

• 论 著 •

达格列净治疗糖尿病合并慢性心力衰竭的疗效及对血清微小 RNA 水平的影响*

孙 静, 唐仁春

中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院心内科, 云南昆明 650000

摘要:目的 评估达格列净治疗对 2 型糖尿病(T2DM)合并慢性心力衰竭(CHF)患者血清微小 RNA(miR)-92a、miR-16、miR-765 水平的影响。方法 将 2019 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 T2DM 合并 CHF 的患者 166 例纳入研究, 随机分为对照组和观察组各 83 例。对照组根据患者的情况个体化给予降糖药物和抗心力衰竭药物治疗, 观察组在此基础上口服达格列净。两组患者均持续治疗 6 个月。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FBS)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和血管紧张素 II(Ang II)、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、miR-92a、miR-16 和 miR-765 水平, 以及治疗期间不良反应、心力衰竭再住院和不良心血管事件的发生情况。结果 与治疗前比较, 治疗 6 个月后两组患者的 FBG、2hPG、HbA1c、LVEDD 和 LVESD 均明显降低($P < 0.05$), 而 LVEF 明显升高($P < 0.05$)。治疗 6 个月后, 与对照组相比, 观察组 FBG、2hPG、HbA1c、LVEDD 和 LVESD 明显较低($P < 0.05$), 而 LVEF 明显较高($P < 0.05$)。治疗 6 个月后, 两组患者血清 miR-92a 水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 而 miR-16 和 miR-765 水平均较治疗前升高($P < 0.05$)。治疗 6 个月后, 观察组血清 miR-92a 水平显著低于对照组($P < 0.05$), 而 miR-16 和 miR-765 水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗 6 个月后, 观察组患者治疗的总有效率明显高于对照组($P < 0.05$), 观察组患者的心力衰竭再住院率和不良心血管事件发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 达格列净治疗能够降低 T2DM 合并心力衰竭患者的血糖水平、改善心功能、降低心脏不良事件的发生率, 这可能与其对 miR-92a、miR-765 和 miR-16 的调节作用有关。

关键词: 2 型糖尿病; 达格列净; 微小 RNA; 血糖; 心功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.007

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2023)13-1567-06

文献标志码: A

Efficacy of Dapagliflozin in the treatment of diabetes mellitus combined with chronic heart failure and the effect on serum microRNA levels*

SUN Jing, TANG Renchun

Department of Cardiology, the 920th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of Dapagliflozin treatment on serum microRNA (miR)-92a, miR-16, and miR-765 levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 166 T2DM patients with CHF admitted to our hospital from January 2019 to January 2022 were enrolled in the study, and were randomly divided into control group and observation group, 83 cases in each group. The control group was individually treated with hypoglycemic drugs and anti-heart failure drugs according to the patients' conditions, and the observation group was orally treated with dapagliflozin on this basis. Both groups were treated for 6 months. Fasting blood glucose (FBS), 2-hour postprandial glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c), N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and angiotensin II (Ang II), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic internal diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic internal diameter (LVEDD), serum miR-92a, miR-16, and miR-765 levels before and after treatment and the occurrence of adverse events, heart failure rehospitalization, and adverse cardiovascular events during treatment were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, the FBG, 2hPG, HbA1c, LVEDD and LVESD of the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), while LVEF was significantly increased after 6 months of treatment ($P < 0.05$). Af-

* 基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202001BA070022-0411)。

作者简介: 孙静, 女, 主治医师, 主要从事临床心内科疾病相关研究。

ter 6 months of treatment, compared with the control group, the FBG, 2hPG, HbA1c, LVEDD and LVESD in the observation group were significantly lower, while LVEF was significantly higher ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the levels of serum miR-92a in the two groups were lower than those before treatment, while the levels of miR-16 and miR-765 were higher than those before treatment ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the level of serum miR-92a in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the levels of miR-16 and miR-765 were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), and the rehospitalization rate of heart failure and the incidence of adverse cardiovascular events in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin treatment can reduce blood glucose level, improve cardiac function and reduce the incidence of adverse cardiac events in patients with T2DM combined with CHF, which may be related to its modulating effects on miR-92a, miR-765 and miR-16.

