

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.009

心血管疾病专题

# SGLT2 抑制剂联合利尿剂对 CHF 患者肾功能、心功能的影响及安全性研究

努尔古丽·托合提, 阿布力米提·加马力, 阿不都热合曼·米吉提, 努尔比亚·阿地力



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C027)

作者单位: 844000 新疆维吾尔自治区喀什地区第二人民医院心血管内科

通信作者: 努尔比亚·阿地力, E-mail: nuerbiya199006@163.com

**【摘要】目的** 基于单中心前瞻性队列研究探索不同钠—葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂联合利尿剂治疗对慢性心力衰竭(CHF)患者肾功能、心功能的影响及临床安全性。**方法** 采用随机、开放、单中心前瞻性临床队列研究,选取 2022 年 6 月—2023 年 12 月喀什地区第二人民医院心血管内科收治的 CHF 患者 96 例作为研究对象,通过随机数字表法分为达格列净组( $n=32$ )、卡格列净组( $n=32$ )和对照组( $n=32$ ),所有患者均接受常规基础心力衰竭治疗,其中达格列净组患者联合应用达格列净,卡格列净组患者联合应用卡格列净,对照组患者不额外给予药物治疗。所有患者连续治疗 3 个月并随访。观察患者心功能相关指标[左心室射血分数(LVEF)、左心室质量指数(LVMI)、左心室重构指数(LVRI)],心力衰竭相关血清学指标[血脑钠肽(BNP)、N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)],心室重构相关指标[胱抑素 C(CysC)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)],炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )],肾功能指标[血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(GFR)]及药物相关不良反应。**结果** 治疗 3 个月后 3 组患者 LVEF、LVRI、GFR 均较治疗前升高, LVMI、BNP、NT-proBNP、CysC、FGF23、MMP-9、SCr 和 BUN 水平均降低,且达格列净组、卡格列净组患者各心功能指标、心力衰竭相关血清学指标、心室重构相关指标及肾功能指标的变化幅度均大于对照组患者( $F/P=13.740/ < 0.001, 6.415/0.002, 8.520/ < 0.001, 12.184/ < 0.001, 15.945/ < 0.001, 14.927/ < 0.001, 12.330/ < 0.001, 8.755/ < 0.001, 20.388/ < 0.001, 12.055/ < 0.001, 10.196/ < 0.001$ ),但达格列净组、卡格列净组 2 组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 3 组患者血清 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前降低,但组间比较差异无统计学意义( $F/P=0.101/0.904, 1.449/0.442, 0.021/0.979$ );3 组患者不良事件发生率比较差异均无统计学意义( $\chi^2/P=0.571/0.751$ )。**结论** 不论是达格列净还是卡格列净,在基础治疗方案上联合应用 SGLT2 抑制剂均可有效改善 CHF 患者的心功能及肾功能,同时显著降低患者炎症反应水平、心力衰竭相关血清学指标及心室重构程度,且具有较高的临床安全性。

**【关键词】** 慢性心力衰竭;钠—葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;心功能;肾功能;疗效;安全性**【中图分类号】** R541.6**【文献标识码】** A

## Effects of SGLT2 inhibitor combined with diuretics on renal and cardiac function and clinical safety in CHF patients

Nuerguli Tuoheti, Abulimiti Jiamali, Abudureheman Mijiti, Nuerbiya Adili. Department of cardiology, the Second People's Hospital of Kashgar Region, Xinjiang, Kashgar 844000, China

Funding program: Natural Science Foundation in Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C027)

