

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241209.1507.002\(2024-12-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241209.1507.002(2024-12-09))

达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗非射血分数降低型心力衰竭的疗效及预后研究*

杨小刚,邢建东,张芸,邢玉龙[△]

(南京市高淳人民医院/江苏卫生健康职业学院附属南京市高淳人民医院心内科,南京 211300)

[摘要] **目的** 研究达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗非射血分数降低型心力衰竭(non-HFrEF)临床效果。**方法** 选取2022年1—12月在该院诊治的120例non-HFrEF患者作为研究对象,采用随机数字法分为观察组、对照组,每组各60例。两组患者均予β受体阻滞剂、利尿剂等常规治疗,对照组患者接受沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)治疗,观察组患者在对照组的基础上联合达格列净治疗,治疗时间为6个月。比较两组患者临床疗效,治疗前及治疗6个月后血清N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、超敏-C反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(SCr)、血钾、心脏彩色多普勒超声参数、6 min步行试验(6MWT)距离,治疗期间主要心血管不良事件(MACE)发生情况。**结果** 治疗6个月后,观察组中总效率为93.3%,高于对照组的80.0%,差异有统计学意义($P=0.032$)。治疗6个月后,两组NT-proBNP和hs-CRP水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗6个月后,两组LVEF、6MWT距离较治疗前升高,LVEDV、LVESV较治疗前降低,且观察组上述指标变化幅度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组MACE发生率(16.7%)低于对照组(5.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗non-HFrEF可明显降低NT-proBNP、hs-CRP水平,改善心功能,提高运动耐量,降低MACE发生率,改善预后。

[关键词] 非射血分数降低型心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;达格列净;N末端B型利钠肽前体;6 min步行试验;主要不良心血管事件

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0425-05

Study on efficacy and prognosis of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan in treating non-reduced ejection fraction type heart failure*

YANG Xiaogang, XING Jiandong, ZHANG Yun, XING Yulong[△]

(Department of Cardiology, Gaochun People's Hospital/Affiliated Gaochun People's Hospital, Jiangsu Health Vocational College, Nanjing, Jiangsu 211300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of dapagliflozin combined with sacubitril-valsartan in the treatment of non-reduced ejection fraction type heart failure (non-HFrEF). **Methods** A total of 120 patients with non-HFrEF diagnosed and treated in this hospital from January to December 2022 were selected as the study subjects and divided into the observation group and control group by the random number method, 60 cases in each group. The both groups were treated with conventional treatments such as β-receptor blockers and diuretics, the patients in the control group were treated with sacubitril-valsartan (Noxinto), and the patients in the observation group were treated with dapagliflozin on the basis of the control group for 6 months. The clinical efficacy, serum N-terminal B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), hypersensitivity-C-reactive protein (hs-CRP), serum creatinine (SCr), serum potassium, cardiac color Doppler ultrasound parameters, 6 min walk test (6MWT) distance before treatment and in 6 months after treatment, and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) during treatment were compared between the two groups. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate in the observation group was 93.3%, which was higher than 80% in the control group, and the difference was statistically significant ($P=0.032$). After 6 months of treatment, the levels of NT-proBNP and hs-CRP in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, moreover the observation group was lower than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 6 months of treatment, LVEF and 6MWT dis-

tance in the two groups were increased compared with those before treatment, LVEDV and LVESV were decreased compared with those before treatment, moreover the change amplitude of the above indexes in the observation group were greater than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence rate of MACE in the observation group was lower than that in the control group (16.7% vs. 5.0%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin combined with sacubitril-valsartan in the treatment of non-HFrEF could significantly reduce the levels of NT-proBNP and hs-CRP, improve the cardiac function, increase the exercise tolerance, decrease the incidence rate of MACE and improve the prognosis.

