

## 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性心肌梗死的疗效与安全性 Meta 分析

唐伟智<sup>1</sup>, 秦伟彬<sup>2\*</sup>, 杨斐斐<sup>1</sup>, 何贵新<sup>3\*</sup>

1. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530001

2. 广西中医药大学第一附属医院 心血管内科, 广西 南宁 530023

3. 广西国际壮医医院 心血管内科, 广西 南宁 530201

**摘要:** **目的** 评价急性心肌梗死 (AMI) 后早期 (住院期或出院后  $\leq 14$  d) 在沙库巴曲缬沙坦背景治疗基础上加用达格列净的疗效与安全性。**方法** 系统检索中外文数据库 [中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方、维普、SinoMed、Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science, 检索截止至 2025 年 11 月 1 日], 纳入随机对照试验 (RCT)。采用 RoB 2 评估偏倚; 按 1/3/6 个月预设时间分层; 连续结局采用均数差 (MD), 二分类结局采用相对危险比 (RR), 并报告 95% 置信区间 (95% CI)。据异质性选用随机或固定效应并评估发表偏倚。**结果** 纳入 20 项 RCT ( $n=1\ 856$ )。与仅用沙库巴曲缬沙坦相比, 加用达格列净显著改善心肌结构和功能, 具体为左心室射血分数上升 (MD 4.68, 95% CI 3.91–5.44), 左心室舒张末期容积、左心室舒张末期内径与左心室收缩末期内径下降 (分别为 MD = -3.80, 95% CI: -5.33 ~ -2.28; MD = -2.80, 95% CI: -4.35 ~ -1.24; MD = -3.95, 95% CI: -5.03 ~ -2.88), 6 min 步行距离增加 (6MWD, MD = 49.73, 95% CI: 30.87 ~ 68.59), N 端脑利钠肽前体 (NT-proBNP) 降低 (MD = -155.31, 95% CI: -202.90 ~ -107.72); 临床事件方面, 主要不良心血管事件 (RR = 0.30, 95% CI: 0.20 ~ 0.45) 与心力衰竭再住院 (RR = 0.42, 95% CI: 0.22 ~ 0.79) 风险降低。部分连续结局存在较高异质性, 但效应方向一致。主要安全性结局未观察到统计学显著增加; 糖尿病酮症酸中毒事件极少且总体中性。**结论** 在 AMI 后早期 ( $\leq 14$  d) 启动达格列净与沙库巴曲缬沙坦联合治疗, 可在随后的 1~6 个月随访期内显著改善心肌结构和功能, 并降低主要不良心血管事件和心力衰竭再住院风险, 安全性总体可接受; 仍需高质量、长随访 RCT 验证其对硬结局与远期重构的影响。

**关键词:** 达格列净; 沙库巴曲缬沙坦; 急性心肌梗死; 心室重构; 系统评价; Meta 分析

**中图分类号:** R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)04 - 1378 - 13

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.025

## Efficacy and safety of dapagliflozin combined with sacubitril/valsartan in treatment of acute myocardial infarction: A Meta-analysis

TANG Weizhi<sup>1</sup>, QIN Weibin<sup>2</sup>, YANG Feifei<sup>1</sup>, HE Guixin<sup>3</sup>

1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

3. Department of Cardiovascular Medicine, Guangxi International Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanning 530201, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of adding dapagliflozin to background sacubitril valsartan therapy in the early period after acute myocardial infarction (AMI)—defined as during hospitalization or  $\leq 14$  d after discharge. **Methods** We systematically searched Chinese and international databases [China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, VIP, SinoMed, Cochrane Library, PubMed, Embase, and Web of Science) through 1st Nov 2025 and included randomized controlled trials (RCT). Risk of bias was assessed with RoB 2. Predefined time strata were 1/3/6 months. Mean difference (MD) was used for continuous outcomes and risk ratio (RR) for dichotomous outcomes, each with 95% confidence intervals (CI). Random- or fixed-effects models were applied according to heterogeneity, and publication bias was assessed. **Results** Twenty RCTs ( $n = 1\ 856$ ) were included.

收稿日期: 2025-11-18

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目 (81960861); 广西重点研发计划 (2018AB58103); 广西研究生教育创新计划项目 (YCBXJ2025012)

作者简介: 唐伟智 (1993—), 博士研究生, 主要从事中西医结合心血管疾病防治研究。E-mail: 465406220@qq.com

\*通信作者: 秦伟彬, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事心血管疾病防治研究。E-mail: qinweibin0801@163.com

何贵新, 博士, 主任医师, 主要从事心血管疾病防治研究。E-mail: he\_guixin@outlook.com

Compared with sacubitril valsartan alone, add-on dapagliflozin significantly improved cardiac structure and function: left ventricular ejection fraction (LVEF) increased (MD 4.68, 95% CI 3.91 to 5.44); Left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) decreased (MD -3.80, 95% CI -5.33 to -2.28; MD -2.80, 95% CI -4.35 to -1.24; MD -3.95, 95% CI -5.03 to -2.88, respectively). Six-min walk distance (6MWD) increased (MD 49.73, 95% CI 30.87 to 68.59), and *N*-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) decreased (MD -155.31, 95% CI -202.90 to -107.72). For clinical events, risks of major adverse cardiovascular events (MACE) and heart-failure rehospitalization (HFH) were reduced (RR 0.30, 95% CI 0.20 to 0.45; RR 0.42, 95% CI 0.22 to 0.79). Some continuous outcomes showed substantial heterogeneity, though effect directions were consistent. No statistically significant increases were observed in key safety outcomes; Rare-event estimates were imprecise, and diabetic ketoacidosis events were very infrequent with an overall neutral signal. **Conclusion** In early post-AMI care ( $\leq 14$  d), adding dapagliflozin to sacubitril valsartan yields 1–6-months improvements in cardiac structure and function and reduces MACE and HFH, with an overall acceptable safety profile; High-quality, longer-term RCTs are warranted to confirm effects on hard endpoints and adverse remodeling.

**Key words:** dapagliflozin; sacubitril valsartan; acute myocardial infarction; ventricular remodeling; systematic review; Meta-analysis

急性心肌梗死 (AMI) 后, 人体的神经体液轴过度激活与心肌能量利用失衡可在短期内触发并维持不良室重构, 进一步关联心衰进展与再住院等不良预后<sup>[1]</sup>。即便及时再灌注, 仍有相当比例患者在术后中短期出现重构<sup>[2]</sup>。这使得在再灌注成功、病情相对稳定后的早期治疗窗口内优化循证药物, 以干预重构并改善临床结局, 成为临床与转化研究的重点<sup>[3]</sup>。临床指南与共识强调在住院期至出院早期尽快优化以血管紧张素系统抑制和利钠肽通路调节为核心的药物治疗, 以改善心室结构与功能并降低中近期不良事件<sup>[4-5]</sup>。

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 通过增强内源性利钠肽信号并抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS), 在减轻前后负荷、抗纤维化及抑制或逆转重构等方面发挥作用<sup>[6]</sup>。达格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 则兼具渗透性利尿与温和利尿、改善肾小球血流动力学与心肌能量代谢、减轻氧化应激与炎症等多通路效应<sup>[7]</sup>。二者具有合理的病理生理互补性, 叠加应用可能在负荷、神经体液、能量代谢、抗纤维化等多维环节形成协同, 从而有助于在 AMI 早期稳定左室几何结构与收缩功能<sup>[8]</sup>。然而, 单项研究在入组窗口、随访时点与结局设定方面存在差异, 尚缺乏以达格列净在沙库巴曲缬沙坦背景上的增量效应为核心问题、并进行系统量化的证据整合<sup>[9]</sup>。

既往毕龙飞等<sup>[10]</sup>对该联合疗法进行过 Meta 分析, 但其文献检索截至 2024 年中期, 纳入研究数量仅为 11 项, 且主要聚焦于确诊心衰患者, 证据覆盖面尚显不足。另外, 该研究在随访时间上主要以 3 个月为界, 对于治疗极早期即 1 个月内的疗效特征

