

射血分数保留性心力衰竭合并糖尿病的研究进展

菲尔凯提·玉山江¹ 李昊¹ 穆叶赛·尼加提²

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院心内科, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院急救中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】心力衰竭是一种心脏结构或功能异常所致的临床综合征,据推测目前中国心血管病患者人数为 2.9 亿,其中心力衰竭占据 450 万。依据左心室射血分数,心力衰竭又分为射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)和射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)。近年来,HFpEF 的发病率明显较 HFrEF 增加且已成为研究的热点。高血压、糖尿病和冠心病是常见能导致心力衰竭的基础疾病,其中糖尿病是最常见合并症之一。在美国,糖尿病在 HFpEF 中的患病率约为 45%,但人们对这一人群的特征和结果了解甚少,在中国更是这样。现总结几项 HFpEF 治疗临床试验的数据,这些数据都表明糖尿病与 HFpEF 的发病率和长期死亡率增加有关,并讨论了 HFpEF 和糖尿病中的几种常见病理机制,包括钠潴留、代谢紊乱、骨骼肌功能受损和潜在的治疗靶点。随着对合并 HFpEF 和糖尿病的理解的增加,希望能为临床医生更好地提供有效的治疗方法。

【关键词】射血分数保留性心力衰竭;心力衰竭;糖尿病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.011

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Diabetes Mellitus

Feierkaiti · Yushanjiang¹, LI Hao¹, MUYESAI · NIJIATI²

(1. Department of Cardiology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumuqi 830000, Xinjiang, China; 2. Department of Emergency Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumuqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】Heart failure is a clinical syndrome caused by abnormal heart structure or function. It is estimated that there are 290 million patients with cardiovascular disease in China, and the number of patients with central failure is 4.5 million. Based on the left ventricular ejection fraction, heart failure is divided into heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF) and heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF). In recent years, the incidence of HFpEF has increased significantly compared with HFrEF and has become a research hotspot. The most common underlying diseases that cause heart failure are high blood pressure, diabetes mellitus(DM), and coronary heart disease, of which DM is one of the most common comorbidities. In the United States, the prevalence of DM in HFpEF is about 45%, but little is known about the characteristics and outcomes of this population, especially in our country. In this review, several data from clinical trials of HFpEF therapy are summarized. These data suggest that DM is associated with increased morbidity and long-term mortality of HFpEF, and several common pathological mechanisms in HFpEF and DM are discussed, including sodium retention, metabolic disorders, impaired skeletal muscle function and potential therapeutic targets. With the increased understanding of HFpEF and DM, it is hoped to provide effective treatment methods for clinicians.

【Key words】Heart failure with preserved ejection fraction; Heart failure; Diabetes mellitus

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是心力衰竭中常见的并发症,并且对预后具有显著的负面影响^[1]。目前全球共有 4.25 亿成人(20~79 岁)DM 患者,估计患病率为 8.8%;而中国成人 DM 患者数量达 1.14 亿,位居世界第一,预计到 2045 年将增至 1.2 亿^[2]。国外

相关研究指出,心力衰竭中射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)约占 50%,其中合并 DM 的患者为 45%^[3]。合并 DM 的患者在新发 HFpEF 中数量逐年增加^[4],DM 合并心力衰竭越来越受到关注。然而,来自临床关于 HFpEF 合

并 DM 患者的特征和结果数据有限,中国相关报道尚缺乏。因此,本研究就 HFpEF 合并 DM 患者的几种重要潜在病理生理机制和可能的治疗靶点进行探讨。

1 HFpEF 概述

1.1 现况

根据相关研究数据, HFpEF 患者更多地发生于老年女性,并且合并多种并发症,包括高血压、DM、肺疾病、慢性肾病和肥胖症。HFpEF 的预后与射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)相当,1 年死亡率为 10% ~ 30%。同时, HFpEF 导致非心血管原因造成的死亡率较 HFrEF 更高,可能是由于合并症增加而导致。过去的 15 年中, HFrEF 的死亡率有所下降,但 HFpEF 的死亡率保持不变^[5-6]。目前对于 HFrEF 患者的治疗,传统治疗方案中血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂在降低 HFrEF 死亡率方面有明显的作用,但在 HFpEF 中尚缺乏相关数据,迄今为止还无任何试验明确证明传统治疗方案能改善 HFpEF 患者预后^[7],故需开发新的治疗方法来治疗 HFpEF 患者。

