

〔文章编号〕 1007-0893(2022)10-0099-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.10.030

# 达格列净对伴有 HFpEF 的 2 型糖尿病患者短期预后的影响

高明利<sup>1</sup> 王宝典<sup>2</sup>

(1. 河南科技大学第二附属医院, 河南 洛阳 471000; 2. 洛阳市第三人民医院, 河南 洛阳 471000)

〔摘要〕 目的: 探讨达格列净对伴有射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)的 2 型糖尿病患者短期预后的影响。方法: 选取河南科技大学第二附属医院 2019 年 7 月至 2021 年 3 月期间收治的 123 例伴有 HFpEF 的 2 型糖尿病患者, 按照随机数字表法分为对照组 61 例和观察组 62 例。对照组患者给予常规药物治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合达格列净治疗, 观察两组患者心功能指标、胰岛素指标、血糖水平、炎症因子水平及最终事件(再次住院、心血管死亡)的发生情况。结果: 观察组患者治疗后左室射血分数(LVEF)高于对照组, N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)低于对照组, 6 min 步行试验(6 MWT)远于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后胰岛素抵抗指数低于对照组, 胰岛素分泌指数高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)均低于治疗前, 且观察组患者低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-4(IL-4)均低于治疗前, 且观察组患者低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组患者最终事件发生率 3.22%, 低于对照组 6.54%, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 达格列净通过调节 HFpEF 的 2 型糖尿病患者胰岛素水平, 降低血糖水平, 减轻炎症反应, 促进心功能恢复, 且不增加再次住院及心血管死亡的发生率。

〔关键词〕 射血分数保留型心力衰竭; 2 型糖尿病; 达格列净

〔中图分类号〕 R 541.6<sup>+</sup>1、R 781.6<sup>+</sup>4 〔文献标识码〕 B

2 型糖尿病是常见的慢性病, 若患者长期处于高血糖状态下, 则会诱发动脉粥样硬化, 导致大血管及微血管病变, 造成心力衰竭的发生, 其中以射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)较为常见<sup>[1]</sup>。临床通常给予常规药物二甲双胍片联合沙库巴曲缬沙坦进行治疗, 但由于此类患者心肺储备功能不足、基础代谢率下降, 长期服用会导致患者胃肠道功能紊乱或是低血糖等症, 导致临床效果不佳<sup>[2]</sup>。达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂, 能有效降低有机体肾脏对葡萄糖的重吸收, 促进葡萄糖经尿液排泄, 降低患者血糖水平, 而且对动脉粥样硬化性心血管疾病有一定保护作用<sup>[3]</sup>。故本研究旨在探讨达格列净辅助治疗 HFpEF 的 2 型糖尿病患者的影响, 结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取河南科技大学第二附属医院 2019 年 7 月至 2021 年 3 月期间收治的 123 例伴有 HFpEF 的 2 型糖尿

病患者, 按照随机数字表法分为对照组 61 例和观察组 62 例。其中对照组男 31 例, 女 30 例; 年龄 45~60 岁, 平均年龄( $54.27 \pm 4.61$ )岁; 糖尿病病程 2~5 年, 平均病程( $3.84 \pm 0.92$ )年; 心功能级别: II 级 34 例, III 级 15 例, IV 级 12 例; 体质量指数(body mass index, BMI) 19~23  $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ , 平均 BMI ( $21.15 \pm 1.21$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ 。观察组男 32 例, 女 30 例; 年龄 45~60 岁, 平均年龄( $54.74 \pm 4.57$ )岁; 糖尿病病程 2~5 年, 平均病程( $3.79 \pm 0.88$ )年; 心功能级别: II 级 36 例, III 级 16 例, IV 级 10 例; BMI 19~23  $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ , 平均 BMI ( $21.17 \pm 1.25$ )  $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ 。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合 2 型糖尿病的诊断标准<sup>[4]</sup>; (2) 符合射血分数在 40%~49% 的慢性心力衰竭诊断标准<sup>[5]</sup>; (3) 2 型糖尿病病程时间在 2~5 年。

