

达格列净对射血分数轻度下降性心力衰竭患者心脏结构及功能的影响

徐孟丹, 向虹, 高晓龙, 张进, 吴海燕, 王礼琳
(昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院心血管内科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨达格列净对射血分数轻度下降性心力衰竭患者心脏结构及功能的影响。**方法** 选取2021年11月1日至2022年12月31日在云南省第一人民医院门诊及住院确诊为射血分数轻度下降性心力衰竭的患者。根据是否服用达格列净将患者分为常规抗心衰组(41例)和达格列净组(44例)。常规抗心衰组进行常规的抗心衰治疗, 达格列净组在常规抗心衰治疗(袪利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、螺内酯、 β 受体阻滞剂)的基础上给予口服达格列净。观察2组治疗后3个月、6个月、1a患者的心功能改善情况、LVEDD(左室舒张末期内径)、LVESD(左室收缩末期内径)、LVEF(左室射血分数)、IVST(室间隔厚度)、LVPWT(左室后壁厚度)、LAD(左房内径)及1a内不良事件发生率。**结果** 达格列净组33例、常规抗心衰组37例完成随访。(1)随访3月、6月、1a, 2组患者的NYNH心功能分级均较治疗前有所改善, 达格列净组总有效率显著大于常规抗心衰组($P < 0.05$); (2)2组患者LVEF均较基线升高, LVEDD、LVESD、LAD、IVST、LVPWT均较基线下降($P < 0.05$); (3)3月LVEF、LVEDD、LVESD、LAD、IVST 2组比较无明显差异($P > 0.05$), 达格列净组LVPWT下降明显高于常规抗心衰组($P < 0.05$); (4)治疗6月及1a, 达格列净组LVEF升高程度, LAD、IVST、LVPWT下降程度明显高于常规抗心衰组($P < 0.05$); 治疗6月2组LVEDD、LVESD下降程度比较无统计学意义($P > 0.05$), 治疗1a比较有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在规范化抗心力衰竭药物治疗基础上, 联合达格列净可以进一步改善射血分数轻度下降性心力衰竭患者的心脏重塑及心脏功能。

[关键词] 达格列净; 射血分数轻度下降性心力衰竭; 心脏重塑; 心脏功能

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)11-0095-08

Effect of Dapagliflozin on Cardiac Structure and Function in Patients with Heart Failure Due to Mildly Reduced Ejection Fraction

XU Mengdan, XIANG Hong, GAO Xiaolong, ZHANG Jin, WU Haiyan, WANG Lilin
(Dept. of Cardiology, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/
The 1st People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of dapagliflozin on cardiac structure and function in patients with heart failure due to mildly reduced ejection fraction. **Methods** Patients diagnosed with heart failure due to mildly reduced ejection fraction in the outpatient department and inpatient department of the First People's Hospital of Yunnan Province from November 1, 2021 to December 31, 2022 were selected and divided into the conventional anti-heart failure group and dapagliflozin group according to whether they were taking dapagliflozin or not. The conventional anti-heart failure group received the conventional anti-heart failure treatment (loop diuretics, ACEI/ARB/ARNI, spironolactone, β -blocker), and the dapagliflozin group was given oral dapagliflozin on the basis of conventional anti-heart failure treatment. The improvement of cardiac function, LVEDD (left ventricular

[收稿日期] 2024-05-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81360039); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202401AY070001-310)