Corresponding author: Nuerbiya Adili, E-mail: nuerbiya199006@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effects of different sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors combined with diuretics on renal function, cardiac function, and clinical safety in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A randomized, open-label, single-center prospective clinical cohort study was conducted. A total of 96 CHF patients admitted to the Second Department of Cardiology, Second People's Hospital of Kashgar, from June 2022 to December 2023 were selected as the research subjects and divided into three groups using a random number table: the dapagliflozin group ( $n=32$ ), the canagliflozin group ( $n=32$ ), and the control group ( $n=32$ ). All patients received conventional basic treatment for heart failure. Additionally, the dapagliflozin group was treated with dapagliflozin, the canagliflozin group with canagliflozin, and the control group without any extra medication. All patients were followed up after 3 months of continuous treatment. Observations included cardiac function-related indicators [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular mass index (LVMI), left ventricular remodeling index (LVRI)], heart failure-related serological markers [plasma brain natriuretic peptide (BNP),

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)], ventricular remodeling-related indicators[ cystatin C (CysC), fibroblast growth factor 23 (FGF23), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)], inflammatory factors[ C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], renal function indicators[ serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), glomerular filtration rate (GFR)], and drug-related adverse reactions. **Results** After treatment, the LVEF, LVRI, and GFR of the three groups were higher than before treatment, while the levels of LVMI, BNP, NT-proBNP, CysC, FGF23, MMP-9, SCr, and BUN was lower. The changes in cardiac function indicators, heart failure-related serological markers, ventricular remodeling-related indicators, and renal function indicators in the dapagliflozin and canagliflozin groups were greater than those in the control group ( $F/P=13.740/<0.001, 6.415/0.002, 8.520/<0.001, 12.184/<0.001, 15.945/<0.001, 14.927/<0.001, 12.330/<0.001, 8.755/<0.001, 20.388/<0.001, 12.055/<0.001, 10.196/<0.001$ ), but there was no statistically significant difference between the dapagliflozin and canagliflozin groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the serum levels of CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  in the three groups were lower than before treatment, but there was no statistically significant difference between the groups ( $F/P=0.101/0.904, 1.449/0.442, 0.021/0.979$ ). There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events among the three groups ( $\chi^2/P=0.571/0.751$ ). **Conclusion** Both dapagliflozin and canagliflozin combined with SGLT2 inhibitors on top of basic treatment can effectively improve cardiac and renal function in CHF patients, significantly reduce inflammation levels, heart failure-related serological markers, and the degree of ventricular remodeling. The combined use of different types of SGLT2 inhibitors shows high clinical safety and may have significant clinical application value for improving long-term prognosis in CHF patients.

**【Key words】** Chronic heart failure; Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor; Cardiac function; Renal function, Therapeutic effect; Safety

作为各种心血管疾病的终末阶段,慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)在中老年人群中的发病率较高,造成的公共医疗负担也较大<sup>[1]</sup>。CHF 患者在无其他诱因情况下基本能保持正常生活,但随着疾病缓慢进展及患者心功能逐渐下降,心脏血管不良事件的发生率也逐渐增加,因此早期进行对症治疗及抗心力衰竭治疗是提高患者长期生存率的重要方法<sup>[2]</sup>。除应用利尿剂、正性肌力药、血管紧张素转化酶抑制剂等常规抗心力衰竭药物外,近年来临床研究指出钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium glucose co-transporters 2, SGLT2) 抑制剂不仅能调控患者血糖、改善胰岛素功能,还具有改善患者心肌代谢水平、血管内皮功能及调控心脏离子通道等作用,提示 SGLT2 抑制剂在心力衰竭中的潜在应用价值<sup>[3-5]</sup>。但既往研究大多集中于评估 SGLT2 抑制剂在糖尿病患者心功能方面的影响,缺

少 SGLT2 抑制剂在 CHF 患者中的临床研究<sup>[6-7]</sup>。基于此,本研究旨在通过单中心前瞻性队列研究探索不同 SGLT2 抑制剂联合利尿剂对 CHF 患者肾功能、心功能的影响及临床安全性,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 6 月—2023 年 12 月喀什地区第二人民医院心血管内科二病区诊治的 CHF 患者 110 例作为研究对象。最终入组 96 例患者,通过随机数字表法分为达格列净组 ( $n=32$ )、卡格列净组 ( $n=32$ ) 和对照组 ( $n=32$ ), 3 组患者性别、年龄、体质指数、病程,吸烟史、高血压、糖尿病比例及 NYHA 分级等比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准(202205-03),全部患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组、达格列净组、卡格列净组 CHF 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of CHF patients in the control group, dapagliflozin group, and canagliflozin group

