

· 论著 · 二次研究 ·

达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死后心力衰竭疗效及安全性的Meta分析



毕龙飞¹, 刘 瑶², 刘冰霞², 李 奎³

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院 (成都 610075)
2. 成都医学院临床医学院 (成都 610500)
3. 四川省宜宾市第二人民医院心血管内科 (四川宜宾 644000)

【摘要】目的 系统评价达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死后心力衰竭的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集关于达格列净联合沙库巴曲缬沙坦 (联合治疗组) 对比沙库巴曲缬沙坦 (单一治疗组) 治疗急性心肌梗死后心力衰竭的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2024 年 6 月 18 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 个 RCT, 累计 1 060 例患者。Meta 分析结果显示, 与单一治疗组相比, 联合治疗组患者临床有效率 [OR=5.08, 95%CI (2.81, 9.16), $P < 0.001$]、左室射血分数 [MD=5.02, 95%CI (4.08, 5.95), $P < 0.001$]、6 min 步行距离 [MD=56.45, 95%CI (32.83, 80.07), $P < 0.001$] 均显著提高, N 末端脑钠肽前体水平 [MD=-249.28, 95%CI (-414.78, -83.78), $P=0.003$]、主要心血管不良事件发生率 [OR=0.24, 95%CI (0.15, 0.41), $P < 0.001$] 均显著降低, 而两组患者的药品不良反应发生率差异无统计学意义 [OR=0.66, 95%CI (0.31, 1.38), $P=0.27$]。**结论** 当前证据显示, 急性心肌梗死后心力衰竭使用达格列净和沙库巴曲缬沙坦联合治疗与单一使用沙库巴曲缬沙坦治疗相比, 临床效果更优, 且不会增加药品不良反应发生率。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 达格列净; 沙库巴曲缬沙坦; 心肌梗死; 心力衰竭; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

Efficacy and safety of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan in the treatment of heart failure after acute myocardial infarction: a Meta-analysis

BI Longfei¹, LIU Yao², LIU Bingxia², LI Kui³

1. School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China
2. School of Clinical Medicine, Chengdu Medical University, Chengdu 610500, China
3. Department of Cardiovascular Medicine, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, Sichuan Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407056

通信作者: 李奎, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: likui16752024@163.com

Corresponding author: LI Kui, Email: likui16752024@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy and safety of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan in the treatment of heart failure after acute myocardial infarction. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on dapagliflozin combined with sacubitril valsartan (combination treatment group) vs. sacubitril valsartan (monotherapy group) for the treatment of heart failure after acute myocardial infarction from inception to June 18, 2024. Two reviewers independently screened the literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 11 RCTs involving 1 060 patients were included. Meta-analysis results showed that compared with the monotherapy group, the efficiency of clinical treatment (OR=5.08, 95%CI 2.81 to 9.16, $P<0.001$), left ventricular ejection fraction (MD=5.02, 95%CI 4.08 to 5.95, $P<0.001$), 6-minute walking distance (MD=56.45, 95%CI 32.83 to 80.07, $P<0.001$) significantly increased in the combination treatment group, and the levels of N-terminal brain natriuretic peptide precursor (MD=-249.28, 95%CI -414.78 to -83.78, $P=0.003$) and the incidence of major adverse cardiovascular events (OR=0.24, 95%CI 0.15 to 0.41, $P<0.001$) significantly decreased in the combination treatment group. However, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of reducing the incidence of adverse effects (OR=0.66, 95%CI 0.31 to 1.38, $P=0.27$). **Conclusion** Current evidence shows that the use of the combination of dapagliflozin and sacubitril valsartan for heart failure after acute myocardial infarction is more effective clinically and does not increase the incidence of adverse drug reactions compared with the treatment of sacubitril valsartan alone. Due to the limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are needed to verify the above conclusion.

【Keywords】 Dapagliflozin; Sacubitril valsartan; Myocardial infarction; Heart failure; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

急性心肌梗死作为冠心病类型之一，是导致心力衰竭进展的主要原因，约 25% 的 ST 段抬高型心肌梗死患者会发生心力衰竭，心肌梗死后因心力衰竭再次入院率高达 16.7%^[1-2]。目前，心力衰竭的治疗已发展至以拮抗神经-内分泌为目的的治疗策略，而不再是简单的“强心、利尿、扩血管”^[3]。钠葡萄糖转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2) 抑制剂、血管紧张素脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI) 的代表药物分别为达格列净、沙库巴曲缬沙坦，临床上已广泛用于慢性心力衰竭的治疗。DAPA-HF 试验^[4]、PARADIGM-HF 试验^[5] 结果显示，达格列净与安慰剂相比、沙库巴曲缬沙坦与依拉普利相比，

均可降低慢性心力衰竭的心血管死亡和心力衰竭住院风险。PIONEER-HF 研究^[6] 结果显示，急性心肌梗死后早期使用沙库巴曲缬沙坦能显著降低血清 N 末端脑钠肽前体 (N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP) 的水平；EMPAREG OUT-COMES 研究^[7] 结果显示，SGLT-2 抑制剂可改善心肌梗死患者的心血管死亡率。以上研究表明达格列净与沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死后心力衰竭均能产生积极影响。近年有多项研究采用两者联合应用治疗急性心肌梗死后心力衰竭，但目前尚无相关的系统评价。本研究拟通过 Meta 分析方法对达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死后心力衰竭的疗效及安全性进行系统评价，以期为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

