

· 述 评 ·

糖尿病合并心力衰竭研究进展

陈 树^{1*}, 李秀钧²

(¹四川省医学科学院, 四川省人民医院老年内分泌科, 成都 610072; ²四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041)

【摘 要】随着糖尿病发病率的逐年增高, 糖尿病合并心力衰竭的患者也在逐渐增多, 糖尿病是心力衰竭一个重要且独立的危险因素, 可进一步恶化心力衰竭的预后, 显著增加心力衰竭患者的住院率及死亡率, 两者往往伴发出现, 预后极差。糖尿病并发心力衰竭已成为目前老年糖尿病患者最主要的心脏事件之一。本文从糖尿病合并心力衰竭的发病机制、病理改变、临床表现及管理治疗等几个方面展开讨论, 从而做到积极预防、延缓病情发展, 提高患者的生存质量。

【关键词】代谢综合征; 心力衰竭; 老年人

【中图分类号】 R587.1; R541.6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00164

Diabetes mellitus combined with heart failure: research progress

CHEN Shu^{1*}, LI Xiujun²

(¹Department of Geriatric Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; ²Department of Endocrinology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 With the increase of diabetes incidence rate, diabetes patients with heart failure are also gradually increased year by year. Diabetes is an important and independent risk factor for heart failure, which worsens the prognosis and causes significant increase in hospitalization rate and mortality of patients with heart failure. These two diseases often occur concomitantly with poor prognosis, which has become one of the major cardiac events in the elderly with diabetes. In this paper, we reviewed the pathogenesis, pathological changes, clinical manifestations and the management of diabetes patients with heart failure, so as to actively prevent, retard the progression, and improve the patients' quality of life.

【Key words】 metabolic syndrome; heart failure; aged

1 老年 2 型糖尿病与心力衰竭现况

糖尿病是一种以高血糖为主要标志的内分泌代谢性疾病, 同时是一个与年龄增高相关的疾病。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)报道, 预计到2025年糖尿病患者数将达到3.33亿。根据中华糖尿病学会及中华内分泌学会2008和2010两次人群调查, 我国20岁和18岁以上的城市、乡镇和富裕农村人群中, 糖尿病患病率已高达9.7%和9.65%。使得目前中国罹患糖尿病的人数高达约9240万左右, 已成为我国一大公共卫生问题^[1]。同时当今中国已进入老龄化社会, 糖尿病更成为严重危害老年人健康的罪魁祸首之一, 糖尿病与心脑血管疾病是一组密切相关的疾病, 由于糖尿病患者所特有的代谢紊乱, 包括高血糖、血脂异常、高血压、血液黏滞度增高等, 导致缺血性心、脑血管病, 周围动脉病及神经病变而严重降低生活质量。我国心脑血管

病病死率已占到死亡构成比的40%以上, 心脑血管疾病病死率始终位居我国居民死因首位, 老年患者同时受困于糖尿病和心脑血管疾病的现状正在受到密切的关注。

2 型糖尿病患者除了易伴大血管并发症导致患者发生心脑血管性病变同时也容易合并心功能不全。Framingham 研究、英国前瞻性糖尿病研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)、心血管病健康研究(Cardiovascular Health Study, CHS)、欧洲心力衰竭调查(EuroHeart Failure Survey, EHFS)等均证实糖尿病患者心力衰竭的患病率在逐年增加, 且以每年200万的速度急剧递增。在普通人群中, 心力衰竭的总患病率为2%~3%, 而在70~80岁的老年人群中, 则高达10%~20%^[2]。2004年欧洲糖尿病研究学会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)年会报告, 2型糖尿病发生时, 患者即存在一级心力衰竭。糖尿病并发心力衰竭是老

年糖尿病患者最主要的心脏事件之一。因心力衰竭的 5 年存活率与恶性肿瘤相仿,在临床上 2 型糖尿病合并心功能不全的发病率和死亡率明显高于一般人群,是非糖尿病患者 4~8 倍^[3],因此是临床疾病治疗和预防不可忽视的重要方面。

