

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.004

心血管疾病专题

## 2 型糖尿病合并射血分数保留心力衰竭患者不同降糖药物治疗效果比较

王玉容,冷晓晖,向沥,唐利娟,吕焱,唐慧微



基金项目:四川省卫生健康委员会课题(150086)

作者单位:621000 四川省绵阳,电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院全科医学科

通信作者:王玉容,E-mail:wrym1001@126.com

**【摘要】目的** 观察 2 型糖尿病(T2DM)合并射血分数保留心力衰竭(HFpEF)不同降糖策略的疗效差异。**方法** 收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院全科医学科诊治 T2DM 合并 HFpEF 患者 60 例,采用随机数字表法分为对照组、达格列净组和度拉糖肽组,每组 20 例,对照组予常规基础治疗,达格列净组、度拉糖肽组在此基础上分别加用相应药物。治疗 6 个月后观察患者空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心房内径(LAD)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、碱性磷酸酶(ALP)、血清骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、护骨素(OPG)及体质量的变化;比较 3 组患者临床不良反应发生率。**结果** 治疗后 3 组患者 FPG、2 hPG 和 HbA<sub>1c</sub> 均较治疗前降低(对照组: $t/P=1.863/0.026, 3.485/<0.001, 1.711/0.033$ , 达格列净组: $t/P=2.088/0.003, 5.255/<0.001, 2.211/0.001$ , 度拉糖肽组: $t/P=3.003/<0.001, 6.931/<0.001, 4.678/<0.001$ ),且降低幅度比较,度拉糖肽组>达格列净组>对照组( $F/P=8.881/0.001, 9.228/0.001, 11.170/<0.001$ );治疗后 3 组患者 SBP、DBP、NT-ProBNP、LVEDD 和 LAD 均显著降低(对照组: $t/P=1.801/0.027, 3.079/<0.001, 9.719/<0.001, 1.522/0.045, 3.291/<0.001$ , 达格列净组: $t/P=1.884/0.025, 4.256/<0.001, 11.216/<0.001, 4.109/<0.001, 4.297/<0.001$ , 度拉糖肽组: $t/P=1.903/0.025, 4.331/<0.001, 12.377/<0.001, 4.176/<0.001, 4.558/<0.001$ ),且 NT-proBNP、LVEDD 和 LAD 改善幅度比较,度拉糖肽组>达格列净组>对照组( $F/P=15.500/<0.001, 7.631/0.002, 9.601/0.001$ );治疗后 ALP、BAP、OPG 比较,度拉糖肽组和对照组均升高(对照组: $t/P=1.997/0.046, 2.123/0.002, 2.019/0.040$ , 度拉糖肽组: $t/P=3.669/<0.001, 4.223/<0.001, 5.995/<0.001$ ),而达格列净组患者骨代谢指标变化不明显( $P>0.05$ ),且改善幅度比较,度拉糖肽组>对照组>达格列净组( $F/P=6.372/0.005, 10.877/<0.001, 5.461/0.010$ );治疗后对照组患者体质量无明显改善( $P>0.05$ ),但度拉糖肽组、达格列净组患者下降明显( $t/P=2.129/0.002, 1.466/0.049$ ),且度拉糖肽组下降幅度大于达格列净组( $t/P=6.677/0.008$ )。治疗后 3 组不良反应比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** T2DM 合并 HFpEF 患者应用度拉糖肽,不仅可改善临床疗效,且临床不良反应发生率低。

**【关键词】** 射血分数保留心力衰竭;糖尿病,2 型;达格列净;度拉糖肽;临床疗效**【中图分类号】** R541.6;R587.1**【文献标识码】** A

### Effect of different hypoglycemic drugs on type 2 diabetes patients with heart failure and preserved ejection fraction

Wang Yurong, Leng Xiaohui, Xiang Li, Tang Lijuan, Lyu Yao, Tang Huiwei. Mianyang Hospital Affiliated to Medical School of University of Electronic Science and Technology of China/Mianyang central hospital, Sichuan Province, Mianyang 621000, China