临床诊断为急性心肌梗死后心力衰竭的患者, 其中急性心肌梗死、心力衰竭符合国内外权威指南诊断标准, 年龄 > 18 岁, 其性别、种族、病程不限。

1.1.3 干预措施

联合治疗组予以达格列净和沙库巴曲缬沙坦联合治疗, 单一治疗组仅予以沙库巴曲缬沙坦治疗, 两组常规疗法 (抗凝、稳斑、控制心室率等) 无明显差异。

1.1.4 结局指标

主要结局指标: ①临床有效率, 即显效、有效人数占总人数的比例, 其中心力衰竭症状基本消失为显效; 心力衰竭症状明显缓解为有效; 心力衰竭症状无变化甚至加重为无效; ②左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。次要结局指标: ① 6 min 步行距离 (6-minute walk distance, 6MWD); ② NT-proBNP; ③ 主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 发生率, 即非致死性心肌梗死、

心绞痛、心力衰竭再入院、心源性休克、死亡事件的发生率、药品不良反应发生率; ④包括低血压、低血糖、肾功能不全、血管性水肿、尿路感染和恶心呕吐的发生率。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①重复发表的文献; ②学位论文; ③非中文、英文文献; ④无法获取原文、数据不全的文献; ⑤无随访时间的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集关于达格列净联合沙库巴曲缬沙坦对比沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死后心力衰竭的 RCT, 检索时限均从建库至 2024 年 6 月 18 日。中文检索词包括: 达格列净、安达唐、钠葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂、SGLT-2i、SGLT-2 抑制剂、沙库巴曲缬沙坦、诺欣妥、血管紧张素脑啡肽酶抑制剂、LCZ696、心肌梗死、心梗、心力衰竭、心衰, 英文检索词包括: dapagliflozin、Forxiga、sodium glucose co-transporter 2 inhibitor、SGLT-2i、sacubitril valsartan、LCZ696、Entresto、Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor、Myocardial Infarction、Myocardial Infarct、Heart Failure、Cardiac Failure 等。以 PubMed 为例, 具体检索式见框 1。

```
#1 "dapagliflozin" [Supplementary Concept]
#2 dapagliflozin[Title/Abstract] OR Forxiga[Title/Abstract] OR sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[Title/Abstract] OR SGLT-2i[Title/Abstract]
#3 "sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination" [Supplementary Concept]
#4 sacubitril[Title/Abstract] AND valsartan sodium hydrate drug combination[Title/Abstract] OR sacubitril-valsartan[Title/Abstract] OR sacubitril/valsartan[Title/Abstract] OR LCZ696[Title/Abstract] OR Entresto[Title/Abstract] OR Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[Title/Abstract]
#5 "Myocardial Infarction"[Mesh]
#6 Myocardial Infarction[Title/Abstract] OR Myocardial Infarct[Title/Abstract]
#7 "Heart Failure"[Mesh]
#8 Heart Failure[Title/Abstract] OR Cardiac Failure[Title/Abstract]
#9 #1 OR #2
#10 #3 OR #4
#11 #5 OR #6
#12 #7 OR #8
#13 #9 AND #10 AND #11 AND #12
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立地筛选文献、提取资料、评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对，如遇分歧，则咨询第 3 研究者协助判断。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。提取的资料包括：①纳入研究的基本信息，包括第一作者、发表年份等；②研究对象的年龄、样本量、干预措施、随访时间；③偏倚风险评价的关键要素；④所关注的结局指标和结果测量数据。采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评价工具^[8]对纳入研究进行偏倚风险评价，主要包括 7 个方面：①随机分配产生方法；②分配方案隐藏；③研究者与患者是否采用盲法；④结局测量者是否采用盲法；⑤结果数据是否完整；⑥是否选择性报告研究结果；⑦其他来源偏倚。每个方面的评价结果均分为低风险、高风险和不清楚。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。二

