

# 利拉鲁肽对2型糖尿病合并冠心病患者心脏舒张功能的影响

王传统<sup>1</sup>, 张瑞<sup>1</sup>, 杨军<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属烟台毓璜顶医院心血管内科, 山东 烟台

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月7日

## 摘要

目的: 探讨利拉鲁肽对2型糖尿病合并冠心病患者心脏舒张功能的影响。方法: 回顾性分析2020年6月至2022年6月收治的2型糖尿病合并冠心病患者86例, 根据治疗方法将患者分为胰岛素组和利拉鲁肽组, 各43例。在常规治疗基础上, 胰岛素组应用盐酸二甲双胍联合甘精胰岛素治疗, 利拉鲁肽组应用二甲双胍联合利拉鲁肽治疗, 利用二维超声心动图的组织多普勒成像技术评估两组患者心脏舒张功能参数。结果: 与胰岛素相比, 利拉鲁肽能够显著降低患者平均e'和侧壁e'速度(分别为-0.57 cm/s (-1.05~-0.08)和-0.74 cm/s (-1.22~-0.10),  $p < 0.05$ )。并能够升高心率(6.06 (0.74~10.36),  $p < 0.05$ )。结论: 利拉鲁肽可提高2型糖尿病合并冠心病患者的心率, 影响心脏舒张功能。

## 关键词

2型糖尿病, 冠心病, 利拉鲁肽, 心脏舒张功能

## Effects of Liraglutide on Diastolic Function Parameters in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease

Chuantong Wang<sup>1</sup>, Rui Zhang<sup>1</sup>, Jun Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: May 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 7<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 王传统, 张瑞, 杨军. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并冠心病患者心脏舒张功能的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 8953-8958. DOI: 10.12677/acm.2023.1361253

## Abstract

**Objective:** To investigate the effect of liraglutide on diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. **Methods:** A total of 86 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease admitted from June 2020 to June 2022 were selected. According to the treatment method, the patients were divided into insulin group and liraglutide group, with 43 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the insulin group was treated with metformin hydrochloride combined with insulin glargine, and the liraglutide group was treated with metformin combined with liraglutide. The diastolic function parameters of the two groups were evaluated by tissue Doppler imaging of two-dimensional echocardiography. **Results:** Compared with the insulin, liraglutide significantly reduced the mean  $e'$  and lateral  $e'$  velocity ( $-0.57$  cm/s ( $-1.05\sim-0.08$ ) and  $-0.74$  cm/s ( $-1.22\sim-0.10$ ), respectively,  $p < 0.05$ ). It also increased heart rate ( $6.06$  ( $0.74\sim10.36$ ),  $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Liraglutide can increase heart rate and affect cardiac diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Coronary Heart Disease (CHD), Liraglutide, Cardiac Diastolic Function

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者心脏舒张功能障碍的患病率高达75%,研究认为心脏舒张功能障碍除了与肥胖、高血压和冠心病(Coronary heart disease, CHD) [1]等因素有关外,还与血糖升高有关[2]。利拉鲁肽作为胰高血糖素样肽1 (GLP-1)受体激动剂,能够有效地降低血糖、促进胰岛细胞再生,是目前临床治疗2型糖尿病的新药[3]。研究发现,一项临床试验发现,利拉鲁肽1.8 mg组和利拉鲁肽3.0 mg组(皮下注射,每日一次)在治疗5周后,体重分别平均减少了2.1 kg和2.5 kg [4],利拉鲁肽在减轻体重的同时,还能够抑制因为葡萄糖毒性诱导的心脏损伤[5]。为此,本研究将利拉鲁肽应用于2型糖尿病合并冠心病患者,分析该药对心脏舒张功能参数的影响。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

回顾2020年6月至2022年6月我院收治的2型糖尿病合并冠心病患者共86例,年龄43~72岁,平均年龄( $61.48 \pm 5.32$ )岁。根据治疗方法将患者分为胰岛素组和利拉鲁肽组,各43例。