Key words: type 2 diabetes mellitus; Dapagliflozin; microRNA; blood glucose; cardiac function

糖尿病是临床常见的慢性代谢性疾病,其中 2 型糖尿病(T2DM)占有糖尿病病例的 90%~95%^[1]。T2DM 已被证实与心脏、肾脏、血管和神经的长期损伤、功能障碍和心力衰竭有关^[2]。随着人口老龄化进程的加快, T2DM 患者中慢性心力衰竭(CHF)相关的并发症也在逐步增加。尽管临床上在改善 T2DM 患者的心血管病结局方面已经取得了很大进展,但在降低 T2DM 患者发生心力衰竭的风险和改善临床结局方面仍十分落后。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂已成为降低 T2DM 心血管风险的重要治疗方式^[3]。SGLT2 抑制剂最初被用于治疗 T2DM 患者。它通过选择性地抑制肾脏中的 SGLT2 并阻断葡萄糖的重吸收而降低血糖水平,这一过程不依赖于胰岛素抵抗和 β 细胞功能。研究表明,除了降低血糖外, SGLT2 抑制剂达格列净在心力衰竭患者的治疗中发挥了积极作用^[4]。然而,其具体作用机制尚未完全阐明。近年来,循环微小 RNA(miRNA)在心血管疾病的研究中受到广泛关注。血清 miRNA-92a、miR-92a、miR-16 和 miR-765 在 CHF 患者中的差异表达对疾病的诊断、进展和治疗具有重要意义^[5]。本研究选择 T2DM 合并 CHF 的患者为研究对象,探讨达格列净的临床疗效及其对患者血清 miR-92a、miR-16、miR-765 水平的影响,以期对达格列净的临床应用提供一定科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 T2DM 合并 CHF 的患者共 166 例纳入研究,年龄 40~75 岁,男 107 例、女 59 例,将其随机分为对照组和观察组各 83 例。对照组男 56 例、女 27 例,年龄(55.87 ± 8.17)岁。观察组男 51 例、女 32 例,年龄(55.93 ± 9.31)岁。纳入标准:(1) T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中的相关诊断标准;(2) CHF 诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》中的相关诊断标准;(3) 心功能分级为 II~IV 级。排除标准:(1) 伴外周血管疾病;(2) 合并

其他心脑血管疾病,如脑梗死、脑缺血、先天性心脏病、心肌炎等;(3) 伴肝、肾衰竭;(4) 伴肿瘤或有重大创伤;(5) 曾行冠状动脉支架植入术或冠状动脉搭桥手术;(6) 有药物过敏或使用禁忌者。所有患者及其家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂购自上海酶联生物科技有限公司;血管紧张素 II (Ang II) ELISA 检测试剂盒购自上海优科唯生物科技有限公司;TRIzol 试剂盒购自英国 Invitrogen 公司;TaqMan miRNA 反转录试剂盒购自美国 Applied Biosystems 公司。AU5800 型全自动生化分析仪购自成都斯马特科技有限公司;DC-N3S 型彩色多普勒超声诊断仪购自贝登医疗有限公司;ABI 7300 实时荧光定量 PCR(qPCR)系统购自美国 Applied Biosystems 公司。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 两组患者均给予常规抗心力衰竭标准药物治疗。对照组根据患者的情况个体化给予降糖药物和抗心力衰竭药物治疗,如胰岛素、二甲双胍、 β -受体阻滞剂、利尿剂、钙通道阻滞剂等。观察组在对照组治疗方案的基础上,给予达格列净片治疗(国药准字 J20170040,规格:10 毫克/片),1 片/次,3 次/天。两组患者均持续治疗 6 个月。