[Key words] non-reduced ejection fraction heart failure; sacubitril-valsartan; dapagliflozin; N-terminal B-type natriuretic peptide precursor; 6 min walk test; major adverse cardiovascular events

心力衰竭是心血管疾病的重要终末阶段,也是患者生活质量下降和死亡的重要原因^[1-2],一直是医学界面临的重要挑战。尽管随着医疗技术的进步,心力衰竭的治疗手段不断增多,但对于非射血分数降低型心力衰竭(non-heart failure with reduced ejection fraction, non-HFrEF)现仍无明确治疗方案。non-HFrEF在心力衰竭中占比约50%,包括射血分数中间值型和保留型心力衰竭2种,其致死致残率并不低于射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)^[3-4]。

近年来,达格列净作为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2I)的代表药物,已在心力衰竭治疗领域展现出独特的潜力^[5-7]。沙库巴曲缬沙坦已被多个研究及指南共识推荐用于改善HFrEF患者的心功能及预后^[8-10],然而该药对于non-HFrEF的应用仍需进一步的研究证实。

目前,针对non-HFrEF患者的治疗策略多以改善心室舒张功能、降低心脏负荷、提高生活质量为主,尚无确切药物可明显改善non-HFrEF患者的症状及预后。基于此,本研究旨在探讨达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗non-HFrEF的疗效及预后,以期为非-HFrEF患者的治疗及预后评估提供证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1—12月在本院诊治的120例non-HFrEF患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组、对照组,每组60例。纳入标准:(1)年龄40~70岁;(2)符合指南中non-HFrEF的诊断标准^[11],具有典型心力衰竭的临床症状及体征,脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平升高,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 40\%$,左心房扩大和/或左心室肥厚;(3)纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级II~IV级者;(4)心脏舒张功能异常者。排除标准:(1)伴有肥厚梗阻性心肌病、围生期心肌病、肿瘤等疾病者;(2)存在严重肝、肾功能障碍者;(3)存在相关药

物禁忌证者;(4)入组前已经服用达格列净和/或沙库巴曲缬沙坦者。本研究已通过本院医学伦理委员会批准[审批号:(同)2022-008-01],患者知晓并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者均采用 β 受体阻滞剂、利尿剂等常规药物抗心力衰竭处理,嘱咐患者低盐饮食、戒烟等。对照组患者接受沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)治疗,初次剂量为25~50 mg/次,2次/d,治疗期间根据血压水平等适当调整剂量,最高剂量可达200 mg/次。观察组患者在对照组的基础上联合达格列净10 mg/d治疗。两组治疗6个月。

1.2.2 观察指标

(1)临床疗效。显效:治疗6个月后患者NYHA心功能分级升高 ≥ 2 级,心力衰竭症状明显改善;有效:治疗6个月后,患者NYHA心功能分级升高1级,心力衰竭症状有效改善;无效:治疗6个月后,患者NYHA心功能分级未提高,心力衰竭症状无好转^[12]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)血液检测指标:治疗前及治疗6个月后分别采集空腹血,测量血清N末端B型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、超敏-C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血肌酐(Serum creatinine, SCr)、血钾水平。(3)心脏彩色多普勒超声检测指标及6 min步行试验(6 minute walk test, 6MWT):治疗前及治疗6个月后分别行心脏彩色多普勒超声检查及6MWT,比较两组治疗前后左心室收缩容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、LVEF及6MWT距离。(4)主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生情况。治疗期间统计两组心绞痛、急性心肌梗死、心源性死亡、心力衰竭再入院等不良事件发生情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS25.0软件进行数据处理。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组患者在性别、年龄、心功能分级情况、合并疾病类型(高血压、糖尿病)、BMI、病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组 ($n=60$)	观察组 ($n=60$)	χ^2/t	P
男/女(n/n)	33/27	34/26	0.034	0.854
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	54.38 \pm 8.63	55.12 \pm 8.12	0.484	0.629
心功能分级(n)				
II	19	20	0.161	0.922
III	35	33		
IV	6	7		
合并高血压(n)	42	40	0.154	0.695
合并糖尿病(n)	11	12	0.054	0.817
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.57 \pm 3.78	23.19 \pm 3.71	0.556	0.579
病程($\bar{x} \pm s$,年)	4.13 \pm 1.74	4.21 \pm 1.78	0.249	0.804

2.2 两组临床疗效比较

治疗 6 个月后,观察组总效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.615, P=0.032$),见表 2。

表 2 两组临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	29(48.3)	19(31.7)	12(20.0)	48(80.0)
观察组	60	36(60.0)	20(33.3)	4(6.7)	56(93.3)

