

中图分类号: R969.4; R542.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)16-0114-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.16.022



达格列净辅助重组人脑利钠肽治疗房颤性心肌病临床观察*

谢巍, 罗宇, 王瑞, 谭娟

(四川省巴中市中心医院, 四川 巴中 636001)

摘要:目的 探讨达格列净辅助重组人脑利钠肽治疗房颤性心肌病的临床疗效。方法 选取医院2023年1月至2024年4月收治的房颤性心肌病患者104例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各52例。两组患者均予常规治疗,并予注射用重组人脑利钠肽静脉滴注,观察组患者加服达格列净片,两组患者均连续治疗4周。结果 观察组临床总有效率为96.15%,显著高于对照组的80.77% ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的左室收缩末期内径、左室舒张末期内径、心肌能量代谢值、P波离散度(P_d)、P波最大时限(P_{max})和血清可溶性凋亡相关因子及其配体水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$),左室射血分数、每搏输出量、心排量及血清核因子E2相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)mRNA表达水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组患者不良反应发生率(9.62%比5.77%)及随访3个月的房颤复发率(11.54%比1.92%)相当 ($P > 0.05$)。结论 达格列净辅助重组人脑利钠肽治疗房颤性心肌病,可有效改善患者心功能及心肌能量代谢;通过降低 P_d 、 P_{max} 抑制心房电重构;可能与抑制心肌细胞凋亡,激活Nrf2/HO-1抗氧化应激信号通路有关。

关键词:房颤性心肌病;达格列净;重组人脑利钠肽;心肌能量代谢;临床疗效

Clinical Observation of Dapagliflozin Adjuvant to Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in the Treatment of Atrial Fibrillation - Induced Cardiomyopathy

Xie Wei, Luo Yu, Wang Rui, Tan Juan

(Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636001, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of dapagliflozin adjuvant to recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) in the treatment of atrial fibrillation - induced cardiomyopathy. **Methods** A total of 104 patients with atrial fibrillation - induced cardiomyopathy admitted to the hospital from January 2023 to April 2024 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 52 cases in each group. Patients in both groups were received conventional treatment and intravenous infusion of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Injection, while patients in the observation group was additionally given Dapagliflozin Tablets orally. Both groups were treated continuously for four weeks. **Results** The total clinical effective rate in the observation group was 96.15%, which was significantly higher than 80.77% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular end - systolic diameter, left ventricular end - diastolic diameter, myocardial energy metabolism value, P - wave dispersion (P_d), maximum P - wave duration (P_{max}), and serum levels of soluble apoptosis - related factor and its ligand in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), while the left ventricular ejection fraction, stroke volume, cardiac output, and serum mRNA expression levels of nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase - 1 (HO - 1) were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the observation group and the control group in the incidence of adverse reactions (9.62% vs. 5.77%) or the atrial fibrillation recurrence rate at 3 - month follow - up (11.54% vs. 1.92%) ($P > 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin adjuvant to rhBNP in the treatment of atrial fibrillation - induced cardiomyopathy can effectively improve cardiac function and myocardial energy metabolism, inhibit atrial electrical remodeling by reducing P_d and P_{max} , and the mechanism may be related to inhibiting cardiomyocyte apoptosis and activating the Nrf2 / HO - 1 anti - oxidative stress signaling pathway.

Key words: atrial fibrillation - induced cardiomyopathy; dapagliflozin; recombinant human brain natriuretic peptide; myocardial energy metabolism; clinical efficacy

