

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research达格列净对 HFpEF 合并 T2DM 患者心血管
保护作用的临床研究Clinical trial of cardiovascular protective effect of dapagliflozin on patients with
HFpEF complicated with T2DM

刘左玲, 凌云, 方凌燕

(广东医科大学 附属第二医院 心血管内科, 广东
湛江 524000)LIU Zuo - ling, LING Yun,
FANG Ling - yan(Department of Cardiovascular Medicine,
Second Affiliated Hospital of Guangdong
Medical University, Zhanjiang 524000,
Guangdong Province, China)作者简介: 刘左玲 (1982 -), 女, 主任医师, 主要
从事心力衰竭方面的临床诊疗工作

通信作者: 刘左玲

MP: 15807599653

E - mail: wawj99@126.com

摘要:目的 探究达格列净对射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 合并 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的心血管保护作用。方法 将 HFpEF 合并 T2DM 患者按照队列法分为试验组和对照组。对照组给予盐酸二甲双胍片每次 0.5 g, *bid*, 口服; 试验组在对照组治疗的基础上, 给予达格列净片每次 10 mg, *qd*, 口服。2 组患者均持续用药 6 个月。比较 2 组患者的临床疗效, 比较 2 组患者治疗前后血糖指标 [空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)]、超声心动图左心参数 [射血分数 (LVEF)、左室舒张末内径 (LVEDD)、左心室重构指数 (LVRI)、左心室质量指数 (LVMI)] 及血清 N 末端脑钠肽前体 (NT - proBNP)、血清心肌纤维化指标 [基质金属蛋白酶 - 9 (MMP - 9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 - 1 (TIMP - 1)] 的变化, 进行安全性评价。结果 试验组与对照组分别入组 75 例和 72 例。治疗后, 试验组和对照组总有效率分别为 93.33% (70 例/75 例) 和 81.94% (59 例/72 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照患者的 FBG、2 h PBG、HbA1c、LVEF、LVEDD 比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 试验组和对照患者的 LVRI 分别为 (2.17 ± 0.41) 和 (2.54 ± 0.46) $g \cdot mL^{-2}$, LVMI 分别为 (102.47 ± 10.32) 和 (113.84 ± 15.52) $g \cdot mL^{-2}$, 血清 NT - proBNP 水平分别为 (652.38 ± 208.26) 和 (993.24 ± 302.69) $pg \cdot mL^{-1}$, MMP - 9 水平分别为 (142.52 ± 21.67) 和 (168.73 ± 25.88) $mg \cdot L^{-1}$, TIMP - 1 水平分别为 (3.68 ± 0.84) 和 (3.12 ± 0.91) $\mu g \cdot L^{-1}$, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分别为 14.67% (11 例/75 例) 和 12.50% (9 例/72 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 达格列净治疗 HFpEF 合并 T2DM 患者, 可改善患者心室重构、提高心功能, 具有显著心血管保护作用。

关键词: 达格列净片; 射血分数保留的心力衰竭; 2 型糖尿病; 心血管保护作用; 心功能; 心肌纤维化

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.003

中图分类号: R972 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0011-05

Abstract: Objective To explore the cardiovascular protective effect of dapagliflozin on patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods**

Patients with HFpEF complicated with T2DM were divided into treatment group and control group according to cohort method. The control group was given 0.5 g of metformin hydrochloride tablet orally twice a day, while the treatment group was given 10 mg of dapagliflozin tablet orally once a day on the basis of treatment in the control group. Patients in both groups were continuously treated for 6 months. The

clinical efficacy after treatment and blood glucose indicators [fasting blood glucose (FBG), 2 hours postprandial blood glucose (2 h PBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], echocardiographic left ventricular parameters [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular remodeling index (LVRI), left ventricular mass index (LVMI)] and serum *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), serum myocardial fibrosis indicators [matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1)] before and after treatment were compared between both groups, and the safety evaluation was performed. **Results** Seventy-five cases in treatment group and 72 cases in control group were included. After treatment, the total effective rates in treatment group and control group were 93.33% (70 cases/75 cases) and 81.94% (59 cases/72 cases), respectively ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FBG, 2 h PBG, HbA1c, LVEF and LVEDD revealed no statistical differences between treatment group and control group (all $P > 0.05$). After treatment, LVRI values in treatment group and control group were (2.17 ± 0.41) and $(2.54 \pm 0.46) \text{ g} \cdot \text{mL}^{-2}$; LAMI values were (102.47 ± 10.32) and $(113.84 \pm 15.52) \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$; serum NT-proBNP levels were (652.38 ± 208.26) and $(993.24 \pm 302.69) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; MMP-9 levels were (142.52 ± 21.67) and $(168.73 \pm 25.88) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; TIMP-1 levels were (3.68 ± 0.84) and $(3.12 \pm 0.91) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively (all $P < 0.05$). The total incidence rates of adverse reactions in treatment group and control group were 14.67% (11 cases/75 cases) and 12.50% (9 cases/72 cases), respectively ($P > 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin can improve ventricular remodeling and enhance cardiac function in patients with HFpEF complicated with T2DM, and it has a significant cardiovascular protective effect.

