

· 论著 · 胸部 ·

左西孟旦联合达格列净对重症心力衰竭患者心肌肌钙蛋白、生长分化因子-15影响研究*

赵 辉^{1,*} 董智华¹ 李 静²

1.商丘市第一人民医院(河南 商丘 476000)

2.郑州大学第一附属医院(河南 郑州 450052)

【摘要】目的 探讨分析左西孟旦联合达格列净对重症心力衰竭患者心肌肌钙蛋白(cTnT)、生长分化因子-15(GDF-15)影响。**方法** 以2022年1月至2024年1月商丘市第一人民医院收治的110例重症心力衰竭分为观察组、对照组, n=55。对照组以左西孟旦为主的常规治疗, 观察组在此基础上增加达格列净治疗。对比疗效、心功能、cTnT、GDF-15、心肌纤维化指标、治疗安全性。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。观察组心功能指标优于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组cTnT、GDF-15均低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 观察组层粘连蛋白(LN)、可溶性基质裂解素2(sST2)、III型前胶原氨基末端肽(PIII NP)低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率无差异性($P>0.05$)。**结论** 左西孟旦联合达格列净对重症心力衰竭患者治疗效果良好, 可改善患者心功能, 降低cTnT、GDF-15, 减轻患者的心肌纤维化状态, 治疗安全性良好。

【关键词】 重症心力衰竭; 左西孟旦; 达格列净; 心肌肌钙蛋白; 生长分化因子-15; 心功能; 心肌纤维化

【中国分类号】 R498

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金(82300323)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.1.028

Study on the Effect of Levosimendan Combined with Dapagliflozin on Cardiac Troponin and Growth Differentiation Factor-15 in Patients with Severe Heart Failure*

ZHAO Hui^{1,*}, DONG Zhi-hua¹, LI Jing².

1.Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu 476000, Henan Province, China

2.The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate and analyze the effects of levosimendan combined with dapagliflozin on cardiac troponin (cTnT) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) in patients with severe heart failure. **Methods** 110 cases of severe heart failure admitted to Shangqiu First People's Hospital from January 2022 to January 2024 were divided into observation group and control group, n=55. The control group was treated with levosimendan as the main conventional treatment, and the observation group was treated with dapagliflozin on this basis. Comparison of clinical efficacy, cardiac function indexes, cTnT, GDF-15, myocardial fibrosis indexes, and therapeutic safety. **Results** The observation group total effective rate of the was higher than that of the control group ($P<0.05$). The cardiac function indexes of the observation group were better ($P<0.05$). cTnT and GDF-15 of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, laminin (LN), soluble matrix cleavage 2 (sST2), and pre-collagen type III amino-terminal peptide (PIII NP) were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Levosimendan combined with dapagliflozin has a good therapeutic effect on patients with severe heart failure, which can improve patients' cardiac function, reduce cTnT and GDF-15, and alleviate patients' myocardial fibrosis status, and has good therapeutic safety.

Keywords: Severe Heart Failure; Levosimendan; Dapagliflozin; Cardiac Troponin; Growth Differentiation Factor-15; Cardiac Function; Myocardial Fibrosis

心力衰竭是各种病因引发的心脏收缩或舒张功能受损, 致心输出量骤降, 无法匹配全身代谢需求, 进而出现以肺循环或体循环淤血为特征的一组临床综合征^[1-2]。患者常感胸痛、胸闷、心悸、气短, 活动耐量骤降; 若进展至重症阶段, 呼吸困难加剧, 伴面色苍白、口唇紫绀、心率与脉搏显著增快, 甚至陷入心源性休克, 威胁生命^[3]。重症心力衰竭在临床上有较高的发病率, 主要出现在老年人群中, 通常患者合并多种基础疾病, 导致患者的病情程度加重, 也增加了患者的治疗难度^[4]。左西孟旦对于心血管疾病的的治疗的主要靶点为钙离子通道, 能够上调钙离子通道的开放时间和频率, 由此对心肌细胞的收缩

和舒张功能产生增强作用, 促进患者的心肌收缩力的增强, 是目前临床治疗心力衰竭的常用药物^[5]。但对于重症心力衰竭患者由于病情程度较重, 单一的左西孟旦对于此类患者难以获得满意的治疗效果, 有必要联合其他药物以进一步提高患者的治疗效果^[6]。达格列净为临床常用的新型降血糖药物, 通过对钠-葡萄糖共转运体2蛋白的抑制作用发挥降糖作用。人们发现达格列净具有心血管保护功能, 且这种心脏保护作用与血糖水平无关, 初步推断达格列净可能对心力衰竭患者有良好应用^[7]。本文以重症心力衰竭患者为对象, 采取达格列净联合左西孟旦进行治疗, 评估对患者的疗效及心肌损伤标志物水平影响。