1.2 机制

HFpEF 之前被认为是主要舒张功能障碍引起的疾病,现在认识到 HFpEF 存在多种紊乱,不限于舒张和收缩储备,还包括心房功能、自主神经张力受损,并存在外周机制,例如内皮和骨骼肌功能异常。HFrEF 的生物标志物以心肌损伤产物为主,而 HFpEF 的标志物还存在促炎症因子的表达。考虑 HFpEF 中功能和结构损伤的多样性,了解具有不同作用的各种机制途径可能有助于理解 HFpEF 整体的病理生理学^[8]。由于 DM 在 HFpEF 中具有较高的患病率并且已知会影响多器官系统,因此合并 HFpEF 和 DM 的患者特征值得进一步研究。

2 HFpEF 合并 DM

DM 与慢性 HFrEF 患者的发病率和死亡率风险增加有关,而临床试验数据表明, HFpEF 与 DM 的负性预后相关性可能高于 HFrEF,但 HFpEF 合并 DM 的临床实践数据很有限^[9-10]。

2.1 CHARM 试验

CHARM 试验评估坎地沙坦降低心力衰竭患者死亡率和发病率的研究,随访了 3 023 例左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) > 40% 的患者,平均随访时间 37.7 个月。与无合并 DM 的患者相比,合并 DM 者在容量超负荷的症状和体征、心功能、体重指数(body mass index, BMI)、缺血性心脏病和肾

功能恶化方面表现出更差的结果,该研究还检测了 DM 对低 LVEF (< 40%) 患者的影响,发现 DM 对 HFpEF 患者心血管死亡率和心力衰竭再入院的影响均高于 HFrEF 的患者。值得注意的是,在研究时, LVEF 在 40% ~ 49% 之间的患者被纳入 HFpEF 组。然而,具有 40% ~ 49% LVEF 的患者现在被认为是中间范围射血分数心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF),并且最近的研究显示 HFmrEF 患者与 HFpEF 相比,与 HFrEF 的特性更相似^[11-12]。

2.2 DIG 试验

DIG 试验研究对 987 例 LVEF > 45% 的患者进行了 37 个月的随访进而研究洋地黄对其的影响。结果显示合并 DM 的患者 BMI 更高,外周水肿的发生率较高,且更多地发生在具有高血压和缺血性心脏病病史的年轻女性;合并 DM 患者心力衰竭住院或心力衰竭死亡的风险增加 68%,总死亡率增加^[13]。

2.3 RELAX 试验

RELAX 试验是对磷酸二酯酶-5 抑制剂在改善 HFpEF 患者临床状态和运动情况的研究,该试验随访了 216 例 LVEF \geq 50% 的患者,为期 6 个月研究发现,合并 DM 的患者更年轻,肥胖、高血压、心血管疾病、阻塞性肺疾病和肾病等相关并发症所占比例更高。生物标志物分析显示,无 DM 的患者与 DM 患者的 N 末端脑钠肽前体水平相似,但合并 DM 患者有较高水平的促血管收缩物质、内皮素-1、炎症标志物、C 反应蛋白、尿酸和促纤维化标志物。超声心动图显示 DM 患者的 E/e 比值增加,但其收缩压或舒张功能测量值无差异。运动试验表明,合并 DM 患者的最大耗氧量 $VO_{2\text{ peak}}$ 较低,步行距离较短。合并 DM 患者在 6 个月时更有可能因心脏或肾脏原因住院^[14]。

2.4 I-PRESERVE 试验

I-PRESERVE 试验包括 4 128 例 LVEF 约为 45% 的患者,随访时间为 4.1 年。合并 DM 患者年龄较小, BMI 较高,容量负荷较高,生活质量较差, N 末端脑钠肽前体水平较高。尽管最终只获得了 745 例患者的详细超声心动图数据,但合并 DM 患者的收缩末期和舒张末期心脏大小、左心房面积都较大以及左心室质量较重。左心室收缩功能较未合并 DM 患者相比无显著差异,但合并 DM 患者的 E/e 值较高,从而进一步得出 DM 与心力衰竭全因死亡率的增加相关^[15]。

2.5 总结

虽然上述临床试验数据很有价值,但研究对象均

为高度选择性的人群,与回顾性研究相比,混杂因素难以控制。基于这种原因,也有研究者对 2006—2017 年在美国登记住院治疗新发或恶化心力衰竭的 232 656 例 HFpEF 患者(LVEF>50%)进行了一项回顾性队列研究,比较了有和无 DM 患者的基线特征。该研究表明合并 DM 的 HFpEF 的患者更可能是年轻男性,合并症包括高血压、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病/哮喘、脑血管意外/短暂性脑缺血发作和外周血管疾病。此外,DM 与院内死亡率无关,但与更长的住院时间和 30 d 再入院的可能性显著相关。在这项大型回顾性研究中,观察到 HFpEF 患者中与 DM 相关的院内和出院后发病率显著增加,这些发现强调了对 HFpEF 和 DM 治疗和管理策略的迫切需求^[16-17]。