1.3.2 基线资料收集和标本采集 收集所有患者的年龄、性别、体重指数(BMI)、收缩压(DBP)、舒张压(SBP)、吸烟史、饮酒史、病程、并发症、用药情况等资料。分别于治疗前和治疗后采集患者的空腹静脉血 5 mL,室温下静置 1 h 后离心,留取血清冻存于 -80°C 冰箱。

1.3.3 血清学指标的检测 采用全自动生化分析仪检测空腹血糖(FBS)、餐后 2 h 血糖(2hPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平。采用 ELISA 试剂盒检测患者血清 NT-proBNP 和 Ang II 水平。采用彩色多普勒超声诊断仪检测患者治疗前和治疗后的左心室射血分

数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)和左心室舒张末期内径(LVEDD)。

1.3.4 RNA 提取和 qPCR 检测 使用 TRIzol 试剂盒从血清样品中提取总 RNA。使用 A₂₆₀/A₂₈₀ 的比值(在 1.9~2.0 范围内)来评估所提取 RNA 的纯度。使用 TaqMan miRNA 反转录试剂盒进行反转录。将获得的 cDNA 储存在-20 ℃备用。在 qPCR 系统中使用 SYBR Green PCR 预混液进行 PCR。使用 50 μL 的 PCR 反应体系:10×缓冲液 5 μL,2.5 mmol/L dNTP 4 μL,Taq 酶 0.5 μL,Pmix 2.5 μL,上游引物和下游引物各 1 μL,ddH₂O 36 μL。qPCR 反应条件如下:95 ℃预变性 5 min;95 ℃变性 10 s,60 ℃退火 20 s,72 ℃延伸 20 s,进行 40 个循环。以 U6 基因作为内源性对照。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-92a、miR-16 和 miR-765 的相对表达水平。引物序列设计如下,miR-92a:正向引物为 5'-CCTGCAAGGCAT-AGTCTCATTGAA-3',反向引物为 5'-GAACTTG-GCCACTTGCTAGATCAA-3';miR-16:正向引物为 5'-TAGCAGCACGTAAATATTGGCG-3',反向引物为 5'-TGCGTGTCTGTGGAGTC-3';miR-765:正向引物为 5'-CGGCTCGGATCCGTTAG-3',反向引物为 5'-CGACTACCGTTAGCTAGA-3';U6:正向引物为 5'-CTCGCTTCGGCAGCA-3',反向引物为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.3.5 随访 患者在治疗期间每 1 个月进行一次门诊随访,观察并记录用药期间的不良反应,包括肾功能损伤、低血糖、低血压、皮疹、恶心呕吐、腹胀腹泻情况;记录用药期间的再住院情况,以及主要不良心血管事件发生情况,包括全因死亡、心肌梗死、靶血管重建等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。对于符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;治疗前后比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料的比较 两组患者在性别、年龄、BMI 和常规药物使用等方面比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血糖指标的比较 两组患者治疗前 FBG、2hPG、HbA1c 水平比较,差异无统计学

意义(*P*>0.05)。治疗 6 个月后,两组患者的 FBG、2hPG 和 HbA1c 水平均明显低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。治疗 6 个月后,观察组患者 FBG、2hPG 和 HbA1c 水平显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后心功能指标的比较 治疗前,两组患者的心功能指标(LVEF、LVEDD 和 LVESD)比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。与治疗前相比,治疗后两组患者的 LVEF 均明显升高,而 LVEDD 及 LVESD 均明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。治疗 6 个月后,与对照组比较,观察组 LVEF 较高,而 LVESD 和 LVEDD 较低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 <i>n</i> 或 <i>n/n</i>)				
项目	对照组 (<i>n</i> =83)	观察组 (<i>n</i> =83)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女)	56/27	51/32	0.657	0.417
年龄(岁)	55.87±8.17	55.93±9.31	0.044	0.965
BMI(kg/m ²)	23.50±3.85	24.23±4.21	1.181	0.239
DBP(mmHg)	79.27±10.07	76.65±11.26	1.576	0.117
SBP(mmHg)	144.07±8.87	145.06±11.29	0.627	0.532
吸烟史	56	54	0.108	0.743
饮酒史	47	49	0.099	0.875
糖尿病病程(年)	6.98±2.94	7.08±3.10	0.206	0.837
NYHA 分级				
Ⅱ级	29	27	0.108	0.743
Ⅲ级	36	34	0.099	0.753
Ⅳ级	18	22	0.527	0.468
并发症				
高血压	34	36	0.099	0.753
高脂血症	21	18	0.302	0.583
口服降血糖药				
二甲双胍	44	46	0.097	0.755
磺脲类	47	45	0.098	0.755
CHF 用药				
β-受体阻滞剂	73	75	0.249	0.618
α-糖苷酶抑制剂	21	23	0.124	0.725
ACEI/ARB	45	44	0.024	0.876
螺内酯	32	30	0.103	0.748
正性肌力药	24	26	0.114	0.735