分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 为效应分析统计量，连续性变量采用均值差 (mean difference, MD) 为效应分析统计量，各效应量均提供其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析，同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性 ($P > 0.1$ 且 $I^2 < 50%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析；若研究结果间存在统计学异质性 ($P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50%$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。对具有较大异质性的结局指标采用逐一剔除单个研究进行敏感性分析。明显的临床异质性采用亚组分析。绘制漏斗图定性判断是否存在发表偏倚，采用 StataMP 17 软件进行 Begg 检验和 Egger 检验定量方法分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 166 篇，经逐层筛选，最终纳入符合要求的文献共 11 个 RCT^[9-19]，文献筛选流程图 1。

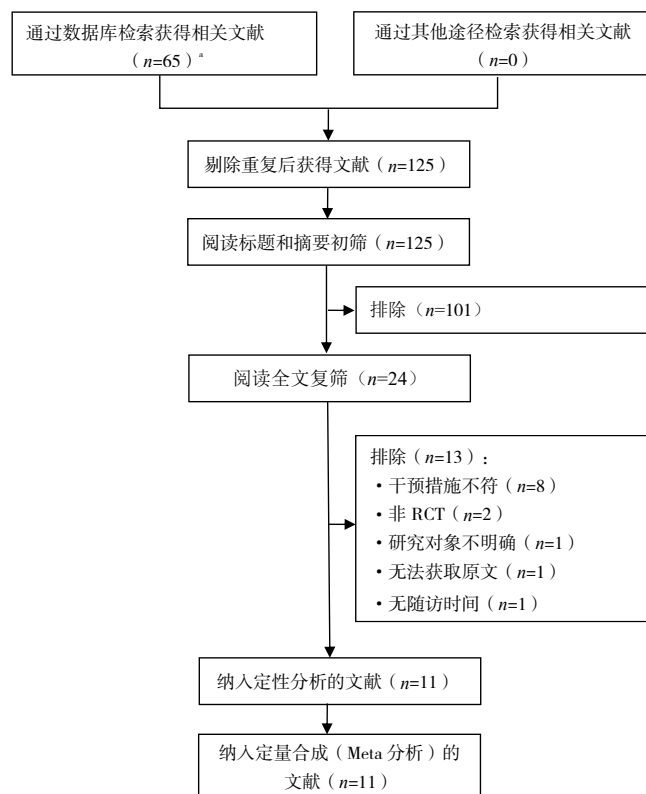


图1 文献筛选流程图

Figure 1. The flow chart of literature screening

注：*数据库具体检出文献数如下，PubMed (n=5)、Embase (n=72)、Web of Science (n=12)、Cochrane Library (n=1)、CNKI (n=38)、WanFang Data (n=19)、VIP (n=19)。

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

共纳入 11 个 RCT, 累计 1 060 例患者, 文献的基本特征见表 1。11 项研究中, 均提及了随机分组, 其中 7 项研究^[9-11, 15-18]提及了具体分组方法, 仅 1 项研究^[19]在分配隐藏方面为低

风险, 2 项研究^[9, 13]在研究者和患者双盲方面为低风险, 1 项研究^[9]在结局测量者盲法方面为低风险, 所有研究在结果数据完整性及选择性报道方面为低风险, 而在其他偏倚来源方面均未知。纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2、图 3。

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of the included studies

纳入研究	国家	例数 (C/M)	年龄 (C/M, 岁)	干预措施		随访时间 (月)	结局 指标
				C	M		
Liang 2024 ^[9]	中国	30/30	63 ± 12.2/ 64 ± 12.4	常规疗法+达格列净5 mg滴定至 10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	6	②⑤
苏鹏 2023 ^[10]	中国	50/50	58.90 ± 9.39/ 58.22 ± 8.10	常规疗法+达格列净5~10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦25~50 mg 滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 25 mg滴定至200 mg, bid	3	②③⑤⑥
郑杰 2024 ^[11]	中国	36/36	62.42 ± 4.31/ 62.35 ± 4.28	常规疗法+达格列净5 mg滴定至 10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	3	①②④⑥
冯芸 2023 ^[12]	中国	51/51	66.42 ± 10.8/ 66.13 ± 11.0	常规疗法+达格列净10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦50 mg滴定 至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	6	②③④⑤
刘佳佳 2023 ^[13]	中国	30/30	61.8 ± 12.3/ 61.2 ± 11.6	常规疗法+达格列净5 mg滴定至 10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	3	①⑥
徐维宁 2024 ^[14]	中国	46/46	66.71 ± 3.19/ 67.12 ± 3.27	常规疗法+达格列净10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦50 mg, qd	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg, qd	6	①②③④ ⑥
王艳君 2022 ^[15]	中国	36/36	63.28 ± 6.50/ 63.15 ± 6.74	常规疗法+达格列净5 mg滴定至 10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	3	①②③④ ⑤⑥
王举红 2023 ^[16]	中国	100/100	61.08 ± 1.72/ 61.56 ± 1.44	常规疗法+达格列净5 mg滴定至 10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	3	①②⑤
李美美 2024 ^[17]	中国	46/46	63.24 ± 8.37/ 61.37 ± 7.25	常规疗法+达格列净10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦50 mg滴定 至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	6	①②③④ ⑤⑥
刘红岗 2024 ^[18]	中国	45/45	63.68 ± 6.28/ 63.54 ± 6.05	常规疗法+达格列净5 mg滴定至 10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	1	①②④
盛雪 2022 ^[19]	中国	60/60	64.59 ± 9.10/ 62.78 ± 6.53	常规疗法+达格列净5 mg滴定至 10 mg, qd+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	常规疗法+沙库巴曲缬沙坦 50 mg滴定至200 mg, bid	6	②③④⑤ ⑥

注: C. 联合治疗组; M. 单一治疗组; bid. 每日两次; qd. 每日一次; ①临床有效率; ②左室射血分数; ③6 min步行距离; ④N末端脑钠肽前体; ⑤主要心血管事件发生率; ⑥药品不良反应发生率。