纳入标准: ① 入选患者诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》[6]中2型糖尿病的诊断标准,且经动脉造影证实为冠心病; ② 入院前至少2周末服用降糖药物; ③ 患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准: ① 合并有心源性休克、急性心肌梗死及NYHA心功能III、IV级等严重心脏疾病患者; ② 1型糖尿病或糖尿病酮症酸中毒; ③ 妊娠期或哺乳期女性; ④ 合并有严重肝、肾或造血系统等功能

障碍患者；⑤ 对本研究所使用药物过敏者；⑥ 合并有恶性肿瘤或其他严重并发症。

患者对本研究内容了解并自愿签署知情同意书，且研究经本院伦理委员会批准。

## 2.2. 治疗方法

2组患者均给予常规治疗：① 戒烟、禁酒、限盐(<6 g/d)、合理饮食(糖尿病饮食)、保持适量运动以及保持心理平衡；② 降压治疗，血压控制目标为 <130/80 mmHg；③ 采用他汀类药物调节血脂。

在常规治疗的基础上，胰岛素组采用盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司，批号 AAS7361，规格：0.5 g)，口服，均为1次1片，每日2次，联合甘精胰岛素注射液[赛诺菲，北京制药有限公司，批号：7BJA021，规格：每支3 mL/300 U]皮下注射，连续治疗2个月；利拉鲁肽组采用二甲双胍联合利拉鲁肽注射液[诺和力，诺和诺德(中国)制药有限公司，批号 GP53223-1，规格：mL：18 mg 预填充注射笔]皮下注射，连续治疗2个月。

## 2.3. 检测方法

采用二维超声心动图(Vivid E9, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway)在静止状态下进行2D超声心动图检查。使用 Simpson 双平面法计算 LVEF。舒张功能参数及其各自的临界值按照指南[7]中的建议选择。从二尖瓣流入的脉搏波(PW)-多普勒速度记录评估舒张早期充盈速度(E)、心房晚期充盈速度(A)、E波减速时间(EDT)和 E/A 比率。从彩色组织多普勒图像测量峰值早期舒张环速度(e')，样本区域放置在二尖瓣的隔膜、外侧、前部和下部。测量值取三部分平均值。

## 2.4. 统计学分析

将所得数据经 SPSS 26.0 进行统计学分析，计量资料进行方差齐性检验，符合正态分布计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，非正态分布的计量资料用中位数 M (P25, P75)表示。计数资料采用百分比或者率表示，两组间比较采用  $\chi^2$  检验。利拉鲁肽与心脏舒张功能参数相关性采用多元线性回归分析。 $p < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 两组一般资料对比

两组性别、年龄、BMI、病程、既往史、HbA1C、TC、TG、HDL-C、LDL-C、服用药物等差异无统计学意义( $p > 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Comparison of general data between the two groups  
**表 1.** 两组一般资料对比

| 项目                       | 利拉鲁肽组<br>(n = 43) | 胰岛素组<br>(n = 43) | p 值   |
|--------------------------|-------------------|------------------|-------|
| 性别(男/女, 例)               | 24/19             | 22/21            | 0.666 |
| 年龄(岁)                    | 64.04 ± 7.82      | 61.71 ± 8.36     | 0.186 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.16 ± 4.33      | 24.88 ± 4.30     | 0.764 |
| 病程(年)                    | 9.03 ± 6.86       | 8.62 ± 5.91      | 0.767 |
| 既往史(例)                   |                   |                  |       |
| 吸烟                       | 14                | 12               | 0.639 |

## Continued

|                |             |             |       |
|----------------|-------------|-------------|-------|
| 饮酒             | 10          | 11          | 0.802 |
| 高血压            | 17          | 15          | 0.655 |
| 急性心肌梗死         | 11          | 10          | 0.802 |
| CABG           | 3           | 2           | 0.645 |
| HbA1C (%)      | 6.26 ± 0.64 | 6.33 ± 0.68 | 0.624 |
| TC (mmol/L)    | 4.31 ± 0.83 | 4.33 ± 0.85 | 0.912 |
| TG (mmol/L)    | 1.65 ± 0.87 | 1.62 ± 0.89 | 0.875 |
| HDL-C (mmol/L) | 0.85 ± 0.23 | 0.86 ± 0.27 | 0.854 |
| LDL-C (mmol/L) | 2.66 ± 0.83 | 2.70 ± 0.86 | 0.827 |