表 2 两组患者治疗前后血糖指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)		2hPG(mmol/L)		HbA1c(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	83	10.96±7.162	6.24±1.65 [*]	15.94±3.14	11.75±3.18 [*]	7.30±1.50	5.81±1.38 [*]
观察组	83	11.12±1.94	5.45±1.34 [*]	16.11±3.12	9.41±3.08 [*]	7.18±1.55	4.27±1.35 [*]
<i>t</i>		0.585	3.405	0.36	4.894	1.211	7.306
<i>P</i>		0.559	0.001	0.719	<0.001	0.228	<0.001

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

表 3 两组患者治疗前后心功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		LVESD(%)		LVEDD(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	83	42.95±5.54	47.86±4.96 [*]	53.95±5.20	43.18±6.50 [*]	62.65±6.36	56.25±6.455 [*]
观察组	83	44.33±5.95	54.56±5.96 [*]	52.94±5.75	40.49±4.69 [*]	62.45±5.32	51.12±4.88 [*]
<i>t</i>		1.539	7.857	1.187	3.065	0.225	5.786
<i>P</i>		0.126	<0.001	0.237	0.003	0.822	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.4 两组患者治疗前后心肌损伤标志物的比较 治疗前,两组患者的心肌损伤标志物(NT-proBNP 和 AngⅡ)比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。与治疗前相比,治疗后两组患者的血清 NT-proBNP 和 AngⅡ水平均明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。治疗 6 个月后,与对照组相比,观察组的血清 NT-proBNP 和 AngⅡ水平均较低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血清 miR-92a、miR-16 和 miR-765 水平比较 治疗前,两组患者血清 miR-92a、miR-16 和 miR-765 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 6 个月后,两组患者血清 miR-92a 水平较治疗前降低,而 miR-16 和 miR-765 水平较治

疗前升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。治疗 6 个月后,观察组血清 miR-92a 水平低于对照组,而 miR-16 和 miR-765 水平均高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后心肌损伤标志物的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(ng/L)		Angll(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	83	5.94±0.86	3.43±1.11 [*]	155.15±16.13	97.70±9.33 [*]
观察组	83	5.92±0.90	2.25±0.50 [*]	154.70±16.37	72.08±9.49 [*]
<i>t</i>		0.100	8.917	0.179	17.524
<i>P</i>		0.920	<0.001	0.858	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

表 5 治疗前后两组患者血清 miR-92a、miR-16 和 miR-765 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-92a		miR-16		miR-765	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	83	3.55±0.98	2.01±0.59 [*]	1.21±0.32	2.06±0.55 [*]	3.05±1.03	2.06±0.72 [*]
观察组	83	3.36±1.10	1.26±0.39 [*]	1.12±0.34	5.29±1.54 [*]	3.28±0.87	1.19±0.68 [*]
<i>t</i>		1.165	9.465	1.790	17.984	1.576	18.834
<i>P</i>		0.246	<0.001	0.075	<0.001	0.117	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.6 两组患者临床疗效比较 治疗 6 个月后,观察组患者治疗的总有效率高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 6。

