

## 恩格列净治疗射血分数轻度降低的心力衰竭的效果及对患者免疫炎症、氧化应激、心肌微循环的影响

杨贵宝, 张艳, 王一凡, 李玉杰

信阳市中心医院冠心病重症监护病区, 河南 信阳 464099

**【摘要】** 目的 探究恩格列净在射血分数轻度降低的心力衰竭(HFmrEF)中的应用效果。方法 选取2022年1~6月信阳市中心医院收治的102例HFmrEF患者纳入研究,按随机数表法分为对照组和观察组各51例。对照组患者采取常规抗心衰治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用恩格列净治疗,连续治疗3个月。疗程结束后评价两组患者的疗效,以及治疗前后的免疫炎症[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、长正五聚蛋白3(PTX-3)]、氧化应激[总抗氧化能力(TAC)、超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)]、心肌微循环(甲襞微循环加权积分评价)和NLRP3-ASC-Caspase-1信号通路[核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)]的变化;随访12个月,比较两组患者的随访结果。结果 治疗后,观察组患者的心功能、6 min步行试验的总有效率分别为94.12%、92.16%,明显高于对照组的74.51%、76.47%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、PTX-3水平分别为(6.17 $\pm$ 1.20) ng/L、(232.15 $\pm$ 18.24) ng/L、(3.00 $\pm$ 0.41)  $\mu$ g/L,明显低于对照组的(9.85 $\pm$ 1.47) ng/L、(296.32 $\pm$ 22.36) ng/L、(3.67 $\pm$ 0.52)  $\mu$ g/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的血清TAC、SOD水平分别为(16.12 $\pm$ 1.85) IU/L、(95.64 $\pm$ 9.32) IU/L,明显高于对照组的(11.45 $\pm$ 1.67) IU/L、(82.24 $\pm$ 11.18) IU/L,血清LPO、MDA水平分别为(3.24 $\pm$ 0.64)  $\mu$ mol/L、(3.15 $\pm$ 0.52)  $\mu$ mol/L,明显低于对照组的(5.11 $\pm$ 0.79)  $\mu$ mol/L、(4.85 $\pm$ 0.63)  $\mu$ mol/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的甲襞微循环加权积分中管襻形态、管襻状态、血液流态评分分别为(0.62 $\pm$ 0.18)分、(0.32 $\pm$ 0.10)分、(1.24 $\pm$ 0.25)分,明显低于对照组的(1.03 $\pm$ 0.20)分、(0.56 $\pm$ 0.14)分、(1.65 $\pm$ 0.32)分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的单核细胞中NLRP3、Caspase-1、ASC、IL-1 $\beta$ 表达量分别为0.49 $\pm$ 0.11、0.52 $\pm$ 0.12、0.41 $\pm$ 0.10、48.62 $\pm$ 5.34,明显低于对照组的0.78 $\pm$ 0.21、0.86 $\pm$ 0.23、0.72 $\pm$ 0.15、55.54 $\pm$ 6.28,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );随访12个月,观察组患者的主要不良终点事件风险降低40%(HR=0.596,95%CI:0.368~0.986),其中心衰再住院风险(HR=0.548,95%CI:0.305~0.974)明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 恩格列净辅助治疗HFmrEF患者有助于提高治疗效果,延缓病情进展,降低主要不良终点事件风险,对炎症免疫、氧化应激及NLRP3/ASC/Caspase-1信号通路产生调控作用。