糖尿病心力衰竭的病因和发病机制很复杂,包括冠状动脉疾病、高血压、心肌病、糖尿病微血管病、细胞外基质形成异常、内皮功能障碍、肾素-血管紧张素系统和交感神经系统激活、胰岛素抵抗等。此外,感染是糖尿病严重并发症之一,糖尿病继发严重感染也促发和加重心力衰竭,是引起糖尿病死亡的重要原因。糖尿病继发感染率可达 32.7%~90.5%,其中呼吸道感染多见。其余为泌尿系、胃肠道、胆道及皮肤感染。我们的研究显示,在糖尿病合并心力衰竭的诱发因素中有 51.9% 为感染,说明感染为糖尿病患者诱发心力衰竭的主要因素,尤其是在老年患者中,其次为并发冠心病或高血压,尤其是发生心肌梗塞,增加心力衰竭及死亡危险。我们的研究还发现,多数患者非单一因素诱发心力衰竭,往往在主要因素的基础上合并其他诱发因素,如患者主要为肺部感染诱发心力衰竭,但同时有贫血、心律失常及补液过多等多种因素的参与^[4]。而因为心力衰竭住院和死亡的糖尿病患者已经成为我们经常面对和需要处理的临床急危症,它不仅增加了临床医疗的费用,更是糖尿病患者死亡的重要原因,针对临床糖尿病患者常见的严重并发症,我们需要更进一步的去研究和探讨糖尿病合并心力衰竭的病理生理机制以及临床处理的策略。

2 糖尿病心力衰竭的病理改变

1974 年 Hamby 等人通过病理研究,首次提出了糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 的概念,并认为 DCM 与糖尿病特有的代谢异常有关。糖尿病微血管病变及胰岛素抵抗可引起非冠状动脉病变所致心肌细胞功能障碍和结构改变,伴有左室舒张和 (或) 收缩功能障碍,这种心肌病变被定义为 DCM^[3]。糖尿病心肌病的机理十分复杂。研究显示,2 型糖尿病导致心肌细胞的损害是由于长期的糖、脂代谢紊乱,影响了心肌、血管内皮等组织的代谢,促使心脏微血管内皮细胞增生、基底膜增厚、氧利用率降低、心肌纤维和血管周围纤维变性、心肌内糖蛋白、胶原纤维、甘油三酯及胆固醇沉积。上述异常代谢使心肌能量代谢紊乱,能源储备下降。而心室舒张又是心肌的主动耗能过程,最终导致左心室舒张功能减退而出现糖尿病常见的左心室

舒张功能减退性心力衰竭。研究证明糖尿病患者舒张功能障碍发生较早,而收缩功能降低则发生于疾病的晚期^[5]。心脏是一个高活动、高能量消耗的器官,但所贮存的 ATP 却很少,仅为骨骼肌的 1/6。充足的 ATP 是心脏正常活动的保证。正常情况下,成年人的心脏中能量代谢主要依赖脂肪酸的氧化,约占总能量来源的 60%~70%,脂肪酸和葡萄糖是心肌细胞有氧代谢产生 ATP 的主要底物,生理条件下维持相对的平衡。然而,脂肪酸作为能量来源不如葡萄糖有效,它需要多消耗 10% 的氧才能产生等量的 ATP,这种供能模式使得心肌效率 (心脏做功/氧耗) 下降^[6]。我们的研究发现,老年糖尿病患者存在射血分数正常性心力衰竭及左室舒张功能受损,主要表现为有典型心力衰竭症状与体征,且左心室射血分数接近正常及舒张早期峰值血流速度 (E) 与舒张晚期峰值血流速度 (A) 比值降低。我们的研究还发现,分析胰岛素抵抗作用和胰岛 β 细胞功能衰竭作用这两个在 2 型糖尿病中的主要病理变化而导致的心衰的作用力度,胰岛 β 细胞功能衰竭与胰岛素抵抗作用均可以导致心力衰竭,但是在与正常组临床指标比较,胰岛 β 细胞功能衰竭所引起的作用更为明显,提示胰岛 β 细胞功能衰竭作用更可以加重糖尿病患者的心力衰竭,由此临床更应该重视由胰岛素介导的供能障碍在心力衰竭发生发展中起到的重要作用^[7,8]。