Key words: dapagliflozin tablet; heart failure with preserved ejection fraction; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular protective effect; cardiac function; myocardial fibrosis

射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 是左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$ 的心力衰竭亚型, 病理生理学和临床症状具有高度异质性^[1]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是心力衰竭常见的合并症, 其与心力衰竭往往同时发生, 相互影响促进病情, 会增加疾病的治疗难度^[2-3]。针对心力衰竭合并 T2DM 患者, 既要有效控制患者血糖水平又要改善心力衰竭预后。达格列净是《糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识》^[4]中推荐用于治疗心力衰竭合并 T2DM 的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制药 (sodium glucose cotransporter-2, SGLT-2), 兼具降糖功效与改善心功能作用。本研究旨在分析达格列净对 HFpEF 合并 T2DM 患者的疗效及心血管保护作用, 以期对相关临床治疗提供参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022 年 2 月至 2023 年 2 月以本院就诊的 HFpEF 合并 T2DM 患者入选为研究对象。本研究经广东医科大学附属第二医院伦理委员会批准 (伦理批号: PJKT2024-021)。

诊断与入选标准 符合《中国心力衰竭诊断和治

疗指南 2018》^[5]中关于 HFpEF 的诊断标准: 具有心力衰竭症状/体征, LVEF $\geq 50\%$, 利钠肽升高且符合左心室肥厚和/或左心房扩大、舒张功能不全。符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[6]中关于 T2DM 的诊断标准: 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或餐后 2 h 血糖 (2 hours postprandial blood glucose, 2 h PBG) $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。①接受二甲双胍进行基础降糖治疗, 治疗时间 > 1 年; ②纽约心脏学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级 II ~ IV 级; ③年龄 18 ~ 80 岁; ④病历资料真实且完整。

排除标准 ①急性心肌梗死; ②胰岛素依赖性 T2DM; ③合并脑血管疾病、恶性肿瘤或其他重要器官功能不全; ④存在瓣膜性心脏病、心包疾病、严重心律失常等其他心脏异常情况; ⑤伴糖尿病酮症酸中毒、乳酸性中毒等糖尿病急性并发症; ⑥长期激素类药物、免疫抑制药应用史。

2 药品、试剂与仪器

达格列净片, 规格: 每片 5 mg, 批号: 20220523、20221218, 批准文号: 国药准字 H20234464, 阿斯利康药业 (中国) 有限公司生产; 盐酸二甲双胍片, 规格: 每片 0.25 g, 批号: 220615、220921、230108, 批准文号: 国药准字 H31021130, 上海上药信谊药厂有限公司生产。*N* 末端前体脑钠肽 (*N*-terminal pro-brain natri-

uretic peptide, NT-proBNP) 检测试剂盒, 北京健安生物科技有限公司生产; 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、组织金属蛋白酶抑制药 1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1, TIMP1) 检测试剂盒 (酶联免疫吸附试验法), 均由上海森雄科技实业有限公司生产。

AU480 全自动生化分析仪, 美国贝克曼公司产品; D-10 糖化血红蛋白分析仪, 美国伯乐实验有限公司产品; EPIQ CVx 全数字化心脏彩色超声诊断仪, 荷兰皇家飞利浦公司产品。

3 分组与治疗方法

将 HFpEF 合并 T2DM 患者根据队列法分为对照组和试验组。2 组患者均接受个体化抗心力衰竭治疗和 T2DM 基础治疗, 个体化抗心力衰竭治疗包括利尿药、 β 受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制药等药物治疗, T2DM 基础治疗包括健康宣教、营养支持、生活方式干预、运动指导等。在以上治疗的基础上, 对照组患者给予口服盐酸二甲双胍片每次 0.5 g, *bid*; 试验组患者在对照组治疗的基础上给予口服达格列净片每次 10 mg, *qd*。2 组患者均治疗 6 个月。

