

恩格列净在脓毒症合并急性心力衰竭的 2 型糖尿病患者中应用 1 年随访疗效分析

刘文婷¹ 关晓楠¹ 齐丹¹ 赵华¹ 张建军¹

[摘要] 目的:探讨恩格列净在脓毒症合并急性心力衰竭(心衰)的 2 型糖尿病患者中应用的疗效。方法:纳入脓毒症合并急性心力衰竭的糖尿病患者共 180 例,按不同治疗方式分为恩格列净组(79 例)和对照组(101 例),比较 2 组患者 12 个月全因死亡及心衰再入院的发生率。应用 Kaplan-Meier(K-M)法绘制生存曲线,应用 Cox 回归分析再入院的危险因素。结果:2 组患者 12 个月全因死亡率差异无统计学意义。K-M 曲线显示恩格列净组 12 个月时心衰再入院率显著低于对照组($P=0.049$)。多因素 Cox 回归分析显示恩格列净是心衰再入院的独立保护因素。结论:脓毒症合并急性心衰的 2 型糖尿病患者应用恩格列净可以显著降低患者 12 个月心衰再入院率。

[关键词] 脓毒症;急性心力衰竭;2 型糖尿病;恩格列净;

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.014

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Efficacy of empagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with sepsis and acute heart failure for 1 years

LIU Wenting GUAN Xiaonan QI Dan ZHAO Hua ZHANG Jianjun

(Department of Cardiology, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100043, China)

Corresponding author: ZHANG Jianjun, E-mail: zmn0359@vip.sina.com

Abstract Objective: To explore the effect of empagliflozin on the type 2 diabetes mellitus patients with sepsis and acute heart failure. **Methods:** The 180 patients with sepsis and acute heart failure were divided into empagliflozin group with 79 cases and control group with 101 cases according to different treatment methods. The incidence of 12-month all-cause death and rehospitalization with heart failure were compared between the two groups. The survival curve was drawn by Kaplan-Meier(K-M) method. The risk factors of readmission were analyzed by Cox regression. **Results:** There was no significant difference in 12-month all-cause mortality between the two groups. K-M curve showed that the rehospitalization rate of heart failure at 12 months in the empagliflozin group was significantly lower than that in the control group($P=0.049$). Multivariate Cox regression analysis showed that empagliflozin was an independent protective factor for rehospitalization of heart failure. **Conclusion:** Empagliflozin can significantly reduce the rehospitalization rate of heart failure in 12 months in type 2 diabetic patients with sepsis and acute heart failure.

Key words sepsis; acute heart failure; type 2 diabetes mellitus; empagliflozin

脓毒症是指因感染引起宿主反应失调,进而导致循环功能障碍及器官功能损害^[1]。脓毒症的治疗仍是临床中急危重症医学面临的严峻挑战。引发脓毒症的感染会导致心肌损伤,影响心脏收缩功能,在慢性病人群,尤其是糖尿病人群中容易诱发急性心力衰竭(心衰)^[2]。脓毒症的治疗核心液体复苏也会使心脏负荷加重,更易诱发急性心衰^[3]。恩格列净是钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2),可通过渗透性利尿、改善心肌细胞能量代谢、影响

Na^+/H^+ 交换等改善心衰患者预后,显著降低患者的住院率和死亡率^[4]。目前,对于脓毒症合并急性心衰的 2 型糖尿病(T2DM)患者应用恩格列净尚缺乏临床研究。本研究旨在探讨恩格列净在脓毒症合并急性心衰的 T2DM 患者中应用的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性纳入 2019 年 7 月—2020 年 6 月在我院就诊的全部脓毒症合并心衰的 T2DM 患者共 180 例。其中应用恩格列净治疗 79 例,作为恩格列净组;未用恩格列净治疗 101 例,作为对照组。脓毒症临床诊断标准:脓毒症相关序贯器官衰竭[sequential(sepsis-related)organ failure assessment,

¹首都医科大学附属北京朝阳医院心内科(北京,100043)
通信作者:张建军,E-mail: zmn0359@vip.sina.com

SOFA]评分较基线上升 ≥ 2 分^[5]。急性心衰诊断标准:①出现端坐呼吸、急性肺水肿的相关症状和体征;②N末端B型利钠肽原(N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)指标 > 900 ng/L(> 50 岁), > 1800 ng/L(> 75 岁), > 1200 ng/L[肾功能不全(肾小球滤过率 < 60 mL/min)]^[6]。