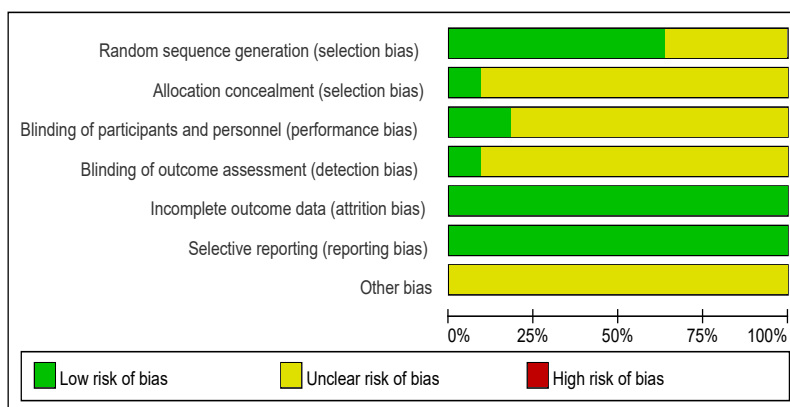


图2 纳入研究的偏倚风险评价汇总图

Figure 2. Summary graph of risk of bias assessment for the included studies

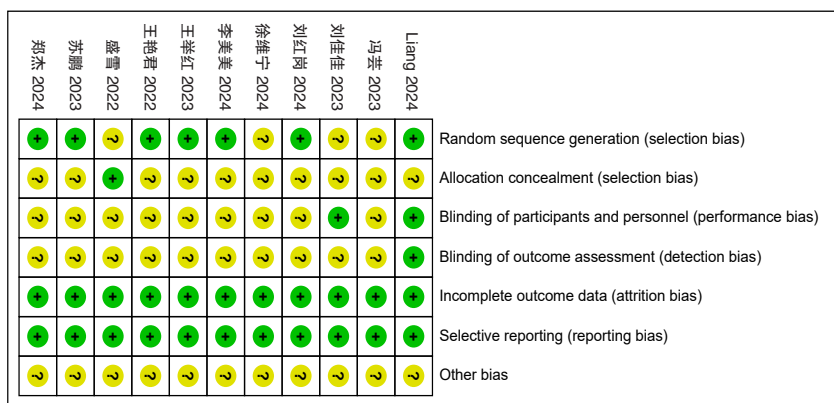


图3 纳入研究的偏倚风险评价结果比例图

Figure 3. Proportion of risk of bias evaluation results of the included studies

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率

共纳入 7 项研究^[11, 13-18]。各研究间无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.98$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，联合治疗组患者的临床有效率高于单一治疗组，差异有统计学意义 [OR=5.08, 95%CI (2.81, 9.16), $P < 0.001$]。见图 4。

2.3.2 LVEF

共纳入 10 项研究^[9-12, 14-19]。各研究间有统计学异质性 ($I^2=57\%$, $P=0.01$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，联合治疗组患者的 LVEF 高于单一治疗组，差异有统计学意义 [MD=5.02, 95%CI (4.08, 5.95), $P < 0.001$]。见图 5。按照随访时间、样本量对进行亚组分析，结果显示，各亚组结果未发生明显改变。见表 2。

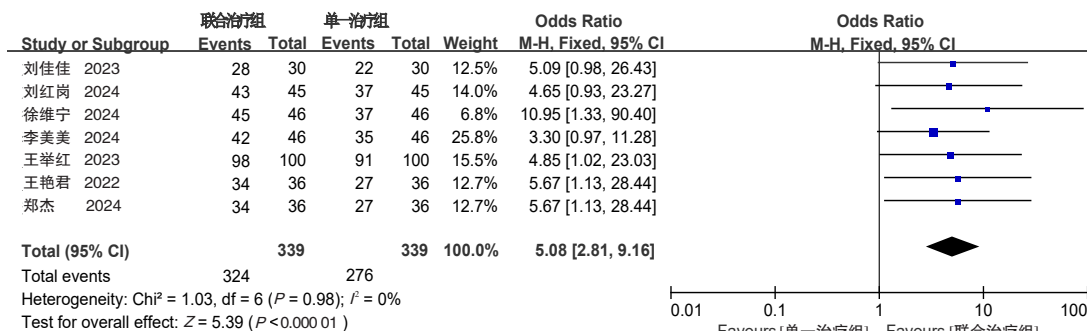


图4 联合治疗组与单一治疗组临床有效率比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of the clinical effectiveness of the combination therapy group compared with the monotherapy group

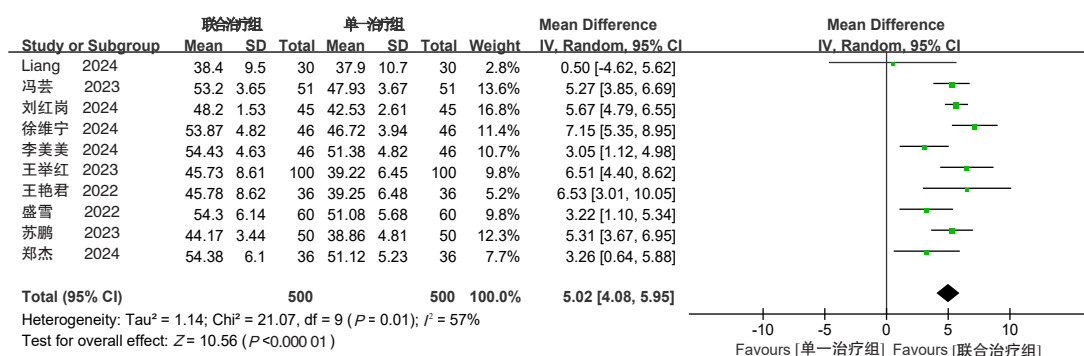


图5 联合治疗组与单一治疗组LVEF比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of LVEF in the combination therapy group compared to the monotherapy group

2.3.3 6MWD

共纳入 6 项研究^[10, 12, 14-15, 17, 19]。各研究间有统计学异质性 ($I^2=91%$, $P < 0.001$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，联合治疗组患者的 6MWD 高于单一治疗组，差异有统计学意义 [MD=56.45, 95%CI (32.83, 80.07)， $P < 0.001$]。见图 6。按照随访时间、样本量进行亚组分析，结果显示，各亚组结果未发生明显改变，见表 2。

2.3.4 NT-proBNP

共纳入 6 项研究^[11-12, 14-15, 17-18]。各研究间有统计学异质性 ($I^2=99%$, $P < 0.001$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，联合治疗组

患者的 NT-proBNP 低于单一治疗组，差异有统计学意义 [MD=-249.28, 95%CI (-414.78, -83.78)， $P=0.003$]。见图 7。因结局指标 NT-proBNP 中，样本量 ≥ 50 例亚组仅 1 项研究，故按照随访时间进行亚组分析，结果显示，各亚组结果未发生明显改变，见表 2。

2.3.5 MACE发生率

共纳入 7 项研究^[9-10, 12, 15-17, 19]。各研究间无统计学异质性 ($I^2=0%$, $P=1.00$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，联合治疗组患者的 MACE 发生率低于单一治疗组，差异有统计学意义 [OR=0.24, 95%CI (0.15, 0.41)， $P < 0.001$]。见图 8。

表2 LVEF、6MWD、NT-proBNP指标的亚组分析结果

Table 2. Subgroup analysis results of LVEF, 6MWD, and NT proBNP indicators

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		I^2 (%)	P		MD (95%CI)	P
LVEF						
随访时间 \leq 3个月组	5 ^[10-11, 15-16, 18]	4	0.380	随机	5.55 (4.82, 6.28)	<0.001
随访时间>3个月组	5 ^[9, 12, 14, 17, 19]	73	0.005	随机	4.36 (2.54, 6.17)	<0.001
样本量 \geq 50例	4 ^[10, 12, 16, 19]	38	0.180	随机	5.12 (3.99, 6.25)	<0.001
样本量<50例	6 ^[9, 11, 14-15, 17-18]	69	0.007	随机	4.82 (3.25, 6.39)	<0.001
6MWD						
随访时间 \leq 3个月组	2 ^[10, 15]	86	0.007	随机	77.78 (29.14, 126.43)	0.002
随访时间>3个月组	4 ^[12, 14, 17, 19]	90	<0.001	随机	46.31 (21.66, 70.96)	<0.001
样本量 \geq 50例	3 ^[10, 12, 19]	94	<0.001	随机	60.63 (15.30, 105.97)	0.009
样本量<50例	3 ^[14-15, 17]	92	<0.001	随机	54.43 (18.23, 88.63)	0.003
NT-proBNP						
随访时间 \leq 3个月组	3 ^[11, 15, 18]	97	<0.001	随机	-203.21 (-313.57, -92.85)	<0.001
随访时间>3个月组	3 ^[12, 14, 17]	100	<0.001	随机	-288.24 (-644.07, 67.60)	0.110