Corresponding author: Wang Yurong, E-mail: wrym1001@126.com

Funding Program: Scientific research project of Sichuan Provincial Health Commission (150086)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of different hypoglycemic strategies in patients with type 2 diabetes (T2DM) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Method** A total of 60 patients with T2DM and HFpEF diagnosed and treated in the General Medicine Department of Mianyang Hospital/Mianyang Central Hospital Affiliated to the School of Medicine of Electronic Science and Technology University from January 2020 to January 2022 were collected. They were randomly divided into a control group, a daggliflozin group, and a dulaglutide group using a random number table method, with 20 patients in each group. The control group received regular basic treatment, and the daggliflozin group and

dulaglutide group received corresponding drugs on this basis. After 6 months of treatment, observe the changes in fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA 1c), body mass, N-terminal proBNP precursor, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left atrial diameter (LAD), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), alkaline phosphatase (ALP), serum bone specific alkaline phosphatase (BAP), osteoprotegerin (OPG), and body mass of the patients; Compare the incidence of clinical adverse reactions among three groups of patients. **Results** After treatment, FPG, 2hPG, and HbA 1c in all three groups of patients decreased compared to before treatment (control group:  $t/P=1.863/0.026, 3.485/<0.001, 1.711/0.033$ ; daggliflozin group:  $t/P=2.088/0.003, 5.255/<0.001, 2.211/0.001$ ; dulaglutide group:  $t/P=3.003/<0.001, 6.931/<0.001, 4.678/<0.001$ ), and the decrease in dulaglutide group was greater than that in daggliflozin group > control group ( $F/P=8.881/0.001, 9.228/0.001, 11.170/<0.001$ ); After treatment, SBP, DBP, NT ProBNP, LVEDD, and LAD were all reduced in three groups of patients (control group:  $t/P=1.801/0.027, 3.079/0.001, 9.719/0.001, 1.522/0.045, 3.291/0.001$ , dapagliflozin group:  $t/P=1.884/0.025, 4.256/<0.001, 11.216/<0.001, 4.109/<0.001, 4.297/<0.001$ , dulaglutide group:  $t/P=1.903/0.025, 4.331/<0.001, 12.377/<0.001, 4.176/<0.001, 4.558/<0.001$ ), and NT ProBNP The improvement amplitude of LVEDD and LAD was greater in the Laxitopeptide group than in the Daggliflozin group than in the control group ( $F/P=0.251/0.780, 0.400/0.675, 15.500/<0.001, 7.631/0.002, 9.601/0.001$ ); After treatment, the ALP, BAP, OPG levels in the Dulaglutide group and control group increased (control group:  $t/P=1.997/0.046, 2.123/0.002, 2.019/0.040$ , Dulaglutide group:  $t/P=3.669/0.001, 4.223/<0.001, 5.995/<0.001$ ), while the changes in bone metabolism indicators in the Dulaglutide group were not significant ( $P>0.05$ ), and the improvement in the Dulaglutide group was greater than that in the control group > Dulaglutide group ( $F/P=6.372/0.005, 10.877/<0.001, 5.461/0.010$ ); After treatment, there was no significant improvement in the body mass of patients in the control group ( $P>0.05$ ), but there was a significant decrease in patients in the dulaglutide and daggliflozin groups ( $t/P=2.129/0.002, 1.466/0.049$ ), and the decrease in the dulaglutide group was greater than that in the daggliflozin group ( $t/P=6.677/0.008$ ). There was no statistically significant difference in adverse reactions among the three groups after treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The application of Dulaglutide in patients with T2DM combined with HFpEF not only improves clinical efficacy, but also reduces the incidence of clinical adverse reactions.

**【Key words】** Heart failure with preserved ejection fraction; Diabetes mellitus, type 2; Dapagliflozin; Dulaglutide; Clinical efficacy

随着经济社会发展、生活方式改变和人口老龄化的加剧,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD)的发病率日益增多,严重威胁人群的生命健康<sup>[1]</sup>。心力衰竭是各种心血管疾病的晚期阶段,临床上根据左心室射血分数情况,将心力衰竭分为射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、射血分数中间型心力衰竭(heart failure with mild reduced ejection fraction, HFmrEF)及射血分数减低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)<sup>[2]</sup>。目前临床上对于 HFpEF 的认识相对有限,查阅相关文献未发现有明确改善患者预后的诊疗方案<sup>[3]</sup>。目前对新型抗高血糖药物二肽基肽酶-4 抑制剂(dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP-4i)、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)、胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)均进行了心血管结局研究(cardiovascular outcomes trials, CVOT)以验证其心血管的临床获益,结果显示, DPP-4i 无心血管保护作用;