4 观察指标与疗效评价

血糖指标^[6] 于治疗前和治疗 6 个月后, 抽取 2 组患者晨起 (8:00) 静脉血标本 3 mL, 用葡萄糖氧化酶法检测 FBG, 2 h PBG, 用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平。

超声心动图左心参数^[5] 于治疗前和治疗 6 个月后, 用彩色超声诊断仪检查 2 组患者超声心动图, 检查获取左心室二强心切面及四腔心切面, Simpson 法计算左心参数 LVEF, 计算左心室的舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室重构指数 (left ventricular remodeling index, LVRI)、左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI) 值。

血清 NT-proBNP 水平及心肌纤维化指标^[7] 于治疗前和治疗 6 个月后, 抽取 2 组患者晨起静脉血 5 mL, 用直接化学发光法检测血清 NT-proBNP 水平, 用酶联免疫吸附试验法检测血清 MMP-9、TIMP-1 水平。

临床疗效评价 参考《New York heart association classification (NYHA)》^[8] 中 NYHA 分级方法, 评估 2 组患者的心功能疗效。显效: NYHA 心功能较治疗前提高 $\geq$ 2 级或治疗后达 I 级; 有效: NYHA 心功能较治疗前提高 1 级但不及 II 级; 无效: NYHA 心功能较治疗前提高 < 1 级。总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times$ 100%。

安全性评价 记录 2 组患者试验期间低血糖、低

血压、肝肾损害等药物不良反应的发生情况。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料 (服从正态分布) 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 *t* 检验, 组内比较用配对样本 *t* 检验; 计数资料用率 (%) 表示, 组间比较行 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 147 例患者, 其中对照组 72 例、试验组 75 例。2 组患者性别分布、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI) 等一般资料比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表 1。

2 2 组患者血糖指标及超声心动图左心参数的比较

治疗后, 2 组患者血糖指标 (FBG、2 h PBG、HbA1c) 和超声心动图参数 (LVEDD、LVRI、LVMI) 均较治疗前显著降低, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 治疗后, 试验组 LVRI、LVMI 均显著低于对照组, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

3 2 组患者血清 NT-proBNP 和血清心肌纤维化指标水平的比较

治疗后与治疗前比较, 2 组患者的血清 NT-proBNP、MMP-9 均显著下降, TIMP-1 均显著上升, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 治疗后, 试验组血清 NT-proBNP、MMP-9 水平均显著低于对照组, TIMP-1 水平高于对照组, 在统计学上

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Control ($n = 72$)	Treatment ($n = 75$)
Gender (male/female)	42/30	46/29
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	61.83 $\pm$ 7.42	62.54 $\pm$ 7.64
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	23.43 $\pm$ 2.36	23.37 $\pm$ 2.19
Cardiac function grading (II/III/IV)	31/25/16	33/23/19
Smoking history (n , %)	38 (52.78)	40 (53.33)
HR ($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	83.46 $\pm$ 16.96	84.77 $\pm$ 17.23
Systolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	131.17 $\pm$ 21.73	133.26 $\pm$ 26.56
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.73 $\pm$ 10.26	80.32 $\pm$ 13.49
Anti-heart failure drugs (n , %)		
Diuretic	49 (68.06)	51 (68.00)
β -blocker	58 (80.56)	57 (76.00)
ACEI/ARB	65 (90.25)	64 (85.33)
Aldosterone receptor antagonist	63 (63.89)	67 (89.33)

Control group: Metformin hydrochloride tablet 0.5 g, *bid*; Treatment group: Metformin hydrochloride tablet 0.5 g, *bid* + dapagliflozin tablet 10 mg, *qd*; BMI: Body mass index; HR: Heart rate; ACEI/ARB: Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor antagonist.

表2 2组患者血糖及超声心动图左心参数的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of blood glucose and echocardiographic left ventricular parameters indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=72$)		Treatment($n=75$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FBG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	10.13 $\pm$ 2.02	8.44 $\pm$ 1.16 [*]	10.07 $\pm$ 2.13	8.06 $\pm$ 1.04 [*]
2 h PBG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	12.08 $\pm$ 2.36	9.51 $\pm$ 1.69 [*]	11.83 $\pm$ 2.07	9.13 $\pm$ 1.42 [*]
HbA1c(%)	8.19 $\pm$ 0.62	7.76 $\pm$ 1.24 [*]	8.23 $\pm$ 0.67	7.34 $\pm$ 1.16 [*]
LVEF(%)	56.28 $\pm$ 3.22	56.49 $\pm$ 3.52	56.87 $\pm$ 3.01	56.74 $\pm$ 3.27
LVEDD(mm)	50.16 $\pm$ 5.47	45.84 $\pm$ 4.86 [*]	50.37 $\pm$ 5.65	44.39 $\pm$ 4.42 [*]
LVRI($\text{g} \cdot \text{mL}^{-2}$)	2.89 $\pm$ 0.48	2.54 $\pm$ 0.46 [*]	2.86 $\pm$ 0.50	2.17 $\pm$ 0.41 ^{**}
LVMI($\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$)	125.63 $\pm$ 18.36	113.84 $\pm$ 15.52 [*]	126.11 $\pm$ 20.29	102.47 $\pm$ 10.32 ^{**}

Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$; FBG: Fasting blood glucose; 2 h PBG: 2 hours postprandial blood glucose; HbA1c: Glycosylated hemoglobin; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVEDD: Left ventricular end-diastolic dimension; LVRI: Left ventricular remodeling index; LVMI: Left ventricular mass index.

表3 2组患者血清N末端前体脑钠肽(NT-proBNP)和血清心肌纤维化指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) and serum myocardial fibrosis indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=72$)		Treatment($n=75$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
NT-proBNP($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	2 078.92 $\pm$ 833.54	993.24 $\pm$ 302.69 [*]	2 154.38 $\pm$ 853.74	652.38 $\pm$ 208.26 ^{**}
MMP-9($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	274.52 $\pm$ 46.37	168.73 $\pm$ 25.88 [*]	275.67 $\pm$ 47.89	142.52 $\pm$ 21.67 ^{**}
TIMP-1($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.42 $\pm$ 0.75	3.12 $\pm$ 0.91 [*]	2.46 $\pm$ 0.72	3.68 $\pm$ 0.84 ^{**}

Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$; MMP-9: Matrix metalloproteinase-9; TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinase-1.

差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

4 2组患者的临床疗效评价

治疗前,试验组 NYHA 心功能分级为Ⅱ级 33 例、Ⅲ级 23 例、Ⅳ级 19 例;对照组 NYHA 心功能分级为Ⅱ级 31 例、Ⅲ级 25 例、Ⅳ级 16 例。治疗后,试验组 NYHA 心功能分级为Ⅰ级 28 例、Ⅱ级 23 例、Ⅲ级 19 例;对照组 NYHA 心功能分级为Ⅰ级 20 例、Ⅱ级 36 例、Ⅲ级 14 例、Ⅳ级 2 例。治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为 93.33% (70 例/75 例)和 81.94% (59 例/72 例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

5 安全性评价

治疗期间,试验组患者发生低血糖 4 例、低血压 3 例、肝肾功能异常 3 例、尿路感染 1 例;对照组患者发生低血糖 3 例、低血压 3 例、肝肾功能异常 2 例、尿

路感染 1 例。试验组和对照组的药物不良反应总发生率分别为 14.67% (11 例/75 例)和 12.50% (9 例/72 例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

针对 HFpEF 合并 T2DM,传统口服降糖药虽能有效降糖,但并不能改善心血管功能^[9]。研究发现,包括达格列净在内的 SGLT-2 可发挥心血管保护作用^[10]。目前,达格列净已被列入射血分数保留的心力衰竭合并 T2DM 的标准治疗药物^[11-12],但 HFpEF 发病机制存在异质性和复杂性,其临床治疗也更具挑战性。HFpEF 的心脏重塑可体现为超声心动图指标 LVRI、LVMI 等变化^[13]。本研究中,对比对照组,试验组治疗后具有更高的总有效率,超声心动图参数 LVRI、LVMI 改善更明显,但血糖指标降低情况并无显著性差异,提示 HFpEF 合并 T2DM 患者应用达格列净疗效确切,具有与传统口服降糖药相当的降糖效果^[14],还有助于阻止心室重构持续进展。有研究表明,降糖药达格列净可通过优化心肌能量代谢、降低心脏前后负荷、激活抗炎和抗氧化途径、抑制心肌钠/氢交换等机制发挥心血管保护作用,因此能在 HFpEF

表4 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups ($n, \%$)

Item	Control($n=72$)	Treatment($n=75$)
Markedly effective	20(27.78)	28(37.33)
Effective	39(54.17)	42(56.00)
Ineffective	13(18.06)	5(6.67)
Total effective rate	59(81.94)	70(93.33) [#]

Compared with control group, [#] $P < 0.05$.

