

达格列净对射血分数下降型心力衰竭不伴2型糖尿病患者心肌做功和能量代谢影响



卢 谦¹, 邓艺敏¹, 杨宗旺¹, 黄 河¹, 覃 鹏¹, 罗伟林¹, 叶少武²

1. 梧州市人民医院心血管内科 (广西梧州 543002)

2. 梧州市工人医院院办 (广西贺州 543000)

【摘要】目的 探究达格列净对射血分数下降型心力衰竭 (HFrEF) 不伴 2 型糖尿病 (T2DM) 患者心肌做功和能量代谢的影响。**方法** 纳入梧州市人民医院 2021 年 1 月至 2022 年 1 月就诊的 HFrEF 不伴 T2DM 患者, 随机分为常规组和达格列净组 (常规治疗 + 达格列净)。比较治疗后 (12 个月) 两组患者心肌做功 [整体心肌做功指数 (GWI)、整体心肌有效做功 (GCW)、整体心肌无效做功 (GWW) 和整体心肌做功效率 (GWE)]、能量代谢 [游离脂肪酸 (FFA) 和 β -羟丁酸 (β -HB)]、传统心功能 [左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD) 和左心室射血分数 (LVEF)]、临床疗效、预后情况 [死亡率、再住院率和主要不良心血管事件发生率 (MACE)] 和不良反应发生率。**结果** 共纳入 128 例 HFrEF 不伴 T2DM 患者, 达格列净组 63 例, 常规组 65 例。治疗后, 达格列净组 LVEDD、LVESD、GWW、NT-pro BNP 显著低于常规组 ($P < 0.05$), 而 LVEF、GWI、GCW、GWE、 β -HB 和 FFA 显著高于常规组 ($P < 0.05$)。达格列净组治疗总有效率和低血糖发生率显著高于常规组 ($P < 0.05$), 再住院率和 MACE 显著低于常规组 ($P < 0.05$)。两组患者在死亡率、肾脏不良事件发生率、泌尿系感染发生率和消化道症状发生率方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 达格列净对 HFrEF 不伴 T2DM 患者临床疗效显著, 可增加血清 FFA 和酮体水平, 提升有效做功, 降低无效做功, 但需警惕低血糖的发生。

【关键词】 达格列净; 射血分数下降型心力衰竭; 心肌做功; 能量代谢; 糖尿病

Effects of dapagliflozin on myocardial work and energy metabolism in heart failure with reduced ejection fraction patients without type 2 diabetes mellitus

LU Qian¹, DENG Yimin¹, YANG Zongwang¹, HUANG He¹, QIN Peng¹, LUO Weilin¹, YE Shaowu²

1. Department of Cardiovascular Medicine, Wuzhou People's Hospital, Wuzhou 543002, The Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

2. Department of Office, Wuzhou Workers' Hospital, Wuzhou 543000, The Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: YE Shaowu, Email: m18107749414@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of dapagliflozin on myocardial work and energy metabolism in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202312138

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题项目 (Z20201026)

通信作者: 叶少武, 硕士, 主任医师, Email: m18107749414@163.com

without type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Patients with HFrEF without T2DM who visited Wuzhou People's Hospital from January 2021 to January 2022 were randomly divided into conventional group and dapagliflozin group (conventional treatment+dapagliflozin). After treatment (12 months), myocardial work [global work index (GWI), global constructed work (GCW), global wasted work (GW), and global work efficiency (GWE)], energy metabolism [(free fatty acids (FFA) and β -hydroxybutyric acid (β -HB)], traditional cardiac function [left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and left ventricular ejection fraction (LVEF)], clinical efficacy, prognosis [mortality, rehospitalization, and incidence of major adverse cardiovascular events (MACE)] and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 128 patients with HFrEF without T2DM were enrolled, including 63 patients in the dapagliflozin group and 65 patients in the conventional group. After treatment, the LVEDD, LVESD, GWW, NT-pro BNP in the dapagliflozin group was significantly lower than that in the conventional group ($P<0.05$), while the LVEF, GWI, GCW, GWE, β -HB acid and FFA were significantly higher than those in the conventional group ($P<0.05$). The total effective rate and hypoglycemia rates in the dapagliflozin group were significantly higher than those in the conventional group ($P<0.05$), and the rehospitalization rate and MACE rate were significantly lower than those in the conventional group ($P<0.05$). There were no significant differences in mortality, renal adverse events, urinary tract infections and gastrointestinal symptoms between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin has significant clinical efficacy in patients with HFrEF without T2DM, which can increase the serum levels of FFA and ketones, improve effective work, and reduce ineffective work, but it is necessary to be vigilant against hypoglycemia.

