

本文引用格式:朱妍,汪运生,彭超,等.达格列净对 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度和脉搏波速度的影响[J].安徽医学,2024,45(5):574-577.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.008

达格列净对 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度和脉搏波速度的影响

朱妍 汪运生 彭超 叶军 戴武 杨晓

[摘要] 目的 探讨达格列净对 2 型糖尿病(T2DM)患者颈动脉内膜中层厚度(CIMT)及脉搏波速度(PWV)的影响。方法 回顾性分析 2020 年 10 月至 2022 年 3 月在合肥市第二人民医院内分泌科住院的 110 例 T2DM 患者临床资料,根据治疗方案不同分为对照组(仅采用二甲双胍治疗, $n=47$)和观察组(采用二甲双胍联合达格列净治疗, $n=63$),所有患者均连续降糖治疗半年以上,比较两组临床资料、CIMT、收缩早期 PWV(PWV-BS)和收缩末期 PWV(PWV-ES)差异,采用多元线性回归分析 PWV-ES 的影响因素。结果 与对照组相比,观察组 CIMT 和 PWV-BS 差异均无统计学意义($P=0.364, 0.078$),血清总胆固醇(TC)与 PWV-ES 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,治疗方案不同与糖化血红蛋白水平(HbA1C)是 PWV-ES 的影响因素。结论 达格列净联合二甲双胍治疗对 T2DM 患者 CIMT 和 PWV-BS 无影响,但可降低血清 TC 与 PWV-ES 水平,且该治疗方案是 PWV-ES 的影响因素。

[关键词] 达格列净; 2 型糖尿病; 颈动脉内膜中层厚度; 脉搏波速度

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.008

颈动脉粥样硬化是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)严重的大血管并发症^[1],颈动脉内膜中层厚度(carotid intima media thickness, CIMT)是评估和预测动脉粥样硬化以及心血管事件的成熟指标^[2]。脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)是评估动脉僵硬度的金标准^[3],可敏感反映动脉血管壁的生物力学特性:管壁越硬,脉搏波传播速度越快,其测值与动脉硬化病程进展及预后密切相关^[4]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT-2i)可显著改善 T2DM 伴颈动脉粥样硬化的心衰住院风险,然而 SGLT-2i 类代表性药物达格列净对 T2DM 的 CIMT 和颈动脉僵硬度的 PWV 影响的研究甚少,具体疗效仍不清楚。本研究使用具有较佳准确性和可重复性的最新一代法国声科 E 超平台检测颈动脉的 CIMT 和 PWV^[4],探讨达格列净对 T2DM 的 CIMT 及 PWV 的影响,为 2 型糖尿病合并心血管疾病的防治研究的提供现实依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 10 月至 2022 年 3 月在合肥市第二人民医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 110 例,根据降糖治疗方案不同分为对照组[仅采用二甲双胍治疗(每日 1 500 mg), $n=47$]和观察组

[采用二甲双胍(每日 1 500 mg)联合达格列净(每日 1 0 mg)治疗, $n=63$]。患者住院首日接受问卷调查并收集信息,一般资料包括性别、年龄、既往疾病史、吸烟史及饮酒史等,测量身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算身体质量指数(body mass index, BMI)=体质量/身高²。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。本研究经合肥市第二人民医院伦理委员会审批(编号:2024-科研-024)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①T2DM 的诊断依据世界卫生组织糖尿病诊断标准(1999 年)^[5];②所有患者均连续稳定使用上述治疗方案达半年以上;③糖化血红蛋白 5.5%~10.0%。排除标准:其他类型糖尿病、恶性肿瘤、恶性血液系统疾病、血管炎及 PWV 超声图像采集失败等。

1.3 临床资料收集 收集患者住院次日空腹静脉血,检测并记录空腹血糖、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate

基金项目:安徽省教育厅高校自然科学研究重点项目(编号:2023AH050565),安徽省卫健委卫生健康科研项目(编号:AHWJ2023A20458)

作者单位:230011 安徽合肥 合肥市第二人民医院超声医学科(朱妍,彭超,杨晓),内分泌科(汪运生,叶军,戴武)

