

• 论 著 •

伊伐布雷定对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的心率变应性及 TNF- α 、IL-6、CRP 水平的影响

李小岩¹, 李华容¹, 陈邦超¹, 杨镠欣², 严伟华^{1 Δ}

(成都双楠医院; 1. 心内科; 2. 内分泌科, 四川成都 610041)

摘要:目的 分析伊伐布雷定治疗 2 型糖尿病(T2DM)合并心力衰竭(简称心衰)患者对心率变应性(HRV)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)水平的影响。方法 选取 2016 年 5 月至 2018 年 12 月该院内分泌科 T2DM 合并心衰患者 100 例, 随机抽样法分为对照组(48 例)和观察组(52 例)。对照组行降糖抗心衰标准治疗, 观察组于对照组基础上, 口服伊伐布雷定缓释片治疗, 3 个月后对比两组患者心功能、HRV 变化, 前脑钠肽(pro-BNP)、空腹血糖水平(FPG)、CRP、TNF- α 和 IL-6 水平。结果 治疗前两组心功能指标、HRV、FPG、pro-BNP、CRP、TNF- α 和 IL-6 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后观察组心功能明显改善, HRV 升高, CRP、TNF- α 、IL-6、FPG 和 pro-BNP 水平均下降, 与对照组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗有效率与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 伊伐布雷定可有效改善 T2DM 合并心衰患者的心功能障碍, 可提高 HRV, 降低 pro-BNP 水平, 稳定 T2DM 血糖水平, 降低相关炎症因子水平, 临床应用价值较高。

关键词: 2 型糖尿病; 心力衰竭; 心功能; 心率变应性; 炎症因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.023

中图法分类号: R587.1

文章编号: 1673-4130(2020)07-0873-04

文献标识码: A

Effects of ivabradine on heart rate variability and TNF- α , IL-6 and CRP levels

in patients with Type 2 Diabetes Mellitus combined with Heart Failure

LI Xiaoyan¹, LI Huarong¹, CHEN Bangchao¹, YANG Yixin², YAN Weihua^{1 Δ}

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Endocrinology, Chengdu Shuangnan Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effects of ivabradine on heart rate variability and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with heart failure. **Methods** A total of 100 patients with T2DM combined with heart failure in department of Endocrinology of a hospital from May 2016 to December 2018 were randomly divided into control group (48 cases) and observation group (52 cases). The control group received standard treatment for hypoglycemic and anti-heart failure, while the observation group was treated with oral ivabradine sustained-release tablets on the basis of the control group. After three months, the changes of heart function, heart rate variability (HRV), Pro-BNP, fasting plasma glucose levels (FPG), CRP, TNF- α , and IL-6 levels were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in heart function index, HRV, FPG, pro-BNP, CRP, TNF- α and IL-6 between the two groups before treatment ($P>0.05$). Compared with the control group, cardiac function in the observation group was significantly improved after treatment, with increased HRV, decreased CRP, TNF- α , IL-6, FPG and Pro-BNP levels, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The effective rate of the experimental group was significantly different from that of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Ivabradine can effectively improve cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus combined with heart failure, improve heart rate variability, reduce pro-BNP content, stabilize blood glucose level in type 2 diabetes mellitus, and reduce the level of related inflammatory factors, which has clinical application value.

Key words: type 2 diabetes mellitus; heart failure; heart function; heart rate variability; inflammatory factors

作者简介: 李小岩, 女, 副主任医师, 主要从事高血压研究。 Δ **通信作者,** E-mail: lixumin769@163.com。

本文引用格式: 李小岩, 李华容, 陈邦超, 等. 伊伐布雷定对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的心率变应性及 TNF- α 、IL-6、CRP 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 873-876.

