· 临床研究 ·

达格列净治疗老年射血分数保留心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的效果

宋青青,范西真,付伟,崔东岳,王娟,王喆
中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)全科医学科,合肥 230001

[摘要] **目的** 探讨达格列净治疗老年射血分数保留心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的临床效果。**方法** 回顾性分析 2020 年 9 月至 2021 年 3 月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)全科医学科住院的 82 例老年射血分数保留的心力衰竭合并 2 型糖尿病患者病历资料,根据用药方案分为对照组 41 例,达格列净组 41 例。2 组均采用常规降糖药物及抗心力衰竭药物治疗,达格列净组加用达格列净 10 mg/d,观察 3 个月。随访患者治疗前、治疗 3 个月后心功能指标血浆 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、患者 6 min 步行距离及再入院率。超声心动图参数包括:左心室舒张早期左房室瓣血流最大速度(E)/舒张早期左房室瓣环峰值速度(e′)、左心房容积指数(LAVI)、左心室射血分数(LVEF)等。**结果** 与对照组比较,达格列净组治疗 3 个月后 LAVI、E/e′、C 反应蛋白、NT-proBNP 水平明显降低($P<0.05$)。达格列净组的 6 min 步行距离及 LVEF 较对照组明显提高($P<0.05$)。达格列净组和对照组随访 3 个月因心力衰竭再次住院患者分别为 6 例(14.6%)、14 例(34.1%),差异有统计学意义($P=0.04$)。**结论** 达格列净在老年射血分数保留心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的治疗中能够改善患者的心力衰竭症状,降低再入院率。

[关键词] 糖尿病,2 型;心力衰竭;每搏输出量;钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;老年人
DOI:10.3969/J. issn. 1672-6790. 2022. 03. 016

Efficacy of dapagliflozin in the elderly patients with HF preserved ejection fraction and type 2 diabetes

Song Qingqing, Fan Xizhen, Fu Wei, Cui Dongyue, Wang Juan, Wang Zhe
Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China
Corresponding author: Fan Xizhen, Email: fanxizhen@ medmail. com. cn

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical efficicy of dapagliflozin in elderly HFpEF patients with type 2 diabetes. **Methods** Eighty-two elderly HFpEF patients with type 2 diabetes were divided into control group($n=41$) and dapagliflozin treatment group($n=41$), The all patients were received conventional medical treatment according to the blood glucose level and the NYHA classification. The drug group was combined with Dapag(10 mg/d), The echocardiography parameters(E/e′, LAVI, and LVEF), NT-proBNPand readmission rate were recorded before treatment and after 3 months of treatment. **Results** As compared with the control group, the patients in the dapagliflozin group had a significant decreased serum NT-proBNP, CRP, LAVI, E/e′($P<0.05$), 6MWT and LVEF were significantly improved in the dapagliflozin group. The patients in two groups were followed up for 3 months, during which 6 patients(14.6%) in dagliflozin treatment group and 14 patients(34.1%) in control group were readmitted due to HF. **Conclusions** Dapagliflozin can improve the cardiac function in elderly HFpEF patients with type 2DM and reduce readmission rate.

[**Keywords**] Diabetes mellitus, type 2; Heart failure; Stroke volume; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Aged

心力衰竭是老年人住院的主要原因,占因心血管疾病死亡的 9.3%[1],其中射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患病率占心力衰竭患者人数 50% 以上,其全因病死率和预后与射血分数降低的心力衰

基金项目:安徽省重点研究与开发项目(1704f0804014)
作者简介:宋青青,住院医师,Email:550260012@ qq. com
通信作者:范西真,主任医师,Email:fanxizhen@ medmail. com. cn