表 6 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	无效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	显效(<i>n</i>)	总有效[<i>n</i> (%)]
对照组	83	9	22	51	67(80.72)
观察组	83	6	17	60	77(92.78)
χ^2					5.240
<i>P</i>					0.022

2.7 两组患者治疗期间不良反应和随访结局的比较 治疗期间未发生全因死亡事件,两组患者不良反应(包括低血糖、低血压、恶心呕吐、腹胀腹泻)的发生率比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。观察组的心力衰竭再住院率和不良心血管事件发生率均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 7。

表 7 两组患者治疗后不良反应和随访结局的比较(*n*)

结局指标	对照组 (<i>n</i> =83)	观察组 (<i>n</i> =83)	χ^2	<i>P</i>
心力衰竭再住院	10	2	4.402	0.036
不良心血管事件	12	3	4.691	0.03
不良反应				
低血糖	6	4	0.106	0.744
低血压	4	2	0.173	0.678
恶心呕吐	6	3	0.470	0.493
腹胀腹泻	3	2	0.206	0.650

3 讨 论

T2DM 已被证实是 CHF 预后不良的独立危险因素,是导致 CHF 高病死率、高发病率和再住院率的原因之一^[6]。5%~10% 的糖尿病患者合并心力衰竭,约 44% 因心力衰竭住院的患者合并糖尿病。即使

在调整了其他风险因素,如年龄、高血压、高酯血症和冠状动脉疾病之后,糖尿病患者心力衰竭的发生率仍会增加。

SGLT2 抑制剂已成为降低 T2DM 心血管风险的重要治疗药物^[7]。研究表明,SGLT2 抑制剂可以通过增加心肌能量和底物效率来改善或优化心脏能量代谢并改善心脏功能和心输出量^[8]。同时,抑制 SGLT2 可以促进支链氨基酸的降解,从而为 T2DM 和心力衰竭患者的心肌提供能量来源^[9]。动物实验也表明,SGLT2 抑制剂可能通过增加心肌酮体消耗并降低心脏葡萄糖利用和乳酸产生^[10]。临床研究也证实,SGLT2 抑制剂的使用可以显著降低心力衰竭患者的死亡风险^[11]。涉及 T2DM 患者的大型临床试验表明,SGLT2 抑制剂能够降低糖尿病患者因心力衰竭住院的风险^[12]。达格列净作为一种 SGLT2 抑制剂,已在欧盟和日本获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 1 型糖尿病(T1DM)。此外,FDA 于 2019 年批准了达格列净可用于伴或不伴 T2DM 的心力衰竭成年患者,以降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险。因此,达格列净代表了第一类明确降低 T2DM 患者心力衰竭风险的治疗性降糖药。本研究结果发现,治疗 6 个月后,两组患者 FBG、2hPG 和 HbA1c 水平均明显低于治疗前,且观察组低于对照组,提示达格列净可有效降低 T2DM 伴 CHF 患者的血糖水平,这与赖晓菁等^[13]的研究结果一致。PETRIE 等^[14]报道,达格列净治疗可以减少左心室质量,有助于延缓心室重塑。本研究结果也发现,治疗后两组患者的 LVEF、LVEDD 和 LVESD 均发生明显改善,且观察组的改善幅度优于对照组。同时,达格列净能够明显降低患者血清 NT-proBNP 和 Ang II 水平,它们是反映心肌损伤的重要生物标志物。这些结果提示达格列净治疗能够减轻 T2DM 伴 CHF 患者的心肌损伤,改善心功能。研究表明,达格列净在降低血压、降低体重、左心室重构、减少急性肾损伤和心房颤动方面具有积极的作用^[15]。此外,达格列净能够降低不同年龄人群的死亡风险和心力衰竭恶化程度^[16]。本研究结果也显示,观察组患者在治疗期间的心力衰竭再住院率和不良心血管事件发生率明显低于对照组,在临床应用中具有一定安全性。然而,达格列净治疗获得这些收益的机制尚不清楚。

