

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.01.017

❖ 临床医学研究 ❖

达格列净联合 rhBNP 治疗急性心力衰竭的疗效及其对患者血清相关因子的影响

包先丽, 顾权, 张春芳

(北京市和平里医院急诊内科, 北京 100013)

【摘要】目的: 探讨急性心力衰竭 (AHF) 患者使用达格列净联合重组人脑利钠肽 (rhBNP) 治疗的效果及其对患者血清相关因子的影响。**方法:** 选择 104 例 AHF 患者为研究对象, 按照不同治疗方式分为对照组与观察组, 每组各 52 例。对照组予以 rhBNP 治疗; 观察组予以达格列净联合 rhBNP 治疗。治疗 7 d 后评价疗效。比较两组患者左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、堪萨斯心肌病问卷量表 (KCCQ) 评分和血清 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 (cTnT)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素 6 (IL-6) 水平, 比较两组患者住院时间、院内死亡率、30 d 再住院率和不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组 LVEF 水平、KCCQ 评分均高于对照组 ($P < 0.05$), LVEDD 低于对照组 ($P < 0.05$); 且观察组血清 NT-proBNP、cTnT 和 hs-CRP、IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组住院时间更短 ($P < 0.05$); 两组院内死亡发生率、30 d 再入院率和不良反应总发生率均无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** AHF 患者使用达格列净联合 rhBNP 治疗比单独使用 rhBNP 治疗可减轻炎症, 下调血清 NT-proBNP、cTnT 水平, 改善心功能, 提高疗效, 且安全性良好。

【关键词】 急性心力衰竭; 达格列净; 重组人脑利钠肽; 血清 N-末端脑钠肽前体; 炎症反应

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Efficacy of dapagliflozin combined with rhBNP in the treatment of acute heart failure and its effects on serum related factors

BAO Xian-li, GU Quan, ZHANG Chun-fang

(Department of Emergency, Hepingli Hospital, Beijing 100013, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of dapagliflozin combined with recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in patients with acute heart failure (AHF) and its effects on serum related factors. **Methods:** 104 patients with AHF were divided into control group and observation group according to different treatment methods, 52 cases in each group. The control group was treated with rhBNP, and the observation group was treated with dapagliflozin combined with rhBNP. The curative effect was evaluated after 7 days of treatment. The left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), Kansas Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) score, serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiac troponin (cTnT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels were compared between the two groups. The hospitalization time, in-hospital mortality, 30-day readmission rate and adverse reactions of the two groups were statistically analyzed. **Results:** After treatment, the total effective rate of treatment of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the observation group had higher LVEF level, KCCQ score and lower LVEDD ($P < 0.05$), and the serum levels of NT-proBNP, cTnT, hs-CRP and IL-6 in the observation group were lower ($P < 0.05$). Compared with the control group, the hospitalization time of the observation group was shorter ($P < 0.05$), there was no significant difference in the incidence of in-hospital death, 30-day readmission rate and adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Dapagliflozin combined with rhBNP in patients with AHF can reduce inflammation, down-regulate serum NT-proBNP and cTnT levels, improve cardiac function, improve efficacy, and have good safety.

【Key words】 Acute heart failure; Dapagliflozin; Recombinant human brain natriuretic peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Inflammatory response

心力衰竭指心脏结构和功能异常使得心肌组织 氧供不足而导致的临床综合征, 是各种心血管疾病

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7184258)

作者简介: 包先丽 (1981 -), 女, 主治医师。E-mail: noparasite@163.com

的终末阶段^[1]。急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是指心衰骤发或先前心力衰竭病情加重,表现为心肌收缩骤然下降,心排血量减弱,可引起患者心肌功能损伤,患者预后差^[2]。予以快速有效治疗是挽救患者生命及改善预后的关键。重组人脑利钠肽(rhBNP)是 AHF 治疗的常用药物,能够通过调控利钠肽系统、抑制神经激素异常激活和纠正容量过负荷等作用,使患者临床症状得以迅速缓解,但对心功能的改善作用有限^[3]。达格列净作为一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂,以往常用于降糖治疗^[4]。研究^[5]发现,达格列净不仅具有降糖和减轻体质量的作用,还有着心脏保护作用。达格列净已证实是心力衰竭的有效药物,能够降低患者心衰再住院风险^[6]。但目前关于达格列净应用于 AHF 治疗中的研究尚少,其联合 rhBNP 是否能够提