项 目	对照组 ( $n=32$ )	达格列净组 ( $n=32$ )	卡格列净组 ( $n=32$ )	$F/\chi^2$ 值	$P$ 值
男性[例(%)]	21(65.63)	19(59.38)	20(62.50)	0.267	0.875
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	52.63 $\pm$ 4.10	54.06 $\pm$ 4.08	53.41 $\pm$ 3.74	1.048	0.355
病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	6.09 $\pm$ 1.09	6.56 $\pm$ 1.11	6.34 $\pm$ 1.36	1.242	0.294
吸烟史[例(%)]	22(68.75)	21(65.63)	19(59.38)	0.638	0.727
合并高血压[例(%)]	16(50.00)	14(43.75)	15(46.88)	0.251	0.882
合并糖尿病[例(%)]	13(40.63)	10(31.25)	11(34.38)	0.638	0.727
NYHA 分级[例(%)]	Ⅱ级	17(53.13)	17(53.13)	0.257	0.992
	Ⅲ级	11(34.37)	10(31.25)		
	Ⅳ级	4(12.50)	5(15.62)		

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①患者经超声心动图检查且符合我国 CHF 的临床诊断标准<sup>[8]</sup>;②患者存在下肢水肿、间断呼吸困难等心力衰竭症状或体征;③患者入组时意识清楚,能够配合进行治疗及各项观察指标的检测;④NYHA 分级为 II ~ IV 级<sup>[9]</sup>。(2) 排除标准:①合并肺心病;②合并急性心力衰竭、心肌病或心脏瓣膜病;③既往发生过心肌梗死或接受相关治疗;④合并恶性肿瘤;⑤依从性较差,无法配合治疗或随访。(3) 脱落标准:(1) 患者随访期间全因性死亡;②患者因个人要求更换治疗方案或脱离研究队列。

1.3 治疗方法 3 组患者均给予利尿剂改善水肿症状,β-受体阻滞剂或血管紧张素转换酶抑制剂控制血压,同时予抗血小板药物及他汀类调脂药物。达格列净组患者在此基础上给予达格列净片(阿斯利康制药有限公司,10 mg/片)5 mg/次口服,每日 1 次,持续应用 1 周后调整剂量为 10 mg/次,每日 1 次。卡格列净组患者在此基础上给予卡格列净片(湖北华世通生物医药科技有限公司,100 mg/片)100 mg/次口服,每日 1 次。对照组患者不额外给予其他药物治疗。3 组均连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 心功能相关指标:分别于治疗前及治疗后通过 EPQI 7C 心血管超声成像系统(荷兰皇家飞利浦电子公司)对患者进行超声心动图检查。记录患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等指标,计算左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)和左心室重构指数(left ventricular remodeling index, LVRI)。其中 LVMI = 左心室质量/体表面积<sup>[10]</sup>;LVRI = 左心室质量/左心室舒张末期容积<sup>[11]</sup>。

1.4.2 心力衰竭相关血清学指标:分别于治疗前及治疗后采集患者空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清待测。通过 Atellica 全自动生化免疫分析仪(西门子医疗系统有限公司)及其配套试剂测定患者血清中脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)的水平。

1.4.3 心室重构相关指标:分别于治疗前及治疗后通过酶联免疫吸附法测定血清中胱抑素 C(Cystatin C, CysC)、成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)的水平。试剂盒分别购自上海瑞番生物科技有限公司(货号:RF5485)、上海泽叶生物科技有限公司(货号:ZY-E62119H)、北京百奥莱博科技有限公司(货号:P14780)。