miRNA 是真核细胞中的一类小的内源性单链 RNA 转录物,通常由 20~24 个核苷酸组成。在人类细胞中发现了超过 2 000 种 miRNA,参与了基因组中 1/3 的基因调控。循环 miRNA 在心血管疾病的研究中受到广泛关注。虽然尚未达到临床应用阶段,但 miRNA 早已被证明在大多数心血管疾病中发挥重要作用。miRNA 通过转录后调节对心肌细胞活力、炎症、肥大和纤维化产生影响,在心脏病的发病过程和发展中发挥关键作用。此外,miRNA 可以靶向心肌

细胞中的钙处理蛋白,从而改变其收缩性。潜在的 miRNA 生物标志物可以指导急性心力衰竭患者的短期和长期治疗。本研究结果发现,达格列净治疗能够明显降低 T2DM 合并 CHF 患者的血清 miR-92a 和 miR-765 水平,并升高血清 miR-16 水平。miR-92a 作为 miRNA 家族成员之一,已证明 miR-92a 在心肌梗死患者的血清中上调^[17]。靶向抑制 miR-92a 的表达能够缩小梗死面积、降低心肌缺血后心功能受损程度,可能是预防心肌再灌注损伤的新策略。miR-16 被认为是一种潜在的核因子- κ B(NF- κ B)相关 miRNA,通过介导心肌炎中的 CD40 来抵抗脂多糖诱导的炎症。miR-16 已被证实通过靶向下游蛋白质来抑制心肌细胞凋亡,在心脏系统中发挥保护作用^[18]。临床研究显示,心力衰竭患者血清 miR-16 的水平明显降低,循环 miR-16 可作为预测心力衰竭患者预后的有价值生物标志物^[19]。有研究证实 miR-765 在心力衰竭患者心脏组织中的表达上调^[7]。miR-765 通过抑制 inhibitor-1 的表达导致关键钙循环蛋白的去磷酸化和失活,从而引起心力衰竭的标志-肌浆网(SR) Ca^{2+} 循环受损和收缩力下降^[20]。miR-765 的下调可能是心脏功能障碍的潜在治疗方法。达格列净可能通过调控 miR-92a、miR-765 和 miR-16 的水平来发挥抗炎、抗心肌纤维化、抑制心肌细胞凋亡作用,从而达到改善患者心功能、减少不良心脏事件发生的目的。

综上所述,达格列净治疗能够降低 T2DM 合并 CHF 患者的血糖水平、改善心功能、降低心脏不良事件的发生率,这可能与其对 miR-92a、miR-765 和 miR-16 的调节作用有关。然而,由于本研究纳入样本量少且观察时间较短,未详细探讨达格列净对 T2DM 伴心力衰竭患者远期预后的影响。因此,后期仍需要扩大样本量来评估达格列净治疗对患者远期预后的影响。

参考文献

- [1] 宋丽丽,刘怀珍,张进军,等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝中医药治疗进展[J]. 中医临床杂志,2015,27(9): 3-6.
- [2] 陈啸,张嘉玮,丁兆生,等. 慢性心力衰竭合并 2 型糖尿病对老年人认知功能水平的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2021,20(3):176-181.
- [3] 彭琴,窦芳,胡冬梅,等. 新型钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂鲁格列净治疗 2 型糖尿病的临床研究进展[J]. 中国药房,2020,31(19):2422-2426.
- [4] 刘瑶,金立军. 达格列净在心力衰竭中的应用及作用机制的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2021,29(11): 5-9.
- [5] KALAMPOGIAS A, OIKONOMOU E, SIASOS G, et al. Differential expression of microRNAs in acute and chronic heart failure[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(30): 5130-5138.