排除标准:①血压 $< 90/50$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);② I 型糖尿病;③重度肝功能不全;④糖尿病酮症酸中毒;⑤重度肾功能不全或透析患者;⑥恶性肿瘤、血液系统疾病和自身免疫疾病。

1.2 资料采集

通过嘉禾电子病历和远卓护理系统收集患者的一般资料,包括性别、年龄、BMI、基础疾病(冠心病、高血压、糖尿病、慢性心衰、慢性肾功能不全等)以及患者用药情况等。通过 LIS 检验系统采集糖化血红蛋白、NT-proBNP 和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等检查指标。

1.3 治疗方法

2 组患者在脓毒症和急性心衰治疗上,均按照指南要求均给予标准治疗,包括抗感染治疗、通过液体复苏和血管活性药物维持血压在 90/60 mmHg 以上、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂、螺内酯等。2 组患者糖尿病治疗以糖化血红蛋白 $< 7\%$ 为治疗目标^[7],恩格列净组由初始剂量 10 mg, 1 次/d,根据血糖调整用量,最大剂量至 20 mg, 1 次/d。对照组不使用恩格列净。其余

降糖药物包括二甲双胍、胰岛素、胰岛素促泌剂、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、二肽基肽酶 IV 抑制剂等的使用由主诊医师决定。

1.4 随访方法

由临床随访人员通过门诊和电话随访,采集患者出院后 12 个月的检验指标、全因死亡、心衰再入院等临床事件。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。对符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立样本 *t* 检验。当计量资料不符合正态分布时,则采用 *M* (P_{25}, P_{75})表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以%表示,比较采用卡方检验,当数据不满足卡方检验条件时,采用 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。多因素 Cox 回归(向后似然法)分析心衰再入院的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

恩格列净组平均血红蛋白水平低于对照组 ($P < 0.05$)。恩格列净组与对照组患者在基础疾病、年龄、性别、BMI、治疗前 SOFA 评分、急性生理与慢性健康状况评估系统 II (APACHE II)、左心室舒张末内径(LVEDD)、白细胞、降钙素原等炎性指标、糖化血红蛋白及其他类型降糖药物使用等方面差异无统计学意义。见表 1。

表 1 恩格列净组和对照组患者基本情况比较
 Table 1 Patient characteristics of empagliflozin group and control group

项目	恩格列净组(79 例)	对照组(101 例)	t/χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	69.4 \pm 10.6	68.7 \pm 10.1	0.447	0.656
BMI/(kg \cdot m ⁻²)	24.9 \pm 3.9	25.8 \pm 3.9	-1.465	0.145
男性	42(53.2)	48(47.5)	0.564	0.453
高血压	56(70.9)	72(71.3)	0.003	0.953
冠心病	25(31.6)	35(34.7)	0.180	0.671
缺血性心脏病	14(17.7)	16(15.8)	0.113	0.737
慢性心功能不全	30(38.0)	44(43.6)	0.572	0.449
慢性肾功能不全	16(20.3)	27(26.7)	1.024	0.312
慢性阻塞性肺疾病	18(22.8)	27(26.7)	0.368	0.544
贫血	14(17.7)	25(24.8)	1.291	0.256
吸烟	32(40.5)	37(37.0)	0.229	0.632
APACHE II 评分/分	18(15,21)	17(14,5,20)	-1.362	0.173
SOFA 评分/分	15(11,19)	14(10,18)	-1.223	0.221
糖化血红蛋白/%	8.2 \pm 0.5	8.1 \pm 0.7	1.059	0.291
白细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	17.8 \pm 3.6	17.3 \pm 3.9	0.957	0.340
中性粒细胞比值/%	85.1 \pm 3.0	85.4 \pm 3.4	-0.680	0.497
降钙素原/(ng \cdot mL ⁻¹)	5.7 \pm 2.3	5.1 \pm 2.2	1.517	0.131
血红蛋白/(g \cdot L ⁻¹)	116.1 \pm 13.0	120.7 \pm 15.0	-2.159	0.032
血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	129.6 \pm 38.5	132.9 \pm 33.9	-0.623	0.534
血肌酐/(μ mol \cdot L ⁻¹)	106(83,125)	106(93,128)	-1.195	0.232