1.1.2 排除标准 (1) 对本研究所使用药物过敏者; (2) 近半个月内有同类药物服用史者; (3) 患者伴有严重肝脑肾等重要器官器质性病变者; (4) 依从性差者; (5) 失访、脱落病例。

〔收稿日期〕 2022-03-17

〔作者简介〕 高明利, 女, 主治医师, 主要从事心血管内科方面工作。

## 1.2 方法

两组患者入院后均予以常规心力衰竭、糖尿病治疗以及护理干预。

1.2.1 对照组 给予常规药物治疗，二甲双胍（北京利龄恒泰药业有限公司，国药准字 H11021560）起始剂量为口服给药 0.25 g，2 次·d<sup>-1</sup>，餐前服用。约 1 周后，若病情控制不满意，可加至每日 3 次。沙库巴曲缬沙坦片（瑞士 Novartis Pharma Stein AG，进口注册证号 H20170344）治疗，起始剂量为口服给药 50 mg，2 次·d<sup>-1</sup>，2~4 周后剂量滴定至个人最大耐受剂量。

1.2.2 观察组 在对照组的基础上联合达格列净（阿斯利康制药有限公司，国药准字 J20170040）治疗，起始剂量为 5 mg，口服，1 次·d<sup>-1</sup>，对于需要加强血糖控制且耐受 5 mg，1 次·d<sup>-1</sup> 的患者，剂量可增加至 10 mg，1 次·d<sup>-1</sup>。

两组患者均持续用药 6 个月，无失访者。

## 1.3 观察指标和评价标准

观察两组患者心功能指标、血糖水平、胰岛素指标、炎症因子水平及最终事件（再次住院、心血管死亡）的发生情况。

1.3.1 心功能指标 治疗前及治疗 6 个月后，抽取患者空腹静脉血 5 mL，采用全自动生化分析仪运用酶联免疫分析法检测 N 末端 B 型利钠肽原（N terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP）水平。使用彩色多普勒超声诊断仪检测左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic dimension, LVEDD）、左室射血分数（left ventricular ejection fractions, LVEF）、左心室收缩末期

内径（left ventricular end systolic diameter, LVESD），测试其 6 min 步行试验（6-minute walk test, 6 MWT）距离。

1.3.2 血糖水平 治疗前及治疗 6 个月后，采用血糖仪测量患者的空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）、餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose, 2h PG）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, HbA1c）。

1.3.3 胰岛素指标 治疗前及治疗 6 个月后，抽取患者空腹静脉血 5 mL，进行胰岛素抵抗指数和胰岛素分泌指数的测定，使用 FPG 和空腹胰岛素数值评估数值。

1.3.4 炎症因子水平 治疗前及治疗 6 个月后，抽取患者空腹静脉血 5 mL，运用酶联免疫分析法检测白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、超敏 C 反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP）、白细胞介素-4（interleukin-4, IL-4）。

1.3.5 最终事件 比较两组患者在随访 6 个月期间再次住院、心血管死亡情况的发生率。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后心功能指标比较

治疗前，两组患者 NT-proBNP、LVEDD、LVESD、LVEF、6 MWT 比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；观察组患者治疗后 LVEF 高于对照组，NT-proBNP、LVEDD、LVESD 低于对照组，6 MWT 远于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 两组患者治疗前后心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	NT-proBNP/ng·L <sup>-1</sup>	LVEDD/mL	LVESD/mL	LVEF/%	6 MWT/m
对照组	61	治疗前	3724.33 ± 401.31	60.71 ± 10.11	47.30 ± 10.17	33.18 ± 6.21	243.01 ± 28.52
		治疗后	1863.34 ± 103.12	57.21 ± 9.12	42.61 ± 10.42	38.83 ± 7.11	271.01 ± 57.71
观察组	62	治疗前	3734.20 ± 201.31	59.72 ± 11.01	46.32 ± 10.04	33.21 ± 6.84	245.01 ± 25.13
		治疗后	1277.31 ± 124.12 <sup>a</sup>	55.53 ± 9.92 <sup>a</sup>	36.32 ± 9.12 <sup>a</sup>	42.61 ± 7.13 <sup>a</sup>	289.32 ± 56.01 <sup>a</sup>

