

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.019

达格列净经 AMPK/SIRT3 通路对 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者心功能及发生 MACE 的影响*

吴 勇¹, 于 芳^{1△}, 丁冠瑶², 叶 燕³

1. 陕西省咸阳市第一人民医院药剂科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省咸阳市第一人民医院内分泌科, 陕西咸阳 712000; 3. 西安医学院药剂科, 陕西西安 710021

摘 要:目的 探讨达格列净经 AMP 依赖蛋白激酶(AMPK)/NAD 依赖性脱乙酰酶(SIRT3)通路对 2 型糖尿病(T2DM)合并慢性心力衰竭(CHF)患者心功能及发生主要心血管不良事件(MACE)的影响。方法 选取 2019 年 10 月至 2022 年 5 月陕西省咸阳市第一人民医院收治的 90 例 T2DM 合并 CHF 患者作为研究对象, 采用随机数字表法将其分为对照组和治疗组, 每组 45 例。对照组采用常规糖尿病和 CHF 综合治疗, 治疗组在对照组的基础上增加达格列净进行治疗, 2 组均持续治疗 24 周。比较 2 组治疗前后血糖相关指标[空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]和心功能相关指标[左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD)、心输出量(CO)、舒张期室间隔厚度(IVST)]水平; 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 2 组血清 AMPK mRNA、SIRT3 mRNA 相对表达水平。统计随访 1 年期间 2 组 MACE 发生情况。结果 治疗组临床总有效率(95.56%)明显高于对照组(84.44%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 FBG、2 h PG、HbA1c 水平均低于治疗前, 且治疗组治疗后 FBG、2 h PG、HbA1c 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 LVEDD、IVST 均低于治疗前, CO、LVEF 高于治疗前, 且治疗组治疗后 LVEDD、IVST 低于对照组, CO、LVEF 高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 SIRT3 mRNA、AMPK mRNA 水平均高于治疗前, 且治疗组治疗后血清 SIRT3 mRNA、AMPK mRNA 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访期间, 治疗组与对照组 MACE 总发生率比较(4.44% vs. 11.11%), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在 T2DM 合并 CHF 患者治疗中应用达格列净联合常规综合治疗效果显著, 能有效降低患者的血糖指标水平, 提升患者的心脏功能, 降低 MACE 发生风险, 其机制可能与激活 AMPK/SIRT3 通路有关。

关键词: 2 型糖尿病; 慢性心力衰竭; 达格列净; AMP 依赖的蛋白激酶; NAD 依赖性脱乙酰酶; 心功能; 主要心血管不良事件

中图法分类号: R587.1; R514.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2025)13-1830-06

Effect of dapagliflozin via AMPK/SIRT3 pathway on cardiac function and occurrence of MACE risk in patients with type 2 diabetes mellitus combined with chronic heart failure*

WU Yong¹, YU Fang^{1△}, DING Guanyao², YE Yan³

1. Department of Pharmacy, Xianyang First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Endocrinology, Xianyang First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 3. Department of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China

Abstract: Objective To investigate the effects of dapagliflozin on cardiac function and risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with chronic heart failure (CHF) via the AMP-dependent protein kinase (AMPK)/NAD-dependent deacetylase 3 (SIRT3) pathway. **Methods** A total of 90 T2DM patients with CHF admitted to Xianyang First People's Hospital from October 2019 to May 2022 were selected as the study subjects, who were divided into control group and treatment group by the randomized numerical table method, with 45 cases in each group. The control group was treated with conventional treatment for diabetes mellitus and CHF, while the treatment group was treated with dapagliflozin on the basis of the control group, and both groups were treated for 24 weeks. Blood glucose-related indexes [fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 h PG), glycated hemoglobin (HbA1c)] and cardiac function-related indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2023-YESF-096)。