GLP-1RA 及 SGLT2i 能显著改善糖尿病患者的心血管临床预后<sup>[4]</sup>。现观察不同的降糖方案在 T2DM 合并 HFpEF 患者中的作用,为相关疾病临床诊疗方案的选择提供依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院全科医学科诊治 T2DM 合并 HFpEF 患者 60 例, HFpEF 的诊断依据 2018 年中国心力衰竭诊断和治疗指南, T2DM 的诊断依据 2017 年中国糖尿病防治指南;采用随机数字表法分为对照组、达格列净组和度拉糖肽组,每组 20 例;3 组患者的临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(202001014),全部患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者入院后给予生活方式及饮食干预,减少碳水化合物及脂肪摄入,鼓励患者适当活动,避免情绪激动,保持大便通畅;对照组二甲双胍 0.5 g 口服,2 次/d,甘精胰岛素 14 U,1 次/d,控制血糖;厄贝沙坦 0.15 g,1 次/d,比索洛尔 5 mg,1 次/d,

表 1 3 组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of Clinical Data of Three Groups of Patients in

项 目		对照组 (n=20)	度拉糖肽组 (n=20)	达格列净组 (n=20)	F/χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别[例(%)]	男	12(60.00)	11(55.00)	12(60.00)	0.127	0.934
	女	8(40.00)	9(45.00)	8(40.00)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		57.01 ± 7.96	56.71 ± 7.46	56.22 ± 8.01	0.052	0.949
SBP( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		147.33 ± 10.89	146.91 ± 11.57	149.56 ± 12.70	0.366	0.697
DBP( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		87.33 ± 8.58	85.71 ± 7.64	87.90 ± 7.53	1.055	0.362
病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)		7.72 ± 1.62	7.65 ± 1.35	7.90 ± 1.46	1.445	0.253
分期[例(%)]	1 期	5(25.00)	6(30.00)	5(25.00)	0.730	0.994
	2 期	7(37.00)	6(30.00)	6(30.00)		
	3 期	6(30.00)	7(35.00)	7(35.00)		
	4 期	2(10.00)	2(10.00)	1( 5.00)		
基础疾病[例(%)]	冠心病	13(65.00)	14(70.00)	11(55.00)	1.005	0.605
	高血压	14(70.00)	13(65.00)	13(65.00)	0.150	0.928
	肥胖	15(75.00)	14(70.00)	12(60.00)	1.078	0.583
吸烟史		8(40.00)	8(40.00)	9(45.30)	0.137	0.934
酗酒史		6(30.00)	7(35.00)	6(30.00)	0.154	0.926

控制心力衰竭。达格列净组在对照组基础上加服达格列净(阿斯利康投资中国有限公司)10 mg, 1 次/d。度拉糖肽组在对照组基础上皮下注射度拉糖肽(美国礼来公司生产, 进口药品注册号 S20190021)1.5 mg, 每周 1 次。3 组均治疗 6 个月。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血糖指标检测: 于治疗前后空腹和餐后 2 h 采集血浆以葡萄糖脱氢酶法测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG), 使用 Bio-Rad VARIANT II 糖化血红蛋白测量仪(美国伯乐公司)以高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)。

1.3.2 心脏指标检测: 使用心脏彩色超声(迈瑞 DC-26)检测左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心房内径(LAD), N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。

1.3.3 骨代谢指标检测: 采用全自动生化分析仪检测血清碱性磷酸酶(ALP)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)和护骨素(OPG)

1.3.4 体质量检测: 治疗前后称重, 观察体质量变化情况。

1.3.5 不良反应观察: 治疗过程中密切观测不良反应发生情况, 并进行记录。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗前后血糖指标变化比较 治疗 6 个月

后 3 组患者 FPG、2 hPG 和 HbA<sub>1c</sub> 均较治疗前降低(*P* 均 < 0.05 或 *P* < 0.01), 且 3 组降低幅度比较, 度拉糖肽组 > 达格列净组 > 对照组(*P* 均 < 0.01), 见表 2。

表 2 3 组患者治疗前后血糖变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of blood glucose changes before and after treatment in three groups of patients with