2.3 两组血液检测指标比较

治疗前,两组 NT-proBNP、hs-CRP、Scr、血钾水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,两组 NT-proBNP 和 hs-CRP 水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 6 个月后,两组 Scr 及血钾水平在组间及组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 两组心脏彩色多普勒超声及 6MWT 距离比较

治疗前,两组 LVEF、LVEDV、LVESV、6MWT 距离比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,两组 LVEF、6MWT 距离较治疗前升高且观察组高于对照组,LVEDV、LVESV 较治疗前降低且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组血液检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=60$)	观察组($n=60$)	t	P
NT-proBNP(pg/mL)				
治疗前	2 133.52 \pm 329.59	2 219.26 \pm 335.07	1.413	0.160
治疗 6 个月后	668.14 \pm 91.28 ^a	370.23 \pm 83.25 ^a	18.679	<0.001
hs-CRP(mg/L)				
治疗前	11.15 \pm 3.48	12.09 \pm 2.94	1.598	0.113
治疗 6 个月后	6.44 \pm 1.53 ^a	4.11 \pm 0.96 ^a	9.992	<0.001
Scr(μ mol/L)				
治疗前	77.29 \pm 7.66	78.33 \pm 8.22	0.717	0.475
治疗 6 个月后	79.56 \pm 10.23	80.62 \pm 9.93	0.576	0.566
血钾(mmol/L)				
治疗前	4.21 \pm 0.68	4.23 \pm 0.71	0.158	0.875
治疗 6 个月后	4.34 \pm 0.72	4.37 \pm 0.81	0.214	0.831

^a: $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组心脏彩色多普勒超声检测指标及 6MWT 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=60$)	观察组($n=60$)	t	P
LVEF(%)				
治疗前	48.24 \pm 6.72	49.35 \pm 6.88	0.894	0.373
治疗 6 个月后	52.41 \pm 5.53 ^a	55.68 \pm 5.61 ^a	3.215	0.002
LVEDV(mL)				
治疗前	118.89 \pm 6.94	119.42 \pm 7.21	0.410	0.682

续表 4 两组心脏彩色多普勒超声检测指标及 6MWT 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=60$)	观察组($n=60$)	t	P
治疗 6 个月后	114.67±6.18 ^a	108.51±6.83 ^a	5.180	<0.001
LVESV(mL)				
治疗前	53.01±3.88	53.78±4.73	0.975	0.332
治疗 6 个月后	49.36±3.72 ^a	46.11±3.54 ^a	4.902	<0.001
6MWT 距离(m)				
治疗前	342.50±87.92	336.89±85.77	0.354	0.724
治疗 6 个月后	418.61±85.13 ^a	457.49±82.37 ^a	2.542	0.012

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组 MACE 发生情况比较

观察组中发作心绞痛 1 例,心力衰竭再住院 2 例;对照组中发作心绞痛 2 例,心力衰竭再住院 8 例;观察组 MACE 发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.227, P = 0.040$),见表 5。

表 5 两组 MACE 发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	心绞痛	急性 心肌梗死	心源性 死亡	心力 衰竭再住院	总发生
对照组	60	2(3.3)	0	0	8(13.3)	10(16.7)
观察组	60	1(1.7)	0	0	2(3.3)	3(5.0)

3 讨论

达格列净不仅可通过抑制交感神经兴奋、减轻心肌耗氧及改善心肌能量代谢等多种途径来发挥心功能保护作用,还可促尿钠排泄,降低心脏前负荷,改善心室舒张功能,抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,改善胰岛素抵抗和代谢异常,从而改善患者心力衰竭症状及预后^[13-15]。沙库巴曲缬沙坦属于血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂,能够同时抑制血管紧张素 II 和增强 BNP,改善心室重塑和抑制心肌纤维化,改善心功能^[16]。