糖尿病是心力衰竭的独立危险因素,糖尿病所特有的高血糖通过以下机制影响心力衰竭的发病及预后:首先高血糖加速动脉粥样硬化进程,使得血管狭窄导致组织器官供血供氧功能降低而致功能障碍,促进心力衰竭的发生;其次高血糖毒性直接造成心肌损伤,加重心力衰竭。所以对糖尿病患者血管损伤的可以管理和控制的因素进行干预,可以减少血管狭窄而避免造成心肌进一步缺血和缺氧。

3 糖尿病心力衰竭的表现与诊断

3.1 糖尿病心力衰竭的临床表现

糖尿病患者心力衰竭发生时可没有特殊的表现,一个典型射血分数正常的糖尿病心力衰竭患者,则可能是一位有高血压病史的老年女性,其心力衰竭间歇性加重,并且诱因多为房颤的发作、心肌缺血的加重或者感染的出现^[9]。糖尿病心力衰竭早期可呈无症状性舒张功能障碍,一旦出现心力衰竭,常以急性左心力衰竭 (舒张性心力衰竭) 为主,即心排量降低和肺循环淤血,主要表现为器官组织灌注不足,有不同程度的湿啰音、心脏扩大、心率

增快等症状和体征。同时伴有中心静脉压升高、体循环淤血的右心衰竭,表现为双下肢首发的下垂性、对称性、凹陷性水肿,颈静脉怒张、搏动,及消化道淤血所致的消化道症状(如食欲不振、恶心、呕吐,腹胀及肝区胀痛等)。至心力衰竭晚期,常出现心室腔扩张,最终导致慢性充血性心力衰竭,顽固心力衰竭和(或)猝死。

3.2 辅助诊断

3.2.1 左心室肥大 2003 年欧洲心脏病学会指南超声心动图左室肥大诊断标准:男性左心室质量 $> 125 \text{ g/m}^2$; $> 女 110 \text{ g/m}^2$ 。

3.2.2 舒张功能不全 超声心动图是最常用的评价方法。包括 E 峰、A 峰、E/A 比值、E 峰减速时间和等容舒张时间。其早期表现为弛缓减慢, E 峰值下降, A 峰值升高, $E/A < 1$, 称弛缓受损期。随病情进展, 左室顺应性减低, 左房压增高, 二尖瓣跨瓣压差增大, 流速增加, E 峰值增高, 左室压快速上升, $1 < E/A < 2$, 此时称为“伪正常化充盈期”。至病程晚期, 左房压显著增高, 致二尖瓣提前开放, 舒张早期二尖瓣跨瓣压差明显升高(E 峰值明显增高), 僵硬心室舒张压迅速上升与左房压快速平衡(DT 缩短, A 峰减小), $E/A > 2$, 称限制型充盈期。

3.2.3 实验室检查 B 型钠尿肽(B-type natriuretic protein, BNP)或 N-端 B 型钠尿肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)增高。BNP 主要由心室合成, 当心室容积增大或室壁张力增高时由心室肌细胞快速合成并释放入血。BNP 可能将是一个有效筛查心力衰竭的方法^[10]。血浆 NT-proBNP 或 NT-proBNP 水平升高, 与舒张功能障碍呈正相关, 且独立于心室肥厚, 是诊断舒张型心力衰竭的理想指标之一。

4 糖尿病心力衰竭的管理

对老年糖尿病心力衰竭患者的系统管理强于任何先进的技术, 就目前为止任何治疗手段均不能终止心力衰竭的进展。更多地防范还是要从上游着手, 加强包括血糖、血脂、血压、血液黏滞度、肥胖、胰岛素抵抗、感染等等在内的心力衰竭多重危险因素的综合管理^[11]。需要着重强调的是在降糖治疗方面老年糖尿病合并心力衰竭患者降糖目标应适当宽松, 以避免低血糖发生, 糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $> 7.5\%$, 甚至 $< 10.0\%$ 均可接受。至于药物, 胰岛素宜低剂量起始, 随血糖精细调整剂量, 二甲双胍欧洲指南建议: 心力衰竭患者禁用或慎用。对于稳定的充血性心力衰竭, 且肾功能正常患者, 美国糖尿病协

