

## 达格列净片联合麝香保心丸治疗射血分数降低心力衰竭 急性发作期的临床疗效观察

张虎<sup>1,2</sup>, 谭伟<sup>1\*</sup>, 阮佩<sup>1,2</sup>, 李春祥<sup>2</sup>, 张静<sup>2</sup>, 黄时萍<sup>2</sup>, 贾琼珍<sup>2</sup>, 张泉<sup>2</sup>, 王丽芳<sup>2</sup>

(1. 武汉科技大学医学院, 武汉 430000; 2. 湖北理工学院附属黄石爱康医院, 湖北黄石 435000)

**[摘要]** 目的:观察达格列净片联合麝香保心丸治疗气虚血瘀型射血分数降低心力衰竭(HFrEF)患者急性发作期的临床疗效。方法:选取气虚血瘀型HFrEF急性发作期住院患者176例,随机分为对照组、麝香保心丸组、达格列净组、综合治疗组(后3组合称观察组),按各组设计方案实施综合治疗,分别于入院时、治疗1周、治疗2周记录患者纽约心脏协会心功能分级(NYHA分级)、6分钟步行实验(6MWT)、堪萨斯城心肌病问卷量表(KCCQ量表)、中医证候积分、N末端前体脑钠肽(NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、住院天数、院内死亡率、30 d内再入院率,并进行统计学分析,评价各组疗效。结果:与对照组比较,麝香保心丸组患者治疗1周后,有更好的NYHA分级、KCCQ评分、中医证候评分及疗效、IL-6、hs-CRP( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );治疗2周后,有更好的中医证候评分及疗效、hs-CRP( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与对照组比较,达格列净组治疗1周后,有更好的中医证候评分、NT-proBNP、sST2( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );治疗2周后,有更好的NYHA分级、KCCQ评分、NT-proBNP、sST2及住院时长( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与对照组比较,综合治疗组患者治疗1周后,有更好的NYHA分级、6MWT、KCCQ评分、中医证候评分及疗效、NT-proBNP、sST2、IL-6、Hs-CRP( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );治疗2周后,有更好的NYHA分级、KCCQ评分、中医证候评分及疗效、NT-proBNP、sST2、IL-6、hs-CRP及住院时长( $P<0.01$ )。各组其余未列项与对照组比较差异无统计学意义。结论:麝香保心丸、达格列净片可不同程度改善气虚血瘀型HFrEF患者急性发作期治疗效果,联合使用时优势更显著,同时具有较好的安全性与耐受性。

**[关键词]** 射血分数降低的心力衰竭; 气虚血瘀型; 急性发作期; 达格列净; 麝香保心丸; 临床疗效

**[中图分类号]** R242;R287;R969.4;R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0098-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221793

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220619.2258.009.html>

**[网络出版日期]** 2022-06-20 17:08

### Clinical Efficacy of Dapagliflozin Combined with Shexiang Baoxinwan in Treatment of Acute Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

ZHANG Hu<sup>1,2</sup>, TAN Wei<sup>1\*</sup>, RUAN Pei<sup>1,2</sup>, LI Chunxiang<sup>2</sup>, ZHANG Jing<sup>2</sup>, HUANG Shiping<sup>2</sup>,  
JIA Qiongzhen<sup>2</sup>, ZHANG Quan<sup>2</sup>, WANG Lifang<sup>2</sup>

(1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430000, China;

2. Huangshi Love & Health Hospital Affiliated of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the clinical efficacy of dapagliflozin combined with Shexiang Baoxinwan (SXBXW) in the treatment of acute heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and syndrome of Qi deficiency and blood stasis. **Method:** A total of 176 patients hospitalized due to acute HFrEF (syndrome of Qi deficiency and blood stasis) were selected and randomized into control group, SXBXW group, dapagliflozin group, and SXBXW + dapagliflozin group (the latter three groups were called the intervention groups). The New York Heart Association (NYHA) class, 6-minute walk test (6MWT) score, Kansas City

