

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.025

❖ 临床研究 ❖

# 恩格列净联合 rhBNP 治疗射血分数降低型心力衰竭的疗效

孙润前, 赵学松, 施吉

(淮安市肿瘤医院急诊科, 江苏 淮安 223200)

**【摘要】目的:** 探究恩格列净联合重组人脑利钠肽 (rhBNP) 治疗射血分数降低型心力衰竭 (HFrEF) 的疗效及对患者血清 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (sST2) 和炎症因子的影响。**方法:** 选取 108 例 HFrEF 患者为研究对象, 根据治疗方式不同将患者分为对照组 ( $n = 54$ ) 和观察组 ( $n = 54$ )。对照组予以 rhBNP 治疗; 观察组予以 rhBNP 联合恩格列净治疗。比较两组临床疗效及治疗前后心功能 [左室射血分数 (LVEF)、6 min 步行试验 (6MWT)、美国堪萨斯城心脏病患者生存质量表 (KCCQ)]、心室重构 [左室收缩末期内径 (LVESD)、左室舒张末期内径 (LVEDD)]、血清 NT-proBNP、sST2 及炎症因子 [肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6] 水平。**结果:** 观察组临床总有效率高于对照组 (90.74% vs. 74.07%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组 LVEF、6MWT、KCCQ 均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); LVESD、LVEDD、NT-proBNP、sST2、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组不良反应发生率无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 恩格列净联合 rhBNP 治疗 HFrEF 的疗效和安全性均较好, 可有效提高患者心功能, 改善心室重构, 降低血清 NT-proBNP、sST 和炎症因子水平。

**【关键词】** 恩格列净; 重组人脑利钠肽; 射血分数降低型心力衰竭; 炎症因子; N-末端脑钠肽前体; 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标志码】** A

## Efficacy of empagliflozin combined with rhBNP in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction

SUN Run-qian, ZHAO Xue-song, SHI Ji

(Department of Emergency, Huai'an Cancer Hospital, Huai'an 223200, Jiangsu, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy of empagliflozin combined with recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and its effect on serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble growth stimulating gene 2 protein (sST2) and inflammatory factors. **Methods:** 108 patients with HFrEF were selected as the research subjects. According to different treatment methods, they were divided into control group ( $n = 54$ ) and observation group ( $n = 54$ ). The former was treated with rhBNP, and the latter was treated with rhBNP combined with empagliflozin. The clinical efficacy and cardiac function [left ventricular ejection fraction (LVEF), 6 min walking test (6 MWT), Kansas City Cardiomyopathy Quality of Life Questionnaire (KCCQ)], ventricular remodeling [left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD)], serum NT-proBNP, sST2 and inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6] levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (90.74% vs. 74.07%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the LVEF, 6 MWT and KCCQ of the observation group were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The LVESD, LVEDD, NT-proBNP, sST2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 of the observation group were lower than those of 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:** The efficacy and safety of empagliflozin combined with rhBNP in the treatment of HFrEF are good, which can effectively improve the cardiac function, improve ventricular remodeling, and reduce the levels of serum NT-proBNP, sST and inflammatory factors.

**【Key words】** Empagliflozin; Recombinant human brain natriuretic peptide; Heart failure with reduced ejection fraction; Inflammatory factors; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Soluble growth stimulating expressed gene 2 protein