房颤性心肌病是心房颤动(简称房颤)长期控制欠佳导致的继发性心肌病,以心室及心房扩大、舒张和收缩功能受损为特征,最终可发展为扩张型心肌病,并导

致心力衰竭或心功能不全^[1]。有研究显示,房颤患者心肌病发病率为10%~50%^[2]。研究认为,房颤与心肌病存在共同的病理生理过程及危险因素,二者相互影响、

*基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题[Q20066]。

第一作者:谢巍,男,大学本科,主治医师,研究方向为心血管病学,(电子信箱)ydbcnzgp4@163.com。

互为因果^[3]。目前,西医治疗措施包括常规药物及射频消融等。重组人脑利钠肽属人工合成的多肽类药物,具有扩张血管、改善心功能及抗肝纤维化等多重作用^[4]。达格列净为新型降糖药,可通过抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)发挥降糖效用^[5],此外,现有研究证实其还可通过降低心脏容量负荷、抑制心室重构而发挥抗心力衰竭的作用^[6]。另有研究指出,达格列净对不同病因所致心血管疾病的疗效及预后存在差异^[7]。基于此,本研究中探讨了重组人脑利钠肽联合达格列净治疗房颤性心肌病的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合心肌病诊断标准^[8],符合房颤诊断标准^[9],且在发病后7 d内经干预终止或自发终止;年龄 ≥ 18 岁;美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级高于Ⅱ级^[10]。本研究经医院医学伦理委员会审批(审批号:20221036),患者或家属签署知情同意书。

排除标准:肝肾功能异常;射频消融术后无法维持窦性心律;射频消融术不成功或房颤复发;全身感染;恶性肿瘤或终末期疾病;收缩压 < 95 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)或有低血压症状;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2023年1月至2024年4月收治的房颤性心肌病患者104例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各52例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 52$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($n = 52$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]				
男	30(57.69)	27(51.92)	0.349	0.554
女	22(42.31)	25(48.08)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	53.25 $\pm$ 6.72	54.62 $\pm$ 5.89	1.106	0.272
房颤病程($\bar{X} \pm s$,月)	23.06 $\pm$ 4.01	22.57 $\pm$ 3.98	0.625	0.533
NYHA分级				
Ⅲ级	34(65.38)	29(55.77)	1.007	0.316
Ⅳ级	18(34.62)	23(44.23)		
吸烟史[例(%)]	15(28.85)	18(34.62)	0.399	0.527
饮酒史[例(%)]	23(44.23)	19(36.54)	1.004	0.316
高血压[例(%)]	15(28.85)	18(34.62)	0.399	0.527
糖尿病[例(%)]	11(21.15)	9(17.31)	0.248	0.619
脑血管病[例(%)]	2(3.85)	4(7.69)	0.177	0.674

1.2 方法

两组患者均予常规治疗,按房颤、心肌病相关指南规范化治疗,并采用CHA₂DS₂-VASc评分表规范抗凝,根据病情个体化应用抗血小板聚集、扩张血管、他汀等药物治疗,并予注射用重组人脑利钠肽(新活素,成都诺

迪康生物制药有限公司,国药准字S20050033,规格为每瓶0.5 mg/500 U)1.5 μ g/kg,90 s内匀速静脉推注,后以0.007 5 μ g/(kg $\cdot$ min)速率持续静脉滴注72 h。观察组患者加用达格列净片[国药准字HJ20170119,美国AstraZeneca Pharmaceuticals LP,规格为10 mg(以C₂₁H₂₅ClO₆计)],清晨口服,每次10 mg,每日1次。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

房颤指标:行心电图检查,并计算导联P波时限,放大图形,确定P波离散度(P_d)、P波最大时限(P_{max}),并检测心率(HR)。

心功能及心肌能量代谢指标:采用血压计检测收缩压(SBP),采用飞利浦彩色多普勒超声系统检测左室射血分数(LVEF)、左室射血时间(LVET)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室舒张末期内径(LVEDd)、每搏输出量(SV)、心排血量(CO)、左室后壁收缩末期厚度(LVPWs),计算左室收缩末圆周室壁应力(cESS)、心肌能量代谢(MEE)。cESS = SBP $\times$ (LVESd/2)² $\times$ [1 + (LVESd/2 + LVPWs)² / (LVESd/2 + LVPWs/2)²] / [(LVESd/2 + LVPWs)² - (LVESd/2)²]; MEE = cESS $\times$ LVET $\times$ SV $\times$ HR $\times 4.2 \times 10^{-4}$ 。