作者简介: 吴勇, 男, 主管药师, 主要从事药理学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 18717229393@163.com。

diastolic internal diameter (LVEDD), cardiac output (CO), diastolic interventricular septal thickness (IVST)] before and after the treatment of the two groups were compared; real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the relative expression levels of serum AMPK mRNA and SIRT3 mRNA in the 2 groups. The occurrence of MACE in the 2 groups during 1 year of follow-up was counted. **Results** The total clinical effective rate of the treatment group (95.56%) was significantly higher than that of the control group (84.44%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2 h PG and HbA1c of the 2 groups were lower than those before treatment, while the levels of FBG, 2 h PG and HbA1c in the treatment group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, LVEDD and IVST of the 2 groups were lower than those before treatment, CO and LVEF were higher than those before treatment, meanwhile LVEDD and IVST in the treatment group were lower than those in the control group, while CO and LVEF were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the serum SIRT3 mRNA level and AMPK mRNA level in the 2 groups were higher than those before treatment, while the serum SIRT3 mRNA level and AMPK mRNA level in the treatment group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). During the follow-up period, the total incidence of MACE between the treatment group and the control group (4.44% vs. 11.11%) had no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of dapagliflozin combined with conventional comprehensive treatment in the treatment of diabetes mellitus combined with CHF is effective in reducing the level of blood glucose indexes of the patients, improving the cardiac function of the patients, and decreasing the risk of MACE, and the mechanism of which may be related to the activation of the AMPK/SIRT3 pathway.

Key words: type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; dapagliflozin; AMP-dependent protein kinase; NAD-dependent deacetylase 3; cardiac function; major adverse cardiovascular events

慢性心力衰竭(CHF)是一种心脏疾病,影响患者心脏的泵血功能,导致心脏无法有效泵送足够的血液到身体各部位。2型糖尿病(T2DM)是一种慢性代谢性疾病,其特征是由于胰岛素分泌不足或身体对胰岛素的反应不充分,导致血糖水平持续升高^[1]。有研究发现,T2DM会增加心力衰竭的发生风险,同时心力衰竭的治疗可能会影响对糖尿病的控制,这2种疾病的并存可能导致患者病情的加剧,形成一个恶性循环,增加主要不良心血管事件(MACE)的发生风险^[2]。达格列净属于钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)的抑制剂类药物,广泛应用于T2DM的治疗^[3]。近年来,有研究发现达格列净具有潜在的心血管保护作用,可降低心血管事件的发生风险^[4]。有基础研究发现,达格列净心血管保护作用可能与激活AMP依赖蛋白激酶(AMPK)/NAD依赖性脱乙酰酶3(SIRT3)轴有关,AMPK在Thr172位点的磷酸化激活后,直接磷酸化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PGC-1 α)的Ser571/Thr177位点,增强其与核受体ERR α 的共激活能力,从而驱动SIRT3基因转录^[5]。SIRT3作为AMPK下游的去乙酰化酶,通过修复线粒体氧化磷酸化功能和抑制病理性线粒体分裂,显著改善胰岛素抵抗及心肌细胞炎症微环境,这一级联反应最终通过恢复心肌能量代谢—抗氧化平衡,实现对心功能及内分泌稳态的协同调控^[6]。目前关于达格列净对糖尿病合并CHF患者的疗效已有相关报道,但关于达格列净在临床方面对AMPK

信号通路影响的报道较为少见。基于此,本研究将达格列净应用于T2DM合并CHF患者的治疗中,分析其通过AMPK/SIRT3信号通路对患者心功能及MACE发生风险的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年10月至2022年5月陕西省咸阳市第一人民医院收治的90例T2DM合并CHF患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和治疗组,每组45例。2组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。纳入标准:(1)T2DM符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[7]中的诊断标准,即空腹血糖(FBG) > 7.0 mmol/L,或餐后2 h血糖(2 h PG) > 11.1 mmol/L,或糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$;(2)糖尿病病程 > 3 个月,且血糖控制不佳,即HbA1c $\geq 7\%$;(3)CHF符合《慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022年)》^[8]中的诊断标准,即患者表现出明显的心力衰竭症状和体征,并且左室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$;(4)年龄 > 18 岁;(5)美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级为II~III级。排除标准:(1)患有严重的心律失常;(2)合并其他类型的糖尿病,或有糖尿病酮症病史;(3)肾小球滤过率 < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²),或终末期肾脏病;(4)患有恶性肿瘤或免疫系统疾病;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)对本研究药物过敏。本研究经陕西省咸阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准

