

论著

文章编号:1000-5404(2013)17-1862-04

二甲双胍改善2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者心功能的临床研究

苏勇,王端,龙军,杨帆,徐强,司良毅 (400038 重庆,第三军医大学西南医院老年病科)

[摘要] **目的** 研究二甲双胍对2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者心功能的影响。**方法** 采用单中心前瞻、随机、双盲对照研究,按随机数字表法将170例2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者分为二甲双胍组和对照组。对照组采用常规治疗;二甲双胍组在对照组治疗的基础上给予二甲双胍1 000 mg/d联合治疗。两组患者均在治疗前、治疗后3、6、9、12个月检测6 min步行距离(6MWT),超声心动图检测二尖瓣舒张早期最大血流速度/舒张晚期最大血流速度(E/A)、舒张早期E峰的减速时间(DT)、左室质量指数(LVMI),酶联免疫吸附试验检测血清脑钠肽前体氨基末端(NT-proBNP)、生长分化因子(GDF-15)浓度。**结果** 随访12个月揭盲时,共失访12例,资料完整者158例,其中二甲双胍组80例,对照组78例。与治疗前相比,两组在治疗后3个月开始6-MWT增加而NT-proBNP明显下降($P < 0.05$),对照组在治疗后9个月,二甲双胍组在治疗后6个月E/A、DT有明显下降($P < 0.05$);与对照组相比,二甲双胍组在治疗后6个月开始6-MWT明显增加,治疗后9个月开始E/A、DT及NT-proBNP明显降低($P < 0.05$)。与治疗前相比,对照组在治疗后9个月开始LVMI、GDF-15明显降低($P < 0.05$),而二甲双胍组LVMI在治疗后6个月,GDF-15在治疗后3个月开始明显降低($P < 0.05$);与对照组比较,二甲双胍组在治疗后12个月开始LVMI明显降低($P < 0.05$),GDF-15在治疗后6个月开始明显降低($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍可以通过增加2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者的左室舒张早期的充盈量和改善左室重构程度而改善这类患者的心功能。

[关键词] 二甲双胍;2型糖尿病;舒张性心力衰竭;左室重构

[中图分类号] R541.6; R587.1; R977.15 **[文献标志码]** A

Metformin improves heart function in patients having type 2 diabetes mellitus complicated with diastolic heart failure

Su Yong, Wang Duan, Long Jun, Yang Fan, Xu Qiang, Si Liangyi (Department of Geriatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of metformin on the heart function of patients having type 2 diabetes mellitus complicated with diastolic heart failure. **Methods** The study adopted a single-center, randomized, double-blind and prospective design, and a total of 170 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with diastolic heart failure were randomized into an experimental group and a control group. Patients in the control group were given conventional treatment, and those in the experimental group were given metformin (1 000 mg/d) combined with conventional treatment. Six-min walk distance (6-MWT), peak early filling velocity to peak late filling velocity (E/A), E-wave deceleration time (DT), left ventricular mass index (LVMI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) were determined at baseline and at 3, 6, 9, and 12 months of treatment. **Results** The follow-up at 12 months showed that a total of 12 cases were lost and 158 cases had complete data, including 80 cases in the experimental group and 78 cases in the control group. 6-MWT increased and NT-proBNP decreased significantly in the two groups after 3 months of treatment compared with those at baseline ($P < 0.05$). E/A and DT decreased significantly ($P < 0.05$) at 9 months in the control group and at 6 months in the experimental group. Compared with the control group, 6-MWT increased significantly in the experimental group after 6 months of treatment, and E/A, DT, and NT-proBNP decreased significantly after treatment for 9 months ($P < 0.05$).

[基金项目] 重庆市科技攻关计划项目(CTSC2011AC5038)

[通信作者] 徐强, E-mail: xuqiang7147@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130625.1251.016.html>(2013-06-25)

LVMI and GDF-15 decreased significantly in the control group after 9 months of treatment compared with those at baseline, whereas LVMI and GDF-15 in the experimental group decreased markedly after treatment for 6 months and 3 months, respectively ($P < 0.05$). Compared with the control group, the experimental group showed LVMI significantly decreased at 12-month follow-up ($P < 0.05$) and sharp decline of GDF-15 after treatment for 6 months ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin can improve the heart function of type 2 diabetes patients complicated with diastolic heart failure by increasing diastolic filling volume and improving left ventricular remodeling.