注：NT-proBNP — N 末端 B 型利钠肽原；LVEDD — 左心室舒张末期内径；LVESD — 左心室收缩末期内径；LVEF — 左室射血分数；6 MWT — 6 min 步行试验。

与对照组治疗后比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

### 2.2 两组患者治疗前后胰岛素指标比较

治疗前，两组患者胰岛素抵抗指数、胰岛素分泌指数比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；观察组患者治疗后胰岛素抵抗指数低于对照组，胰岛素分泌指数高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后血糖水平比较

治疗前，两组患者 FPG、2h PG、HbA1c 比较，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；两组患者治疗后 FPG、2h

PG、HbA1c 均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

表 2 两组患者治疗前后胰岛素指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	时间	胰岛素抵抗指数	胰岛素分泌指数
对照组	61	治疗前	4.41 ± 1.94	11.64 ± 1.04
		治疗后	1.67 ± 0.31	17.54 ± 3.14
观察组	62	治疗前	4.64 ± 1.34	11.67 ± 1.07
		治疗后	1.14 ± 0.24 <sup>b</sup>	18.64 ± 3.87 <sup>b</sup>

注：与对照组治疗后比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

表 3 两组患者治疗前后血糖水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	FPG /mmol·L <sup>-1</sup>	2h PG /mmol·L <sup>-1</sup>	HbA1c/%
对照组	61	治疗前	9.68 ± 1.23	11.19 ± 3.53	8.08 ± 1.31
		治疗后	6.09 ± 1.98 <sup>c</sup>	8.69 ± 2.65 <sup>c</sup>	7.24 ± 2.12 <sup>c</sup>
观察组	62	治疗前	9.75 ± 1.35	11.52 ± 2.34	8.23 ± 1.71
		治疗后	5.01 ± 1.51 <sup>cd</sup>	7.44 ± 2.12 <sup>cd</sup>	6.05 ± 1.92 <sup>cd</sup>

注：FPG 一空腹血糖；2h PG 一餐后 2 h 血糖；HbA1c 一糖化血红蛋白。

与同组治疗前比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，<sup>d</sup>*P* < 0.05。

#### 2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前，两组 hs-CRP、IL-4、IL-6 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；两组治疗后 hs-CRP、IL-4、IL-6 均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	IL-4/ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>
对照组	61	治疗前	35.43 ± 4.78	46.66 ± 1.80	140.56 ± 20.79
		治疗后	15.56 ± 4.52 <sup>c</sup>	36.85 ± 9.84 <sup>c</sup>	78.98 ± 17.82 <sup>c</sup>
观察组	62	治疗前	35.45 ± 4.67	46.55 ± 1.78	140.23 ± 20.11
		治疗后	13.69 ± 4.36 <sup>cd</sup>	32.16 ± 9.98 <sup>cd</sup>	70.56 ± 12.98 <sup>cd</sup>

注：hs-CRP 一超敏 C 反应蛋白；IL-4 一白细胞介素-4；IL-6 一白细胞介素-6。

与同组治疗前比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，<sup>d</sup>*P* < 0.05。

#### 2.5 两组患者最终事件发生情况比较

观察组最终事件发生率 3.22%，低于对照组 6.54%，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 5。

表 5 两组患者最终事件发生情况比较 (n(%))

组别	n	再次住院	心血管死亡	最终事件
对照组	61	3(4.91)	1(1.63)	4(6.54)
观察组	62	1(1.61)	1(1.61)	2(3.22)

### 3 讨论

2 型糖尿病是一种常见的内分泌疾病，主要原因是患者的胰岛素分泌不足，若患者血糖未得到有效控制，可能会侵犯其他组织系统，诱导心血管疾病，其中以 HFpEF 较为多见<sup>[6]</sup>。临床通常给予二甲双胍联合沙库巴曲缬沙坦片治疗，对血糖的调控具有一定的作用，但此类药物的联合应用在降糖的同时，存在诱发低血糖的可能性，导致患者发生心脑血管相关事件，这对于控制大血管有着严重的负面影响，治疗效果不佳<sup>[7]</sup>。达格列净作为一种新型治疗糖尿病的降糖药物，能够选择性地抑制肾脏对葡萄糖、钠离子、钾离子等物质的再吸收，促进尿糖排泄，通过抑制脑啡肽酶上调多种血管活性肽水平，扩张血管、增强心肌收缩力<sup>[8-9]</sup>。