尚待进一步明确。其安全性评价主要关注总不良反应率, 关于低血压、肾功能损伤等具体指标的安全性数据仍需进一步验证。鉴于此, 本研究开展系统评价与 Meta 分析, 综合中英文文献并按 1/3/6 个月分层, 量化心室结构与功能, 评估临床结局, 旨在为 AMI 出院早期的药物优化提供更具可解释性的证据依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

系统检索中文数据库 [中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)] 与英文数据库 (Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science), 检索时限自建库至 2025 年 11 月 1 日。本系统评价已在 PROSPERO 注册 (CRD420251232394)。采用主题词与自由词结合的策略, 英文检索词包含 “acute myocardial infarction” “AMI” “dapagliflozin” “SGLT2i” “sacubitril/valsartan” “ARNI” “LCZ696” 等; 中文检索词包括 “急性心肌梗死” “AMI” “达格列净” “沙库巴曲缬沙坦” “ARNI” “诺欣妥” 等。中文与英文均纳入。以 PubMed 为例的检索式如下:

●#1 "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]

●#2 (myocardial infarction OR acute myocardial infarction OR AMI OR ST-elevation myocardial infarction OR STEMI OR NSTEMI OR acute coronary syndrome)[Title/Abstract]

●#3 #1 OR #2

●#4 "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]

OR (dapagliflozin OR "SGLT2 inhibitor\*" OR SGLT2i)[Title/Abstract]

●#5 "sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination"[Supplementary Concept] OR (Sacubitril/valsartan OR LCZ696 OR ARNI OR "angiotensin receptor neprilysin inhibitor\*" OR Entresto)[Title/Abstract]

### 1.2 纳入与排除标准

本研究遵循 PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) 原则制定纳入标准: 1) 研究类型: 仅纳入随机对照试验 (RCT); 2) 研究对象: 确诊为 AMI 的患者, 且药物干预启动时间处于住院期间或出院后 14 d 内, 年龄与性别不限; (3) 干预与对照: 2 组患者均接受指南推荐的标准背景治疗 (如抗血小板、他汀类药物等) 及沙库巴曲缬沙坦, 试验组在此基础上加用达格列净, 对照组则给予安慰剂或空白对照; (4) 结局指标: (1) 主要结局指标: 左心室射血分数 (LVEF)。(2) 次要结局指标: ①临床预后指标: 主要不良心血管事件 (MACE)、心力衰竭再住院 (HFH); ②心室重构指标: 左室舒张末期容积 (LVEDV)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD); ③心功能及生化指标: 6 min 步行距离 (6MWD)、N 端脑利钠肽前体 (NT-proBNP); ④安全性指标: 低血压、低血糖、肾功能损伤、血管性水肿、泌尿系感染及糖尿病酮症酸中毒; (5) 排除标准: 重复发表、数据不全或无法获取全文的文献。

### 1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者独立完成题录、摘要、全文三级筛选, 分歧由第三者裁决。以 PRISMA 流程图呈现筛选过程。数据提取采用预设表格: 研究基本信息、入组窗口、结局与随访时点、样本量、均值±标准差或事件数等。

### 1.4 偏倚风险评估

RCT 采用 Cochrane RoB 2 工具, 从随机化过程、偏离预期干预、结局数据缺失、结局测量及选择性报告 5 个域对偏倚风险进行评估。评估由 2 名研究者独立完成并交叉校对。

### 1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 进行统计分析。连续结局用均数差 (MD); 当不同量纲或换算后仍不可比时用标准化均数差 (SMD); 二分类结局采用相对危险比

(RR)。双零事件研究不纳入合并, 仅作描述。所有效应量均给出 95% 置信区间 (CI)。运用  $\chi^2$  检验 (Chi-square) 评估研究间异质性, 并以  $I^2$  衡量其程度。若各研究间异质性较小 ( $P \geq 0.10$ ,  $I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型; 若存在显著异质性, 首先分析异质性来源, 若异质性无法完全消除但仍适合合并, 则采用随机效应模型。按照治疗与随访时间分为 3 个亚组: 1 个月、3 个月、6 个月; 如果一个亚组包含 < 2 个研究, 则不进行合并, 并对单个研究进行描述, 并报告效应量与 95% CI。采用逐一剔除法评估单个研究对合并效应量的影响。若剔除某项研究后异质性显著降低或效应量方向改变, 则认为结果不稳定。若某结局纳入研究  $\geq 10$  项, 绘制漏斗图评估发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选的流程与结果

系统检索 CNKI (22 篇)、万方 (33 篇)、维普 (20 篇)、SinoMed (23 篇)、PubMed (27 篇)、Embase (145 篇)、SCI/Web of Science (8 篇) 与 Cochrane Library (14 篇), 共获得相关文献 292 篇。将全部记录导入 EndNote 21 进行去重, 由 2 名研究者独立核对后剩余 199 篇进入初筛。依据题名与摘要判读, 40 篇进入全文评估。根据预先设定的纳入与排除标准, 此次研究最终纳入 20 篇文献。文献筛选流程见 PRISMA 2020 流程图 (图 1)。

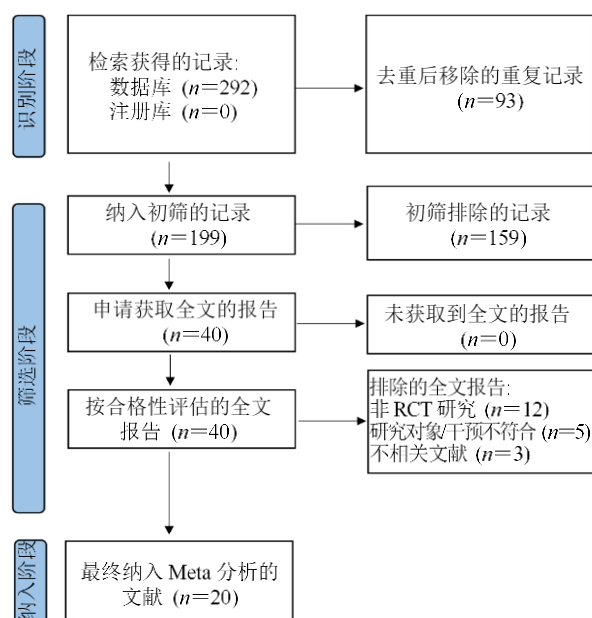


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flowchart of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征

纳入 20 项 RCT<sup>[11-30]</sup>, 涵盖 1 856 例患者, 其中试验组 926 例, 对照组 930 例。人群以 AMI 住院期或出院后早期 (≤14 d) 启动治疗, 两组

均接受沙库巴曲/缬沙坦及其他标准治疗; 试验组在此基础上加用达格列净, 对照组未加用达格列净。各研究的样本量、年龄、性别与干预细节见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 presents basic characteristics of the studies included in research.

