

达格列净联合诺欣妥治疗冠心病合并慢性心力衰竭的临床观察

黄志文, 彭春玲, 杨彬* (广东医科大学附属第一医院, 广东湛江 524000)

摘要: **目的** 观察达格列净联合诺欣妥治疗冠心病合并慢性心力衰竭(CHF)的效果。**方法** 96例冠心病合并CHF患者随机分为对照组和观察组, 每组48例。对照组采用诺欣妥治疗, 观察组采用达格列净联合诺欣妥治疗。比较两组患者的治疗效果、心功能指标、炎症指标、6分钟步行距离(6MWD)、明尼苏达心衰生存评分(MLHF评分)及不良反应发生率。**结果** 观察组临床有效率、左心室舒张晚期与早期血流峰值速度比值、左室射血分数、心输出量、每搏输出量均显著高于对照组, 左心室舒张期末内径及血清白介素-6、超敏C-反应蛋白、N末端脑钠肽前体水平均低于对照组, 6MWD和MLHF评分亦优于对照组($P<0.05$ 或 0.01)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 达格列净联合诺欣妥治疗冠心病合并CHF的疗效显著, 能有效改善患者的心功能及生活质量, 降低炎症因子水平。

关键词: 达格列净; 诺欣妥; 冠心病; 慢性心力衰竭

中图分类号: R 541

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2023)03-0283-04

Clinical observation of therapeutic effect of dapagliflozin combined with Entresto in the treatment of coronary heart disease complicated with chronic heart failure

HUANG Zhi-wen, PENG Chun-ling, YANG Bin* (Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of dapagliflozin combined with Entresto in the treatment of coronary heart disease complicated with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 96 patients with coronary heart disease complicated with CHF were selected and randomly divided into the Observation Group and the Control Group, 48 cases in each group. The Control Group was treated with Entresto while the Observation Group was treated with dapagliflozin combined with Entresto. The two groups were compared in terms of the therapeutic effect, cardiac function index, inflammatory index, 6 MWD and MLHF score and the incidence of adverse reactions. **Results** The clinical effective rate, E/A, LVEF, CO and SV of the Observation Group were significantly higher than those of the Control Group; The LVEDD as well as the serum IL-6, hs-CRP, and NT-proBNP levels of the Observation Group were significantly lower than those of the Control Group; The scores of 6MWD and MLHF of the Observation Group were significantly superior to those of the Control Group ($P<0.05$ or 0.01). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin combined with Entresto has a significant effect in the treatment of coronary heart disease complicated with CHF. It can effectively improve the cardiac function and quality of life of patients and decrease inflammatory factors.

key words: dapagliflozin; Entresto; coronary heart disease; chronic heart failure

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)常发生于中老年人群, 主要发病原因是冠状动脉血管的动脉粥样硬化病变, 引发血管堵塞、狭窄, 进而导致心肌缺血、缺氧, 甚至坏死。慢性心力衰竭(CHF)是冠心病的严重并发症之一, 是各种心脏疾病终末期的主要表现, 也是心血管病患者的主要死因之一^[1]。达格列净是一

种钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂, 其主要药效是降低血糖, 同时还能降低心血管风险事件的发生^[2]。诺欣妥即沙库巴曲缬沙坦钠片, 是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI), 能有效扩张血管, 降低心脏负荷, 改善心室重构^[3]。本研究采用达格列净联合诺欣妥治疗冠心病合并CHF, 取得了较好的效果,

收稿日期: 2022-10-25

基金项目: 广东医科大学附属第一医院临床研究项目(LCYJ2019C007)

作者简介: 黄志文(1978-), 男, 硕士, 主任医师, E-mail: huangzw1978@126.com

通信作者: 杨彬(1970-), 男, 本科, 主任医师, E-mail: yangbin2387@126.com

现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2021年1月我院收治的96例冠心病合并CHF患者进行研究。纳入标准:冠心病均经过冠状动脉造影确诊;CHF符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》诊断标准^[4]。排除标准:其他心脏疾病;合并严重肝、肾等脏器疾病;肿瘤;精神疾病;对研究药物过敏。随机分为观察组和对照组,每组48例。其中观察组男27例,女21例;年龄54~77岁,平均(63.1±7.5)岁;冠心病病程(8.4±1.6)a;合并高血压25例、糖尿病17例;根据纽约心功能分级(NYHA)分为:II级14例,III级22例,IV级12例。对照组男26例,女22例;年龄43~73岁,平均(62.5±7.1)岁;冠心病病程(8.6±2.1)a;合并高血压24例、糖尿病16例;NYHA分级:II级15例,III级20例,IV级13例。两组基本资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经伦理委员会批准,患者均知情同意。