续表 1

项目	恩格列净组(79 例)	对照组(101 例)	t/χ^2	P
NT-proBNP/(pg · mL ⁻¹)	5648.5 ± 462.4	5524.9 ± 486.5	1.728	0.086
LVEDD/mm	55.0 ± 7.5	54.1 ± 5.4	0.946	0.345
LVEF/%	46.9 ± 12.1	48.9 ± 9.3	-1.228	0.221
机械通气	20(25.3)	19(18.8)	1.105	0.293
ICU/d	7.0 ± 3.0	7.5 ± 3.1	-1.137	0.257
住院时间/d	10.0 ± 3.2	11.0 ± 3.4	-1.901	0.059
药物使用情况				
ACEI/ARB	54(68.4)	68(67.3)	0.021	0.884
利尿剂	43(54.4)	62(61.4)	0.882	0.348
β受体阻滞剂	47(59.5)	54(53.4)	0.654	0.419
螺内酯	28(35.4)	29(28.7)	0.928	0.335
二甲双胍	47(59.5)	55(54.5)	0.458	0.498
胰岛素	31(39.2)	35(34.7)	0.402	0.526
胰岛素促泌剂	23(29.1)	21(20.8)	1.662	0.197
α-糖苷酶抑制剂	34(43.0)	34(33.7)	1.657	0.198
噻唑烷二酮类	15(19.0)	14(13.9)	0.862	0.353
二肽基肽酶IV抑制剂	17(21.5)	13(12.9)	2.387	0.122

2.2 随访 12 个月检验结果及临床事件发生情况

随访 12 个月,恩格列净组糖化血红蛋白水平显著低于对照组,LVEF 显著高于对照组($P < 0.05$),2 组全因死亡率差异无统计学意义,见表 2。K-M 曲线显示恩格列净组 12 个月时心衰再入院率显著低于对照组($P < 0.05$)。见图 1。

表 2 随访 12 个月检验结果及临床事件

Table 2 12-months followed up of inspection results and clinical events 例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	恩格列净组 (79 例)	对照组 (101 例)	t/χ^2	P
糖化血红蛋白/%	6.7 ± 0.5	6.8 ± 0.5	-2.147	0.033
LVEF/%	55.3 ± 5.9	53.4 ± 6.3	2.061	0.041
心衰再入院	8(10.1)	21(20.8)	3.731	0.053
全因死亡	7(8.9)	16(15.8)	1.938	0.164

表 3 心衰再入院的多因素 Cox 回归分析

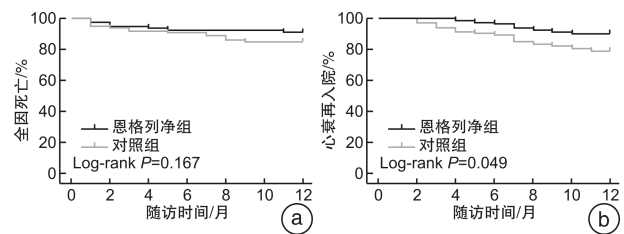
Table 3 multivariate Cox regression analysis of rehospitalization for heart failure

变量	B	SE	$Wald$	P	OR	95%CI
恩格列净	-0.922	0.467	3.902	0.048	0.398	0.159~0.993
慢性肾功能不全	1.151	0.493	5.446	0.020	3.163	1.202~8.318
缺血性心脏病	1.213	0.519	5.462	0.019	3.364	1.216~9.302

3 讨论

脓毒症合并急性心衰是糖尿病患者常见的急危重症^[8]。脓毒症发生后全身组织缺氧、炎性瀑布均会导致多器官功能受损。既往研究报道脓毒症合并糖尿病患者急性心衰发生风险显著升高^[9]。急性心衰又使血流动力学进一步恶化,加重全身组织缺血缺氧,从而导致患者预后不良^[10]。

SGLT2 抑制剂可降低射血分数降低的心衰患



a: 全因死亡率; b: 心衰再入院率。

图 1 12 个月全因死亡率、心衰再入院率的 K-M 曲线
Figure 1 K-M curves of all-cause mortality and heart failure readmission rate follow up 12 months

2.3 再入院的多因素回归分析

多因素 Cox 回归分析显示恩格列净是心衰再入院的独立保护因素。慢性肾功能不全和缺血性心脏病是心衰再入院的独立危险因素。见表 3。

者心衰住院和心血管死亡的风险^[11]。近期双盲随机对照临床试验 EMPEROR-Reduced 结果显示恩格列净较安慰剂相比可显著降低心衰再入院风险 30%^[12]。生理条件下,心脏 60%~90% 的能量三磷酸腺苷(adenosine triphosphate ATP)来自脂肪酸的氧化,剩余的 10%~40% 的 ATP 由葡萄糖生产,在心衰患者中,脂肪酸的氧化可能由于胰岛素抵抗和氧化应激而减少,酮体成为此时状态下心肌