(批号:10172019034)。所有研究对象均签署知情同意书。

表 1 对照组与治疗组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	糖尿病病程 (年)	合并高血压	总胆固醇 (mmol/L)	心率 (次/min)
		男	女					
对照组	45	29(64.44)	16(35.56)	55.47±5.03	5.30±1.18	21(46.67)	4.66±0.27	74.28±4.63
治疗组	45	27(60.00)	18(40.00)	56.05±5.22	5.08±1.06	19(42.22)	4.75±0.31	73.93±4.52
χ^2/t		0.189		−0.537	0.930	0.180	−1.469	0.363
P		0.664		0.593	0.355	0.671	0.146	0.718

组别	n	收缩压	舒张压	低密度脂蛋白	高密度脂蛋白	甘油三酯	BMI
		(mmHg)	(mmHg)	胆固醇(mmol/L)	胆固醇(mmol/L)	(mmol/L)	(kg/m ²)
对照组	45	141.25±13.13	86.92±5.41	2.91±0.79	1.18±0.30	1.22±0.30	24.46±2.05
治疗组	45	142.17±13.27	86.06±5.25	2.95±0.83	1.20±0.32	1.27±0.33	25.11±2.24
χ^2/t		−0.331	0.765	−0.234	−0.306	−0.752	−1.436
P		0.742	0.446	0.815	0.760	0.454	0.155

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 若有 T2DM 合并 CHF 患者在治疗期间出现泌尿系统或生殖系统感染,应根据患者病原体和感染严重程度给予抗菌药物治疗;同时嘱咐患者摄入充足的水分,注意休息,并密切监测患者血糖水平,必要时调整患者降糖药物的服用量,在专业医生指导下合理处置感染,避免患者自行停药或改变治疗方案,以防止其病情加重。

1.2.1.1 对照组 (1)在盐酸二甲双胍缓释片(深圳市中联制药有限公司,国药准字 H20041221,规格:0.5 g)控制血糖的基础上联用门冬胰岛素 30 注射液(珠海联邦制药股份有限公司,国药准字 S20210029,规格:100 单位/mL)进行治疗。盐酸二甲双胍缓释片:口服,0.5 g/次,2 次/d;门冬胰岛素 30 注射液:每天早餐、晚餐前皮下注射,起始剂量为 12 U/d,治疗一段时间后根据患者血糖控制水平调整注射剂量。(2)采用琥珀酸美托洛尔缓释片(广东东阳光药业股份有限公司,国药准字 H20213976,规格:95 mg)、醛固酮受体拮抗剂螺内酯片(上海金不换兰考制药有限公司,国药准字 H41021619,规格:20 mg)和血管紧张素受体沙库巴曲缬沙坦钠片(Novartis Farma S. p. A., 国药准字 HJ20170363,规格:100 mg)治疗 CHF。琥珀酸美托洛尔缓释片:口服,初始剂量为 11.875~23.750 mg/次,1 次/d,后逐渐将剂量增加至 190 mg/次,1 次/d;醛固酮受体拮抗剂螺内酯片:口服,20 mg/次,1 次/d;沙库巴曲缬沙坦钠片:口服,100~200 mg/次,2 次/d。持续治疗 24 周。

1.2.1.2 治疗组 CHF 的治疗方法 with 对照组相同,控制血糖方案为:在口服盐酸二甲双胍缓释片(方法同对照组)的基础上增加达格列净片[AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 国药准字 HJ20170118,规格:5 mg(以 C₂₁H₂₅ClO₆ 计)]进行治疗。达格列净片起始

剂量为 5 mg(1 次/d),晨服,不受进食限制,对于需加强血糖控制且耐受 5 mg(1 次/d)的患者,剂量增加至 10 mg/d^[9]。持续治疗 24 周。