组 别	时 间	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA <sub>1c</sub> (%)
对照组 (n=20)	治疗前	9.23 ± 0.87	11.40 ± 1.70	9.11 ± 1.37
	治疗后	8.04 ± 0.62	8.58 ± 0.56	8.01 ± 0.67
达格列净组 (n=20)	治疗前	9.20 ± 0.91	11.28 ± 1.74	9.17 ± 1.13
	治疗后	7.89 ± 0.61	8.53 ± 0.69	7.63 ± 0.69
度拉糖肽组 (n=20)	治疗前	9.12 ± 1.08	11.35 ± 1.58	9.13 ± 1.06
	治疗后	7.26 ± 0.52	7.88 ± 0.76	7.26 ± 0.68
<i>t/P</i> 对照组内值		2.071/ 0.026	3.485/ <0.001	2.112/ 0.033
<i>t/P</i> 达格列净组内值		2.088/ 0.003	5.255/ <0.001	4.505/ 0.001
<i>t/P</i> 度拉糖肽组内值		3.003/ <0.001	6.931/ <0.001	4.678/ <0.001
<i>F/P</i> 治疗后 3 组间值		8.881/ 0.001	9.228/ 0.001	11.170/ <0.001

2.2 3 组治疗前后心脏指标比较 与治疗前比较, 治疗 6 个月后 3 组患者 SBP、DBP、NT-proBNP、LVEDD 和 LAD 均降低(*P* 均 < 0.05), 且 NT-proBNP、LVEDD 和 LAD 改善幅度比较, 度拉糖肽组 > 达格列净组 > 对照组(*P* < 0.01), 见表 3。

2.3 3 组治疗前后骨代谢指标水平比较 与治疗前比较, 治疗 6 个月后 ALP、BAP、OPG 度拉糖肽组和对照组均升高(*P* < 0.05), 而达格列净组患者骨代谢指标变化不明显(*P* > 0.05), 3 组比较, 度拉糖肽组 > 对照组 > 达格列净组 (*P* < 0.01), 见表 4。

2.4 体质量下降幅度比较 对照组、度拉糖肽组、达格列净组治疗前体质量分别为(76.27 ± 9.77) kg、

表 3 3 组患者治疗前后心脏指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of cardiac indicators before and after treatment in three groups of patients

组别	时间	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	NT-proBNP (ng/L)	LVEDD (mm)	LAD (mm)
对照组 (n=20)	治疗前	147.33 ± 10.89	87.33 ± 8.58	1246.78 ± 69.52	48.08 ± 5.55	43.90 ± 4.51
	治疗后	128.04 ± 11.98	70.58 ± 7.36	768.01 ± 45.67	44.51 ± 5.06	36.84 ± 5.16
达格列净组 (n=20)	治疗前	149.56 ± 12.70	87.90 ± 7.53	1263.64 ± 71.59	49.13 ± 5.91	42.99 ± 4.77
	治疗后	127.89 ± 10.61	68.53 ± 6.68	546.69 ± 30.59	38.98 ± 4.99	31.26 ± 3.68
度拉糖肽组 (n=20)	治疗前	146.91 ± 11.57	85.71 ± 7.64	1238.96 ± 76.39	48.66 ± 5.87	43.56 ± 4.39
	治疗后	122.27 ± 10.52	67.88 ± 6.76	527.26 ± 33.68	37.72 ± 4.73	30.73 ± 3.09
t/P 对照组内值		1.801/0.027	3.079/ <0.001	9.719/ <0.001	1.522/ 0.045	3.291/ <0.001
t/P 达格列净组内值		1.884/0.025	4.256/ <0.001	11.216/ <0.001	4.109/ <0.001	4.297/ <0.001
t/P 度拉糖肽组内值		1.903/0.025	4.331/ <0.001	12.377/ <0.001	4.176/ <0.001	4.558/ <0.001
F/P 治疗后 3 组间值		0.251/0.780	0.400/ 0.675	15.500/ <0.001	7.631/ 0.002	9.601/ 0.001

表 4 3 组患者治疗前后骨代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of bone metabolism indicators before and after treatment in three groups of patients with