**【关键词】** 心力衰竭;射血分数轻度降低;恩格列净;免疫炎症;疗效;氧化应激

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)06-0767-05

**Effect of Englisin on heart failure with slightly reduced ejection fraction and its effects on immune inflammation, oxidative stress, and myocardial microcirculation.** YANG Gui-bao, ZHANG Yan, WANG Yi-fan, LI Yu-jie. Coronary Heart Disease Intensive Care Unit, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464099, Henan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of englisin in patients with heart failure with slightly reduced ejection fraction (HFmrEF). **Methods** A total of 102 patients with HFmrEF admitted to Xinyang Central Hospital from January to June 2022 were selected for the study. They were randomly divided into a control group and an observation group, with 51 cases in each group, using a random number table method. The control group received conventional anti-heart failure treatment, and the observation group was treated with englisin on the basis of the treatment in the control group, continuously for 3 months. Therapeutic effect was evaluated after treatment, and immune inflammation [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), long n-pentamerin 3 (PTX-3)], oxidative stress [total antioxidant capacity (TAC), superoxide dismutase (SOD), lipid peroxides (LPO), malondialdehyde (MDA)], myocardial microcirculation (nail-fold microcirculation weighted integral evaluation), NLRP3-ASC-Caspase-1 signaling pathway [nucleotide-binding oligomerized domain-like receptor protein 3 (NLRP3), apoptosis-associated speck-like protein (ASC), Cysteine proteinase-1 (Caspase-1)] before and after treatment were compared. The patients were followed up for 12 months, and the follow-up results of two groups were compared. **Results** The curative effect of cardiac function, 6-min walking test in the observation group was 94.12% and 92.16%, significantly higher than 74.51% and 76.47% in the control group ( $P<0.05$ ). Serum IL-6, TNF- $\alpha$ , and PTX-3 levels in the observation group were (6.17 $\pm$ 1.20) ng/L, (232.15 $\pm$ 18.24) ng/L, (3.00 $\pm$ 0.41)  $\mu$ g/L, significantly lower than (9.85 $\pm$ 1.47) ng/L, (296.32 $\pm$ 22.36) ng/L, and (3.67 $\pm$ 0.52)  $\mu$ g/L in the control group after treatment ( $P<0.05$ ); the levels of TAC and SOD in the observation group were (16.12 $\pm$ 1.85) IU/L and (95.64 $\pm$ 9.32) IU/L,

基金项目:2020年度河南省医学科技攻关计划联合共建立项项目(编号:LHGJ20201140)。

第一作者:杨贵宝(1982—),男,硕士,副主任医师,主要研究方向为心内科相关疾病的诊治。

通讯作者:李玉杰(1962—),男,主任医师,主要研究方向为心力衰竭、心脏重症超声等,E-mail:xyliyujie@163.com。

significantly higher than (11.45±1.67) IU/L and (82.24±11.18) IU/L in the control group; the levels of LPO, MDA were (3.24±0.64) μmol/L and (3.15±0.52) μmol/L, significantly lower than (5.11±0.79) μmol/L, (4.85±0.63) μmol/L of the control group; the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the weighted integral of the nail-fold microcirculation of tubular loop morphology, tubular loop status, and blood flow state were (0.62±0.18) points, (0.32±0.10) points, and (1.24±0.25) points in the observation group, significantly lower than (1.03±0.20) points, (0.56±0.14) points, and (1.65±0.32) points in the control group ( $P<0.05$ ). NLRP3, Caspase-1, ASC, IL-1 $\beta$  expression in the mononuclear cells of the observation group after treatment were 0.49±0.11, 0.52±0.12, 0.41±0.10, 48.62±5.34, significantly lower than 0.78±0.21, 0.86±0.23, 0.72±0.15, 55.54±6.28 in the control group ( $P<0.05$ ). After 12 months of follow-up, the risk of major adverse endpoint events in the observation group was reduced by 40% (HR=0.596, 95%CI: 0.368-0.986,  $P=0.042$ ), and the risk of re-hospitalization for heart failure was significantly lower than that in the control group (HR=0.548, 95%CI: 0.305-0.974,  $P=0.045$ ). **Conclusion** The adjuvant treatment with englaglitzin in HFmrEF patients can enhance the therapeutic effect, delay the disease progression, reduce the risk of major adverse endpoint events, and regulate inflammation and immunity, oxidative stress and NLRP3/ASC/Caspase-1 signaling pathway.