**[收稿日期]** 2022-05-08

**[基金项目]** 黄石市医疗卫生科技计划项目(2019A15)

**[第一作者]** 张虎,在读硕士,从事心血管内科临床、科研工作,E-mail:309190336@qq.com

**[通信作者]** \* 谭伟,主任医师,教授,从事影像诊断及介入治疗学的研究,E-mail:tanwei63317@163.com

Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) score, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), interleukin-6 (IL-6), and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) of the patients were evaluated and measured at the time of admission, 1 week after treatment, and 2 weeks of treatment. Furthermore, the hospital stay, in-hospital mortality, and 30-day re-admission rate were recorded. Statistical analysis was performed to evaluate the efficacy of each group. **Result:** After 1 week of treatment, the SXBXW group exhibited superior NYHA class, KCCQ score, TCM syndrome score and curative effect, IL-6, and hs-CRP to the control group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). After 2 weeks of treatment, the SXBXW group showed superior TCM syndrome score, TCM curative effect, and hs-CRP ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) to the control group. The dapagliflozin group was superior to the control group in terms of TCM syndrome score, NT-proBNP, and sST2 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) after 1 week of treatment and in terms of NYHA class, KCCQ score, NT-proBNP, sST2, and hospital stay ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) after 2 weeks of treatment. The SXBXW + dapagliflozin group exhibited better efficacy than the control group in terms of NYHA class, 6MWT score, KCCQ score, TCM syndrome score and curative effect, NT-proBNP, sST2, IL-6, and hs-CRP ( $P=0.014$ ) after 1 week of treatment and in terms of NYHA class, KCCQ score, TCM syndrome score and curative effect, NT-proBNP, sST2, IL-6, hs-CRP, and hospital stay ( $P<0.01$ ) after 2 weeks of treatment. **Conclusion:** SXBXW and dapagliflozin have good therapeutic effect on acute HFrEF and syndrome of Qi deficiency and blood stasis, and their combination demonstrated better therapeutic effect, with good safety and tolerability.

**[Keywords]** heart failure with reduced ejection fraction; syndrome of Qi deficiency and blood stasis; acute attack; dapagliflozin; Shexiang Baoxinwan; clinical efficacy

心脏是循环系统的中枢,心力衰竭(以下简称“心衰”)是各种心血管疾病的严重表现或晚期阶段<sup>[1]</sup>,其高患病率、高死亡率、高医疗负担已成为我国的公共健康问题<sup>[2-7]</sup>,射血分数降低患者急性发作期更是临床治疗难点。已有相关文献提出,钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2i)及麝香保心丸可显著改善慢性心衰患者预后<sup>[8-9]</sup>,但缺乏研究上述药物治疗急性心衰的临床证据。本研究旨在讨论达格列净片联合麝香保心丸治疗气虚血瘀型射血分数降低心衰(HFrEF)患者急性发作期的临床疗效。

## 1 资料

**1.1 研究对象** 选取2017年8月至2022年2月湖北理工学院附属黄石爱康医院心血管内科住院的射血分数降低心衰急性发作期患者。所有患者均知情并同意参与本次研究,均签署知情同意书,试验通过湖北理工学院附属黄石爱康医院伦理委员会审批(批件号HA-IRB-PJ-KY-ZJ001)。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》(以下简称《心衰指南》)<sup>[1]</sup>属HFrEF:临床表现为呼吸困难、疲乏和体液潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)等,同时伴有左室射血分数(LVEF) $<40\%$ 。中医诊断标准依据《中药新药临床研究指导原则》(以下简称《中药研究指

导》)<sup>[10]</sup>属气虚血瘀型:主证为心悸气短,胸胁作痛,颈部青筋暴露,肋下痞块、下肢浮肿;次证为面色晦暗,唇甲青紫;舌脉为舌质暗紫或有瘀斑、瘀点,脉涩或结代。

**1.3 纳入标准** ①经黄石爱康医院心血管内科、中医科专科医生诊断为HFrEF急性心衰或慢性心衰急性加重期,中医辨证属气虚血瘀型;②按上述中西医诊断标准,同时符合射血分数降低型、气虚血瘀型、急性发作期,年龄、性别不限;③患者同意并严格执行心衰的一般性治疗,包括去除急性发作诱因、低脂饮食、戒烟、控制体质量、限盐(必要时限水)及其他支持、康复等治疗;④临床疗效观察期间严格遵循临床分组治疗意见(部分治疗药物存在剂量滴定情况除外);⑤签署相关知情同意书。

**1.4 排除标准** ①存在多脏器功能衰竭、重症感染性疾病、严重肝病、严重肾病(肾小球滤过率 $\leq 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )、休克及休克倾向[收缩压 $\leq 90 \text{ mmHg}$ 、舒张压 $\leq 60 \text{ mmHg}$ ( $1 \text{ mmHg}\approx 0.133 \text{ kPa}$ )]、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、甲状腺疾病未控制、严重血液相关疾病、妊娠或哺乳期患者;②对各组实验用药过敏的患者;③因主、客观因素不能严格执行治疗方案患者;④治疗期间要求中断、更改治疗方案,或参与其他临床试验患者;⑤研究人员多数认为其他

因素不适合入组患者。

**1.5 剔除、脱落和中止标准** ①试验过程中患者出现严重合并症、并发症或其他特殊情况,可能不适宜继续进行试验者;②受试者在试验中因主、客观因素不能严格执行其所在分组方案;③双盲试验中,受试者破盲或紧急揭盲的情况;④试验过程中出现严重医学不良事件,需紧急中止者;⑤试验过程中,患者因素要求中止试验或要求更换分组者。

