ⅱ评分($\bar{x}\pm s$)/分
	(μmol/L)	($\bar{x}\pm s$)/%	3R	3NR	4R	4NR	慢性肾炎	糖尿病肾病	高血压肾病	其他	
对照组	953.55±217.36	70.67±5.03	12	13	20	15	24	16	10	10	17.23±4.75
观察组	918.51±229.64	71.16±4.95	14	15	18	13	22	15	13	10	16.88±5.12

表2 两组患者临床疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%	χ^2	P
对照组	51	17	22	12	76.47	5.100	0.030
观察组	53	22	27	4	92.45		

2.3 生命体征

治疗前，两组患者的收缩压、舒张压、HR比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者的收缩压、舒张压、HR均较治疗前显著下降（$P<0.05$），且观察组患者的HR显著低于对照组（$P<0.05$）；但两组患者的收缩压、舒张压比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表3 两组患者治疗前后生命体征比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	收缩压/mmgHg		舒张压/mmgHg		HR/(次/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	161.75±11.87	152.82±10.78[a]	91.25±10.29	82.62±11.05[a]	103.55±15.07	91.74±14.02[a]
观察组	53	158.44±12.63	149.62±12.02[a]	89.77±9.86	80.64±10.15[a]	105.38±13.94	75.62±10.85[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$。

2.4 心功能

治疗前，两组患者的LVEF、CO、LVESD、LVEDD比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者的LVEF、CO均较治疗前显著提高，LVESD、LVEDD均较治疗前显著减小（$P<0.05$）；且观察组患者的LVEF、CO均显著高于对照组，LVESD、LVEDD均显著小于对照组（$P<0.05$）。结果见表4。

表4 两组患者治疗前后心功能比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	LVEF/%		LVESD/mm		LVEDD/mm		CO/(L/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	33.55±4.02	44.57±6.07[a]	41.27±2.18	39.42±1.99[a]	49.02±2.37	47.33±2.55[a]	2.57±0.54	3.22±0.67[a]
观察组	53	34.12±5.17	49.86±5.77[ab]	40.88±2.35	37.65±2.26[ab]	48.79±2.42	45.56±2.33[ab]	2.62±0.76	3.65±0.72[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$。

2.5 心力衰竭相关标志物

治疗前，两组患者的血清NT-proBNP、CA125水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者的血清NT-proBNP、CA125水平均较治疗前显著下降（$P<0.05$）；且观察组患者的血清NT-proBNP、CA125水平显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表5。

2.6 炎症因子

治疗前，两组患者的血清TNF-α、IL-6、hs-CRP水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者的血清TNF-α、IL-6、hs-CRP水平均较治疗前显著下降（$P<0.05$）；且观察组患者的血清TNF-α、IL-6、hs-CRP水平显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表6。

表5　两组患者治疗前后心力衰竭相关标志物水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	NT-proBNP/(ng/L)		CA125/(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	9 908.83±2 155.64	5 258.29±1 734.93[a]	37.75±11.25	25.62±8.74[a]
观察组	53	9 236.85±1 987.93	3 336.73±1 489.55[ab]	36.82±10.63	16.85±6.78[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$。

表6　两组患者治疗前后炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	TNF-α/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		hs-CRP/(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	35.79±5.74	24.55±4.86[a]	236.96±40.97	165.95±27.72[a]	44.76±7.74	31.55±6.28[a]
观察组	53	34.48±6.08	18.76±5.09[ab]	240.54±45.48	88.26±30.98[ab]	45.29±8.09	19.78±5.57[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$。

2.7　透析相关低血压

观察组患者的透析相关低血压发生率为20.75%（11/53），显著低于对照组的41.18%（21/51），差异有统计学意义（$\chi^2=5.088$，$P=0.033$）。

2.8　药物不良反应

治疗过程中未出现因严重药物不良反应而中断治疗者。对照组和观察组患者药物不良反应总发生率分别为7.84%、11.32%，差异无统计学意义（$\chi^2=0.362$，$P=0.742$）。结果见表7。

表7　两组患者治疗期间药物不良反应发生情况比较

组别	例数	电解质紊乱/例	心动过缓/例	心房颤动/例	光幻视/例	过敏性皮疹/例	总发生率/%	χ^2	P
对照组	51	2	1	1	0	0	7.84	0.362	0.742
观察组	53	1	2	1	1	1	11.32		