**【Key words】** Heart failure; Slightly reduced ejection fraction; Englizin; Immune inflammation; Curative effect; Heart failure

射血分数轻度降低的心力衰竭(HFmrEF)是左室射血分数(LVEF)处于40%~49%间的心衰类型,占心衰总体人群的1/4,在老龄化进程加剧背景下,积极寻找HFmrEF治疗的有效手段已成为研究热点<sup>[1]</sup>。近年来,左室辅助装置、心脏再同步化等虽取得了长足发展,但以血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等为主的常规药物仍是心衰治疗的基石,其虽能减轻病情、延长生存期、改善生存质量,但在5年生存率方面不容乐观<sup>[2]</sup>。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂是近年新兴的降糖药物,其可阻断SGLT-2表达,抑制肾脏近曲小管葡萄糖再吸收,以发挥控糖功效<sup>[3]</sup>。同时,研究报道,SGLT-2抑制剂在渗透性利尿、改善心脏离子通道和心肌代谢方面同样存在较好疗效<sup>[4]</sup>。目前,临床试验已证实,SGLT-2抑制剂能给2型糖尿病患者带来心血管获益效应<sup>[5]</sup>。也有研究表明,SGLT-2抑制剂有助于降低心衰再住院

风险<sup>[6]</sup>。鉴于这一背景,本研究将SGLT-2抑制剂—恩格列净应用于非2型糖尿病的HFmrEF患者,旨在使HFmrEF人群在常规治疗的同时进一步增加获益,改善预后。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1~6月信阳市中心医院收治的102例HFmrEF患者作为研究对象。纳入标准:符合2018中国心衰诊疗指南<sup>[7]</sup>,LVEF在40%~49%范围,心脏舒张功能异常;年龄 $>18$ 岁,能正常沟通交流。排除标准:过敏体质者;伴严重原发疾病及重要脏器功能异常者;精神异常者;心功能IV级者;受新冠疫情影响无法正常实施方案及数据收集者。按随机数表法将患者分为对照组和观察组各51例,两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表1 两组患者的一般资料比较[例(%), $\bar{x}\pm s$ ]

Table 1 Comparison of general information between the two groups of patients [ $n$  (%),  $\bar{x}\pm s$ ]

| 组别           | 例数 | 性别         |            | 年龄(岁)       | 病程(年)      |            |            | 基础疾病       |            |           |
|--------------|----|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
|              |    | 男性         | 女性         |             | <5         | 5~10       | >10        | 高血压性心脏病    | 冠心病        | 肺源性心脏病    |
| 观察组          | 51 | 27 (52.94) | 24 (47.06) | 58.96±10.35 | 17 (33.33) | 19 (37.25) | 15 (29.41) | 29 (56.86) | 14 (27.45) | 8 (15.69) |
| 对照组          | 51 | 25 (49.02) | 26 (50.98) | 61.10±8.76  | 20 (39.22) | 18 (35.29) | 13 (25.49) | 27 (52.94) | 15 (29.41) | 9 (17.65) |
| $t/\chi^2$ 值 |    | 0.157      |            | 1.127       | 0.413      |            |            | 0.158      | 0.189      | 0.071     |
| $P$ 值        |    | 0.692      |            | 0.262       | 0.813      |            |            | 0.691      | 0.664      | 0.791     |

1.2 治疗方法 所有患者均给予常规指导,如戒烟戒酒、低盐低脂饮食,尽量卧床休息,并避免剧烈运动及日常活动,保持情绪稳定。对照组患者常规抗心衰治疗,口服螺内酯(杭州民生药业,20 mg,国药准字H33020070),20 mg/次,2次/d;贝那普利(上海新亚药业闵行,10 mg,国药准字H20044840),10 mg/次,1次/d;美托洛尔(阿斯利康制药,25 mg,国药准字H32025391),初始剂量6.25 mg/次,2次/d,根据情况每周增加1次剂量,最大剂量不超过每次100 mg。观察组患者在上述治疗的基础上口服恩格列净(四川科伦药业,10 mg,国药准字H20203411),10 mg/次,1次/d。

两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与评价(检测)方法 (1)临床疗效:总体疗效评估在治疗3个月后,心功能疗效:降级 $\geq 2$ 级即显效,降级 $\geq 1$ 级即有效,降级 $<1$ 级即无效,升级 $\geq 1$ 级即加重<sup>[8]</sup>。6 min步行试验疗效:(治疗后-治疗前)步行距离 $\geq 500$  m即显效,(治疗后-治疗前)步行距离 $\geq 300$  m即有效,(治疗后-治疗前)步行距离=0 m即无效,治疗后步行距离低于治疗前即加重<sup>[9]</sup>。显效、有效计入有效。(2)免疫炎症:治疗前后采集两组患者静脉血2 mL,离心取血清后,采用斯马特SD1全自动生化分析仪测定白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),酶