注: BMI 体重指数、CABG 冠状动脉搭桥术、HbA1C 糖化血红蛋白、TC 胆固醇、TG 甘油三酯、HDL-C 高密度脂蛋白、LDL-C 低密度脂蛋白。

### 3.2. 两组干预前后心脏舒张功能变化情况

利拉鲁肽组治疗 12 周后侧壁 e' 速度、平均 e' 速度明显低于胰岛素组, 心率明显高于胰岛素组, 差异有统计学意义( $p < 0.05$ )。见表 2。

**Table 2.** The changes of cardiac diastolic function before and after intervention were compared between the two groups  
**表 2.** 两组干预前后心脏舒张功能变化情况

| 数量               | 利拉鲁肽组(n = 43)  |                | 胰岛素组(n = 43)   |                |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                  | 治疗前            | 治疗后            | 治疗前            | 治疗后            |
| 平均 E/e'          | 14.44 ± 5.72   | 14.15 ± 5.26   | 15.17 ± 6.17   | 14.39 ± 5.92   |
| 侧壁 e' 速度(cm/s)   | 6.91 ± 2.08    | 6.51 ± 1.92*   | 6.95 ± 2.12    | 6.63 ± 1.98Δ   |
| 二尖瓣膜 e' 速度(cm/s) | 5.23 ± 1.22    | 4.90 ± 1.14    | 5.24 ± 1.44    | 5.32 ± 1.41    |
| 平均 e' 速度(cm/s)   | 6.01 ± 1.44    | 5.51 ± 1.36*   | 5.74 ± 1.62    | 5.82 ± 1.51Δ   |
| 峰值 TR 速度(cm/s)   | 2.09 ± 0.42    | 1.98 ± 0.48    | 2.22 ± 0.48    | 2.17 ± 0.52    |
| E/A 比率           | 1.04 ± 0.37    | 0.88 ± 0.24    | 0.94 ± 0.22    | 1.03 ± 0.48    |
| 二尖瓣峰值 E 速度(cm/s) | 0.82 ± 0.20    | 0.75 ± 0.16    | 0.82 ± 0.20    | 0.78 ± 0.17    |
| E 峰减速时间(ms)      | 241.46 ± 50.65 | 233.92 ± 49.71 | 245.62 ± 48.91 | 244.63 ± 50.33 |
| 心率(bpm)          | 67.56 ± 11.44  | 74.17 ± 12.36* | 68.04 ± 10.38  | 68.46 ± 9.21Δ  |

注: 治疗前后组内比较\* $p < 0.05$ ; 组间比较  $\Delta p < 0.05$ 。

### 3.3. 利拉鲁肽治疗对心脏舒张参数影响

利拉鲁肽治疗与治疗前后平均 e' 的变化显著相关( $\beta = -0.48$ ;  $p < 0.05$ ), 但当调整 HR, 这种相关性消失( $\beta = -0.52$ ;  $p > 0.05$ )。利拉鲁肽治疗与侧壁 e' 的变化显著相关( $\beta = -0.75$ ;  $p < 0.05$ ), 但当调整 HR 后, 这种相关性消失( $\beta = -0.74$ ;  $p > 0.05$ )。见表 3。

