

曲美他嗪治疗糖尿病合并慢性心功能不全患者的临床疗效观察

张培培¹,黄榕²

(1. 石河子大学医学院,新疆 石河子 832000;

2. 新疆维吾尔自治区人民医院干部保健中心三病区,新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 观察并比较常规治疗与常规联合曲美他嗪(TMZ)治疗10年以上2型糖尿病(T2DM)合并慢性心功能不全患者的临床疗效。**方法** 将收治的160例T2DM(病程≥10年)合并慢性心功能不全患者分为对照组和观察组各80例,对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上给予TMZ(20 mg,3次/天)。观察并比较两组患者的美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、左室射血分数(LVEF)、6分钟步行距离(6MWD)、左室舒张末期容积(LVEDD)、左室收缩末期容积(LVESD)、血浆脑钠肽(BNP)水平、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。**结果** 治疗后心功能疗效观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$);6MWD和LVEF较治疗前提高(均 $P < 0.05$),BNP、LVEDD、LVESD较治疗前下降(均 $P < 0.05$),且观察组较对照组明显(均 $P < 0.05$),均差异有统计学意义;治疗后两组间FBG和HbA_{1c}比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 曲美他嗪治疗糖尿病(病程≥10年)合并慢性心力衰竭患者,可改善患者的心功能和血糖代谢,疗效安全,值得在临床推广。

关键词:糖尿病;慢性心功能不全;曲美他嗪

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.041

The clinical efficacy of Trimetazidine in diabetic patients with chronic heart failure

ZHANG Peipei¹,HUANG Rong²

(1. The Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China;

2. The People's Hospital of Xinjiang, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of trimetazidine(TMZ) in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus(T2DM) that the course is over 10 years on the basis of conventional treatment. **Methods** The 160 cases of patients with T2DM (course of the disease is greater than or equal to 10 year) and chronic heart failure were divided into observation group and the control group, with 80 cases in each. The observation group were treated with TMZ (20 mg 3 times/day) on the basis of conventional treatment giving, while r with, the control giving routine treatment. NYHA classification, left ventricular ejection fraction (LVEF), 6 minutes walking distance (6MWD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter(LVESD), B-type natriuretic peptide level (BNP), fasting blood glucose (FBG) and HbA_{1c} of two group were observed and compared. **Results** The total effective of observation group is significantly higher than the control group($P < 0.01$). There was significant increase in 6MWD and LVEF ($P < 0.05$), and significant decrease in BNP, LVEDD and LVESD after treatment ($P < 0.05$), while the tendency is significant in observation group. There were significant difference of fasting blood glucose and HbA_{1c} between two groups after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Trimetazidine can improve the cardiac function and the metabolism of blood glucose in the diabetes mellitus (course of the disease is greater than or equal to 10 year) complicated with chronic heart failure patients, the efficacy is safe, it is worth to widely applied in clinical.

Keywords: diabetes mellitus; chronic heart failure; trimetazidine

大量流行病学研究显示,2型糖尿病(T2DM)是心血管疾病的独立危险因素。有研究发现^[1],高血糖与心脏功能密切相关,在糖尿病前期(糖耐量异常和空腹血糖受损期)就已出现心肌舒张功能的损害。而常规超声心动图所测指标到糖尿病晚期(15

年以上)才明显表现出来,许多患者在糖耐量异常至出现糖尿病症状这一期间(4~7年)内错过了这一早期诊断和治疗时机,以至病程晚期引起严重的心血管并发症^[2]。经传统的吸氧、降糖、强心利尿、扩血管等常规治疗往往效果不佳,病死率高。曲美他嗪(TMZ)是一种调节心肌能量代谢的药物,在慢性心衰、冠心病、糖尿病合并冠心病心功能障碍中具有较好的疗效。但对于10年以上T2DM患者的

通信作者:黄榕,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:老年高血压与冠心病的临床及基础研究,E-mail:hr700612@163.com

心功能保护作用临床研究较少。本文通过观察比较 TMZ 辅助治疗 10 年以上 T2DM 合并心功能障碍患者的心功能疗效,为 TMZ 提供更多的临床证据,使更多患者从代谢治疗中获益。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按纳入、排除标准选取 2013 年 1 月—2015 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院干保二科及内分泌科连续入院的糖尿病(病程≥10 年)合并心功能不全患者 160 例,按随机、对照、单盲原则分为对照组和观察组(TMZ 组),各 80 例。本研究符合新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理委员会所制定的伦理学标准并得到该委员会的批准,入选患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 (1)T2DM 诊断符合 2013 年中华医学会糖尿病学分会《糖尿病诊断和分类标准》^[3]并且病程≥10 年;(2)心力衰竭及心功能分级诊断标准符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》诊断标准^[4]。