**1.6 样本量计算** 根据《医学统计学》<sup>[11]</sup>研究设计中样本量估算公式,以两样本均数比较时,样本含量为  $n = \left[ \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})\sigma}{\delta} \right]^2 (Q_1^{-1} + Q_2^{-1})$ 。式中  $n$  为所需样本含量,  $\sigma$  为总体标准差,  $\delta$  为总体均数的差值,  $z_{\alpha/2}$  为标准正态分布的双侧临界值,  $z_{\beta}$  为标准正态分布的单侧临界值,  $Q_1$  与  $Q_2$  为两样本比例,即  $Q_1 = n_1/n$ ,  $Q_2 = n_2/n$ , 设置检验水平双侧  $\alpha$  为 0.05, 单侧  $\beta$  为 0.10)。根据《中药研究指导》<sup>[10]</sup>, 样本量的计算以纽约心功能分级(NYHA分级)为主要指标疗效判定标准, 下降1级及以上有临床意义, 设置检验水平双侧  $\alpha$  为 0.05, 单侧  $\beta$  为 0.10, 经过预实验取总体均数、标准差等, 运算得出每组  $n=40$  例, 考虑到试验中因主客观因素导致病例脱落的情况, 故增加样本量 10%, 最终设计各组病例 44 例, 共 176 例。

**1.7 分组** 176 例入选患者采用随机、双盲、对照原则分组, 以 SAS 软件生成的随机数字表法随机分为对照组、麝香保心丸组、达格列净组、联合治疗组各 44 例, 最终各组分别完成 42、43、41、42 例。实验前对比各组患者基础情况: 4 组患者在性别、年龄及其他合并症等方面差异无统计学意义, 具有可比性。

## 2 方法

**2.1 干预方案** 试验中 4 组患者均按照《心衰指南》<sup>[1]</sup> 规范治疗, 对照组联合“达格列净片模拟剂, 10 mg/次, 每日 1 次+麝香保心丸模拟剂, 45 mg/次, 每日 3 次”综合治疗; 麝香保心丸组联合“达格列净片模拟剂, 10 mg/次, 每日 1 次+麝香保心丸, 45 mg/次, 每日 3 次”综合治疗; 达格列净组联合“达格列净片, 10 mg/次, 每日 1 次+麝香保心丸模拟剂, 45 mg/次, 每日 3 次”综合治疗; 综合治疗组联合“达格列净片, 10 mg/次, 每日 1 次+麝香保心丸, 45 mg/次, 每日 3 次”综合治疗(后 3 组合称观察组)。经上述治疗方案实施分别于 1、2 周后再次评估病情。

**2.2 观察指标及疗效评价标准** 对比 4 组患者治疗前后各项指标变化。①症状及活动能力评估: NYHA 分级、6 分钟步行实验(6MWT)、堪萨斯城心

肌病问卷量表(KCCQ量表);②中医证候积分;③生化及炎症指标:N末端前体脑钠肽(NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);④心衰的结局指标:住院天数、院内死亡率、30 d 内再入院率。

**2.2.1 主要观察指标及疗效标准** 根据《心衰指南》<sup>[1]</sup> 定义, NYHA 分级 I 级, 患者患有心脏病但活动不受限, 日常体力活动时不引起明显的气促、疲乏或心悸; II 级, 活动轻度受限, 休息时无症状, 日常活动时可引起明显的气促、疲乏或心悸; III 级, 活动明显受限, 休息时无症状, 轻于日常活动时即引起显著的气促、疲乏或心悸; IV 级, 休息时也有症状, 任何体力活动均会引起不适。

中医证候, 根据《中药研究指导》<sup>[10]</sup> 症状分级量化表, 按正常、轻度、中度、重度, 分别赋予主证 0、3、6、9 分, 次证 0、1、2、3 分。将主次各证候得分相加得出中医证候总积分, 最高分 51 分, 最低分 0 分。疗效标准: ①显效, 主证基本或完全消失, 治疗后证候积分为 0 或减少  $\geq 70\%$ ; ②有效, 治疗后证候积分减少  $\geq 30\%$ ; ③无效, 治疗后证候积分减少  $< 30\%$ ; ④恶化, 治疗后证候积分超过治疗前积分。证候积分改善率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分  $\times 100\%$ 。治疗总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**2.2.2 次要观察指标及疗效标准**<sup>[12]</sup> KCCQ 量表、6MWT、住院天数、院内死亡率、30 d 再入院率由心血管内科专科医生专业评估、记录。NT-proBNP 由罗氏诊断产品(上海)有限公司提供 Cobas h 232 型检测仪采用胶体金法检测, 配套试剂(批号 57677511), 若超出检测值上限, 则由南京基蛋生物科技有限公司提供的 GT1600 型检测仪采用免疫荧光法进行加测, 配套试剂(批号 P033210234); sST2 由广西巴迪泰生物科技有限公司提供 A2000 型检测仪采用免疫荧光法检测, 配套试剂(批号 STFKA18); IL-6 由深圳新产业生物医学工程股份有限公司提供 MAGLUMIX8 型检测仪采用化学发光法检测, 配套试剂(批号 152210411); hs-CRP 由美国贝克曼公司提供 AU5800 型检测仪采用免疫比浊法检测, 由广州伊川生物科技有限公司提供检测试剂(批号 20170107)。