组别	时间	ALP (U/L)	BAP (μg/L)	OPG (ng/L)
对照组 (n=20)	治疗前	88.59 ± 7.67	35.58 ± 4.91	298.92 ± 19.51
	治疗后	97.76 ± 9.88	41.58 ± 5.59	329.01 ± 20.69
达格列净组 (n=20)	治疗前	87.56 ± 8.08	36.06 ± 4.88	299.48 ± 18.09
	治疗后	88.19 ± 9.61	36.53 ± 4.69	297.63 ± 20.69
度拉糖肽组 (n=20)	治疗前	89.48 ± 8.34	34.61 ± 4.56	295.36 ± 17.33
	治疗后	109.26 ± 11.52	49.88 ± 5.76	367.26 ± 22.68
t/P 对照组内值		1.997/ 0.046	2.123/ 0.002	2.019/ 0.040
t/P 达格列净组内值		0.110/ 0.873	0.073/ 0.902	0.066/ 0.931
t/P 度拉糖肽组内值		3.669/ <0.001	4.223/ <0.001	5.995/ <0.001
F/P 治疗后 3 组间值		6.372/ 0.005	10.877/ <0.001	5.461/ 0.010

(76.73 ± 9.19) kg、(75.92 ± 9.36) kg, 治疗 6 个月后分别为 (76.04 ± 9.69) kg、(68.19 ± 9.52)、(71.06 ± 9.61) kg。与治疗前比较, 治疗后对照组患者体质量无明显改善 ( $t/P = 0.069/0.913$ ), 但度拉糖肽组、达格列净组患者下降明显 ( $t/P = 1.466/0.049$ 、 $2.129/0.002$ ), 且度拉糖肽组下降幅度大于达格列净组 ( $t/P = 6.677/0.008$ )。

2.5 不良反应比较 治疗后对照组出现低血糖 3 例, 度拉糖肽组出现低血糖 1 例, 达格列净组出现低血糖 2 例、消化道症状 3 例; 3 组均未出现肝功能、肾功能不全及相关泌尿系统症状。3 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

心力衰竭 (heart failure, HF) 是各种心血管疾病的晚期阶段, 亦是临床上一种较为常见的心血管疾病<sup>[5]</sup>。HFpEF 是一种以心脏舒张功能受损为主要症状的心力衰竭类型, 与 HFrEF 相比, 具有更高的临床特异性, 更高的发病率, 以及相似的远期预后<sup>[6]</sup>。一项基于中国心力衰竭中心的研究显示, 住院心力衰竭患者中 HFpEF 占 43%, HFmrEF 占 21.8%, HFrEF 占

35.2%<sup>[7]</sup>。相关研究显示对于 HFrEF 患者, ACEI、螺内酯、沙库巴曲缬沙坦、β 受体阻滞剂可明显降低其病死率; 但 HFpEF 尚缺乏相关临床研究数据, 目前国内针对 HFpEF 的临床试验均得出阴性结果<sup>[8]</sup>。有研究表明, HFpEF 的治疗难度大、预后差, 如未能及时干预将对患者的生命造成严重危害<sup>[9]</sup>。

相关文献报道 1991—2000 年我国住院治疗的 T2DM 患者中, 33.6% 合并慢性肾脏疾病 (CKD), 15.9% 合并心血管疾病, 12.2% 合并脑血管疾病, 5.0% 合并下肢血管疾病<sup>[10]</sup>。研究显示, 中国门诊治疗的 T2DM 患者, 14.4% 合并 CKD、14.6% 合并心血管疾病、10.1% 合并脑血管疾病、1.5% 合并外周血管疾病<sup>[11]</sup>; 2018 年发表的 CCC-ACS 研究显示, 中国急性冠状动脉综合征 (ACS) 住院患者中, T2DM 占 36.8%; 大规模流行病学研究发现, 43.2% 的中国糖尿病患者死于心脑血管疾病<sup>[12]</sup>; GWTC-HF 注册研究显示, 45.5% HFpEF 患者合并 T2DM; 反之 25% ~ 40% 的 T2DM 患者合并心力衰竭; 两者相互作用加速疾病进展<sup>[13]</sup>。近年一系列临床研究证据促使 T2DM 的治疗模式发生了明显的转变: 从一开始单纯控制血糖过渡至需同时兼顾改善心脑血管临床结局<sup>[14]</sup>。最新 T2DM 相关指南指出, 降糖药物的选择不应仅关注如何快速降低血糖, 而更应关注如何使心血管等其他脏器获益<sup>[15]</sup>。

SGLT2i 是一类新型口服降糖药物, 临床常用的有达格列净、卡格列净、恩格列净, 在 CVOT 试验中被证实可降低 HFrEF 患者心力衰竭再住院和心血管死亡风险, 但是对于 T2DM 合并 HFpEF 的患者, SGLT2i 能否产生相似的临床疗效未见相关报道<sup>[16]</sup>。相关研究显示, SGLT2i 能通过抑制肾脏近曲小管钠—葡萄糖共转运蛋白同时抑制近端肾小管葡萄糖和 Na<sup>+</sup> 的重吸收, 产生利尿降压作用, 从而减轻心脏前后负荷起到心血管保护作用<sup>[17]</sup>。2018 年 Declare-TIMI 58 研究显示,