1.2.2 排除标准 (1)经检查证实为冠心病急性心肌梗死;(2)急性心功能衰竭;(3)严重肝肾功能不全;(4)严重心律失常;(5)重度高血压(≥180/110 mmHg);(6)过敏体质或对 TMZ 过敏者等。

1.2.3 治疗方法 对照组采用常规治疗,如抗血小板药、他汀类、β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、利尿剂等,根据患者情况应用口服降糖药或胰岛素;观察组在上述常规治疗的基础上加用 TMZ[施维雅(天津)制药有限公司生产]20 mg,3 次/天,疗程 16 周。观察并比较治疗前、后两组患者的美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级、6 分钟步行距离(6MWD)、血浆脑钠肽(BNP)水平、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDD)、左室收缩末期容积(LVESD)、空腹血糖(FBG)及糖化血红蛋白(HbA₁C)等。

1.3 观察指标 (1)心功能疗效标准:按 NYHA 心功能分级进行评定。显效:治疗 16 周后患者心功能改善在Ⅱ级以上;有效:患者心功能改善在Ⅰ级;无效:患者心功能未得到改善,甚至加重;(2)6MWD:在指定 6 min 内记录治疗前、后步行的最大距离;(3)血浆 BNP:应用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒检测患者治疗前、16 周后的 BNP 水平;(4)超声心动图:于治疗前、16 周后分别对患者经二维超声心动图检测 LVEF、LVEDD、LVESD 等;(5)血糖指标:FBG、HbA₁C。

表 1 两组患者基本资料和药物(n=80)

变量	对照组	观察组	t(χ ²)值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.41 ± 11.06	71.30 ± 9.82	-1.746	0.083
男/例(%)	47(59)	43(54)	(0.406)	0.524
吸烟/例(%)	32(40)	29(36)	(0.238)	0.625
BMI/(kg · m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	26.2 ± 2.7	26.8 ± 2.5	-1.598	0.112
糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	16.10 ± 3.90	16.89 ± 4.81	-1.138	0.257
FBG/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	7.59 ± 1.62	7.95 ± 1.97	-1.250	0.213
HbA ₁ C/(%, $\bar{x} \pm s$)	7.7 ± 1.4	8.0 ± 1.2	-1.732	0.085
TC/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	3.71 ± 1.01	3.90 ± 1.12	-1.149	0.252
TG/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	2.04 ± 0.66	1.92 ± 0.73	1.116	0.266
LDL-C/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	2.10 ± 0.61	2.02 ± 0.63	0.815	0.416
肌酐/(μmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	71.01 ± 20.41	73.19 ± 16.69	-7.41	0.460
SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134 ± 22	131 ± 18	1.035	0.302
DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79 ± 11	77 ± 11	1.002	0.318
心率/(次/分钟, $\bar{x} \pm s$)	75 ± 8	76 ± 8	-1.079	0.240
HBP/例(%)	46(58)	45(56)	(0.025)	0.873
CHD/例(%)	41(51)	43(54)	(0.100)	0.752
DCM/例(%)	18(23)	21(26)	(0.305)	0.581
最初药物/例(%)				
抗血小板聚集药	51(64)	56(70)	(0.705)	0.401
他汀类	58(73)	54(68)	(0.476)	0.490
β 受体阻滞剂	46(58)	49(61)	(0.233)	0.629
ACEI/ARB 类	16(20)	19(24)	(0.329)	0.566
利尿剂	15(19)	13(16)	(0.173)	0.677
Ca ²⁺ 通道阻滞剂	20(25)	16(20)	(0.573)	0.449
降糖药	77(96)	78(98)	(0.206)	0.650
16 周后药物/例	77	74		
抗血小板聚集药	54(70)	56(77)	(0.587)	0.444
他汀类	60(78)	57(78)	(0.017)	0.895
β 受体阻滞剂	48(62)	50(68)	(0.453)	0.501
ACEI/ARB	20(26)	25(34)	(1.100)	0.294
利尿剂	18(23)	15(21)	(0.213)	0.644
Ca ²⁺ 通道阻滞剂	20(26)	17(23)	(0.184)	0.668
降糖药	73(95)	72(97)	(0.614)	0.433

注: BMI: 体质量指数; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HBP: 高血压; CHD: 冠心病; DCM: 糖尿病心脏病。

1.4 统计学方法 所有数据均采用 SPSS17.0 软件包进行分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,不符合正态分布的同组治疗前后比较采用 Wilcoxon 检验;计数资料用频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较 包括合并高血压、冠心病、糖尿病心肌病及最初和 16 周后药物服用情况,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗 16 周后心功能疗效比较 经治疗后,观察组心功能改善总有效率为 81%,高于对照组 66%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.272, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗后两组患者心功能疗效比较					
组别	例数	显效/ 例(%)	有效/ 例(%)	无效/ 例(%)	总有效率/ %
对照组	77	12(15)	39(51)	26(34)	66
观察组	74	20(27)	40(54)	14(19)	81