1.2.2 临床疗效评估 治疗 24 周后评估临床疗效^[7,10]。(1)基本治愈:患者血糖水平控制稳定,且患者气促、胸闷等症状完全消失,LVEF 提高≥55%,6 min 步行距离至少增加 450 m,NYHA 心功能分级达到Ⅰ级或Ⅱ级;(2)显效:患者血糖水平控制接近正常,且患者气促、胸闷等症状明显改善,LVEF 提高至 40%,6 min 步行距离至少增加 50 m,NYHA 心功能分级改善 1 级以上;(3)有效:患者血糖水平控制有所改善,且患者气促、胸闷等症状有所改善,LVEF 提高 10%,6 min 步行距离至少增加 25 m,NYHA 心功能分级改善 1 级;(4)无效:患者血糖水平控制及气促、胸闷等症状无明显改善,且患者 LVEF 无明显提高,6 min 步行距离无明显增加,NYHA 心功能分级无改善。总有效率=(基本治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2.3 血液采集与处理 患者入院当天及治疗 24 周后各采样 1 次:空腹 8 h 以上的静脉血和餐后 2 h 静脉血各 5 mL,以 3 000 r/min(离心半径为 8 cm)离心 10 min,分离上层血清后冻存于−80 ℃条件下,用于血糖指标检测;同时采集外周抗凝静脉血各 3 mL,首次以 1 500 r/min(离心半径为 13 cm)离心 10 min,分离血细胞层,使用磷酸缓冲盐溶液稀释下层细胞,经 Ficoll-Paque 梯度离心(离心速度为 2 000 r/min,离心半径为 13 cm)15 min,提取中间层外周血单个核细胞(PBMC),洗涤后冻存于 RNA 保护剂(RNAlater)中,−80 ℃条件下保存备用。

1.2.4 血糖指标检测 采用己糖激酶法应用桂林优利特医疗电子有限公司生产的全自动生化分析仪(型号:URIT-8020A)及配套试剂检测 FBG、2 h PG 水

平。采用武汉艾迪抗生物科技有限公司生产的 HbA1c 试剂盒(货号:AD21518)检测 HbA1c 水平,酶标仪购自北京宏润达科技发展有限公司(型号:ZS-2)。

1.2.5 心功能相关指标检测 在患者入院时和治疗 24 周后,分别使用迈瑞 Mindray 彩色多普勒超声系统(型号:DC-33)检测患者左室舒张末期内径(LVEDD)、心输出量(CO)、舒张期室间隔厚度(IVST)和 LVEF。

1.2.6 AMPK/SIRT3 通路 mRNA 表达水平检测 PBMCs 经 TRIzol 法提取总 RNA,使用上海联迈

生物工程有限公司生产的反转录试剂盒(货号:LM-266)反转录合成互补 DNA(cDNA),使用上海酶联生物科技有限公司生产的聚合酶链反应(PCR)试剂盒(货号:YJ190257)进行 PCR 扩增,根据试剂盒设置 20.0 μ L 反应体系,SYBR Green I Master Mix 10.0 μ L,10 μ mol/L 正向、反向引物各 0.8 μ L,cDNA 模板 2.0 μ L,ddH₂O 补充至 20.0 μ L;扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95 $^{\circ}$ C 20 s,59 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 45 s,共 40 循环。AMPK、SIRT3 以 β -actin 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算其相对表达水平,引物序列均由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成。引物序列见表 2。

表 2 引物序列

基因名称	正向引物	反向引物
AMPK	5'-GTTTCAGGAAGAGTGACACCA-3'	5'-TTCTCCGCATCTCCATTCTC-3'
SIRT3	5'-ACCCAGTGGCATTCCAGAC-3'	5'-GGCTTGGGGTGTGAAAGAAG-3'
β -actin	5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3'	5'-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3'

1.2.7 MACE 发生情况统计 所有患者均随访 1 年,统计随访期间 2 组患者出现心源性死亡、急性心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭再住院等 MACE 的发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与治疗组临床疗效比较 治疗组临床总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 治疗前后对照组与治疗组血糖指标水平比较 治疗后,2 组 FBG、2 h PG、HbA1c 水平低于治疗前,且治疗组治疗后 FBG、2 h PG、HbA1c 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 对照组与治疗组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	7(15.56)	15(33.33)	16(35.56)	7(15.56)	38(84.44)
治疗组	45	9(20.00)	16(35.56)	17(37.78)	2(4.44)	43(95.56)
χ^2						4.050
<i>P</i>						0.044