SGLT2i 达格列净可显著改善 T2DM 患者的心血管预后;随后的 DAPA-HF 研究更是证明其可以降低 HFrEF 患者的心血管死亡风险<sup>[18]</sup>。2020 年 FDA 批准达格列净用于 HFrEF 患者;反观 HFpEF 相关研究甚少,本研究希望其在 HFpEF 治疗中产生积极作用。度拉糖肽是一种长效 GLP-1 受体激动剂,可抑制胰高血糖素的分泌、促进血糖依赖性胰岛素分泌,加强外周组织对葡萄糖的利用,改善胰岛素抵抗;同时能抑制胃排空、降低食欲,有助于患者减重<sup>[19]</sup>。相关研究发现, GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽可以改善糖尿病患者的心血管预后,度拉糖肽和利拉鲁肽存在相似性,亦能对患者的心血管预后实现改善,相关研究显示度拉糖肽能降低 12% 的不良心血管事件<sup>[20-22]</sup>。

临床中发现, T2DM 合并 HFpEF 患者大多数均存在骨代谢障碍;年龄大、糖尿病病程长、血糖控制差、心功能差的患者骨代谢障碍重<sup>[23-24]</sup>。根据最新的 2 型糖尿病相关指南推荐, T2DM 合并心血管疾病的患者建议使用 SGLT2i 或 GLP-1RA 进行血糖控制。本结果显示, T2DM 合并 HFpEF 患者使用 SGLT2i 达格列净和 GLP-1RA 度拉糖肽进行降糖治疗后,可明显改善患者血糖状态和心脏结构,同时改善患者体质量;因度拉糖肽以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌,同时通过中枢食欲抑制延迟胃排空和减少食物摄入;故其在血糖控制、改善体质量方面明显优于达格列净;同时发现其在改善心脏结构方面的功效亦优于达格列净,可能与其能明显改善患者体内炎症反应和血脂代谢有关<sup>[25]</sup>。达格列净通过抑制近端肾小管葡萄糖重吸收、促进葡萄糖在尿液中的排泄来控制血糖,在此过程中干扰钙和磷的重吸收,同时增加尿磷酸盐的再吸收,触发甲状旁腺激素和成纤维细胞生长因子 23,均可影响骨代谢;在卡格列净心血管评估研究(CANVAS)中,服用 SGLT2i 的患者骨折发生率明显高于安慰剂的患者,但这种风险在其他的大型随机对照研究中未被观察到;2021 年发表在 JAMA 子刊的一项研究指出,与 DPP-4i 或 GLP-1RA 相比, SGLT2i 的使用与非创伤性骨折风险增加无关<sup>[26]</sup>;本结果亦显示,使用达格列净 6 个月后 T2DM 合并 HFpEF 患者的骨代谢相关指标并无明显改善,但不排除随着时间的延长,出现骨代谢障碍,从而导致骨质疏松的可能。

总之,在临床上针对 T2DM 合并 HFpEF 患者建议使用 GLP-1RA 进行血糖控制,其不仅能显著改善血糖控制水平、减轻体质量、改善心脏结构,而且能明显地改善骨代谢状态,效果优于 SGLT2i 和甘精胰岛素;但因本研究纳入样本量少,观察时间短,仍需要进一步收

集资料深入总结。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王玉容:提出研究方向、研究思路,研究选题,设计论文框架,撰写论文;冷晓晖:设计研究方案、研究流程;向沥:实施研究过程,数据收集、分析整理;唐利娟、吕焱、唐慧微:实施研究过程,数据收集、分析整理