细胞ATP的更有效来源。恩格列净可增加T2DM合并心衰患者血清酮体,而酮体、脂肪酸的增加抑制了ATP的减少,改善心肌细胞能量代谢^[13],从而提升心肌耐量上限,以应对感染、心衰等病理状态^[14]。此外研究证实恩格列净减少了T2DM患者的左心室容积,而良好的左室逆重构可能是SGLT2抑制剂减少心衰患者住院和死亡的机制之一^[11]。恩格列净具有利尿降压的作用,从而降低心脏前后负荷^[15],同时SGLT2抑制剂具有降低尿酸的作用,进一步发挥心脏保护作用^[16]。研究表明,在射血分数保留的心衰患者中,恩格列净可降低心血管原因死亡或心衰住院的风险^[17]。总而言之,SGLT2抑制剂恩格列净可在早期显著且持续地降低住院和门诊患者各种心衰恶化风险和严重程度^[18]。

本研究结果显示使用恩格列净可显著提高LVEF,降低脓毒症合并急性心衰的糖尿病患者心衰再入院率,与既往研究结果相符。进一步的多因素分析显示恩格列净是心衰再入院的独立保护因素。而缺血性心脏病和慢性肾功能不全为心衰再入院的独立危险因素。本研究中恩格列净并未降低全因死亡率。我们分析认为与以下两点相关。首先,既往SGLT-2相关研究对象心功能II~IV级(NYHA)的慢性心衰患者为主。而本研究观察人群是罹患脓毒症的急性心衰患者。其发生死亡的原因除心衰外,还与脓毒症密切相关,因此导致在12个月全因死亡率获益方面低于慢性心衰患者。其次,并未对2组患者的其他降糖、抗感染、心衰药物和治疗方法进行限制,包括部分患者可能在12个月内进行了冠状动脉旁路移植、冠状动脉支架植入、血液透析等,这些治疗方式的差异也可能是导致患者死亡率没有差异的潜在原因。

综上所述,本研究认为恩格列净是脓毒症合并急性心衰的T2DM患者心衰再入院的独立保护因素,可以显著降低12个月心衰再入院率,并能更好的控制血糖,改善LVEF。但是,作为单中心的回顾性研究,本研究仍有样本量小,随访时间较短,控制因素不足等欠缺,结论尚有待更大规模的随机对照临床试验证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].临床急诊杂志,2020,21(7):517-529.
[2] Jones TW, Smith SE, Van Tuyl JS, et al. Sepsis With Preexisting Heart Failure: Management of Confounding Clinical Features[J]. J Intensive Care Med, 2021, 36(9):989-1012.
[3] Abou Dagher G, Hajjar K, Khoury C, et al. Outcomes of patients with systolic heart failure presenting with sepsis to the emergency department of a tertiary hospital: a retrospective chart review study from Lebanon

[J]. BMJ Open, 2018, 8(7):e022185.
[4] 刘德平. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂在心力衰竭中的作用[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(1):1-3.
[5] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9):567-588.
[6] 马亮, 关晓楠, 刘文婷, 等. 伊伐布雷定在脓毒症合并急性心力衰竭易损期患者中应用1年随访疗效分析[J]. 中国急救医学, 2021, 41(9):759-763.
[7] 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):315-409.
[8] Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality[J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(3):525-534.
[9] Akinosoglou K, Kapsokosta G, Mouktaroudi M, et al. Diabetes on sepsis outcomes in non-ICU patients: A cohort study and review of the literature[J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(1):107765.
[10] Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Triposkiadis F, et al. Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(2):183-194.
[11] Lee M, Brooksbank K, Wetherall K, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF)[J]. Circulation, 2021, 143(6):516-525.
[12] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1413-1424.
[13] Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1):148.
[14] 廖梦阳, 廖玉华, 余森, 等. SGLT2抑制剂治疗心力衰竭潜在机制的新认识[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(1):1-6.
[15] Hernandez M, Sullivan RD, McCune ME, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Improve Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Outcomes by Reducing Edema and Congestion[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(4).
[16] Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(2):458-462.
[17] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2021, 385(16):1451-1461.
[18] Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial [J]. Circulation, 2021, 144(16):1284-1294.

(收稿日期:2021-12-27)