2.3 治疗前后对照组与治疗组心功能相关指标水平比较 治疗后,2 组 LVEDD、IVST 低于治疗前,CO、LVEF 高于治疗前,且治疗组治疗后 LVEDD、IVST 低于对照组,CO、LVEF 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.4 治疗前后对照组与治疗组血清 AMPK、SIRT3 mRNA 水平比较 治疗后,2 组血清 SIRT3 mRNA、AMPK mRNA 水平高于治疗前,且治疗组治疗后血清 SIRT3 mRNA、AMPK mRNA 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 4 治疗前后对照组与治疗组血糖指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	7.69 $\pm$ 1.08	6.29 $\pm$ 0.73 ^a	9.35 $\pm$ 1.02	7.27 $\pm$ 1.07 ^a	8.89 $\pm$ 0.29	7.11 $\pm$ 0.25 ^a
治疗组	45	7.71 $\pm$ 1.13	5.58 $\pm$ 0.65 ^a	9.41 $\pm$ 1.10	6.34 $\pm$ 1.02 ^a	8.93 $\pm$ 0.31	6.76 $\pm$ 0.23 ^a
<i>t</i>		-0.086	4.873	-0.268	4.220	-0.632	6.911
<i>P</i>		0.932	<0.001	0.789	<0.001	0.529	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 对照组与治疗组 MACE 发生情况比较 随访期间,治疗组、对照组 MACE 总发生率分别为

4.44%、11.11%;2 组 MACE 总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 7。

表 5 治疗前后对照组与治疗组心功能相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEDD(mm)		CO(L/min)		IVST(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	50.95±4.02	47.68±3.04 ^a	3.46±1.12	4.34±0.85 ^a	12.89±2.11	9.86±1.31 ^a	50.12±3.52	54.92±4.12 ^a
治疗组	45	51.03±4.07	45.53±2.82 ^a	3.50±1.17	5.22±0.96 ^a	13.18±2.19	8.15±1.13 ^a	49.97±3.46	57.24±4.38 ^a
t		—0.094	3.478	—0.166	—4.604	—0.640	6.631	0.204	—2.588
P		0.925	0.001	0.869	<0.001	0.524	<0.001	0.839	0.011

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 6 治疗前后对照组与治疗组血清 AMPK、SIRT3 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SIRT3 mRNA		AMPK mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	0.91±0.18	2.03±0.32 ^a	1.02±0.16	2.17±0.39 ^a
治疗组	45	0.95±0.22	2.36±0.37 ^a	0.98±0.13	2.40±0.45 ^a
t		—0.944	—4.525	1.302	—2.591
P		0.348	<0.001	0.196	0.011

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 7 对照组与治疗组 MACE 发生情况比较[n(%)]

组别	n	心源性死亡	急性心肌梗死	恶性心律失常	心力衰竭再住院	总发生
对照组	45	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	5(11.11)
治疗组	45	0(0.00)	1(2.22)	0(0.00)	1(2.22)	2(4.44)
χ^2						0.620
P						0.431

3 讨 论

糖尿病合并 CHF 是临床常见的慢性病,这 2 种疾病经常同时存在,并且相互增加对方的发病风险和病情严重程度^[11-12]。有研究发现,T2DM 患者患心力衰竭的风险比非糖尿病患者高 2~4 倍,尤其是年轻 T2DM 患者患病风险更高^[13]。在治疗糖尿病合并 CHF 时,临床常用的药物包括血管扩张剂和利尿剂,血管扩张剂能够放松血管平滑肌,降低血压,从而减轻心脏的负荷,但部分血管扩张剂可能引起反射性心率增快,增加心肌耗氧量^[14]。利尿剂能够促进尿液排出,减少体内液体潴留,缓解 CHF 患者的水肿症状,但利尿剂可能导致患者体内电解质(如钾、钠)失衡^[15-16]。达格列净是一种新型的口服降糖药物,属于 SGLT2 抑制剂类,其作用机制独特,不仅可以降低血糖,还能通过激活 AMPK 通路保护糖尿病合并 CHF 患者的心血管^[17]。YUE 等^[18]在研究中指出,达格列净通过促进尿液中葡萄糖的排泄,帮助患者机体排出多余的水分,减轻心脏的容量负荷,改善患者心功能,但其具体作用机制尚不清楚。

