· 论著—临床研究 ·
心力衰竭

达格列净对不伴糖尿病的心力衰竭患者血尿酸的影响*

林梦娇[1]

［摘要］ **目的**:探讨达格列净对不伴糖尿病的心力衰竭患者血尿酸的影响。**方法**:选取2023年1月—2024年1月于哈尔滨二四二医院住院的心力衰竭合并高尿酸血症并不伴糖尿病患者200例,随机分为试验组(达格列净+心力衰竭标准治疗)和对照组(心力衰竭标准治疗),每组100例。记录两组患者治疗前后尿酸、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和左室射血分数(LVEF)。随访6个月,观察痛风发作和不良事件发生情况。**结果**:治疗7 d和6个月后,对照组尿酸水平较治疗前均显著上升(均$P<0.05$),试验组尿酸水平较治疗前均显著下降(均$P<0.05$)。治疗6个月后,对照组LVEF改善不明显,NT-proBNP水平显著下降($P<0.05$);试验组LVEF显著升高,NT-proBNP水平显著下降(均$P<0.05$)。随访期间,试验组痛风发生率显著低于对照组(4.2% vs 22.3%,$P<0.05$)。对照组和试验组均未发生低血糖、低血压、酮症酸中毒、急性肾损伤或肾功能损害等事件;与对照组相比较,试验组泌尿生殖系感染发生率升高(9.4% vs 2.1%,$P=0.032$)、心血管死亡率降低(0.06% vs 0,$P=0.013$)、住院率降低(25.5% vs 0.08%,$P=0.002$)。**结论**:达格列净整体安全性良好,能有效降低不伴糖尿病的心衰患者的血尿酸水平,减少痛风发作,降低心衰恶化风险,改善长期预后。

［关键词］ 心力衰竭;高尿酸血症;钠-葡萄糖协同转运蛋白-2;达格列净
DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2025.01.007
［中图分类号］ R541.6 ［文献标志码］ A

Effects of dapagliflozin on serum uric acid in non-diabetic patients with heart failure

LIN Mengjiao
(Department of Cardiology, Harbin 242 Hospital, Harbin, 150066, China)
Corresponding author: LIN Mengjiao, E-mail: ajiao092211@163.com

Abstract **Objective**: To investigate the effect of dapagliflozin on serum uric acid in non-diabetic patients with heart failure. **Methods**: A total of 200 non-diabetic patients with heart failure combined with hyperuricemia who were be hospitalized in Harbin 242 Hospital from January 2023 to January 2024 were included. All patients were randomly divided into the experimental group(dapagliflozin and standard treatment of heart failure) and the control group(standard treatment of heart failure), 100 patients in each group. The levels of uric acid, N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP), and left ventricular ejection fraction(LVEF) before and after treatment in two groups were recorded. Followed up for 6 months to observe the occurrence of gout and adverse events. **Results**: After 7 days and 6 months of treatment, the uric acid levels in the control group significantly increased compared to before treatment (both $P<0.05$), while in the experimental group significantly decreased (both $P<0.05$). In the control group, LVEF remained unchanged while NT-proBNP levels significantly decreased ($P<0.05$); The LVEF in the experimental group significantly increased, while the level of NT-proBNP significantly decreased (both $P<0.05$). During the follow-up, the incidence of gout in the experimental group was significantly lower than that in the control group (4.2% vs 22.3%, $P<0.05$). Neither group experienced adverse events such as hypoglycemia, hypotension, ketoacidosis, acute kidney injury, or renal function impairment. Compared with the control group, the incidence of urinary and reproductive system infections increased in the experimental group (9.4% vs 2.1%, $P=0.032$), cardiovascular mortality was lower (0.06% vs 0, $P=0.013$), and the hospitalization rate decreased (25.5% vs 0.08%, $P=0.002$). **Conclusion**: Dapagliflozin demonstrated a favorable safety profile and effectively reduced the serum uric acid in non-diabetic patients with heart failure, reduce gout attacks, reduce the risk of heart failure worsening, and improve long-term prognosis.