文献	组别	n/例	性别/例 (男/女)	平均年龄/岁	干预细节	治疗时 长/月	结果指标	
							安全性结局	疗效结局
Zheng 2024 <sup>[11]</sup>	试验 对照	30 30	18/12 16/14	63.00±12.20 64.00±12.40	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	6	—	①②④⑤ ⑥⑦⑧
冯芸, 2023 <sup>[12]</sup>	试验 对照	51 51	— —	66.42±10.80 66.13±11.00	达格列净 10mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	6	—	①②⑤⑥ ⑧
郑杰, 2024 <sup>[13]</sup>	试验 对照	36 36	20/16 19/17	62.42±4.31 62.35±4.28	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	3	abcdef	①②④⑥
杨磊, 2024 <sup>[14]</sup>	试验 对照	50* 50**	31/19 29/21	64.36±10.15 66.24±7.74	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50 mg, 每日 2 次	6	—	①②⑤
徐维宁, 2024 <sup>[15]</sup>	试验 对照	46 46	27/19 26/20	66.71±3.19 67.12±3.27	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50 mg, 每日 2 次	6	ac	①②⑤⑥
吴志福, 2024 <sup>[16]</sup>	试验 对照	53 54	40/13 38/16	64.13±8.62 64.95±8.14	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	3	ace	①②③④ ⑤⑥⑦⑧
王艳君, 2022 <sup>[17]</sup>	试验 对照	36 36	25/11 20/16	63.28±6.50 63.15±6.74	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	3	abce	①②④⑤ ⑥⑦
王帅, 2025 <sup>[18]</sup>	试验 对照	35 35	20/15 21/14	68.41±2.21 68.25±2.18	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	6	abc	①⑥
王培濯, 2025 <sup>[19]</sup>	试验 对照	60 60	43/17 46/14	64.86±11.72 65.24±12.59	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 100 mg, 每日 2 次	6	abef	①②④⑤ ⑥⑦
田丰, 2025 <sup>[20]</sup>	试验 对照	45 45	26/19 27/18	61.07±3.54 60.92±3.62	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	3	—	①②③④ ⑦
孙可可, 2025 <sup>[21]</sup>	试验 对照	40 40	22/18 21/19	59.38±4.37 59.21±4.34	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 100 mg, 每日 2 次	3	ab	①②④⑥
苏鹏, 2023 <sup>[22]</sup>	试验 对照	50 50	38/12 43/7	58.90±9.39 58.22±8.10	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 25~200 mg, 每日 2 次	3	acde	①②④⑤ ⑥⑦⑧
盛雪, 2022 <sup>[23]</sup>	试验 对照	60 60	47/13 45/15	64.59±9.10 62.78±6.53	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	6	abcdef	①②③④ ⑤⑥⑦
吕国令, 2024 <sup>[24]</sup>	试验 对照	45 48	31/14 31/14	67.11±5.35 68.23±7.42	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	1	—	①②④⑥ ⑦
王举红, 2023 <sup>[25]</sup>	试验 对照	100 100	51/49 54/46	61.08±1.72 61.56±1.44	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	3	—	①②④⑦
刘佳佳, 2023 <sup>[26]</sup>	试验 对照	30 30	19/11 18/12	61.80±12.30 61.20±11.60	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	3	abd	②④
刘红岗, 2024 <sup>[27]</sup>	试验 对照	45 45	26/19 24/21	63.67±2.62 63.54±6.05	达格列净 5~10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	1	—	①②⑥
李美美, 2024 <sup>[28]</sup>	试验 对照	49# 49#	27/19 32/14	63.24±8.37 61.37±7.25	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	6	ace	①②③⑤ ⑥⑦⑧
胡进, 2024 <sup>[29]</sup>	试验 对照	35 35	25/10 26/9	61.72±3.41 60.96±4.21	达格列净 5 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50 mg, 每日 2 次	1	ad	①②③④ ⑤⑥⑧
蔡安, 2024 <sup>[30]</sup>	试验 对照	30 30	18/12 17/13	57.53±4.27 58.37±4.08	达格列净 10 mg, 每日 1 次 沙库巴曲缬沙坦 50~200 mg, 每日 2 次	1	a	①②④⑥

\*脱落 5 例; \*\*脱落 4 例; #脱落 3 例; a-低血压; b-低血糖; c-肾功能损伤; d-血管性水肿; e-泌尿系感染; f-酮症酸中毒; ①-LVEF; ②-LVEDD; ③-LVEDV; ④-LVESD; ⑤-6MWD; ⑥-NT-proBNP; ⑦-MACE; ⑧-HFH。

\*five dropouts; \*\*four dropouts; #three dropouts; a-hypotension; b-hypoglycemia; c-renal impairment; d-angioedema; e-urinary tract infection; f-ketoacidosis; ①-LVEF; ②-LVEDD; ③-LVEDV; ④-LVESD; ⑤-6MWD; ⑥-NT-proBNP; ⑦-MACE; ⑧-HFH。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险结果

采用 RoB 2 工具对纳入 RCT 进行偏倚风险评估, 综合偏倚风险评估结果见图 2。总体来看, 所有研究的总体判定均为“低风险”或“有疑虑”, 未见“高风险”。薄弱环节主要集中在随机化过程域: 多数文献虽提及“随机”, 但未充分阐明随机序列生成与分配隐藏的具体做法, 因而多被判为“有疑虑”; 个别研究随机流程的描述相对简略, 但未达到“高风险”的程度。相较之下, 偏离预期干预域风险较低: 两组背景治疗基本一致, 唯一区别在于是否加用达格列净, 依从性与共同干预控制总体可接受, 仅少数因未实施盲法或依从性处理交代不足而呈“有疑虑”。缺失结局数据域整体良好, 失访率较低且组间平衡, 多为“低风险”; 结局测量域因主要结局以客观指标(如 LVEF、NT-proBNP、MACE 等)

为主, 测量者偏倚总体较低, 偶有因测量流程描述不充分或功能性指标易受测量者影响而出现“有疑虑”。在选择性报告域, 大多数研究按预设结局完整报告, 但预注册、研究方案公开不足较常见, 故部分研究被评为“有疑虑”。各域的百分比分布与逐研究“交通灯”呈一致模式, 提示纳入证据的内部有效性总体可接受, 为后续合并效应的解释提供了方法学支撑。

### 2.4 Meta 分析结果

**2.4.1 LVEF** LVEF 结局共纳入 19 项研究<sup>[11-25,27-30]</sup>(见表 2, 图 3)。总体随机效应合并显示, 加用达格列净可提高 LVEF (MD=4.68, 95% CI: 3.91~5.44)。按治疗时长分层(1、3、6 个月)后, LVEF 的改善幅度均保持一致(亚组间差异  $P=0.76$ ), 提示不同治疗时长下药物的疗效效应量保持稳定, 短中期均可能获益。

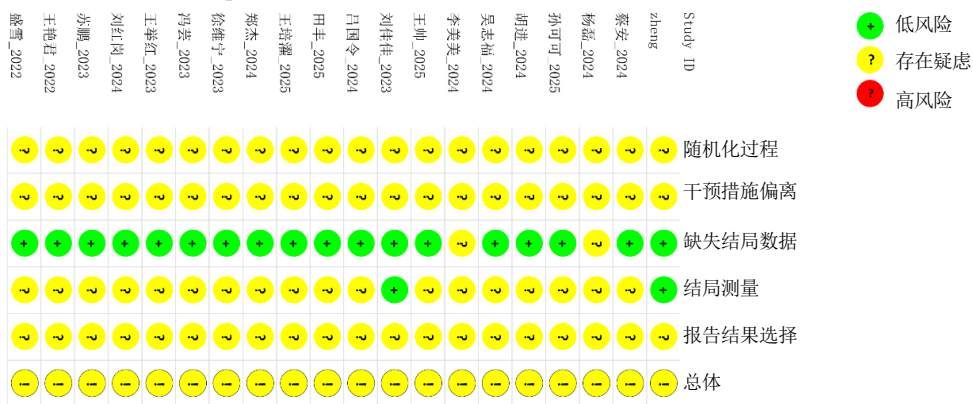


图 2 偏倚风险评价

Fig. 2 Risk assessment of bias

表 2 各结局指标异质性检验和 Meta 分析结果

Table 2 Results of heterogeneity test and Meta-analysis for each outcome indicator

