

达格列净联合美托洛尔缓释片治疗老年慢性心衰合并房颤患者的临床疗效及其对心肌损伤的影响

魏淑珍¹, 魏宇鹏², 胥庆华¹, 张玉彩¹

(1. 聊城市人民医院老年医学科, 山东 聊城 252000; 2. 山东第一医科大学临床与基础医学院, 山东 泰安 271016)

【摘要】目的：分析达格列净联合美托洛尔缓释片治疗老年慢性心衰 (CHF) 合并房颤 (AF) 患者的疗效及其对心肌损伤的影响。**方法：**选取 122 例老年 CHF 合并 AF 患者为研究对象, 根据治疗方法不同分为联合组 and 对照组, 每组各 61 例。对照组使用美托洛尔缓释片治疗; 联合组在对照组基础上使用达格列净治疗, 两组患者均治疗 3 个月。观察两组患者的疗效及安全性及治疗前后的心肌损伤及心功能指标。**结果：**联合组患者总有效率 (95. 08%) 高于对照组 (81. 97%) ($P < 0. 05$); 治疗后, 两组患者 cTnI、NT-proBNP 均较治疗前降低 ($P < 0. 05$), 且联合组低于对照组 ($P < 0. 05$); LVESD、LVEDD 均较治疗前降低 ($P < 0. 05$), 且联合组低于对照组 ($P < 0. 05$); LVEF 均较治疗前升高 ($P < 0. 05$), 且联合组高于对照组 ($P < 0. 05$); 两组患者的不良反应总发生率无统计学差异 ($P > 0. 05$)。**结论：**达格列净联合美托洛尔缓释片治疗老年 CHF 合并 AF 的疗效确切, 有利于减轻心肌损伤, 改善心功能, 且安全性良好。

【关键词】 达格列净; 美托洛尔缓释片; 慢性心衰; 房颤; 心肌损伤

【中图分类号】 R541. 75 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of dapagliflozin combined with metoprolol extended-release tablet in the treatment of elderly patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation and its influence on myocardial injury

WEI Shu-zhen¹, WEI Yu-peng², XU Qing-hua¹, ZHANG Yu-cai¹

(1. Department of Geriatrics, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong; 2. Clinical and Basic Medical College, Shandong First Medical University, Tai'an 271016, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the clinical efficacy of dapagliflozin combined with metoprolol extended-release tablet treatment of senile chronic heart failure (CHF) with atrial fibrillation (AF) and influence on patients with myocardial damage. **Methods:** 122 elderly patients with CHF and AF were divided into combined group and control group according to different treatment methods, with 61 cases in each group. The control group was treated with metoprolol sustained release tablets, and the combined group was treated with daglizin in addition to the control group. Both groups were treated for 3 months. The efficacy and safety, myocardial injury and cardiac function indexes before and after treatment were observed. **Results:** The total effective rate in the combined group was higher than that in the control group (95. 08% vs. 81. 97%, $P < 0. 05$). After treatment, the levels of cTnI and NT-proBNP in both groups decreased compared to before treatment ($P < 0. 05$), and combined group was lower than the control group ($P < 0. 05$). The levels of LVESD, LVEDD in both groups decreased compared to before treatment ($P < 0. 05$), and combined group was lower than the control group ($P < 0. 05$), LVEF increased compared to before treatment ($P < 0. 05$), and the combined group was higher than the control group ($P < 0. 05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0. 05$). **Conclusion:** Dapagliflozin combined with metoprolol extended-release tablet has difinite therapeutic effect on elderly CHF patients with AF, which is beneficial for reducing myocardial injury, improving heart function, and has good security.