[作者简介] 徐孟丹(1995~), 女, 河南周口人, 在读硕士研究生, 住院医师, 主要从事心血管疾病诊疗工作。

[通信作者] 王礼琳, E-mail: kmwanglin@163.com

end-diastolic diameter), LVESD (left ventricular end-systolic diameter), LVEF (left ventricular ejection fraction), IVST (ventricular septum thickness), LVPWT (left ventricular posterior wall thickness), LAD (left atrial diameter) and the incidence of adverse events after the treatment within 3 months, 6 months and 1 year were observed in both groups. **Results** 33 patients in the dapagliflozin group and 37 patients in the conventional anti-heart failure group completed the follow-up. (1) After 3 months, 6 months and 1 year of the follow-up, the NYNH cardiac function grade of the two groups was improved compared with that before the treatment and the total effective rate of the dapagliflozin group was significantly higher than that of the conventional anti-heart failure group ($P < 0.05$). (2) LVEF increased compared with the baseline in both groups, while LVEDD, LVESD, LAD, IVST and LVPWT decreased compared with the baseline ($P < 0.05$). (3) After 3 months of treatment, there was no significant difference between LVEF, LVEDD, LVESD, LAD and IVST at 3 months ($P > 0.05$) and the decrease of LVPWT in dapagliflozin group was significantly higher than that in conventional anti-heart failure group. (4) After 6 months and 1 year of the treatment, the increase of LVEF and the decrease of LAD, IVST and LVPWT in dapagliflozin group were significantly higher than those in conventional anti-heart failure group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the decrease degree of LVEDD and LVESD between the two groups at 6 months after the treatment ($P > 0.05$) and the difference was significant at 1 year after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** On the basis of standardized anti-heart failure drug therapy, the combination of dapagliflozin can further improve the cardiac remodeling and function of patients with heart failure due to mildly reduced ejection fraction.

[**Key words**] Dapagliflozin; Heart failure with mildly reduced ejection fraction; Cardiac remodeling; Cardiac function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是临床上常见的综合征,几乎全部的心血管疾病最终都会导致心力衰竭的发生。我国人口老龄化越来越严重,CHF患病率和死亡率在不断增加,医疗卫生面临着不断的挑战^[1]。随着心力衰竭研究的不断进展,大量研究证据证实和国内外指南推荐射血分数下降性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的规范化药物治疗进阶为包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂的“金三角”联合钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂的“新四联”治疗^[2-3]。

达格列净是1种SGLT2抑制剂,能有效降低HFrEF患者心血管死亡率以及心力衰竭再入院率^[4]。近年来,射血分数轻度下降性心力衰竭(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)作为心力衰竭新分型的一种,指 $40\% < \text{LVEF} < 50\%$ 的心力衰竭,约占心力衰竭患者的 $10\% \sim 25\%$ ^[5]。与HFrEF相比,HFmrEF同样具有死亡率高及预后差的特点^[6],但目前关于HFmrEF的研究较少,SGLT2抑制剂在HFrEF患者中观察到的益处是否可以扩展到HFmrEF患者,目前仍不完全明确。

本研究旨在探讨达格列净对HFmrEF患者心脏结构及功能的影响,以期对HFmrEF治疗提供一定的临床参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2021年11月1日至2022年12月31日在云南省第一人民医院门诊及住院确诊为射血分数轻度下降性心力衰竭的患者。

纳入标准:(1)符合射血分数轻度下降性心力衰竭诊断和治疗指南标准^[7];(2)年龄 $18 \sim 80$ 岁;(3)对本研究使用药物无禁忌症者;(4)NYHA心功能分级II、III、IV级。本研究经云南省第一人民医院伦理委员会审核批准(KHLL2024-KY234),并签署知情同意书。

排除标准^[8]:(1)年龄小于18岁;(2)1型糖尿病;(3)肝肾功能不全;(4)对使用药物过敏者;(5)急性心力衰竭;(6)资料不完整者;(7)合并先天性心脏病者;(8)严重电解质紊乱;(9)恶性肿瘤。

1.2 研究方法

根据患者是否服用达格列净分为常规抗心衰组和达格列净组:(1)常规抗心衰组(对照组):常规的抗心衰治疗,即合理饮食、控制出入量、治疗原发疾病和纠正诱因、袪利尿剂、ACEI/ARB/

ARNI、螺内酯、 β 受体阻滞剂;(2)达格列净组(实验组):在常规抗心衰治疗的基础上给予口服达格列净,每次 10 mg,每天 1 次(AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 国药准字 HJ20170119, 规格 10 mg/片)。所有患者随访期间 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB、ARNI 均根据患者血压及心功能情况逐渐加至最大耐受量。