通信作者:杨晓, yx6081@126.com

表 1 两组患者一般资料比较

指标	对照组(n=47)	观察组(n=63)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	56.17±9.47	56.29±8.78	0.068	0.948
性别(男/女,例)	21/26	30/33	0.314	0.760
吸烟史[例(%)]	14(29.79)	17(26.98)	0.105	0.746
饮酒史[例(%)]	15(31.91)	18(28.57)	0.143	0.705
高血压史[例(%)]	12(25.53)	16(25.40)	0.000	0.987
身体质量指数(kg/m ²)	25.88±3.82	25.39±2.87	0.769	0.532
病程(年)	6.00(2.00, 10.00)	7.00(3.00, 12.00)	1.201	0.144
收缩压(mmHg)	131.02±8.19	129.25±9.21	1.045	0.467
舒张压(mmHg)	84.68±13.11	84.36±9.81	0.147	0.885

aminotransferase, AST)、血肌酐(creatinine, Cr)和糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)。

1.4 CIMT 和 PWV 检测 颈动脉 CIMT 和 PWV 检测由超声科医生使用配备 SL15-4(频率 4~15 MHz)探头的 Aixplorer 极速超声成像系统(Supersonic Imagine, Aixen Provence, France)完成。每位受试者仰卧位,头部略向对侧倾斜,行常规超声扫描,包括颈总动脉及两侧颈内、外动脉部分。当颈动脉内膜光滑时,使 aixplorer 工具自动测量 CIMT;否则,手动模式下在最厚的位置人工测量 CIMT。获得 3 个连续的 CIMT 测量值并取平均值作为最终的 CIMT 值。CIMT 测量后,启动 PWV 模式,测量脉搏波传导速度的收缩早期(PWV-beginning of systole, PWV-BS)以及收缩末期(PWV-end of systole, PWV-ES),自动推导前动脉壁 PWV-BS、PWV-ES 及其标准差,PWV 计算为连续 3 次有效测量的平均值,最后 CIMT 和 PWV 值为左侧和右侧颈动脉

测量值的均值^[4]。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 24.0 进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数的比较采用两独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较使用 Mann-Whitney 检验进行分析。计数资料以例和百分比表示,组间比较使用 χ^2 检验;采用多元线性回归方程分析 PWV-ES 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 两组患者空腹血糖、HbA1c、ALT、AST、TG、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、Cr、CIMT 和 PWV-BS 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与对照组相比,观察组 PWV-ES 与 TC 水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床资料比较

指标	对照组(n=47)	观察组(n=63)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
空腹血糖(mmol/L)	7.25±1.90	6.86±1.68	1.139	0.238
糖化血红蛋白(%)	7.30(6.70, 8.90)	7.80(7.20, 8.90)	1.216	0.139
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	18.00(16.00, 20.00)	19.00(14.00, 23.00)	0.087	0.920
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	22.66±14.82	26.63±21.97	1.070	0.286
三酰甘油(mmol/L)	1.71(1.32, 2.26)	1.52(1.09, 1.95)	1.964	0.061
总胆固醇(mmol/L)	4.57±0.99	4.12±1.10	2.214	0.014
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.13±0.31	1.05±0.27	1.130	0.123
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.85±0.79	2.63±0.92	1.316	0.203
极低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.34(0.26, 0.47)	0.30(0.22, 0.39)	1.918	0.066
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	64.78±14.48	60.87±15.50	1.346	0.182
颈总动脉内膜-中膜厚度(mm)	1.21±0.11	1.18±0.18	1.010	0.364
PWV-BS(m/s)	6.39±0.88	5.94±1.48	1.853	0.078
PWV-ES(m/s)	8.53±1.11	7.72±0.78	3.235	0.009

注:PWV-BS 为颈动脉极速脉搏波传导速度-收缩期早期,PWV-ES 为颈动脉极速脉搏波传导速度-收缩期末期。

2.2 PWV-ES 影响因素分析 以 PWV-ES 为因变量(连续变量),选取年龄(连续变量)、性别(1=男,0=女)、吸烟史(1=有,0=无)、饮酒史(1=有,0=无)、BMI(连续

变量)、实验室指标(SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、Hb1Ac)(均为连续变量)和不同药物治疗方案(1=达格列净联合二甲双胍,0=二甲双胍)作为自

变量,排除存在多重共线性的变量 TC 和 VLDL 后,进行多元线性回归分析,结果发现 HbA1c 与不同药物治疗方案是 PWV-ES 的主要影响因素(P 均 < 0.05)。见表 3。