**2.3 统计学方法** 实验数据使用 SPSSAU 22.0 软件进行统计分析, 使用 Shapro-Wilk 检验进行正态性检验, 对峰度绝对值小于 10 并且偏度绝对值  $< 3$  的数据, 即基本可接受为正态分布, 计量资料采用  $t$  检

验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,根据总样本量、期望频数、各类别个数的不同情况分别使用Pearson卡方、yates校正卡方、Fisher卡方检验。所有数据均以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 症状与活动能力评估比较 研究结果显示,与

治疗前比较,治疗1周后,与本组治疗前比较,4组患者NYHA分级均显著降低,6MWT和KCCQ评分均显著升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗2周后,4组患者NYHA分级均显著降低,6MWT和KCCQ评分均显著升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表1。

表1 各组患者NYHA分级、6MWT、KCCQ评分组内比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of NYHA classification, 6MWT and KCCQ score in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	NYHA 分级/级	6MWT/m	KCCQ 评分/分
对照组	42	入院	3.86±0.35	81.00±68.25	37.38±5.98
		1周	2.81±0.86 <sup>1)</sup>	255.21±147.65 <sup>1)</sup>	52.33±13.89 <sup>1)</sup>
		2周	2.33±0.95 <sup>1)</sup>	331.50±177.72 <sup>1)</sup>	56.10±19.05 <sup>1)</sup>
麝香保心丸组	43	入院	3.88±0.32	78.72±54.59	38.63±6.02
		1周	2.51±0.67 <sup>1)</sup>	292.35±168.85 <sup>1)</sup>	57.84±10.92 <sup>1)</sup>
		2周	2.16±0.69 <sup>1)</sup>	355.74±194.09 <sup>1)</sup>	61.72±13.21 <sup>1)</sup>
达格列净组	41	入院	3.83±0.38	83.29±67.74	37.15±6.31
		1周	2.61±0.63 <sup>1)</sup>	261.39±165.81 <sup>1)</sup>	54.59±10.15 <sup>1)</sup>
		2周	1.76±0.99 <sup>1)</sup>	348.83±202.02 <sup>1)</sup>	63.61±15.28 <sup>1)</sup>
综合治疗组	42	入院	3.81±0.40	79.60±56.10	37.64±5.88
		1周	2.29±0.46 <sup>1)</sup>	313.02±161.32 <sup>1)</sup>	61.79±8.24 <sup>1)</sup>
		2周	1.67±0.69 <sup>1)</sup>	367.86±185.74 <sup>1)</sup>	67.38±11.54 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$

为进一步评估组间差异,比较观察组及对照组各观察指标差值。治疗1周后,与对照组比较,麝香保心丸组患者NYHA分级差值明显降低( $P < 0.05$ ),KCCQ评分差值显著增加( $P < 0.01$ ),6MWT差值有增加趋势,但差异无统计学意义;达格列净组NYHA分级、6MWT、KCCQ评分差值差异无统计学意义;综合治疗组患者NYHA分级差值显著降低( $P < 0.01$ ),6MWT、KCCQ评分差值明显增加( $P <$

0.05,  $P < 0.01$ )。治疗2周后,与对照组比较,麝香保心丸组NYHA分级、6MWT、KCCQ评分差值差异无统计学意义;达格列净组患者NYHA分级差值显著降低( $P < 0.01$ ),KCCQ评分差值明显增加( $P < 0.05$ ),6MWT差值差异无统计学意义;综合治疗组患者NYHA分级差值显著降低( $P < 0.01$ ),KCCQ评分差值显著增加( $P < 0.01$ ),6MWT差值差异无统计学意义。见表2。

表2 各组患者NYHA分级、6MWT、KCCQ评分差值组间比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of change of NYHA classification, 6MWT and KCCQ scores in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	NYHA 分级/级	6MWT/m	KCCQ 评分/分
对照组	42	1周	-1.05±0.79	174.21±100.85	14.95±9.36
		2周	-1.52±0.89	250.50±134.39	18.71±15.24
麝香保心丸组	43	1周	-1.37±0.66 <sup>1)</sup>	213.63±124.72	19.21±7.55 <sup>2)</sup>
		2周	-1.72±0.67	277.02±153.05	23.09±10.14
达格列净组	41	1周	-1.22±0.57	178.10±113.96	17.44±7.95
		2周	-2.07±0.93 <sup>2)</sup>	265.54±157.79	26.46±13.66 <sup>1)</sup>
综合治疗组	42	1周	-1.52±0.51 <sup>2)</sup>	233.43±122.44 <sup>1)</sup>	24.14±5.86 <sup>2)</sup>
		2周	-2.14±0.61 <sup>2)</sup>	288.26±148.94	29.74±8.96 <sup>2)</sup>

