

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.006

❖ 临床研究 ❖

达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性射血分数降低型心力衰竭的疗效及其对患者血清心肌酶谱的影响

韩钰, 汤华萍, 李刚

(马鞍山市人民医院老年医学科, 安徽 马鞍山市 243000)

【摘要】目的: 探讨达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性射血分数降低型心力衰竭 (HFrEF) 的疗效及其对患者血清心肌酶谱的影响。**方法:** 选取 148 例急性 HFrEF 患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组与试验组, 每组各 74 例。对照组患者予以沙库巴曲缬沙坦治疗; 试验组予以达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗, 疗程均为 7 d。比较两组患者疗效、心功能指标 [左室射血分数 (LVEF)、左心室收缩末期容积 (LVESV)]、血清 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、血清心肌酶 [进行肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)] 水平和炎症因子 [超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)] 水平及不良反应发生情况。**结果:** 试验组患者治疗总有效率高于对照组的 (91.89% vs. 75.68%, $P < 0.05$)。治疗后, 试验组患者 LVEF 高于对照组 ($P < 0.05$), LVESV 和 NT-proBNP、cTnI、CK-MB、hs-CRP、IL-6 及 TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗能有效改善急性 HFrEF 患者心功能, 降低心肌酶谱水平和炎症因子水平, 疗效明显且安全。

【关键词】 急性心力衰竭; 射血分数降低; 沙库巴曲缬沙坦; 达格列净; 心肌酶谱; 炎症

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Efficacy of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction and its effect on serum myocardial enzymes

HAN Yu, TANG Hua-ping, LI Gang

(Department of Geriatric Medicine, Maanshan People's Hospital, Maanshan 243000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and its effect on serum myocardial enzymes. **Methods:** A total of 148 patients with HFrEF were selected as the research subjects and divided into the control group and the experimental group according to the different treatment methods, 74 cases in each group. The control group was treated with sacubitril valsartan, and the experimental group was treated with dapagliflozin combined with sacubitril valsartan. Both groups were treated continuously for 7 days. The curative effect, cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic volume (LVESV)], serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), serum myocardial enzyme levels [troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB)] and inflammatory factors [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)], and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of treatment in the experimental group was 91.89%, which was higher than 75.68% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in the experimental group was higher comparing with the control group ($P < 0.05$), and LVESV, NT-proBNP, cTnI, CK-MB, hs-CRP, IL-6 and TNF- α levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** For patients with acute HFrEF, dapagliflozin combined with sacubitril valsartan can effectively improve the cardiac function, reduce the levels of myocardial enzymes and inflammatory factors, with significant efficacy and good safety.

【Key words】 Acute heart failure; Ejection fraction decreased; Sacubitril valsartan; Dapagliflozin; Myocardial zymogram; Inflammation

心力衰竭是各种心脏病发展至终末阶段的复杂临床综合征,以心肌收缩力减弱、心排出量降低等为临床表现^[1]。急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的高患病率、高死亡率给我国社会及医疗造成沉重的负担^[2],尤其是射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)是临床治疗的难点。目前,沙库巴曲缬沙坦已成为急性 HFrEF 的一线治疗用药,被证实能够改善患者心功能,但治疗效果仍不能达预期^[3-4]。近年发现钠葡萄糖共转运体 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)在抗心衰方面也表现出独特优势^[5]。达格列净是一种 SGLT2i 代表药物,不仅能够调节血糖,还对主要心血管不良事件的发生有预防作用^[6]为此,本研究旨在探讨达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性 HFrEF 的疗效及对患者血清心肌酶谱的影响。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男/女	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	Ⅲ/Ⅳ级心功能	左室射血分数	合并疾病	
						高血压	糖尿病
试验组(n=74)	41(55.41)/33(44.59)	62.76±9.24	23.12±2.83	44(59.46)/30(40.54)	35.29±2.81	28(37.84)	17(22.97)
对照组(n=74)	43(58.11)/31(41.89)	61.85±8.76	23.45±2.62	48(64.86)/26(35.14)	35.62±3.14	26(35.14)	19(25.68)
t/χ ² 值	0.110	0.615	0.736	0.460	0.674	0.117	0.147
P 值	0.740	0.540	0.463	0.498	0.502	0.733	0.702