LVEF 水平高低与心肌收缩能力呈正相关，即心肌收

缩能力越强，每搏输出量则越多，射血分数越大，患者心功能越差；LVEDD 增加则代表心室增大，提示心脏功能受损<sup>[10]</sup>。6 MWT 是衡量患者心功能的有效指标，当其低于 350 m 则代表心功能受损；NT-proBNP 是脑利尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 前体降解后的一种化学结构，是心脏在受到压力负荷释放的产物，其水平可用来反映心功能和损害程度，与心力衰竭严重程度相关，是临床应用最多的心力衰竭生物标志物<sup>[11]</sup>。本研究中，观察组治疗后 LVEF 高于对照组，NT-proBNP、LVEDD 和 LVESD 低于对照组，6 MWT 远于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，表明达格列净治疗 HFpEF 的 2 型糖尿病患者可改善心功能。分析原因是二甲双胍促进外周组织摄取糖分，抑制葡萄糖原异生联合沙库巴曲缬沙坦通过抑制脑啡肽酶上调多种血管活性肽水平，从而达到利尿、扩张血管、增强心肌收缩力，增加心输出量，解除冠状动脉痉挛，促进心肌血液供应，共同发挥心血管保护作用，减轻心力衰竭症状，促进心功能恢复<sup>[12]</sup>。在此基础上服用达格列净通过排尿降低心脏负荷，从而达到促进血液循环的效果，促使心脏动脉硬化程度得到缓解，使交感神经兴奋受到抑制，减轻左心室重构及心室纤维化，降低心肌缺血时血浆脂质过氧化物，抑制血小板及红细胞聚集，改善微循环和心肌缺血<sup>[13]</sup>。

胰岛素抵抗与胰岛素分泌异常是 2 型糖尿病患者发病的两个重要环节，其中胰岛素分泌缺陷是导致糖尿病发病的重要病理机制。IL-6、IL-4 是组织感染或组织损伤反应中主要参与的介质，IL-6 一方面能够促进心肌成纤维细胞增生，另一方面能够提高心肌细胞蛋白质分解，诱导心肌细胞凋亡，导致心肌细胞数量减少。hs-CRP 是一种急性相蛋白，当机体出现感染或创伤时，会在机体中大量合成，造成患者出现不同程度的损伤。本研究中，观察组治疗后胰岛素抵抗指数高于对照组，胰岛素分泌指数低于对照组，两组治疗后 FPG、2h PG、HbA1c、hs-CRP、IL-4、IL-6 均降低，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，表明达格列净治疗 HFpEF 的 2 型糖尿病患者可抑制心室重构，减轻炎症水平，调节血糖水平。可能的原因是二甲双胍联合沙库巴曲缬沙坦可以有效减少胰岛素 β 细胞功能损伤，促进胰岛 β 细胞分化以及增殖，进而改善胰岛 β 细胞功能，在此基础上服用达格列净增加患者尿排泄，降低患者体内的葡萄糖，改善患者对葡萄糖的重吸收。其次，达格列净能够在肝脏中激活 AMPK 信号通路，通过与一氧化氮合酶相结合，抑制信号转导及转录激活蛋白 3 的激活，抑制心室重构，减轻心力衰竭症状，从而达到调节炎症水平的目的。除此之外，观察组最终事件发生率 3.22% (2/62)，低于对照组 6.54% (4/61)，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

综上所述, 达格列净通过调节 HFpEF 的 2 型糖尿病患者胰岛素水平, 降低血糖水平, 减轻炎症反应, 促进心功能恢复, 且不增加再次住院及心血管死亡的发生率。