心力衰竭(heart failure, HF)是因各种心血管疾病引起的心功能降低,具有较高的发病率、致残率、再入院率、死亡率,给我国带来了较高的医疗负担<sup>[1]</sup>。射血分数降低型心力衰竭(HF with reduced ejection fraction, HFrEF)是指左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40% 的 HF 患者,占 HF 总数的 50% 左右<sup>[2]</sup>。随心脏再同步化治疗、“金三角”药物等 HFrEF 治疗手段的发展及应用,虽为患者带来一定益处,但总体疗效仍不理想, HFrEF 治疗新药物/技术的研发需求迫切。重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)经重组 DNA 技术制备,其氨基酸序列与内源性 BNP 相同,具有调节水盐平衡、血容量、血压及拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统等多种作用,可迅速且显著缓解患者相关症状,予以后续治疗有力的支持和保障<sup>[3]</sup>。近年研究发现,钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)除降血糖作用外,亦具有一定的心脏保护作用,可改善 HF 患者预后,降低不良结局发生风险<sup>[4]</sup>。既往研究<sup>[5-7]</sup>多选用 SGLT2i 达格列净,且其用于 HFrEF 治疗的有效性已得证实。恩格列净亦属于 SGLT2i,且较前者具有耐受性高、副作用小及药物经济学优势<sup>[8-9]</sup>。目前关于恩格列净联合 rhBNP 治疗心力衰竭的疗效研究尚少见。基于此,本研究旨在探究恩格列净联合 rhBNP 治疗 HFrEF 的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 5 月淮安市肿瘤医院收治的 108 例 HFrEF 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 HFrEF 诊断标准<sup>[10]</sup>;(2)年龄 18 ~ 80 岁;(3)获取知情同意书;(4)纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能评估为 II ~ IV 级<sup>[11]</sup>。排除标准:(1)伴糖尿病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、肝肾疾病、急慢性感染、低血压、肺部疾病、恶性心律失常;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)合并结缔组织疾病或未得控制的甲状腺疾病;(4)合并精神疾病或智力障碍;(5)对本研究药物存在禁忌。将患者按照治疗方式不同分为对照组( $n = 54$ )和观察组( $n = 54$ )。两组年龄、病因等一般资料无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究通过医院伦理审批。

### 1.2 治疗方法

两组均行常规利尿、强心治疗。对照组予以 rh-BNP(0.5 mg, 成都诺迪康), 1.0 mg, 1 次/d, 静脉滴

注,连用 3 d。观察组予以恩格列净(10 mg, 四川科伦), 10 mg, 1 次/d, 口服,连用 3 个月; rhBNP 用量同对照组。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	NYHA 分级 (II/III/IV, 例)	病因(冠心病/高血压 /扩心病/风心病, 例)
观察组( $n = 54$ )	34/20	63.78 ± 10.52	24.58 ± 3.15	20/24/10	23/14/11/6
对照组( $n = 54$ )	36/18	63.53 ± 11.04	24.66 ± 3.28	18/27/9	21/17/12/4
$t/\chi^2$ 值	0.162	0.120	0.129	0.334	0.825
$P$ 值	0.687	0.904	0.897	0.846	0.844

### 1.3 观察指标

于治疗前后检测两组心功能[LVEF、6 min 步行试验(6 min walking test, 6MWT)<sup>[12]</sup>、美国堪萨斯城心肌病患者生存质量表(Kansas City Cardiomyopathy Quality of Life Questionnaire, KCCQ)<sup>[13]</sup>]、心室重构[左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)]、血清 N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulating gene 2 protein, sST2)及炎症因子[肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6]水平。其中, LVEF、LVESD、LVEDD 用三维超声(Philips- EPIQ 7C 心血管系统)检测; 6MWT 用沃克医生 6 min 步行监测分析系统检测; KCCQ 共 23 条目, 得分越高提示心衰对日常生活的影响越小, 患者生存质量越高; NT-proBNP 用免疫荧光法检测; sST2、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 用酶联免疫吸附法检测。血样均为空腹外周静脉血, 离心分离出血清低温保存待测。

### 1.4 疗效评价

显效: NYHA 心功能分级较前提高  $\geq 2$  级或达到 1 级; 有效: NYHA 心功能分级较前提高 1 级; 无效: 未达上述标准。临床总有效 = 显效 + 有效。

### 1.5 统计学分析

以 SPSS 25.0 对数据进行统计学分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验; 计数资料以 [ $n$  (%) ] 描述, 组间比较采用独立样本  $\chi^2$  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

治疗后, 观察组治疗总有效率高于对照组 ( $\chi^2 = 5.173, P = 0.023$ )。见表 2。

## 2.2 两组患者心功能比较

治疗后,两组患者 LVEF 和 KCCQ 评分、6MWT 均升高( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组。见表 3。

表 3 两组心功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVEF (%)		6MWT (m)		KCCQ (分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=54$ )	29.82 ± 5.48	38.49 ± 6.05 *	285.42 ± 33.94	476.39 ± 35.50 *	23.04 ± 5.86	29.72 ± 7.33 *
对照组( $n=54$ )	29.91 ± 5.76	34.14 ± 6.73 *	289.32 ± 35.40	432.96 ± 31.78 *	23.32 ± 5.71	26.45 ± 6.42 *
$t$ 值	0.083	3.532	0.584	6.698	0.251	2.466
$P$ 值	0.934	0.001	0.560	<0.001	0.802	0.015