【Keywords】 Dapagliflozin; Heart failure with reduced ejection fraction; Myocardial function; Energy metabolism; Diabetes

心力衰竭 (heart failure, HF) 是多种心血管疾病的终末环节^[1]。射血分数下降型心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 是 HF 的一种亚型, 心肌收缩能力下降引起左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 低于 40% 是其主要特征, 其 5 年病死率高达 53%~74%, 是 HF 中预后最差的亚型, 给社会经济和人民健康带来严重负担^[2-3]。目前, 常规抗 HF 治疗仍是 HFrEF 长期管理的一线治疗方案, 然而, 部分 HFrEF 患者疗效欠佳。

达格列净是一种新型的降糖药, 研究表明, 达格列净可显著降低 HFrEF 患者住院率和心血管事件发生率, 且与合并糖尿病无关^[4]。达格列净还可改善 HFrEF 合并 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者左心功能, 并且逆转心室重构, 降低再住院率、心血管不良事件发生率, 可有效保护肾功能, 且不增加严重不良反应发生^[5-8]。

达格列净对 HFrEF 合并 T2DM 患者疗效显著, 且安全性高^[9-12]。然而, 关于达格列净在非 T2DM 人群中的研究较少, 且结果存在争议。有研究表明, 达格列净在 T2DM 人群中可改善合并 HFrEF 患者左心射血功能, 降低 N 末端 B 型脑利钠肽原 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP) 和心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin I, CTnI) 水平^[13-16]。然而, 部分研究表明, 达格列净对 HFrEF 患者心室相关的指标无改善作用^[17-18], 这种差异可能是由于评估指标选取不同所造成的。现有研究大多选取左室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、LVEF 等心功能指标评价左室收缩及射血功能。然而, 上述指标并不能真实反应心脏早期病变或后负荷压力较大时的心脏功能状态^[19]。心肌做功的评估是一种反应心肌收缩

能力的新手段。相较于射血分数，心肌做功的指标可消除后负荷影响，具有更高的敏感性和特异性^[20]。因此，本研究基于心肌做功角度，探讨达格列净对 HF_rEF 不伴 T2DM 患者的左心室功能影响。

能量代谢在 HF 的发病机制中具有重要作用。既往研究表明，达格列净可影响心脏能量代谢，可以使心肌能量来源向游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 和酮体的氧化转化，以改善心脏功能^[21]。研究表明，高水平的 β-羟丁酸 (β-hydroxybutyric acid, β-HB) 不仅可减少氧耗量，也可增加心肌工作效率^[22]。然而，多数研究均基于糖尿病人群，尚无研究探讨其在 HF_rEF 不伴 T2DM 患者中能量代谢的影响。

本研究主要探究达格列净对 HF_rEF 不伴 T2DM 患者心肌做功和能量代谢 (FFA、β-HB) 的影响。次要目的评估达格列净对 HF_rEF 不伴 T2DM 患者传统心功能 (LVEDD、LVESD、LVEF)、临床疗效、预后情况 [死亡率、再住院率和主要不良心血管事件发生率 (Major adverse cardiovascular events, MACE)] 和不良反应发生情况，以期对达格列净在 HF_rEF 不伴 T2DM 患者的合理用药及潜在机制提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入 2021 年 1 月至 2022 年 1 月梧州市人民医院心内科就诊的 HF_rEF 不伴 T2DM 患者为研究对象。将 HF_rEF 患者随机分为常规组 (常规抗 HF 治疗) 和达格列净组 (常规治疗 + 达格列净治疗)。纳入标准：①符合 HF_rEF 诊断标准，且心功能 II-IV 级^[23]；②意识清楚，能够配合完善超声心动图和随访。排除标准：①达格列净片不耐受、过敏或禁忌症者；②严重的肝肾功能不全；③糖尿病患者；④恶性肿瘤或其他重大疾病者；⑤依从性差；⑥年龄小于 18 岁。本研究所有患者均已知情同意，研究经梧州市人民医院伦理委员会审查通过 (批件号：2020-089)。