【第一作者】 赵 辉, 女, 医师, 主要研究方向: 心脏重症。E-mail: zhaoh163263@163.com

【通讯作者】 赵 辉

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2022年1月至2024年1月本院收治的110例目标患者分为观察组、对照组，n=55。观察组：男性/女性35/20例，年龄51~83(65.82±7.81)岁，体质指数(BMI)18~26(22.08±2.81)kg/m²，病程2~10(6.11±1.89)年，NYHA分级：II/III/IV级：16/22/17例；对照组：男性/女性32/23例，年龄53~80(66.22±7.72)岁，体质指数(BMI)18~27(22.54±2.90)kg/m²，病程2~10(6.91±1.89)年，NYHA分级：II/III/IV级：18/23/14例；基线资料对比无差异性(P>0.05)。

纳入标准：参照《中国急性心力衰竭诊断与治疗管理专家共识》^[6]中标准诊断为重症心力衰竭患者；NYHA分级II~IV级；患者对左西孟旦、达格列净无禁忌症；年龄51~83岁。排除标准：合并其他心脑血管疾病；严重肝肾功能衰竭患者；治疗方案实施期间自愿退出的患者。

1.2 治疗方法 对照组以左西孟旦为主的常规治疗，以呋塞米片(天津力生制药)口服，每日20mg，2次/日；以酒石酸美托洛尔胶囊(华鲁制药)口服，2次/日，每次50mg；以单硝酸异山梨酯缓释胶囊(德国麦克乐药厂)口服，1次/日，每次40mg；以左西孟旦注射液(成都圣诺制药，5mL:12.5mg/支，国药准字H20110104)5mL+生理盐水250ml中溶解后静脉滴注，每日1次。观察组增加达格列净片(阿斯利康)口服，1次/日，每次10mg，两组均治疗1个月。

1.3 观察指标 (1)临床疗效比较：参照相关标准^[9]制定：显效：治疗后患者的呼吸困难、面色灰白、口唇青紫、心率、脉搏增

快、咳嗽、大汗症状消退，NYHA提高≥2级；有效：症状明显好转，NYHA提高1级；无效：症状和NYHA无改善。总有效率=显效%+有效%。(2)心功能指标比较：采用E12 Plus型彩色多普勒超声诊断仪(深圳开立医疗)检测LVEF、CO、LVEDV、LVEDD。(3)cTnT、GDF-15水平比较：采集空腹静脉血3ml，以BR-10R型台式离心机(湖南百诺医疗设备)进行离心分离，然后以URIT-8401型生化分析仪(广西优利特医疗电子)检测生长分化因子-15(GDF-15)、心肌肌钙蛋白(cTnT)水平。(4)心肌纤维化指标比较：上述血清学样本以酶免疫分析法检测层粘连蛋白(LN)、可溶性基质裂解素2(sST2)、III型前胶原氨基末端肽(PIII NP)水平，检测仪器为CS-Sunrise T型酶标仪(湖南中瑞互信)。(5)治疗安全性比较：对比组间不良反应发生率。

1.4 统计学方法 SPSS 25.0处理数据，计量数据以($\bar{x} \pm s$)采用t检验，计数数据以[例(%)]行 χ^2 检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较 观察组总有效率高于对照组(P<0.05)，见表1。

2.2 心功能指标比较 观察组心功能指标优于对照组(P<0.05)，见表2。

2.3 cTnT、GDF-15水平比较 治疗后，观察组cTnT、GDF-15均低于对照组(P<0.05)，见表3。

2.4 心肌纤维化指标比较 治疗后，观察组LN、sST2、PIII NP低于对照组(P<0.05)，见表4。

2.5 治疗安全性比较 两组不良反应发生率无差异性(P>0.05)，见表5。

表1 临床疗效对比[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	55	33(60.00)	17(30.91)	5(9.09)	50(90.91)
对照组	55	26(47.27)	15(27.27)	14(25.45)	41(74.55)
χ^2 值					5.153
P值					0.023