结局指标	纳入文献数/篇	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果		
		P 值	I <sup>2</sup> /%		效应量	95% CI	P 值
LVEF	19	<0.000 01	67	随机	4.68	3.91~5.44	<0.000 01
MACE	10	0.98	0	固定	0.30	0.20~0.45	<0.000 01
HFH	6	0.79	0	固定	0.42	0.22~0.79	0.007
LVEDD	19	<0.000 01	92	随机	-2.80	-4.35~-1.24	0.000 4
LVEDV	5	0.71	0	固定	-3.80	-5.33~-2.28	<0.000 01
LVESD	13	<0.000 01	87	随机	-3.95	-5.03~-2.88	<0.000 01
6MWD	11	<0.000 01	95	随机	49.73	30.87~68.59	<0.000 01
NT-proBNP	16	<0.000 01	99	随机	-155.31	-202.90~-107.72	<0.000 01
低血压	13	1	0	固定	1.19	0.62~2.28	0.60
低血糖	7	0.91	0	固定	1.91	0.69~5.30	0.21
肾功能损伤	8	0.87	0	固定	0.19	0.01~4.08	0.66
血管性水肿	5	0.82	0	固定	0.25	0.03~2.18	0.21
泌尿感染	8	0.80	0	固定	1.43	0.63~3.22	0.39
酮症酸中毒	3	0.38	0	固定	1.00	0.18~5.68	1.00

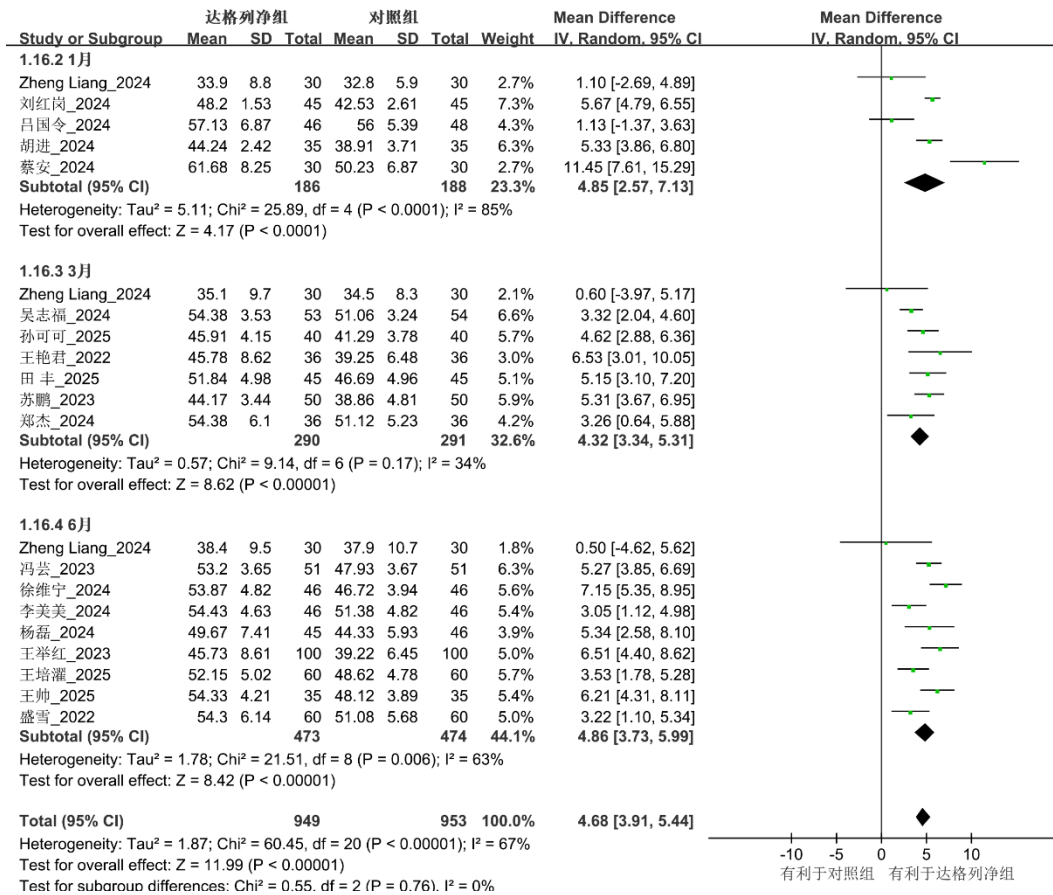


图 3 LVEF 森林图

Fig. 3 Forest plot of LVEF

**2.4.2 MACE** 共 10 项研究报告 MACE<sup>[11,16-17,19-20,22-25,28]</sup>, 其中 9 项<sup>[11, 16-17, 19-20, 22-23, 25, 28]</sup> (3 个月和 6 个月亚组) 纳入 Meta 分析合并计算, 加用达格列净可降低 MACE 风险 (RR=0.30, 95% CI: 0.20~0.45; 图 4、表 2)。另 1 项<sup>[24]</sup> (1 个月亚组) 因缺乏同期对照研究未纳入合并。该研究 (吕国令等<sup>[24]</sup>) 达格列净组 MACE 风险较对照组有下降趋势 (RR=0.47, 95% CI: 0.16~1.43), 效应方向与总体合并结果保持一致。

**2.4.3 HFH** 共 6 项研究报告了 HFH<sup>[11-12, 16, 22, 28-29]</sup>, 其中 5 项<sup>[11-12, 16, 22, 28]</sup> (3 个月和 6 个月亚组) 纳入 Meta 分析合并计算, 加用达格列净可降低心力衰竭再住院风险 (RR=0.42, 95% CI: 0.22~0.79; 图 5、表 2)。另 1 项<sup>[29]</sup> (1 个月亚组) 因缺乏同期对照研究未纳入合并。该研究 (胡进等<sup>[29]</sup>) 达格列净组 HFH 风险较对照组有下降趋势 (RR=0.50, 95% CI: 0.10~2.56), 效应方向与总体合并结果保持一致。

**2.4.4 心室重构指标** 在心脏结构重构方面 (图

6~8、表 2), 与单用沙库巴曲缬沙坦相比, 加用达格列净显著降低了左室舒张末期及收缩末期内径 (LVEDD: MD=-2.80; LVESD: MD=-3.95), 同时 LVEDV 也相应缩小 (MD=-3.80)。其中, LVEDV 的 1 个月亚组因仅含单项研究未纳入合并, 该研究 (胡进等) 单独显示加用达格列净治疗显著降低了 LVEDV (MD=-5.40, 95% CI: -8.26~-2.54)。亚组分析显示, 不同治疗时长 (1~6 个月) 下的效应方向均一致指向达格列净组更有利于抑制心室扩张。

**2.4.5 6MWD 和 NT-proBNP** 在整体心肺储备与心脏应力状态方面, Meta 分析显示, 联合治疗显著增加了患者的运动耐量 (6MWD: MD=49.73), 心肌应力标志物 NT-proBNP 大幅下降 (MD=-155.31) (图 9~10)。亚组分析提示, 随着治疗时长延长, 各指标均呈现出有利于达格列净组的趋势。