【Key words】 Dapagliflozin; Metoprolol extended-release tablet; Chronic heart failure; Atrial fibrillation; Myocardial injury

慢性心衰 (chronic heart failure, CHF) 是老年人常见的心血管疾病之一, 其发病率和死亡率均较高^[1]。CHF 的病因复杂, 涉及心肌损伤、心肌重构、神经内分泌系统的激活等^[2]。房颤 (atrial fibrillation, AF) 是 CHF 的常见并发症, 会加剧患者的病情, 进而增加了患者的治疗难度^[3]。AF 不仅会引

起心室率加快,还会导致心脏收缩功能下降,导致心肌功能的受损更加严重^[4]。目前,针对老年 CHF 合并 AF 患者的治疗策略,主要以改善心功能、控制心室率、预防血栓栓塞为主^[5]。美托洛尔缓释片作为常见的 β 受体阻滞剂通过抑制交感神经兴奋性及阻滞球旁细胞 $\beta 1$ 受体减少肾素释放,降低心率及血压,减少心肌耗氧,改善心肌重构,减少心律失常;对于射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection, HFrEF)患者可显著降低其住院率和死亡风险,改善心衰患者的预后。然而,单纯控制心室率治疗并不能有效改善 CHF 患者的心功能和心肌损伤情况,因此,寻找一种能够协同改善心功能、减轻心肌损伤的治疗方案显得尤为重要。近年来,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂达格列净在心血管疾病治疗中的应用逐渐受到关注^[6-7]。达格列净可有效促进患者心脏功能的改善,提高代谢,减少心肌氧化应激和炎症反应,抑制心肌重构,从而发挥心脏保护作用^[8-9]。然而,目前关于达格列净联合美托洛尔缓释片治疗老年 CHF 合并 AF 患者的

疗效及对患者心肌损伤的具体影响尚未明确。因此,本研究旨在通过对比分析达格列净联合美托洛尔缓释片与单纯美托洛尔缓释片治疗老年 CHF 合并 AF 患者的临床疗效,评估联合治疗对患者心肌损伤及心功能指标的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 6 月聊城市人民医院收治的 122 例老年 CHF 合并 AF 患者为研究对象,根据治疗方法不同将患者分为联合组和对照组,每组各 61 例。本研究经医学伦理委员会批准通过,两组患者的一般资料无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)自愿参与,签署知情同意书;(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)确诊为 CHF^[10],且经心电图、动态心电图确诊为 AF^[11];(4)临床资料完整。排除标准:(1)近期服用过抗心率失常药物;(2)合并认知或精神障碍,无法正常交流和沟通;(3)合并严重肝肾功能异常;(4)合并恶性肿瘤;(5)对本次研究药物过敏。

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

组别	性别		心功能分级			年龄(岁)	CHF 病程(年)	AF 病程(年)
	男	女	II 级	III 级	IV 级			
联合组($n=61$)	41(67.21)	20(32.78)	15(24.59)	28(45.90)	18(29.51)	74.43 $\pm$ 5.33	8.03 $\pm$ 3.23	3.18 $\pm$ 1.36
对照组($n=61$)	42(68.85)	19(31.15)	18(29.51)	27(44.26)	16(26.23)	74.85 $\pm$ 5.30	7.46 $\pm$ 3.22	3.13 $\pm$ 1.47
$\chi^2/t/Z$ 值	0.038		0.409			0.443	0.982	0.295
P 值	0.846		0.815			0.659	0.328	0.848

1.2 方法

对照组患者接受调脂、扩冠、抗凝、改善心室重构等治疗,同时口服美托洛尔缓释片,使静息心率维持 60~70 次/min,连续治疗 3 个月。联合组在对照组基础上使用达格列净治疗,口服 10 mg,1 次/d,连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)疗效判定:治疗后评估患者的临床疗效。显效:症状完全消失,心功能分级降低 2 级或以上;有效:症状有所改善,心功能分级降低 1 级或以上;无效:未满足上述显效或有效的标准。总有效率 = 显效率 + 有效率。(2)血清学指标:治疗前后采集患者的空腹静脉血 5 mL,离心后冻存,采用全自动化学分析仪及其配套试剂盒检测血清肌钙蛋白(cTnI),采用酶联免疫吸附法检测氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)。(3)心功能指标:治疗前后使用超声心动图对患者的心功能指标进行评估,包括左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)。(4)安全性指标:观察治疗期间不良反应情况,如低血压、恶心呕吐等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效