免法测定长正五聚蛋白 3 (PTX-3) 血清含量。(3) 氧化应激: 治疗前后通过酶免法测定两组患者总抗氧化能力(TAC)、超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)等指标变化, 试剂盒来源于南京建成生物制品公司。(4) 心肌微循环: 治疗前后采用 Anyty 便携式甲襞微循环检测仪测定两组患者管襻形态、管襻状态、血液流态积分。(5) NLRP3-ASC-Caspase-1 信号通路: 治疗前后采用磁珠分选法提取血液单核细胞, 蛋白质免疫印迹(Western blot)及荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法测定核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 及白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 含量。(6) 随访结果: 随访 12 个月, 观察两组患者不良终点事件情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS26.0 统计学软件分析数据。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 等级资料采用秩和检验; 计量资料使用 Shapiro-Wilk 正态检验和 Levene 方差齐性检验, 确认呈方差齐性、近似服从正态分布, 以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对  $t$  检验, 利用 Kaplan-Meier 生存法绘制生存曲线, 计算危险比(HR)和 95% 置信区间。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 治疗 3 个月后, 观察组患者的心功能、6 min 步行试验的总有效率分别为 94.12%、92.16%, 明显高于对照组的 74.51%、76.47%, 差异均有统计学意义( $\chi^2=7.413, P=0.007<0.05; \chi^2=4.300, P=0.038<0.05$ ), 见表 2 和表 3。

表 2 两组患者的心功能比较(例)

Table 2 Comparison of cardiac function between the two groups of patients (n)

| 组别  | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 加重 | 总有效率(%) |
|-----|----|----|----|----|----|---------|
| 观察组 | 51 | 20 | 28 | 3  | 0  | 94.12   |
| 对照组 | 51 | 6  | 32 | 13 | 0  | 74.51   |

表 3 两组患者的 6 min 步行试验效果比较(例)

Table 3 Comparison of therapeutic effects of 6-minute walking test between the two groups of patients (n)

| 组别  | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 加重 | 总有效率(%) |
|-----|----|----|----|----|----|---------|
| 观察组 | 51 | 22 | 25 | 4  | 0  | 92.16   |
| 对照组 | 51 | 17 | 22 | 12 | 0  | 76.47   |

2.2 两组患者治疗前后的免疫炎症指标比较 两组患者治疗前的免疫炎症指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组患者的血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、PTX-3 水平明显低于对照组, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 4。

2.3 两组患者治疗前后的氧化应激水平比较 两组患者治疗前的氧化应激水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组患者的血清 TAC、SOD、LPO、MDA 水平均优于治疗前, 且观察组患者治疗后的 TAC、SOD 水平明显高于对照组, LPO、MDA 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 5。

表 4 两组患者治疗前后的免疫炎症指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of immune inflammation indicators between the two groups of patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间    | IL-6 (ng/L)                  | TNF- $\alpha$ (ng/L)            | PTX-3 ( $\mu$ g/L)           |
|-----|----|-------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 观察组 | 51 | 治疗前   | 15.67 $\pm$ 2.18             | 418.28 $\pm$ 32.57              | 4.68 $\pm$ 0.69              |
|     |    | 治疗后   | 6.17 $\pm$ 1.20 <sup>a</sup> | 232.15 $\pm$ 18.24 <sup>a</sup> | 3.00 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup> |
|     |    | $t$ 值 | 27.263                       | 35.608                          | 14.948                       |
|     |    | $P$ 值 | 0.001                        | 0.001                           | 0.001                        |
| 对照组 | 51 | 治疗前   | 16.19 $\pm$ 2.69             | 423.16 $\pm$ 35.19              | 4.75 $\pm$ 0.72              |
|     |    | 治疗后   | 9.85 $\pm$ 1.47              | 296.32 $\pm$ 22.36              | 3.67 $\pm$ 0.52              |
|     |    | $t$ 值 | 14.770                       | 21.726                          | 8.684                        |
|     |    | $P$ 值 | 0.001                        | 0.001                           | 0.001                        |