1.4.4 炎性因子水平:分别于治疗前及治疗后通过酶联免疫吸附法测定血清中 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的水平。试剂盒均购自艾博抗(上海)贸易有限公司(货号:ab260058, ab178013, ab181421)。

1.4.5 肾功能指标:分别于治疗前及治疗后通过 BS-1000M 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定患者血清中血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的水平变化。

1.4.6 药物相关不良反应:记录并比较各组患者治疗期间出现的药物相关不良反应发生情况,包括尿路感染、消化道症状、口渴、低血压、头晕等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行分析统计。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,多组间比较采用 ANOVA 检验,治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 心功能相关指标比较 治疗前 3 组患者 LVEF、LVMI 及 LVRI 比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),与治疗前比较,治疗 3 个月后 3 组患者 LVEF 和 LVRI 均升高、LVMI 均降低,且达格列净组、卡格列净组患者 LVEF、LVRI 及 LVMI 变化幅度均大于对照组(*P* < 0.05),但达格列净组、卡格列净组 2 组间治疗后 LVEF、LVMI 及 LVRI 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

表 2 对照组、达格列净组、卡格列净组 CHF 患者心功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of heart function related indicators among CHF patients in the control group, dapagliflozin group, and canagliflozin group

组别	时间	LVEF(%)	LVMI(g/m <sup>2</sup> )	LVRI(g/ml)
对照组 (n=32)	治疗前	38.49±2.67	131.17±11.09	99±0.09
	治疗后	41.35±3.16	121.35±5.83	03±0.40
达格列净组 (n=32)	治疗前	38.01±3.93	130.51±9.81	87±0.08
	治疗后	46.20±4.54	115.82±8.30	10±0.09
卡格列净组 (n=32)	治疗前	39.03±3.11	129.00±10.05	86±0.06
	治疗后	46.26±5.01	114.83±9.06	10±0.11
<i>t/P</i> 对照组内值		4.193/<0.001	4.645/<0.001	8.104/<0.001
<i>t/P</i> 达格列净组内值		6.153/<0.001	6.858/<0.001	11.798/<0.001
<i>t/P</i> 卡格列净组内值		7.110/<0.001	5.722/<0.001	10.359/<0.001
<i>F/P</i> 治疗后组间值		13.740/<0.001	6.415/ 0.002	8.520/<0.001

2.2 心力衰竭相关血清学指标比较 治疗前 3 组患者血清 BNP、NT-proBNP 水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 3 个月后 3 组患者血清 BNP、NT-proBNP 较治疗前均降低, 且达格列净组、卡格列净组患者血清 BNP、NT-proBNP 变化幅度均大于对照组患者 ( $P<0.05$ ), 但达格列净组、卡格列净组 2 组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

表 3 对照组、达格列净组、卡格列净组 CHF 患者心力衰竭相关血清学指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of serum indicators related to heart failure among CHF patients in the control group, dapagliflozin group, and canagliflozin group

组别	时间	BNP(μg/L)	NT-proBNP(pg/ml)
对照组 (n=32)	治疗前	4.56±1.11	780.68±95.84
	治疗后	2.97±0.57	664.32±66.90
达格列净组 (n=32)	治疗前	4.62±1.13	735.16±80.67
	治疗后	2.46±0.43	509.75±90.07
卡格列净组 (n=32)	治疗前	4.69±1.15	776.85±121.10
	治疗后	2.32±0.62	518.98±86.53
t/P 对照组内值		6.614/<0.001	9.312/<0.001
t/P 达格列净组内值		5.858/<0.001	9.317/<0.001
t/P 卡格列净组内值		6.576/<0.001	8.318/<0.001
F/P 治疗后组间值		12.184/<0.001	15.945/<0.001