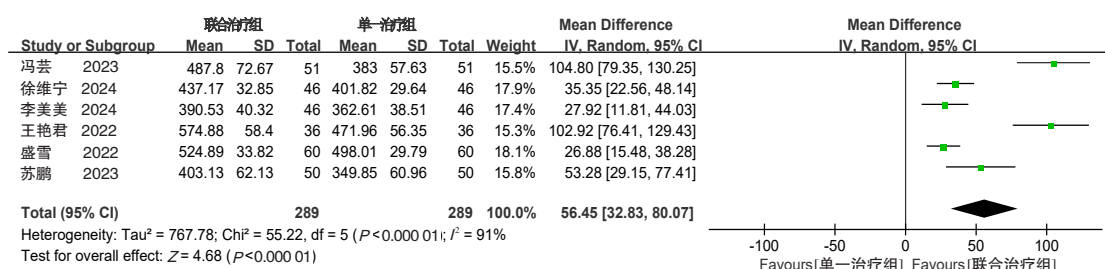


图6 联合治疗组与单一治疗组6MWT比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of 6MWT in the combination therapy group compared to the monotherapy group

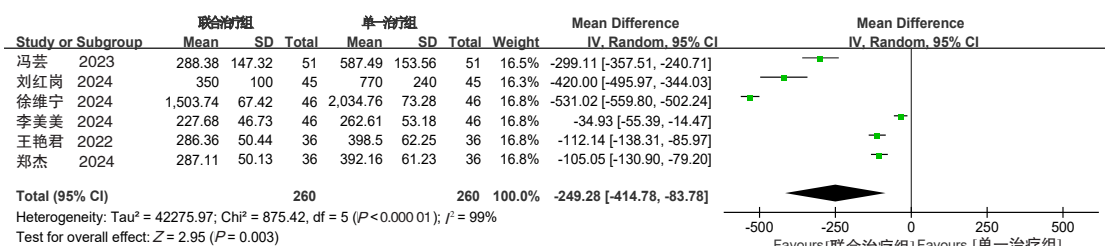


图7 联合治疗组与单一治疗组NT-proBNP比较的Meta分析

Figure 7. Meta-analysis of NT-proBNP in the combination therapy group compared with the monotherapy group

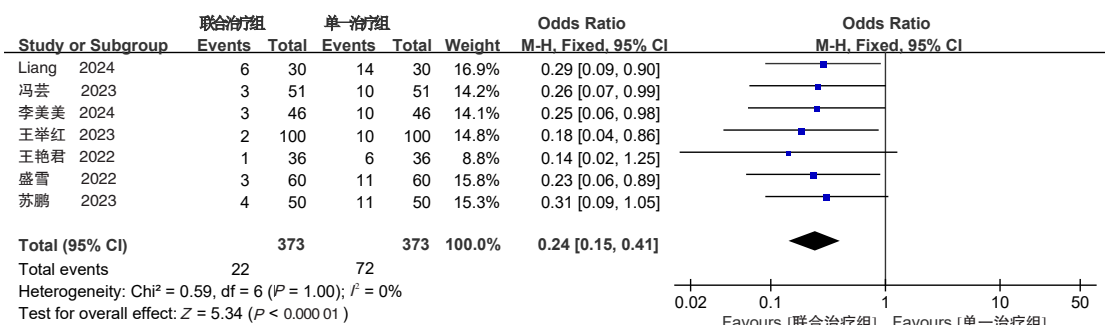


图8 联合治疗组与单一治疗组MACE比较的Meta分析

Figure 8. Meta-analysis of MACE in the combination therapy group compared to the monotherapy group

2.3.6 药品不良反应发生率

共纳入 4 项研究^[10, 13-14, 19]。各研究间无统计学异质性 (I²=45%, P=0.14)，采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示，与单一治疗组相比，联合治疗组在降低不良反应发生率方面，差异无统计学意义 [OR=0.66, 95%CI (0.31, 1.38)，P=0.27]。见图 9。

2.4 敏感性分析

对异质性较高且有统计学意义的结局指标进行敏感性分析。结局指标中先剔除两项^[12, 14]方法学质量较差的文献，两项文献在随机分配产生方法、分配方案隐藏、研究者与患者是否采用盲法、结局

测量者是否采用盲法四个方面均未提及，剩余文献采用逐一剔除文献方法进行敏感性分析。在逐一剔除了 LVEF、NT-proBNP 这两个结局指标的文献后，发现异质性变化不明显，表明 LVEF、NT-proBNP 指标的 Meta 分析结果稳定可靠。但对 6MWD 结局指标逐一剔除文献后，发现 6MWD 异质性来源于王艳君等^[15]的研究 [剔除前的异质性检验结果: I²=90%, P < 0.001, 剔除后: I²=49%, P=0.14]，但其合并效应量前后方向一致 [剔除前: MD=50.82, 95%CI (22.21, 79.43)，P < 0.001, 剔除后: MD=32.74, 95%CI (19.52, 45.96)，P < 0.001]，提示 6MWD 的 Meta 分析结果稳定。

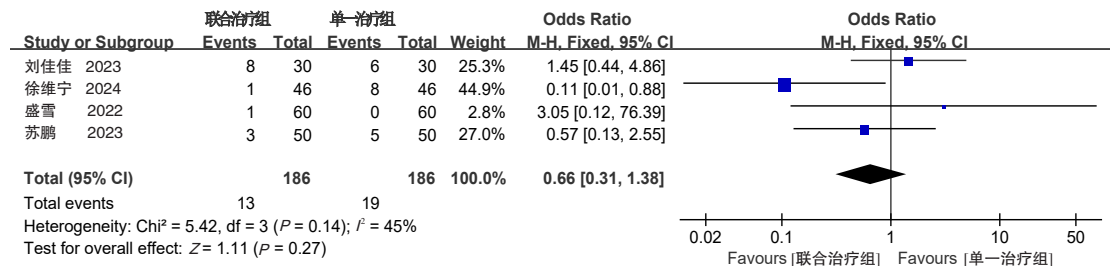


图9 联合治疗组与单一治疗组药品不良反应发生率比较的Meta分析

Figure 9. Meta-analysis of the incidence of adverse drug reactions in the combination therapy group compared with the monotherapy group

2.5 发表偏倚

10项研究^[9-12, 14-19]报道了LVEF, 故对LVEF这一结局指标绘制漏斗图, 提示散点存在一定分布均匀, 见图10。结合Begg检验($P=0.474 > 0.05$)、Egger检验($P=0.231 > 0.05$), 提示LVEF存在发表偏倚的可能性较小。

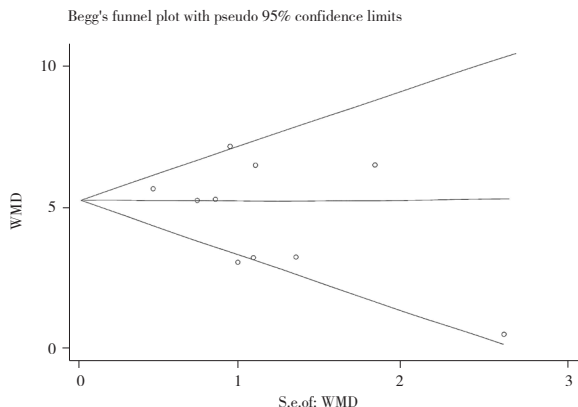


图10 LVEF漏斗图

Figure 10. LVEF funnel diagram

3 讨论

本研究纳入了11项研究, 涉及1060例急性心肌梗死后心力衰竭患者, Meta分析结果显示, 与单用沙库巴曲缬沙坦相比, 达格列净与沙库巴曲缬沙坦联合治疗心肌梗死后心力衰竭患者可显著提高临床有效率, 明显改善LVEF、6MWD, 并可降低NT-proBNP、MACE发生率, 两组药品不良反应发生率无差异性。

急性心肌梗死后心室收缩力下降, 导致神经激素通路过度激活, 最终导致心室重构是心力衰竭发生发展的重要机制^[20]。因此, 心肌梗死后控制心室不良重构是预防心力衰竭发生发展的重要措施。药物作用机制方面, 达格列净对心脏保护作用在于SGLT-2抑制剂使得近端肾小管负荷减

少、中枢交感神经过度活动减低、肾内肾素-血管紧张素轴改变、动脉僵硬降低, 从而导致水钠潴留减少、心脏前后负荷减轻等血流动力学改变^[21-23], 另外达格列净亦可通过保护肾功能及减轻体积超负荷降低心力衰竭的发生风险^[24]。沙库巴曲缬沙坦能同时调控利钠肽系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 对心血管起到双重保护作用^[25], 一方面通过沙库巴曲代谢产物LBQ657抑制脑啡肽酶对内源性利钠肽的降解, 另一方面通过缬沙坦阻断血管紧张素II 1型受体, 抑制血管紧张素和醛固酮的释放, 可使全身血管收缩、减少水钠潴留, 以及减慢左心室异常生长和重塑发挥抗心力衰竭的作用^[26]。临床研究方面, 一项关于糖尿病急性心肌梗死患者心力衰竭再住院风险的研究^[7]结果显示, 与未使用达格列净的患者相比, 达格列净使用者的心力衰竭再住院率显著降低, 多因素Cox分析显示, 达格列净是心肌梗死后心力衰竭再住院风险的独立保护因素。PIONEER-HF试验^[6]纳入急性心肌梗死后心力衰竭患者, 结果显示, 随访4周和8周时沙库巴曲缬沙坦组患者NT-proBNP较依那普利组下降幅度更明显, 且沙库巴曲缬沙坦组的心力衰竭相关不良事件数更少。以上从药物作用机制及临床研究方面阐明了达格列净与沙库巴曲缬沙坦联合用药治疗急性心肌梗死后心力衰竭可以进一步产生协同作用, 且不会增加药品不良反应发生率。

本Meta的局限性包括: ①纳入的研究地域局限, 影响结论的外推性; ②部分纳入研究的随机序列生成、分配隐藏和盲法不清楚, 可能存在选择、实施等偏倚; ③纳入的研究数量有限, 并包含小样本研究, 影响结果的检验效能; ④各研究在心肌梗死后给药时间、两种药物剂量的不同, 可能影响合并后结果的可靠性。未来的研究可针

对达格列净与沙库巴曲缬沙坦两者用药剂量配伍的不同以及联合用药对不同类型心肌梗死导致的心力衰竭效果是否一致等方面进一步探索。

