

达格列净改善 2 型糖尿病合并心力衰竭患者急性心肌损伤的临床观察

李上海, 黄春燕, 范君宇, 梁伟钧, 黄瑞娜* (广东医科大学附属第一医院心血管内科, 广东湛江 524023)

摘要: **目的** 观察达格列净对 2 型糖尿病 (T2DM) 合并心力衰竭患者急性心肌损伤的效果。**方法** 68 例 T2DM 合并心力衰竭患者分为观察组 (36 例) 和对照组 (32 例); 两组均使用心力衰竭基础治疗, 观察组联用达格列净。比较两组心肌损伤标志物和炎症因子水平的变化、主要不良心血管事件 (MACE) 及心力衰竭复发再住院次数。**结果** 观察组氨基末端脑钠肽前体、高灵敏肌钙蛋白 T、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、C 反应蛋白水平及 MACE 发生率、心力衰竭复发再次住院率明显低于对照组 ($P < 0.01$ 或 0.05)。**结论** 达格列净可减轻 T2DM 合并心力衰竭患者急性心肌损伤及炎症因子水平, 改善心力衰竭。

关键词: 达格列净; 心力衰竭; 2 型糖尿病; 心肌损伤

中图分类号: R 654

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 01-0082-04

Clinical effect of dapagliflozin on acute myocardial injury in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure

LI Shang-hai, HUANG Chun-yan, FAN Jun-yu, LIANG Wei-jun, HUANG Rui-na* (Department of Vasculocardiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of dapagliflozin on acute myocardial injury in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and heart failure. **Methods** Sixty-eight patients with T2DM and heart failure were treated with conventional anti-heart failure therapy ($n=32$, control group) or combined dapagliflozin ($n=36$, observation group). Myocardial injury markers, inflammatory cytokines, major adverse cardiovascular events (MACE), and rehospitalization of recurrent heart failure were compared between two groups. **Results** Compared with control group, levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), high sensitivity cardiac troponin T (Hs-TnT), TNF- α , IL-1 β , IL-6, C-reactive protein (CRP), MACE, and rehospitalization of recurrent heart failure were lower in observation group ($P < 0.01$ or 0.05). **Conclusion** Dapagliflozin can improve acute myocardial injury and inflammatory cytokines in patients with T2DM and heart failure.

Key words: dapagliflozin; heart failure; type 2 diabetes mellitus; myocardial injury

心力衰竭是由于各种原因损伤心肌细胞,引起心脏结构和功能的一系列改变,最后导致心脏收缩或舒张功能低下,造成体内发生复杂病理生理过程的临床综合征。我国患有心力衰竭的居民人数达到 450 万,患病率为 0.9%^[1];而住院心力衰竭患者病死率为 4.1%^[2]。规范合理的心力衰竭药物治疗不仅可以令患者的症状在短时间内得以缓解,更会延缓心肌重构进展,改善患者的预后。尽管如此,心力衰竭引发的住院率、病死率及医疗费用负担仍有不断增长的趋势和较高的病死率^[3]。因此,心力衰竭领域仍需不断开发新型、规范、

合理的治疗与管理手段以改善患者的预后及降低病死率。

心肌肌钙蛋白常用于急性心肌梗死的诊断及心脏疾病危险分层,其水平升高在超过 50% 的心力衰竭患者中存在^[4-5],可以通过检测高敏心肌肌钙蛋白 (Hs-cTn) 的高低评估心肌损伤的严重程度以及心力衰竭的预后情况^[6]。为评估达格列净短期内是否可以改善 2 型糖尿病合并心力衰竭患者急性心肌损伤及炎症因子水平,降低患者出院后主要不良心血管事件 (MACE) 及因心力衰竭复发再住院率的发生,本研究

收稿日期: 2023-05-19

基金项目: 湛江市科技计划项目 (2022A01187), 湛江市非资助科技攻关计划项目 (2021B01026), 广东省医学科研基金项目 (A2017494), 广东医科大学青年科研培育基金项目 (2001/2XK22007)

作者简介: 李上海 (1981-), 男, 硕士, 副主任医师, E-mail: li.shanghai@163.com

通信作者: 黄瑞娜 (1981-), 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: wolidedd@163.com