1.2 方法

患者均予以常规治疗,包括吸氧、利尿、重组人脑利钠肽等,并卧床休息,予以心电监护。对照组患者在常规治疗基础上予以沙库巴曲缬沙坦片(北京诺华制药有限公司)服用,初始剂量 25~50 mg/次,2 次/d,根据耐受情况逐步提高剂量,≤200 mg/次。试验组患者在对照组基础上加服达格列净(阿斯利康制药有限公司),初始剂量设定为 5 mg/次,1 次/d,之后根据情况将剂量增大至 10 mg/次,1 次/d。两组均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:参照文献^[7]的标准评估。显效为心功能分级提高≥2 级,或 NT-proBNP 水平下调>50%;有效为心功能分级提高≥1 级,或 NT-proBNP 下调>30%;无效为未达到有效及以上标准。总有效率=(显效率+有效率)。(2)心功能指标:治疗前后采用 IE33 型彩色多普勒超声仪(美国 Philips 公司)检测左室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期容积(LVESV);并测定血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。(3)血清心肌酶水平:采集患者外周静脉血 2 mL,4℃ 下 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,化学发光法检测进行肌钙蛋白 I(tcTnI)、肌酸激酶

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月马鞍山市人民医院收治的 148 例急性 HFrEF 患者为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组和试验组,每组各 74 例。本研究获本院伦理审批,患者及家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》关于 AHF 的诊断标准^[7];(2)属于 HFrEF,有呼吸困难、疲乏等临床表现,并伴随左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%;(3)年龄≥50 岁。排除标准:(1)合并其他重要脏器(肝、肾等)功能障碍者;(2)伴随严重血液系统疾病者;(3)合并恶性心律失常或心源性休克者;(4)孕妇或哺乳期女性;(5)严重精神异常者;(6)合并严重感染性疾病者;(7)试验用药过敏者。

同工酶(CK-MB)。(4)炎症因子水平:采用酶联免疫吸附法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平。(5)不良反应发生情况:包括恶心、呕吐、低血压等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较行独立样本 χ² 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

试验组患者总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组(n=74)	49(66.22)	19(25.68)	6(8.11)	68(91.89)
对照组(n=74)	38(51.35)	18(24.32)	18(24.32)	56(75.68)
χ ² 值				7.161
P 值				0.007

2.2 两组患者心功能指标比较

治疗前,两组患者 LVEF、LVESV 和 NT-proBNP 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,

两组患者 LVEF 均增高 ($P < 0.05$),且试验组高于对照组;LVESV 和 NT-proBNP 水平均降低 ($P < 0.05$),试验组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF (%)		LVESV (mL)		NT-proBNP (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组 ($n = 74$)	35.29 ± 2.81	45.76 ± 4.81 *	184.26 ± 8.26	165.17 ± 7.26 *	6 542.46 ± 2 145.57	2 435.87 ± 684.51 *
对照组 ($n = 74$)	35.62 ± 3.14	43.26 ± 5.02 *	185.41 ± 8.42	172.87 ± 7.46 *	6 421.74 ± 2 045.39	3 214.67 ± 942.36 *
t 值	0.674	3.093	0.839	6.363	0.350	5.752
P 值	0.502	0.002	0.403	<0.001	0.727	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.3 两组患者血清心肌酶水平比较