2.3 心室重构相关指标比较 治疗前 3 组患者血清 CysC、FGF23 和 MMP-9 水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 3 个月后 3 组患者平均血清 CysC、FGF23 和 MMP-9 水平较治疗前均降低, 且达格列净组、卡格列净组患者降低幅度均大于对照组患者 ( $P<0.05$ ), 但达格列净组、卡格列净组 2 组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 4。

表 4 对照组、达格列净组、卡格列净组 CHF 患者心室重构相关指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.4 Comparison of ventricular remodeling related indicators among CHF patients in the control group, dapagliflozin group, and canagliflozin group

组别	时间	CysC(mg/L)	FGF23(μg/L)	MMP-9(mg/L)
对照组 (n=32)	治疗前	2.53±0.48	569.41±54.71	205.53±28.54
	治疗后	2.10±0.16	421.46±49.67	172.34±28.60
达格列净组 (n=32)	治疗前	2.49±0.60	557.70±59.69	195.98±42.13
	治疗后	1.93±0.24	373.53±32.16	143.92±29.31
卡格列净组 (n=32)	治疗前	2.66±0.64	565.59±70.09	197.20±40.35
	治疗后	1.83±0.20	383.62±38.32	146.73±31.82
t/P 对照组内值		6.524/<0.001	7.069/<0.001	6.244/<0.001
t/P 达格列净组内值		4.966/<0.001	10.079/<0.001	10.363/<0.001
t/P 卡格列净组内值		5.615/<0.001	8.977/<0.001	9.723/<0.001
F/P 治疗后组间值		14.927/<0.001	12.330/<0.001	8.755/<0.001

2.4 炎症因子水平比较 治疗前 3 组患者血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 3 个月后 3 组患者血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 水平均较治疗前降低, 但组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 5。

表 5 对照组、达格列净组、卡格列净组 CHF 患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.5 Comparison of inflammatory factor levels among CHF patients in the control group, dapagliflozin group, and canagliflozin group

组别	时间	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(μg/L)
对照组 (n=32)	治疗前	4.25±1.27	4.68±1.17	3.53±1.03
	治疗后	2.52±0.73	2.39±0.85	2.05±0.58
达格列净组 (n=32)	治疗前	4.14±1.31	4.34±1.02	3.21±1.02
	治疗后	2.59±0.60	2.14±0.78	2.03±0.66
卡格列净组 (n=32)	治疗前	4.29±1.11	4.51±1.17	3.33±1.01
	治疗后	2.57±0.82	2.43±0.60	2.02±0.65
t/P 对照组内值		4.899/<0.001	10.199/<0.001	5.019/<0.001
t/P 达格列净组内值		4.973/<0.001	14.279/<0.001	5.560/<0.001
t/P 卡格列净组内值		6.506/<0.001	13.230/<0.001	6.179/<0.001
F/P 治疗后组间值		0.101/ 0.904	1.449/ 0.442	0.021/ 0.979

2.5 肾功能指标比较 治疗前 3 组患者 SCr、BUN 和 GFR 水平比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 3 个月后 3 组患者 SCr 和 BUN 水平较治疗前均降低, GFR 均升高, 且达格列净组、卡格列净组患者 SCr 和 BUN 水平降低幅度及 GFR 升高幅度均大于对照组患者 ( $P<0.05$ ), 但达格列净组、卡格列净组 2 组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 6。

表 6 对照组、达格列净组、卡格列净组 CHF 患者患者肾功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.6 Comparison of renal function indicators among CHF patients in the control group, dapagliflozin group, and canagliflozin group