本研究结果显示,治疗组治疗总有效率为

95.56%,高于对照组的 84.44%,提示达格列净能够改善糖尿病合并 CHF 患者临床疗效。分析原因为,达格列净通过靶向并抑制患者肾脏中的 SGLT2,降低了肾小管对葡萄糖的再吸收能力,从而降低血糖水平,良好的血糖控制又有助于减少糖尿病并发症的发生风险,从而提高治疗效果。本研究结果显示,治疗组治疗后 FBG、2 h PG、HbA1c 水平均低于对照组,提示达格列净控制 T2DM 合并 CHF 患者血糖水平的效果更加明显。分析原因为,SGLT2 抑制剂能够改善患者肌肉和脂肪组织的胰岛素敏感性,有助于控制患者血糖水平,与二甲双胍协同作用增强了对血糖的控制,因此对于 T2DM 合并 CHF 患者血糖水平改善更明显。本研究中,治疗组治疗后 LVEDD、IVST 低于对照组,CO、LVEF 高于对照组,进一步证实了达格列净对糖尿病合并 CHF 患者的心功能具有一定的改善作用。分析原因为,达格列净能够改善患者内皮功能和平滑肌细胞舒张,增强血管的反应性,从而改善患者心血管系统的整体功能。TAGHIYAR 等^[19]研究证实,达格列净不仅对 T2DM 的治疗有效,还对 T2DM 常见并发的心血管疾病和肾病有良好的治疗效果。在一项大型临床研究中,达格列净被确认能够对心力衰竭和低射血分数起到治疗作用,降低心力衰竭患者约 17% 的病死率和住院率^[20]。

AMPK 是一种关键的能量传感器,能够响应细胞内 AMP 水平的升高而被激活,下游 SIRT3 是一种线粒体内的去乙酰化酶,对维持线粒体功能和代谢稳态至关重要,AMPK 通过磷酸化 PGC-1 α 直接驱动 SIRT3 基因表达,此外 SIRT3 激活表达后可改善线粒体功能,从而提高抗氧化活性,并且已知病理性线粒体分裂。郝冰等^[21]研究发现,AMPK 和 SIRT3 表达上调具有抗炎和抗氧化的作用,有助于减少心肌细胞的损伤和死亡,在改善机体心脏功能中发挥重要作用。AMPK 和 SIRT3 表达上调对改善线粒体功能也至关重要,线粒体是细胞的能量工厂,其功能的改善有助于提高患者心肌细胞的能量供应。本研究发现,治疗组治疗后 SIRT3 mRNA、AMPK mRNA 水平均高于对照组,表明达格列净激活 AMPK/SIRT3 通路,降低机体炎症反应,改善患者心功能。分析原因为,AMPK 和 SIRT3 表达上调具有抗炎作用,AMPK 和 SIRT3 可以通过抑制炎症信号通路(如核因子 κ B

通路)来减少炎症介质的产生,从而降低机体的炎症反应,而炎症反应在心力衰竭的病理生理过程中起着重要作用,因此降低炎症反应有助于改善患者心功能。本研究随访发现治疗组 MACE 发生率稍低,但与对照组比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。分析原因为,(1)MACE 实际发生率较低,本研究由于样本量较小,可能导致统计结果出现偏倚;(2)由于研究开展时间的限制导致本次随访时间为 1 年,而 MACE 这类严重心血管事件的发生发展需较长周期,短期内发病率较低,导致 2 组之间出现差异无统计学意义的结论。

综上所述,达格列净通过治疗糖尿病合并 CHF 效果显著,能够有效降低患者的血糖水平,改善患者心功能,其机制与激活 AMPK/SIRT3 通路有关,通过改善能量代谢,减少 MACE 的发生,为临床中达格列净用于糖尿病合并 CHF 的治疗提供更多依据。但本研究中纳入样本量小、随访时间不足等增加了数据偏倚风险,且普遍性差。因此,未来会开展多中心、大样本研究,同时延长随访时间,全面收集患者基础疾病情况、生活方式和基因等信息以进一步验证本研究的结论,增加研究结果的普遍性。

参考文献

[1] FILIPPATOS G,ANKER S D,PITT B,et al. Finerenone and heart failure outcomes by kidney function/albuminuria in chronic kidney disease and diabetes[J]. JACC Heart Fail,2022,10(11):860-870.

