

# 氯沙坦对糖尿病心脏病患者的保护效应

胡海波(重庆市涪陵区人民医院 408000)

**【摘要】 目的** 为探讨氯沙坦对糖尿病心脏病患者的保护效应。**方法** 收集 2005 年 1 月至 2009 年 10 月住院及门诊长期服用氯沙坦的糖尿病心脏病患者共 121 例。分为:A 组(对照组 59 人),B 组(治疗组 62 人),两组均采用常规内科治疗,于治疗前后测定空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)后 2 h 血糖、血脂(总胆固醇、三酰甘油)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、心电图 Q-T 离散度,超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、血压、射血分数(EF)、左心室缩短分数(FS),并比较治疗前后 LVMI(左室质量指数)和 RWT(相对室壁厚度)。**结果** 与治疗前比较,B 组临床症状明显改善,血脂、血糖、EF 和 FS 相比差异无统计学意义,而与 A 组比较,B 组心电图 Q-T 离散度有所改善,B 组 LVMI、RWT、超敏 C 反应蛋白、TNF- $\alpha$  较 A 组降低( $P < 0.05$ )。**结论** 氯沙坦可辅助治疗糖尿病心脏病。

**【关键词】** 糖尿病心脏病; 氯沙坦; 超声心动图

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.23.008

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)23-2575-03

**Protection effect of losartan on patients with diabetic cardiomyopathy** HU Hai-bo, People's Hospital of Fuling District, Chongqing 408000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the protection effect of losartan on the patients with diabetic cardiomyopathy. **Methods** 121 inpatients and outpatients with diabetic cardiomyopathy and long-term use of losartan were collected in our hospital from January 2005 to October 2009 and divided into the group A (the control group, 59 cases) and the group B (the treatment group, 62 cases). Both groups received the conventional medical treatment. Fasting blood glucose, post-OGTT 2h blood glucose, blood lipids (total cholesterol, triglycerides), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), electrocardiogram QT dispersion, high-sensitivity C-reactive protein (HS-CRP), TNF- $\alpha$ , blood pressure, ejection fraction (EF), left ventricular fractional shortening (FS), left ventricular mass index (LVMI) and relative room wall thickness (RWT) were detected before and after treatment and compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, the clinical symptoms in the group B were significantly improved, blood glucose, blood lipids, EF and FS had no statistical difference. The electrocardiogram QT dispersion in the group B was improved. LVMI, RWT, HS-CRP and TNF- $\alpha$  in the group B were lower than those in the group A ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Losartan may be used as the auxiliary treatment of diabetic cardiomyopathy.

**【Key words】** diabetic cardiomyopathy; losartan; echocardiography

目前很多学者认为,氧化应激是引起胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病的“共同土壤”,糖尿病的心血管并发症与血管紧张素 II 关系密切<sup>[1]</sup>。糖尿病心脏病(Diabetic Cardiomyopathy, DC)是一种独立于高血压、动脉粥样硬化之外的特异性心肌病变,目前作为糖尿病的一种独特的心脏并发症已得到公认,与糖尿病患者心血管疾病的高发生率和高病死率密切相关;多个研究证明糖尿病患者心脏早期即可出现超声心动图的异常,且发生心力衰竭的终生危险以及死于 Q 波和无 Q 波心肌梗死的危险增加<sup>[2-3]</sup>。血管紧张素 II 受体拮抗剂-氯沙坦已广泛应用于冠心病、心肌缺血等多种心脏疾病,可有效改善并防止晚期心血管事件的发生<sup>[3]</sup>。据此,用氯沙坦辅助治疗糖尿病心脏病患者,可取得一定疗效,报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 收集 2005 年 1 月至 2009 年 10 月在本院内科住院的糖尿病心脏病患者 121 例,年龄 48~70 岁,男 72 例,女 49 例,全部病例符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准。

**1.2 入选及排除标准** 纳入标准,(1)入院均做肝肾功能检

查,符合正常标准者;(2)症状体征: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 次或数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、踝部水肿、颈静脉充盈等;(3)心电图:半年内心电图出现 ST 段下移大于或等于 1 mm,持续时间小于 20 min;(4)心脏彩超:体检心脏彩超出现左室舒张功能或收缩功能下降。4 项中除第 1 项为必要条件外,后 3 项任意出现 1 项即考虑糖尿病心脏病。将入选的 123 例患者随机分为治疗组与对照组,对照组 60 例,治疗组 63 例,两组一般资料分布(年龄、性别、身高、体质量、血压)经处理无统计学意义。