心肌细胞凋亡指标:采集患者肘静脉血,离心,分离,取上清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中可溶性凋亡相关因子配体(sFasL)、可溶性凋亡相关因子(sFas)水平。严格按说明书操作,加样后经孵育、洗涤、加酶标抗体、显色及终止反应等步骤,立即使用酶标仪在450 nm波长处测定各孔吸光度(OD)值。

核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)通路相关基因:治疗前后采集患者外周静脉血4 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血细胞,细胞培养及孵育后,提取RNA(TRIzol法),采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测Nrf2、HO-1的mRNA表达水平。

近期疗效^[10]:显效,心功能分级改善2级,或恢复至Ⅰ级;有效,心功能分级改善1级,但未达Ⅱ级;无效,心功能分级无变化;加重,心功能分级下降 ≥ 1 级^[10]。总有效 = 显效 + 有效。

安全性及远期疗效:观察治疗期间两组患者呕吐、恶心、头痛、低血压等不良反应发生情况。随访3个月,统计房颤复发情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%),n=52]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 52]					
组别	显效	有效	无效	加重	总有效
观察组	21(40.38)	29(55.77)	2(3.85)	0(0)	50(96.15)
对照组	17(32.69)	25(48.08)	10(19.23)	0(0)	42(80.77)
χ^2 值					6.029
P值					0.014

表 3 两组患者房颤指标比较($\bar{X} \pm s$, n=52)

Tab.3 Comparison of atrial fibrillation indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 52$)						
组别	P _d (ms)		P _{max} (ms)		HR(次/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45.12±1.49	41.03±0.86 [*]	121.63±7.19	113.32±5.54 [*]	82.35±4.70	81.75±5.13
对照组	44.96±1.56	42.10±1.13 [*]	122.32±8.42	119.54±6.38 [*]	83.16±5.32	82.44±4.69
t值	0.535	5.434	0.449	5.308	0.823	0.716
P值	0.594	<0.001	0.654	<0.001	0.413	0.476

注:与本组治疗前比较,*P<0.05。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, *P<0.05 (for Tab. 3-6).

表 4 两组患者心肌细胞凋亡指标比较($\bar{X} \pm s$, ng/mL, n=52)

Tab. 4 Comparison of myocardial apoptosis indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$, ng / mL, n = 52)					
组别	sFas		sFasL		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	1.68±0.24	0.87±0.18 [*]	0.35±0.10	0.14±0.07 [*]	
对照组	1.64±0.30	1.24±0.21 [*]	0.37±0.12	0.22±0.09 [*]	
t值	0.751	9.647	0.923	5.060	
P值	0.455	<0.001	0.358	<0.001	

表 5 两组患者血清 Nrf2、HO-1 mRNA 表达水平比较($\bar{X} \pm s$, n=52)

Tab. 5 Comparison of serum Nrf2 and HO-1 mRNA expression levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 52)					
组别	Nrf2		HO-1		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	1.28±0.33	2.22±0.65 [*]	0.87±0.20	1.86±0.32 [*]	
对照组	1.19±0.40	1.86±0.71 [*]	0.82±0.22	1.38±0.25 [*]	
t值	1.252	2.697	1.213	8.524	
P值	0.214	0.008	0.228	<0.001	

表 6 两组患者心功能及心肌能量代谢指标比较($\bar{X} \pm s$, n=52)

Tab. 6 Comparison of cardiac function and myocardial energy metabolism indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 52)													
组别	LVEF(%)		LVESd(mm)		LVEDd(mm)		SV(mL)		CO(L/min)		MEE(cal/systole)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	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	41.39±2.71	52.86±4.47 [*]	57.02±3.14	51.31±2.98 [*]	64.23±4.50	53.22±2.82 [*]	38.82±3.12	48.27±4.12 [*]	3.36±0.75	5.14±0.62 [*]	1.59±0.41	1.31±0.12 [*]	
对照组	40.75±3.02	47.42±3.83 [*]	58.13±3.50	54.52±3.24 [*]	65.31±3.82	59.51±3.71 [*]	39.76±3.73	43.85±3.48 [*]	3.28±0.69	4.39±0.75 [*]	1.63±0.36	1.45±0.17 [*]	
t值	1.137	6.664	1.702	5.258	1.319	9.733	1.394	5.910	0.566	5.558	0.529	4.852	
P值	0.258	<0.001	0.092	<0.001	0.190	<0.001	0.166	<0.001	0.573	<0.001	0.598	<0.001	