**2.4.6 安全性** 低血压、低血糖、肾功能不全、血管性水肿与泌尿系感染等结局的合并 RR 均未达统计学显著增加 (见表 2)。糖尿病酮症酸中毒事件极

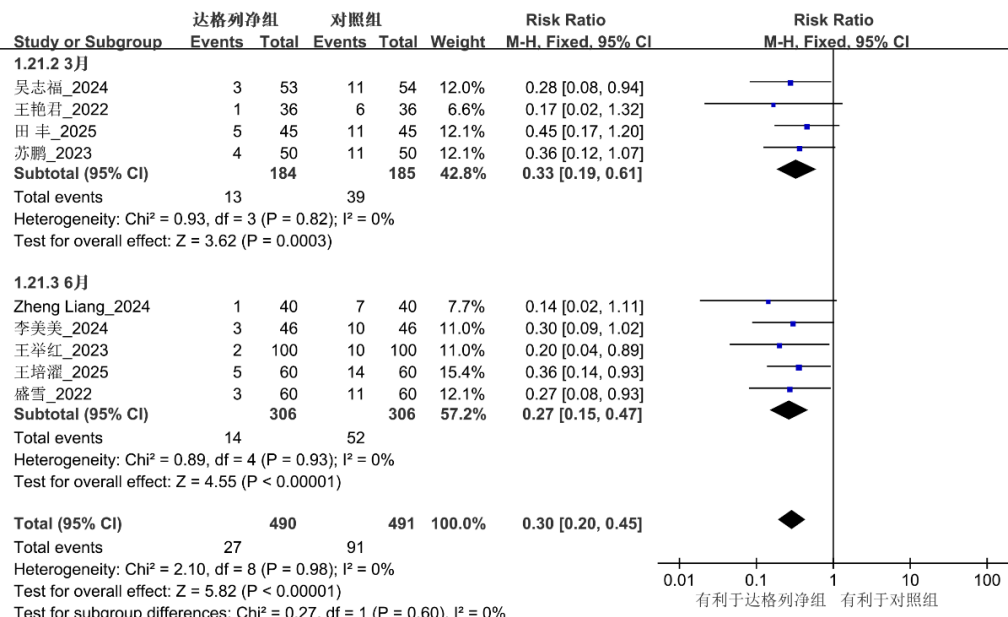


图 4 MACE 森林图

Fig. 4 MACE forest plot

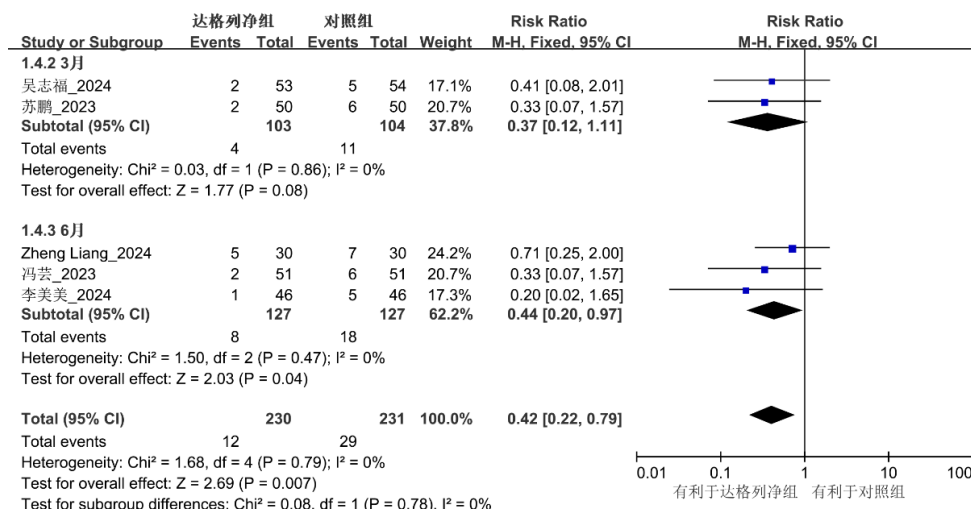


图 5 HFH 森林图

Fig. 5 HFH forest plot

少，部分研究出现双零事件或仅单研究报告，证据不确定性较大，仍需更大样本研究进一步评估。

### 2.5 敏感性分析

采用逐一剔除法对高异质性结局进行敏感性分析。结果显示：(1) LVEF 与 LVEDD: 剔除部分小样本或结果偏离较大的研究后，异质性有所降低，但总体合并效应值的方向与显著性未发生改变。(2) 6MWD: 在剔除个别离群研究后，1 个月与 6 个月亚组的异质性显著下降 (I<sup>2</sup> 降至 0%)，提示异质性可能源于个别研究的测量变异，但总体获

益结论稳定。(3) NT-proBNP: 逐一剔除后异质性无明显变化，可能与各研究间检测试剂、测量时机等临床异质性相关，但合并结果始终显示达格列净组显著降低 NT-proBNP 水平。

### 2.6 发表偏倚检验

对纳入文献超过 10 篇的结局指标进行发表偏倚的风险评估。以效应量 (MD 或 RR) 为横轴、其标准误差为纵轴，分别绘制 LVEDD、LVESD、LVEF、6MWD、NT-proBNP 与低血压结局的漏斗图 (见图 11)。总体对称性一般: 6MWD 与 NT-proBNP