1.2 方法

两组患者均接受抗感染、补液、维持酸碱平衡、降糖、降血压等治疗。对照组采用诺欣妥(沙库巴曲缬沙坦钠片,法国BIOCODEX, 0.25 g/袋),口服,50 mg, 2次/d,如果患者可以耐受,在2周后调整为100 mg, 2次/d。观察组在对照组基础上加用达格列净(英国阿斯利康制药有限公司生产,国药准字:J20170040),10 mg/次,1次/d。两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

(1)心功能指标:心脏超声检查采用GE Vivid E9超声仪(美国通用公司),指标包括左心室舒张晚期与早期血流峰值速度比值(E/A)、左心室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)、每搏量(SV)、左心室舒张末内径(LVEDD);(2)6分钟步行距离(6MWD)及明尼苏达心衰生存评分(MLHF评分)。6MWT:选取地面平稳的直走廊,30 m,尽量鼓励患者往返行走,如果中途有不适,可适当休息,记录6 min最大距离。MLHF用于评估患者的运动能力和生活质量,包括21

个条目,分为0~5级,分值范围为0~105分,评分越高表示CHF对生活质量的影晌越大;(3)血清炎性因子:治疗前后,抽取患者空腹静脉血4 mL,经离心分离获得血清,放置-80℃保存待检。白介素6(IL-6)及氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)采用化学发光免疫分析法检测,采用西门子DPC1000化学发光分析仪及试剂盒检测。超敏C反应蛋白(hs-CRP)采用免疫比浊法检测,试剂盒来自美国罗氏公司;(4)不良反应:观察两组患者恶心呕吐、高血糖、低血压等不良反应的发生情况。

1.4 疗效判定^[5]

显效:相比于治疗前,治疗后心功能分级改善 ≥ 2 级,相关临床症状和体征完全消失;有效:相比于治疗前,治疗后心功能分级改善 <2 级,相关临床症状和体征明显改善;无效:心功能分级较治疗前无任何改善,临床症状和体征无明显改善或加重。

1.5 统计学处理

数据采用SPSS 23.0统计学软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用(配对) t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组的临床疗效优于对照组(89.6% vs 70.8%, $P<0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效的比较 (例)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效
观察组	48	22	21	5
对照组	48	20	14	14

2.2 心功能指标

治疗前两组心功能指标差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的E/A、LVEF、CO、SV均明显升高,LVEDD则明显降低($P<0.01$),且观察组变化更显著($P<0.01$)。见表2。

2.3 6MWD和MLHF评分

治疗前两组6MWD和MLHF评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组的6MWD明显增加,

表2 两组心功能指标的比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=48$)

组别	时间	E/A	LVEF/%	CO/(L/min)	SV/mL	LVEDD/mm
观察组	治疗前	0.79±0.23	36.74±7.83	3.26±0.51	51.48±5.27	61.25±3.81
	治疗后	1.39±0.34 ^{ab}	48.95±10.24 ^{ab}	4.73±0.64 ^{ab}	63.75±6.68 ^{ab}	46.14±2.94 ^{ab}
对照组	治疗前	0.81±0.25	37.36±8.02	3.32±0.54	51.79±5.72	62.01±4.12
	治疗后	1.08±0.32 ^a	41.06±9.73 ^a	4.08±0.61 ^a	60.21±6.41 ^a	52.17±3.42 ^a

与治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^b $P<0.01$

MLHF 评分则明显降低 ($P<0.01$), 且观察组变化更显著 ($P<0.01$)。见表 3。

表 3 两组 6MWD 和 MLHF 评分的比较 ($\bar{x}\pm s, n=48$)

组别	时间	6MWD/m	MLHF/分
观察组	治疗前	281.75±31.49	33.74±2.04
	治疗后	408.62±38.76 ^{ab}	10.21±1.65 ^{ab}
对照组	治疗前	278.63±33.26	33.68±1.87
	治疗后	330.51±35.03 ^a	13.63±1.49 ^a

与治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ^b $P<0.01$

2.4 炎症指标

治疗前两组血清 IL-6、hs-CRP、NT-proBNP 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组血清 IL-6、hs-CRP、NT-proBNP 水平均明显降低 ($P<0.01$), 且观察组变化更显著 ($P<0.01$)。见表 4。