**参考文献**

- [1] 陈蓉,于子翔,李芊,等. 2 型糖尿病对冠心病合并射血分数保留心力衰竭患者的预后研究[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(5):517-523. DOI:10.7507/1672-2531.202112041.  
Chen Rong, Yu ZX, Li Q, et al. Type 2 diabetes mellitus on the prognosis of patients with coronary heart disease complicated with heart failure with preserved ejection fraction[J]. Chinese Journal of Evidence-based Medicine, 2022, 22(5):517-523. DOI:10.7507/1672-2531.202112041.
- [2] 白静, 常国栋, 张晓惠. 沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(6):736-738. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2022.06.23.  
Bai J, Chang GD, Zhang XH. Curative effect of sacubitril-valsartan on heart failure with preserved ejection fraction[J]. Chinese Journal of Evidence-based Cardiovascular Medicine, 2022, 14(6):736-738. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2022.06.23.
- [3] Jeremy W, Sanne GJM, Arantxa BA, et al. The role of systemic microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Biomolecules, 2022, 12(2):278. DOI:10.3390/biom12020278.
- [4] 贾晓艳, 刘永铭. SGLT2i 在射血分数保留心力衰竭中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(2):203-212. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0203.  
Jia XY, Liu YM. Research progress on SGLT2 inhibitor in heart failure with preserved ejection fraction[J]. PLA Medical Journal, 2022, 47(2):203-212. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0203.
- [5] Luca R, Caglar O, Saeed S, et al. Device-based solutions to improve cardiac physiology and hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction[J]. JACC Basic Transl Sci, 2021, 6(9-10):772-795. DOI:10.1016/j.jacbs.2021.06.002.
- [6] 李雪松, 李彬, 刘文兵. 射血分数保留心力衰竭治疗方法的应用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(5):99-102. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.05.025.  
Li XS, Li B, Liu WB. Research progress in the application of ejection fraction retention therapy for heart failure[J]. Shandong Medicine, 2022, 62(5):99-102. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.05.025.
- [7] 王嘉明, 刘秀梅, 魏薇. 射血分数保留心力衰竭患者体表心电图 QRS-T 夹角与心室重构的相关性及对预后预测价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(5):615-619. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2022.05.25.  
Wang JM, Liu XM, Wei W. Correlation between the QRS-T angle of ECG and ventricular remodelling in patients with heart failure with