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 2.3 两组患者心室重构比较

治疗后,两组患者 LVESD、LVEDD 均降低( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组心室重构比较( $\bar{x} \pm s$ ,mm)

组别	LVESD		LVEDD	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=54$ )	44.32 ± 5.42	36.50 ± 4.39 *	56.19 ± 5.03	42.35 ± 4.83 *
对照组( $n=54$ )	44.17 ± 5.04	41.85 ± 4.47 *	56.04 ± 6.11	44.80 ± 4.96 *
$t$ 值	0.149	6.275	0.139	2.601
$P$ 值	0.882	<0.001	0.890	0.011

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 2.4 两组患者血清 NT-proBNP、sST2 水平比较

治疗后,两组患者 NT-proBNP、sST2 水平均下降

表 2 两组临床疗效比较[ $n(\%)$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组( $n=54$ )	25(46.30)	24(44.44)	5(9.26)	49(90.74)
对照组( $n=54$ )	18(33.33)	22(40.74)	14(25.93)	40(74.07)

( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 5。

## 2.5 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后,两组患者各项炎症因子水平均下调( $P < 0.05$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 两组血清 NT-proBNP、sST2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NT-proBNP (pg/mL)		sST2 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=54$ )	3 834.52 ± 743.05	1 231.58 ± 326.75 *	67.32 ± 5.97	16.33 ± 4.28 *
对照组( $n=54$ )	3 805.16 ± 724.79	1 756.77 ± 346.83 *	67.05 ± 5.62	26.79 ± 4.80 *
$t$ 值	0.208	8.099	0.242	11.952
$P$ 值	0.836	<0.001	0.809	<0.001

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

表 6 两组血清炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ (ng/L)		IL-1 $\beta$ (ng/mL)		IL-6 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组( $n=54$ )	42.08 ± 8.33	19.84 ± 5.22 *	76.50 ± 17.56	43.65 ± 9.51 *	52.64 ± 11.75	24.58 ± 6.54 *
对照组( $n=54$ )	41.56 ± 8.62	25.39 ± 5.78 *	76.24 ± 16.53	51.07 ± 8.79 *	52.06 ± 10.87	29.11 ± 6.88 *
$t$ 值	0.319	5.237	0.079	4.210	0.266	3.507
$P$ 值	0.751	<0.001	0.937	<0.001	0.791	0.001

\*  $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较。

## 2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组不良反应总发生率分别为 3.70%、7.41%,无统计学差异( $P = 0.678$ )。见表 7。

表 7 两组不良反应比较[ $n(\%)$ ]

组别	心肌梗死	严重心律失常	心绞痛	急性心力衰竭	合计
观察组( $n=54$ )	1(1.85)	0(0.00)	1(1.85)	0(0.00)	2(3.70)
对照组( $n=54$ )	0(0.00)	1(1.85)	2(3.70)	1(1.85)	4(7.41)

## 3 讨论

rhBNP 与人体内源性 BNP 的氨基酸序列相同,其生理作用亦相同。人体在 HF 发生后,可应激性释放 BNP,发挥一定的排钠利尿、降血压、增加心输出

量等作用,因而补充外源性 rhBNP 具有改善患者呼吸困难、乏力等临床症状,为后期治疗奠定良好基础<sup>[14]</sup>。因此,本研究中观察组联用恩格列净,结果显示,治疗后,观察组临床总有效率、LVEF、6MWT、KCCQ 均较对照组高,表明在 rhBNP 治疗 HFrEF 的同时予以恩格列净可明显提高临床疗效,改善患者心功能,这可能是由于恩格列净的心脏保护作用所致<sup>[15]</sup>。

心室重构亦与 HF 预后关系密切,扭转心室重构对降低患者发病率、死亡率具有重要意义<sup>[16]</sup>。动物研究<sup>[17]</sup>发现,恩格列净可通过提高 NO 信号可用性、cGMP 含量等途径改善非糖尿病性 HFrEF 猪的心脏舒张功能、心肌动力学,缓解心脏重塑;SGLT2i

还可通过增加心脏 ATP 的生成来提高心脏新陈代谢,为非糖尿病性大鼠心肌梗死后的心脏功能及心脏重塑带来益处<sup>[18]</sup>。本研究也发现,观察组治疗后 LVEDS、LVEDD 均低于对照组,表明恩格列净联合 rhBNP 可有效扭转 HFrEF 患者心室重构。