联合组患者的总有效率高于对照组 ($\chi^2 = 8.171, P = 0.017$)。见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效对比 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
联合组($n=61$)	28(45.90)	31(50.82)	2(3.28)	58(95.08)
对照组($n=61$)	29(47.54)	21(34.43)	11(18.03)	50(81.97)

2.2 两组患者心肌损伤指标

治疗后两组患者 cTnI、NT-proBNP 均较治疗前降低($P < 0.05$),且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心肌损伤指标对比 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	cTnI (μg/L)		NT-proBNP (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n = 61)	0.173 ± 0.045	0.119 ± 0.040 ^①	4 535.11 ± 371.11	2 911.86 ± 468.04 ^①
对照组 (n = 61)	0.175 ± 0.047	0.139 ± 0.033 ^①	4 517.93 ± 324.48	3 253.41 ± 357.42 ^①
t 值	0.335	3.054	0.272	4.530
P 值	0.738	0.003	0.786	<0.001

①P < 0.05,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者治疗前后心功能指标对比 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	LVESD (mm)		LVEDD (mm)		LVEF (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组 (n = 61)	41.94 ± 3.07	34.27 ± 2.36 ^①	62.05 ± 4.00	46.33 ± 4.33 ^①	36.18 ± 3.77	46.96 ± 4.67 ^①
对照组 (n = 61)	41.92 ± 3.47	36.94 ± 2.36 ^①	61.26 ± 5.26	51.09 ± 4.57 ^①	36.84 ± 3.73	43.88 ± 3.54 ^①
t 值	0.028	6.250	0.936	5.909	0.967	4.099
P 值	0.977	<0.001	0.351	<0.001	0.336	<0.001

①P < 0.05,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者的不良反应发生率

两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.370, P = 0.543$)。见表 5。

表 5 两组患者的不良反应情况对比 [n (%)]					
组别	恶心呕吐	尿路感染	低血压	低血糖	合计
联合组 (n = 61)	3 (4.92)	2 (3.28)	1 (1.64)	1 (1.64)	7 (11.48)
对照组 (n = 61)	2 (3.28)	1 (1.64)	2 (3.28)	0 (0.00)	5 (8.20)

3 讨论

CHF 患者由于心脏泵血功能减弱,常常伴有心律失常,而 AF 作为做常见的心律失常,心室率过快时可加重心肌缺血,增加心衰的风险,两者同时存在时,患者的预后往往较差^[12]。CHF 和 AF 之间的关联极为密切,彼此之间相互作用、相互促进,形成了一个正向的循环机制。从血液动力学角度来看,由于功能性瓣膜返流以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 所介导的容量负荷滞留被认为是导致左心室扩张的关键因素。在神经-内分泌系统层面,RAAS 的激活和血管紧张素 II (AngII) 水平的升高可导致心脏纤维化和取向性变化,这进一步增加了心脏传导速度的减慢和异质性的出现。AF 不仅会引起心脏收缩功能的改变,还会导致心肌内钙离子 (Ca²⁺) 水平的异常波动,从而增加 AF 的诱发因素。AF 所引起的心脏重构与 Ca²⁺ 浓度的改变密切相关,而 Ca²⁺ 超载则可能促进 AF 的发生发展。上述机制可能是 AF 诱发 CHF 的因素之一。此外,在心脏舒张期间,心房收缩对左心室灌注具有决定性影响。心脏失去收缩能力可导致心脏输出量减少 25%,但若同时限制左心室的顺应性,这种减少将更为显著。不规则的室间隔运动亦可导致心脏输出量下降,在低氧或受损状态下,不可控的、不规则的、快速的心室传导可引发心功能不全。近年来,随着四联疗法及维立西哌等药物的临床应用,CHF 患者的预后有了显著的改善。然而,由于这些药物对肝脏、肾脏等器官的潜在影响,以及品种繁多导致的漏服、

2.3 两组患者的心功能指标

治疗后,两组患者的 LVESD、LVEDD 均较治疗前降低 ($P < 0.05$),且联合组低于对照组 ($P < 0.05$),两组患者 LVEF 较治疗前升高 ($P < 0.05$),且联合组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