3 潜在机制和治疗靶点

虽然 HFpEF 明确的病理生理机制尚未得到阐明,但根据临床试验和队列的整体数据,研究者提出了几种可能的机制以及如何针对这些过程来改善结果。

3.1 钠潴留与容量负荷

容量超负荷是心力衰竭患者住院治疗的常见原因。合并 DM 患者的神经体液轴激活和钠潴留增加,从而进一步加重容量负荷。可能与 DM 的高血糖水平引起钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 的表达上调,导致肾小管对钠离子吸收增加,血容量增加,肾小管对利尿剂反应性降低有关。而机体代谢综合征则与过度交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活之间呈正相关。在 CHARM、DIG 和 I-PRESERVE 试验中,合并 DM 患者存在更多的容量超负荷状态。虽然在研究中未直接分析容量状态,但合并 DM 的 HFpEF 患者机械通气和透析/超滤的频率更高,肾功能更差。目前,针对交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活的治疗方案未显示对 HFpEF 的死亡率有明显改善,但这些疗法在 DM 患者中可能具有优先权,并且对 HFpEF 合并 DM 患者治疗的研究值得进一步考虑。相比之下,近期的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂预后试验显示,心力衰竭合并 DM 患者的预后会有改善。在另一项研究中,恩格列净不仅与主要不良心血管终点的减少有关,而且与心力衰竭患者再入院次数的显著减少有关。因此,可推测钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂通过利尿和促进尿钠排泄,且无交感神经激活的情况下缓解容量超负荷,可能降低 HFpEF 和 DM 患者的发病率^[18-19]。另外,MPA-REG OUTCOME 研究是一项在来自 42 个国家的超过 7 000 例 2 型糖尿病合并心血管疾病的患者中展开的长期、多中心、随机、双盲和安

慰剂对照研究,是近年来 DM 领域具有里程碑式意义的研究。其结果显示,对于确诊合并心力衰竭的 DM 患者,在标准治疗的基础上,恩格列净与安慰剂相比能将患者的心力衰竭住院相对风险降低 35%。该研究结果证实恩格列净可显著降低患者心力衰竭发生风险,从而该药可被广泛地应用于临床治疗中,使更多 DM 患者获益,在临床实践中改善疾病进展、提高资源利用率和降低医疗成本。在该研究中除上述机制外,还有其他的假设机制包括:改善心脏代谢和生物能量,从而提高心脏效能,增加心输出量;抑制心肌 Na^+/H^+ 交换,保证 Na^+ 的动态平衡,最终减少心力衰竭;减少心肌坏死和纤维化,这些过程均是心力衰竭发展的常见途径^[20]。

3.2 代谢紊乱和全身性炎症

HFpEF 合并 DM 患者中的胰岛素抵抗引起心肌细胞中的游离脂肪酸利用增加,导致线粒体功能障碍,活性氧水平升高,同时此类患者中外周和心外膜组织脂肪堆积增加,促进促炎细胞因子释放。此外,高血糖诱导的晚期糖基化终末产物损害微血管功能并减少对 NO 的利用。所有这些过程都可能导致心肌细胞结构变化、内皮功能障碍和多器官损伤。RELAX 和 I-PRESERVE 试验中的超声心动图数据表明,DM 与更严重的舒张功能障碍和左心室肥大有关,潜在的代谢和炎症变化可能是其原因。尽管 HFpEF 存在促炎机制,但尚未发现靶向炎症及内皮功能障碍的治疗对 HFpEF 患者存在长期益处,可能单纯地针对炎症治疗是不够的。同时通过热量限制来减少肥胖,可能对缺血、血压、运动能力、胰岛素的反应性和整体炎症的风险具有有益作用。此外,几种新型降糖药物可能同时具有降糖、抗炎以及抗重塑作用,可改善 HFpEF 合并 DM 患者的血管功能,减缓多器官损害。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂是一类降糖药物,已被证实可改善动脉粥样硬化以及炎症和内皮功能障碍。尽管其在临床试验中未显示出心力衰竭终点的改善,但尚需在 HFpEF 群体中进行特异性研究^[21-22]。