**Table 3.** Multiple linear regression analysis of the effect of liraglutide treatment on cardiac diastolic parameters**表 3.** 利拉鲁肽治疗对心脏舒张参数影响多元线性回归分析

| 因变量              | $\beta$ 系数 | 95%CI       | $p$ 值 |
|------------------|------------|-------------|-------|
| 治疗前后平均 $e'$ 变化   | -0.48      | -0.95~-0.08 | 0.022 |
| 根据心率调整后值         | -0.52      | -0.10~0.03  | 0.078 |
| 治疗前后侧壁 $e'$ 速度变化 | -0.75      | -1.38~-0.01 | 0.028 |
| 根据心率调整后          | -0.74      | -1.22~-0.06 | 0.085 |
| 二尖瓣膜 $e'$ 速度变化   | -0.31      | -0.78~-0.22 | 0.144 |
| 根据心率调整后值         | -0.15      | -0.66~-0.42 | 0.424 |

#### 4. 讨论

随着胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 深入研究发现, GLP-1 类似物具有保护胰岛  $\beta$  细胞、血糖浓度依赖性降糖及降低多项心血管危险因素风险的作用[8], 这些特点使 GLP-1 类似物成为 T2DM 治疗的新方法。利拉鲁肽作为 GLP-1 类似物, 作用机制广泛, 具有保护胰岛  $\beta$  细胞、降低血糖、抑制炎症反应及保护心脏等作用[9]。该药能促进葡萄糖浓度依赖的胰岛素分泌, 从而阻碍胰高血糖素分泌, 强化胰岛素敏感性及胰岛细胞功能, 并促进胰岛细胞增殖[10]。利拉鲁肽能促进受损胰岛  $\beta$  细胞功能恢复, 从而解决既往临床降血糖药物的缺陷, 是临床治疗糖尿病的理想药物[11]。

虽然研究显示, 肥胖和 T2DM 与心脏舒张功能障碍有关, 改善肥胖和 T2DM 可以改善患者舒张功能[12]。但几项关于利拉鲁肽对心脏舒张功能影响的实验却给出了不同结果。Jørgensen 等[13]一项针对 33 名 T2DM 患者的随机、安慰剂对照研究表明, 利拉鲁肽并未对舒张功能( $e'$ )产生任何影响, 而安慰剂组的舒张功能却有所改善。Nyström 等[14]的研究也显示, 与格列美脲治疗相比, 患有 2 型糖尿病和亚临床心力衰竭的患者在接受 18 周的利拉鲁肽治疗后舒张功能参数没有改善。在一项针对 23 名患者的小型研究中, 利拉鲁肽治疗后左室充盈压得到改善, 但未观察到对心肌舒张( $e'$ )的影响[15]。在一项随机、安慰剂对照研究中, 利拉鲁肽治疗并未改善运动能力或舒张功能[16]。Jorsal 等[17]的研究检查了利拉鲁肽对 LVEF  $\leq$  40% 受试者左室功能的影响。确实观察到了  $E/e'$  的小幅改进; 然而, 作者指出, 这些发现的临床相关性尚不清楚。在一项前瞻性、观察性、非随机研究中, 6 个月的利拉鲁肽治疗改善了几个舒张功能参数[18]。然而, 该研究不是随机双盲实验, 也没有设立对照组, 因此结果需要商榷。在本双盲、安慰剂对照研究中, 我们分析了应用 12 周利拉鲁肽治疗对舒张功能参数的影响。结果显示, 利拉鲁肽同样没有改善任何舒张参数。甚至, 利拉鲁肽还会抑制平均  $e'$  和侧壁  $e'$  速度。这可能与利拉鲁肽治疗导致心率增加有关, 因为在根据心率进行调整后, 利拉鲁肽对平均  $e'$  和侧壁  $e'$  速度影响没有统计学差异。因此, 本研究认为, 利拉鲁肽与  $\beta$  受体阻滞剂联合应用效果最佳, 可以减轻利拉鲁肽对心率的影响。

本研究不足之处在于仅仅观察了利拉鲁肽治疗 12 周后患者心脏舒张功能变化情况, 未能对利拉鲁肽长期的效果进行观察和分析。另外本研究入选例数较少, 可能带来结果上的偏倚。因此需要今后加大样本量, 并进行长期观察, 以求更多了解利拉鲁肽对心脏舒张功能的影响。