1.2.1 基线数据收集 (1)收集所有患者年龄、性别、血压(包括收缩压、舒张压)、心率、NT-ProBNP(氨基末端脑钠肽前体)水平、HF 病因(缺血性心肌病、非缺血性心肌病)、合并疾病(高血压病、糖尿病、心房颤动)、用药情况(ACEI、ARB、ARNI、 β 受体阻滞剂、袢利尿剂、螺内酯等)、NYHA 心功能分级(II 级、III 级、IV 级)、心脏超声指标等基本资料并进行比较。

1.2.2 治疗前后 NYHA 心功能分级比较 显效:纽约心功能分级较前降低 2 级及以上;有效:纽约心功能分级较前降低 1 级及以上;无效:纽约心功能分级较前无明显降低/患者心功能恶化。治疗总有效率为所有显效患者与有效患者总和在总人数中所占的百分比^[9]。

1.2.3 超声心动图随访 随访 3 月、6 月、1 a 分别对 2 组患者的 LVEF、LVESD、LVEDD、LAD、IVST、LVPW 与治疗前以及 2 组间进行比较。

1.2.4 不良事件比较 对治疗后 1 a 后 2 组患者的不良事件发生率进行比较。

心脏超声检查均由 1~2 名经验丰富的超声医师完成;心脏超声型号为 Vivid E95(GE 公司)彩色多普勒心脏彩色超声诊断仪,配备频率为 2.0 MHz 的 M5S 及频率为 2.5 MHz 的 4 V 心脏探头。超声测量方法:检查中嘱患者平静呼吸,必要时配合屏气,在胸骨旁左室长轴切面,使用二维超声心动图或 M 型超声心动图,一般以心电图 QRS 波的 R 波波峰定义为心室舒张末期, T 波终点定义为心室收缩末期,测量 LVEDD、LVESD、IVST、LAD;采用 Simpson 法测量 LVEF。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行分析。计量资料服从正态分布用采用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用两独立样本 *t* 检验,重复测量资料比较采用重复测量方差分析;不服从正态分布则使用中位数和四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组比较采用非参数秩和检验。计数资料用频数和率 $n(\%)$ 表示,组间比较使用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用 Mann-Whiency U 检验, $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究完成随访的患者 70 例,女性患者 23 例,占总人数的 33%,男性患者 47 例,占总人数的 67%。2 组患者年龄、性别、收缩压、舒张压、心率、NT-ProBNP、HF 病因、合并疾病(高血压、糖尿病、心房颤动)、ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、袢利尿剂、螺内酯、心功能分级、超声心动图结果比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 治疗后 2 组患者的 NYHA 心功能分级比较

随访 3 月、6 月、1 a 2 组 NYHA 心功能分级分别与治疗前比较,心功能均较治疗前有所改善。2 组总体疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2;达格列净组的总有效率明显高于常规抗心衰组,差异有统计学意义(63.64% vs 29.73%, $P = 0.004$; 87.88% vs 64.86%, $P = 0.025$; 93.94% vs 72.97%, $P = 0.020$)。

2.3 治疗后 2 组患者的心脏超声指标比较

随访 3 月、6 月、1 a,同治疗前比较,2 组 LVEF 均较治疗前升高,2 组患者 LVEDD、LVESD、LAD、IVST、LVPWT 均较治疗前下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、图 1、图 2。

随访 3 个月:2 组间比较,LVEF、LVEDD、LVESD、LAD、IVST 无明显差异($P > 0.05$);2 组 LVPWT 比较,达格列净组下降明显高于常规抗心衰组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、图 1、图 2。

随访 6 个月:2 组比较,达格列净组 LVEF 升高明显高于常规抗心衰组,达格列净组 LAD、IVST、LVPWT 下降明显高于常规抗心衰组($P < 0.05$)。2 组 LVEDD、LVESD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3、图 1、图 2。