误服等不良反应问题,仍需谨慎使用。随着医学技术的不断进步,射频消融术已被证明能够彻底治愈房颤,但其高昂的费用以及对于伴有 AF 的 CHF 患者的较差预后,因此,有必要寻找有效的治疗方案,减少不良反应,改善生活质量。

美托洛尔作为一种广泛使用的抗心律失常药物,其作用机制主要通过阻断 β-肾上腺素受体从而产生负性肌力和负性传导效应。然而,在发挥治疗作用的同时,该药物可能诱发或加重支气管哮喘症状,并在严重情况下导致心脏性休克等不良反应,这些副作用限制了其在临床治疗中的广泛应用。鉴于美托洛尔的显著副作用和广泛的适应症,其在心率控制方面的效果并不尽如人意,往往需要增加剂量以达到预期的治疗效果。达格列净属于口服降糖药物,其作用机制在于增强肾脏对葡萄糖的排泄功能,并抑制肾脏对钠离子及葡萄糖的重吸收,有效调节血糖水平。近年来,临床中发现达格列净不仅具备抗 AF 作用,还展现出抗 CHF、抗氧化以及抗炎等多重生物活性。此外,该药物还表现出抗高血压的潜力,并通过抑制钠、氢离子转运体活性,降低胞浆中钙离子和钠离子浓度,恢复离子浓度梯度泵功能,进而调节心肌舒张功能和能量代谢,实现对心肌耗氧量的控制和心功能的提升。本研究结果显示,联合组 (95.08%) 的总有效率高于对照组 (81.97%) ($P < 0.05$),说明相较于美托洛尔缓释片单独治疗,达格列净联合美托洛尔缓释片更有利于提高临床疗效,其中美托洛尔缓释片可以控制心室率、减少心肌耗氧,而达格列净具有排钠利尿、轻度降低血压、改善心肌活力等作用^[13]。

心肌损伤构成了心力衰竭发生与进展的核心环节。目前,cTnI 和 NT-proBNP 等被广泛认为是心脏损伤的检测指标^[14]。cTnI 通过下调自身表达来调节心脏收缩功能,并且其水平与心脏损伤程度正相关^[15]。在 cTnI 受损的情况下,由其释放的 CK-MB 可进入血液循环,导致血清中 CK-MB 水平升高;NT-

proBNP 作为一种反映心室细胞功能变化的蛋白质,其浓度变化可用于评估心力衰竭患者的病情状况^[16]。AF 可导致左心室容积的改变,进而引起心房压力的升高,还可以诱发心肌组织的退行性变和纤维化,导致血浆 NT-proBNP 水平进一步升高,而对血管内皮造成损害,增加血浆粘度,最终促进血栓的形成^[17]。有研究^[18]发现,心肌受损后,心脏中 NT-proBNP、cTnI 等多种生物标志物的表达上调,这一过程促进了心室重塑,并加剧了疾病的发展。因此,降低血浆中 cTnI 和 NT-proBNP 的浓度,对于改善疾病的预后具有积极意义。本研究发现达格列净联合美托洛尔缓释片治疗后患者心肌损伤指标均较治疗前降低,且低于单用美托洛尔缓释片治疗者 ($P < 0.05$)。美托洛尔缓释片可通过与其受体结合,阻断其对 β 受体的兴奋效应,从而提高心脏的收缩能力,同时也可以防止长时间使用 β_1 受体所引起的心律失常和心肌细胞凋亡等损伤。达格列净也具有提高心功能的作用,可以通过改变胰岛素的作用来调整心血管系统的血流动力学,通过降低心脏损伤和降低钠-葡萄糖协同运输的作用,在整体水平上保持抗炎和氧化应激的稳态,从而缓解心脏重构,减轻了心肌损伤。同时,联合治疗可有效改善患者的心功能指标,可能是因为两种药物的联合治疗可通过减少心肌耗氧、减轻心脏负荷,改善冠状动脉的血流,有助于恢复心肌的供血和营养,从而提高了心功能。除此之外,联合药物治疗不增加患者的不良反应发生风险,有利于患者的早期康复。

综上,达格列净联合美托洛尔缓释片治疗老年 CHF 合并 AF 的疗效确切,有利于减轻心肌损伤,改善心功能,且安全性良好。

参考文献

[1] 郝亚逢,张利峰,王学智,等. 心脏康复运动疗法结合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心衰的效果分析[J]. 川北医学院学报, 2024,39(1):46-50.