[**Key words**] metformin; type 2 diabetes mellitus; diastolic heart failure; left ventricular remodeling

Supported by the Tackling Project of Science and Technology Research of Chongqing (CSTC2011AC5038). Corresponding author: Xu Qiang, E-mail: xuqiang7147@163.com

2型糖尿病患者心力衰竭的发病率和病死率显著增加,糖尿病患者发生心力衰竭的概率是没有糖尿病的相同年龄、性别人群的2.5倍,同时每增加1单位的糖化血红蛋白其心力衰竭发生的可能性就可增加32%^[1]。心力衰竭已经成为人类死亡的主要原因之一,其中约50%患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正常,被称为舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF)。而其好发于2型糖尿病患者^[2]。在目前控制血糖的药物当中,二甲双胍是唯一具有降低2型糖尿病患者全因死亡率和心血管疾病相关死亡率的药物^[3]。但目前二甲双胍作为基础的降糖方案能否改善2型糖尿病合并舒张性心力衰竭的心功能还不清楚。因此,本研究收集170例2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者,探讨二甲双胍为基础的降糖方案对2型糖尿病合并舒张性心力衰竭的疗效。

1 资料与方法

1.1 对象

选择2010年1月至12月在第三军医大学西南医院就诊的2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者170例。2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者的诊断符合2009年ACC/AHA成人心衰诊断治疗指南的诊断标准及中国2型糖尿病防治指南中的诊断标准,并按照相关指南给予标准治疗,心力衰竭控制稳定,并签署了知情同意书。

纳入标准:入选时年龄50~80岁,症状稳定的慢性舒张性心力衰竭患者,NYHA分级为II~III级,经标准抗心力衰竭治疗3个月以上且病情稳定,允许门诊随访。

排除标准:存在使用二甲双胍的反指征,或已经使用二甲双胍者,或有二甲双胍过敏的病史,明显的瓣膜性心脏病,慢性房颤,阻塞性肥厚型心肌病或限制型心肌病及其他严重疾病。

1.2 试验方法

采用前瞻、随机、双盲对照方法设计本研究。由试验人员提供试验药品二甲双胍和与试验药品包装、外形和规格相同的安慰剂(均购自正大天晴有限公司)。170例患者停用以往降

糖药物,按照随机数字表法分为二甲双胍组和对照组,分别予“二甲双胍500 mg 2次/d”和安慰剂进行基础治疗,以连续3 d空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L,非空腹 ≤ 10.0 mmol/L为达标。如果未达标则加用除双胍类降糖药物治疗,直到血糖达标,治疗2周血糖仍未能达标则退出研究。两组患者均严格控制CHF的病因和诱因,同时给予常规药物,包括给予利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、 β 受体阻滞剂等药物,两组患者维持上述一致的治疗方案。两组患者均连续用药12个月后揭盲,在入组后第3、6、9、12个月检测以下指标,并进行统计学分析。

1.3 观察指标

1.3.1 6 min步行试验距离 受试者在长30 m走道来回行走,在指定的6 min内记录下能走的最大距离,在开始时先进行2次步行,并至少1 h后再进行,使受试者熟悉试验过程,在适应性试验后再进行2次,共4次,若4次距离的差异在10%以内,则4次结果可行为基础值,如差异 $> 10\%$,则需增加1次试验,取其均值。