2 型糖尿病(T2DM)并发症危害性极高,是冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血脂、高血压等疾病外,罹患心力衰竭(简称心衰)的单独危险因素^[1],心衰是心血管疾病临床的终末结局,是糖尿病继发病症中的一种,T2DM 并发心衰的风险显著增加,病死率远高于单独糖尿病者,女性并发率高于男性,年龄越大,并发心衰概率越高^[2-3],两者合并存在,生存质量严重下降,预后更差。糖尿病和心衰之间存在生理病理学机制的相关性,管理具有协同效应^[4-5]。最新研究认为,糖尿病合并心衰患者应个体化治疗,包括心衰的严重程度,平衡降低糖化血红蛋白(HbA1c)的获益和风险^[6]。有研究者认为糖尿病合并心衰患者的 HbA1c 控制范围为 7%~8%,超过此范围的高、低血糖均会加重或诱发心衰的发生^[7-8]。心率变异性(HRV)是评估心脏交感-副交感神经张力及平衡的重要指标,是心率为适应生理或病理状态而做出的反应^[9]。伊伐布雷定作为降低窦性心律的新药,可特异性降低心率、心肌耗氧和心脏负荷,但血压不受影响^[10-11]。本文观察伊伐布雷定对治疗 T2DM 合并心衰患者心率的变化和相关炎症因子水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2018 年 12 月本院内分泌科 T2DM 合并心衰患者 100 例,随机抽样法分为对照组($n=48$)和观察组($n=52$)。纳入标准:(1)T2DM 诊断参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》^[12],空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L,或者餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或者随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,心衰诊断参照《中国心力衰竭诊治指南(2014 版)》^[13],均符合以上标准者;(2)参照美国纽约心脏病协会(NYHA)行心功能分级^[14],取 NYHA 分级 II~IV 级者;(3)使用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、血管紧张素受体抑制剂已达最大耐受量,仍然心率 ≥ 70 次/分者;(4)对 β 受体阻滞剂不耐受、心率 ≥ 70 次/分且有症状患者;(5)对伊伐布雷定无过敏史或禁忌证者。排除标准:(1)肾功能不全,肝损害,肺部疾病患者;(2)具有免疫、血液系统障碍和恶性肿瘤者;(3)伴急性危重病患者(急性心衰,急性心肌梗死等);(4)心脏结构性病变患者(风湿心脏病,心内膜炎等);(5)整个治疗过程未结束者。所有患者均已签署知情同意书,本实验提交本院医学伦理委员会审核并通过。对照组中男 23 例,女 25 例;年龄 45~78 岁,平均(60.61 $\pm$ 9.18)岁;病程 1.2~6.0 年,平均病程(4.31 $\pm$ 1.15)年;心功能 II 级 11 例,III 级 25 例,IV 级 12 例。观察组中男 22 例,女 30 例;年龄 44~79 岁,平均(61.79 $\pm$ 10.24)岁;病程 1.0~6.5 年,平均病程(4.52 $\pm$ 1.56)年;心功能 II 级 15 例,III 级 27 例,IV 级 10 例。两组临床基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有患者行 T2DM 常规治疗,严格控制饮食,晚餐前 5~10 min 口服盐酸二甲双胍缓释片(北京万辉双鹤药业有限责任公司,国药准字