注: 与对照组治疗后比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with that in the control group after treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表 5 两组患者治疗前后的氧化应激水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of oxidative stress between the two groups of patients before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间    | TAC (IU/L)                    | SOD (IU/L)                    | LPO ( $\mu$ mol/L)           | MDA ( $\mu$ mol/L)           |
|-----|----|-------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 观察组 | 51 | 治疗前   | 8.03 $\pm$ 1.35               | 65.57 $\pm$ 8.54              | 7.10 $\pm$ 1.21              | 7.56 $\pm$ 0.85              |
|     |    | 治疗后   | 16.12 $\pm$ 1.85 <sup>a</sup> | 95.64 $\pm$ 9.32 <sup>a</sup> | 3.24 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup> | 3.15 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup> |
|     |    | $t$ 值 | 25.227                        | 16.988                        | 20.138                       | 31.606                       |
|     |    | $P$ 值 | 0.001                         | 0.001                         | 0.001                        | 0.001                        |
| 对照组 | 51 | 治疗前   | 7.96 $\pm$ 1.48               | 66.10 $\pm$ 7.36              | 6.87 $\pm$ 1.36              | 7.43 $\pm$ 0.91              |
|     |    | 治疗后   | 11.45 $\pm$ 1.67              | 82.24 $\pm$ 11.18             | 5.11 $\pm$ 0.79              | 4.85 $\pm$ 0.63              |
|     |    | $t$ 值 | 11.169                        | 8.611                         | 7.991                        | 16.647                       |
|     |    | $P$ 值 | 0.001                         | 0.001                         | 0.001                        | 0.001                        |

注: 与对照组治疗后比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with that in the control group after treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

2.4 两组患者治疗前后的甲襞微循环加权积分比较 两组患者治疗前的甲襞微循环加权积分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组患者的甲襞微循环加权积分明显低于治疗前, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 6。

表 6 两组患者治疗前后的甲襞微循环加权积分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

Table 6 Comparison of weighted integral of nailfold microcirculation between the two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , points)

| 组别  | 例数 | 时间    | 管襻形态                         | 管襻状态                         | 血液流态                         |
|-----|----|-------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 观察组 | 51 | 治疗前   | 1.55 $\pm$ 0.23              | 0.98 $\pm$ 0.15              | 3.21 $\pm$ 0.52              |
|     |    | 治疗后   | 0.62 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup> | 0.32 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup> | 1.24 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup> |
|     |    | $t$ 值 | 22.740                       | 26.145                       | 24.383                       |
|     |    | $P$ 值 | 0.001                        | 0.001                        | 0.001                        |
| 对照组 | 51 | 治疗前   | 1.50 $\pm$ 0.31              | 0.97 $\pm$ 0.17              | 3.19 $\pm$ 0.61              |
|     |    | 治疗后   | 1.03 $\pm$ 0.20              | 0.56 $\pm$ 0.14              | 1.65 $\pm$ 0.32              |
|     |    | $t$ 值 | 9.098                        | 13.295                       | 15.966                       |
|     |    | $P$ 值 | 0.001                        | 0.001                        | 0.001                        |

注: 与对照组治疗后比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with that in the control group after treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

2.5 两组患者治疗前后的 NLRP3-ASC-Caspase-1 信号通路比较 两组患者治疗前的 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  表达水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后, 两组患者的单核细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  表达量明显低于治疗前,