竭(HFrEF)差异无统计学意义,且目前缺乏明确的特异性治疗方法[2]。临床试验研究发现[3],达格列净作为钠 - 葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)不仅是一种新型口服降糖药,也是一种新型的安全有效的抗心力衰竭药物,然而在合并 2 型糖尿病的 HFpEF 患者中,达格列净的临床研究并不多见。本研究旨在通过回顾性分析探讨达格列净对此类患者的临床疗效,为治疗提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　研究资料　回顾性分析 2020 年 9 月至 2021 年 3 月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)全科医学科住院的 82 例老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者病历资料,年龄 60 ~ 85(75 ± 6)岁,男 45 例,女 37 例。根据用药方案分为对照组 41 例,达格列净组 41 例。纳入标准:(1)符合世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准。(2)依据 2018 年中国心力衰竭诊断与治疗指南提出 HFpEF 诊断标准:具有心力衰竭症状和体征;左室射血分数(LVEF)≥ 50%;相关结构性心脏病证据(左心室肥厚,左心房扩大)和(或)舒张功能不全;N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP) > 125 ng/L;超声心动图检查无心脏瓣膜病,并除外心包疾病、肥厚型心肌病、限制型(浸润性)心肌病等[4]。排除标准:(1)年龄 < 60 岁;(2)1 型糖尿病;(3)2 型糖尿病患者糖化血红蛋白 > 10.0%;(4)患有急性左心心力衰竭、恶性心律失常、高度房室传导阻滞、肝功能异常、肾小球滤过率(GFR) < 45 mL/min、洋地黄中毒、严重感染、肺源性心脏病、瓣膜性心脏病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、血液系统疾病且不能长期坚持服用药物治疗者。

1.2　研究方法　收集入选患者的基本资料,包括年龄、血压、体重指数、实验室检查(血脂分析、肾功能、糖化血红蛋白、NT-proBNP 等)、超声心动图、用药情况。对患者进行电话或查阅病历随访 3 个月,记录患者在治疗前、随访 3 个月后的血生化、超声心动图、6 min 步行距离、再入院率等。

1.3　检测指标　采用荧光素免疫化学发光法测定 NT-proBNP,免疫比浊法测定 C 反应蛋白,超声心动图参数:左心室舒张早期左房室瓣血流最大速度(E)/舒张早期左房室瓣环峰值速度(e′)、左心房容积指数(LAVI)、LVEF,测量 6 min 行走的总距离。对照组予以降糖及抗心力衰竭标准治疗,达格列净组在对照组基础上,口服达格列净(阿斯利康制药有限公司生产)10 mg,1 次/d,晨服。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,对照组、观察组各组内的自身前后对照采用配对 t 检验;计数资料以例与百分比表示,率的比较采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床资料　入选患者的年龄、性别、血压、血脂、肾功能、糖尿病病程、心力衰竭治疗基础药物类型、降糖药物类型、使用率在 2 组间差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。见表 1、表 2。

表 1　老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	体重指数(kg/m²)	糖尿病病程(年)	入院收缩压(mmHg)	糖化血红蛋白(%)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	肾小球滤过率(mL/min)
对照组	41	75.39 ± 6.13	63.68 ± 4.40	22.91 ± 1.32	5.77 ± 1.08	127.39 ± 6.69	7.02 ± 0.36	1.45 ± 0.17	2.61 ± 0.29	56.57 ± 1.62
达格列净组	41	75.63 ± 6.76	64.08 ± 4.29	22.71 ± 1.22	5.76 ± 1.08	127.68 ± 7.74	7.18 ± 0.38	1.47 ± 0.16	2.68 ± 0.36	56.51 ± 1.70
t 值		-0.71	0.42	-0.73	-0.04	0.18	1.88	0.33	-0.11	0.16
P 值		0.86	0.68	0.45	0.97	0.86	0.06	0.75	0.35	0.87

注:HFpEF 为射血分数保留的心力衰竭;TG 为三酰甘油;LDL 为低密度脂蛋白;1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2　2 组老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者使用药物类型[例(%)]

组别	例数	ACEI/ARB	β 受体阻滞剂	钙离子拮抗剂	他汀类	利尿剂	双胍类	α 葡萄糖苷酶抑制剂
对照组	41	36(87.8)	36(87.8)	25(60.9)	24(58.5)	28(68.3)	37(90.2)	21(51.2)
达格列净组	41	35(85.4)	34(82.9)	20(48.8)	23(56.1)	25(60.9)	33(80.5)	25(60.9)
t 值		0.89	0.34	-0.12	0.28	-0.98	-1.12	0.34
P 值		0.91	0.66	0.17	0.89	0.56	0.23	0.31

注:HFpEF 为射血分数保留的心力衰竭;ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB 为血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂。