综上所述, 现有证据表明, 在常规疗法无明显差异的情况下, 达格列净与沙库巴曲缬沙坦联合用药治疗急性心肌梗死后心力衰竭, 与单一运用沙库巴曲缬沙坦相比, 可进一步改善患者心功能, 降低 MACE 发生率, 且不会增加药品不良反应发生率。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 1 Chen Q, Su L, Liu C, et al. PRKAR1A and SDCBP serve as potential predictors of heart failure following acute myocardial infarction[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 878876. DOI: [10.3389/fimmu.2022.878876](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.878876).
- 2 Li J, Dharmarajan K, Bai X, et al. Thirty-day hospital readmission after acute myocardial infarction in China[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12(5): e005628. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005628](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005628).
- 3 Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10): 1074–1082. DOI: [10.1007/s00392-019-01440-y](https://doi.org/10.1007/s00392-019-01440-y).
- 4 Chan J, Siddiqui A. Pharmacological treatment of heart failure: recent advances[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2024, 20(2): 29–38. DOI: [10.2174/011573403X270178231228061314](https://doi.org/10.2174/011573403X270178231228061314).
- 5 McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993–1004. DOI: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077).
- 6 Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 539–548. DOI: [10.1056/NEJMoa1812851](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851).
- 7 Mao L, Cai D, Chi B, et al. Dapagliflozin reduces risk of heart failure rehospitalization in diabetic acute myocardial infarction patients: a propensity score-matched analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(7): 915–926. DOI: [10.1007/s00228-023-03495-3](https://doi.org/10.1007/s00228-023-03495-3).
- 8 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3): 183–185. [Zeng XT, Bao CP, Cao SY, et al. Meta-analysis series III: quality assessment tools for randomized controlled trials[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2012, 4(3): 183–185.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2012.03.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2012.03.003).
- 9 Liang Z, Yang Y, Wang F, et al. Assessing the early prognosis of heart failure after acute myocardial infarction using left ventricular pressure-strain loop: a prospective randomized controlled clinical study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2024, 14(2): 1957–1970. DOI: [10.21037/qims-23-1079](https://doi.org/10.21037/qims-23-1079).
- 10 苏鹏, 杨秀丽. 达格列净联合诺欣妥对非糖尿病急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后心力衰竭的疗效观察[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(8): 970–973. [Su P, Yang XL. Effect of dapagliflozin combined with entresto in the treatment of heart failure after emergency interventional therapy in non-diabetic acute myocardial infarction patients[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2023, 15(8): 970–973.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2023.08.17](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2023.08.17).