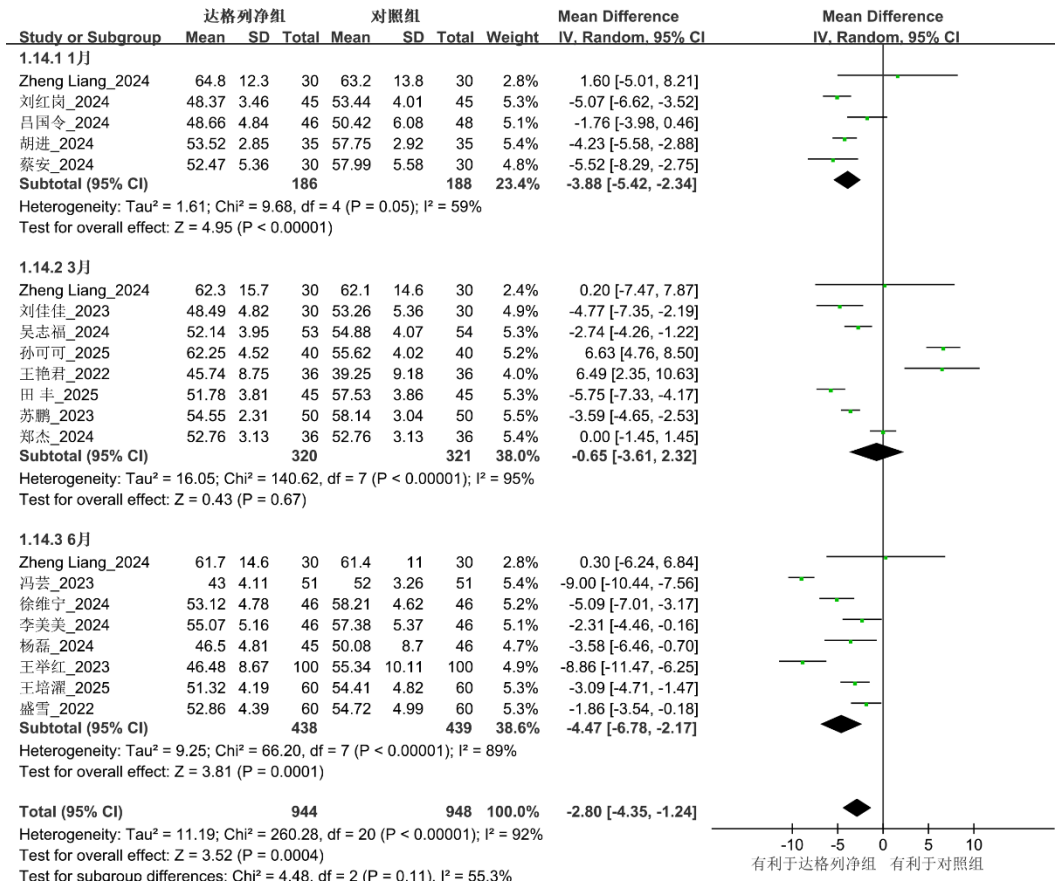


图 6 LVEDD 森林图

Fig. 6 LVEDD forest plot

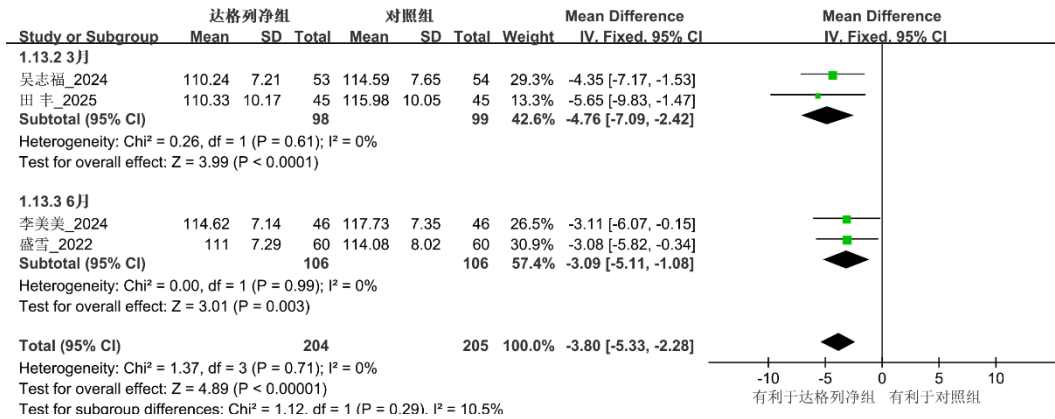


图 7 LVEDV 森林图

Fig. 7 LVEDV forest plot

分布大体对称, 未见明显“缺角”, 提示未发现显著的小样本效应、发表偏倚信号; LVEDD 与 LVEDS 在左侧点位更为密集、右下侧略呈缺口, LVEF 在右侧更为集中、左下侧相对稀疏, 均提示轻度向获益方向偏移的小样本效应、发表偏倚的可能; 低血压因事件稀少且部分研究出现零事件, 底部点位稀

疏、对称性难以判断。

### 3 讨论

AMI 后的早期阶段, 神经体液轴激活与心肌能量失衡共同驱动不良重构, 重构受机械负荷、神经体液与代谢等多因素调控, 并可自急性期延续至慢性期<sup>[1]</sup>。沙库巴曲缬沙坦通过增强内源性利钠肽信

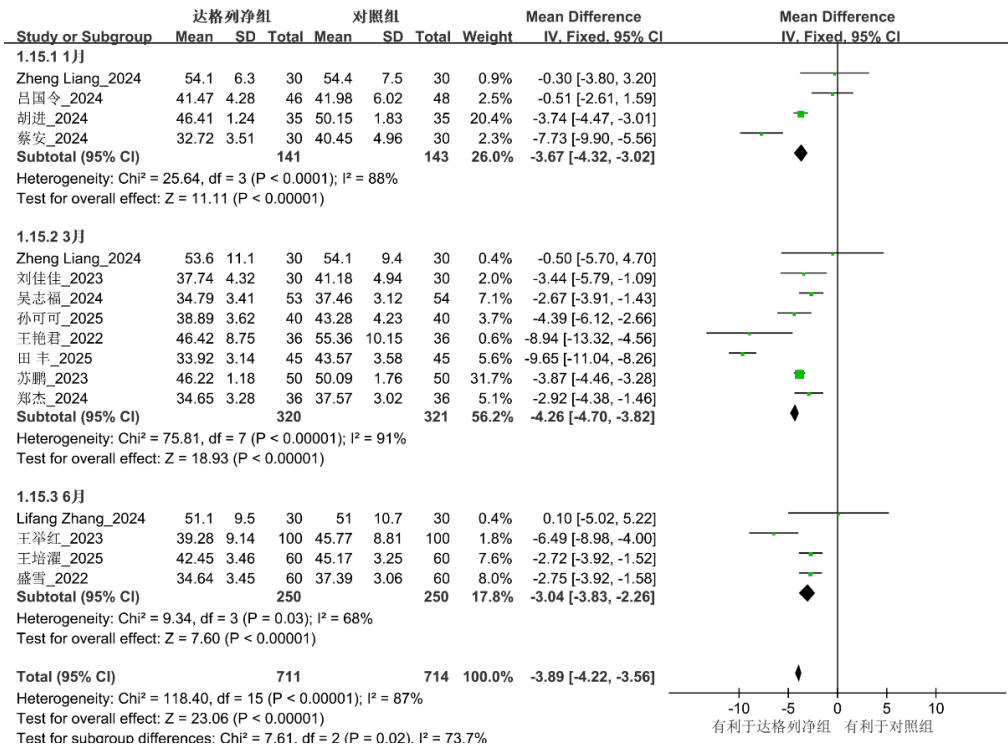


图 8 LVESD 森林图

Fig. 8 LVESD forest plot

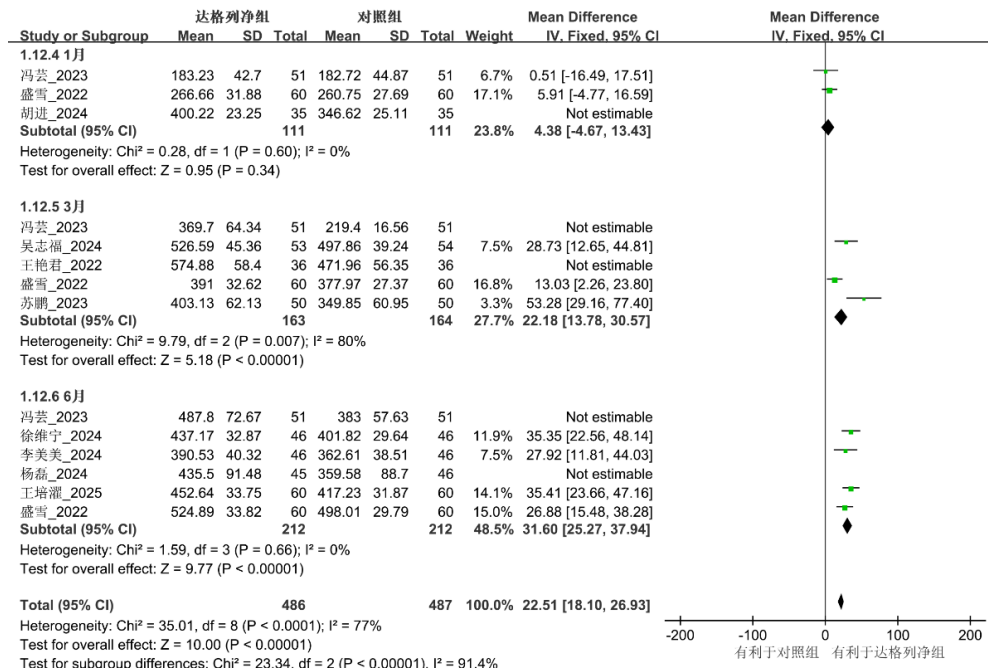


图 9 6MWD 森林图

Fig. 9 6MWD forest plot

号并抑制 RAAS, 在减轻前后负荷、抗纤维化及抑制重构等环节发挥作用, 其有利于重构改善<sup>[4]</sup>。SGLT2i 中的达格列净则以“心肾-代谢”一体化效应著称, 其渗透性利尿与温和利尿可降低充血与壁

应力, 且通过增加远曲小管 NaCl 到达、重启肾小球管球反馈来下降肾小球内压、纠正高滤过, 维持肾心轴稳态, 还在心肌层面可能通过抑制心肌 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换体、优化线粒体能量底物与氧化应激、