且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 7。

表 7 两组患者治疗前后的 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Comparison of NLRP3, ASC, Caspase-1, IL-1 $\beta$  expression in monocytes of two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间         | NLRP3           | Caspase-1       | ASC             | IL-1 $\beta$     |
|-----|----|------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 观察组 | 51 | 治疗前        | 1.18 $\pm$ 0.35 | 1.22 $\pm$ 0.42 | 1.02 $\pm$ 0.31 | 58.68 $\pm$ 6.10 |
|     |    | 治疗后        | 0.49 $\pm$ 0.11 | 0.52 $\pm$ 0.12 | 0.41 $\pm$ 0.10 | 48.62 $\pm$ 5.34 |
|     |    | <i>t</i> 值 | 13.431          | 11.444          | 13.374          | 8.862            |
|     |    | <i>P</i> 值 | 0.001           | 0.001           | 0.001           | 0.001            |
|     |    | 对照组        | 51              | 治疗前             | 1.21 $\pm$ 0.40 | 1.17 $\pm$ 0.36  |
| 对照组 | 51 | 治疗后        | 0.78 $\pm$ 0.21 | 0.86 $\pm$ 0.23 | 0.72 $\pm$ 0.15 | 55.54 $\pm$ 6.28 |
|     |    | <i>t</i> 值 | 6.797           | 5.182           | 6.012           | 3.290            |
|     |    | <i>P</i> 值 | 0.001           | 0.001           | 0.001           | 0.001            |

注:与对照组治疗后比较,\* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with that in the control group after treatment, \* $P < 0.05$ .

2.6 两组患者随访结果比较 随访时间 12 个月,观察组、对照组分别失访 3 例、5 例。随访期间,观察组死亡 2 例,对照组死亡 4 例。与对照组比较,观察组主要不良终点事件风险降低 40% (HR=0.596, 95% CI: 0.368~0.986,  $P=0.042 < 0.05$ ),其中心衰再住院风险 (HR=0.548, 95% CI: 0.305~0.974,  $P=0.045 < 0.05$ ) 明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1。

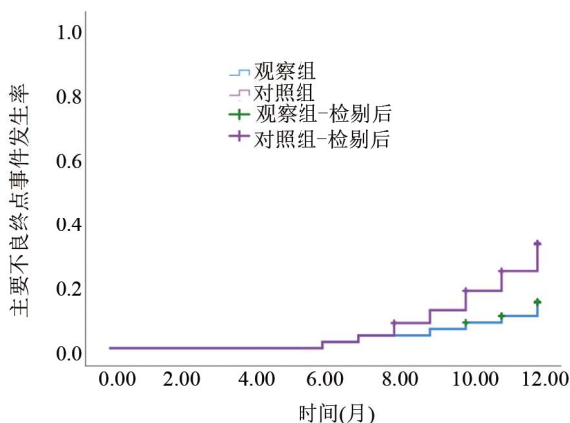


图 1 K-M 曲线

Figure 1 K-M curve

### 3 讨论

SGLT-2 抑制剂自上市以来已广泛用于降糖治疗,直至 2015 年 EMPA-REGOUTCOME 研究公布,其可降低心衰再住院率及心血管死亡率<sup>[10]</sup>。2017 年,欧美糖尿病年会指出以坎格列净为代表的 SGLT-2 抑制剂能降低心血管事件风险,并强调其心肌保护效用并非偶然<sup>[11]</sup>。随后中国心衰指南也推荐采用 SGLT-2 抑制剂—卡格列净或恩格列净可降低伴心血管高危风险的糖尿病患者的心衰住院及死亡率<sup>[12]</sup>。由此,本研究尝试将具有高选择性的恩格列净应用于 HFmrEF 患者,结果显示,相比常规抗心衰治疗,加用恩格列净的观察组总有效率显著升高,均达 90% 以上,进一步证实恩格列净治疗 HFmrEF 具有一定有效性,有利于强化治疗效果。

