

缬沙坦治疗糖尿病性心肌病的临床观察

陈中沛*, 陈珊(重庆市中医院内分泌科, 重庆 400021)

中图分类号 R542.2;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2272-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.22

摘要 目的:观察缬沙坦治疗糖尿病性心肌病(DCM)的临床疗效和安全性。方法:67例DCM患者按随机数字表法分为对照组(32例)和观察组(35例)。对照组患者给予降血糖药物、胰岛素、阿司匹林、他汀类或贝特类降脂药、钙拮抗药等常规治疗;观察组患者在对照组治疗的基础上给予缬沙坦80 mg,口服,qd。两组患者疗程均为6个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PBG)、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶活化时间(APTT)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、Q-T离散度、左室射血分数(EF)、E峰/A峰、超敏C反应蛋白(HsCRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的变化,记录有无心脏事件及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组患者,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者各指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者FBG、2 h PBG、TC、LDL-C、Q-T离散度、HsCRP、TNF- α 均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,而PT、APTT、EF、E峰/A峰均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见心脏事件及严重不良反应发生。结论:缬沙坦治疗DCM疗效显著,安全性较好。

关键词 缬沙坦;糖尿病性心肌病;疗效;安全性

Clinical Observation of Valsartan in the Treatment of Diabetic Cardiomyopathy

CHEN Zhong-pei, CHEN Shan (Dept. of Endocrinology, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of valsartan in the treatment of diabetic cardiomyopathy (DC). METHODS: 67 DC patients were randomly divided into control group (32 cases) and observational group (35 cases). Control group was given conventional treatment including hypoglycemic treatment, insulin, aspirin, statins or Fibrates lipid-lowering drugs, calcium antagonists, etc. On the basis of treatment for control group, observation group was additional given valsartan 80 mg orally once a day. Treatment course of 2 groups lasted for 6 months. Clinical efficacies of 2 groups were observed. The changes of fasting blood glucose, 2h postprandial blood glucose, prothrombin time (PT), APTT, total cholesterol, C-LDL, QT dispersion, LVEF, E peak/A peak, HsCRP and TNF- α were observed before and after treatment. The occurrence of cardiac events and ADR were recorded. RESULTS: Total effective rate of observation group was higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistically significant difference comparing with before treatment between two groups of patients ($P>0.05$). The fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, total cholesterol, C-LDL, QT dispersion, HsCRP and TNF- α of 2 groups after treatment were significantly lower than before, and those of observation group were lower than those of control group; PT, APTT, EF and E peak/A peak were significantly higher than before, and those of observation group were higher than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). No cardiac events and serious ADR was observed in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Valsartan is safe and effective in the treatment of DC.

KEYWORDS Valsartan; Diabetic cardiomyopathy; Efficacy; Safety

研究表明^[1-2],糖尿病性心肌病(Diabetic cardiomyopathy, DCM)是指发生于糖尿病患者,不能用高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病及其他心脏病变来解释,独立于糖尿病所导致的其他心血管疾病的一类特异性心脏病。DCM是在代谢紊乱及微血管病变的基础上引发的心肌广泛灶性坏死,会出现亚临床的心脏功能异常,并最终进展为心力衰竭、心律失常及心源性休克,重症患者甚至发生猝死。DCM临床上主要以左室肥厚和舒张功能障碍为主^[3],而多种炎症因子和细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、超敏C反应蛋白(HsCRP)等,均可作为检测该病的有效指标^[4-6]。缬沙坦为特异性的血管紧张素 II (Ang II) AT₁受体拮抗药,可选择性地