[2] Joddrell M,El-Bouri W,Harrison SL,*et al.* Machine learning for outcome prediction in patients with non-valvular atrial fibrillation from the GLORIA-AF registry[J]. Scientific Reports,2024,14:27088.

[3] Yu C,Wang T,Zhu L,*et al.* L-shaped association between gamma-glutamyl transferase-to-albumin ratio and dabigatran-related bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients;a multicenter cohort study[J]. Cardiovascular Diagnosis and Therapy,2024,14(5):848-858.

[4] 詹家才,顾翔,朱业. 老年非瓣膜性心房颤动合并心力衰竭患者左心耳封堵术预防卒中安全性和有效性的分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2024,26(9):1031-1034.

[5] 胡华超,陈姻雅,谢思媛,等. 心房颤动合并心力衰竭患者的临床特点及治疗现状分析的多中心研究[J]. 中国全科医学,

2023,26(5):541-549.

[6] 李梅,孙洪伟,王菲菲. NLR、PDW 对服用不同剂量利伐沙班的非瓣膜性心房颤患者出血事件的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):518-521,526.

[7] Dharmalingam M,Sharma SK,Prakash V,*et al.* Evaluating the efficacy,safety,and tolerability of combination therapy of dapagliflozin and linagliptin over dapagliflozin and vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin[J]. Cureus,2024,16(4):e58115.

[8] Elzayat EM,Sherif AY,Attwa MW,*et al.* A green approach:optimization of the UPLC method using DoE software for concurrent quantification of pioglitazone and dapagliflozin in a SNEDDS formulation for the treatment of diabetes[J]. ACS Omega,2024,9(45):45011-45024.

[9] 徐坤,张晓敏,党静,等. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗老年慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(17):2464-2468.

[10] McDonagh TA,Metra M,Adamo M,*et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. European Heart Journal,2021,42(36):3599-3726.

[11] Hindricks G,Potpara T,Dagres N,*et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS):The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. European Heart Journal,2021,42(5):373-498.

[12] 周振宇,冯曼菲,余航,等. 非瓣膜性心房颤动合并慢性心力衰竭患者经皮左心耳封堵术安全性及有效性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(9):940-944.

[13] Kashyap T,Honey K,Priyanka V,*et al.* Novel RP-HPLC method for simultaneous determination of dapagliflozin and teneligliptin in tablet formulation and identification of degradation products by LC-MS/MS[J]. Future Journal of Pharmaceutical Sciences,2024,10(1):154.

[14] 戴梅,雷育军,孙骥,等. NT-proBNP 联合 cTnI 检测在评估肺炎合并心力衰竭新生儿心肌损害损伤程度及预后的价值[J]. 安徽医学,2023,44(4):405-409.

[15] 颜培夏,王媛媛. HMGB1、cTnI、CK-MB 及 NT-proBNP 对脓毒症心肌损伤的诊断价值[J]. 重庆医学,2023,52(5):737-741.

[16] Dsouza G,Sharma M. NT-proBNP in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction:A Comprehensive Review[J]. Indian Journal of Clinical Cardiology,2024,5(4):372-384.

[17] 裴小锐,顾梅,张振蔚. 利伐沙班与华法林对老年非瓣膜病心房颤动合并肾功能不全的疗效[J]. 西北药学杂志,2024,39(4):116-120.

[18] Wang S,Liu K,Guan S,*et al.* Prognostic value of prealbumin,N-terminal pro-B-type natriuretic peptide,heart type fatty acid binding protein,and cardiac troponin I in elderly patients for heart failure and poor outcomes[J]. The Journal of International Medical Research,2021,49(5):300060521999742.

(收稿日期:2024-11-19 修回日期:2025-02-25)