1.3.2 超声心动图检查 使用Philips iE33超声心动图仪,同一检查者并对患者临床资料及生化数据未知。超声检查符合美国心脏学会、美国心脏病学院及美国超声心动学会超声指南规范。依据M型超声左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室收缩末内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、舒张末室间隔厚度(inter ventricular septal dimension, IVSD)及舒张末左室后壁厚度(posterior wall dimension, PWD)。根据Teicholz公式计算LVEF。依据公式Devereux计算左室质量(LVM); $LVM = 1.04 \times [(LVEDD + IVSD + PWD)^3 - LVEDD^3] - 14$ 。左室质量指数(LVMI)定义为: $LVMI = LVM / \text{体表面积}$ 。同时检测二尖瓣舒张早期最大血流速度/舒张晚期最大血流速度(E/A)及舒张早期E峰的减速时间(deceleration time, DT)。M型及多普勒超声参数均连续测量5个心动周期,取平均值。

1.3.3 心力衰竭血清生化标记物的检测 所有患者在干预前后留取血标本,入选患者安静仰卧10 min,从肘正中静脉采集静脉血注入非抗凝试管中,室温静置30 min后,4℃下3 000 r/min离心10 min,分离的血清于-80℃冷冻保存直至检测。采用商品化试剂盒的生长分化因子(growth differentiation factor-15, GDF-15)、脑钠肽前体氨末端(N-terminal pro-brain natriuretic

peptide, NT-proBNP)试剂盒(购自美国 USCN Life Science & Technology 公司)的血清水平进行酶联免疫吸附检测。试剂盒包含目标蛋白抗体包被的酶标板、目标蛋白准品、样品稀释液、稀释液、检测试剂、检测试剂、洗涤缓冲液底物、终止溶液、醋酸封板膜。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的采用 u 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 人口统计学资料及临床情况基线特征

随访 12 个月揭盲时,共失访 12 例,资料完整者 158 例,其中二甲双胍组 80 例,对照组 78 例。两组年龄、性别、基础心脏病构成、心功能分级及心力衰竭和糖尿病治疗用药情况等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者入选一般资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	冠心病/高血压性 心脏病(例)	NYHA 分级 II/III级(例)	LVEF/(%)
对照组	78	40/38	68.2 ± 5.1	36/42	39/39	59.4 ± 8.3
二甲双胍组	80	43/37	68.5 ± 5.5	35/45	38/42	60.3 ± 8.5

2.2 治疗前、后不同时间点两组 6-MWT、E/A、DT 及 NT-proBNP 的比较

两组治疗前 6-MWT、E/A、DT 及 NT-proBNP 等指标均无显著差别($P > 0.05$)。治疗后 3 ~ 12 个月,两组患者心功能均较入组前均有改善,6-MWT 增加而 NT-proBNP 明显下降($P < 0.05$);对照组 E/A、DT 在治疗后 9 个月有明显下降($P < 0.05$),而二甲双胍组在治疗后 6 个月就有明显降低($P < 0.05$)。两组间治疗后比较,在治疗后 6 个月开始二甲双胍组 6-MWT 明显增加,在治疗后 9 个月开始 E/A、DT 及 NT-proBNP 均较对照组明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后不同时间段 6-MWT、E/A、DT、LVMI、NT-proBNP、GDF-15 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	6-MWT(m)	E/A	DT(ms)	LVMI(g/m^2)	NT-proBNP(pg/mL)	GDF-15(pg/mL)	HbA1c(%)
对照组	78							
治疗前		331.5 ± 58.3	0.71 ± 0.25	312.2 ± 63.7	151.4 ± 18.0	672.5 ± 158.0	899.2 ± 125.6	6.78 ± 0.62
治疗 3 个月		380.7 ± 62.2 ^a	0.80 ± 0.24	308.1 ± 67.1	145.0 ± 18.9	482.7 ± 168.2 ^b	823.1 ± 130.9	6.58 ± 0.69
治疗 6 个月		391.6 ± 64.8 ^a	0.85 ± 0.27	295.9 ± 69.5	139.4 ± 18.7	463.9 ± 147.3 ^b	802.3 ± 136.7	6.77 ± 0.73
治疗 9 个月		411.7 ± 70.3 ^b	0.88 ± 0.26 ^a	272.7 ± 70.7 ^a	127.8 ± 17.5 ^a	421.5 ± 118.1 ^b	755.1 ± 115.9 ^a	6.50 ± 0.69
治疗 12 个月		425.4 ± 69.0 ^b	0.89 ± 0.20 ^a	270.5 ± 75.3 ^a	127.2 ± 16.3 ^a	392.2 ± 108.7 ^b	712.4 ± 105.2 ^a	6.57 ± 0.73
二甲双胍组	80							
治疗前		329.8 ± 47.3	0.69 ± 0.27	316.7 ± 59.2	150.9 ± 19.1	665.4 ± 133.8	885.5 ± 138.7	6.57 ± 0.67
治疗 3 个月		385.6 ± 63.2 ^a	0.83 ± 0.25	292.9 ± 64.7 ^a	139.0 ± 18.7	465.1 ± 152.7 ^b	786.2 ± 128.6 ^a	6.28 ± 0.62
治疗 6 个月		421.8 ± 73.2 ^{bc}	0.89 ± 0.27 ^a	270.2 ± 69.5 ^a	130.5 ± 17.1 ^a	455.3 ± 148.3 ^b	699.1 ± 117.3 ^{ac}	6.43 ± 0.72
治疗 9 个月		471.6 ± 75.1 ^{bc}	1.06 ± 0.30 ^{bc}	240.6 ± 70.0 ^{ac}	121.5 ± 16.0 ^a	362.5 ± 158.0 ^{bc}	603.7 ± 126.9 ^{bd}	6.58 ± 0.62
治疗 12 个月		481.6 ± 77.4 ^{bc}	1.28 ± 0.29 ^{bc}	238.9 ± 60.1 ^{ac}	115.2 ± 15.3 ^{bc}	249.9 ± 91.5 ^{bd}	547.2 ± 95.2 ^{bd}	6.67 ± 0.68