- preservation of ejection fraction and its prognostic value[J]. Chinese Journal of Evidence-based Cardiovascular Medicine, 2022, 14 ( 5 ) : 615-619. DOI:10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2022. 05. 25.
- [ 8 ] 陈莹, 郑辉, 何玉. 合并冠心病的老年射血分数保留心力衰竭患者营养状态与预后的关系研究 [ J ]. 中国全科医学, 2023, 26 ( 3 ) : 335-342. DOI:10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 0276.
- Chen Ying, Zheng Hui, He Yu. Association between Nutritional Status and Prognosis in Elderly Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Coronary Heart Diseases [ J ]. Chinese general medicine, 2023, 26 ( 3 ) : 335-342. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2022. 0276.
- [ 9 ] 李慧, 刘国兵, 刘佩, 等. 血清 Endostatin、CTRP3、FGF21 与射血分数保留心力衰竭患者临床疗效及预后的关系 [ J ]. 疑难病杂志, 2022, 21 ( 11 ) : 1117-1123. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 001.
- Li H, Liu Gb, Liu P, et al. The relationship between serum Endostatin, CTRP3, FGF21 and clinical efficacy and prognosis of heart failure patients with preserved ejection fraction [ J ]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 ( 11 ) : 1117-1123. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 11. 001.
- [ 10 ] Benjamin W, Omid MTR, Amir NF, et al. The dynamic interplay between cardiac mitochondrial health and myocardial structural remodeling in metabolic heart disease, aging, and heart failure [ J ]. J Cardiovasc Aging, 2023, 3 ( 1 ) : 9. DOI:10. 20517/jca. 2022. 42.
- [ 11 ] Huo XX, Gao LL, Guo LX, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in china; A cross-sectional study [ J ]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4 ( 2 ) : 115-124. DOI:10. 1016/S2213-8587 ( 15 ) 00508-2.
- [ 12 ] Hao YC, Liu J, Liu J, et al. Sex differences in in-hospital management and outcomes of patients with acute coronary syndrome; Findings from the improving care for cardiovascular disease in China (CCC) project [ J ]. Circulation, 2019, 139 ( 15 ) : 1776-1785. DOI:10. 1161/CIRCULATIONAHA. 118. 037655.
- [ 13 ] Carlos KHW, Kristy TKL, Eric HMT, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes, interaction with metformin and role of erythrocytosis; a self-controlled case series study [ J ]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21 : 92. DOI:10. 1186/s12933-022-01520-w.
- [ 14 ] 牛建英, 陈瑜. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的口服降血糖药物选择及剂量调整 [ J ]. 上海医药. 2022, 43 ( 3 ) : 25-28. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-1533. 2022. 03. 006.
- [ 15 ] 葛均波, 霍勇, 高秀芳, 等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议 [ J ]. 中国循环杂志, 2020, 35 ( 3 ) : 231-238. DOI:10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2020. 03. 002.
- [ 16 ] Guntram S, Naim S, Alexander SA, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs ( SGLT2i and GLP-1RA ) in high-risk patients with type 2 diabetes [ J ]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19 : 185. DOI:10. 1186/s12933-020-01154-w.
- [ 17 ] 郭姣姣, 龚开政. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在心力衰竭治疗中获益的研究进展 [ J ]. 中国医师杂志, 2022, 24 ( 1 ) : 149-152. DOI:10. 3760/cma. j. cn431274-20201012-01386.
- [ 18 ] Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in men and women with heart failure with reduced ejection fraction: A prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial [ J ]. JAMA Cardiol, 2021, 6 ( 6 ) : 678-689. DOI:10. 1001/jamacardio. 2021. 0379.
- [ 19 ] 赖彦岚, 黄爱文, 陈官旭, 等. SGLT-2 抑制剂及 GLP-1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的心血管获益: 一项系统回顾和网状 Meta 分析 [ J ]. 药学实践与服务, 2022, 40 ( 4 ) : 354-358. DOI:10. 12206/j. issn. 1006-0111. 202109108.
- [ 20 ] Ghazwa BK, Omar AA, Albandari AA, et al. The prescribing pattern of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patient with type two diabetes mellitus; A two-center retrospective cross-sectional study [ J ]. Front Public Health, 2022, 10 : 1031306. DOI:10. 3389/fpubh. 2022. 1031306.
- [ 21 ] 郭衍楷, 曹桂秋, 徐洁. 射血分数保留心力衰竭患者药物治疗的进展 [ J ]. 疑难病杂志, 2017, 16 ( 9 ) : 951-954, 958. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2017. 09. 024.
- Guo YK, Cao GQ, Xu J. The progress of drug treatment of heart failure with preserved ejection fraction [ J ]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2017, 16 ( 9 ) : 951-954, 958. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2017. 09. 024.
- [ 22 ] 王露, 韩梅, 白桦, 等. 前列地尔联合利拉鲁肽对 T2DM 患者肾功能、血管功能及血脂代谢水平的影响 [ J ]. 疑难病杂志, 2019, 18 ( 6 ) : 559-562, 567. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 005.
- Wang L, Han M, Bai H, et al. Effects of alprostadil combined with liraglutide on renal function, vascular function and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus [ J ]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2019, 18 ( 6 ) : 559-562, 567. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 005.
- [ 23 ] Esteban J, Irene R, Qianqian W, et al. Glycaemic variability in patients with type 2 mellitus treated with dulaglutide, with and without concomitant insulin; Post hoc analyses of randomized clinical trials [ J ]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24 ( 4 ) : 631-640. DOI: 10. 1111/dom. 14615.
- [ 24 ] 杨茂, 贾静, 王岩, 等. 伊伐布雷定对糖尿病合并慢性心力衰竭患者心功能及心率变异性的影响 [ J ]. 疑难病杂志, 2019, 18 ( 4 ) : 325-328. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 04. 001.
- Yang M, Jia J, Wang Y, et al. Effect of ivabradine on cardiac function and heart rate variability in patients with diabetes mellitus complicated with chronic heart failure [ J ]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2019, 18 ( 4 ) : 325-328. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 04. 001.
- [ 25 ] 李畅, 梁天竹. 2 型糖尿病相关射血分数保留性心力衰竭的研究进展 [ J ]. 疑难病杂志, 2021, 20 ( 6 ) : 631-635. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 022.
- Li C, Luan TZ. Research progress of type 2 diabetes-related heart failure with preserved ejection fraction [ J ]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20 ( 6 ) : 631-635. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 022.
- [ 26 ] Min Z, Chelsea EH, Julie MP, et al. Association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors with fracture risk in older adults with type 2 diabetes [ J ]. JAMA Netw Open, 2021, 4 ( 10 ) : e2130762. DOI:10. 1001/jamanetworkopen. 2021. 30762.

(收稿日期:2023-01-04)