表3 多元线性回归分析PWV-ES影响因素

变量	回归系数	标准误	t 值	95%CI	P 值	VIF值
常数项	-	0.637	10.759	0.587, 1.110	0.000	-
年龄	0.041	0.021	1.732	-0.076, 0.113	0.157	1.018
性别	0.083	0.063	1.644	-0.094, 0.116	0.174	1.087
吸烟史	0.062	0.048	1.451	-0.082, 0.191	0.268	1.137
饮酒史	0.036	0.019	2.032	-0.028, 0.262	0.123	1.056
体质量指数	-0.011	0.004	0.781	-0.009, 0.021	0.543	1.088
收缩压	0.114	0.009	1.782	-0.047, 0.284	0.081	1.151
舒张压	0.088	0.064	1.790	-0.051, 0.191	0.072	1.186
三酰甘油	0.083	0.045	1.830	-0.009, 0.131	0.062	1.401
高密度脂蛋白胆固醇	-0.014	0.025	1.722	-0.029, 0.368	0.087	1.231
低密度脂蛋白胆固醇	0.182	0.098	1.634	-0.016, 0.331	0.092	1.266
糖化血红蛋白	0.178	0.096	2.637	0.045, 0.362	0.043	1.201
治疗方案	-0.447	0.175	5.283	-0.762, -0.132	0.006	1.008

注:PWV-ES为颈动脉极速脉搏波传导速度-收缩期末期,VIF为方差膨胀因子。

3 讨论

传统的 PWV 测量方法,如肱-踝关节、颈动脉-股动脉和肱-股动脉,依赖于脉冲波传递时间和两点之间沿血管段的距离测量,因此精度有限。法国声科 E 超平台 PWV 是一种新颖独特的无创 PWV 测量方法,可以实时跟踪特定片段的脉冲波,具有操作简便、采样率超快、可靠性较佳以及可重复性等优点^[6],克服了传统 PWV 测量的局限性^[7]。本课题组前期研究结果^[8]和其他研究^[9]都提示该 PWV 技术具有快速准确评估 T2DM 颈动脉僵硬度的临床价值。因此,本研究使用法国声科 E 超平台测量颈动脉 PWV 评估动脉僵硬度。本研究探讨法国声科 E 超平台检测不同治疗方案下的 T2DM 患者颈动脉 CIMT 和 PWV,以期为此类患者的防治提供依据。

目前,关于达格列净对 T2DM 颈动脉硬化及僵硬度的临床研究资料较少。Sposito 等^[10]在一项前瞻、单中心、随机临床试验中,运用超声观察肱动脉血流介导扩张指标,发现与格列本脲治疗组相比,无论血糖控制如何,达格列净改善了 T2DM 和颈动脉粥样硬化疾病患者的微血管和大血管内皮功能。Tanaka 等^[11]研究伊格列净对 T2DM 颈动脉内膜中层厚度的影响研究(PROTECT),结果显示相对于非 SGLT-2i 对 T2DM 的治疗,24 个月的伊格列净治疗未影响 T2DM 的 CIMT 状态^[12],与本研究结果一致。国内临床研究显示达格列净可以降低 T2DM 患者 CIMT^[13-14],但是本研究未观察到达格列净对 CIMT 有影响,可能与本文研究方法以及入组人群不一致有关。Katakami 等^[15]前瞻性、随机、

开放、平行研究托格列净对 T2DM 患者颈动脉内膜中层厚度影响的研究(UTOPIA),结果显示托格列净和常规治疗组之间未观察到 CIMT 的变化^[16]。此外,该研究还观察超声的灰阶中值来评估颈动脉壁组织特征的纵向变化,两组之间仍无显著差异^[17]。但是,该系列研究观察到托格列净显著抑制了上肢-踝脉搏波速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)的升高^[18],这表明托格列净抑制了 T2DM 患者动脉僵硬度的进一步进展。虽然与本研究观察的动脉僵硬度指标不一致,但该临床研究结果与本研究结果相类似,进一步提示 SGLT-2i 类药物可以改善 T2DM 的颈动脉硬化。

Hermeling 等^[19]研究表明,收缩期 PWV-BS 和 PWV-ES 可能比舒张期 PWV 更适量化动脉僵硬度的变化。然而,另一项研究表明收缩期后期的动脉僵硬度是一个更好的选择,因为它不容易受到周围反射波的干扰^[20]。尽管测量部位最靠近颈动脉分叉,但是这种来自早期反射波的干扰,在 PWV-BS 测量中可能会很明显,导致 PWV 的低估^[4]。Zhu 等^[7]发现与 PWV-BS 相比,PWV-ES 是动脉僵硬度的更好的预测因子,它是一种更佳的早期诊断和定量评估动脉粥样硬化风险相关的动脉僵硬度指标^[4]。Pan 等^[21]研究提示,T2DM 与 PWV-ES 升高独立相关,而与 PWV-BS 升高无关,PWV-ES 比 PWV-BS 更适合用于定量评估 T2DM 患者颈动脉硬化变化。Yin 等^[4]研究显示,PWV-ES 与心血管疾病危险因素有相当强的相关性,本研究中观察组可以明显改善 T2DM 患者的 PWV-ES,且该治疗方案是 PWV-ES 的影响因素,进一步表