[2] CHERTOW G M,CORREA R R,VART P,et al. Effects of dapagliflozin in chronic kidney disease,with and without other cardiovascular medications: DAPA-CKD trial [J]. J Am Heart Assoc,2023,12(9):e028739.

[3] PEIKERT A,MARTINEZ F A,VADUGANATHAN M,et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age:the DELIVER trial[J]. Circ Heart Fail,2022,15(10):e010080.

[4] MENTZ R J,BRUNTON S A,RANGASWAMI J. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for heart failure with preserved ejection fraction and chronic kidney disease with or without type 2 diabetes mellitus;a narrative review[J]. Cardiovasc Diabetol,2023,22(1):316.

[5] AKINCI B. An update on dapagliflozin for the treatment of heart failure[J]. Drugs Today (Barc),2021,57(2):77-88.

[6] 吴佳,吴进,肖凯,等. 达格列净通过 SIRT1/AMPK 通路对小鼠心力衰竭改善的分子机制[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2023,20(6):28-34.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[8] 中华中医药学会慢性心力衰竭中医诊疗指南项目组. 慢性心力衰竭中医诊疗指南(2022 年)[J]. 中医杂志,2023,

64(7):743-756.

[9] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南编写组,中国老年医学学会老年内分泌代谢分会,中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会,等. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J]. 中华内科杂志,2022,61(1):12-50.

[10] KAUL U,RAY S,PRABHAKAR D,et al. Consensus document:management of heart failure in type 2 diabetes mellitus [J]. Heart Fail Rev,2021,26(5):1037-1062.

[11] DUSABIMANA T,PARK E J,JE J,et al. Geniposide improves diabetic nephropathy by enhancing ULK1-Mediated autophagy and reducing oxidative stress through AMPK activation[J]. Int J Mol Sci,2021,22(4):1651.

[12] CAO J J,ZHENG R D,CHANG X Y,et al. Cyclocaryapaliurus triterpenoids suppress hepatic gluconeogenesis via AMPK-mediated cAMP/PKA/CREB pathway [J]. Phytomedicine,2022,102:154175.

[13] NAIINI M R,SHAHOUZEHI B,KHAKSARI M,et al. Ellagic acid reduces hepatic lipid contents through regulation of SIRT1 and AMPK in old rats[J]. Arch Physiol Biochem,2024,130(6):686-693.

[14] MA L,GONG F,XU J,et al. Uncarboxylated osteocalcin reverses the high glucose-induced inhibition of the osteogenic differentiation of MC3T3E1 cells via the GPRC6A/cAMP/PKA/AMPK signaling pathway [J]. Int J Mol Med,2021,47(5):91.

[15] KAZORY A. Combination diuretic therapy to counter renal Sodium avidity in acute heart failure; trials and tribulations[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2023,18(10):1372-1381.

[16] TER M J,BELDHUIS I E,VAN D M P,et al. Natriuretic-guided diuretic therapy in acute heart failure;a pragmatic randomized trial[J]. N. Nat Med,2023,29(10):2625-2632.

[17] 张邻川,夏成功,唐文明,等. 达格列净片治疗 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(19):2573-2576.

[18] YUE Z D,LI L,FU H,et al. Effect of dapagliflozin on diabetic patients with cardiovascular disease via MAPK signalling pathway[J]. J Cell Mol Med,2021,25(15):7500-7512.

[19] TAGHIYAR S,POURRAJAB F,AARABI M H. Astaxanthin improves fatty acid dysregulation in diabetes by controlling the AMPK-SIRT1 pathway [J]. EXCLI J,2023,22:502-515.

[20] 许琳慧,王万虹,张义,等. 达格列净治疗 2 型糖尿病合并射血分数轻度下降心力衰竭患者的临床疗效[J]. 海南医学院学报,2023,29(9):681-687.

[21] 郝冰,赵志轩,赵玉梅,等. 金丝桃苷通过 AMPK/SIRT1 通路介导的自噬途径对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中成药,2023,45(11):3780-3783.