- [6] ECHOUFFO-TCHEUGUI J B, MASOUDI F A, BAO H, et al. Diabetes mellitus and outcomes of cardiac resynchronization with implantable cardioverter-defibrillator therapy in older patients with heart failure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(8): e004132.
- [7] 赖彦岚, 黄爱文, 陈官旭, 等. SGLT-2 抑制剂及 GLP-1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的心血管获益: 一项系统回顾和网状 Meta 分析[J]. *药学实践杂志*, 2022, 40(4): 354-358.
- [8] 杨飞云, 于晓东, 孙培焱, 等. SGLT2 抑制剂对心脏及肾脏保护作用研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2022, 31(3): 367-370.
- [9] 李彩英, 乔虹. SGLT2 抑制剂对 T2DM 患者心血管保护作用研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(5): 629-632.
- [10] CHOWDHURY B, LUU A Z, LUU V Z, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(1): 50-56.
- [11] 吴章民, 杨成明, 曾春雨. 沙库巴曲缬沙坦联合 SGLT2 抑制剂对心力衰竭的影响作用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(1): 116-117.
- [12] DHILLON S. Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1135-1146.
- [13] 赖晓菁, 颜健, 康峰, 等. 达格列净片治疗老年 2 型糖尿病伴心力衰竭的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 7(3): 57-59.
- [14] PETRIE M C, VERMA S, DOCHERTY K F, et al. Effect of Dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1353-1368.
- [15] 梁万添, 陈姣, 庞军刚, 等. 达格列净对糖尿病合并高血压患者左心室重构的影响分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(6): 591-594.
- [16] 覃栩, 黄慧贞, 兰军. 达格列净及其抗心衰治疗的研究进展[J]. *广东医科大学学报*, 2022, 40(2): 229-233.
- [17] KONG A S, LAI K S, LIM S E, et al. MiRNA in ischemic heart disease and its potential as biomarkers: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9001-9010.
- [18] WANG L, ZHANG Y, ZHU G, et al. MiR-16 exhibits protective function in LPS-treated cardiomyocytes by targeting DOCK2 to repress cell apoptosis and exert anti-inflammatory effect[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8): 1760-1768.
- [19] ALI SHEIKH M S, ALDURAYWISH A, ALMAEEN A, et al. Therapeutic value of miRNAs in coronary artery disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(12): 8853748.
- [20] SCHIANO C, BENINCASA G, FRANZESE M, et al. Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 210(7): 107514.

(收稿日期: 2022-10-25 修回日期: 2023-03-16)

(上接第 1566 页)

- [13] TINDALL C A, DOMMEL S, RIEDL V, et al. Membrane phospholipids and polyphosphates as cofactors and binding molecules of SERPINA12 (vaspin)[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1992-1998.
- [14] BONGRANI A, MELLOUK N, RAME C, et al. Vaspin, a novel adipokine in woman granulosa cells physiology and PCOS pathogenesis[J]. *J Endocrinol*, 2021, 249(1): 57-70.
- [15] JUNG C H, LEE M J, KANG Y M, et al. Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 12(13): 41-49.
- [16] REN Y, ZHAO H, YIN C, et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 14(13): 8736-8749.
- [17] NAKATSUKA A, YAMAGUCHI S, EGUCHI J, et al. A Vaspin-HSPA1L complex protects proximal tubular cells from organelle stress in diabetic kidney disease[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 373-381.
- [18] HEO Y J, CHOI S E, JEON J Y, et al. Visfatin induces inflammation and insulin resistance via the NF- κ B and STAT3 signaling pathways in hepatocytes[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 20(9): 4021-4029.
- [19] HUNG S Y, LIN C Y, YU C C, et al. Visfatin promotes the metastatic potential of chondrosarcoma cells by stimulating AP-1-dependent MMP-2 production in the MAPK pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8642-8650.
- [20] RAJPUT P K, SHARMA J R, YADAV U C S. Cellular and molecular insights into the roles of visfatin in breast cancer cells plasticity programs[J]. *Life Sci*, 2022, 304(5): 1207-1214.

(收稿日期: 2022-09-25 修回日期: 2023-03-10)