1.2 方法

根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[23]，所有 HF_rEF 患者均给予标准化抗 HF 治疗，如常规使用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂等。达格列净组在常规治疗的基础上，联合达格列净治疗，具体方

案如下：达格列净片 10 mg/片，po，qd。所有 HF_rEF 患者治疗连续治疗 12 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 心肌做功和传统心功能指标

使用彩色多普勒心脏超声仪对传统心功能指标进行检测。基于超声心动图，通过追踪心肌组织斑点回声，并结合肱动脉收缩压检测心肌做功相关指标^[24]。此外，为保证检测数据的可靠性，所有测量操作均由两名工作经验丰富的超声科医生共同完成，最后的结果取两者的平均值。传统心功能指标：LVEDD、LVESD 和 LVEF。心肌做功指标：①整体心肌做功指数 (global work index, GWI)：反应二尖瓣关闭至开放时心肌总做功；②整体心肌有效做功 (global constructed work, GCW)：指 1 个心动周期内时，收缩期心肌缩短与舒张期心肌伸长所做的功；③整体心肌无效做功 (global wasted work, GWW)：指 1 个心动周期内时，收缩期心肌伸长与舒张期心肌缩短所做的功；④整体心肌做功效率 (global work efficiency, GWE)，其计算公式为： $GCW / (GCW + GWW) \times 100\%$ 。

1.3.2 能量代谢指标和 NT-pro-BNP

治疗前后，抽清晨空腹肘中静脉血，分离并保留血清。采用酶联免疫吸附试验检测 FFA，酶速率法检测血清中 β-HB 水平，采用化学发光免疫法检测血清 NT-pro-BNP 水平。

1.3.3 临床疗效、预后情况和安全性

本研究主要疗效指标为治疗总有效率，定义为从用药开始到用药结束，显效人数和有效人数占总人数百分比。临床疗效具体定义如下^[23]：①显效：心功能分级提高 ≥ 2 级，或 NT-pro-BNP 水平下调 > 50%；②有效：心功能分级提高 ≥ 1 级，或 NT-pro-BNP 下调 > 30%；③无效：未达到有效标准。次要疗效指标为用药期间再住院率、死亡率、MACE 和不良反应发生情况。死亡定义为从用药开始至用药结束任何原因所致的死亡。MACE 包括心衰恶化、再发心绞痛、再发心肌梗死和心源性猝死等。

用药期间观察并记录不良反应的发生情况，评估用药安全性。不良反应主要包括低血糖、肾脏不良事件、泌尿系感染、消化道症状等，具体不良反应事件以实际观察结果为准。肾脏不良事件包括：治疗后估算肾小球滤过率 (estimated

glomerular filtration rate, eGFR) 较基线降低 50% 并持续超过 30 d、长期透析、肾移植或持续性 eGFR < 15 mL/(min · 1.73 m²)。

1.4 统计分析

本研究采用 SPSS 23.0 软件行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两独立样本采用独立样本 *t* 检验、配对样本采用配对 *t* 检验。计数资料以 *n* (%) 表示, 行卡方检验或 Fisher's 精确检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究共纳入 128 例 HFrEF 不伴 T2DM 患者, 达格列净组 63 例, 常规组 65 例。治疗前, 两组患者年龄、性别、体重指数、eGFR、吸烟史、饮酒史、高血压、高脂血症、NYHA 分级、抗心室重构药物使用情况、NT-pro BNP、β-HB、FFA、传统心功能指标和心肌做功指标差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。具体见表 1。