随访 1 a:2 组比较,达格列净组 LVEF 升高程度明显高于常规抗心衰组,差异有统计学意义($P < 0.05$);达格列净组 LVEDD、LVESD、LAD、IVST、LVPWT 下降程度明显高于常规抗心衰组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3、图 1、图 2。

2.4 随访 1 a 2 组不良事件发生率比较

随访 1 a,达格列净组没有患者发生低血糖、低血压以及肾功能损伤,有 1 例发生尿路感染;常规抗心衰组出现 3 例低血糖、3 例低血压以及

表 1 2 组患者的临床基线资料比较 [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 1 Comparison of baseline clinical data in two group [$n(\%) / (\bar{x} \pm s) / M(P_{25}, P_{75})$]

基线指标	达格列净组($n=33$)	常规抗心衰组($n=37$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	64.09 ± 11.10	62.46 ± 13.88	0.539	0.592
性别(男/女)	24/9	23/14	0.883	0.348
HF病因			0.005	0.945
缺血性心肌病	19(57.58)	21(56.76)		
非缺血性心肌病 合并疾病	14(42.42)	16(43.24)		
心房颤动	9(27.27)	11(29.73)	0.052	0.820
高血压	22(66.67)	17(45.95)	3.035	0.081
糖尿病用药情况	19(57.58)	16(43.24)	1.433	0.231
ARB	10(30.30)	9(24.33)	0.315	0.574
ACEI	6(18.18)	8(21.62)	0.129	0.719
ARNI	17(51.52)	20(54.05)	0.045	0.832
β 受体阻滞剂				
比索洛尔	20(60.61)	21(56.76)	0.107	0.744
美托洛尔	13(39.39)	16(43.24)	0.107	0.744
袽利尿剂	22(66.67)	27(72.97)	0.330	0.565
螺内酯	33(100.00)	37(100.00)		—
心功能分级			1.446	0.485
II级	14(42.42)	11(29.73)		
III级	13(39.40)	16(43.24)		
IV级	6(18.18)	10(27.03)		
收缩压(mmHg)	121.67 ± 14.33	115.57 ± 15.42	1.704	0.092
舒张压(mmHg)	75.03 ± 10.16	74.24 ± 11.05	0.309	0.758
心率(次/min)	75.21 ± 10.75	75.14 ± 12.53	0.027	0.978
NT-ProBNP(pg/mL)	2 177.00(446.45 , 3 440.50)	2 086.00(826.50 , 6 711.00)	-1.118	0.264
超声心动图结果				
LVEF	0.44 ± 0.03	0.44 ± 0.03	-0.326	0.746
LVEDD(cm)	5.62 ± 0.60	5.46 ± 0.55	1.227	0.224
LVESD(m)	4.29 ± 0.56	4.22 ± 0.53	0.516	0.607
LAD(cm)	4.04 ± 0.53	4.22 ± 0.85	-1.041	0.302
IVST(cm)	1.01 ± 0.16	1.06 ± 0.22	-1.143	0.257
LVPWT(cm)	0.98 ± 0.10	1.04 ± 0.15	-1.762	0.083

NT-proBNP: 氨基末端脑钠肽前体; HF: 心力衰竭; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; LVEF: 左室射血分数; LVEDD: 左心室舒张末期内径; ARB: 血管紧张素受体阻滞剂; LVESD: 左心室收缩末期内径; LAD: 左心房内径; ARNI: 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂; IVST: 室间隔厚度; LVPWT: 左室后壁厚度。

5 例肾功能损伤, 无患者发生尿路感染, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 4。

3 讨论

3.1 达格列净用于 HFmrEF 患者治疗的效果

SGLT2 抑制剂是 1 种新型口服降糖药, 其作用机制主要是选择性地减少肾脏近端肾小管对葡萄糖以及钠离子的重吸收, 从而使患者尿中葡萄糖和钠的排泄增加, 最终起到降低血糖和利钠的作用^[10]。达格列净能够降低心力衰竭患者心力衰