**1.3 观察方法** 两组患者均给予降血糖治疗(口服药、胰岛素)、阿司匹林、他汀类或贝特类降脂药、钙拮抗剂等基础治疗,强化血糖血脂血压控制。治疗组在此基础上加用盐酸氯沙坦(默沙东公司提供),每次 50~100 mg,1 d 1 次,口服 3 个月。

**1.4 观测指标** 测定治疗前后血糖(空腹及 OGTT 后 2 h)、血脂、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等指标。检查询问治疗前后症状和体征,主要终点为死亡、急性心肌梗死、心力衰竭加重。记录治疗前后同步 12 导联心电图

Q-T 离散度总和(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,从不同导联最长的 Q-T 间期(Q-T max)减去最短(Q-T min),即 Q-T 离散度(Q-Td),健康成人 Q-Td<50 ms;超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)测定采用美国 Backman 公司的双光径免疫浊度仪,试剂与参数由 Backman 公司提供,正常参考值 0~8 mg/L,测定上限为 200 mg/L,采集各研究组治疗前后外周静脉血 3 mL,分离血清,以免免疫散射比浊法定量测定 hs-CRP 水平。TNF-α 采用双抗夹心,检测试剂盒由军事医学科学院提供。用 DG3022 型酶标仪(华东电子管厂生产)在 492 nm 波长下测 OD 值。以标准品绘制标准曲线查出样品含量。

**1.5 超声心动图** 采用美国百胜 DU-8 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 2.5 MHz,患者取左侧卧位平静呼吸,在胸骨旁标准左室长轴二维图像指导下,采用美国超声心动图协会推荐的方法:测量左室长轴切面左室舒张末期内径(LVEDd),室间隔舒张末期厚度(IVSD),左室后壁舒张末期厚度(LVPWd),以上数据均测量 3~5 个心动周期,取平均值。根据 Devereux 公式:左室质量(Left ventricular mass LVM)=

{0.8×[1.04×(LVEDd+IVSD+LVPWd)³]+0.6}g;体表面积(BSA)=[0.006 2×身高(cm)+0.012 8×体质量(kg)-0.152 9]m²;左室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI)=LVM/BSA g/m²;相对室壁厚度(relative wall thickness, RWT)=(IVSD+LVPWd)/LVEDd。采用 2003 欧洲高血压协会规定的男性 LVMI≥125 g/m²,女性 LVMI≥110 g/m² 作为左心室肥厚的标准,RWT≥0.44 提示向心性重构。左室构型的判断:正常左室几何形态(NG),LVMI、RWT 均正常;向心性肥厚,LVMI、RWT 均增高;离心性肥厚,LVMI 增高,RWT 正常;向心性重构:LVMI 正常、RWT 增高,监测药物不良反应等指标。

**1.6 统计学处理** 使用 SPSS 11.0 统计软件,所有数据以  $\bar{x} \pm s$  标准差表示,组间变化用两样本 *t* 检验,计数资料用  $\chi^2$  检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组血糖、血脂、PT、APTT 变化** 两组治疗前后 PT、APTT 差异无统计学意义,两组治疗后血糖、血脂均较治疗前有所降低(*P*<0.05),其中治疗组血脂降低水平较对照组减低水平大(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患者血糖、血脂、PT、APTT 变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		空腹血糖 (mmol/L)	OGTT 后 2 h 血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	PT(s)	APTT(s)
对照组	治疗前	10.2±2.1	15.2±2.3	6.7±1.7	2.8±1.1	12.4±1.5	20.2±4.6
	治疗后	6.6±1.1*	8.8±2.1*	4.3±1.1*	1.2±0.6*	13.1±2.2	21.3±5.2
治疗组	治疗前	10.3±3.2	14.9±2.2	6.8±1.4	2.7±1.2	12.8±1.1	20.3±4.8
	治疗后	6.2±1.4*	8.4±1.1*	4.2±1.1* <sup>&amp;</sup>	1.2±0.5* <sup>&amp;</sup>	13.2±2.2	21.1±4.3