表1 两组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

指标	达格列净组 (n=63)	常规组 (n=65)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i>
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	67.48 ± 1.41	67.38 ± 1.54	0.351	0.726
性别 [<i>n</i> (%)]			0.287	0.592
男	34 (53.97)	32 (49.23)		
女	29 (46.03)	33 (50.77)		
体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	27.97 ± 1.23	27.75 ± 1.26	0.994	0.322
eGFR [mL/(min · 1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	64.99 ± 1.44	65.32 ± 1.68	-1.187	0.237
FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.58 ± 0.27	5.51 ± 0.26	1.390	0.167
HbA1c (%)	5.80 ± 0.15	5.77 ± 0.17	0.821	0.413
基础病史 [<i>n</i> (%)]				
吸烟史	51 (80.95)	48 (73.85)	0.922	0.337
饮酒史	19 (30.16)	17 (26.15)	0.254	0.614
高血压	58 (92.06)	54 (83.08)	2.362	0.124
高脂血症	50 (79.37)	52 (80.00)	0.008	0.929
NYHA 分级 [<i>n</i> (%)]			1.382	0.501
II 级	12 (19.05)	14 (21.54)		
III 级	40 (63.49)	35 (53.85)		
IV 级	11 (17.46)	16 (24.62)		
抗心室重构药物使用情况 [<i>n</i> (%)]				
ACEI/ARB/ARNI	51 (80.95)	53 (81.54)	0.055	0.815
β受体阻断剂	48 (76.19)	45 (69.23)	0.164	0.685
醛固酮受体拮抗剂	25 (39.68)	28 (43.08)	0.130	0.718
NT-pro BNP (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	4 125.86 ± 335.26	4 172.86 ± 302.42	-0.832	0.407
能量代谢指标				
β-HB (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.17 ± 0.04	0.18 ± 0.04	-0.381	0.704
FFA (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	570.78 ± 38.62	567.93 ± 43.52	0.392	0.696
心功能指标				
LVEDD (mm)	54.41 ± 4.71	54.75 ± 4.97	-0.402	0.689
LVESD (mm)	48.35 ± 3.47	47.69 ± 3.72	1.046	0.297
LVEF (%)	33.47 ± 0.85	33.48 ± 0.92	0.739	0.947

续表1

指标	达格列净组 (n=63)	常规组 (n=65)	t/χ^2	P
心肌做功指标				
GWI (mmHg%)	728.6 ± 57.39	737.96 ± 54.13	-0.948	0.345
GCW (mmHg%)	958.74 ± 75.99	944.49 ± 74.88	1.068	0.287
GWW (mmHg%)	178.83 ± 32.16	180.76 ± 36	-0.320	0.749
GWE (%)	83.39 ± 5.27	83.6 ± 4.94	-0.225	0.822

注: ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂; ARNI: 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂。

2.2 心功能指标和心肌做功指标比较

治疗后, 两组患者 LVEDD、LVESD 和 GWW 较治疗前均显著下降, 而 LVEF、GWI、GCW 和 GWE 较治疗前显著上升 ($P < 0.05$)。此外, 达格列净组患者 LVEDD、LVESD、和 GWW 明显低于常规组, 而 LVEF、GWI、GCW 和 GWE 明显高于常规组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 NT-pro BNP和能量代谢指标

治疗后, 达格列净组患者血清 NT-pro BNP

含量较治疗前出现显著下降 ($P < 0.05$), 而血清 β -HB 含量和血清 FFA 含量较治疗前显著提高 ($P < 0.05$); 常规组患者仅血清 NT-pro BNP 含量较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 血清 β -HB 含量和血清 FFA 含量变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 达格列净组患者血清 NT-pro BNP 含量显著低于常规组患者 ($P < 0.05$), 而血清 β -HB 含量和血清 FFA 含量显著高于常规组患者 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

表2 两组传统心功能指标和心肌做功指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of traditional cardiac function index and myocardial work index between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