高疗效尚缺乏报道。因此,本研究拟探讨 AHF 患者使用达格列净联合 rhBNP 治疗的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月北京市和平里医院收治的 104 例 AHF 患者作为研究对象。纳入标准:(1)满足指南^[7]中关于 AHF 诊断标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)NYHA 分级属于 III 或 IV 级。排除标准:(1)合并肝肾严重损害者;(2)伴严重感染者;(3)妊娠或哺乳期女性;(4)严重精神障碍者;(5)对本试验药品过敏者;(6)恶性肿瘤。按照不同治疗方式将患者分为对照组与观察组,每组各 52 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审查。见表 1。

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

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	心功能分级		吸烟史		饮酒史	
	男	女			III	IV	有	无	有	无
观察组(n=52)	36(69.23)	16(30.77)	60.23 \pm 7.58	22.41 \pm 2.64	34(65.38)	18(34.62)	28(53.85)	24(46.15)	23(44.23)	29(55.77)
对照组(n=52)	34(65.38)	18(34.62)	59.84 \pm 8.12	22.63 \pm 2.49	32(61.54)	20(38.46)	26(50.00)	26(50.00)	27(51.92)	25(48.08)
χ^2 值	0.175		0.242	0.418	0.166		0.154		0.616	
P值	0.676		0.809	0.677	0.684		0.695		0.432	

1.2 治疗方法

两组均予以吸氧、利尿剂、 β 受体阻断剂、强心剂以及扩血管药物等常规治疗。对照组予以 rh-BNP(成都诺迪康生物制药有限公司产品)治疗,剂量为 1 mg/d,静脉泵入,连续 7 d。在对照组基础上,观察组另予以达格列净片(阿斯利康制药有限公司产品)治疗,剂量为 10 mg/d,口服,连续 7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 心功能超声参数 于治疗前和治疗 7 d 后,对患者进行超声心动图检查(仪器为飞利浦 IPIQ 7C),左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)进行检测,并记录患者左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)。

1.3.2 症状评分 于治疗前和治疗 7 d 后,使用堪萨斯心脏病问卷量表(the kansas city cardiomyopathy questionnaire, KCCQ)对患者进行症状评分。分数范围为 0~100 分,得分越高,说明患者症状越轻,健康状况越好。

1.3.3 血清学指标 于治疗前和治疗 7 d 后,对患者进行抽取静脉血 5 mL,经离心处理(3 000 r/min) 10 min,将获得的血清置于 -80 °C 下保存;使用电化学发光法进行心肌肌钙蛋白(cardiac muscle troponin T, cTnT)、N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)检测,并进行超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的测定(散射比浊法)和白细胞介素 6(IL-6)测定(酶联免疫吸附法)。

1.3.4 心衰结局指标 记录两组患者住院时间,并统计两组院内死亡率及 30 d 再入院率。

1.3.5 不良反应 记录患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

疗效标准依据文献^[7]拟定。患者临床症状得到完全缓解,心功能相比治疗前提升 ≥ 2 级,定义为显效;患者心功能相比治疗前提升 ≥ 1 级,定义为有效;患者心功能分级无改善,定义为无效。合计每组总有效例数(显效+有效),计算每组总有效率。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

较于对照组,观察组治疗总有效率更高($\chi^2 = 4.901, P = 0.027$)。见表 2。

2.2 两组患者心功能超声参数和症状评分比较

治疗前,两组患者 LVEF 水平、LVEDD 和 KCCQ 评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 LVEF 水平和 KCCQ 评分均增高($P < 0.05$),LVEDD 均降低($P < 0.05$),且观察组 LVEF 水平、KCCQ 评分均高于对照组($P < 0.05$),LVEDD 低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组心功能超声参数和 KCCQ 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF (%)		LVEDD(mm)		KCCQ 评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 52$)	36.87 ± 2.22	45.25 ± 1.78 ^①	62.45 ± 2.31	54.78 ± 2.12 ^①	38.12 ± 6.21	63.41 ± 10.25 ^①
对照组($n = 52$)	37.14 ± 1.96	43.54 ± 1.98 ^①	61.89 ± 2.18	56.48 ± 2.03 ^①	37.68 ± 5.94	58.78 ± 9.48 ^①
t 值	0.657	4.631	1.271	4.177	0.369	2.391
P 值	0.512	<0.001	0.207	<0.001	0.713	0.019