注:与对照组同时时间点比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表3、表6同)

**3.2 中医证候疗效及评分比较** 治疗1周后,对照组总有效率为69.05%(29/42),麝香保心丸组总有效率为88.37%(38/43),达格列净组总有效率为78.05%(32/41),综合治疗组总有效率为95.24%(40/42),麝香保心丸组总有效率明显高于对照组( $\chi^2=8.213, P<0.05$ ),综合治疗组显著高于对照组( $\chi^2=14.044, P<0.01$ ),达格列净组差异无统计学意义。

治疗2周后,对照组总有效率为78.57%(33/42),麝香保心丸组总有效率为88.37%(38/43),达格列净组总有效率为82.93%(34/41),综合治疗组总有效率为90.48%(38/42),麝香保心丸组总有效率明显高于对照组( $\chi^2=10.858, P<0.05$ ),综合治疗组显著高于对照组( $\chi^2=31.163, P<0.01$ ),达格列净组差异无统计学意义。见表3。

表3 各组患者中医证候疗效比较

组别	例数	时间	显效	有效	无效	加重	总有效
对照组	42	1周	1(2.38)	28(66.67)	10(23.81)	3(7.14)	29(69.05)
		2周	9(21.43)	24(57.14)	4(9.52)	5(11.90)	33(78.57)
麝香保心丸组	43	1周	7(16.28)	31(72.09)	4(9.30)	1(2.33)	38(88.37) <sup>1)</sup>
		2周	23(53.49)	15(34.88)	4(9.30)	1(2.33)	38(88.37) <sup>1)</sup>
达格列净组	41	1周	2(4.88)	30(73.17)	8(19.51)	1(2.44)	32(78.05)
		2周	15(36.59)	19(46.34)	6(14.63)	1(2.44)	34(82.93)
综合治疗组	42	1周	8(19.05)	32(76.19)	2(4.76)	0(0.00)	40(95.24) <sup>2)</sup>
		2周	33(78.57)	5(11.90)	4(9.52)	0(0.00)	38(90.48) <sup>2)</sup>

进一步分析中医证候评分改善情况。研究结果显示,与本组治疗前比较,治疗1周后,4组患者中医证候积分均显著降低( $P<0.01$ );治疗2周后,麝香保心丸组和综合治疗组患者中医证候积分均明显降低( $P<0.05$ ),对照组和达格列净组患者中医证候积分有降低趋势,但差异无统计学意义。与对照组

治疗后比较,治疗1周后,麝香保心丸组、达格列净组、综合治疗组中医证候积分差值均明显减少( $P<0.05, P<0.01$ );治疗2周后,麝香保心丸组、综合治疗组中医证候积分差值均明显减少,差异具有统计学意义( $P<0.05, P<0.01$ ),达格列净组差异无统计学意义。见表4。

表4 各组患者中医证候积分及差值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	入院	1周	2周	1周-入院	2周-入院
对照组	42	38.14±4.76	24.17±10.28 <sup>2)</sup>	20.14±13.15	-13.98±6.66	-18.00±9.91
麝香保心丸组	43	37.28±5.41	18.74±8.83 <sup>2)</sup>	14.42±10.25 <sup>1)</sup>	-18.53±5.57 <sup>4)</sup>	-22.86±7.26 <sup>3)</sup>
达格列净组	41	37.49±5.42	20.29±9.03 <sup>2)</sup>	17.71±12.51	-17.20±6.47 <sup>3)</sup>	-19.78±10.00
综合治疗组	42	37.88±4.75	16.19±6.95 <sup>2)</sup>	11.38±9.82 <sup>1)</sup>	-21.69±5.87 <sup>4)</sup>	-26.50±8.36 <sup>4)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与对照组相同时间点比较<sup>3)</sup> $P<0.05$ ,<sup>4)</sup> $P<0.01$

**3.3 生化指标指标比较** 与本组治疗前比较,治疗1周后,4组患者NT-proBNP、sST2水平均显著降低( $P<0.01$ );麝香保心丸组、综合治疗组患者IL-6水平显著降低( $P<0.01$ );麝香保心丸组、达格列净组、综合治疗组hs-CRP水平明显降低( $P<0.05, P<0.01$ )。治疗2周后,4组患者NT-proBNP、sST2水平均显著降低( $P<0.01$ );麝香保心丸组、达格列净组、综合治疗组IL-6、hs-CRP水平均明显降低( $P<0.05, P<0.01$ )。见表5。

各治疗时期观察指标差值。研究结果显示,治疗1周后,与对照组比较,达格列净组、综合治疗组患者NT-proBNP、sST2水平差值明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),麝香保心丸组、综合治疗组患者IL-6、hs-CRP水平差值明显降低( $P<0.05, P<0.01$ )。治疗2周后,达格列净组、综合治疗组患者NT-proBNP、sST2水平差值明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),综合治疗组患者IL-6水平差值显著降低( $P<0.01$ ),麝香保心丸组、综合治疗组患者hs-CRP水平差值显著降低( $P<0.01$ )。见表6。