2.2 C 反应蛋白和 NT-proBNP 水平比较 2 组治疗前 C 反应蛋白、NT-proBNP 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；与治疗前比较，达格列净组与对照组治疗 3 个月后 C 反应蛋白、NT-proBNP 水平降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与对照组比较，达格列净组治疗 3 个月后 C 反应蛋白、NT-proBNP 水平降得更低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

2.3 心功能及超声心动图参数比较 2 组治疗前 LVEF、LAVI、E/e′及 6 min 步行距离比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。与治疗前比较，对照组的 LVEF 及 E/e′及 LAVI 治疗 3 个月后差异无统计学意义（$P>0.05$），6 min 步行距离有所升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；达格列净组的 LVEF、E/e′、LAVI 及 6 min 步行距离治疗 3 个月后明显改善，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与对照组比较，达格列净组治疗 3 个月 LAVI 有所降低，6 min 步行距离及 LVEF 有所提高，差异有统计学意义（P 值均 <0.05）。见表 4。

2.4 2 组患者 3 个月内再入院率的比较 达格列净组和对照组随访 3 个月因心力衰竭再次住院患者分别为 6 例（14.6%）、14 例（36.1%），差异有统计学意义（$\chi^2=4.232$，$P<0.05$）。

3 讨论

HFpEF 患者多是老年人，并且存在多种合并症，预后差。T2DM 与心血管死亡或心力衰竭住院的复合终点以及全因病死率增加密切相关[5]；在 RELAX 研究[6] 中，与非糖尿病 HFpEF 患者相比，HFpEF 合并 2 型糖尿病的患者高血压、肾功能不全、肺部疾病发生率更高，且生活质量很差，住院和心血管病死率增加。

2021 年欧洲指南[7] 将 SGLT-2i 作为心力衰竭患者的ⅠA 类推荐，使心力衰竭患者增加了一个改善预后的跨界药物。SGLT-2i 作为降糖药物，可产生心血管获益包括增加尿钠排泄、减少前后负荷、减少利钠肽释放[8]，可引起代谢改变，如促进酮体生成增加，激活抗炎和抗氧化途径，减少糖基化终产物的生成[9]，降低肿瘤坏死因子-α（TNF-α）刺激引起的线粒体活性氧（ROS）损伤，以及恢复 NO 生物活性[10] 等，这些机制可影响左心室质量和左室心肌中的脂质含量。

本研究中，达格列净在 HFpEF 患者中联合心力衰竭基础药物治疗 3 个月，与治疗前比较可提高患者 6 min 步行距离。这个结果与 DAPA-HF[11] 试验中结果相似。此外与对照组药物治疗比较，达格列净可在心力衰竭常规药物（ARB、β 受体阻滞剂）治疗基础上更有益，可改善患者的症状。

在 HFpEF 患者中，左室舒张功能障碍被认为是潜在的病理生理学异常，本研究结果表明作为评估左室舒张功能的主要指标 E/e′在 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者服用达格列净 3 个月后较对照组明显降低，左室舒张功能得到明显改善，左房容积指数也得

表 3 2 组老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者 C 反应蛋白和 NT-proBNP 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	C 反应蛋白（mg/L）		NT-proBNP（ng/L）	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	41	3.17±0.73	3.15±0.77[a]	3 095.78±235.25	2 177.59±121.71[a]
达格列净组	41	3.15±0.70	2.94±0.75[a]	3 086.83±230.99	1 263.20±140.51[a]
t 值		0.120	3.000	0.170	33.630
P 值		0.900	0.005	0.860	<0.001

注：NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽原；与治疗前比较，[a]$P<0.05$。

表 4 2 组老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者 LVEF、LAVI、E/e′及 6 min 步行距离比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	E/e′		LAVI（mL/m^2）		LVEF（%）		6 min 步行距离（m）	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	41	9.16±0.46	9.05±0.45	33.98±0.76	33.69±1.35	53.51±2.75	53.39±2.94	313.49±14.19	338.32±15.15[a]
达格列净组	41	9.08±0.39	8.30±0.44[a]	34.11±0.69	31.04±1.71[a]	53.49±2.93	62.73±3.49[a]	317.83±15.97	435.76±19.82[a]
t 值		0.810	0.364	−0.790	−8.130	0.039	7.895	−1.300	26.580
P 值		0.420	0.717	0.430	<0.001	0.970	<0.001	0.190	<0.001