#### [参考文献]

- (1) 江耀辉, 王喆, 郑汝杰. 达格列净对冠心病合并 2 型糖尿病患者临床结局的影响 (J). 中国循环杂志, 2022, 37(3): 250-255.
- (2) 刘姗姗, 赵璨, 罗力亚. 达格列净治疗老年 2 型糖尿病并心力衰竭患者的临床疗效及其对心功能的影响 (J). 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(3): 107-111.
- (3) 刘哲, 刘易婷, 王晶. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭临床疗效观察 (J). 陕西医学杂志, 2022, 51(3): 355-358.
- (4) 中华医学会糖尿病学分会糖尿病教育与管理学组. 中国 2 型糖尿病自我管理处方专家共识 (2017 年版) (J). 中华糖尿病杂志, 2017, 9(12): 740-750.
- (5) 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.
- (6) 辛丽. 达格列净治疗 2 型糖尿病并冠心病患者的临床效果及对患者凝血功能的影响 (J). 中国当代医药, 2022, 29(4): 93-96.
- (7) 冀博. 比较达格列净片与西格列汀对 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者血糖水平及心功能的影响 (J). 罕少疾病杂志, 2022, 29(2): 103-105.
- (8) 宋青青, 黄春, 劳斌昌. 达格列净对 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 与左室舒张功能的影响 (J). 中国医学创新, 2022, 19(3): 1-5.
- (9) 邵明凤. 达格列净治疗心力衰竭合并 2 型糖尿病的疗效分析 (J). 糖尿病新世界, 2022, 25(2): 89-91, 114.
- (10) 钟斌理, 张岩. 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并慢性心力衰竭患者 90 例 (J). 中国基层医药, 2022, 29(1): 73-76.
- (11) 文轶. 达格列净对 T2DM 合并慢性心力衰竭患者血糖、血脂及左心室舒张功能的影响 (J). 中国医学创新, 2021, 18(35): 60-63.
- (12) 何桂香. 达格列净降低 2 型糖尿病心血管疾病风险的研究进展 (J). 中国实用医药, 2021, 16(33): 201-203.
- (13) 郝正阳, 张彦周. 达格列净对慢性射血分数降低性心力衰竭合并 2 型糖尿病患者心功能的影响 (J). 河南医学研究, 2021, 30(32): 5990-5994.

(文章编号) 1007-0893(2022)10-0102-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.10.031

## DPE 联合 PIEB 技术在阴道分娩产妇分娩镇痛中的应用

罗庆仙 陈水清 陈晓燕

(台山市妇幼保健院, 广东 台山 529200)

**[摘要]** **目的:** 探讨硬脊膜穿破硬膜外阻滞 (DPE) 联合程控硬膜外间歇脉冲注入技术 (PIEB) 在阴道分娩产妇分娩镇痛中的应用效果。**方法:** 选择台山市妇幼保健院 2020 年 1 月至 2020 年 12 月期间阴道分娩的产妇 120 例, 按随机数表法分为观察组与对照组, 各 60 例。对照组行硬膜外阻滞 (EP) + PIEB, 观察组行 DPE + PIEB。于镇痛前、镇痛后 1 min、镇痛后 5 min、镇痛后 10 min、镇痛后 1 h 行视觉模拟评分法 (VAS), 检测两组产妇的第一产程、第二产程、第三产程的血清 5-羟色胺 (5-HT)、神经肽 (NPY)、P 物质 (SP) 水平, 检测两组产妇的镇痛前即刻、宫口全开时的血清强啡肽 (Dyn)、皮质醇 (Cor) 浓度, 记录两组产妇的硬膜外自控镇痛 (PCEA) 按压次数、舒芬太尼用量、产程时间、不良反应。**结果:** 观察组产妇的镇痛后各时间点 VAS 评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组产妇第一产程、第二产程、第三产程的血清 5-HT、NPY、SP 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组产妇宫口全开时的血清 Dyn 水平显著高于对照组, Cor 水平显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组产妇的 PCEA 按压次数、舒芬太尼用量显著少于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组产妇不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** DPE 技术联合 PIEB 技术镇痛可有效抑制阴道分娩产妇的疼痛介质表达, 阻碍疼痛信号传递, 减少镇痛药物应用, 缓解机体应激反应, 可提供快速、有效的镇痛效果, 且安全性较高。

[收稿日期] 2022-02-21

[作者简介] 罗庆仙, 女, 副主任医师, 主要从事麻醉工作。