*基金项目:通用医疗科研基金(No:TYYLKYJJ-2022-025)
[1]哈尔滨二四二医院心血管内三科(哈尔滨,150066)
通信作者:林梦娇,E-mail:ajiao092211@163.com

引用本文:林梦娇.达格列净对不伴糖尿病的心力衰竭患者血尿酸的影响[J].临床心血管病杂志,2025,41(1):24-27.
DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2025.01.007.

临床心血管病杂志

Key words heart failure; hyperuricemia; sodium-glucose co-transporter-2; dapagliflozin

心力衰竭(心衰)是心脏疾病的终末期,病死率较高,严重影响患者生活质量[1-2]。心衰患者常伴有高尿酸血症[3]。尿酸升高可增加心衰患者住院和死亡风险,是其独立危险因素[4-5]。利尿剂可增加尿酸水平,部分患者因痛风而减少利尿剂使用,为心衰的治疗带来困难。痛风治疗药物与心衰治疗药物相互影响,在多重用药情况下,患者用药依从性和安全性下降。降低心衰患者的尿酸水平,优化治疗方案,合理选择有心血管获益的降尿酸药物,对于改善心衰预后有重要作用。达格列净是钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2,SGLT-2)抑制剂的降糖药物,具有明确的心血管保护作用[6]。目前权威指南最高级别推荐达格列净作为心衰的一线治疗方案[7]。有荟萃分析显示,达格列净除了能降血糖外,也可以降低血尿酸[8]。既往研究证实,达格列净可降低2型糖尿病患者尿酸水平,但对于不伴糖尿病的心衰患者,目前相关研究较少。本研究旨在探讨达格列净对不伴糖尿病心衰患者尿酸的影响,以期为达格列净应用于此类患者提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2023年1月—2024年1月于哈尔滨二四二医院住院的不伴糖尿病但合并高尿酸血症的心衰患者200例,随机分为试验组100例和对照组100例。随访中,试验组2例未坚持服用药物,2例失访,共4例剔出研究;对照组6例死亡(2例发生恶性心律失常死亡,4例心衰加重死亡),共6例剔出研究。最终试验组入组96例,对照组入组94例。纳入患者均知情同意,并经二四二医院伦理委员会批准[No:2022-(研)第030号-001]。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①满足2021年ESC心衰诊断标准[2,9];②NYHAⅢ~Ⅳ级[2];③血糖正常:连续测3次空腹血糖4.11~6.05 mmol/L,糖化血红蛋白4.8%~5.9%;④满足高尿酸血症诊断标准:正常嘌呤饮食状态下,非同日2次空腹血尿酸水平男性>420 μmol/L,女性>357 μmol/L。

排除标准:①心衰急性发作、心源性休克等;②明确诊断糖尿病,包括糖耐量异常、空腹血糖受损;③估测肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/min/1.73 m^2,包括终末期肾病或需要透析、急性肾衰、有严重泌尿系感染等;④有痛风病史,目前正在服用别嘌醇、非布司他等降尿酸药物;⑤正在服用SGLT-2抑制剂药物;⑥血压低,收缩压<100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。

1.3 方法

1.3.1 基本资料收集 收集患者基本资料,包括性别、年龄、BMI,以及肾功能(含血尿酸)、空腹血糖、糖化血红蛋白、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和左室射血分数(LVEF)等。

1.3.2 药物干预 试验组患者采取抗心衰治疗+达格列净治疗(1次/d,10 mg/次),对照组患者采取标准抗心衰治疗。抗心衰治疗包括:血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)、呋塞米、地高辛、螺内酯、β受体阻滞剂。