心功能指标	达格列净组 (n=63)	常规组 (n=65)	t	P
传统心功能指标				
LVEDD (mm)				
治疗前	54.41 ± 4.71	54.75 ± 4.97	-0.402	0.689
治疗后	48.53 ± 4.22 ^a	50.85 ± 3.94 ^a	-3.216	0.002
LVESD (mm)				
治疗前	48.35 ± 3.47	47.69 ± 3.72	1.046	0.297
治疗后	41.09 ± 3.31 ^a	44.87 ± 3.59 ^a	-6.181	<0.001
LVEF (%)				
治疗前	33.47 ± 0.85	33.48 ± 0.92	0.739	0.947
治疗后	42.47 ± 2.68 ^a	38.00 ± 1.10 ^a	12.414	<0.001
心肌做功指标				
GWI (mmHg%)				
治疗前	728.6 ± 57.39	737.96 ± 54.13	-0.948	0.345
治疗后	851.9 ± 46.34 ^a	800.40 ± 49.10 ^a	13.690	<0.001
GCW (mmHg%)				
治疗前	958.74 ± 75.99	944.49 ± 74.88	1.068	0.287
治疗后	1 062.35 ± 52.12 ^a	989.82 ± 63.64 ^a	7.065	<0.001
GWW (mmHg%)				
治疗前	178.83 ± 32.16	180.76 ± 36.00	-0.320	0.749
治疗后	154.05 ± 8.39 ^a	160.61 ± 6.14 ^a	-5.065	<0.001
GWE (%)				
治疗前	83.39 ± 5.27	83.6 ± 4.94	-0.225	0.822
治疗后	86.81 ± 2.08 ^a	85.00 ± 2.28 ^a	4.689	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表3 两组NT-pro BNP和能量代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3. Comparison of NT-pro BNP and indicators of energy metabolism between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	达格列净组 (n=63)	常规组 (n=65)	t/ χ^2	P
NT-pro BNP (ng/mL)				
治疗前	4 125.86 ± 335.26	4 172.86 ± 302.42	-0.832	0.407
治疗后	814.75 ± 61.76 ^a	922.59 ± 54.98 ^a	-10.422	<0.001
β-HB (mmol/L)				
治疗前	0.17 ± 0.04	0.18 ± 0.04	-0.381	0.704
治疗后	0.41 ± 0.06 ^a	0.18 ± 0.03	25.866	<0.001
FFA (μmol/L)				
治疗前	570.78 ± 38.62	567.93 ± 43.52	0.392	0.696
治疗后	628.19 ± 32.52 ^a	561.21 ± 39.54	10.448	<0.001

注：与同组治疗前比较，^aP<0.05。

2.4 临床疗效、预后情况和安全性

达格列净组治疗总有效率明显高于常规组患者，差异有统计学意义 (P < 0.05)。达格列净组再住院率和 MACE 率显著低于常规组 (P < 0.05)，两组患者死亡率方面差异无统计学

意义 (P > 0.05)。两组患者在肾脏不良事件、泌尿系感染和消化道症状等发生率上差异无统计学意义 (P > 0.05)，但达格列净组低血糖发生率显著高于常规组 (P < 0.05)。具体见表 4。

表4 两组临床疗效和安全性比较 [n (%)]
Table 4. Comparison of clinical efficacy and safety between the two groups [n (%)]

项目	达格列净组 (n=63)	常规组 (n=65)	χ^2	P
主要疗效				
显效	42 (66.67)	33 (50.77)		
有效	16 (25.40)	17 (26.15)		
无效	5 (7.94)	15 (23.08)		
总有效率	58 (92.06)	50 (76.92)	5.563	0.018
次要疗效指标				
死亡率	1 (1.59)	3 (4.62)	0.969	0.325
再住院率	10 (15.38)	21 (33.33)	5.616	0.018
MACE	14 (22.22)	26 (40.00)	4.706	0.030
不良反应发生率				
低血糖	6 (9.52)	0 (0.00)	6.495	0.011
肾脏不良事件	1 (1.59)	3 (4.62)	0.969	0.325
泌尿系感染	3 (4.76)	1 (1.54)	1.098	0.295
消化道症状	7 (11.11)	6 (9.23)	0.124	0.725

3 讨论

目前，钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 在 HF 中作用已被广泛研究，其中以达格列净对 HFrEF 患者的研究证据最为充足^[25]。然而，目前达格列净相关研究主要集中在 HFrEF

合并 T2DM 患者，较少研究关注 HFrEF 不伴 T2DM 者。尽管加拿大心血管学会 (CCS) 联合加拿大心衰学会 (CHFS) 发布的心衰指南 (2020) 建议将 SGLT2i 作为射血分数 < 40% HF 患者 (不论是否合并糖尿病) 的基础药物，但目前关于达格列净在 HFrEF 不合并 T2DM 患者中的应用仍存

在一定的争议。为进一步评估达格列净对 HFrEF 不合并 T2DM 患者的潜在作用,本研究从心肌做功和能量代谢角度出发,探讨达格列净对 HFrEF 不合并 T2DM 患者的疗效和机制,为临床合理用药提供参考。