表3 cTnT、GDF-15水平比较

组别	例数	cTnT(μg/L)		GDF-15(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	13.14±2.97	5.12±1.21	82.81±8.49	44.53±5.75
对照组	55	14.08±3.02	6.89±1.65	83.92±8.50	49.82±6.10
t值		1.645	6.415	0.685	4.680
P值		0.103	0.000	0.495	0.000

表2 心功能指标比较

组别	例数	LVEF(%)		CO(L/min)		LVEDV(mL)		LVEDD(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	52.14±5.87	65.14±7.22	2.97±0.42	4.45±0.71	92.24±8.99	61.12±6.82	63.54±6.23	48.49±5.65
对照组	55	52.99±5.43	60.09±7.01	2.91±0.48	3.92±0.68	91.22±8.34	66.42±6.89	62.73±6.53	53.91±5.44
t值		0.788	3.721	0.698	3.998	0.617	4.045	0.666	5.125
P值		0.432	0.000	0.487	0.000	0.539	0.000	0.507	0.000

表4 心肌纤维化指标比较

组别	例数	LN(ng/mL)		sST2(ng/mL)		PIII NP(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	43.43±5.38	23.71±4.01	92.44±9.16	44.13±5.15	124.11±14.91	68.42±7.83
对照组	55	42.39±5.54	28.09±4.48	91.04±9.30	49.42±5.72	125.02±14.79	75.32±8.10
t值		0.999	5.403	0.795	5.097	0.321	4.542
P值		0.320	0.000	0.428	0.000	0.749	0.000

表5 治疗安全性比较[例(%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹泻腹痛	食欲减退	皮疹瘙痒	总发生率
观察组	55	2(3.64)	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	6(10.90)
对照组	55	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)	4(7.27)
χ^2 值						0.440
P值						0.507

3 讨论

重症心力衰竭在临床上有较高的发病率，主要出现在老年人群中，根据相关的调查显示在70岁以上的老年人群中心力衰竭发病率高达10%，特别是重症心力衰竭患者在发病期间随着病情的急剧加重导致心肌收缩力显著降低，患者的心排量明显下降，由此患者出现左室瓣膜的反流，患者的心室收缩和舒张末压力显著升高，使得肺循环的回心血量减少^[10]。肺循环的通畅度显著降低后导致肺静脉压明显升高，肺内压持续升高以致于肺泡及血管壁通透性下降形成肺水肿，患者出现以呼吸困难、心率加快为主的典型症状。各种导致心肌损伤的疾病如心律失常、心肌梗死、心肌炎、免疫反应等均是重症心力衰竭发病的重要诱因^[10]。因此，对于重症心力衰竭患者确诊后应立即给予积极有效的治疗干预，以减轻患者的各项危重症状。左西孟旦为新型的钙离子增敏剂，通过以钙离子浓度依赖的方式增加患者的钙通道敏感性，并与患者的心肌肌钙蛋白相结合，产生持续的正性肌力作用，提高患者的心肌收缩力水平^[11]，本文对照组以左西孟旦为主的治疗干预吗，患者总有效率为74.55%，表明疗效有可提升的空间。

达格列净为新型的降血糖药物，近年来临床应用发现该药除了降血糖外，还可对心脏功能有保护作用。本文中观察组增加达格列净治疗，疗效明显改善，表明该药对本病效果良好。因为达格列净为钠-葡萄糖共转运体2蛋白抑制剂，进而可抑制该通道的转运功能，特别是对肾小管处的钠葡萄糖转运体蛋白有更强的抑制作用，减少此处葡萄糖的重吸收，促进尿糖的排泄，由此可减少钠离子的吸收，减少心力衰竭患者的体液滞留，进而可降低患者心脏的前后负荷，由此保护心力衰竭患者的心功能状态^[12]。另外，达格列净可改善心肌细胞的能量代谢，通过降低机体的血糖水平，减少高血糖水平对心肌细胞的损伤作用，并能改善患者的冠脉血流动力学，有助于调节患者的心脏代谢的重构状态^[13]。再者，达格列净还可改善血液中的血小板聚集状态，抑制血管紧张素的生成，由此可发挥一定的冠脉血管保护作用^[14]。由此对于重症心力衰竭患者发挥良好的作用，与左西孟旦配合应用，分别从不同的作用机制和途径发挥协同增效的目的，进而可显著改善患者的心功能各项指标。