为进一步评估组间差异,比较观察组及对照组

表5 各组患者NT-proBNP、sST2、IL-6、hs-CRP水平组内比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of NT-proBNP, sST2, IL-6 and hs-CRP in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	NT-proBNP/ng·L <sup>-1</sup>	sST2/μg·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>
对照组	42	入院	6 773.50±2 873.57	87.36±23.81	6.53±2.47	7.52±2.33
		1周	4 188.02±3 434.55 <sup>2)</sup>	55.69±31.77 <sup>2)</sup>	5.96±1.73	6.84±1.87
		2周	3 866.12±4 064.53 <sup>2)</sup>	50.98±38.99 <sup>2)</sup>	5.89±2.88	6.66±2.55
麝香保心丸组	43	入院	6 603.51±3 261.83	84.42±26.70	6.31±2.30	7.81±2.18
		1周	3 213.05±2 431.34 <sup>2)</sup>	46.74±21.91 <sup>2)</sup>	5.10±1.80 <sup>2)</sup>	6.41±1.37 <sup>2)</sup>
		2周	3 029.40±2 870.63 <sup>2)</sup>	41.98±27.99 <sup>2)</sup>	4.90±2.23 <sup>2)</sup>	5.89±1.73 <sup>2)</sup>
达格列净组	41	入院	6 980.00±2 924.70	89.15±15.58	6.46±2.34	7.41±2.14
		1周	3 290.34±2 281.93 <sup>2)</sup>	43.59±20.82 <sup>2)</sup>	5.75±2.03	6.35±2.03 <sup>1)</sup>
		2周	2 324.00±2 977.61 <sup>2)</sup>	38.29±24.04 <sup>2)</sup>	5.42±2.22 <sup>1)</sup>	6.03±1.78 <sup>2)</sup>
综合治疗组	42	入院	6 849.45±2 755.86	88.05±23.75	6.75±1.87	7.82±1.86
		1周	2 401.52±1 121.76 <sup>2)</sup>	35.60±12.94 <sup>2)</sup>	4.98±1.99 <sup>2)</sup>	6.14±1.82 <sup>2)</sup>
		2周	1 521.48±1 491.64 <sup>2)</sup>	31.83±14.30 <sup>2)</sup>	4.51±2.27 <sup>2)</sup>	5.55±1.50 <sup>2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01

表6 各组患者NT-proBNP、sST2、IL-6、hs-CRP水平差值组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of change of NT-proBNP, sST2, IL-6 and hs-CRP levels between groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	NT-proBNP/ng·L <sup>-1</sup>	sST2/μg·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>
对照组	42	1周	-2 585.48±2 295.41	-31.67±18.79	-0.58±1.41	-0.68±1.67
		2周	-2 907.38±3 096.72	-36.38±29.15	-0.65±1.88	-0.86±1.89
麝香保心丸组	43	1周	-3 390.47±2 092.98	-37.67±18.30	-1.21±1.06 <sup>1)</sup>	-1.40±1.53 <sup>1)</sup>
		2周	-3 574.12±2 236.32	-42.44±22.53	-1.41±1.73	-1.93±1.53 <sup>2)</sup>
达格列净组	41	1周	-3 689.66±2 235.48 <sup>1)</sup>	-45.56±18.55 <sup>2)</sup>	-0.71±1.95	-1.07±2.10
		2周	-4 656.00±3 282.42 <sup>1)</sup>	-50.85±24.13 <sup>1)</sup>	-1.04±1.61	-1.39±1.26
综合治疗组	42	1周	-4 447.93±2 078.62 <sup>2)</sup>	-52.45±16.94 <sup>2)</sup>	-1.77±1.72 <sup>2)</sup>	-1.68±1.95 <sup>1)</sup>
		2周	-5 327.98±2 084.70 <sup>2)</sup>	-56.21±19.37 <sup>2)</sup>	-2.24±1.63 <sup>2)</sup>	-2.27±1.54 <sup>2)</sup>

3.4 心衰的结局指标比较 研究结果显示,与对照组比较,达格列净组、综合治疗组住院时间明显减少( $P<0.05, P<0.01$ ),麝香保心丸组差异无统计学意义。

院内死亡率、30 d再住院及两者相加的综合不良事件率因样本量小,不作统计学分析,结果仅供参考。见表7。

表7 各组患者住院时间、院内病死率、30 d内再住院率比较

Table 7 Comparison of hospitalization time, hospital mortality and rehospitalization rate within 30 days in each group