注：E/e′为左心室舒张早期左房室瓣血流最大速度/舒张早期左房室瓣环峰值速度；LAVI 为左心房容积指数；LVEF 为左心室射血分数；与治疗前比较，[a]$P<0.05$。

到改善。Soga 等[12]报道了 1 项 53 例 2 型糖尿病患者应用达格列净 5 mg/d 的研究也显示,3 个月后心脏结构和左心室舒张功能得到改善。

NT-proBNP 是脑钠肽前体产物,是独立反映心脏功能、评估心力衰竭的重要指标,同时可以反映心力衰竭的远期预后[13]。本次回顾性分析中,达格列净在 HFpEF 患者中联合心力衰竭基础药物治疗 3 个月中,达格列净可降低患者的 NT-proBNP 水平,降低患者的再次入院率,提示达格列净可以改善心力衰竭患者的预后。研究认为系统性炎症失衡是 HFpEF发生发展的关键因素[14],抑制炎症[15]可能是预防和治疗糖尿病相关性心力衰竭的相关机制,本研究结果显示,达格列净组治疗 3 个月后 C 反应蛋白水平较对照组明显降低,提示达格列净可能通过减轻 HFpEF 患者的炎症反应,改善患者的心肌功能。

综上所述,老年 HFpEF 合并 2 型糖尿病患者在接受达格列净治疗后,LAVI、E/e′、NT-proBNP、CRP、再入院率明显降低,6 min 步行距离及 LVEF 有所提高,能有效提高患者的治疗效果,改善患者预后。但本文存在研究例数较少、随访时间较短,未观察 HFpEF 患者的心血管事件全因病死率、一级终点事件等不足,可能对结果产生一定的偏倚,未来将通过进一步扩大样本量、延长随访时间以对本文结果加以佐证。

参 考 文 献

[1] TOMASONI D, ADAMO M, ANKER M S, et al. Heart failure in the last year: progress and perspective[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(6): 3505-3530.

[2] 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.

[3] FLEMING G A, PETRIE J R, BERGENSTAL R M, et al. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European association for the study of diabetes (EASD) and the American diabetes association (ADA) diabetes technology working group[J]. Diabetes Care, 2020, 43(1): 250-260.

[4] 廖玉华,杨杰孚,张健,等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1): 1-10.

[5] KRISTENSEN S L, MOGENSEN U M, JHUND P S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-preserve trial (Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction)[J]. Circulation, 2017, 135(8): 724-735.

[6] LINDMAN B R, DAVILA-ROMAN V G, MANN D L, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study[J]. Am Coll Cardiol, 2014, 64(6): 541-549.

[7] MCDONAGHCD T A, 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: ehab368.

[8] BUTLER J, HAMO C E, FILIPPATOS G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(11): 1390-1400.

[9] ROTKVI P G, BERKOVI M C, BULJ N, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors′ mechanisms of action in heart failure[J]. World J Diabetes, 2020, 11(7): 269-279.

[10] BRUCKERT C, PARK S H, FAROOQ M A, et al. Empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, improved heart remodelling and endothelial and vascular dysfunction in ZSF1 rats with metabolic syndrome[J]. Diabetologia, 2019, 62: S539.

[11] MCMURRAY J J V, DEMETS D L, INZUCCHI S E, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA HF)[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5): 665-675.

[12] SOGA F, TANAKA H, TATSUMI K, et al. Imapct of dapagliflozin on left ventricular diastlic function of patients with type 2 diabetic melitus with chronic heart failure[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 12(1): 132.

[13] KLIMCZAK-TOMANIAK D, VANDENBERG V J, STRACHINARU M, et al. Longitudinal patterns of N-terminal proB-type natriuretic peptide, troponin T, and C-reactive protein in relation to the dynamics of echocardiographic parameters in heart failure patients[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020, 21(9): 1005-1012.

[14] CHIRINOS J A, ZAMANI P. The nitrate-nitrite-NO pathway and its implications for heart failure and preserved ejection fraction[J]. Curr Heart Fail Rep, 2016, 13(1): 47-59.

[15] BATZIAS K, ANTONOPOULOS A S, OIKONOMOU E, et al. Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res, 2018: 1232583.

(收稿日期:2022-02-19)