作用于AT₁受体亚型,阻断Ang II与AT₁受体的结合,抑制醛固酮的释放和血管收缩,继而产生降低血压作用。在本试验中,笔者观察了缬沙坦治疗DCM的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2012年9月—2013年8月收治的67例DCM患者,年龄39~71岁,平均年龄(52 \pm 0.5)岁;男性38例,女性29例,均符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[7]。纳入标准:(1)肝肾功能正常;(2)就诊前半年内存在劳力性呼吸困难,不典型胸闷、胸痛,或发生过 ≥ 1 次心绞痛及梗死后心绞痛,或出现端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难和踝部水肿、颈静脉充盈等;(3)心电图:半年内心电图出现ST段下移 ≥ 1 mm,

* 主治中医师,硕士研究生。研究方向:中医脉诊与临床。电话:023-67983705。E-mail:13678413988@126.com

持续时间 < 20 min; (4) 心脏彩超: 心脏彩超出现左室舒张功能或收缩功能下降。上述 4 项标准中除第 1 项必要外, 合并后 3 项中任意一项即可诊断为糖尿病性心肌病。将所有患者按随机数字表法分为对照组 (32 例) 和观察组 (35 例)。对照组男性 17 例, 女性 15 例, 年龄 39~69 岁, 平均年龄 (52 ± 0.5) 岁; 观察组男性 17 例, 女性 18 例, 年龄 45~71 岁, 平均年龄 (56 ± 0.5) 岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准, 所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予降血糖药物 (如格列喹酮、二甲双胍等)、胰岛素、阿司匹林、他汀类或贝特类降脂药、钙拮抗药等常规治疗; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予缬沙坦 (北京诺华制药有限公司) 80 mg, 口服, qd。两组患者疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PBG)、凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶活化时间 (APTT)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、Q-T 离散度、左室射血分数 (EF)、E 峰/A 峰、HsCRP、TNF- α 的变化; 记录有无心脏事件发生 (主要为死亡、急性心肌梗死、心力衰竭加重等) 及不良反应发生情况。

治疗前后测量同步 12 导联心电图 Q-T 离散度 [采用 Bazett 公式校正 Q-T 间期, 每份心电图各个导联连续测量 3 个 Q-T 间期, 取其均值, 所测导联数均为 12 个, 以避免错过最大和最小 Q-T 间期的出现, 以不同导联最长的 Q-T 间期 (Q-T_{max}) 减去最短的 Q-T 间期 (Q-T_{min}), 即得 Q-T 离散度]。采用免疫散射比浊法 (美国 Beckman 公司) 检测 HsCRP; 采用双抗夹心酶联免疫

吸附法 (试剂盒由军事医学科学院提供) 检测 TNF- α ; 采用美国 LOGIQ500 及飞利浦非凡彩色多普勒超声诊断仪 (由上海康来医疗仪器有限公司提供) 检测 EF、E 峰/A 峰。

1.4 疗效判定标准^[7]

显效: 临床症状、体征基本消失; 有效: 临床症状、体征有所好转; 无效: 临床症状、体征无改善或加重。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间及组内变化用两独立样本 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组患者, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case (%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	32	10(31.25)	12(37.50)	10(31.25)	68.75
观察组	35	14(40.00)	17(48.57)	4(11.43)	88.57

2.2 两组患者治疗前后血糖、血脂、PT、APTT 比较

治疗前两组患者各指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 FBG、2 h PBG、TC、LDL-C 均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组; PT、APTT 显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血糖、血脂、PT、APTT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of blood glucose, blood lipid, PT and APTT between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	FBG, mmol/L	2 h PBG, mmol/L	TC, mmol/L	LDL-C, mmol/L	PT, s	APTT, s
对照组	32	治疗前	10.40 ± 2.62	15.10 ± 2.63	6.90 ± 1.23	1.50 ± 1.01	12.20 ± 1.56	20.10 ± 4.67
		治疗后	6.30 ± 1.12*	8.70 ± 2.15*	4.30 ± 1.13*	1.10 ± 0.46*	14.30 ± 2.24*	28.90 ± 5.31*
观察组	35	治疗前	10.30 ± 3.21	13.80 ± 2.62	6.70 ± 1.44	1.80 ± 1.23	12.50 ± 1.42	20.50 ± 4.15
		治疗后	6.10 ± 1.46**	8.40 ± 1.19**	4.00 ± 1.12**	0.80 ± 0.39**	15.40 ± 2.27**	29.60 ± 4.37**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

vs. same group before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment: ** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 Q-T 离散度比较