竭再住院率和血管死亡风险率, 改善患者症状和提高生活质量^[11]。2021 年欧洲心脏病协会关于 HFmrEF 药物治疗更新中, 无论患者是否伴有糖尿病, SGLT2 抑制剂均被列为一级推荐^[2]。有研究表明^[12], 大多数对 LVEF < 40% 的心力衰竭患者有效的治疗随着 LVEF 增加至 > 40%, 其益处反而有所减弱, 如神经激素调节剂的使用。EMPEROR-Preserved、DELIVER 研究^[13-14]结果显示无论是否伴有 2 型糖尿病, SGLT2 抑制剂均能够降低 LVEF > 40% 患者的心血管死亡风险或心力衰竭再住院或心力衰竭急性加重的风险, 在改善

表 2 2 组患者治疗后心功能分级比较 [n(%)]

Tab. 2 Comparison of cardiac functional grading after 3 months of treatment [n(%)]

组别	n	时间	显效	有效	无效	总有效	Z	P
达格列净组	33	3 月	2(6.06)	19(57.58)	12(36.36)	21(63.64)	8.081	0.004*
		6 月	15(45.45)	14(42.42)	4(12.12)	29(87.88)		
		1 a	22(66.67)	9(27.27)	2(6.06)	31(93.94)		
常规抗心衰组	37	3 月	1(2.70)	10(27.03)	26(70.27)	11(29.73)	5.024	0.025*
		6 月	11(29.73)	13(35.14)	13(35.14)	24(64.86)		
		1 a	16(43.24)	11(29.73)	10(27.03)	27(72.97)		

Z和P为2组同时期比较的检验统计量的值, *P < 0.05。

表 3 2 组患者治疗后心脏超声结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of echocardiographic indicators in two groups after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LVEF (%)	LVEDD(cm)	LVESD(cm)	LAD(cm)	IVST(cm)	LVPWT(cm)
达格列净组	基线	44.33 ± 3.05	5.62 ± 0.60	4.29 ± 0.56	4.04 ± 0.53	1.01 ± 0.16	0.98 ± 0.10
	3 月	50.94 ± 5.37*	5.22 ± 0.66*	3.94 ± 0.67*	3.77 ± 0.55*	0.96 ± 0.18*	0.93 ± 0.13*#
	6 月	54.97 ± 9.30*#	4.97 ± 0.80*	3.66 ± 0.75*	3.45 ± 0.65*#	0.90 ± 0.16*#	0.89 ± 0.12*#
	1 a	62.03 ± 9.36*#	4.58 ± 0.75*#	3.38 ± 0.70*#	3.16 ± 0.58*#	0.88 ± 0.18*#	0.87 ± 0.13*#
常规抗心衰组	基线	44.32 ± 2.93	5.46 ± 0.55	4.22 ± 0.53	4.22 ± 0.85	1.06 ± 0.22	1.04 ± 0.15
	3 月	48.41 ± 7.60*	5.28 ± 0.56*	4.00 ± 0.60*	4.02 ± 0.72*	1.01 ± 0.17*	0.99 ± 0.15*
	6 月	50.43 ± 7.12*	5.15 ± 0.59*	3.85 ± 0.54*	3.90 ± 0.66*	0.99 ± 0.18*	0.90 ± 0.13*
	1 a	51.84 ± 6.81*	4.98 ± 0.68*	3.71 ± 0.55*	3.75 ± 0.66*	0.97 ± 0.16*	0.96 ± 0.02*