注:总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

2.3 两组患者治疗前、后血浆 BNP 水平、6MWD 及超声心动图相关指标比较 治疗 16 周后:6MWD、LVEF 均高于治疗前,BNP、LVEDD、LVESD 均较治疗前下降,且观察组较对照组改善明显(P 均 < 0.05),均差异有统计学意义。见表 3。

2.4 两组治疗 16 周后血糖比较 治疗前两组患者血糖比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观

察组 FBG、HbA_{1c} 明显下降(均 $P < 0.05$),差异有统计学意义。见表 4。

表 4 16 周后两组患者空腹血糖、糖化血红蛋白比较/ $\bar{x} \pm s$			
组别	例数	FBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA _{1c} /%
对照组	77	7.43 ± 0.89	7.6 ± 1.2
观察组	74	6.84 ± 0.52	7.3 ± 0.7
t 值		4.626	2.122
P 值		<0.01	0.036

2.5 不良反应比较 治疗期间和治疗 16 周后两组患者均未出现严重的不良反应发生及明显的肝肾功能损害,对所服用的药物均具有较好的耐受性,除个别患者因干咳将 ACEI 换用 ARB 类外,均未出现需要停药的严重不良反应。其中,在治疗 16 周后因个人原因有 9 例失访,观察组 6 例(8%),对照组 3 例(4%),两组失访率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

T2DM 患者由于胰岛素抵抗及分泌不足导致糖脂代谢障碍,使循环中游离脂肪酸(FFA)增加以及 FFA 氧化调控变化使葡萄糖氧化限速酶-丙酮酸脱氢酶活性显著下降,使心肌细胞内发生突出的能量代谢变化,即脂肪酸氧化增加,葡萄糖氧化降低,进而增加并加重心衰风险^[5-6]。因为:(1)脂肪酸氧化产生的 ATP 比葡萄糖氧化需要更多的氧;(2)低葡萄糖氧化增加乳酸盐和 H⁺ 产生。并且能量代谢障碍使糖酵解和氧化偶联失调,致使心肌细胞内 H⁺、Ca²⁺ 超载,引起细胞酸中毒和损害,同时耗氧量增

表 3 治疗前后两组患者相关指标比较/ $\bar{x} \pm s$							
组别	时间	例数	BNP/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	6MWD/m	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm
对照组	治疗前	80	434.98 ± 35.85	304.71 ± 35.67	47.06 ± 4.86	61.35 ± 4.28	36.91 ± 5.95
	治疗后	77	353.45 ± 34.49 ^b	352.84 ± 30.46 ^b	52.38 ± 3.11 ^b	58.49 ± 3.15 ^b	33.73 ± 5.73 ^b
$t(Z)$ 值			15.422	-10.693	(-6.982)	(-7.112)	(-7.773)
P 值			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组	治疗前	80	432.40 ± 31.18	298.80 ± 40.59	45.66 ± 5.70	61.03 ± 4.81	36.69 ± 9.16
	治疗后	74	305.42 ± 34.24 ^{ab}	403.76 ± 44.98 ^{ab}	55.03 ± 2.68 ^{ab}	56.36 ± 3.51 ^{ab}	31.27 ± 6.95 ^{ab}
$t(Z)$ 值			(-7.477)	(-7.485)	(-7.485)	5.494	-7.483
P 值			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
t_1 值			0.485	0.979	1.672	0.451	0.184
P_1 值			0.629	0.329	0.097	0.652	0.854
t_2 值			8.586	-8.173	-5.594	3.927	2.374
P_2 值			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05

注: t, z, P 为两组组内检验值; t_1, P_1 为两组治疗前比较检验值; t_2, P_2 为两组治疗后比较检验值;组间比较,^a $P < 0.05$;组内与治疗前比较,^b $P < 0.05$ 。