组别	时间	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	GFR [ml·min <sup>-1</sup> ·1.73m <sup>-2</sup> ]
对照组 (n=32)	治疗前	230.15±34.78	11.79±2.64	50.20±9.50
	治疗后	179.50±32.26	9.35±1.34	64.75±5.32
达格列净组 (n=32)	治疗前	243.09±29.02	12.22±2.79	50.21±9.48
	治疗后	129.43±17.97	7.74±1.35	70.76±4.59
卡格列净组 (n=32)	治疗前	229.78±29.30	12.69±2.64	47.62±7.38
	治疗后	127.87±16.72	8.05±1.48	69.89±7.06
t/P 对照组内值		5.427/<0.001	4.599/<0.001	6.504/<0.001
t/P 达格列净组内值		21.913/<0.001	8.345/<0.001	14.327/<0.001
t/P 卡格列净组内值		18.008/<0.001	8.980/<0.001	13.161/<0.001
F/P 治疗后组间值		20.388/<0.001	12.055/<0.001	10.196/<0.001

2.6 药物相关不良反应比较 治疗期间达格列净组患者药物相关不良反应发生率为 12.50%,与卡格列净组的 15.63%、对照组的 9.38% 比较,组间差异无统计学意义( $\chi^2=0.571, P=0.751$ ),见表 7。

### 3 讨论

我国心血管疾病的发病率始终处于较高水平,作为各种心血管疾病终末状态的 CHF 患病率也始终处于较高水平。目前改善 CHF 患者预后的药物虽然种类较多,但在新药的研发上仍面临瓶颈<sup>[12]</sup>。近年来,多项大样本量临床研究均验证了 SGLT2 抑制剂在改善 2 型糖尿病患者病情的同时,同样具有改善心功能、提高患者临床预后的作用<sup>[13]</sup>。而在非糖尿病的心力衰竭患者中,部分 SGLT2 抑制剂也发挥了独立于降糖作用的心血管保护作用,特别是在改善患者血液动力学、心室重构等方面表现出较高的临床应用价值<sup>[14]</sup>。目前,关于卡格列净及多种 SGLT2 抑制剂在 CHF 患者间的横向比较研究尚少,因此通过真实世界数据评价卡格列净、达格列净在 CHF 患者中的应用价值对于未来更好地选择此类药物具有一定临床意义。

LVEF 是反映 CHF 患者心功能的最重要指标之一,通过超声心动图获取其他心功能参数后可计算出 LVMI、LVRI 等复合指标,能够更全面地反映患者心功能改变<sup>[15]</sup>。除了超声相关指标外,BNP、NT-proBNP 等血清学指标已被证明是诊断心力衰竭及评估疾病严重程度的重要生物学标志物<sup>[16]</sup>。本研究发现,联合应用卡格列净或达格列净的 CHF 患者治疗后 LVEF 和 LVRI 均显著升高, LVMI、血清 BNP、NT-proBNP 均显著降低,且心功能超声指标及心力衰竭标志物的变化幅度均大于未应用 SGLT2 抑制剂的患者,但 2 组患者间对比并无显著差异,提示达格列净和卡格列净均可有效改善 CHF 患者心功能。SGLT2 抑制剂可能通过增加间质内水的排泄、与利尿剂发挥协同作用改善 CHF 患者心功能。既往研究也提示,达格列净可通过发挥渗透性利尿作用改善患者心脏血流动力学、促进心肌缺血再灌注,而卡格列净可能也通过类似机制促进 CHF 患者心功能快速恢复<sup>[17]</sup>。

炎症因子可能被 CHF 相关氧化应激反应诱导,进

一步形成炎症因子风暴加重 CHF 严重程度。既往研究提示,IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子会加重患者血管内皮损伤、肺水肿严重程度,因此降低 CHF 患者炎症反应程度也是改善预后的重要方法之一<sup>[18]</sup>。本研究发现应用 SGLT2 抑制剂的 2 组 CHF 患者血清 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平较治疗前均显著降低,但 2 组间比较差异无统计学意义。本研究结论与既往研究中发现达格列净降低炎症因子、活性氧的表达水平具有一致性,可能与 SGLT2 增强 AMPK 磷酸化并抑制 NLRP3 炎症小体的激活有关,但组间差异无统计学意义可能与纳入的病例数较少有关<sup>[19]</sup>。