当心脏受到牵拉和压力变化(如发生心力衰竭)时,心室肌细胞会产生大量的 BNP。NT-proBNP 是 BNP 的代谢产物^[17],在心力衰竭诊治及评价预后等方面拥有价值^[18-19]。本研究结果显示,两组在治疗 6 个月后 NT-proBNP 水平均明显下降,且观察组低于对照组,提示观察组联合用药后心功能好转程度优于对照组。炎症反应在心力衰竭进程中扮演着重要角色,可造成血管内皮细胞损伤^[20]、心肌细胞肥大、心肌纤维化,降低心肌顺应性^[21]。和 hs-CRP 作为临床常用的炎症反应指标,其水平上调可提示心肌损伤程度加重^[22]。本研究中,观察组在治疗 6 个月后 hs-CRP 水平低于对照组,提示观察组患者体内的炎症反应得到更好遏制,这与徐凤等^[23]的研究结果相符。本研究结果显示,达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗 non-HFrEF 在改善患者心功能、提高运动耐量方面具有明显优势。治疗 6 个月后,观察组中总有效率

(93.3%)高于对照组(80.0%),并且在 LVEF、LV-EDV、LVESV 等指标上的改善优于对照组,这与 PASCUAL-FIGAL 等^[24]的研究结果一致;观察组 6MWT 距离的增长幅度更大,也表明患者运动耐量明显提高。关于预后方面,本研究结果显示,观察组 MACE 发生率(16.7%)低于对照组(5.0%),尤其在心力衰竭再住院方面最为明显,这与 PEIKERT 等^[25]的研究结果一致。

综上所述,达格列净联合沙库巴曲缬沙坦可明显改善 non-HFrEF 患者心功能、提高运动耐量、改善患者预后。本研究虽然取得了一定成果,但笔者也意识到研究存在着样本量有限、随访时间相对较短的局限性,在后续的研究中可增大样本量,将随访时间延长,以更准确地评估联合治疗的疗效。

参考文献

- [1] THERESA A M, MARCO M, MARIANNA A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [2] 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.
- [3] HAI J J, CHAN P H, HUANG D, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of hospitalized heart failure in a Chinese population: the Hong Kong heart failure registry[J]. J Card Fail, 2016, 22(8): 600-608.
- [4] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart

- Fail, 2016, 18(8):891-975.
- [5] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16):1451-1461.
- [6] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- [7] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, CLAGGETT B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12):1089-1098.
- [8] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7):1-78.
- [9] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南 2023(精简版)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12):1207-1238.
- [10] 李薇, 高景芳, 贾凡, 等. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低性心力衰竭患者心力衰竭易损期的疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14):1842-1845.
- [11] 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.
- [12] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [13] 骆莹莹, 黄若妃, 李可. 达格列净对 2 型糖尿病患者 25(OH)D₃ 及炎症因子表达的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(12):2024-2027.
- [14] SARAFIDIS P, PAPADOPOULOS C E, 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.
- [15] ABDELHAMID M, KANDIL H, HASSANIN 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 Fail*, 2022, 9(2):800-811.
- [16] 孟雅杰, 陈嘉怡, 李敬超, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗冠心病合并慢性心力衰竭的疗效及对患者心功能与炎症因子水平的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(5):621-624.
- [17] 闫丙军, 杨利梅, 刘凯. 血清 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 水平变化与老年冠心病患者 PCI 术后发生 MACE 的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8):1305-1309.
- [18] 冯淑娟, 董存元, 马海乾. NT-proBNP 联合血清 HE4、25-(OH)-D 检测对慢性肾脏病 200 例发生急性心衰的预测价值[J]. 安徽医药, 2024, 28(7):1404-1409.
- [19] 吕海珍, 吕云, 周荣, 等. 血清 HCY、sST2 和 NT-proBNP 联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(6):1002-1006.
- [20] 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.
- [21] 黄钰婷, 张恺, 苏菁, 等. 射血分数保留型心力衰竭与微血管内皮炎症[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(6):512-515.
- [22] 乔芳, 石伦光, 李丽娟, 等. 哮喘合并心力衰竭患者血清 cTnI、CK-MB、hs-CRP 及 SAA 水平变化及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(5):671-675.
- [23] 徐凤, 梁有峰, 冯俊, 等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭的疗效及对血清 sST2、Hey 和炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(10):2305-2308.
- [24] PASCUAL-FIGAL DA, ZAMORANO J L, DOMINGO M, et al. Impact of dapagliflozin on cardiac remodelling in patients with chronic heart failure: the DAPA-MODA study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(8):1352-1360.
- [25] PEIKERT A, GOYAL P, VADUGANATHAN M, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to polypharmacy status[J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(10):1380-1393.