合并 T2DM 患者中发挥良好的治疗作用^[15-16]。NT-proBNP 可用于评估心力衰竭预后^[17]；MMP-9 参与心力衰竭的心室重构过程；TIMP-1 有益于左心室舒张功能障碍改善^[18]。本研究中，试验组血清 NT-proBNP、MMP-9、TIMP-1 水平改善情况均显著优于对照组，提示达格列净可有效调节 HFpEF 合并 T2DM 患者血清 NT-proBNP 及心肌纤维化指标。安全性分析结果显示，组间药物不良反应总发生率无显著性差异，提示达格列净用药安全。

本研究提示，达格列净在 HFpEF 合并 T2DM 治疗中可发挥心血管保护作用，有助于改善患者预后，可能与改善血清 NT-proBNP、MMP-9、TIMP-1 水平有关。

参考文献：

- [1] 郝佳梦,王丹东,集川原,等. 射血分数保留型心力衰竭发病机制及治疗进展[J]. 世界中医药,2021,16(11):1679—1684.
- [2] 周广朋,张景岚,李永芳,等. 心力衰竭合并 2 型糖尿病患者肺部感染病原学及其影响因素[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(24):3719—3722.
- [3] 包丽雯. 射血分数保留心力衰竭与 2 型糖尿病的研究进展[J]. 复旦学报(医学版),2020,47(5):789—794.
- [4] 国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心. 糖尿病患者合并心血管病诊疗专家共识[J]. 中华内科杂志,2021,60(5):421—437.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 刘开全,金碧,唐伟. 慢性心力衰竭患者三维斑点追踪成像特征及与 MMP-9/TIMP-1 水平和远期预后的关系[J]. 微循环学杂志,2022,32(3):57—60.
- [8] NAHLER MPG. New York heart association classification (NYHA) [M]. New York (USA):Springer Uienna,2009:121.
- [9] 张义朋,何奔. 2 型糖尿病中降糖药与心力衰竭风险[J]. 临床心血管病杂志,2021,37(1):16—21.
- [10] 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—2576,2595.
- [11] 吕晨燕,姜得悦,高迎,等. 服用达格列净的 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者左心室舒张功能改变的观察[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(3):190—192.
- [12] 唐晓笛,樊瑛. 钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂对合并射血分数保留型心力衰竭的 2 型糖尿病患者的心血管保护作用研究[J]. 临床心血管病杂志,2021,37(1):68—72.
- [13] 彭可玲,刘永铭,贾晓艳,等. 2 型糖尿病相关射血分数保留的心力衰竭患者心脏结构功能特点:基于倾向性评分匹配的分析[J]. 中国医学科学院学报,2023,45(2):264—272.
- [14] 刘翩,周小翠,汪涛. 达格列净片治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(3):227—230.
- [15] 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.
- [16] 张书萍,莫显刚,张诗悦,等. 达格列净对动脉粥样硬化的影响以及钠氢交换体 1 相关机制[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(9):10—18.
- [17] 张真路. 生物标志物在射血分数保留心力衰竭诊疗中的价值[J]. 中华检验医学杂志,2023,46(12):1224—1234.
- [18] 杨薪,蔡学坤,吴泽龙,等. 达格列净对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞基质金属蛋白酶及其组织抑制因子-1 水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(8):1104—1107.

(收稿日期 2024-07-25; 本文编辑 孟海峰)

· 科学文摘 ·

纳武单抗或纳武单抗联合伊普利单抗治疗 早期三阴性乳腺癌患者的临床研究

引自:NEDERLOF I, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in early-stage triple-negative breast cancer: A phase 2 adaptive trial[J]. *Nat Med*,2024,30(11):3223—3235.

BELLINI 试验通过探索短期联合免疫检查点抑制(immune checkpoint inhibition, ICI)是否能够诱导免疫激活。在机会窗口期 A 组[4 周抗程序性死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)治疗]和 B 组[4 周抗 PD-1 + 抗细胞毒 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA4)治疗]中,分别观察到 53% (8 例/15 例)和 60% (9 例/15 例)的患者出现免疫激活。单细胞 RNA 测序发现,治疗前较高的肿瘤反应性 CD8 + T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞以及肿瘤与 CD8 + T 细胞之间较短的距离与应答相关。基于这些数据,该研究为肿瘤浸润淋巴细胞($\geq 50\%$)水平较高的患者开启了 C 组治疗,患者接受 6 周术前抗 PD-1 + 抗 CTLA4 治疗后手术(主要终点:病理完全反应)。总的来说,53% (8 例/15 例)患者在手术切除时出现了显著的病理反应($< 10\%$ 存活肿瘤),其中 33% (5 例/15 例)患者达到病理完全反应。

(吴焕贤 摘录)