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者血清 NT-proBNP 和 cTnT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NT-proBNP (pg/mL)		cTnT (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 52$)	3 389.62 ± 294.66	1 342.66 ± 134.58 ^①	118.41 ± 15.69	54.41 ± 8.26 ^①
对照组($n = 52$)	3 289.64 ± 312.57	1 841.69 ± 194.78 ^①	116.59 ± 17.42	63.45 ± 9.31 ^①
t 值	1.678	15.200	0.560	5.238
P 值	0.096	<0.001	0.577	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者炎症因子比较

治疗前,两组患者炎症因子比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平均降低($P < 0.05$),且观察组 hs-CRP 和 IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP (mg/L)		IL-6 (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n = 52$)	7.22 ± 1.89	3.78 ± 1.04 ^①	36.12 ± 6.26	23.69 ± 4.52 ^①
对照组($n = 52$)	7.08 ± 1.75	4.53 ± 1.31 ^①	35.47 ± 7.12	25.89 ± 5.31 ^①
t 值	0.392	3.233	0.494	2.275
P 值	0.696	0.002	0.622	0.025

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者心衰结局指标比较

与对照组比较,观察组住院时间更短($P < 0.05$);两组院内死亡发生率及 30 d 再入院率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

2.3 两组患者血清 NT-proBNP 和 cTnT 水平比较

治疗前,两组患者 NT-proBNP 和 cTnT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 NT-proBNP 和 cTnT 水平均降低($P < 0.05$),且观察组 NT-proBNP 和 cTnT 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n = 52$)	32(61.54)	16(30.77)	4(7.69)	49(92.45)
对照组($n = 52$)	25(48.08)	15(28.85)	12(23.08)	40(76.92)

表 6 两组患者心衰结局指标比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	住院时间(d)	院内死亡	30 d 再入院
观察组($n = 52$)	9.21 ± 2.14	1(1.92)	4(7.69)
对照组($n = 52$)	10.41 ± 2.23	2(3.85)	9(17.31)
t/χ^2 值	2.800	-	2.198
P 值	0.006	1.000	0.138

“-”为 Fisher 精确概率法检验。

2.6 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.791, P = 0.374$)。见表 7。

表 7 两组患者不良反应发生率比较[$n(\%)$]

组别	胃肠道反应	低血糖	低血压	合计
观察组($n = 52$)	4(7.69)	3(5.77)	1(1.92)	8(15.38)
对照组($n = 52$)	3(5.77)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)

3 讨论

rhBNP 是 AHF 治疗中的常用药物,能够快速改善机体血流动力学,产生扩血管作用,使动脉、静脉压力下降,同时还可增加冠脉血流量,使心肌摄氧量下降,进而迅速缓解患者呼吸困难症状,控制病情^[8]。但实践发现,部分患者经 rhBNP 等常规治疗后疗效不佳,心功能改善不明显^[9]。为进一步提高心衰疗效,新型治疗药物有待探寻。

达格列净作为一种 SGLT-2 抑制剂,能够通过抑制葡萄糖重吸收的抑制,而产生降糖作用。近年研究^[10]发现,达格列净具有心脏保护作用,能够通过

抑制交感神经兴奋、促尿钠排泄、调节心脏能量代谢以及减轻炎症等,而增强心功能;同时,还可通过降低血压、减少血容量,降低心脏负荷而使得心衰症状得到控制^[11]。本研究发现,与对照组比较,观察组总有效率更高,且治疗后观察组有更高的 LVEF 水平、KCCQ 评分和更低的 LVEDD,这表明达格列净联合 rhBNP 治疗能够提高对 AHF 的疗效,改善患者心功能。原因可能是达格列净可导致血容量减少和心脏负荷降低,从而减轻心衰症状,改善心功能^[12-13]。