心室重构是影响 CHF 患者预后的重要病理生理过程,其中 FGF23、MMP-9 和 CysC 被报道与心力衰竭患者左心室重构密切相关,可通过直接或间接影响心血管病理变化促进心室重构严重程度<sup>[20-22]</sup>。本研究发现联合应用卡格列净或达格列净的 CHF 患者治疗后血清 CysC、FGF23 和 MMP-9 水平较治疗前均显著降低,虽然 2 组患者间无显著差异,但各指标降低幅度均显著大于对照组患者。卡格列净和达格列净可能通过降低心肌细胞胞质内  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  的离子浓度发挥心脏保护作用<sup>[23]</sup>。此外,也有研究表明 SGLT2 抑制剂可能通过抑制心肌细胞凋亡及纤维化、调节心肌细胞代谢平衡等途径逆转心室重构过程<sup>[24]</sup>。此外,本研究还观察到各组患者治疗后 SCr 和 BUN 水平较治疗前均显著降低,GFR 均显著升高,其中达格列净组、卡格列净组患者各肾功能指标变化幅度均大于对照组患者,提示 SGLT2 抑制剂在利尿的同时可减轻肾脏负担、改善 CHF 患者水钠潴留状态,进而发挥促进肾功能恢复的作用<sup>[25]</sup>。

本研究的局限性在于有效病例数较少,应扩大样本量提高研究结论的可信度。此外,在本研究结论基础上,可以设置更多 SGLT2 抑制剂联合治疗组,更全面地评价不同 SGLT2 抑制剂在 CHF 患者中的应用价值及区别。

尽管如此,本研究仍认为不论是达格列净还是卡格列净,在基础治疗方案上联合应用 SGLT2 抑制剂均可有效改善 CHF 患者的心功能及肾功能,同时显著降

表 7 对照组、达格列净组、卡格列净组 CHF 患者药物相关不良反应比较 [例(%)]

**Tab.7** Comparison of drug-related adverse reactions among CHF patients in the control group, dapagliflozin group, and canagliflozin group

组别	例数	尿路感染	消化道症状	口渴	低血压	头晕	不良事件发生率(%)
对照组	32	0	2(6.25)	0	0	1(3.13)	9.38
达格列净组	32	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	0	12.50
卡格列净组	32	0	2(6.25)	1(3.13)	1(3.13)	1(3.13)	15.63

低患者炎性反应水平、心力衰竭相关血清学指标及心室重构程度。联合应用不同种类 SGLT2 均具有较高的临床安全性,对于提高 CHF 患者远期预后可能具有较高的临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

努尔古丽·托合提:提出研究方案,实施研究过程,论文撰写;阿布力米提·加马力:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;阿不都热合曼·米吉提:论文审核;努尔比亚·阿地力:提出研究思路,分析试验数据,进行统计学分析

**参考文献**

[1] 何凯,胡宗萍.老年慢性心力衰竭患者生活质量影响因素研究进展[J].检验医学与临床,2023,20(11):1610-1613.DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.025.

[2] 马梦琪,彭芳,江雪萌,等.慢性心力衰竭病人治疗负担研究进展[J].护理研究,2023,37(10):1760-1764.DOI:10.12102/j.issn.1009-6493.2023.10.013.

[3] 王立立.慢性心力衰竭药物治疗的新证据与新观念[J].中华老年心脑血管病杂志,2023,25(5):449-452.DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2023.05.001.

[4] 李远翥,罗素新,黄毕.钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对射血分数保留型心力衰竭的治疗进展[J].中国心血管病研究,2023,21(8):757-762.DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2023.08.015.

[5] 余浩媛,王东英,冯肠,等.四种新型抗心力衰竭药物治疗慢性心力衰竭效果比较的网状 Meta 分析[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(8):21-29. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.127.

[6] 董文远,李保.钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对心脏淋巴管新生作用的研究进展[J].国际心血管病杂志,2023,50(4):225-228. DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2023.04.009.