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与治疗前比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与对照组比较

2.3 治疗前、后不同时间点两组 LVMI、GDF-15 的比较

两组治疗前 LVMI、GDF-15 无显著差别($P > 0.05$)。对照组在治疗后 9 个月开始 LVMI、GDF-15 明显降低($P < 0.05$),而二甲双胍组 LVMI 在治疗后 6 个月, GDF-15 在治疗后 3 个月开始较治疗前明显降低($P < 0.05$);两组间治疗后比较,二甲双胍组在治疗后 12 个月 LVMI 较对照组明显降低($P < 0.05$), GDF-15 在治疗后 6 个月开始明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 药物安全性

对照组失访 7 例,二甲双胍组失访 5 例,失访原因均与治疗无关。随访者治疗 12 个月结束时无死亡病例。二甲双胍组消化不良反应稍高于对照组,但无统计学差异($P > 0.05$),无患者因此停药。低血糖及其他不良反应两组间无显著差异($P > 0.05$)。随访结束时所有患者肝、肾功能、与治疗前比较均无显著差异($P > 0.05$)。糖化血红蛋白在同组治疗前后及两组间均无显著差别($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

以前二甲双胍是禁用于糖尿病合并心功能不全的患者,近年来大量临床和基础研究均发现二甲双胍降糖作用外的心血管保护作用,并且二甲双胍能够降低糖尿病患者发生心力衰竭的风险,目前的研究证明二甲双胍能够安全有效的应用于 2 型糖尿病合并心力衰竭患者^[3-5]。Evans 等^[3]报道在 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的治疗方案中,二甲双胍治疗组的病死率明显低于未采用该药治疗组,并且因心力衰竭加重的再住院率也有降低。但目前的证据多来自于基础研究和回顾性观察队列分析研究,缺少随机对照试验研究,并且缺乏对舒张性心力衰竭患者的研究。我们通过随机双盲对照研究发现:以二甲双胍为基础的降糖方案较对照组明显改善 2 型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者的心功能,治疗后 6 个月开始二甲双胍组较对照组的 6-MWT 明显增加,在治疗后 9 个月开始 NT-proBNP 均较