同组治疗前后比较, *P < 0.05; 与常规抗心衰组治疗后比较, # P < 0.05。

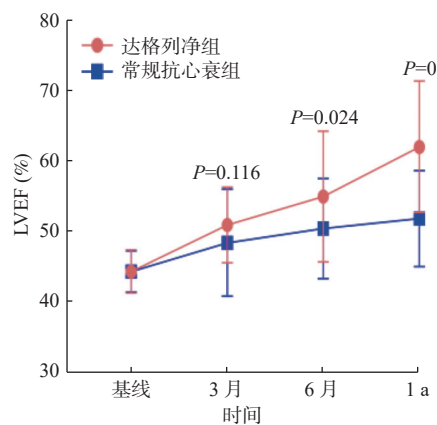


图 1 2 组 LVEF 治疗后比较

Fig. 1 Comparison of LVEF between two groups after treatment

HFpEF/HFmrEF 远期预后方面取得了一定的临床证据。

本研究将达格列净用于 HFmrEF 患者治疗, 随访期间达格列净组和常规抗心衰组 NYHA 心功能分级分别与治疗前比较, 心功能均较治疗前有所改善; 2 组之间比较, 达格列净组的总有效率明显高于常规抗心衰组。2 组的 LVEF 均较治疗前提高, 达格列净组 LVEF 升高程度明显高于常

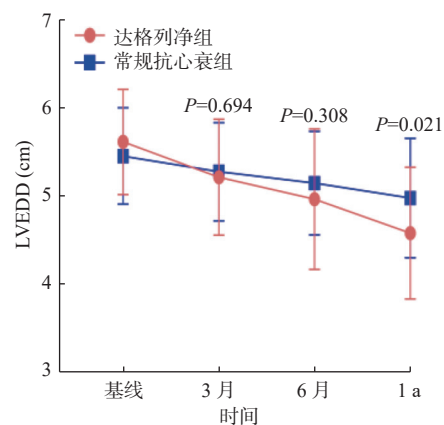


图 2 2 组 LVEDD 治疗后比较

Fig. 2 Comparison of LVEDD between two groups after treatment

规抗心衰组。随访 3 月, 达格列净组 LVPWT 较常规抗心衰组显著降低; 随访 6 个月达格列净组 LAD、IVST、LVPWT 下降明显高于常规抗心衰组; 随访 1 a 达格列净组 LVEDD、LVESD、LAD、IVST、LVPWT 较常规抗心衰组显著降低。说明达格列净可以显著改善 HFmrEF 患者结构及心功能, 且随着时间延长达格列净对心功能改善效果更加明显, 并持续存在。

表 4 2 组不良反应发生率比较 [n(%)]

Tab. 4 Comparison of occurrence of adverse effect [n(%)]

组别	n	低血糖	低血压	尿路感染	肾功能损伤
达格列净组	33	0(0.00)	0(0.00)	1(3.03)	0(0.00)
常规抗心衰组	37	3(8.11)	3(8.11)	0(0.00)	5(13.51)
χ^2		1.168	1.168	-	2.981
P		0.280	0.280	0.471	0.084

3.2 达格列净改善心功能及心脏结构可能的机制

病理性左心室重构、左心室收缩力降低,是 HFrEF 的病理生理学基础。SUGAR-DM-HF 研究纳入 107 名 2 型糖尿病合并 HFrEF 患者,结果表明恩格列净逆转左心室重构^[15]; Santos 等^[16]的研究结果表明恩格列净可显著改善非糖尿病 HFrEF 患者左心室重构及收缩功能。Yi-Hsin Chan 等^[17]的结果表明, SGLT2 抑制剂治疗与基线射血分数轻度降低的 2 型糖尿病患者的左室收缩功能改善相关, SGLT2 抑制剂治疗改善心力衰竭患者心功能方面的优势在缺血性或非缺血性病因的心力衰竭患者亚组中持续存在, LVEF 轻度降低的心力衰竭患者在 SGLT2 抑制剂治疗后 LVEF 显著改善, LVESV 反向重塑,而其他超声心动图参数,包括 LVEDV、E/A、LVFW 均无改变。本研究结果显示达格列净治疗后 HFmrEF 患者的 LVEF 显著改善, LVEDD 显著降低。