注:组内与治疗前比较,\**P*<0.05;组间治疗后比较,<sup>&</sup>*P*<0.05。

表 2 两组心脏事件、Q-T 离散度结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别		心脏事件	Q-T 离散度
对照组	治疗前	0	60.1±5.6
	治疗后	0	47.2±3.1*
治疗组	治疗前	0	61.4±3.5
	治疗后	0	32.2±2.8* <sup>&amp;</sup>

注:组内与治疗前比较,\**P*<0.05;组间治疗后比较,<sup>&</sup>*P*<0.05。

**2.2 两组心脏事件、Q-T 离散度结果** 两组治疗前后均无心脏事件发生,两组治疗后 Q-T 离散度均较治疗前有所降低(*P*

<0.05),其中治疗组降低程度较对照组减低程度大(*P*<0.05),见表 2。

**2.3 两组患者治疗前后 LVMI、RWT、EF、FS、HsCRP 比较** 两组治疗前后 EF 和 FS 变化不大,LVMI 和 RWT 在对照组和治疗组治疗前均差异不明显,而在对照组和治疗组治疗后较治疗前有减少(*P*<0.05),且治疗组较对照组治疗后差异有统计学意义(*P*<0.05);两组治疗前的超敏 C 反应蛋白均较治疗后下降明显(*P*<0.05),其中治疗组超敏 C 反应蛋白下降程度较对照组明显(*P*<0.05)(见表 3)。

表 3 各组患者 LVEDd、IVSD、LVPWd、LVMI、RWT 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		LVMI	RWT	EF(mm)	FS(mm)	HsCRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)
对照组	治疗前	147.7±18.81	0.51±0.08	64.1±2.70	33.9±1.77	4.47±0.57	99.35±3.53
	治疗后	135.1±10.62*	0.46±0.09*	64.4±5.15	35.4±2.10	2.15±0.40*	62.13±4.92*
治疗组	治疗前	150.8±16.26	0.52±0.07	65.5±4.62	34.5±1.63	4.51±0.95*	102.79±5.84*
	治疗后	113.1±7.57* <sup>&amp;</sup>	0.41±0.06* <sup>&amp;</sup>	66.3±4.73	34.3±1.34	1.02±0.77* <sup>&amp;</sup>	30.62±8.31* <sup>&amp;</sup>

注:组内与治疗前比较,\**P*<0.05;组间治疗后比较,<sup>&</sup>*P*<0.05。

**3 讨 论**

根据英国糖尿病前瞻性研究的调查显示,糖尿病患者存在

多重心血管危险因素,包括高血糖、高血脂、高血压等,单纯的强化血糖控制对占糖尿病患者大多数的 2 型糖尿病患者死亡率

无显著影响,这主要是由于强化血糖控制不能有效预防心血管并发症<sup>[4]</sup>。由于糖尿病心肌病起病后较长一段时期在临床上仅表现为舒张功能障碍,难以在发病早期作出诊断,因此其研究进展较缓慢。研究发现糖尿病心肌病临床主要以左心室肥厚和舒张功能缺陷为主,随病情进展逐渐出现心脏收缩功能不全<sup>[1-2]</sup>,其机制可能是氧化应激和多种炎症反应因子导致活性氧族(ROS)增高,导致心肌细胞的坏死凋亡,并进一步影响心功能<sup>[5]</sup>。很多研究显示超声心动图可在糖尿病患者无任何症状时期发现心脏舒张功能异常<sup>[6]</sup>。在临床上,这也是糖尿病心肌病重要的临床诊断参考标准,很多方法因不能准确反映糖尿病患者心脏的几何结构而受到限制。因此,通过心脏彩超借鉴早期病变同为舒张功能障碍的高血压心脏病的几何描述方法<sup>[7]</sup>,对参与实验的糖尿病患者的的心脏几何结构进行评价。在作者的实验中发现,两组患者治疗前后凝血功能差异无统计学意义,两组治疗后血糖、血脂均较治疗前有所降低( $P < 0.05$ ),其中治疗组血脂降低水平较对照组减低水平大( $P < 0.05$ );两组治疗前后均无心脏事件发生,两组治疗后 Q-T 离散度均较治疗前有所降低( $P < 0.05$ ),其中治疗组降低程度较对照组减低程度大( $P < 0.05$ );两组治疗前后 EF 和 FS 变化不大, LV-MI 和 RWT 在对照组和治疗组治疗前均无明显差异,而在对照组和治疗组治疗后较治疗前有减少( $P < 0.05$ ),且治疗组较对照组治疗后有差异( $P < 0.05$ ),说明氯沙坦可有效改善糖尿病心肌病患者的心肌肥厚和心脏重构;两组治疗前的超敏 C 反应蛋白和 TNF- $\alpha$  均较治疗后下降明显( $P < 0.05$ ),其中治疗组超敏 C 反应蛋白和 TNF- $\alpha$  下降程度较对照组明显( $P < 0.05$ ),说明氯沙坦治疗糖尿病心肌病患者的可能机制在于其降低了患者的氧化应激程度。