治疗前两组患者 Q-T 离散度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 Q-T 离散度均显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组治疗前后 Q-T 离散度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of QT dispersion between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	Q-T 离散度, ms
对照组	32	治疗前	60.1 ± 5.6
		治疗后	48.2 ± 3.0*
观察组	35	治疗前	60.5 ± 3.4
		治疗后	34.4 ± 3.1**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

vs. same group before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment: ** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后 EF、E 峰/A 峰、HsCRP、TNF- α 比较

治疗前两组患者 EF、E 峰/A 峰、HsCRP、TNF- α 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 EF、E 峰/A 峰显著高于同组治疗前, 且观察组显著高于对照组; 而 HsCRP、TNF- α 显著低于同组治疗前, 且观察组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 4。

2.5 心脏事件

两组患者治疗期间均未见心脏事件发生。

2.6 不良反应

两组患者治疗期间均未见严重不良反应发生。

3 讨论

美国心脏协会在 20 世纪 90 年代就提出“糖尿病是一种心血管疾病”。据统计, 有 80% 以上的糖尿病患者死于心血管疾病, 是非糖尿病人群心血管疾病发病率和病死率的 2~4 倍^[2]。研究发现^[2-4], 患糖尿病时心肌局部交感神经活性增加, 激活心脏肾素-血管紧张素 (RAS) 系统, 促进血管内皮细胞产生内皮素, 使血管收缩和血管平滑肌增生, 激活转化生长因子

表4 两组患者治疗前后EF、E峰/A峰、HsCRP、TNF- α 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of EF, E peak/A peak, HsCRP and TNF- α between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	EF, %	E峰/A峰	HsCRP, mg/L	TNF- α , ng/L
对照组	32	治疗前	58.60 \pm 7.10	1.20 \pm 0.22	4.20 \pm 0.15	92.49 \pm 5.29
		治疗后	61.30 \pm 6.40*	1.30 \pm 0.21*	2.20 \pm 0.24*	69.55 \pm 4.32*
观察组	35	治疗前	59.40 \pm 4.30	1.10 \pm 0.28	4.20 \pm 0.27	94.59 \pm 3.56
		治疗后	65.60 \pm 3.80**	1.70 \pm 0.26**	1.50 \pm 0.21**	43.61 \pm 2.37**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$
vs. same group before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group after treatment: ** $P < 0.05$

β_1 基因表达,从而导致心肌细胞肥大、心肌肥厚和纤维化。动物实验也发现,通过缬沙坦可抑制心肌间质纤维化,有效改善糖尿病动物心脏功能^[4,8]。

缬沙坦不作用于血管紧张素转换酶(ACE)、肾素和其他受体,不抑制与血压和钠平衡有关的离子通道,不影响体内缓激肽水平,可避免ACE抑制(ACEI)常见的不良反应,且在降低血压的同时不影响心律。缬沙坦可在一定程度上降低LDL-C和TC水平^[9]。该药口服2 h内产生降压效果,4~6 h达作用高峰,降压效果维持至服药后24 h以上,治疗2~4周后达最大降压疗效,并在长期治疗期间保持疗效。有研究发现,链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病大鼠心肌组织RAS活性明显升高,1型血管紧张素受体增加,从而减少氧化应激及心肌细胞凋亡,表明缬沙坦能显著降低DCM患者的HsCRP^[10-11]。

本研究结果显示,治疗后两组患者FBG、2 h PBG、TC、LDL-C、Q-T离散度、HsCRP、TNF- α 均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,而PT、APTT、EF、E峰/A峰均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者治疗期间均未见心脏事件及严重不良反应发生,与相关研究结果一致^[12]。