表 7 两组患者不良反应发生情况及房颤复发情况比较
[例(%),n=52]

Tab. 7 Comparison of incidence of adverse reactions and atrial fibrillation recurrence between the two groups [case (%), n = 52]						
组别	不良反应					房颤复发
	恶心	呕吐	头痛	低血压	合计	
观察组	2(3.85)	0(0)	1(1.92)	2(3.85)	5(9.62)	1(1.92)
对照组	1(1.92)	0(0)	1(1.92)	1(1.92)	3(5.77)	6(11.54)
χ^2 值					0.135	2.451
P值					0.713	0.118

3 讨论

重组人脑利钠肽可减轻心脏负荷和心肌损伤,在新发房颤、缺血性心肌病的治疗中均取得了良好疗效^[11-13]。本研究中,两组治疗4周后总有效率均超过80%,表明重组人脑利钠肽作为房颤性心肌病基础治疗药物有一定疗效。目前,SGLT-2抑制剂虽在治疗心力衰竭方面证据充分,但在预防和治疗房颤及其继发性心肌病方面的相关性研究较少^[14-15]。有研究表明,与非房颤患者相比,SGLT-2抑制剂对房颤患者心血管不良事件的预防作用更高^[16]。一项荟萃分析表明,SGLT-2抑制剂能显著降低房颤发生风险^[17]。本研究中,观察组总有效率进一步升高,且心功能明显改善,提示在应用重组人脑利钠肽基础治疗房颤性心肌病的基础上加用达格列净辅助治疗,能显著提升临床疗效。

心室重构是房颤性心肌病进展的核心病理环节,其发生与肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活及交感神经张力增高密切相关。为抑制心室重构、减轻症状并改善长期预后,需在耐受范围内对HR进行控制^[18]。本研究中,两组患者治疗前后HR比较均无显著差异,提示短期内达格列净对静息HR无明显影响。因此,临床实践中仍需充分考虑患者实际情况合理选药控制HR,不宜将达格列净作为HR管理替代药物。

P_d 被认为是房颤复发的独立危险因素,而 P_{max} 与房颤发生高度相关,是预测阵发性房颤的有效电生理指标^[19-21]。本研究中,观察组患者治疗后的 P_d 、 P_{max} 显著低于对照组,表明加用达格列净可进一步抑制心房电重构、降低房颤复发风险。但随访发现,两组患者房颤

复发率无显著差异,考虑可能与本研究中样本量过少、随访时间过短有关。

抑制心肌细胞凋亡,延缓异常心室重塑是治疗房颤性心肌病的有效策略。sFas是由膜表面的凋亡因子经蛋白水解脱落而形成的可溶性凋亡因子,而凋亡因子配体被金属蛋白酶裂解可形成sFasL,有研究发现,血清sFas、sFasL可反映心肌细胞凋亡情况,与心力衰竭程度呈正相关^[22]。本研究中,观察组患者治疗后sFas、sFasL显著低于对照组,提示加用达格列净可进一步抑制心肌细胞凋亡,延缓病情进展。

心肌能量代谢紊乱是房颤发病的重要机制之一,主要表现为线粒体功能障碍,导致的心房肌细胞能量代谢异常^[23]。同时,心肌病变后心脏负荷加大,进一步加重心肌能量消耗。本研究中,观察组患者治疗后的MEE水平显著低于对照组,分析其原因,达格列净可通过利尿与排钠作用,降低血容量及血压,减轻心脏前后负荷,从而发挥改善心肌能量代谢作用。动物实验结果证实,Nrf2/HO-1信号通路激活可保护心肌免遭氧化应激损害^[24]。本研究中,观察组患者治疗后的Nrf2/HO-1 mRNA表达水平显著高于对照组。提示达格列净可通过激活Nrf2/HO-1信号通路来抑制心肌损伤,发挥心脏保护作用,但具体分子机制尚需进一步深入研究。