[7] 张辉,王利,邓龙,等.SGLT2 抑制剂在常见心血管疾病中应用的研究进展[J].实用药物与临床,2023,26(12):1121-1126. DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202312013.

[8] 中华医学会,中华医学会临床药学会,中华医学会杂志社,等.慢性心力衰竭基层合理用药指南[J].中华全科医师杂志,2021,20(1):42-49. DOI:10.3760/cma.j.cn114798-20201118-01166.

[9] Blacher M, Zimmerman A, Engster PHB, et al. Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II [J]. Heart, 2021, 107(18):1487-1492. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317984.

[10] Poppe KK, Bachmann ME, Triggs CM, et al. Geographic variation in left ventricular mass and mass index: a systematic review [J]. J Hum Hypertens, 2012, 26(7):420-429. DOI:10.1038/jhh.2011.56

[11] Xu Y, Lin J, Liang Y, et al. Prognostic value of left ventricular remodeling index in idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021, 22(10):1197-1207. DOI:10.1093/ehjci/jeaa144.

[12] 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.0253-3758.

2018.10.004.

[13] Cheng JWM, Colucci V, Kalus JS, et al. Focused updates: SGLT2 inhibitors in patients with heart failure and/or chronic kidney disease [J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(2):252-260. DOI:10.1177/1060028020934001.

[14] Tziastoudi M, Pissas G, Goulinopoulos S, et al. Sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors and iron deficiency in heart failure and chronic kidney disease: A literature review [J]. Life (Basel), 2023, 13(12):2338. DOI:10.3390/life13122338.

[15] Triposkiadis F, Starling RC. Chronic heart failure: Diagnosis and management beyond LVEF classification [J]. J Clin Med, 2022, 11(6):1718. DOI:10.3390/jcm11061718.

[16] Ibrahim NE, Gaggin HK, Rabideau DJ, et al. Worsening renal function during management for chronic heart failure with reduced ejection fraction: Results from the pro-BNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study [J]. J Card Fail, 2017, 23(2):121-130. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.07.440.

[17] Custodio JS Jr, Duraes AR, Abreu M, et al. SGLT2 inhibition and heart failure-current concepts [J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(3):409-418. DOI:10.1007/s10741-018-9703-2.

[18] Eskandari V, Amirzargar AA, Mahmoudi MJ, et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNF $\alpha$  in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure [J]. Ir J Med Sci, 2018, 187(2):359-368. DOI:10.1007/s11845-017-1680-2.

[19] Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: A systematic review and meta-analysis of studies in rodents [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111:109080. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109080.

[20] Havlenova T, Skaroupkova P, Miklovic M, et al. Right versus left ventricular remodeling in heart failure due to chronic volume overload [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):17136. DOI:10.1038/s41598-021-96618-8.

[21] D'Auria F, Polito MV, Vitulano G, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling in patients with chronic heart failure [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018, 19(8):465-469. DOI:10.2459/JCM.0000000000000679.

[22] Vergaro G, Aimo A, Taurino E, et al. Discharge FGF23 level predicts one year outcome in patients admitted with acute heart failure [J]. Int J Cardiol, 2021, 336:98-104. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.05.028.

[23] Carluccio E, Biagioli P, Reboldi G, et al. Left ventricular remodeling response to SGLT2 inhibitors in heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled studies [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):235. DOI:10.1186/s12933-023-01970-w.

[24] 王玉容,冷晓晖,向沂,等.2 型糖尿病合并射血分数保留心力衰竭患者不同降糖药物治疗效果比较 [J]. 疑难病杂志,2023,22(8):804-809. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.004.

[25] Berezina TA, Fushyey IM, Berezin AA, et al. Predictors of kidney function outcomes and their relation to SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus who had chronic heart failure [J]. Adv Ther, 2023, 11(8):4551. DOI:10.1007/s12325-023-02683-y.

(收稿日期:2024-07-09)