3.3 外周神经损伤

外周神经损伤例如骨骼肌功能差、外周氧输送受损和窦房结功能障碍都可能导致 HFpEF 合并 DM 患者的运动能力下降和功能状态不良。研究表明,HFpEF 合并 DM 患者骨骼肌功能状态改变,可能是由于骨骼肌供氧减少或氧气摄取减少;骨骼肌中脂肪组织浸润增加,导致毛细血管密度降低和 $\text{VO}_{2\text{ peak}}$ 降低;1 型氧化性骨骼肌纤维减少和 2 型糖酵解纤维增加,导

致骨骼肌中氧利用率降低。血管舒张功能下降、内皮功能障碍和贫血则可能导致氧气输送减少。而窦房结功能障碍可能是由于自主神经病变,此时窦房结不能随着机体代谢的需求而调节心率,从而对运动过程中输出量的增加产生影响。值得注意的是,对于肥胖患者,上述原因可能更加明显。虽然神经病变是不可逆的,但通过分级锻炼方案,骨骼肌功能可达到一定程度上的恢复,从而提高运动能力和生活质量。事实上,进行运动训练后,HFpEF 合并 DM 患者的 $VO_{2\text{ peak}}$ 会有所提高,这种非侵入性治疗可能对合并 DM 人群有益^[14]。

4 结论与展望

HFpEF 不再被认为是舒张功能障碍的单一疾病,已被重新定义为一种伴有多种器官功能紊乱的综合征。HFpEF 合并 DM 的患者在不断增多,因此有必要针对该群体治疗。临床试验数据显示,DM 和 HFpEF 患者的发病率和长期死亡率均高于无 DM 患者。与合并 DM 相关的短期发病率可能由钠潴留、神经体液激活和外周神经损伤介导。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂可降低容量超负荷并减少 HFpEF 合并 DM 患者的再入院率。高血糖水平通过多种途径驱动 HFpEF 中的全身性炎症,包括脂肪酸氧化、晚期糖基化终产物增加和降低 NO 水平,这些紊乱均可通过新型降糖药物靶向治疗,从而减缓重塑并降低死亡率。分级运动方案可改善骨骼肌氧利用中的外周神经紊乱,并可提高运动耐力和生活质量。最后,目前尚需多学科团队的共同努力来解决 HFpEF 合并 DM 患者的多种合并症,以降低死亡率并防止再入院事件的发生;需更具说服力的研究来评估新治疗方案对 HFpEF 合并 DM 患者的长期预后和治疗效果。

参考文献

- [1] 刘长清,樊光辉. 射血分数保留的心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的临床特征分析[J]. 中国心血管杂志,2018,23(3):251-255.
- [2] Carracher AM, Marathe PH, Close KL. International Diabetes Federation 2017 [J]. J Diabetes, 2018, 10(5):353-356.
- [3] Sandesara PB, O'Neal WT, Kelli HM, et al. The prognostic significance of diabetes and microvascular complications in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. Diabetes Care, 2018, 41(1):150-155.
- [4] Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry[J]. Am Heart J, 2016, 182:9-20.
- [5] Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(8):768-777.

- [6] Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes inpatients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population [J]. Am Heart J, 2014, 168(5):721-730.
- [7] Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Curr Heart Fail Rep, 2014, 11(4):354-365.
- [8] Parikh KS, Sharma K, Fiuzat M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction expert panel report: current controversies and implications for clinical trials[J]. JACC Heart Fail, 2018, 6(8):619-632.
- [9] de Groote P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure[J]. Eur Heart J, 2004, 25(8):656-662.
- [10] MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme[J]. Eur Heart J, 2008, 29(11):1377-1385.
- [11] Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(8):1230-1239.
- [12] Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, et al. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2010, 10(3):373-377.
- [13] Lindman BR, Davila-Roman VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(6):541-549.
- [14] Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) [J]. Circulation, 2017, 135(8):724-735.
- [15] Smaha LA, American Heart Association. The American Heart Association Get With The Guidelines program[J]. Am Heart J, 2004, 148(5 Suppl):S46-S48.
- [16] Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes[J]. Circulation, 2012, 126(1):65-75.
- [17] Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications[J]. Circulation, 2016, 134(10):752-772.
- [18] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22):2117-2128.
- [19] Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(11):1390-1400.
- [20] Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care[J]. Circulation, 2019, 139(25):2822-2830.
- [21] von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk bio-markers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: a sub-analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6):901-905.
- [22] Jojima T, Uchida K, Akimoto K, et al. Liraglutide, a GLP-1 receptor agonist, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by enhancing AMP-activated protein kinase and cell cycle regulation, and delays atherosclerosis in ApoE deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2017, 261:44-51.

收稿日期:2019-09-18