心肌做功指标与 HF 预后密切相关,当 HF 症状得以控制时,GCW 和 GWI 显著上升,而 GWW 显著下降^[26]。当 $GWI < 750 \text{ mmHg}\%$ 时,HFrEF 患者的全因死亡风险和因 HF 住院风险增加 3.33 倍^[27]。此外,GWW 值越高,HF 患者 6 个月内再入院或死亡风险越高。同样,当 $GWW > 170 \text{ mmHg}\%$ 时,HF 患者死亡风险明显增加,且不良心血管事件发生风险增加了 4.5 倍^[28]。本研究结果表明,治疗后,两组患者 GWI、GCW 和 GWE 较治疗前显著增加,而 GWE 较治疗前显著下降,且达格列净组改善程度较常规组明显。Russo 等^[29]发现达格列净可改善 T2DM 患者心肌做功,与本研究结论大致相符。上述结果提示,达格列净可显著提升 HFrEF 不合并 T2DM 患者心肌有效做功增加,降低无效做功,增加心肌做功效率。

SGLT2i 发挥心肌保护涉及了多种机制,如抑制心脏 mTOR 信号通路^[30]、抑制 NLRP 炎症小体的活化^[31]、调节心肌细胞内离子平衡^[32]和调节心肌能量代谢^[21-22]等。本研究结果表明,治疗后,达格列净组 β -HB 和 FFA 显著升高,而常规组无变化,该结果表明,常规治疗对心肌做功并无改善作用,提示达格列净通过调控能量代谢增加心肌做功。目前,国内外关于达格列净对 HF 患者能量代谢研究较少,Santos-Gallego 等^[33]研究表明,依帕列净可增强心肌能量代谢,增强左心室收缩。此外,尚无研究探讨达格列净对 HFrEF 不伴 T2DM 患者能量代谢的影响。

本研究的次要目的是评估达格列净对 HFrEF 不伴 T2DM 患者传统心功能、临床疗效和不良反应发生情况。在传统心功能上,治疗后,两组患者传统心功能指标均发生明显改善,且达格列净组改善程度优于常规组,该结果与王建丽等^[34]研究一致。在临床疗效方面,达格列净组治疗总有效率明显高于常规组,且再住院率和 MACE 率明显低于常规组。然而,两组患者在死亡率上未见明显差异。结果与既往研究一致^[34]。上述结果提示,达格列净对 HFrEF 不伴 T2DM 患者疗效显著,

可降低 HF 再住院率和 MACE,但对死亡率无影响。尽管达格列净具有较好的心血管保护作用,但在药物不良反应上,这项研究发现达格列净可能与低血糖的发生相关。这一结论在目前国内外研究中存在争论,有研究表明 SGLT2i 与低血糖事件发生无关^[35]。此外,两组患者在肾脏不良事件、泌尿系感染和消化道症状的发生上并未展现出统计学差异,提示达格列净具有较好的安全性。该研究也存在一定的局限性:首先,本研究随访时间仅为 1 年,仍需要进一步随访观察长期疗效;此外,本研究样本量较小,仍需大样本量多中心的研究证实本研究结论。

综上所述,达格列净调控能量代谢,增加心肌有效作用,降低心肌无效作用,临床效果显著,且安全性较高,对于 HFrEF 不合并 T2DM 患者应警惕低血糖发生风险。

参考文献

- 1 Kittleson MM. Management of heart failure in hospitalized patients[J]. *Ann Inter Med*, 2023, 176(12): ITC177-ITC192. DOI: [10.7326/aitc202312190](https://doi.org/10.7326/aitc202312190).
- 2 Lavalle C, Di Lullo L, Jabbour JP, et al. New challenges in heart failure with reduced ejection fraction: managing worsening events[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(22): 6956. DOI: [10.3390/jcm12226956](https://doi.org/10.3390/jcm12226956).
- 3 Girerd N, Zannad F. SGLT2 inhibition in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: finding the right patients to treat[J]. *J inter med*, 2023, 293(5): 550-558. DOI: [10.1111/joim.13620](https://doi.org/10.1111/joim.13620).
- 4 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008. DOI: [10.1056/NEJMoa1911303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303).
- 5 吕果,张皓,李红军,等.达格列净对 T2DM 合并 HFrEF 病人左心室重构和肾功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(19): 3594-3597. [Lyu G, Zhang H, Li HJ, et al. The effect of Dapagliflozin on left ventricular remodeling and renal function in patients with T2DM combined with HFrEF[J]. *Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases*, 2023, 21(19): 3594-3597.] DOI: [10.12102/j.issn.1672-1349.2023.19.022](https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2023.19.022).