专家共识<sup>[19]</sup>指出,NT-proBNP、sST2 分别是经典的、新型的 HF 标志物,检测其水平有助于临床对患者病情严重程度及预后的评估。本研究将其二者选为客观依据,结果显示,观察组治疗后血清 NT-proBNP、sST2 水平均低于对照组,进一步证实了恩格列净联合 rhBNP 治疗 HFrEF 的有效性。研究<sup>[20]</sup>显示,HF 患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平较健康人群显著升高,异常的心肌炎症反应可能是 HF 发生发展的机制之一。袁开颜等<sup>[21]</sup>研究也发现,SGLT2i 达格列净可有效减轻中间范围射血分数心衰患者的炎症反应,改善其心功能,并对其肾功能恢复有利。本研究发现,观察组治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均低于对照组,表明恩格列净联合 rhBNP 可有效减轻 HFrEF 患者炎症反应程度。另外,本研究两组不良反应总发生率无统计学差异,说明恩格列净不会使不良反应增加。

综上,在 rhBNP 治疗 HFrEF 的同时应用恩格列净可显著提高临床疗效提高患者心功能,逆转心室重构,降低血清 NT-proBNP、sST、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平,且安全性较好。

#### 参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志,2023,38(6):583-612.

[2] 王华,刘宇佳,杨杰孚. 心力衰竭流行病学[J]. 临床心血管病杂志,2023,39(4):243-247.

[3] Li F, Li H, Luo R, et al. Lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide for chronic heart failure: effects on cardiac function and inflammation[J]. World Journal of Clinical Cases, 2023, 11(26):6066-6072.

[4] 王凯阳,杨燕,祖丽皮耶·艾乃斯,等. 4 种 SGLT2 抑制剂治疗射血分数降低的心力衰竭有效性和安全性的网状 meta 分析[J]. 临床心血管病杂志,2023,39(1):21-28.

[5] 张虎,谭伟,阮佩,等. 达格列净片联合麝香保心丸治疗射血分数降低心力衰竭急性发作期的临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(17):98-105.

[6] 崔文建,吴荣,刘野,等. 达格列净对心力衰竭大鼠心功能和线粒体能量代谢的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(9):1247-1251.

[7] 王喆,魏芳,陈海燕,等. 达格列净治疗心力衰竭疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 临床心血管病杂志,2021,37(9):854-861.

[8] 孔文强,文露,张春燕,等. 卡格列净、恩格列净、达格列净治疗 T2DM 患者安全性的网状 Meta 分析[J]. 第三军医大学学报,2018,40(19):1792-1804.

[9] 万一鸣,桑海强,董建增,等. 恩格列净治疗射血分数降低的心力衰竭的药物经济学评价[J]. 中国药房,2022,33(1):74-78.

[10] 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.

[11] Zhang S, Yang ZG, Sun JY, et al. Assessing right ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy with cardiac MRI: correlation with the New York Heart Function Assessment (NYHA) classification[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e104312.

[12] 卜晓佳,梁涛. 6 分钟步行试验在慢性心力衰竭患者中的应用进展[J]. 中国心血管杂志,2014,19(2):158-160.

[13] Kansas city cardiomyopathy questionnaire (KCCQ) [M]//Michalos AC. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Dordrecht; Springer, 2014:3465-3465.

[14] Pang Z, Pan C, Yao Z, et al. A study of the sequential treatment of acute heart failure with sacubitril/valsartan by recombinant human brain natriuretic peptide: a randomized controlled trial[J]. Medicine, 2021, 100(16):e25621.

[15] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control[J]. Nature Reviews Cardiology, 2020, 17(12):761-772.

[16] 苏康康,王岩,王立立,等. 射血分数改善型心力衰竭的临床特点及预后研究[J]. 中国全科医学,2022,25(5):568-576.

[17] Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates diastolic dysfunction and left ventricular fibrosis/stiffness in nondiabetic heart failure: a multimodality study[J]. JACC Cardiovascular Imaging, 2021, 14(2):393-407.

[18] Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. European Journal of Heart Failure, 2019, 21(7):862-873.

[19] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会,海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(2):130-141.

[20] 刘家勉,刘应才. 25 例慢性心力衰竭患者炎症细胞因子的变化[J]. 重庆医学,2011,40(1):53-54,105.

[21] 袁开颜,孙宏坤,杨朴强. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗射血分数轻度降低的心力衰竭患者疗效及安全性分析[J]. 中国临床医生杂志,2023,51(9):1051-1054.

(收稿日期:2023-10-25

修回日期:2023-12-08)