观察了达格列净对2型糖尿病合并心力衰竭患者氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、高灵敏肌钙蛋白T(Hs-TnT)、肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)的影响以及对患者短期内不良事件的影响。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

入选标准:符合世界卫生组织(WHO)专家委员会1999年修订的国际2型糖尿病诊断标准及《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[7]心力衰竭诊断标准,患者均知情同意。排除标准:(1)存在严重低血糖;(2)1型糖尿病或酮症酸中毒;(3)泌尿生殖器感染;(4)心源性休克或症状性低血压或收缩压<90 mmHg;(5)肝功能不全:天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶>3倍正常值,或总胆红素>2倍正常值;(6)严重肾功能异常:eGFR<30 mL(min $\cdot$ 1.73m²);(7)恶性肿瘤;(8)妊娠期或哺乳期或有可能怀孕妇女;(9)药物过敏;(10)透析患者。2020年7月-2021年1月符合上述入排标准因心力衰竭在广东医科大学附属第一医院心血管内科一区住院治疗的2型糖尿病患者72例,分为观察组(达格列净组,36例)和对照组(非达格列净组,36例),对照组脱落4例,实际纳入68例。观察组中,男21例,女15例;年龄49~90岁,平均(71.2 $\pm$ 9.4)岁;基础疾病:冠心病33例,高血压病21例,心律失常5例,心脏瓣膜病5例,心肌病2例;美国纽约心脏病学会(NYHA)分级:II级18例,III级10例,IV级8例。对照组中,男19例,女13例;年龄53~94岁,平均(72.5 $\pm$ 9.1)岁;基础疾病:冠心病29例,高血压病22例,心律失常5例,心脏瓣膜病3例,心肌病1例;NYHA分级:II级17例,III级7例,IV级8例。两组患者的性别、年龄、基础疾病、心功能分级、白细胞计数、中性粒细胞比例、糖化血红蛋白、肌酐、肾小球滤过率、射血分数、血压、血糖、伴随

用药等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 两组均使用心力衰竭基础治疗,使用原来的降糖治疗方案,如果血糖水平未能控制达标,可以在原有降糖方案基础上调整或者加用胰岛素。观察组在上述基础上使用达格列净(10 mg/d)。

1.2.2 观察指标 所有入组患者均于入院后第2天清晨常规留取空腹静脉血液,完善入院常规检查项目(如血常规、肝功能、肾功能、电解质、心肌标志物3项、NT-proBNP、CRP、糖化血红蛋白等)。检测患者治疗1周后心肌损伤标志物(NT-proBNP、Hs-TnT、MYO、CK-MB、CRP)及外周血TNF- α 、IL-1 β 、IL-6[酶联免疫吸附实验(ELISA)检测]水平。记录患者在住院期间发生的不良心血管事件,包括MACE(全因死亡、心源性死亡、心力衰竭复发率、恶性心律失常、卒中、心肌梗死等)和药物不良反应等。通过门诊或电话对出院的入组患者进行随访,并记录出院后MACE发生情况及因心力衰竭复发再住院人次。

1.3 统计学处理

使用SPSS 20.0软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数及四分位间距[M(QL, QU)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采用校正 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NT-proBNP、Hs-cTnT、CK-MB、MYO水平

两组患者治疗前血清NT-proBNP、Hs-cTnT、CK-MB、MYO水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1周后,两组间的NT-proBNP、Hs-cTnT水平差异有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05),而组间CK-MB、MYO的水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组NT-proBNP、Hs-cTnT、MYO、CK-MB水平的比较

组别	NT-proBNP/(ng/L)	Hs-cTnT/(ng/L)	CK-MB/(ng/L)	MYO/(ng/L)
对照组($n=32$)				
治疗前	1 408.0 (2 088.0, 8 947.8)	0.05 (0.03, 0.28)	3.75 (2.42, 6.73)	69.55 (44.30, 109.17)
治疗1周后	2 640.5 (1 305.0, 8 616.2)	0.09 (0.04, 0.30)	2.90 (1.92, 4.27)	43.55 (33.05, 72.65)
观察组($n=36$)				
治疗前	6 517.5 (3 047.5, 9 000.0)	0.10 (0.05, 1.01)	7.30 (2.97, 27.22)	71.85 (44.70, 207.95)
治疗1周后	1 560.5 (886.2, 2 671.5) ^a	0.05 (0.03, 0.13) ^b	2.25 (1.63, 3.12)	34.55 (24.32, 53.80)