明二甲双胍联合达格列净治疗能显著改善 T2DM 的 PWV, 减缓颈动脉僵硬度的进展。

本研究仍有不足之处: 首先, 本研究属于横断面研究, 缺乏药物治疗前的基线数据, 因此无法明确药物治疗前后对 PWV 和 CIMT 的效果。其次, 两种药物的联合使用可能存在相互干扰, 是可能的混杂因素。最后, 本研究是单中心、小样本量研究, 与大样本研究相比, 统计效能相对较弱, 因此仍需要多中心、大样本、前瞻性研究来证实研究结果。

综上所述, 与单用二甲双胍相比, 二甲双胍联合达格列净治疗能显著改善 T2DM 的 PWV-ES, 减轻颈动脉僵硬, 从而有助于延缓发生发展动脉粥样硬化。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 317-411.
- [2] LORENZ M W, MARKUS H S, BOTS M L, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2007, 115 (4): 459-467.
- [3] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (33): 3021-3104.
- [4] YIN L X, MA C Y, WANG S, et al. Reference values of carotid ultrafast pulse-wave velocity: a prospective, multicenter, population-based study[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34 (6): 629-641.
- [5] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15 (7): 539-553.
- [6] PAN F S, YU L, LUO J, et al. Carotid artery stiffness assessment by ultrafast ultrasound imaging: feasibility and potential influencing factors[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37 (12): 2759-2767.
- [7] ZHU Z Q, CHEN L S, WANG H, et al. Carotid stiffness and atherosclerotic risk: non-invasive quantification with ultrafast ultrasound pulse wave velocity[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29 (3): 1507-1517.
- [8] 彭超, 杨晓. UFPWV 测量早期 2 型糖尿病患者颈动脉内膜弹性在评价早期动脉硬化的价值研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43 (22): 2153-2156.
- [9] 许继梅, 马芳, 杨亚菲, 等. 超声极速成像脉搏波技术评估中青年 2 型糖尿病病人颈动脉弹性的价值[J]. 安徽医药, 2022, 26 (6): 1158-1162.
- [10] SPOSITO A C, BREDER I, SOARES A A S, et al. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20 (1): 74-86.
- [11] TANAKA A, MUROHARA T, TAGUCHI I, et al. Rationale and design of a multicenter randomized controlled study to evaluate the preventive effect of ipragliflozin on carotid atherosclerosis: the PROTECT study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 (1): 133-144.
- [12] TANAKA A, SATA M, OKADA Y, et al. Effect of ipragliflozin on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, controlled trial [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9 (2): 165-172.
- [13] 叶启宝, 王国娟, 陈望, 等. 达格列净对老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血糖、血脂及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中国老年医学杂志, 2022, 42 (19): 4652-4655.
- [14] 张雅萍, 蒋建家, 牟伦盼, 等. 达格列净对 2 型糖尿病患者血胆固醇及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29 (5): 444-450.
- [15] KATAKAMI N, MITA T, YOSHII H, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the utopia trial for preventing diabetic atherosclerosis using an sglT2 inhibitor: a prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative study[J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8 (5): 999-1013.
- [16] KATAKAMI N, MITA T, YOSHII H, et al. Tofogliflozin does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19 (1): 110-126.
- [17] KATAKAMI N, MITA T, MAEDA N, et al. Evaluation of the effect of tofogliflozin on the tissue characteristics of the carotid wall—a sub-analysis of the UTOPIA trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21 (1): 19-31.
- [18] KATAKAMI N, MITA T, YOSHII H, et al. Effect of tofogliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: prespecified sub-analysis of the prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative UTOPIA trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20 (1): 4-17.
- [19] HERMELING E, HOEKS A P, WINKENS M H, et al. Noninvasive assessment of arterial stiffness should discriminate between systolic and diastolic pressure ranges[J]. *Hypertension*, 2010, 55 (1): 124-130.
- [20] HERMELING E, REESINK K D, RENEMAN R S, et al. Confluence of incident and reflected waves interferes with systolic foot detection of the carotid artery distension waveform[J]. *J Hypertens*, 2008, 26 (12): 2374-2380.
- [21] PAN F S, XU M, YU L, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and carotid artery stiffness assessed by ultrafast ultrasound imaging in patients with type 2 diabetes[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 111 (1): 34-40.

(2023-11-05 收稿)

(本文编校: 刘菲, 胡欣)