H20041986),1 次/d,500 mg/次;维持 FPG 在 7 mmol/L 以内,若口服血糖控制效果不佳,皮注甘精胰岛素(赛诺菲北京制药有限公司,国药准字 J20140052)0.2 U/(kg $\cdot$ d),每晚 1 次。再按抗心衰标准治疗,给予利尿剂、血管扩张和强心剂等治疗,以降血压降脂,平衡酸碱和电解质。对照组按照以上方式治疗,观察组在以上治疗基础上,口服伊伐布雷定(法国施维雅药厂,H20150217),起始剂量控制 5 mg/d,分两次服用,将静息心率控制在 60 次/min 上下,不得低于 55 次/min,根据心率酌情加减剂量,最大剂量不超过 7.5 mg/次,连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 心功能:采用心脏多普勒(EPIP5 型,企晟医疗器械有限公司)超声检测,M 型超声测定左室舒张末内径(LVEDD);根据舒张期时二尖瓣 E 峰和 A 峰比值计算左心室射血分数(LVEF);参照“6 分钟步行试验指南”^[15],测定 6 min 步行距离(6MWD)。HRV:24 h 心电图检测,德国 Kubios HRV Premium HRV 软件自动分析,计算以下参数,24 h 内全部相邻正常 R-R 间期的标准差(SDNN)、相邻正常 R-R 间期差值的均方根值(RMSSD)、24 h 内每 5 min 正常平均 R-R 间期标准差(SDANN)、相邻 R-R 间期差值大于 50 ms 的个数在总窦性心搏的百分比(PNN50)。所有患者治疗前及治疗 3 个月后,空腹抽取肘静脉血 5 mL,先行血常规检查,再离心静置取得上层血清备测,采用双抗体夹心法(ELISA)检测前体脑钠肽(pro-BNP);葡萄糖氧化酶法检测 FPG 水平。炎症因子:取空腹抽取的静脉血中备用上清,免疫比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)水平,酶联免疫吸附法(ELISA)检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6),以上试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。评估两组患者治疗前后 NYHA 分级值;心功能疗效判定:显效=心功能提高 2 级及以上;有效=心功能提高在 1~2 级;无效=心功能无改变或心功能级数降低;疗效百分比=(显效+有效)/例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用 t 检验,计数资料以百分率“%”表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能对比 治疗前两组患者 LVEDD、LVEF 和 6MWD 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后,观察组 LVEF、6MWD 明显高于对照组,LVEDD 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 HRV 在治疗前后的对比 治疗前,两组患者的 SDNN、SDANN、RMSSD 和 PNN50 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个月后两组患者 4 个指标均升高且观察组 4 个指标水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后两组患者炎症因子水平对比 两组患

者治疗前 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平均降低,观察组 CRP、TNF- α 及 IL-6 水

平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者 LVEDD、LVEF 和 6MWD 对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEF(%)		LVEDD(mm)		6MWD(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	33.98 $\pm$ 5.11	46.58 $\pm$ 5.18	64.56 $\pm$ 4.68	54.68 $\pm$ 3.87	240.52 $\pm$ 65.23	290.63 $\pm$ 70.58
观察组	52	33.82 $\pm$ 5.45	56.11 $\pm$ 5.68	63.58 $\pm$ 4.12	46.39 $\pm$ 4.25	245.65 $\pm$ 68.52	340.28 $\pm$ 68.54
t		0.151	8.742	1.113	10.170	0.383	3.568
P		0.440	<0.05	0.134	<0.05	0.351	<0.05

表 2 治疗前后两组患者 SDNN、SDANN、RMSSD 和 PNN50 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	SDNN(m)	SDANN(m)	RMSSD(m)	PNN(%)
对照组	48	治疗前	94.22 $\pm$ 52.36	82.63 $\pm$ 35.25	21.25 $\pm$ 17.25	9.30 $\pm$ 7.52
		治疗后	130.52 $\pm$ 15.68*	92.53 $\pm$ 23.79*	32.62 $\pm$ 16.57*	12.56 $\pm$ 9.48*
观察组	52	治疗前	90.32 $\pm$ 50.64	80.28 $\pm$ 34.37	20.91 $\pm$ 16.57	9.62 $\pm$ 7.35
		治疗后	180.35 $\pm$ 26.57*#	101.25 $\pm$ 29.57*#	38.14 $\pm$ 15.79*#	15.27 $\pm$ 8.29*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		TNF- α (pg/L)		IL-6(pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	11.22 $\pm$ 3.28	8.21 $\pm$ 3.14	28.42 $\pm$ 6.58	17.35 $\pm$ 4.35	210.35 $\pm$ 31.22	150.32 $\pm$ 30.69
观察组	52	11.38 $\pm$ 3.59	5.24 $\pm$ 3.08	27.99 $\pm$ 6.66	11.38 $\pm$ 3.86	211.36 $\pm$ 30.88	90.65 $\pm$ 22.24
t		0.232	4.773	0.324	7.270	0.163	11.195
P		0.409	<0.05	0.373	<0.05	0.436	<0.05