1.3.3 观察指标 通过门诊、电话跟踪随访6个月。观察指标:治疗前、治疗7 d及6个月后血尿酸水平;6个月随访期间痛风发作情况;治疗前后NT-proBNP和LVEF水平;安全性指标:不良事件发生率(再住院率、全因死亡率、心血管死亡率),不良反应(低血压、低血糖、酮症酸中毒、急性肾损伤、肾功能损害、泌尿生殖系感染等)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计数资料以百分率表示,采用χ^2检验和Fisher确切概率法进行组间比较。符合正态分布的计量资料以$\bar{X}\pm S$表示,采用独立样本t检验进行组间比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

对照组与试验组一般资料比较均差异无统计学意义,具备可比性。见表1。

2.2 治疗前后尿酸水平及痛风发生情况

对照组治疗7 d和6个月后的尿酸水平较治疗前显著上升(均$P<0.05$);试验组治疗7 d和6个月后的尿酸水平较治疗前显著下降(均$P<0.05$)。见表2。

随访期间,对照组21例(22.3%)发生痛风,试验组4例(4.2%)发生痛风,试验组痛风发生率显著低于对照组($P<0.05$)。

2.3 治疗前后LVEF与NT-proBNP水平

与治疗前相比,对照组治疗6个月后的LVEF改善不明显,NT-proBNP水平显著下降($P<0.05$);试验组治疗6个月后LVEF显著升高,NT-proBNP水平显著下降(均$P<0.05$)。试验组治疗6个月后LVEF和NT-proBNP水平改善程度较对照组更为明显。见表3。

2.4 安全性比较

对照组和试验组均未发生低血糖、低血压、酮症酸中毒、急性肾损伤或肾功能损害等事件;与对照组相比较,试验组泌尿生殖系感染发生率升高(9.4% vs 2.1%,$P=0.032$)、心血管死亡率降低(0.06% vs 0,$P=0.013$)、住院率降低(25.5% vs 0.08%,$P=0.002$)。

表 1 基本资料

Table 1 General data 例(%),$\overline{X}\pm S$

项目	对照组(94 例)	试验组(96 例)	P
女/男	48/46	48/48	0.883
年龄/岁	73.9±9.4	72.4±9.7	0.305
BMI/(kg/m²)	25.5±3.7	25.2±2.7	0.474
收缩压/mmHg	130.7±12.6	133.2±12.1	0.163
舒张压/mmHg	71.4±6.6	70.4±7.8	0.318
空腹血糖/(mmol/L)	5.4±0.5	5.2±0.5	0.070
糖化血红蛋白/%	5.0±0.5	5.2±0.5	0.068
eGFR/(mL/min/1.73m²)	80.4±6.0	79.2±5.5	0.167
尿酸/(μmol/L)	478.4±52.7	489.8±44.2	0.108
NYHA 分级			0.571
Ⅲ	51(54.3)	56(58.3)	
Ⅳ	43(45.7)	40(41.7)	
LVEF/%	43.5±8.2	42.4±8.9	0.357
心衰分型			0.901
HFrEF	37(39.4)	35(36.5)	
HFmrEF	27(28.7)	30(31.3)	
HFpEF	30(31.9)	31(32.2)	
NT-proBNP/(ng/L)	1 693.1±280.7	1 665.3±286.5	0.500
基础疾病			
高血压	27(28.7)	26(27.1)	0.801
缺血性心肌病	48(51.1)	51(53.1)	0.776
扩张型心肌病	9(9.6)	7(7.3)	0.571
心房颤动	10(10.6)	12(12.5)	0.688
合并用药			
沙库巴曲缬沙坦	83(88.3)	85(88.5)	0.958
β受体阻滞剂	82(87.2)	78(81.3)	0.258
螺内酯	90(95.7)	92(95.8)	0.976
利尿剂	94(100)	96(100)	1.000
地高辛	85(90.4)	87(90.6)	0.963
阿司匹林	57(60.6)	63(65.6)	0.476
他汀类	70(74.5)	61(63.5)	0.104