- 11 郑杰. 急性心肌梗死患者急诊介入治疗后达格列净联合诺欣妥对心力衰竭的影响[J]. *养生保健指南*, 2024, (3): 118–120. [Zheng J. Effect of dapagliflozin combined with entresto on heart failure after emergency intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. *Health Guide*, 2024, (3): 118–120.] https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_QKBJBD20242024032200008226.
- 12 冯芸, 郑杰廉. 达格列净联合诺欣妥对非糖尿病心梗后射血分数降低心力衰竭患者心功能及不良结局的影响[J]. *智慧健康*, 2023, 9(15): 125–128, 132. [Feng Y, Zheng JL. The effect of dapagliflozin combined with entresto on cardiac function and adverse outcomes in non-diabetic patients with reduced ejection fraction in heart failure after myocardial infarction[J]. *Smart Healthcare*, 2023, 9(15): 125–128, 132.] DOI: [10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.15.028](https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.15.028).
- 13 刘佳佳, 彭翔. 急性心肌梗死介入术后并发心力衰竭联合应用达格列净、诺欣妥治疗的效果分析[J]. *中国医学创新*, 2023, 20(19): 52–57. [Liu JJ, Peng X. Effect analysis of combined application of dapagliflozin and entresto in the treatment of acute myocardial infarction

- complicated with heart failure after interventional operation[J]. *Medical Innovation of China*, 2023, 20(19): 52–57.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4985.2023.19.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2023.19.012).
- 14 徐维宁. 达格列净配合诺欣妥在非糖尿病心肌梗后射血分数降低心衰中的应用及病人不良事件情况分析 [J/OL]. *中国科技期刊数据库医药*, 2024(2) [2024-02-01]. <https://www.cqvip.com/doc/journal/3338388574>.
- 15 王艳君. 达格列净联合诺欣妥对急性心肌梗死患者急诊介入治疗后心力衰竭的疗效及安全性观察 [J]. *临床研究*, 2022, 30(12): 92–96. [Wang YJ. Observation on the efficacy and safety of dapagliflozin combined with norepinephrine in patients with heart failure after emergency interventional treatment of acute myocardial infarction[J]. *Clinical Research*, 2022, 30(12): 92–96.] DOI: [10.12385/j.issn.2096-1278\(2022\)12-0092-05](https://doi.org/10.12385/j.issn.2096-1278(2022)12-0092-05).
- 16 王举红, 刘闵育. 达格列净结合诺欣妥对急性心肌梗死患者急诊介入治疗后心力衰竭的效果研究 [J]. *中文科技期刊数据库 (全文版) 医药卫生*, 2023, (5): 110–112. [Wang JH, Liu MY. Study on the effect of dapagliflozin combined with Entresto on heart failure after emergency intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. *Medicine and Health*, 2023, (5): 110–112.] <https://www.cqvip.com/doc/journal/2616874306>.
- 17 李美美, 林晖莉, 陈少鹏, 等. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗急性心肌梗死介入术后心力衰竭患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(7): 954–958. [Li MM, Lin HL, Cheng SP, et al. Clinical trial of dapagliflozin combination with sacubitril valsartan sodium in the treatment of patients with heart failure after acute myocardial infarction intervention[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2024, 40(7): 954–958.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.07.004](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.07.004).