组别	例数	住院时间 ( $\bar{x} \pm s$ )/d	院内死亡/例(%)	30天再住院/例(%)	综合不良事件/例(%)
对照组	42	10.38±2.76	3(7.14)	5(11.90)	8(19.05)
麝香保心丸组	43	9.72±2.23	1(2.33)	5(11.63)	6(13.95)
达格列净组	41	9.15±1.93 <sup>1)</sup>	1(2.44)	4(9.76)	5(12.20)
综合治疗组	42	8.71±1.88 <sup>2)</sup>	0(0.00)	4(9.52)	4(9.52)

注:与对照组比较<sup>1)</sup>P<0.05,<sup>2)</sup>P<0.01

3.5 安全性评价 各组患者研究期间评价①生命体征及各项体格检查;②血、尿、大便常规检查;③血清肝功能、肾功能、电解质检查;④其他(如消化道出血、恶性心律失常、休克、严重过敏反应、严重感染等)。以上不良事件发生率差异无统计学意义。

#### 4 讨论

HFrEF的发生与发展由多因素参与,预后不佳,现有专家共识显示中西医结合治疗心衰的优势<sup>[13]</sup>,但仍以慢性期的治疗为主,本研究旨在探索以目前《心衰指南》<sup>[1]</sup>标准化治疗的基础上,联用达格列净

和(或)麝香保心丸综合治疗气虚血瘀型 HFrEF 急性发作期的临床疗效。

NYHA 分级由美国纽约心脏病学会于 1928 年提出,作为经典心功能分级方法临床运用至今已近百年,更是作为《中药研究指导》<sup>[10]</sup>中主要疗效判定标准,但 NYHA 级别区分过于宽泛,患者主观性影响较大。6MWT 是一种能反映运动耐量的评价指标,其简单安全、易于管理、可重复性强、耐受性好,常被用于评估心衰患者的运动能力,卫靖靖等<sup>[14]</sup>研究发现 6MWT 为冠心病心衰气虚血瘀证严重程度的独立影响因素,但结果受限于患者年龄、运动系统功能等因素。KCCQ 量表包括 23 个项目,涉及患者躯体受限、自我评价、临床症状、疾病认知、社会功能障碍以及心理情况等 6 个领域,2006 年美国食品药品监督管理局(FDA)采纳 KCCQ 作为评价新药和医疗器械疗效的指标,胡丹丽<sup>[15]</sup>发现急性期心衰患者 KCCQ 得分与出院后 1 年内的全因死亡率、心血管死亡或心衰住院呈线性负相关,将 KCCQ 在长期临床风险分层中的应用从慢性心衰扩展到急性心衰。本研究综合 NYHA 分级、6MWT、KCCQ 评分 3 项分析,结果显示在目前标准化治疗基础上联用麝香保心丸,可更快速改善患者的主观症状;联用达格列净片,患者在住院治疗后期有更好的临床表现;同时联用麝香保心丸及达格列净片,则可作用相互协同,多机制作用下全程改善临床预后。

从中医学角度评估各组疗效,结果提示达格列净片和麝香保心丸可不同程度改善患者预后,联合使用时优势明显,总有效率、加重率较对照组均有明显差异。

根据《心力衰竭生物标志物中国专家共识》<sup>[12]</sup>推荐,本研究选取经典心衰标志物 NT-proBNP 及新型心衰标志物 sST2 作为客观依据,结果提示在目前《心衰指南》标准化治疗基础上联合达格列净片可显著降低患者 NT-proBNP、sST2。专家共识进一步指出,心肌组织损伤通常可引起自身炎症反应,炎症反应能参与组织修复过程,但长期的慢性炎症反应则可导致心肌纤维化并促进心衰的进展。本试验比较各组 IL-6、Hs-CRP 发现,在目前《心衰指南》标准化治疗基础上联合麝香保心丸,可显著降低患者炎症反应,与申文字等<sup>[16]</sup>的结论相似,可能因麝香保心丸中人参提取物、人工麝香具有一定抗炎作用;联合达格列净片体现出一定的抗炎作用,其机制可能与减少心外膜脂肪组织的聚集和炎症,促进

酮体生成进而激活抗炎、抗氧化作用,减少 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NLRP3)炎性小体活化,降低巨噬细胞中白细胞介素-1 $\beta$ 水平等相关<sup>[17-18]</sup>。对比 4 组临床结局指标,结果提示观察组的院内死亡率、30 d 再住院率较对照组减少,同时在研究期间未发现显著不良反应。