LIFE 研究组发现,用氯沙坦治疗伴有左心室肥厚和糖尿病的患者,可使所有原因死亡率,尤其是心血管死亡率显著下降<sup>[8]</sup>。据文献报道,氯沙坦有抑制心肌重构的作用,其机制可能与氯沙坦激活脂联素途径有关<sup>[9]</sup>,氯沙坦可使体内高分子质量脂联素增高,激活脂联素信号途径,从而经蛋白激酶途径,进一步激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ ,通过增加脂肪酸  $\beta$  氧化,改善心肌能量代谢,降低氧化应激,从而减少心肌细胞坏死与凋亡,改善心脏结构与心功能<sup>[10-12]</sup>。

综合以上结果,作者认为氯沙坦对于糖尿病心肌病可起到辅助治疗的作用,且无明显的不良反应。

参考文献

[1] 罗敏,李果,苏青,等. 分子内分泌学(基础与临床)[M]. 北京:人民军医出版社,2003:151-163.

(上接第 2574 页)

[2] 聂咏梅,李志强,徐文皓. 大量输血时可能出现的代谢问题[J]. 中国输血杂志,2003,16(5):371.  
 [3] 周永列. D-二聚体的测定及其临床意义[J]. 国外医学肿瘤学分册,1996,17(1):4-5.  
 [4] 赵克森. 休克时血液细胞流变学变化[M]. 北京:科学出版社,2002:1.  
 [5] 田兆嵩. 急性失血患者的成分输血[J]. 中国输血杂志,

[2] Fang ZY, Prins JP, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications [J]. *Endocr*,2004,25:543-567.  
 [3] 胡大一,王长华,许玉韵,等. 糖尿病与心血管疾病[M]. 北京:人民军医出版社,2005:28-272.  
 [4] Nakagami T, Decoda SG. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin [J]. *Diabetologia*, 2004, 47 (3):385-394.  
 [5] 祝之明,祝善俊,倪银星,等. 代谢综合征的病因探索与临床研究[M],北京:人民军医出版社,2005:177-200.  
 [6] Helene VB, Inga ST, Alexander H, et al. Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Vasc Dis Res*,2005,2(1):24-30.  
 [7] Hypertension European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European society of hypertension-European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *J Hypertens*,2003,21:1011-1053.  
 [8] Palmieri V, Bella JN, Gerdtts E, et al. Change in pulse pressure/stroke index in response to sustained blood pressure reduction and its impact on left ventricular mass and geometry changes: the life study[J]. *Am J Hypertens*,2008,21(6):701-707.  
 [9] Uchida T, Shimizu M, Sakai Y, et al. Effects of losartan on serum total and high-molecular weight adiponectin concentrations in hypertensive patients with metabolic syndrome[J]. *Metabolism*,2008,57(9):1278-1285.  
 [10] Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2004,101(8):2476-2481.  
 [11] 吴绮楠,吴平,高爱滨,等. PPAR $\alpha$  对高糖高脂诱导心肌细胞凋亡的影响[J]. 自然科学进展,2008,18(2):206-210.  
 [12] Chinetti G, Fruchart JC. Sorting out the roles of PPAR $\alpha$  in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. *Clin Invest*,2006,116(3):571-580.

(收稿日期:2010-07-16)

1999,12(1):47-48.

[6] Rebulli P, Morelati F, Revelli N, et al. Outcomes of an automated procedure for the selection of effective platelets for patients refractory to random donors based on cross-matching locally available platelet products [J]. *Br J Haematol*,2004,125(1):83-88.

(收稿日期:2010-07-29)