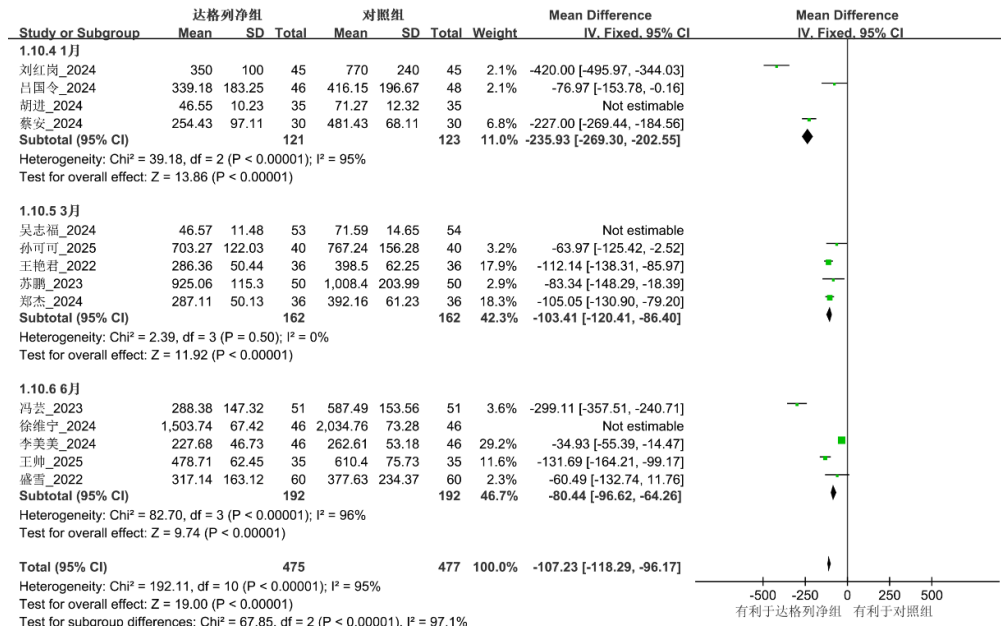


图 10 NT-proBNP 森林图  
Fig. 10 NT-proBNP forest plot

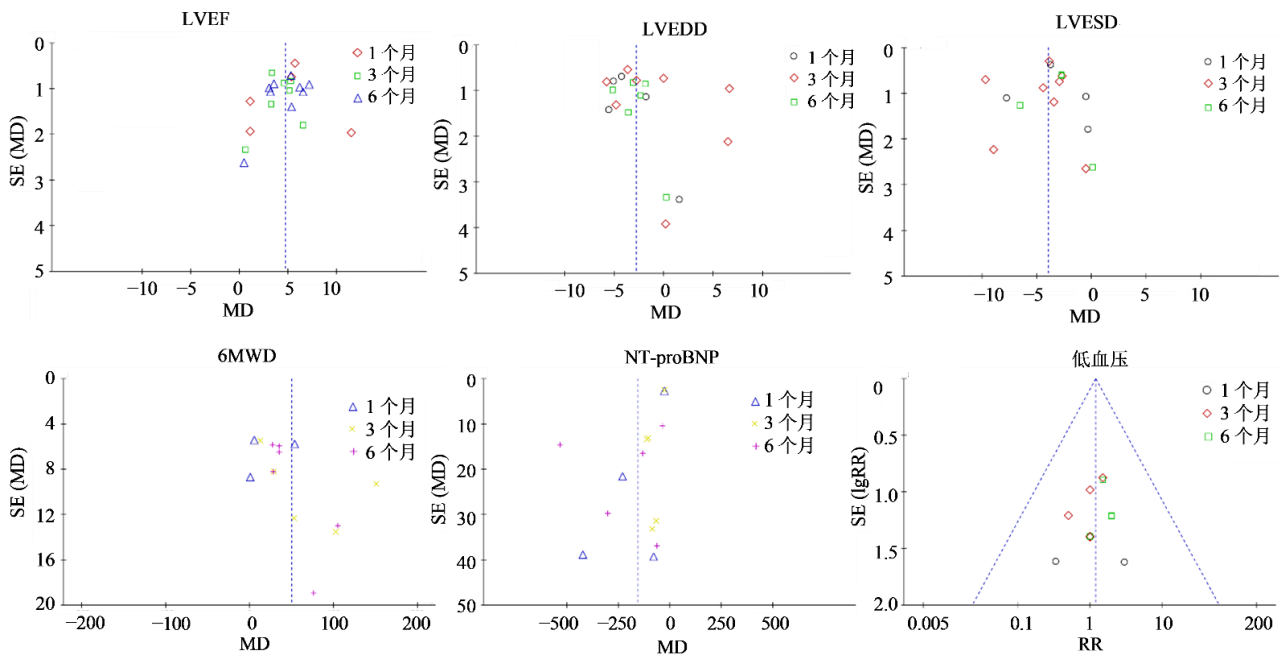


图 11 LVEF、LVEDD、LVESD、6MWD、NT-proBNP、低血压漏斗图  
Fig. 11 LVEF, LVEDD, LVESD, 6MWD, NT-proBNP, and low blood pressure funnel chart

减轻炎症反应与间质纤维化，提升心肌收缩效率<sup>[31-32]</sup>。将达格列净叠加于沙库巴曲缬沙坦背景，理论上可实现“前后负荷-神经体液-能量代谢-抗纤维化”的多通路协同，从而更早、更稳地阻断不良重构链条，并为远期事件获益奠定基础。相关综述与合并治疗研究亦支持这种生理学互补逻辑<sup>[33]</sup>。

本研究基于 20 项 RCT、共 1 856 例 AMI 患者的汇总证据显示，与仅沙库巴曲缬沙坦相比，在沙库巴曲缬沙坦背景上加用达格列净可在随访 1~6 个月内带来有利的心室重构与功能学改善，结构与功能指标一致指向“抑制不良重构、提升泵血能力”的方向。这一点在不同随访时点上保持一致，增强

了结论的稳健性与生物学可信度,提示达格列净在“早期介入、维持随访”框架下对逆转或减缓左室重构具有跨时点的稳定效应。HFH 总体呈下降,分层结果显示随访时间并未实质改变结论,早期未达显著更可能由样本量与检验力限制所致;同时,综合事件 MACE 亦呈下降并与反向重构方向一致,提示“早期即加用”的策略有望转化为患者可感知的临床获益。研究中未观察到低血压、低血糖、肾损伤、泌尿系感染等不良结局的统计学增加。酮症酸中毒事件极少且总体中性,整体耐受性良好,但受样本量和事件数限制,不能排除某些罕见不良事件的真实风险。故达格列净在沙库巴曲缬沙坦背景上的增量效应具有良好可实施性。敏感性分析提示,在剔除个别影响研究后,结局方向与显著性基本稳定,部分异质性可被解释。漏斗图未见强烈的单侧“缺角”信号,个别指标出现的轻度非对称可能源于方法学与人群差异而非单纯发表偏倚,整体不动摇主要结论。此外,本研究纳入的 RCT 在药物剂量上存在一定差异,这可能引入一定的临床异质性。鉴于 ARNI 与 SGLT2i 在临床应用中均需遵循小剂量起始、逐渐滴定至最大耐受剂量的原则以维持血流动力学稳定,这种剂量范围的波动符合真实世界临床实践。且各研究结果的方向高度一致,敏感性分析亦证实了合并结果的稳健性,提示剂量差异并未对总体疗效方向产生颠覆性影响。

本研究观察到的 LVEF 改善及 MACE 风险降低结果与毕龙飞等<sup>[10]</sup>的报道基本相符,再次验证了该治疗策略的临床有效性。相较于既往研究,本研究将证据量扩充至 20 项 RCT,并针对 1、3、6 个月等关键时间节点进行了分层,数据进一步证实联合治疗的抗重构获益在启动后 1 个月即已显现,有效补充了该方案早期起效的循证依据。而在安全性方面,本研究对低血压、肾功能不全及酮症酸中毒等具体终点进行了独立评估,结果未见特定不良事件风险增加,为 AMI 急性期应用该方案提供了更充分的安全性支持。

本研究亦存在局限:①纳入 RCT 多为单中心、小样本研究,部分研究随机方法与分配隐藏、盲法实施报告欠完整,可能引入选择、测量偏倚与不确定性;②随访时间以 1~6 个月为主,难以充分反映远期心衰再住院、全因/心血管死亡等终点;③部分安全性结局事件极少或出现零事件研究,效应量估计不精确。此外,影像学测量方法与康复、合并用