近年来,研究指出,炎症及免疫激活系统在心力衰竭过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。炎症细胞因子可通过促进心室重构和心肌细胞凋亡、诱使心脏收缩功能紊乱等方式对心血管功能产生影响,促进心衰进展。IL-6、TNF- $\alpha$  在免疫学异常机制中占据重要地位,其中 IL-6 含量增加可促进心肌细胞凋亡,而 TNF- $\alpha$  是反映心衰程度的重要指标<sup>[14]</sup>。PTX-3 参与血管再生抑制,可延缓心室重塑<sup>[15]</sup>。本研究治疗后发现,观察组上述指标水平较对照组明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),可见恩格列净联合常规抗心衰治疗可发挥免疫炎症抑制作用,原因在于,恩格列净可对巨噬细胞 AMPK 磷酸化产生调控作用,恢复受 ox-LDL 所抑制的 p-AMPK 表达,从而发挥抗炎效应,这可能也是恩格列净对 HFmrEF 发挥炎症免疫抑制的潜在机制<sup>[16]</sup>。氧化应激是活性氧过度产生,抗氧化能力下降,造成氧化损伤的一种动态变化过程。Pena 等<sup>[17]</sup> 研究报道,氧化应激参与心衰发生、发展过程,可诱导心肌重构、破坏心脏结构,造成心泵功能障碍。动物试验证实,恩格列净可抑制内质网应激,发挥强效的心脏保护效应,对氧化应激抑制、改善心肌纤维化、逆转心室重构具有重要作用<sup>[18]</sup>。本研究通过治疗后观察组 TAC、SOD 水平明显高于对照组,LPO、MDA 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),这一结果充分证实,恩格列净在 HFmrEF 治疗中可发挥氧化应激抑制作用,这可能也是延缓本病进展的重要机制之一。此外,心肌微循环改变是 HFmrEF 的主要表现之一,造成心肌收缩力下降,心脏排出量减少,难以满足组织代谢需要,成为病情进展、不良心血管事件的主要诱因<sup>[19-20]</sup>。本研究通过甲襞微循环加权积分评估得知,治疗后观察组微循环较对照组明显改善,可见恩格列净辅助治疗可改善 HFmrEF 患者心肌微循环,但具体机制还需进一步深入探究。

在上述基础上本研究进一步对恩格列净的心肌保护作用进行分析。既往研究显示,恩格列净可通过抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路而阻碍糖尿病小鼠心肌病的进展<sup>[21]</sup>。NLRP3 炎症小体由 ASC、Caspase-1 及 NLRP3 组成,当其遭受危险信号刺激时,可促进 ASC、Caspase-1 和 NLRP3 前体重组成活化的炎性小体,使 Caspase-1 激活,发挥促炎反应,促进 IL-1 $\beta$  形成<sup>[22]</sup>。研究报道,IL-1 $\beta$  可触发心肌梗后细胞焦亡,加重心肌损伤<sup>[23]</sup>。本研究初次从这一角度对恩格列净治疗 HFmrEF 的作用进行探究,结果显示,治疗后观察组单核细胞中 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 $\beta$  表达量均明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),这一结果充分证实恩格列净可通过 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路而对 IL-1 $\beta$  形成产生阻断作用,从而发挥心肌保护作用,进一步减少病情进展风险。同时,本研究经随访发现,观察组主要不良终点事件风险明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此可见,恩格列净辅助

治疗对改善 HFmrEF 患者预后具有重要作用。

综上,恩格列净辅助治疗 HFmrEF 患者有助于增强治疗效果,延缓病情进展,减少主要不良终点事件风险,对炎症免疫、氧化应激及 NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路产生调控作用。本研究尚存不足,如样本量小,来源单一,疗效判定存在主观性,希望今后条件允许下,进一步扩宽样本来源渠道,扩大样本量,增加更多客观指标,进行更全面、更深层次的研究,为 HFmrEF 治疗提供更系统更科学客观的循证医学证据。