表 2 治疗前后尿酸水平比较

Table 2 Uric acid levels before and after treatment

μmol/L,$\overline{X}\pm S$

组别	治疗前	治疗后	
		7 d	6 个月
对照组(94 例)	478.4±52.7	494.4±50.2[2)]	546.3±59.2[2)]
试验组(96 例)	489.8±44.2	461.4±41.4[1)2)]	395.3±45.4[1)2)]

与对照组同期比较,[1)] $P<0.05$;与同组治疗前比较,[2)] $P<0.05$。

表 3 治疗前后 LVEF 和 NT-proBNP 水平比较

Table 3 LVEF and NT-proBNP levels before and after treatment $\overline{X}\pm S$

项目	对照组(94 例)	试验组(96 例)
LVEF/%		
治疗前	43.5±8.2	42.4±8.9
治疗 6 个月	45.7±6.7	49.3±5.7[1)2)]
NT-proBNP/(ng/L)		
治疗前	1 693.1±280.7	1 665.3±286.5
治疗 6 个月	1 457.1±304.1[1)]	1 273.3±287.8[1)2)]

与同组治疗前比较,[1)] $P<0.05$;与对照组同期比较,[2)] $P<0.05$。

3 讨论

心衰患者大多数合并尿酸升高,原因有:①心功能下降使得肾脏灌注不足,尿酸代谢能力下降,血尿酸进一步升高;②心衰患者心输出量减少,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,导致重吸收增加和尿酸排泄减少;③心衰患者机体处于长期慢性缺氧状态,细胞内的无氧酵解增加,可促进嘌呤代谢,升高尿酸;④心衰患者长期应用利尿剂,也可增加尿酸水平。尿酸升高也是心衰的独立危险因素,被认为与 RAAS 激活、氧化应激、全身性炎症和内皮功能障碍有关。机体发生氧化应激,黄嘌呤氧化酶活性明显升高,进一步产生大量活性氧,催化尿酸合成,进一步促进心肌纤维化,促进心衰的发生。尿酸升高可增加心衰住院风险,对于合并高尿酸血症的心衰患者,其住院率以及病死率均明显升高[10]。因此,心衰治疗时需要注意血尿酸水平,选择对心血管有益的降尿酸药物。

达格列净是首个被允许治疗 HFrEF 的 SGLT-2 抑制剂,可使心衰患者住院率以及病死率降低[11-12]。后期一些相关研究将 SGLT-2 抑制剂的益处扩展到整个射血分数范围的心衰[13-16]。本研究中,心衰患者应用达格列净后心功能明显改善,试验组病死率和心衰再住院率较对照组低,因此心衰患者应用达格列净可改善心功能,减少再住院率,降低病死率,与既往 SGLT-2 抑制剂的研究结果一致[13-14]。

一些研究表明,达格列净有降低尿酸的作用[17]。其降低尿酸机制可能为:①下调 Nrf2/Keap1 信号通路,改善氧化应激反应,进一步降低尿酸[18];②抑制葡萄糖转运蛋白-9(位于肾小管上皮细胞),阻止尿酸重吸收[19];③使得 SIRT1/PGC-1a 信号通路传导能力增强,降低黄嘌呤氧化酶的活性,降低血尿酸水平[20]。本研究结果表明,试验组治疗 7 d 后血尿酸水平较用药前明显降低,持续用药 6 个月后血尿酸较治疗 7 d 时降低,可使 76.00%的患者血尿酸控制在≤420 μmol/L。对照组血尿酸水平随着利尿剂的长时间应用而升高,痛风发生率明显高于试验组。本研究表明,利尿剂可增加心衰患者血尿酸水平,增加痛风发生率,加重心衰,加用达格列净能降低血尿酸,减少痛风发作,还能代替利尿剂产生渗透性利尿作用,减少利尿剂的使用,进一步降低血尿酸水平,改善患者的远期预后。