- 6 郝正阳, 张彦周. 达格列净对慢性射血分数降低性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心功能的影响[J]. 河南医学研究, 2021, 30(32): 5990-5994. [Hao ZY, Zhang YZ. The effect of dapagliflozin on cardiac function in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction and type 2 diabetes[J]. Henan Medical Research, 2021, 30(32): 5990-5994.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-437X.2021.32.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-437X.2021.32.010).
- 7 苏瑶, 程军, 刘娅, 等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠片对 2 型糖尿病合并射血分数降低性心力衰竭患者的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(19): 150-153. [Su Y, Cheng J, Liu Y, et al. The effect of dapagliflozin combined with sacubitril/valsartan tablets on patients with type 2 diabetes and heart failure with reduced ejection fraction[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2022, 20(19): 150-153.] DOI: [10.14033/j.cnki.cfmr.2022.19.039](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2022.19.039).
- 8 李先芳, 林璋. 达格列净在老年射血分数下降性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者中的临床价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(35): 1-3. [Li XF, Lin Z. The clinical value of dapagliflozin in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction and type 2 diabetes[J]. Chinese Medicine Guide, 2020, 18(35): 1-3.] DOI: [10.15912/j.cnki.goem.2020.35.002](https://doi.org/10.15912/j.cnki.goem.2020.35.002).
- 9 雷煌平, 蓝胜峰. 达格列净治疗 2 型糖尿病合并 HFrEF 患者心功能变化的评价分析[J]. 药品评价, 2023, 20(6): 729-732. [Lei HP, Lan SF. Evaluation and analysis of the changes in heart function of HFrEF patients with type 2 diabetes treated with Dapagliflozin[J]. Drug Evaluation, 2023, 20(6): 729-732.] DOI: [10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.06.21](https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.06.21).
- 10 邓永芳. 达格列净治疗高龄 HFrEF 合并 T2DM 患者的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(16): 2407-2409. [Deng YF. Clinical efficacy analysis of dapagliflozin in elderly patients with HFrEF complicated by T2DM[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2022, 33(16): 2407-2409.] https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_xdzdyl202216013&dbid=WF_QK.
- 11 郑黄生, 周炳凤. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂治疗射血分数降低性心力衰竭的疗效及预后分析[J]. 医学信息, 2021, 34(10): 92-96. [Zheng HS, Zhou BF. Efficacy and prognosis analysis of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. Medical Information, 2021, 34(10): 92-96.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1959.2021.10.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2021.10.025).
- 12 杨欣. 达格列净对 HFrEF 合并肾功能不全患者临床疗效的研究[D]. 陕西延安: 延安大学, 2023.
- 13 刘荣志, 林子祥, 陈海晋, 等. 达格列净对射血分数降低的心力衰竭患者的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(3): 35-39, 45. [Liu RZ, Lin ZX, Chen HJ, et al. Observation of the effect of dapagliflozin on heart failure patients with reduced ejection fraction[J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2023, 27(3): 35-39, 45.] DOI: [10.7619/jcmp.20223187](https://doi.org/10.7619/jcmp.20223187).
- 14 赵从春, 顾长斌, 江山华, 等. 达格列净对射血分数降低的心力衰竭患者的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(7): 1052-1056. [Zhao C, Gu CB, Jiang SH, et al. The influence of dapagliflozin on heart failure patients with reduced ejection fraction[J]. Western Medicine, 2023, 35(7): 1052-1056.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2023.07.022).
- 15 王思棋. 达格列净在 HFrEF 和 HFpEF 患者中的临床疗效分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- 16 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. [Han Y, Tang HP, Li G. The efficacy of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan in treating acute heart failure with reduced ejection fraction and its influence on serum myocardial enzyme spectrum in patients[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2023, 38(8): 1037-1040.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.006).
- 17 刘荣, 张鑫, 于海波, 等. 达格列净对射血分数降低心力衰竭并植入心脏除颤起搏器患者心功能及室性心律失常影响[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(5): 445-448. [Liu R, Zhang X, Yu HB, et al. The influence of dapagliflozin on heart function and ventricular arrhythmia in heart failure patients with reduced ejection fraction and implanted cardiac defibrillator[J]. Journal of Clinical Military Medicine, 2022, 50(5): 445-448.] DOI: [10.16680/j.1671-3826.2022.05.02](https://doi.org/10.16680/j.1671-3826.2022.05.02).
- 18 易兴娟. 达格列净治疗非糖尿病慢性心力衰竭患者的临床疗效评价[D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- 19 Clark J, Ionescu A, Chahal CAA, et al. Interchangeability in left ventricular ejection fraction measured by