加也可以引起心肌收缩力下降。

国外多项研究^[7-8]发现, TMZ 对伴有慢性心肌缺血的 DM 患者改善左心室收缩功能的效果更显著。一项随访 2 年的随机双盲对照试验^[9]表明, 对于多支血管病变合并 T2DM 的高龄患者, 在进行药物洗脱支架置入术后, 加用 TMZ 能降低再发心绞痛的概率, 并改善左心室结构和功能。本文通过与常规治疗方法比较, 联合 TMZ 也能使 T2DM 患者 NYHA 心功能分级进一步降低($\chi^2 = 4.272, P < 0.05$)。两组治疗后 6MWD、LVEF 均较治疗前提高($P < 0.05$), 且观察组较对照组提高明显(均 $P < 0.05$), 其可能原因: (1) TMZ 改善心肌能量物质代谢, 利用有限的氧, 产生更多的 ATP, 增加心脏的收缩功能; (2) TMZ 减轻细胞内酸中毒, 增加线粒体活性, 减少钙超载, 抑制中性粒细胞聚集, 从而起到保护心肌细胞的作用^[10]; (3) TMZ 对骨骼肌的完整性具有保护作用^[11]。两组治疗后血浆 BNP 水平、LVEDD、LVESD 均较治疗前下降($P < 0.05$), 且观察组较对照组下降明显($P < 0.05$), 均差异有统计学意义。与多项研究结果一致^[7-9]。TMZ 通过纠正心肌能量代谢紊乱同时增强胰岛素敏感性及血糖稳定性, 提高 DCM 患者的心功能^[12]。胰岛素抵抗(IR)和高血糖导致血管收缩促使分裂原活化蛋白激酶(PKC)含量升高从而诱发内皮素-1(ET-1)产生增多引起内皮功能受损, 从而阻碍了胰岛素介导的葡萄糖吸收和利用, 反过来又加重了 IR 和高血糖^[13-14]。TMZ 除了改善心功能外, 同时减 ET-1 的释放^[15]而改善血管内皮功能^[16], 减轻胰岛素抵抗。该研究发现, 治疗 16 周后, 观察组较对照组 FBG、HbA_{1c} 明显下降($P < 0.05$), 差异有统计学意义。所以 TMZ 降低 ET-1 水平可能与改善血糖代谢有一定关系。由此说明在常规降糖治疗基础上 TMZ 对血糖有协同优化作用。而且良好的血糖控制可减少高血糖对心肌的毒性作用而改善心功能, 早期应用效果更佳。

综上所述, 在给予降糖、抗心力衰竭等常规治疗基础上加用 TMZ 治疗 T2DM(病程 ≥ 10 年)合并心功能不全的患者, 除改善心功能外, 也可优化血糖代谢, 提高患者生活质量, 且作用安全。但由于本研究采用单盲原则, 受多种混杂因素及失访率影响, 并且在纳入对象时选取了 10 年以上 T2DM 患者, 随访时间为 16 周, 样本量小, 以上结果仍需长期大规模的随机双盲临床研究进一步证实。

参考文献

[1] 高嵩, 危春英, 文渊, 等. 糖代谢紊乱患者左室舒张功能的早期

评价[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(10): 744-747.

- [2] 陆永萍, 邓又斌, 黄燕玲, 等. 组织多普勒成像评价糖尿病患者左心功能[J]. 放射学实践, 2008, 23(3): 332-334.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [5] STEPIEN M, STEPIEN A, WLAZEL RN, et al. Predictors of insulin resistance in patients with obesity: a pilot study[J]. Angiology, 2014, 65(1): 22-30.
- [6] STEPIEN M, WLAZEL RN, PARADOWSKI M, et al. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients-pilot study[J]. Arch Med Sci, 2012, 8(3): 431-436.
- [7] BELARDINELLI R, CIANCI G, GIGLI M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 51(6): 611-615.
- [8] GUNES Y, GUNTEKIN U, TUNCER M, et al. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study[J]. Heart Vessels, 2009, 24(4): 277-282.
- [9] XU X, ZHANG W, ZHOU Y, et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up[J]. Clin Drug Investig, 2014, 34(4): 251-258.
- [10] WINTER JL, CASTRO PF, QUINTANA JC, et al. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study[J]. J Card Fail, 2014, 20(3): 149-154.
- [11] FERRARO E, GIAMMARIOLI AM, CALDAROLA S, et al. The metabolic modulator trimetazidine triggers autophagy and counteracts stress-induced atrophy in skeletal muscle myotubes[J]. FEBS J, 2013, 280(20): 5094-5108.
- [12] KOTA SK, KOTA SK, JAMMULA S, et al. Effect of diabetes on alteration of metabolism in cardiac myocytes: therapeutic implications[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(11): 1155-1160.
- [13] KHAMAISI M, SKARZINSKI G, MEKLER J, et al. Hyperinsulinemia increases placenta endothelin-converting enzyme-1 expression in trophoblasts[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(1): 109-114.
- [14] DELTURCO S, GAGGINI M, DANIELE G, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction: a mutual relationship in cardiometabolic risk[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(13): 2420-2431.
- [15] 高鹏, 寇广亚, 武廷海. 曲美他嗪对不稳定型心绞痛并糖尿病患者血管内皮功能和胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(19): 9-13.
- [16] USSHER JR, KEUNG W, FILLMORE N, et al. Treatment with the 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor trimetazidine does not exacerbate whole-body insulin resistance in obese mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 349(3): 487-496.

(收稿日期: 2016-11-06, 修回日期: 2017-03-18)