对照组明显降低。同时我们对其机制进行了探索,发现:二甲双胍组在治疗后9个月较对照组的E/A、DT明显下降。提示二甲双胍可以改善2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者的左心室舒张早期的心肌松弛功能,增加左心室舒张早期的充盈量。目前认为血清GDF-15水平与器质性心脏病左室重构程度呈独立、显著的相关性^[6]。我们发现对照组在治疗后9个月开始LVMI、GDF-15明显降低,而二甲双胍组LVMI在治疗后6个月,GDF-15在治疗后3个月开始较治疗前明显降低;两组间治疗后比较,二甲双胍组在治疗后12个月LVMI较对照组明显降低,GDF-15在治疗后6个月就较对照组开始明显降低,二甲双胍组较对照组LVMI及血清GDF-15明显下降。提示二甲双胍可以改善2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者的左室重构程度而改善心功能。

二甲双胍改善2型糖尿病合并心力衰竭患者心功能可能的分子机制之一可能其是腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活剂^[7]。AMPK不但是细胞能量感受器同时也是功能强大的效应器,激活AMPK可以通过磷酸化作用调控代谢的多个环节。虽然目前的研究对于阐明如何调节AMPK激活还很不完善,但已经明确激活AMPK可以通过影响细胞信号转导、代谢和基因表达,增加胰岛素敏感性和减少2型糖尿病的危害^[8]。越来越多的证据显示AMPK是联系代谢系统和循环系统的纽带,激活AMPK有多种心血管保护功效^[9]。我们的研究也发现激活AMPK,防止高糖对血管内皮细胞的氧化损伤^[9]。在基础研究中发现二甲双胍具有的激活AMPK的特性,并且能够抑制心肌细胞肥大、再灌注损伤、减少心肌细胞凋亡以及心力衰竭的进展^[10]。相反,抑制AMPK激活,可诱导心肌细胞的功能受损及凋亡增加,最终心力衰竭发生、发展^[11]。近来,Sasaki等^[12]发现二甲双胍可以通过激活AMPK而减少氧化应激导致的心肌细胞凋亡及防止心力衰竭狗的心功能恶化。因此,我们认为二甲双胍可能通过激活AMPK,增加2型糖尿病合并舒张性心力衰竭患者的左心室舒张早期的充盈量和改善左室重构程度而增加这类患者的心功能。

本研究的不足之处是观察病例数相对较少,随访

时间还比较短,如能进一步加大病例数量,延长随访时间,有望取得更有说服力的结论。

参考文献:

- [1] Nichols G A, Gullion C M, Koro C E, *et al.* The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(8): 1879 - 1884.
- [2] Owan T E, Hodge D O, Herges R M, *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3): 251 - 259.
- [3] Evans J M, Doney A S, AlZadjali M A, *et al.* Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 1006 - 1010.
- [4] Romero S P, Andrey J L, Garcia-Egido A, *et al.* Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community[J]. *Int J Cardiol*, 2011, [Epub ahead of print].
- [5] Shah D D, Fonarow G C, Horwich T B, *et al.* Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(3): 200 - 206.
- [6] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Relation of growth-differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(7): 955 - 958.
- [7] El Messaoudi S, Rongen G A, Riksen NP. Metformin therapy in diabetes: the role of cardioprotection[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(4): 314.
- [8] Hardie D G, Ross F A, Hawley S A. AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern[J]. *Chem Biol*, 2012, 19(10): 1222 - 1236.
- [9] Xu Q, Si L Y. Protective effects of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system[J]. *J Cell Mol Med*. 2010, 14(11): 2604 - 2613.
- [10] Xu Q, Hao X, Yang Q, *et al.* Resveratrol prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction *via* activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(2): 389 - 394.
- [11] Zhuo X Z, Wu Y, Ni Y J, *et al.* Isoproterenol instigates cardiomyocyte apoptosis and heart failure *via* AMPK inactivation-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(7): 800 - 810.
- [12] Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, *et al.* Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase[J]. *Circulation*, 2009, 119(19): 2568 - 2577.

(收稿:2013-05-21;修回:2013-06-05)

(编辑 汪勤俭)