与对照组同期比较:^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

2.2 TNF-α、IL-1β、IL-6、CRP 水平

TNF-α、IL-1β、IL-6、CRP 水平均降低 ($P<0.01$), 且低于对照组同期 ($P<0.01$ 或 0.05), 见表 2。

与治疗前相比, 治疗 1 周后观察组患者血清

表 2 两组患者治疗前及治疗 1 周后 TNF-α、IL-6、IL-1β、CRP 的比较

组 别	TNF-α/(ng/L)	IL-1β/(ng/L)	IL-6/(ng/L)	CRP/(mg/L)
对照组 ($n=32$)				
治疗前	50.77±7.69	63.53±10.55	36.11±4.88	10.70 (4.19, 43.30)
治疗 1 周后	47.22±10.03	54.37±11.79 ^a	29.42±6.40 ^a	9.70 (3.94, 24.97)
观察组 ($n=36$)				
治疗前	54.61±8.84	60.37±10.71	35.83±6.38	14.85 (7.84, 52.35)
治疗 1 周后	28.81±9.84 ^{ab}	30.12±11.75 ^{ab}	20.25±5.97 ^{ab}	7.60 (2.58, 15.53) ^{ac}

与同组治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与同期对照组比较: ^b $P<0.01$, ^c $P<0.05$

2.3 住院期间发生的 MACE

观察组治疗后不良事件总发生率为 5.6%, 其中低血压、肾功能不全各 1 例; 对照组治疗后不良事件总发生率为 18.8%, 其中肾功能不全 3 例, 低血压 2 例, 心搏骤停 1 例。两组间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 出院后 MACE 发生率及因心力衰竭复发再次住院率

观察组患者出院后继续服用达格列净 10 mg/d, 余心脏基础用药和对照组一致。两组出院后 3 个月内均发生 MACE, 各有 1 例急性脑梗死, 观察组心力衰竭复发 4 例, 对照组心力衰竭复发 11 例; 因心力衰竭复发再住院患者中, 观察组发生率为 25.0%, 对照组为 53.1%。两组间的差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组出院后 MACE 发生率及因心力衰竭复发再次住院率的比较

组 别	<i>n</i>	MACE	再次住院
对照组	32	12 (37.5)	17 (53.1)
观察组	36	5 (13.9) ^a	9 (25.0) ^a

与对照组比较: ^a $P<0.05$

3 讨论

心力衰竭是各种心血管疾病的严重终末期表现, 其治疗在近年取得了巨大的进展, 但患病率仍居高不下。糖尿病是心力衰竭的临床常见并发症, 也是心力衰竭的独立危险因素, 因此血糖水平的控制对于防治心力衰竭至关重要。与心血管安全性有关的降糖药物临床试验发现, 达格列净在常规治疗的基础上可进一步降低心血管死亡和心力衰竭再住院风险, 特别对于射血分数降低的心力衰竭, 在非糖尿病患者同样有效。这一发现为心力衰竭的治疗带来了新的证据和策略, 同时也引发了更多的学术探讨。达格列净是 SGLT-2 抑制剂, 是一种新型口服降糖药物, 主要是通过特异性

地抑制近曲肾小管上 SGLT-2 表达的机制, 阻断葡萄糖在肾脏重吸收的途径, 使体内葡萄糖经尿液排泄增加, 从而降低血糖水平。达格列净最初在临床上主要用于 2 型糖尿病的治疗, 随着研究的深入, 被发现在降糖作用外还具有多重心血管获益作用。目前的研究主要关注其是否通过其他潜在作用改善心力衰竭, 如改善心脏能量代谢、降低血压、抑制心室重塑、降低心脏负荷、抗炎等, 但其具体作用机制尚未完全阐明。

本研究以 2 型糖尿病合并心力衰竭患者为研究对象, 两组均予心力衰竭常规基础治疗, 与治疗前比, 治疗后观察组的 NT-proBNP、Hs-cTnT 水平均降低 ($P<0.01$), 且低于对照组同期 ($P<0.01$ 或 0.05), 提示达格列净可有效减轻患者心肌损伤, 改善心功能。以往的动物试验证明在动物心力衰竭模型中, SGLT-2 抑制剂可以减弱脑钠肽等心力衰竭标志物的表达^[8]; 临床研究同样表明 SGLT-2 抑制剂减缓血清 NT-proBNP 和 Hs-cTnT 的等生物标志物升高的水平^[9]。本研究观察结果与上述结果相符, 提示达格列净治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的短期疗效同样明显。