2.5 不良反应发生情况

观察组出现恶心、呕吐 2 例, 高血糖 1 例, 低血压 1 例, 不良反应发生率为 8.3%; 对照组出现恶心、呕吐 2 例, 低血压 1 例, 不良反应发生率为 6.2%。两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

近年来, 随着我国人口老龄化, 冠心病的发病率越来越高, 其病情严重时可发生心力衰竭。冠心病合并 CHF 患者的病死率较高, 患者的心脏收缩及舒张功能可显著下降, 导致血液携氧能力减弱, 使病情加重^[6]。CHF 临床表现为心脏房室压力或容量负荷长期过重、心肌收缩力降低, 心排出量减少。冠心病合并 CHF 会加重病情, 影响患者的健康和生命安全, 因此针对冠心病合并 CHF 患者的治疗, 除了要改善血流动力学外, 还要关注心肌重构机制, 改善患者的临床症状、体征, 提高其生活质量。

达格列净是一种高选择性、高抑制性的 SGLT2 抑制剂, 可促进糖尿病患者经尿液排泄葡萄糖, 从而达到降低血糖的效果^[7]。达格列净治疗 CHF 的主要机制为: 降低心室肥大, 促进舒张功能恢复, 抑制心肌细胞凋亡及心肌组织纤维化。心肌的过度纤维化会引起收缩功能减退, 形成并加重心衰^[8]。达格列净对心力衰竭的 III

期研究显示, 在标准治疗的基础上加用达格列净, 可使心衰患者心衰恶化及心血管死亡风险降低 26%^[9]。缪雄等^[10]研究表明, 达格列净治疗老年心力衰竭衰的效果明显, 能有效改善血清心衰生物标志物可溶性基质裂解素 2 (ST2) 和 NT-proBNP 水平。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和交感神经系统 (SNS) 与心血管疾病有密切关系, 心力衰竭的治疗原则是拮抗这两个系统, 阻止神经内分泌激素的激活, 从而达到延缓或逆转心室重构的目的, 降低患者的住院率和死亡率^[11]。沙库巴曲缬沙坦的作用机制是缬沙坦可阻断血管紧张素 II 的 1 型受体, 激活肾素-血管紧张素系统; 沙库巴曲则可代谢成有活性的脑啡肽酶抑制剂 LBQ657, 抑制脑啡肽酶, 减少 NT-proBNP 的降解^[12]。这两条通路均能抑制神经内分泌的过度激活, 减少机体肾素和醛固酮的释放, 扩张血管, 防止心肌肥厚, 减少心脏前后负荷, 进而改善心室重构。刘焰华等^[13]研究表明, 沙库巴曲缬沙坦能通过抑制心室重构, 有效提高 CHF 的治疗效果, 改善患者的心功能。

本研究结果显示, 相对于对照组, 观察组的临床有效率更高 ($P<0.05$), 提示达格列净与诺欣妥联合可产生协同作用, 显著提高冠心病合并 CHF 患者的治疗效果, 两者联合可通过降低心室肥大、抑制心肌细胞凋亡及组织纤维化、抑制神经内分泌系统的激活等作用机制, 减轻心脏的负荷, 改善心功能。观察组 E/A、LVEF、CO、SV 均显著高于对照组, LVEDD 则低于对照组 ($P<0.01$), 说明达格列净联合诺欣妥能明显改善患者的心功能。因为达格列净除了能降低血糖, 还能减轻机体的胰岛素抵抗、降低血压、减少体质量、改善内皮功能紊乱、动脉硬化、改善左心室舒张功能等; 联合诺欣妥, 能增强心脏功能, 提高心脏收缩力, 降低心脑血管疾病的发生率。本研究中, 与对照组比较, 观察组患者治疗后的 6MWD 明显增加, MLHF 评分则显著降低 ($P<0.01$), 说明联合治疗能显著提高患者的运动能力和生活质量, 促进患者的快速恢复。

IL-6 是一种多功能细胞因子, 可调节免疫反应, 促进炎症反应。发生心衰时, IL-6 可对心肌细胞产生细胞毒作用, 促进心肌细胞肥大, 加剧心室重构, 产生

表 4 两组炎症指标的比较

($\bar{x}\pm s, n=48$)