综上所述,达格列净辅助重组人脑利钠肽治疗房颤性心肌病,可有效改善患者心功能及心肌能量代谢,抑制心房电重构;其机制可能与抑制心肌细胞凋亡,激活Nrf2/HO-1信号通路有关。该方案为房颤性心肌病的药物治疗提供了新的临床选择,但其远期疗效及确切分子机制仍有待大样本、长期随访研究进一步验证。

参考文献

- [1] 许珊珊,沈慧,闫珊,等. 基于医联体平台的社区卫生服务中心心房颤动抗凝管理模式探索[J]. 中国药业, 2024, 33(6):24-28.
- [2] Andersen J H, Andreassen L, Olesen M S. Atrial fibrillation - a complex polygenetic disease[J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(7): 1051-1060.
- [3] Chrispin J, Marine J E. Atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy: More progress needed [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2021, 32(3):667-668.
- [4] 姜卓,周洁,杨爱祥,等. 新活素注射液联合速尿治疗难治性心力衰竭疗效及对心功能血气指标和血清NT-pro BNP PCT水平的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(3):402-406.
- [5] 刘侃玲,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.
- [6] 郑汝杰,王越,江耀辉,等. 达格列净对2型糖尿病患者急性心肌梗死后住院期间新发心房颤动发生风险的影响研究[J].

中国全科医学, 2022, 25(5):542-546

- [7] Jhund P S, Kondo T, Butt J H, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient - level, pooled meta - analysis of DAPA - HF and DELIVER[J]. Nat Med, 2022, 28(9):1956-1964.
- [8] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组,中国医师协会心血管内科分会超声心动图委员会. 超声心动图诊断心脏病临床应用指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(10): 829-845.
- [9] 中国研究型医院协会,中国医师协会房颤专家委员会. 心房颤动外科治疗中国专家共识2020版[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2021, 37(3):129-144.
- [10] Yeoh S E, Osmanska J, Petrie M C, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics [J]. Eur Heart J, 2023, 44(31):2966-2977.
- [11] Yoneda Z T, Anderson K C, Quintana J A, et al. Early - Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes [J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(12):1371-1379.
- [12] 赵玲,宋俊迎,王琼,等. 重组人脑利钠肽联合盐酸胺碘酮治疗急性心肌梗死病人急诊PCI术后新发心房颤动的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(11): 2081-2084.
- [13] 周方舟,赵庆燕,王爱红. 重组人脑利钠肽联合比索洛尔治疗缺血性心脏病患者的临床疗效及对CITED2、miR-182、HIF-1水平的影响[J]. 医学临床研究, 2022, 39(10): 1550-1552.
- [14] Chatur S, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction; the DELIVER trial[J]. Eur Heart J, 2023, 44(31):2930-2943.
- [15] Wheeler D C, Stefánsson B V, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non - diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA - CKD trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(1):22-31.
- [16] Zelniker T A, Bonaca M P, Furtado R H M, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE - TIMI 58 Trial[J]. Circulation, 2020, 141(15):1227-1234.
- [17] Fauchier L, Bisson A, Bodin A. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: recent advances and open questions[J]. BMC Med, 2023, 21(1):54.
- [18] Nademanee K. Treatment for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: Welcome back ablate and pace [J]. Heart Rhythm, 2023, 20(12):1615-1616.
- [19] 张骏,高玉英,李巧,等. 沙库巴曲缬沙坦对持续性房颤患者心脏结构及功能的影响[J]. 重庆医学, 2023, 52(1):72-76.
- [20] 马跃新,王巍. 24 h动态心电图最大P波时限和P波离散度对预激综合征患者消融旁道后心房颤动复发的预测效能及临