NT-proBNP 是用于心衰诊断的常见指标,其水平不仅能够反映患者病情,还可提示再住院风险^[14]。cTnT 是一种心肌损伤标志物,其水平上升可提示患者心肌损伤严重程度,与 AHF 患者预后密切相关^[15]。本研究发现,相比对照组,观察组治疗后血清 NT-proBNP、cTnT 水平下降,表明达格列净联合 rhBNP 能够减轻 AHF 患者心肌损伤,从分子水平上验证了达格列净对心功能的改善作用^[16-17]。hs-CRP 作为临床应用广泛的炎症指标,与心力衰竭患者病情程度相关,对疾病治疗效果评价有重要意义^[18]。研究^[19]表明,血清 IL-6 水平与心衰患者心功能密切相关。在本研究中,治疗后,观察组血清 hs-CRP 和 IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.05$),表明达格列净联合 rhBNP 能够减轻 AHF 患者炎症水平。研究^[20]表明,达格列净能够通过抑制炎症反应而抵抗心室重塑,支持了本研究结果。另外,达格列净联合 rhBNP 治疗可缩短患者住院时间,而观察组 30 d 住院率略低于对照组,但差异无统计学意义,可能与本研究例数较少有关。安全性方面,本研究中,两组不良反应发生率无统计学差异,这说明达格列净联合 rhBNP 治疗安全性较好。

综上,对于 AHF 患者,达格列净联合 rhBNP 治疗可下调 NT-proBNP、cTnT 水平,抑制炎症,改善心功能,提高疗效,且安全性良好。

参考文献

[1] 张永珍,范媛媛.心力衰竭通用定义和分类解读[J].中国心血管杂志,2021,26(5):409-412.
[2] Srivastava M, Harrison N, Caetano AFS, et al. Ultrafiltration for acute heart failure[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, 1(1): CD013593.
[3] 郭卿,梁国庆,郭琼,等.重组人脑利钠肽-沙库巴曲缬沙坦序贯治疗急性心力衰竭的效果分析[J].实用医学杂志,2021,37(7):919-923.
[4] 梁宇,焦秀敏,张星光,等.达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(21):2655-2660,2668.
[5] 韩钰,汤华萍,李刚.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[J].川北医学院学报,2023,38(8):1037-1040.
[6] Banerjee M, Pal R, Nair K, et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. Indian Heart Journal, 2023, 75(2): 122-127.
[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] 李广运,吕树志,李相芬,等.左西孟旦联合 rhBNP 对缺血性心脏病患者心力衰竭的改善作用及对 ITBVI、Copeptin 的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2023,9(3):297-301.
[9] 李安娜,胡建库,王颖.左西孟旦联合 rhBNP 对急性失代偿性心力衰竭患者心功能的影响[J].海南医学,2020,31(19):2466-2469.
[10] 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.
[11] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 383(15): 1413-1424.
[12] Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial[J]. Circulation, 2020, 141(2): 90-99.
[13] 张志敏,苟丽沙,马丽群,等.达格列净降低心力衰竭大鼠心肌内质网应激并缓解左室重构[J].基础医学与临床,2021,41(12):1742-1748.
[14] 张群英,康娜,唐懿,等.ST2、NT-proBNP 在心力衰竭病情进展评估的价值研究[J].标记免疫分析与临床,2021,28(6):1012-1015,1031.
[15] 薛敏,冯帆,张超,等.降钙素原、BNP、心肌肌钙蛋白 I 及 D-二聚体评估慢性心力衰竭患者预后的价值[J].医学临床研究,2020,37(2):203-205,209.
[16] 杨晓利,瞿惠燕,戎靖枫,等.慢性心力衰竭病人血清半乳糖凝集素-3、炎症反应与心功能及 MACE 的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(4):703-706.
[17] Do Nascimento DM, Bock PM, Nemetz B, et al. Meta-analysis of physical training on natriuretic peptides and inflammation in heart failure[J]. The American Journal of Cardiology, 2022, 178: 60-71.
[18] Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart Failure Reviews, 2021, 26(5): 1141-1150.
[19] 谢学建,谢晓莉,殷忠,等.心力衰竭患者血清中内源性 Apela、NT-proBNP、IL-6 水平与心室重塑、心脏储备功能的相关性[J].现代生物医学进展,2022,22(13):2514-2518.
[20] 李刚,杨大春,刘天虎,等.达格列净对心肌肥厚和心肌纤维化的影响研究[J].重庆医学,2020,49(1):13-17.

(收稿日期:2024-03-09

修回日期:2024-04-18)