组别	时间	IL-6/(mg/L)	hs-CRP/(mg/L)	NT-proBNP/(μg/L)
观察组	治疗前	358.32±34.71	6.73±1.19	6 314±1 478
	治疗后	231.59±27.49 ^{ab}	1.32±0.74 ^{ab}	2 096±437 ^{ab}
对照组	治疗前	361.75±36.68	6.92±1.32	6 271±1 384
	治疗后	279.85±25.49 ^a	2.58±0.81 ^a	3 305±896 ^a

与治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ^b $P<0.01$

负性肌力作用,影响心力衰竭的发生、发展^[14-15]。hs-CRP 作为非特异性的急性期反应蛋白,可通过补体系统增强炎症反应,导致心肌细胞凋亡,加重心肌损伤^[16]。血浆B型脑钠肽(BNP)主要来源于心室,具有利尿和利钠效应,能舒张血管、抑制RAAS活性。当发生CHF时,患者机体刺激心肌细胞合成,增加利尿肽的释放,使血浆BNP浓度升高^[17]。在蛋白酶作用下,NT-proBNP与BNP一起生成,NT-proBNP的半衰期长,血中浓度稳定,随左心室负荷及室壁张力增加而分泌增加,能特异地反映左心室的功能改变^[18]。本研究结果表明,治疗后观察组患者血清IL-6、hs-CRP、NT-proBNP均显著低于对照组($P<0.01$),提示达格列净联合诺欣妥能有效减轻冠心病合并CHF患者的非特异性炎症反应,减轻心肌损害及心室重构,改善心功能,从而提高临床疗效。另外,两组间不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),提示联合治疗安全性较好。

综上,达格列净联合诺欣妥治疗冠心病合并CHF的疗效显著,能有效改善患者心功能及生活质量,降低炎症因子水平。

参考文献:

- [1]陈鑫龙,田晶,张青,等.冠心病慢性心力衰竭病人住院前后血清NT-proBNP, cTnI, sST2, GDF-15变化及其影响因素[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(10): 1622-1626.
- [2]缪培智. 达格列净在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(2): 77-81.
- [3]董蕾,田颖,刘肆仁,等.沙库巴曲缬沙坦钠片对慢性心力衰竭患者的疗效及对神经内分泌激素活性的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(5): 23-26.
- [4]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.
- [5]钱晓军,李杏,金艳,等.尼可地尔联合芪苈强心胶囊治疗慢性肺源性心脏病伴冠心病心力衰竭的疗效[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(1): 96-100.
- [6]苏蕊雅. 心脉隆联合比索洛尔对冠心病心力衰竭患者血清TGF- β 及ICAM-1表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 863-867.
- [7]刘翩,周小翠,汪涛.达格列净片治疗2型糖尿病合并心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(3): 227-230.
- [8]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.
- [9]FADINI G P, TENTOLOURIS N, MATEOS I C, et al. A multinational real-world study on the clinical characteristics of patients with type2 diabetes initiating dapagliflozin in Southern Europe[J]. Diabetes Therapy, 2020, 11(2): 423-436.
- [10]缪雄,陆洋,颜永进,等.达格列净治疗老年心力衰竭的效果及对血清ST2, NT-proBNP水平的影响[J]. 实用老年医学, 2021, 35(2): 191-193.
- [11]周川,张振刚,龚开政.心力衰竭的治疗进展[J]. 医学综述, 2019, 25(7): 1358-1362, 1369.
- [12]达晶,王文科.沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者Gal-3和sST2的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(15): 2186-2188, 2191.
- [13]刘焰华,李枫,汪蛟龙,等.沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(3): 457-460.
- [14]杨晓梅,方明明,王艳,等.老年慢性心力衰竭患者血清炎症因子水平变化及其与心衰标志物和心功能指标的相关性分析[J]. 微循环学杂志, 2020, 118(4): 64-67.
- [15]李小莉,李二亮.慢性心力衰竭病人hs-CRP、半乳糖凝集素-3与hs-cTnT、Hb水平的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(14): 2184-2185, 2214.
- [16]何凯,张伦碧.老年慢性心力衰竭患者胆红素与NT-proBNP, hs-CRP的临床意义[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 162-164.
- [17]包秋红,杜海燕,贾海玉,等.血清B型脑钠肽、糖类抗原125及甲状腺激素水平与慢性心力衰竭患者心功能的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(7): 1313-1316.
- [18]张雪兰,陈娟,万曦,等.血清Gal-3, NT-pro-BNP及hs-CRP水平与慢性心力衰竭超声心动图指标的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 117-120.