达格列净改善心功能及心脏结构,其可能的机制:(1) Lan NSR^[18]对一些探讨 SGLT2 抑制剂对左室结构和功能影响的临床研究进行了 Meta 分析,认为达格列净对左室功能和心脏结构的潜在影响是多因素的,主要由代谢作用和全身血流动力学介导, SGLT2 抑制剂可以增加促红细胞生成素和血红蛋白水平,促红细胞生成素本身可能具有心脏保护作用,而血红蛋白的增加可能导致心肌氧输送增强。此外, SGLT2 抑制剂通过增加尿钠减少回心血量,改善血流动力学;(2) 达格列净可以使心肌燃料代谢从脂肪/葡萄糖氧化转向更节能的燃料,如酮体,酮体可以被心肌细胞自由吸收,与脂肪酸相比,酮体可能是心衰患者更有效的 ATP 来源,使心脏产生的 ATP 增加,从而提高心肌的工作效率和防止心功能下降^[19];(3) 达格列净通过对钠-氢交换剂(sodium-hydrogen exchanger, NHE)中 NHE1 受体活性增加的抑制,防止心肌细胞内 Ca^{2+} 过载导致的细胞毒性作用,达到保护心脏的作用^[20];(4) 达格列净的许多其他生物学效应也已被证实,包括改善动脉硬度、血管阻力、血管内皮功能和心肌纤维化^[21]。目前

关于达格列净对心功能和心脏结构的生物学机制仍不完全明确,尚需进一步的研究进行探索。

HFmrEF 患者大多是由 HFrEF 或者 HFpEF 患者演变而来。在 Lup 6 n 等^[22]的研究中发现,少数 HFpEF 患者转变为 HFmrEF 或 HFrEF。在 Miller 等^[23]的研究中,有 300 例(63%) HFmrEF 患者是从其他类型的心力衰竭患者演变而来,其中有 17.8% 的患者从 HFpEF 转变为 HFmrEF。本研究纳入的 HFmrEF 患者大多是由 HFrEF 患者转变而来,在指南明确达格列净可以作为 I 类推荐用于 HFrEF 患者之前,部分 HFrEF 患者经规范化的“金三角”抗心衰治疗后已经转变为 HFmrEF 患者。本研究结果显示达格列净可以明显改善 HFmrEF 患者心脏结构及心功能, LVEF 明显提高,或许与患者大多数之前为 HFrEF 有关。

3.3 达格列净用于 HFmrEF 合并高血压和(或)糖尿病患者

本研究中,实验组和对照组入组 HFmrEF 患者合并疾病包括高血压、糖尿病,且 2 组间合并疾病比较无差异。血压的升高可能加速血管内皮细胞损伤、心脏负荷增加,导致心室重构、左心室肥厚,进而引起心力衰竭。因此积极控制血压可以降低心脏负荷、改善心室重构及左心室肥厚,从而降低心力衰竭的发生率。达格列净选择性地减少肾脏近端肾小管对葡萄糖以及钠离子的重吸收,增加尿糖和尿钠的排泄,最终起到降低血糖和利钠的作用^[9],通过减少高滤过、恢复球管反馈从而达到控制血压的目的^[24]。达格列净通过抑制近曲小管对钠离子和葡萄糖的重吸收降低肾脏排出的葡萄糖阈值,促进糖从尿液中排出体外,从而有效降低血糖水平。心功能的减退可能由心肌细胞的缺血或坏死、神经微循环障碍、纤维组织增生、能量代谢率降低、氧的利用不够充分等多种原因造成,而糖尿病导致的代谢紊乱和冠状动脉微血管病变则能引发这些因素,随着增加葡萄糖和脂肪酸的氧化,达格列净能够促进心肌能量代谢,增强心肌顺应性和心功能,以改善患者的心功能指标。