3　讨论

伊伐布雷定的主要药理作用是阻断超极化激活环核苷酸门控阳离子通道，延迟动作电位去极化的上升时间，最终发挥降低HR、减少心肌耗氧的作用，其对心室复极、心室内传导及心肌收缩力并无影响[8]。研究发现，当NYHA分级为Ⅱ、Ⅲ级的CHF患者静息HR大于70次/min时，β受体阻滞剂联合伊伐布雷定可显著降低患者的再住院率[9]。MHD患者具有的容量超负荷、钙磷代谢异常、高尿酸血症、贫血、营养不良、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活及动静脉内瘘等因素可促进利钠肽水平提高、心室重构与心肌肥厚[10]，而CHF患者CO的下降可进一步减少肾脏血流灌注，形成恶性循环。MHD期间合并CHF的终末期肾病患者的治疗关键点在于保护残余肾功能，降低不良心血管事件发生率[3]。伊伐布雷定主要经肝脏和小肠中的细胞色素P450 3A4酶代谢，尿排泄率低于20%[11]，对于肾功能正常或肾功能障碍者，其临床效果和安全性相似，MHD患者使用伊伐布雷定的剂量亦和肾功能正常者一致。血液透析对伊伐布雷定的清除作用受透析模式及透析膜材质、孔径大小、膜面积等多种因素影响，伊伐布雷定经患者口服1 h后的血药浓度即可达到峰值，有效半衰期为11 h左右，同时其分子量较大，传统低通量透析膜间歇性血液透析对其影响较小[8,11]。因此，MHD期间合并CHF的终末期肾病患者使用伊伐布雷定的方法与单纯CHF患者的使用方法相同，无需进行剂量调整。

静息HR与CHF预后呈显著负相关，因此控制HR是治疗MHD期间合并CHF的终末期肾病的重要目标[12]。本研究结果显示，对照组患者治疗后的HR仍保持较高水平，观察组患者治疗后的HR显著低于对照组，而两组患者治疗后的收缩压及舒张压差异无统计学意义，这进一步说明伊伐布雷定联合β受体阻滞剂降低患者HR的效果显著；同时，有别于β受体阻滞剂，伊伐布雷定对患者血压影响不大。伊伐布雷定通过有效降低HR可进一步降低心肌耗氧量，研究显示，该药可显著减轻行冠状动脉旁路移植术患者的心肌缺血缺氧性损伤，调节心肌细胞葡萄糖及脂肪酸代谢，改善心肌细胞酸中毒情况，增强心肌细胞功能，抑制左心房、左心室间质纤维化，同时并不会对心肌收缩力产生影响[13]。HR的降低还可促进心室舒张充盈时间延长，促使每搏输出量显著提高。本研究结果显示，观察组患者治疗后的LVEF、CO均显著高于对照组，LVESD、LVEDD均显著小于对照组，说明伊伐布雷定联合常规抗心力衰竭治疗方案可显著改善MHD期间合并CHF的终末期肾病患者的心功能，并抑制其左心室重构。

NT-proBNP是左心室收缩障碍标志物，亦是CHF病情进展及预后的标志物，高水平NT-proBNP预示预后不良[14]。血清NT-proBNP水平的影响因素较多，如年龄、心力衰竭分级等。本研究中，经伊伐布雷定治疗后，患者血清NT-proBNP水平显著下降，这可能与患者心功能改善、HR降低等因素密切相关。CA125是一种类似黏蛋白的糖蛋白复合物，不仅可作为卵巢癌的标志物，亦与CHF的病情密切相关。研究显示，CHF患者与非CHF患者血清CA125水平差异显著，且CA125水平与NYHA分级、肺毛细血管楔压、胸腔积液量均呈正相关，其可作为重度CHF患者死亡的独立预测因素[15]。本研究结果显示，观察组患者治疗后的NT-proBNP、CA125水平均显著低于对照组，与Ordu等[14]研究结果相似。

MHD患者长期处于微炎症状态，可导致冠心病、营养不良、促红细胞生成素抵抗等多种并发症。研究显示，容量负荷过多、感染、CHF、过度的铁负荷等因素均可显著增强TNF-α、IL-6、hs-CRP等炎症因子介导的炎症反应，加重心肌细胞的炎症性损伤[7]。文贤等[16]研究发现，伊伐布雷定可显著降低急性心肌梗死合并心力衰竭患者的TNF-α、髓过氧化物酶及hs-CRP水平，减轻炎症反应，改善患者心功能。本研究结果显示，观察组患者治疗后的血清TNF-α、IL-6、hs-CRP水平均显著低于对照组，这说明伊伐布雷定可降低MHD期间合并CHF的终末期肾病患者的炎症水平，进而延缓患者病情进展。

透析相关低血压是MHD常见并发症，频繁低血压会影响透析效果，提高患者远期死亡率、住院频率，延长患者住院时间[17]。透析相关低血压涉及机制较为复杂，与有效血容量下降、HR升高、心脏及血管收缩能力障碍、左室流出道梗阻、心室舒张功能障碍等因素相关[9]。

目前临床上尚无特效预防透析相关低血压的药物。本研究结果显示，观察组患者治疗期间透析相关低血压的发生率显著低于对照组，这可能与伊伐布雷定能降低HR、增加CO等因素相关。本研究所有患者在治疗过程中均未出现严重不良反应，两组患者总不良反应发生率差异无统计学意义，而观察组患者的临床有效率显著高于对照组，这说明针对MHD期间合并CHF的终末期肾病患者，采用常规治疗联用伊伐布雷定在取得一定临床效益的同时，安全性也良好。

综上所述，伊伐布雷定可显著改善MHD期间合并CHF的终末期肾病患者的心功能，抑制心室重塑，下调患者血清NT-proBNP、CA125水平，降低机体炎症水平以及透析相关低血压发生率，临床效果显著且安全性良好。然而本研究样本量较小、治疗周期较短，伊伐布雷定对MHD期间合并CHF的终末期肾病患者生活质量及死亡率的影响、伊伐布雷定的远期效应和安全性均有待进一步探索。

参考文献

[1] AGARWAL A K, ROY-CHAUDHURY P, MOUNTS P, et al. Taurolidine/heparin lock solution and catheter-related bloodstream infection in hemodialysis: a randomized, double-blind, active-control, phase 3 study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(11): 1446-1455.