有研究发现, 心力衰竭患者外周血液中炎症细胞因子 (包括 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 CRP 等) 水平明显升高^[10]。在心力衰竭患者中, TNF-α 水平与心力衰竭严重程度呈正相关, TNF-α 可促进心肌组织基质金属蛋白酶表达和活化, 引起胶原降解, 使心肌细胞外基质发生改变、不能维持正常细胞排列, 导致心腔增大, 是心力衰竭心室重塑进展的基本病理机制之一^[11]。本文的结果与上述研究结果相符, 两组治疗前 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 CRP 处于较高水平, 经治疗后观察组的上述炎症细胞因子水平低于对照组 ($P<0.01$ 或 0.05), 此结果与达格列净降低血清 NT-proBNP 和 Hs-cTnT 水平呈现一定的趋同性, 提示达格列净可能通过改善炎症、减少心肌损伤, 从而改善心力衰竭。

在达格列净的动物研究中, 使用达格列净治疗

心力衰竭小鼠模型8周后,通过抑制NLRP3-ASC-caspase-1轴激活,降低循环中的炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的水平,延缓心力衰竭的进展;另外,研究者将小鼠心脏成纤维细胞体外培养16h,发现达格列净同样减弱了ASC、caspase-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达^[9]。本文同样发现,观察组患者使用达格列净治疗后,与对照组相比较,炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CRP明显降低($P<0.01$ 或 0.05),与上述研究结果相符。由于SGLT-2在心脏组织中不表达,以上结果表明达格列净的这些作用与降糖效应无关,NLRP3-ASC-caspase-1轴或者NLRP3-IL-1 β -IL-6通路可能是达格列净干预心力衰竭相关的心脏炎症作用靶点途径之一。但目前基础及临床依据尚不充分,仍需更多的动物试验及临床研究去探索达格列净在心力衰竭中抑制炎症的反应作用机制,为心力衰竭的抗感染治疗策略提供更多的依据和支持。

本研究中,观察组患者出院治疗后3个月内MACE事件及因心力衰竭复发再住院人次均低于对照组($P<0.05$),提示达格列净可以降低患者因心力衰竭住院的发生率。此外,本研究结果还表明达格列净可以改善心肌损伤和炎症因子水平,改善心力衰竭,使心脏获益。

参考文献:

- [1]胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2]ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry[J]. J Card Fail 2017, 23(12): 868-875.
- [3]ZIAEIAN B, FONAROW G C. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(6): 368-378.
- [4]LOVE S A, SANDOVAL Y, SMITH S W, et al. Incidence of undetectable, measurable, and increased cardiac troponin I concentrations above the 99th percentile using a high-sensitivity vs a contemporary assay in patients presenting to the emergency department[J]. Clin Chem, 2016, 62(8): 1115-1119.
- [5]EVANS J, DOBBIN S, PETTIT S J, et al. High-sensitivity cardiac troponin and new-onset heart failure: A systematic review and Meta-analysis of 67, 063 patients with 4, 165 incident heart failure events[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(3): 187-197.
- [6]AIMO A, JANUZZI J J, VERGARO G, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure: An individual patient data Meta-analysis[J]. Circulation, 2018, 137(3): 286-297.
- [7]LEE T M, CHANG N C, LIN S Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 104:298-310.
- [8]SHI X, VERMA S, YUN J, et al. Effect of empagliflozin on cardiac biomarkers in a zebrafish model of heart failure: Clues to the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 433(1-2): 97-102.
- [9]YE Y, BAJAJ M, YANG H C, et al. SGLT-2 Inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 Inhibitor[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(2):119-132.
- [10]SEGRS V, BRUTSAERT D L, DE KEULENAER G W. Cardiac remodeling: Endothelial cells have more to say than just no[J]. Front Physiol, 2018, 9:382.
- [11]HANNA A, FRANGOGIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6): 849-863.

(责任编辑:刘建滔)