3.4 达格列净用于 HFmrEF 患者治疗的安全性

达格列净通过增加尿糖、尿钠发挥作用, 可能导致低血压、低血糖。本研究在随访过程中发现常规抗心衰组发生 3 例低血压、3 例低血糖, 达格列净组无人发生低血压、低血糖, 因此达格列净用于 HFmrEF 患者安全可靠。此外, 达格列净使尿糖增加, 常见的不良反应为尿路感染^[25]。本研究随访过程中, 达格列净组出现 1 例尿路感染患者, 该患者为老年女性, 高龄患者器官功能衰退, 各种激素水平发生变化导致泌尿道的防御能力降低; 另一方面, 高龄心力衰竭患者水摄入受限, 增加尿路感染的风险。这提示在老年患者中, 使用达格列净治疗的同时还要谨防尿路感染的发生。

综上所述, 在规范化抗心力衰竭药物治疗基础上, 联合达格列净可以进一步改善 HFmrEF 患者的心脏结构及功能; 达格列净治疗 HFmrEF 患者安全可靠, 不良反应发生率低。但本研究样本量较小, 且糖尿病患者较少, 未进行亚组分析, 今后拟扩大样本量、延长随访时间、增加观察指标如 6 min 步行试验、NT-ProBNP 等进一步研究达格列净对 HFmrEF 的疗效及在糖尿病患者中的疗效是否更为显著。

[参考文献]

- [1] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. China-HF investigators. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: Results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 868-875.
- [2] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, et al. ESC scientific document group. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [3] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): 1757-1780.
- [4] McMurray J J V, Solomon S D, Inzucchi S E, et al. DAPA-HF trial committees and investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [5] Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(2): 100-116.
- [6] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic P M, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: An analysis of the ESC heart failure long-term registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12): 1574-1585.
- [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] Solomon S D, De Boer R A, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: Rationale and design of the DELIVER trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7): 1217-1225.
- [9] Cure E, Cumhuri Cure M. Comment on: "High released lactate by epicardial fat from coronary artery disease patients is reduced by dapagliflozin treatment" [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 296(1): 2-3.
- [10] Das U S, Paul A, Banerjee S. SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Egypt Heart J*, 2021, 73(1): 93-99.
- [11] Butt J H, Lu H, Kondo T, et al. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease and efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from DELIVER [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(11): 2078-2090.
- [12] Solomon S D, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure [J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 352-361.
- [13] Anker S D, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-preserved trial investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1451-1461.
- [14] Solomon S D, McMurray J, Claggett B, et al. DELIVER trial committees and investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1089-1098.
- [15] Lee M M Y, Brooksbank K J M, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with re-

- duced ejection fraction (SUGAR-DM-HF) [J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 516–525.
- [16] Santos-Gallego C G, Vargas-Delgado A P, Requena-Ibanez J A, et al. EMPA-TROPISM (ATRU-4) investigators. Randomized trial of empagliflozin in nondiabetic patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(3): 243–255.
- [17] Chan Y H, Hsu T J, Wang C L, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor was associated with an improvement in left ventricular systolic function in patients with type 2 diabetes mellitus with impaired left ventricular systolic function[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5): 2784–2796.
- [18] Lan N S R, Fegan P G, Yeap B B, et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: Current evidence and future directions[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(5): 927–935.
- [19] Mudaliar S, Alloju S, Henry R R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1115–1122.
- [20] Yurista S R, Silljé H H W, Van Goor H, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on renal structure and function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(3): 311–321.
- [21] Lee T M, Chang N C, Lin S Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104(1): 298–310.
- [22] Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Heart failure with preserved ejection fraction infrequently evolves toward a reduced phenotype in long-term survivors[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(3): e005652.
- [23] Miller R J H, Nabipoor M, Youngson E, et al. Heart failure with mildly reduced ejection fraction: Retrospective study of ejection fraction trajectory risk[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(3): 1564–1573.
- [24] Uthman L, Homayr A, Juni R P, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor α -stimulated human coronary arterial endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(5): 865–886.
- [25] Wiviott S D, Raz I, Bonaca M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347–357.