药管理细节在不同研究间可能存在差异,均可能带来不可解释的异质性。

综上,基于当前证据,AMI 后早期在沙库巴曲缬沙坦等标准治疗基础上加用达格列净,可在 1~6 个月内带来稳定的一致性结构和功能获益且总体安全性可接受,并可能转化为综合临床结局的改善。结合其作用机制与床旁可及性,该策略具备良好的临床可实施性,但仍需高质量、长随访的试验进一步验证并量化其对硬结局与远期重构的影响强度与持续性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Frantz S, Hundertmark M J, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodeling post-myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(27): 2549-2561.
- [2] 周庆, 苏利芳, 刘畅畅, 等. 沙库巴曲缬沙坦在急性心肌梗死后心力衰竭治疗中的机制和应用进展 [J]. *临床医学研究与实践*, 2025, 10(29): 191-194.  
Zhou Q, Su L F, Liu C C, et al. Mechanism and application progress of sacubitril valsartan in the treatment of heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Clin Res Pract*, 2025, 10(29): 191-194.
- [3] Udell J A, Bahit M C, Campbell P, et al. Prevention of heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 2025, 406(10508): 1154-1170.
- [4] Mustafa N H, Jalil J, Zainalabidin S, et al. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 892460.
- [5] Pfeffer M A, Claggett B, Lewis E F, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1845-1855.
- [6] Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: A systems biology approach [J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2017, 3: 12.
- [7] Packer M, Wilcox C S, Testani J M. Critical analysis of the effects of SGLT2 inhibitors on renal tubular sodium, water and chloride homeostasis and their role in influencing heart failure outcomes [J]. *Circulation*, 2023, 148(4): 354-372.
- [8] Correale M, D'Alessandro D, Tricarico L, et al. Left ventricular reverse remodeling after combined ARNI and SGLT2 therapy in heart failure patients with reduced or mildly reduced ejection fraction [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2024, 54: 101492.

- [9] James S, Erlinge D, Storey R F, et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure [J]. NEJM Evid, 2024, 3(2): EVIDoA2300286.
- [10] 毕龙飞, 刘瑶, 刘冰霞, 等. 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 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(11): 1254-1264.
- Bi L F, Liu Y, Liu B X, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan in the treatment of heart failure after acute myocardial infarction: A Meta-analysis [J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2024, 33(11): 1254-1264.
- [11] 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.
- [12] 冯芸, 郑杰廉. 达格列净联合诺欣妥对非糖尿病心肌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 J L. 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 Healthc, 2023, 9(15): 125-128, 132.
- [13] 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 in patients with acute myocardial infarction after emergency interventional therapy [J]. Health Guide, 2024(3): 118-120.
- [14] 杨磊, 刘紫东. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭的疗效分析 [J]. 锦州医科大学学报, 2024, 45(4): 55-59.
- Yang L, Liu Z D. Analysis of curative effect of dapagliflozin combined with sacubitril/valsartan on cardiac function in patients with heart failure [J]. J Jinzhou Med Univ, 2024, 45(4): 55-59.
- [15] 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]. 中国科技期刊数据库 医药, 2024(2): 29-32.
- Xu W N. Analysis of the application of dapagliflozin in combination with Entresto in post-myocardial infarction heart failure with reduced ejection fraction and the analysis of patient adverse events [J]. Chin Sci J Database Med, 2024, (2): 29-32.
- [16] 吴志福, 秦忠, 刘文杰. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术后心力衰竭的临床疗效 [J]. 中国药物经济学, 2024, 19(5): 56-59, 65.
- Wu Z F, Qin Z, Liu W J. Clinical efficacy of daglipzin combined with sacubactril valsartan sodium in the treatment of heart failure after emergency percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. China J Pharm Econ, 2024, 19(5): 56-59, 65.
- [17] 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 Y J. 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]. Clin Res, 2022, 30(12): 92-96.
- [18] 王帅, 马艳. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗老年急性心肌梗死患者介入治疗后并发心力衰竭的临床效果 [J]. 医药前沿, 2025, 15(7): 69-72.
- Wang S, Ma Y. Clinical effect of Dapagliflozin combined with Sacubitril Valsartan in the treatment of heart failure after interventional therapy in elderly patients with acute myocardial infarction [J]. J Front Med, 2025, 15(7): 69-72.
- [19] 王培濯, 蔡腾飞, 田俊, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗急性心肌梗死伴 2 型糖尿病患者对心功能及左心室重构的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2025, 22(1): 21-25.
- Wang P Z, Cai T F, Tian J, et al. Effects of sacubitril valsartan sodium combined with dapagliflozin on cardiac function and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2025, 22(1): 21-25.
- [20] 田丰, 李圆, 杨文娟, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净对急性心肌梗死 PCI 术后心力衰竭患者预后和生活质量的影响 [J]. 心血管病防治知识, 2025, 15(11): 37-40.
- Tian F, Li Y, Yang W J, et al. Effect of sacubitril/valsartan sodium combined with dapagliflozin on prognosis and quality of life of patients with heart failure after PCI for acute myocardial infarction [J]. Prev Treat Cardiovasc Dis, 2025, 15(11): 37-40.
- [21] 孙可可. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗 AMI 急诊介入后心力衰竭的临床效果 [J]. 医药前沿, 2025, 15(25): 85-88.
- Sun K K. Effect of Dapagliflozin combined with Sacubitril Valsartan Sodium on patients with heart failure after emergency intervention of AMI [J]. J Front Med, 2025, 15(25): 85-88.

- [22] 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 X L. Effect of Dapagliflozin combined with Entresto in the treatment of heart failure after emergency interventional therapy in non-diabetic acute myocardial infarction patients [J]. Chin J Evid Bases Cardiovasc Med, 2023, 15(8): 970-973.
- [23] 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 Z X, et al. Effect of combination therapy with Dapagliflozin and Entresto on heart failure after emergency intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. J Pract Med, 2022, 38(11): 1410-1414.
- [24] 吕国令, 张艺铭, 黄建英, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净对 STEMI 患者急诊 PCI 术后心功能及预后的影响 [J]. 中华养生保健, 2024, 42(13): 53-58.  
Lü G L, Zhang Y M, Huang J Y, et al. Effect of sacubitril/valsartan combined with dapagliflozin on cardiac function and prognosis after emergency PCI in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin Health Care, 2024, 42(13): 53-58.
- [25] 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 J H, Liu M Y. Study on the effect of dapagliflozin combined with entresto on heart failure in patients with acute myocardial infarction after emergency intervention treatment [J]. Chin Sci J Data (Full-text version) Med Health, 2023, (5): 110-112.
- [26] 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 J J, 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]. Med Innov China, 2023, 20(19): 52-57.
- [27] 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 H G, Zhou D W. Effect of Dapagliflozin combined with Entresto on heart failure after emergency interventional therapy in patients with acute myocardial infarction [J]. Guizhou Med J, 2024, 48(2): 233-234.
- [28] 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 M M, Lin H L, Chen S P, 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]. Chin J Clin Pharmacol, 2024, 40(7): 954-958.
- [29] 胡进. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗非糖尿病急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后心力衰竭的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2024, 17(34): 40-43.  
Hu J. Clinical effect of Dapagliflozin combined with sacubitril/valsartan sodium in the treatment of heart failure after emergency PCI in patients with non-diabetic acute myocardial infarction [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2024, 17(34): 40-43.
- [30] 蔡安, 庄力钦. 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠片对急性心肌梗死急诊介入治疗后心力衰竭患者的疗效 [J]. 中国医学创新, 2024, 21(30): 21-24.  
Cai A, Zhuang L Q. Efficacy of dapagliflozin combined with sacubitril valsartan sodium tablets in patients with heart failure after emergency interventional therapy of acute myocardial infarction [J]. Med Innov China, 2024, 21(30): 21-24.
- [31] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: Inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation [J]. Diabetologia, 2018, 61(3): 722-726.
- [32] Fathi A, Vickneson K, Singh J S. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis [J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(3): 623-642.
- [33] Jiang J, Gao J, Zhang X Z, et al. Combined treatment with sacubitril/valsartan plus dapagliflozin in patients affected by heart failure with reduced ejection fraction [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1097066.

[责任编辑 齐静雯]