#### 参考文献

- [1] Marwick, T.H. (2006) Diabetic Heart Disease. *Heart*, **92**, 296-300. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.068858>
- [2] Seferović, P.M., Petrie, M.C., Filippatos, G.S., et al. (2018) Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Fail-*

- ure, **20**, 853-872. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
- [3] Marso, S.P., Daniels, G.H., Brown-Frandsen, K., *et al.* (2016) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- [4] Van Can, J., Sloth, B., Jensen, C.B., *et al.* (2014) Effects of the Once-Daily GLP-1 Analog Liraglutide on Gastric Emptying, Glycemic Parameters, Appetite and Energy Metabolism in Obese, Non-Diabetic Adults. *International Journal of Obesity (London)*, **38**, 784-793. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162>
- [5] Yu, W., Zha, W.L. and Ren, J. (2018) Exendin-4 and Liraglutide Attenuate Glucose Toxicity-Induced Cardiac Injury through mTOR/ULK1-Dependent Autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 5396806. <https://doi.org/10.1155/2018/5396806>
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.
- [7] Nagueh, S.F., Smiseth, O.A., Appleton, C.P., *et al.* (2016) Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **29**, 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [8] 曹磊, 宋新梅, 冯克娜, 等. 利拉鲁肽干预对急性心肌梗死伴 2 型糖尿病患者心室重构及心功能的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(2): 121-127.
- [9] Read, P.A., Khan, F.Z. and Dutka, D.P. (2012) Cardioprotection against Ischaemia Induced by Dobutamine Stress Using Glucagon-Like Peptide-1 in Patients with Coronary Artery Disease. *Heart*, **98**, 408-413. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.219345>
- [10] Tai, J., Liu, W., Li, Y., *et al.* (2018) Neuroprotective Effects of a Triple GLP-1/GIP/Glucagon Receptor Agonist in the APP/PS1 Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Brain Research*, **1678**, 64-74. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.10.012>
- [11] 赵春云, 赵玉芹, 田敬荣, 等. 利拉鲁肽、二甲双胍治疗对 2 型糖尿病患者血脂水平的影响[J]. 山东医药, 2014(10): 95-96.
- [12] Shah, A.S., Khoury, P.R., Dolan, L.M., *et al.* (2011) The Effects of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus on Cardiac Structure and Function in Adolescents and Young Adults. *Diabetologia*, **54**, 722-730. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1974-7>
- [13] Jørgensen, P.G., Jensen, M.T., Mensberg, P., *et al.* (2017) Effect of Exercise Combined with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment on Cardiac Function: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 1040-1044. <https://doi.org/10.1111/dom.12900>
- [14] Nyström, T., Santos-Pardo, I., Hedberg, F., *et al.* (2017) Effects on Subclinical Heart Failure in Type 2 Diabetic Subjects on Liraglutide Treatment vs Glimepiride both in Combination with Metformin: A Randomized Open Parallel-Group Study. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **8**, Article No. 325. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00325>
- [15] Bizino, M.B., Jazet, I.M., Westenberg, J.J.M., *et al.* (2019) Effect of Liraglutide on Cardiac Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized Placebo-Controlled Trial. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0857-6>
- [16] Scalzo, R.L., Moreau, K.L., Ozemek, C., *et al.* (2017) Exenatide Improves Diastolic Function and Attenuates Arterial Stiffness but Does Not Alter Exercise Capacity in Individuals with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **31**, 449-455. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.003>
- [17] Jorsal, A., Kistorp, C., Holmager, P., *et al.* (2017) Effect of Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, on Left Ventricular Function in Stable Chronic Heart Failure Patients with and without Diabetes (LIVE)—A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 69-77. <https://doi.org/10.1002/ejhf.657>
- [18] Saponaro, F., Sonaglioni, A., Rossi, A., *et al.* (2016) Improved Diastolic Function in Type 2 Diabetes after a Six Month Liraglutide Treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **118**, 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.046>