综上所述,作为 SGLT2i 代表药物的达格列净片和益气活血方剂麝香保心丸,已在多项研究中体现出对心衰的作用<sup>[17-28]</sup>,但多以慢性心衰的患者作为研究对象,本研究则将其临床应用进一步探索至急性心衰。通过对比气虚血瘀型 HFrEF 急性发作期四组患者的症状及活动能力评估、中医证候评分、生化指标及心衰的结局指标,结果提示在《心衰指南》标准化治疗基础上联合麝香保心丸可短期内更快改善患者主观症状,全程显著改善中医证候评分,改善患者炎症反应指标,减少院内死亡率及 30 d 再住院率;联合达格列净片则可在急性发作治疗后期表现出更有优势的 NYHA 分级、KCCQ 评分、NT-proBNP、sST2 等指标改善情况,明显缩短患者住院时间并减少院内死亡率、30 d 再住院率等不良预后。而同时联合麝香保心丸及达格列净片,则可从不同维度均表现出治疗优势,提示合理的中西医结合治疗将更进一步改善患者预后,延长生存寿命,提高生活质量,为临床更好的治疗气虚血瘀型 HFrEF 急性发作期患者提供依据。

但本实验从中医、西医角度得到的结果不甚统一,麝香保心丸组有更好的中医证候评分优势,达格列净片在西医检验指标上有更好的表现,可能与中西医结合治疗的观测靶点不同有关。同时患者 6MWT 等指标改善情况不甚明显,可能与入选患者平均年龄大、心功能基础情况较差、运动系统功能同步下降等因素相关。上述结论不统一亦可能与样本量有限相关,为进一步验证本试验结论,后续研究可选取更大样本、更多中心、更多时间节点的试验数据加以评价。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 中国医师协会心血管内科医师分会心力衰竭学组,中国心衰中心联盟专家委员会. 中国心力衰竭诊断与治疗质量评价和控制指标专家共识[J]. 中国医学

- 前沿杂志:电子版,2021,13(3):52-62.
- [ 3 ] HAO G, WANG X, CHEN Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: The China hypertension survey, 2012-2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1329-13137.
- [ 4 ] METRA M, LUCIOLI P. Corrigendum to 'Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: The China Hypertension Survey, 2012-2015' [Eur J Heart Fail 2019; 21: 1329-1337] [J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(4): 759.
- [ 5 ] 中国心血管病报告编写组.《中国心血管病报告2016》概要[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(6): 521-530.
- [ 6 ] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [ 7 ] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告2015》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.
- [ 8 ] 贾若楠, 刘伟静, 徐亚伟, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂在心血管疾病治疗领域的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(1): 84-90.
- [ 9 ] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2019, 11(7): 1-78.
- [ 10 ] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [ 11 ] 李康, 贺佳.《医学统计学》[M]. 人民卫生出版社, 2018: 168-169.
- [ 12 ] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(2): 130-141.
- [ 13 ] 中国中西医结合学会心血管疾病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专业委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(3): 225-232.
- [ 14 ] 卫靖靖, 李彬, 彭广操, 等. 冠心病心力衰竭气虚血瘀证严重程度与生物学指标的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 97-103.
- [ 15 ] 胡丹丽. 急性心力衰竭患者健康状况及其与临床预后的关联[D]. 北京:北京协和医学院, 2021.
- [ 16 ] 申文字, 李玉东, 杨守忠, 等. 麝香保心丸对冠心病心绞痛病人血脂及血清炎症指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2646-2648.
- [ 17 ] 刘瑶, 金立军. 达格列净在心力衰竭中的应用及作用机制的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(11): 5-9.
- [ 18 ] 贾晓艳, 刘永铭. SGLT2i在射血分数保留心力衰竭中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(2): 203-212.
- [ 19 ] 焦丕奇, 胡威. 钠-葡萄糖共转运体2抑制剂在心血管疾病治疗中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(5): 88-91.
- [ 20 ] 陈学锋, 容春莉, 姚文静, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂相关心血管获益机制的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 272-279.
- [ 21 ] 生乙辰, 王永刚, 张如意, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂对心力衰竭的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(19): 4867-4870.
- [ 22 ] 王喆, 魏芳, 陈海燕, 等. 达格列净治疗心力衰竭疗效和安全性的Meta分析[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(9): 854-861.
- [ 23 ] 吴泽佳, 黎励文. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂的心血管保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(6): 659-661.
- [ 24 ] 安宜沛, 邹旭, 姚耿圳, 等. 麝香保心丸辅助治疗慢性心力衰竭疗效的Meta分析[J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 662-666.
- [ 25 ] 丁茹, 桂艳萍, 陈金明, 等. 麝香保心丸对慢性缺血性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 第二军医大学学报, 2013(1): 37-40.
- [ 26 ] 吴志雄, 江振涛, 罗健, 等. 麝香保心丸对心力衰竭大鼠心肌重构及缝隙连接蛋白Cx43和Cx45的影响[J]. 中成药, 2015, 37(6): 1329-1332.
- [ 27 ] 钟瑛, 林广燕, 杨德智. 麝香保心丸对慢性心力衰竭心功能及血浆NT-proBNP的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 273-275.
- [ 28 ] 卫靖靖, 马腾, 樊根豪, 等. 麝香保心丸联合常规西药治疗冠心病心力衰竭的Meta分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1396-1405.

[责任编辑 王鑫]