2.4 治疗前后两组患者 FPG 和 pro-BNP 水平对比 治疗前两组 FPG 和 pro-BNP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组 FPG 和 pro-BNP 水平均下降,观察组 FPG 和 pro-BNP 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者 FPG 和 pro-BNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		pro-BNP(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	10.28 $\pm$ 2.33	6.96 $\pm$ 2.05	920.36 $\pm$ 126.38	563.57 $\pm$ 100.35
观察组	52	10.68 $\pm$ 2.49	6.15 $\pm$ 1.95	950.28 $\pm$ 145.37	480.34 $\pm$ 92.36
t		0.828	2.778	1.094	4.320
P		0.205	<0.05	0.138	<0.05

表 5 两组心功能疗效比较

组别	n	显效 [n(%)]	有效 [n(%)]	无效 [n(%)]	总有效百分率 (%)
对照组	48	26(54.16)	9(18.75)	13(27.08)	72.92
观察组	52	30(57.69)	16(30.77)	6(11.54)	88.46
χ^2		0.126	1.923	3.919	3.919
P		0.722	0.166	0.048	0.048

2.5 两组治疗后心功能疗效对比 治疗后对照组和观察组的有效率均达到了 70%以上,观察组中伊伐布雷定治疗有效率为 88.46%,明显高于对照组(72.92%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

3 讨 论

T2DM 多见于中老年人发病,且逐渐年轻化,肥胖者发病率更高,T2DM 合并心血管疾病的发生,成为了大多数 T2DM 患者最终的死亡原因。目前,胰岛素仍是控制 T2DM 合并心衰的主要药物,其具抗炎、改善心肌收缩和舒张血管作用;但是大剂量的胰岛素可增加水钠潴留而加重心衰^[15]。本研究在基础治疗时,先用二甲双胍,效果不佳后,再适当剂量给予胰岛素控制血糖。

HRV 是窦房结受到神经和体液双重调节后,评估交感和迷走神经张力,平衡协调力和心脏自主神经功能的指标之一。研究表明,T2DM 合并心衰患者 HRV 各时域指数均较单纯的 T2DM 患者低,T2DM 合并心衰患者有不同程度的自主神经受损,迷走神经功能退化^[16]。其病因机制与糖尿病引起糖、蛋白质代谢紊乱有关。致微血管病变,动脉粥样硬化;自主神经受缺氧影响,致交感-副交感神经功能受损失衡。

伊伐布雷定在减缓窦性心律,降低心肌耗氧的同时,不具有 β 受体阻滞剂降低血压的作用^[17],停药后不反跳,不引起呼吸道收缩痉挛,患者可长期服用^[18]。对于低血压、急性心肌梗死、心源性休克、心率低于 70 次/min、治疗有心房颤动体征、二度房室传导阻滞、心衰不稳定、肝肾功能不全、乳糖不耐受者,伊伐布雷定应禁止或谨慎使用^[19]。研究表明,伊伐布雷定可改善心衰患者的心功能,心率下降与 pro-BNP 的下降具良好相关性^[20]。本研究结果也显示,伊伐布雷定显著提高 T2DM 合并心衰患者的 HRV,pro-BNP 显著降低。伊伐布雷定是纯粹的降心率因子,对窦房结具选择和特异性作用,而对心肌收缩、心室复极化和内传导无作用。本结果表明,伊伐布雷定对 T2DM 合并心衰患者心功能的改善不受 T2DM 的影响,疗效显著。