重症心力衰竭患者发病期间伴有多种心肌损伤标志物的异常表达，cTnT是心肌肌肉收缩的调节蛋白，当患者的心肌受到损伤后，cTnT会上调表达。GDF-15也是一种新型的心肌损伤标志物，为转化因子家族成员，能够反映患者的炎症状态、氧化应激以及心脏重构状态，在心力衰竭患者中高表达^[15]。本研究观察组治疗后的cTnT、GDF-15均低于对照组，表明达格列净的

应用能够降低心肌损伤标志物水平，得益于该药良好的心功能保护作用，可改善心肌代谢。重症心力衰竭患者随着病情的发展，持续的心肌损伤会造成患者的心肌出现纤维化状态，其中LN、sST2、PIII NP均为调节心肌纤维化的重要功能蛋白，对于心肌纤维化的形成有促进作用^[16]。本文中观察组治疗后的LN、sST2、PIII NP低于对照组，表明达格列净的应用可减轻患者的心肌纤维化状态，有助于对患者心功能损伤的修复^[16]。

综上所述，达格列净联合左西孟旦对重症心衰有较高应用价值，改善心功能，降低cTnT、GDF-15和心肌纤维化水平，安全性较高。

参考文献

- [1] Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review[J]. JAMA Cardiol, 2023, 18 (2): 192-201.
- [2] Figtree GA, Adamson PD, Antoniades C, et al. Noninvasive Plaque Imaging to Accelerate Coronary Artery Disease Drug Development[J]. Circulation, 2022, 29 (22): 1712-1727.
- [3] 林朝章. 冠心病继发性心力衰竭合并II型心肾综合征危险因素及临床特征分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (6): 811-813.
- [4] 侯明明, 王鑫, 李舒琪. 基于系统化健康教育的心脏康复护理对心力衰竭患者心血管不良事件及生活质量的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31 (2): 1031-1034.
- [5] 李敏, 齐爽, 远敏杰, 等. 伊伐布雷定联合左西孟旦注射液对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37 (5): 1037-1042.
- [6] 李广运, 吕树志, 李相芬, 等. 左西孟旦联合rhBNP对缺血性心肌病患者心力衰竭的改善作用及对ITBVI, Copeptin的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15 (3): 297-301.
- [7] 崔文建, 吴荣, 刘野, 等. 达格列净对心力衰竭大鼠心功能和线粒体能量代谢的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (9): 1247-1251.
- [8] 中华医学会急诊医学分会心脑血管病学组, 陈玉国, 朱继红, 等. 中国急诊急性心力衰竭单元建设与管理专家共识[J]. 中国急救医学, 2019, 39 (6): 532-537.
- [9] 射血分数保留的心力衰竭伴高血压患者管理中国专家共识编写委员会. 射血分数保留的心力衰竭伴高血压患者管理中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29 (7): 612-617.
- [10] Rabbe S, Blankart C R, Franz W M, et al. Impact of a telemonitoring intervention in patients with chronic heart failure in Germany: A difference-in-difference matching approach using real-world data: [J]. Journal of Telemedicine and Telecare, 2023, 29 (5): 365-373.
- [11] 陈杰, 王清镇, 龚志友. 冠脉CT与超声心动图对主动脉瓣关闭不全左心室功能的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (11): 85-87.
- [12] 李亚平, 李海洋, 郑高梅. 左西孟旦联合持续静注呋塞米对急性失代偿性心力衰竭患者血清可溶性基质金属蛋白酶-2, 神经元特异性烯醇化酶水平的影响[J]. 中国医药导报, 2023, 20 (23): 81-84.
- [13] 张梓桑, 王腾, 陶宁超, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗心力衰竭合并2型糖尿病患者的临床观察[J]. 岭南心血管病杂志, 2023, 29 (3): 236-241.
- [14] 王珍会. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗心力衰竭合并糖尿病患者临床效果[J]. 中外医药研究, 2023, 2 (2): 99-101.
- [15] 范海, 王岳松, 王学忠, 等. 重组人脑利钠肽联用达格列净对射血分数降低的心力衰竭患者预后的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42 (2): 141-144.
- [16] 刘佩玲, 张瑶. 达格列净早期使用对老年急性心肌梗死后心力衰竭患者急性期心功能及炎症因子的影响[J]. 中国临床研究, 2023, 36 (10): 1518-1523.

(收稿日期: 2024-06-11)

(校对编辑: 翁佳鸿)