#### 参考文献

- Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the PARAGLIDE-HF trial: sacubitril/valsartan vs valsartan in HFmrEF and HFpEF with a worsening heart failure event [J]. *J Card Fail*, 2023, 29(6): 922-930.
- Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6): 3667-3693.
- Sun XF, Fan HJ, Tian Y. Clinical study on empagliflozin combined with pioglitazone in treatment of type 2 diabetes [J]. *Drugs & Clinic*, 2020, 35(10): 2006-2010.  
孙晓菲, 范慧洁, 田勇. 恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(10): 2006-2010.
- Zhou GQ, Wang Y, Pan WX, et al. Study on empagliflozin for improving cardiac remodeling by regulating fibroblast differentiation [J]. *Chongqing Med*, 2022, 51(23): 3966-3970, 3975.  
周桂全, 王颖, 潘文旭, 等. 恩格列净通过调控成纤维细胞分化改善心脏重构的研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(23): 3966-3970, 3975.
- Jia HX, Gao L. Effect of Empagliflozin on left ventricular function, blood glucose and lipid level in T2DM patients [J]. *Int J Biomed Eng*, 2021, 44(4): 281-285.  
贾慧霞, 高磊. 恩格列净对 2 型糖尿病患者左心功能及血糖血脂水平变化的影响分析[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2021, 44(4): 281-285.
- Writing C, Lloyd DM, Morris PB, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(14): 1366-1418.
- Heart Failure Group, Cardiovascular Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760-789.  
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.
- Lu Y, Wang F, Ni H, et al. Observation of curative effect of trimetazidine combined with metoprolol in elderly patients with coronary heart disease complicated with heart failure and the effect of myocardial remodeling by integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 9(30): 1532-1539.
- Lin T, Chen X, Wu Q, et al. Effect of different pre-hospital first aid methods on the efficacy and prognosis of acute myocardial infarction with left heart failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(3): 1236-1246.
- Yang Z, Chen XZ, Chen X, et al. Clinical efficacy of empagliflozin combined with insulin degludec in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its influence on glucose and lipid metabolism and insulin resistance [J]. *Hainan Medical Journal*, 2022, 33(20): 2603-2606.  
杨素, 陈晓正, 陈曦, 等. 恩格列净联合德谷胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及患者对糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J]. *海南医学*, 2022, 33(20): 2603-2606.
- Li Y, Cao Y. SGLT2i: the 'crossover star' for the treatment of heart failure [J]. *Chin J Mod Med*, 2021, 31(10): 1-3.  
李毅, 曹杨. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂: 心力衰竭治疗领域的“跨界明星”[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 1-3.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2022, 400(10354): 757-767.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 8(15): 1413-1424.
- Lu YQ, Duan WT. Clinical values of serum levels of IL-1, IL-6, CA125, BNP, and hsCRP in evaluating chronic heart failure [J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2021, 46(1): 115-119.  
路铁晴, 段雯婷. 血清 IL-1、IL-6、CA125、BNP 及 hsCRP 水平用于评估慢性心力衰竭的临床价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(1): 115-119.
- Li T, Huang ZX, Zhang D, et al. Values of serum SAA, PTX-3 and troponin in diagnosis of viral myocarditis in children and assessment of prognosis [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2022, 32(18): 2860-2864.  
李涛, 黄宗宣, 张娣, 等. 血清 SAA 及 PTX-3 和肌钙蛋白在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(18): 2860-2864.
- Yan CX, Lv CM. Efficacy of empagliflozin or linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure [J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2022, 41(4): 234-237.  
闫春秀, 吕聪敏. 恩格列净与利格列汀对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的临床疗效[J]. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(4): 234-237.
- Pena E, Brito J, El Alam S, et al. Oxidative stress, kinase activity and inflammatory implications in right ventricular hypertrophy and heart failure under hypobaric hypoxia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6421.
- Zhang F, Chen L, Cao XD, et al. Empagliflozin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via regulating SIRT1 [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2022, 57(8): 1195-1200.  
张帆, 陈丽, 曹旭东, 等. 恩格列净上调沉默信息调节因子 1 减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(8): 1195-1200.
- Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(10): 1130-1143.
- Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic heart disease and heart failure: role of coronary ion channels [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3167.
- Li B, Yu X. Improvement effect of empagliflozin on cardiac function in mice with acute myocardial infarction and its mechanism [J]. *Shandong Medical Journal*, 2022, 62(23): 40-44.  
李彬, 于翔. 恩格列净灌胃对急性心肌梗死小鼠心功能的改善作用及其机制[J]. *山东医药*, 2022, 62(23): 40-44.
- Jia H, Liu Y, Guo D, et al. PM2.5-induced pulmonary inflammation via activating of the NLRP3/caspase-1 signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(3): 298-307.
- Huang ZQ, Ning YB, He RC, et al. NLRP3 inflammasome and development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2021, 37(4): 463-467.  
黄芷棋, 宁一博, 贺润斌, 等. NLRP3 炎性小体与糖尿病心肌病的发生发展[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(4): 463-467.

(收稿日期:2023-09-26)