[2] HOUSE A A, WANNER C, SARNAK M J, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. Kidney Int, 2019, 95(6): 1304-1317.

[3] KAWASAKI S, SAKAI Y, HARASAWA S, et al. The efficacy and safety of ivabradine hydrochloride in hemodialysis patients with chronic heart failure[J]. Ther Apher Dial, 2024, 28(3): 354-363.

[4] 李东义，李鹍，余东林. 伊伐布雷定片联合托伐普坦片治疗急性心肌梗死合并心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(7)：928-931.
LI D Y, LI K, YU D L. Clinical trial of ivabradine tablets and tolvaptan tablets in the treatment of patients with acute myocardial infarction with heart failure[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(7): 928-931.

[5] 王华，杨杰孚. LCZ696和伊伐布雷定推荐级别提升：2016年ACC/AHA/HFSA心衰新型药物治疗指南更新解读[J]. 中国循环杂志，2016，31(增刊2)：15-17.
WANG H, YANG J F. LCZ696 and ivabradine recommendation level upgrade: interpretation of the 2016 ACC/AHA/HFSA new drug treatment guidelines for heart failure[J]. Chin Circ J, 2016, 31(Suppl.2): 15-17.

[6] CHAWLA L S, HERZOG C A, COSTANZO M R, et al. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Ⅺ Workgroup[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(13): 1246-1252.

[7] 孙长丽，董洋，王丽姣，等. 沙库巴曲缬沙坦治疗维持性血液透析合并心力衰竭的临床疗效[J]. 中华肾脏病杂志，2022，38(1)：15-22.
SUN C L, DONG Y, WANG L J, et al. Clinical efficacy of angiotensin-receptor neprilysin inhibitors in the treatment of maintenance hemodialysis with heart failure[J]. Chin J Nephrol, 2022, 38(1): 15-22.

[8] TAUB P R, ZADOURIAN A, LO H C, et al. Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(7): 861-871.

[9] FONTENLA A, TAMARGO J, SALGADO R, et al. Ivabradine for controlling heart rate in permanent atrial fibrillation: a translational clinical trial[J]. Heart Rhythm, 2023, 20(6): 822-830.

[10] DRECHSLER C, MEINITZER A, PILZ S, et al. Homoarginine, heart failure, and sudden cardiac death in haemodialysis patients[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(8): 852-859.

[11] YE F M, WANG X F, WU S L, et al. Sustained-release ivabradine hemisulfate in patients with systolic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(6): 584-594.

[12] 黄宇玲，荣萍萍，李挺，等. 心力衰竭患者出院静息心率对全因死亡的影响[J]. 中国循环杂志，2023，38(4)：434-440.
HUANG Y L, RONG P P, LI T, et al. Association between discharge resting heart rate and all-cause mortality in patients with heart failure[J]. Chin Circ J, 2023, 38(4): 434-440.

[13] VIRMANI S, MALLIK I, MOHIRE V B, et al. Effect of preoperative ivabradine on hemodynamics during elective off-pump CABG[J]. Ann Card Anaesth, 2024, 27(2): 183-184.

[14] ORDU S, YILDIZ B S, ALIHANOGLU Y I, et al. Effects of ivabradine therapy on heart failure biomarkers[J]. Cardiol J, 2015, 22(5): 501-509.

[15] 张勇，唐海沁，李瑾. 老年慢性心力衰竭患者血浆B型利钠肽与糖类抗原125水平的变化[J]. 中华老年医学杂志，2013，32(5)：473-475.
ZHANG Y, TANG H Q, LI J. Changes in plasma B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 levels in elderly chronic heart failure[J]. Chin J Geriatr, 2013, 32(5): 473-475.

[16] 文贤，曾显峰，苏蕊雅. 伊伐布雷定片联合左西孟旦在急性心肌梗死合并心力衰竭患者中的应用[J]. 实用医学杂志，2024，40(2)：242-247.
WEN X, ZENG X F, SU R Y. Efficacy of ivabradine combined with levosimendan in patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure[J]. J Pract Med, 2024, 40(2): 242-247.

[17] SOHN P, NARASAKI Y, RHEE C M. Intradialytic hypotension: is timing everything? [J]. Kidney Int, 2021, 99(6): 1269-1272.

（收稿日期：2024-08-21　修回日期：2024-12-19）
（编辑：胡晓霖）