治疗前,两组患者血清 cTnI、CK-MB 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 cTnI、CK-MB 水平均降低 ($P < 0.05$),且试验组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清心肌酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	cTnI (ng/mL)		CK-MB (U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组 ($n = 74$)	2.41 ± 0.39	1.31 ± 0.24 *	11.24 ± 3.47	7.46 ± 2.12 *
对照组 ($n = 74$)	2.35 ± 0.36	1.69 ± 0.27 *	10.89 ± 3.65	8.59 ± 1.79 *
t 值	0.972	9.049	0.598	3.503
P 值	0.332	<0.001	0.551	0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者上述指标水平均降低 ($P < 0.05$),且试验组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP (mg/L)		IL-6 (ng/L)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组 ($n = 74$)	7.36 ± 1.89	5.64 ± 1.52 *	6.42 ± 1.84	4.68 ± 1.13 *	22.86 ± 5.16	13.48 ± 3.14 *
对照组 ($n = 74$)	7.27 ± 1.74	6.31 ± 1.18 *	6.36 ± 1.75	5.26 ± 1.34 *	23.74 ± 4.95	16.45 ± 3.47 *
t 值	0.301	2.995	0.203	2.846	1.059	5.459
P 值	0.764	0.003	0.839	0.005	0.292	<0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应情况比较 [n (%)]

组别	恶心呕吐	低血糖	低血压	口干	合计
试验组 ($n = 74$)	4(5.41)	1(1.35)	3(4.05)	1(1.35)	9(12.16)
对照组 ($n = 74$)	2(2.70)	0(0.00)	2(2.70)	0(0.00)	4(5.41)
χ^2 值					2.108
P 值					0.147

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦能够通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和抑制脑啡肽酶而改善心肌重构,缓解心衰症状^[8]。研究^[9]证实,沙库巴曲缬沙坦相比血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 能够改

善急性 HFrEF 患者心功能,但部分患者疗效仍达不到预期。因此,急性 HFrEF 的治疗仍有待优化。

本研究结果显示,治疗后,试验组患者 LVEF、LVESV 和 NT-proBNP 改善优于对照组 ($P < 0.05$),且有较高的有效率 ($P < 0.05$),表明达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性 HFrEF 疗效明显,能改善患者心功能。达格列净是一种 SGLT2 抑制剂代表药物,近年研究^[10]发现,其除了具有降糖作用外,还在心血管疾病的防治上有确切作用。达格列净对心力衰竭的益处可能与体积、血液动力学效应等一些非血糖机制有关,可能通过减小近端肾小管负荷及减轻中枢交感神经兴奋性而发挥心脏保护作用^[11]。研究^[12-13]表明,达格列净能够通过促尿钠排泄、调节动脉僵硬度,使心脏前后负荷降低,进而发挥心血管保护作用。此外,达格列净的渗透性利尿作用,能够降低血压和血容量,也可使心脏前后负荷降低,进

而减轻心肌重塑;还可抑制心脏代谢,并增加血液浓缩相关的氧气输送,从而产生心脏保护作用。因此,达格列净具有心脏保护作用,可作为急性 HFrEF 治疗的新型药物。

心肌酶谱水平能够反映心衰患者心肌损伤状况,心衰患者血清 cTnI、CK-MB 等心肌酶水平明显上升,且心衰程度越严重,患者血清心肌酶谱水平越高^[14]。本研究中,治疗后,试验组患者 cTnI、CK-MB 相比对照组更低 ($P < 0.05$),表明达格列净联合沙库巴曲缬沙坦能够改善患者心肌损伤。此外,研究^[15]证实,达格列净可能通过减轻炎症反应,而发挥心肌损伤保护作用。

本研究还显示,达格列净联合沙库巴曲缬沙坦能够更有效地抑制患者炎症反应,降低血清 hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平。心肌损伤可诱发机体炎症反应,炎症的长期存在会诱导心肌重塑,使得心功能加重,促进心衰的发生发展^[16]。hs-CRP、TNF- α 是常见的炎症因子,在心肌细胞坏死的病理过程中有着重要作用,其血清水平与心衰患者心功能密切相关^[17]。IL-6 是一种促炎因子,其表达可随着心衰患者病情的加重而上调,可对心衰病情和疗效进行评价^[18]。既往研究^[19]显示,沙库巴曲缬沙坦具有改善心脏炎症反应,同时达格列净也具有调节炎症反应的作用^[20]。由此推测达格列净联合沙库巴曲缬沙坦可能通过减轻炎症反应而对心肌损伤和心功能发挥保护作用,提高疗效。此外,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明联合用药安全。