SGLT-2 抑制剂主要的不良反应为生殖系统感染,其他不良反应包括低血压、低血糖、酮症酸中毒以及肾损伤等[21-22]。本研究中,试验组和对照组发生的不良反应主要为泌尿系感染,试验组泌尿生殖系感染发生率高于对照组,其原因可能是达格列净导致尿糖增多,增加泌尿系统感染概率,还可能与心衰患者限制液体摄入、无法大量饮水以降低泌

尿系感染有关。因此应用达格列净时,若出现严重泌尿系感染时需要停药。

综上所述,达格列净安全性较好,在改善心功能时,也能有效降低不伴糖尿病的心衰患者的尿酸,减轻痛风发作,降低心衰恶化风险,改善患者长期预后。但由于本研究为单中心研究,样本量有限,随访时间短,未能对混杂因素进行多因素分析,因此达格列净对于血尿酸的影响需扩大样本量,进行多中心研究,增加随访周期以及随访内容,以获得更可靠的临床证据。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine [J]. Circulation, 2021, 143(9): 875-877.

[2] Mcdonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42 (36): 3599-3726.

[3] Winder M, Owczarek AJ, Mossakowska M, et al. Prevalence of Hyperuricemia and the Use of Allopurinol in Older Poles-Results from a Population-Based PolSenior Study[J]. Int J Environ Res Public Hralth, 2021, 18(2): 387.

[4] Muiesan ML, Salvetti M, Virdis A, et al. Serum uric acid, pre-dicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the uric acid right for heart health study[J]. J Hypertens, 2021, 39(1): 62-69.

[5] Doehner W, Anker SD, Butler J, et al. Uric acid and sodium-lucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart fai-ure with reduced ej ection fraction: the EMPEROR-reduced trial[J]. Eur Heart J, 2022, 43(36): 3435-3446.

[6] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials[J]. Lancet, 2020, 396 (10254): 819-829.

[7] Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(18): 1835-1878.

[8] Zhao D, Liu H, Dong P. Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hum Hypertens, 2019, 33(4): 327-339.

[9] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2022, 145(18): e895-e1032.

[10] Sung SH, Chuang SY, Liu WL, etal. Hyperuricemiaandpulse pressure are predictive ofincident heart failure in an elderly population[J]. IntJ Cardiol, 2020, 300: 178-183.

[11] Aguilar-Gallardo JS, Correa A, Contreras JP. Cardiorenal benefits of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: mechanisms and clinical evidence[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(3): 311-321.

[12] Joshi SS, Singh T, Newby DE, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure[J]. Heart, 2021, 107(13): 1032-1038.

[13] Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial[J]. Nat Med, 2021, 27(11): 1954-1960.

[14] Solomon SD, de Boer RA, Demets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial [J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(7): 1217-1225.

[15] Bhatt DL, Verma S, Pitt B. EMPEROR-Preserved: Apromise fulfilled[J]. Cell Metabol, 2021, 33(11): 2099-2103.

[16] Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial [J]. Nat Med, 2022, 28(4): 809-813.

[17] Ahmadieh H, Azar S. Effects of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Technol Ther, 2017, 19(9): 507-512.

[18] 蒋达成.达格列净在 Nrf2/Keap1 信号通路中降尿酸效果的研究[D].南昌:南昌大学,2020.

[19] Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 316(1): F173-f185.

[20] Lappas M, Andrikopoulos S, Permezel M. Hypoxanthine-xanthine oxidase down-regulates GLUT1 transcription via SIRT1 resulting in decreased glucose uptake in human placenta[J]. J Endocrinol, 2012, 213(1): 49-57.

[21] Kaneko M, Narukawa M. Effects of sodium-glucose cotransport-er 2 inhibitors on amputation, bone fracture, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus using an alter-native measure to the hazard ratio[J]. Clin Drug Investig, 2019, 39: 179-186.

[22] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardio-vascularoutcomesin type2diabetes[J]. Nengl J Med, 2019, 380(4): 347-357.

(收稿日期:2024-06-06)

临床心血管杂志