会认为仍可用, 但若心力衰竭不稳定或因心力衰竭住院者则避免应用(C 级证据)^[12]。不仅如此二甲双胍在急性心肌梗死、严重心肺疾患的患者亦为禁忌^[11]。磺脲类及非磺脲类胰岛素分泌剂在应用时低血糖风险较大应十分注意。阿卡波糖无心血管病禁忌, 但在心力衰竭人群应用缺乏循证医学证据。噻唑烷二酮在心力衰竭(心功能纽约分级达 3, 4 级)和水肿患者禁用。

在纠正糖尿病能供障碍的治疗中, 磷酸肌酸是一种比 ATP 小的分子, 作为一种外源性高能磷酸物质可穿透细胞膜并释放 ATP, 从而为肌动蛋白-肌球蛋白丝的滑行提供能量, 改善心肌代谢状况。有资料显示, 磷酸肌酸可在磷酸肌酸激酶同工酶的作用下通过“磷酸肌酸穿梭”机制实现细胞内能量传递, 磷酸肌酸在细胞内线粒体、胞浆膜、肌浆网及肌原纤维中存在并释放 ATP, 为 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 泵和 Ca^{2+} 泵提供能量, 维持细胞能量代谢水平, 保护细胞膜结构, 增强心肌收缩功能, 维持血流动力学稳定^[13]。糖尿病患者的心肌细胞磷酸肌酸水平在心力衰竭早期阶段即有所下降, 降幅为 $30\% \sim 70\%$, 外源性磷酸肌酸能够维持足够浓度梯度, 使 ATP 保持在正常水平。糖尿病合并心力衰竭的老年患者明显存在心肌能量代谢障碍、胰岛素抵抗及心肌舒张功能异常, 患者在接受常规抗心力衰竭治疗的同时联合应用磷酸肌酸能够快速和显著改善心肌能量代谢, 纠正胰岛素抵抗, 调整心肌舒张功能, 进而改善患者的临床症状及预后^[14]。

在老年 2 型糖尿病合并心力衰竭的治疗中除了应用适量胰岛素这一能量正平衡的降糖药及其他降糖药治疗使血糖控制在适当水平, 增加心脏自身循环的有效血容量, 改善心肌缺血、缺氧、能量供应不足的状态, 同时去除其他发生心力衰竭的诱因外, 积极给予心肌能量代谢支持的措施, 在该类患者治疗中也应该作为一种重要的选择。

【参考文献】

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] David SH, Bell MB, FACE heart failure: A serious and common comorbidity of diabetes[J]. Clinical Diabetes, 2004, 22(2): 61-65.
- [3] Nielson C, Lange T. Blood glucose and heart failure in nondiabetic patients[J]. Diabetes Care, 2005, 28(3): 607-611.
- [4] 曹晓红, 陈 树. 糖尿病患者合并心力衰竭相关诱发因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2010(增刊).

- [5] Parsonage W, Hetmanski D, Cowley A. Differentiation of the metabolic and vascular effects of insulin in insulin resistance in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(6): 696-703.
- [6] Abel ED. Glucose transport in the heart[J]. *Front Biosci*, 2004, 9(1): 201-215 .
- [7] 周广朋, 陈 树, 等. 2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能衰竭与心功能不全临床研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(3): 227-231.
- [8] 周广朋, 张 敏, 董 巍, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗与糖尿病性心功能不全的观察[J]. *华西医学*, 2011(1): 44-46.
- [9] Banerjee P, Clark AL, Nikitin N, *et al.* Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic[J]? *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(4): 427-431.
- [10] Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide(BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2081-2087.
- [11] Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, *et al.* Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors[J]. *Diabetes Care*, 2001, 9(24): 1614-1619.
- [12] American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2012 clinical practice recommendations[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(suppl): s3.
- [13] 侯立向. 一种心肌保护剂: 磷酸肌酸[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2003, 30(2): 324.
- [14] 贾晓利, 张 敏, 龙建竹, 等. 磷酸肌酸钠对糖尿病合并心力衰竭老年患者的疗效观察[J]. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2(5): 367-371.
- (编辑: 任开环)