- 18 刘红岗, 周大维. 达格列净联合诺欣妥对急性心肌梗死患者急诊介入治疗后心力衰竭的疗效观察 [J]. *贵州医药*, 2024, 48(2): 233–234. [Liu HG, Zhou DW. Efficacy of dapagliflozin combined with entresto in heart failure after emergency intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2024, 48(2): 233–234.] https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_guizhouyy202402023&dbid=WF_QK.
- 19 盛雪, 纪征, 王兆翔, 等. 达格列净联合诺欣妥对急性心肌梗死患者急诊介入治疗后心力衰竭的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(11): 1410–1414. [Sheng X, Ji Z, Wang ZX, et al. Effect of combination therapy with dapagliflozin and entresto on heart failure after emergency intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2022, 38(11): 1410–1414.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2022.11.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2022.11.020).
- 20 Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, et al. Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(10): 1505–1515. DOI: [10.1007/s11886-022-01766-6](https://doi.org/10.1007/s11886-022-01766-6).
- 21 Abdelhamid M, Kandil H, Hassanin M, et al. Egyptian expert opinion for the use of sodium–glucose cotransporter–2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(2): 800–811. DOI: [10.1002/ehf2.13811](https://doi.org/10.1002/ehf2.13811).
- 22 Blair HA. Dapagliflozin: a review in symptomatic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(6): 701–710. DOI: [10.1007/s40256-021-00503-8](https://doi.org/10.1007/s40256-021-00503-8).
- 23 Lamacchia O, Sorrentino MR. Diabetes mellitus, arterial stiffness and cardiovascular disease: clinical implications and the influence of SGLT2i[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(2): 233–240. DOI: [10.2174/1570161118666200317150359](https://doi.org/10.2174/1570161118666200317150359).
- 24 Sarafidis P, Papadopoulos CE, Kamperidis V, et al. Cardiovascular protection with sodium–glucose cotransporter–2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease: a milestone achieved[J]. *Hypertension*, 2021, 77(5): 1442–1455. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17005](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17005).
- 25 成绩, 胡豪畅, 林少沂, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病临床应用研究进展 [J]. *浙江医学*, 2022, 44(4): 441–446. [Cheng J, Hu HC, Lin SY, et al. Progress of research on the clinical application of sacubitril valsartan in the treatment of cardiovascular diseases[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2022, 44(4): 441–446.] DOI: [10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.4.2021-2570](https://doi.org/10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.4.2021-2570).
- 26 Fragin J, Stephens M. An update on heart failure: new definitions and treatment[J]. *Prim Care*, 2024, 51(1): 171–178. DOI: [10.1016/j.pop.2023.08.004](https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.08.004).

收稿日期: 2024年07月24日 修回日期: 2024年11月08日
本文编辑: 杨燕 周璐敏