综上所述,缬沙坦治疗糖尿病性心脏病疗效显著,安全性较好。但是,由于纳入研究的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 刘晓宇,袁托亚,王悦喜,等.冠心病合并2型糖尿病患者临床表现及冠状动脉病变特点分析[J].疑难病杂志, 2014,13(2):114.
- [2] 胡大一,许玉韵,王长华.糖尿病与心血管疾病[M].北京:人民军医出版社,2005:230.
- [3] Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanisms, and therapeutic implications [J]. *Endocr Rev*, 2004,25(4):543.
- [4] 钟明,张运,苗雅,等.缬沙坦逆转糖尿病心脏病大鼠心肌间质纤维化的作用[J].中华医学杂志,2006,86(4):232.
- [5] 罗敏.分子内分泌学:基础与临床[M].北京:人民军医出版社,2003:151.
- [6] Heeschen C. Biomarkers in acute coronary syndromes and their role in diabetic patients[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2005, 2(3):122.
- [7] 王翠霞,赵立杰,尉西岗.炙甘草汤治疗糖尿病性心脏病的疗效研究[J].河北中医药学报,2013,28(1):457.
- [8] Sever P. The VALUE trial: a commentary[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2004,5(3):99.
- [9] 陈玲.氟伐他汀联合缬沙坦治疗冠心病疗效分析[J].中国医药导报,2009,6(12):61.
- [10] Fiordaliso F, Li B, Latini R, et al. Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats is angiotensin II-dependent[J]. *Lab Invest*, 2000,80(4):513.
- [11] Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, et al. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress[J]. *Diabetes*, 2001,50(6):1414.
- [12] Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and anti-atherogenic consequences[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(3):757.

(收稿日期:2014-03-05 修回日期:2014-04-15)

中国、世界卫生组织、桑给巴尔签署血吸虫病防治合作谅解备忘录

本刊讯 2014年5月21日,出席瑞士日内瓦举行的第67届世界卫生大会期间,国家卫生计生委副主任王国强与世界卫生组织总干事陈冯富珍、桑给巴尔卫生部部长祖马·杜尼·哈吉(Juma Duni Haji)共同签署了关于在桑给巴尔开展血吸虫病防治合作的谅解备忘录。

中国常驻日内瓦代表团大使吴海龙、世界卫生组织助理总干事中谷比吕树(Hiroki Nakatani)参加了签署仪式。之后,王国强与桑给巴尔卫生部部长接受了媒体采访。

王国强表示,中国、世界卫生组织和桑给巴尔开展血吸虫病防治合作,是贯彻李克强总理提出的“非洲需要、非洲同意、非洲参与”原则,与国际组织在非洲国家开展卫生合作的首次探索,是落实2013年中非部长级卫生合作发展会议《北京宣言》的重要行动。这将对提升我国卫生援非效果、探索对非卫生国际合作的新形式和新方法具有重要意义。

王国强高度评价与世界卫生组织业已开展的合作成效,并表示,中国与世界卫生组织共同开展对非卫生合作,有利于加强各方统筹协调,充分利用中国优势领域的卫生经验、产品和技术,为改善非洲地区卫生状况作出更大贡献。

备忘录明确,中国政府将提供资金和技术,世界卫生组织提供技术支持和组织协调,在桑给巴尔开展灭螺与血吸虫病传播控制方法和战略的评价和研究,探索和实施适合当地的血吸虫病防治策略,推动桑给巴尔最终实现消除血吸虫病的防治目标。

血吸虫病是一个全球公共卫生问题,在亚洲、南美洲、中东地区和非洲的78个国家和地区流行。根据世界卫生组织报告,2012年至少有2.49亿人需要得到血吸虫病预防性治疗,估计需要得到血吸虫病治疗的患者,至少有90%生活在非洲地区。