综上,达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性 HFrEF 疗效有着较好疗效,能够改善患者心功能,减轻心肌损伤,降低炎症反应水平。

参考文献

[1] Beyar R. Acute heart failure, no reflow, cardiogenic shock, and beyond[J]. *Acute Cardiac Care*, 2009, 11(2): 59-60.
[2] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2019, 21(11): 1329-1337.
[3] Carluccio E, Dini FL, Bitto R, et al. Benefit from sacubitril/valsartan is associated with hemodynamic improvement in heart failure with reduced ejection fraction: an echocardiographic study [J]. *International Journal of Cardiology*, 2022, 350: 62-68.
[4] Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Impact of sacubitril/valsartan versus ramipril on total heart failure events in the PARADISE-MI trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(1): 87-89.
[5] 李毅,曹杨. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂:心力衰竭治疗领

域的“跨界明星”[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 1-3.
[6] Berg DD, Docherty KF, Sattar N, et al. Serial assessment of high-sensitivity cardiac troponin and the effect of dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the DAPA-HF trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(3): 158-169.
[7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
[8] 高源,李嫣红,郑刚. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(17): 2947-2951.
[9] 陈巧,孙洁,李竹青,等. 沙库巴曲缬沙坦对比肾素血管紧张素系统抑制剂治疗急性失代偿心力衰竭的 Meta 分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(10): 1026-1031.
[10] Shao SC, Chang KC, Lin SJ, et al. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2021, 20(1): 213.
[11] Abdelhamid M, Kandil H, Hassain M, et al. Egyptian expert opinion for the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *ESC Heart Failure*, 2022, 9(2): 800-811.
[12] Lamacchia O, Sorrentino MR. Diabetes mellitus, arterial stiffness and cardiovascular disease: clinical implications and the influence of SGLT2i [J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2021, 19(2): 233-240.
[13] Sarafidis P, Papadopoulos CE, Kamperidis V, et al. Cardiovascular protection with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease: a milestone achieved [J]. *Hypertension*, 2021, 77(5): 1442-1455.
[14] 余梅玫,李从圣,孟令毅,等. 心力衰竭伴肺部感染患者降钙素原、肿瘤坏死因子- α 及同型半胱氨酸的变化及其与心功能、心肌酶谱相关性研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(8): 668-671.
[15] 付勇,俸艳英. 达格列净对阿霉素所致心肌损伤保护机制的初步研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(8): 1224-1229.
[16] 洪莉丽,张盛,汪倩,等. 基于 RAAS/NF- κ B/炎症因子级联反应探究真武汤对慢性心力衰竭大鼠治疗作用 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1279-1286.
[17] 蔡婕,韦伟,张郁青. 老年慢性心力衰竭病人血清和肽素水平与炎症因子和心室重构的相关性 [J]. *实用老年医学*, 2021, 35(7): 701-704.
[18] 路铁晴,段雯婷. 血清 IL-1、IL-6、CA125、BNP 及 hsCRP 水平用于评估慢性心力衰竭的临床价值 [J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(1): 115-119.
[19] 庞志华,赵伟,田留洋,等. 沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死后心力衰竭大鼠的心脏保护机制探讨 [J]. *天津医药*, 2022, 50(11): 1171-1176.
[20] 巩亮,王晓春,焦阳,等. 达格列净对高血压小鼠小动脉重构的影响及机制 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(8): 1429-1433.

(收稿日期:2023-03-05)

修回日期:2023-04-12)