- echocardiography and cardiovascular magnetic resonance: not a perfect match in the real world[J]. *Curr Probl Cardio*, 2023, 48(8): 101721. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2023.101721](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101721).
- 20 Truong VT, Vo HQ, Ngo TNM, et al. Normal ranges of global left ventricular myocardial work indices in adults: a meta-analysis[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2022, 35(4): 369–377.e8. DOI: [10.1016/j.echo.2021.11.010](https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.11.010).
- 21 王顺阁. 达格列净联合 DPP-4 抑制剂与二甲双胍对 2 型糖尿病的控制效果 [J]. *中国卫生工程学*, 2023, 22(4): 543–545, 548. [Wang SG. Control efficacy of Dapagliflozin combined with DPP-4 inhibitors and metformin in type 2 diabetes[J]. *Chinese Journal of Health Engineering*, 2023, 22(4): 543–545, 548.] DOI: [10.19937/j.issn.1671-4199.2023.04.037](https://doi.org/10.19937/j.issn.1671-4199.2023.04.037).
- 22 Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the empagliflozin outcome trial: a “thrifty substrate” hypothesis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1108–1114. DOI: [10.2337/dc16-0330](https://doi.org/10.2337/dc16-0330).
- 23 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]. *中华心力衰竭和心肌病杂志 (中英文)*, 2018, 2(4):196–225. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002).
- 24 Moya A, Buytaert D, Penicka M, et al. State-of-the-Art: noninvasive assessment of left ventricular function through myocardial work[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023, 36(10): 1027–1042. DOI: [10.1016/j.echo.2023.07.002](https://doi.org/10.1016/j.echo.2023.07.002).
- 25 Docherty KF, Jhundps, Inzucchise, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(25): 2379–2392. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa183](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183).
- 26 Sahiti F, Morbach C, Henneges C, et al. Dynamics of left ventricular myocardial work in patients hospitalized for acute heart failure[J]. *J Card Fail*, 2021, 27(12): 1393–1403. DOI: [10.1016/j.cardfail.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.07.004).
- 27 Wang CL, Chan YH, Wu VC, et al. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(3): 348–356. DOI: [10.1093/ehjci/jeaa162](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa162).
- 28 Paolisso P, Gallinoro E, Mileva N, et al. Performance of non-invasive myocardial work to predict the first hospitalization for de novo heart failure with preserved ejection fraction[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(1): 373–384. DOI: [10.1002/ehf2.13740](https://doi.org/10.1002/ehf2.13740).
- 29 Russo V, D'Aquino MMC, Caturano A, et al. Improvement of global longitudinal strain and myocardial work in type 2 diabetes patients on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors therapy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 82(3): 196–200. DOI: [10.1097/FJC.0000000000001450](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001450).
- 30 Saha S, Fang X, Green CD, et al. mTORC1 and SGLT2 inhibitors—a therapeutic perspective for diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15078. DOI: [10.3390/ijms242015078](https://doi.org/10.3390/ijms242015078).
- 31 Kounatidis D, Vallianou N, Evangelopoulos A, et al. SGLT-2 inhibitors and the inflammasome: what's next in the 21st century?[J]. *Nutrients*, 2023, 15(10): 2294. DOI: [10.3390/nu15102294](https://doi.org/10.3390/nu15102294).
- 32 Chen S, Coronel R, Hollmann MW, et al. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 45. DOI: [10.1186/s12933-022-01480-1](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01480-1).
- 33 Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(15): 1931–1944. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.01.056](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056).
- 34 王建丽, 周琳, 肖小玲, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净对射血分数减低型心衰不伴糖尿病患者的疗效 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2023, 44(3): 415–420. [Wang JL, Zhou L, Xiao XL, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan in combination with dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction patients without diabetes[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Science)*, 2023, 44(3): 415–420. DOI: [10.7652/jdyxb202303012](https://doi.org/10.7652/jdyxb202303012).
- 35 Cai RP, Xu YL, Su Q. Dapagliflozin in patients with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiol Res Pract*, 2021, 2021: 6657380. DOI: [10.1155/2021/6657380](https://doi.org/10.1155/2021/6657380).

收稿日期: 2023 年 11 月 19 日 修回日期: 2023 年 12 月 30 日
 本文编辑: 李 阳 钟巧妮