T2DM 也是一种慢性炎症疾病,产生的炎症因子促进氧化应激有害物质破坏血管内皮细胞^[21],胰岛素具有抗炎作用,当体内一直高血糖时,胰岛素抵抗力度受限,体内炎症因子 CRP、TNF- α 及 IL-6 等水平升高,血管内皮细胞损伤致功能障碍,加重心血管疾病的并发率和功能损伤。本研究显示,伊伐布雷定显著下降 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平,可能与胰岛素协同作用于炎症通路相关。同时,伊伐布雷定治疗后,观察组 FPG 水平显著低于对照组,提示伊伐布雷定具有稳定 T2DM 血糖的作用,但目前尚未有报道,其作用机制有待进一步研究。

4 结 论

综上所述,伊伐布雷定可改善 T2DM 合并心衰患者的心功能,降低血清炎症因子和 pro-BNP 水平,协同降糖药物控制患者血糖在正常范围等方面,具有重要的临床价值,同时注意伊伐布雷定用于心衰的适应证,监测临床的相关症状和不良反应等。本研究由于条件所限,纳入患者样本量较少,以后可进一步扩大病例数量进行研究。

参考文献

[1] SHIH Y L, LU H F, HSIAO C W, et al. Distribution of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. [J]. Int J Med Sci, 2018, 15(4):395-402.

[2] 陈璐,秦明照. 糖尿病与慢性心力衰竭[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(10):104-107.

[3] 郑刚. 降糖药物对糖尿病患者心力衰竭影响研究的最新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(10):108-111.

[4] HOLMAN R R. Management of T2DM in 2017: clinically relevant results from cardiovascular outcome trials. [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2):67-68.

[5] WANG Y, YANG H, NOLAN M, et al. Association of depression with evolution of heart failure in patients with

type 2 diabetes mellitus. [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):19-21.

[6] GU J, PAN J, FAN Y, et al. Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus; [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):96-99.

[7] MAKI D G. Review: HbA1c has low accuracy for prediabetes, lifestyle programs and metformin reduce progression to T2DM[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(8):41-44.

[8] LEE C J, CHESKIN L J. Bariatric surgery improved HbA1c at 5 y more than intensive medical care alone in obese patients with T2DM[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(10):57-60.

[9] 刘新,张旗,耿巍,等. 静息心率对慢性心力衰竭合并高血压患者心功能及预后的影响[J]. 临床荟萃, 2018, 33(12):1044-1048.

[10] 徐白鸽,于海波,焉晓蕾,等. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭患者短期疗效分析[J]. 创伤与急危重病医学, 2018, 28(6):51-53.

[11] 黎士娣,张仁丹,曾智恒,等. 伊伐布雷定在冠心病患者中的应用进展[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(5):94-96.

[12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):34-86.

[13] 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]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 42(4):675-690.

[14] RUI Z, MA S, SHANAHAN L, et al. Discovering and identifying New York heart association classification from electronic health records[J]. BMC Med, 2018, 18(2):48-50.

[15] HOSGOOD S A, NICHOLSON M L. Reducing proinflammatory signaling and enhancing insulin secretion with the application of oxygen persufflation in human pancreata[J]. Transplant, 2019, 103(5):11-16.

[16] 李小青,冯波,陆珣. 老年 2 型糖尿病合并心力衰竭患者心率变异性与 N-末端脑钠肽的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 17(1):32-35.

[17] MEADE C M, CLEMENTS J N. Ivabradine for systolic heart failure[J]. JAAPA, 2018, 31(3):52-54.

[18] TONDI L, FRAGASSO G, SPOLADORE R, et al. Real-life indications to ivabradine treatment for heart rate optimization in patients with chronic systolic heart failure [J]. J Cardiovascular Med, 2018, 19(7):12-14.

[19] 孙军奎,薛兴翠,贺连栋,等. 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的效果及对患者 B 型脑钠肽和 N 末端 B 型脑钠肽前体水平的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(2):182-186.

[20] 马建林,王晓红,李春梅,等. 依普利酮与伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭疗效及其对血 TNF- α 、IL-6、BNP 水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(10):985-987.

[21] 孙明珠,李秀丽,权晓娟,等. 2 型糖尿病家族血清 vaspin 水平与瘦素、hs-CRP 及炎症因子的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2018, 30(6):79-84.