

G-CSF 对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者心肌能量代谢变化的影响

马武芝, 赵子艮, 黄梁艳, 罗建春, 马利贤, 赵东海

(解放军第 303 医院心血管科, 南宁 530021)

摘要:目的 观察粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者心肌能量代谢(MEE)的影响。方法 纳入 59 例 2 型糖尿病合并心力衰竭患者,分为对照组(常规治疗, $n=28$)和观察组(常规治疗+G-CSF 治疗, $n=31$),治疗 3 个月后观察临床总有效率、血浆 B 型钠尿肽(BNP)、血清乳酸(LAC)水平,以及多普勒超声心动图检测并计算左心室收缩、舒张、整体功能指标及 MEE。结果 观察组总有效率为 90.3%,对照组总有效率为 78.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者血浆 BNP、LAC 水平较治疗前均有下降,观察组下降较对照组更加明显($P<0.05$)。两组治疗后心功能各项参数较治疗前均有改善($P<0.05$);观察组与对照组相比,左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末圆周室壁应力(cESS)、MEE 等指标变化明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 G-CSF 治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭患者,血浆 BNP、LAC 水平降低,心功能改善,心肌的能量消耗明显降低。

关键词:粒细胞集落刺激因子;糖尿病;心力衰竭;能量代谢

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)18-2288-03

Influences of granulocyte colony stimulating factor on myocardial energy expenditure in patients with type 2 diabetes mellitus complicating heart failure

Ma Wuzhi, Zhao Zilin, Huang Liangyan, Luo Jianchun, Ma Lixian, Zhao Donghai

(Department of Cardiology, No. 303 Hospital of PLA, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To observe the influences of granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) on the myocardial energy expenditure(MEE) in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) complicating heart failure(HF). **Methods** 59 patients with T2DM complicating HF($n=59$) were selected and randomly divided into the control group(treated with routine therapy, $n=28$) and the observation group(treated with routine therapy and G-CSF, $n=31$). After 3-months treatment, the total effective rate, plasma BNP level and blood lactate(LAC) levels were observed. The Doppler ultrasonography was performed and the left ventricular systolic, diastolic and overall functional indexes and MEE were calculated for evaluating the relationship between MEE, LVEF and LVFS with patients. **Results** The total effective rate was 90.3% in the observation group and 78.5% in the control group with statistical difference between the two groups($P<0.05$). The levels of plasma BNP and LAC were decreased in the two groups after the treatment, but which in the observation group were more significant($P<0.05$). The ultrasonography parameters of cardiac function after treatment were improved in the two groups($P<0.05$); compared with the control group, the improvement of LVEF, cESS, MEE, etc. in the observation group were more significant, the differences had statistical significance($P<0.05$). **Conclusion** G-CSF can significantly decrease the levels of plasma BNP and LAC, improve the cardiac function and reduce the myocardial energy expenditure in treating T2DM complicating HF.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor; diabetes mellitus; heart failure; energy metabolism

糖尿病是心血管事件的独立危险因素,糖尿病患者常伴有不同程度的动脉粥样硬化,在此基础上易发生心肌梗死以及心力衰竭。心力衰竭是各种心脏病的终末阶段,预后极差且病死率高^[1]。能量耗竭导致心力衰竭重要假说提示,心肌能量代谢异常在心力衰竭发病机制中起重要作用^[2]。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可以动员自体骨髓干细胞进入外周血,迁移至心脏受损部位再生,修复心肌组织,改善心功能,是新的治疗策略^[3-4]。本研究采用多普勒超声心动图检测心肌能量代谢(myocardial energy expenditure, MEE)^[5-6],分析治疗前、后 MEE 与左心室收缩、舒张、整体功能的超声指标及血浆 B 型钠尿肽(BNP)、血清乳酸(LAC)水平的变化,间接评价 G-CSF 对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者 MEE 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 3 月至 2011 年 9 月在本科住院的 2 型糖尿病合并心力衰竭患者 59 例,男 39 例,女 20 例;年龄 55~75 岁,平均(63.7±9.5)岁。心脏彩超提示左心室射血分数(LVEF)<40%,心功能 II 级 21 例, III 级 32 例, IV 级 6 例。

分为对照组(常规治疗)28 例;观察组(常规治疗+G-CSF 治疗)31 例。排除标准:血糖控制不良;严重心律失常;心源性休克;严重慢性阻塞性肺疾病者;严重肝、肾功能不全者;有恶性肿瘤及血液系统病史的患者。两组患者基本情况均衡,在年龄、性别、并发症等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者在治疗及随访期间根据临床需要给予相应的药物治疗,对照组给予血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、利尿剂、 β 受体阻断药、洋地黄制剂、硝酸酯类、他汀类调脂药物、抗血小板药物、降血糖等药物常规治疗。患者均遵医嘱糖尿病饮食,按 IDF 指南推荐患者血糖控制在:空腹血糖小于 6.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖小于 8.0 mmol/L,糖化血红蛋白小于 6.0%。观察组在对照组常规治疗的基础上加用 G-CSF(商品名:吉粒芬,杭州九源生物基因工程有限公司生产,规格 150 μ g/支)450 μ g/d 皮下注射,连续注射 5 d。

表 1 两组患者一般临床资料比较

项目	对照组(n=28)	观察组(n=31)	P
年龄(̄x±s,岁)	64.4±9.2	63.5±10.2	>0.05
男(n)	18	21	>0.05
女(n)	10	10	>0.05
糖尿病病程(̄x±s,年)	2.7±1.3	2.8±0.9	>0.05
血脂异常(n)	18	20	>0.05
高血压(n)	17	19	>0.05
吸烟(n)	3	4	>0.05
心功能(n)			
II级	10	11	>0.05
III级	16	17	>0.05
IV级	2	3	>0.05

1.2.2 观察指标 两组患者均在治疗前和疗程结束后进行心功能分级评估及血浆 BNP、LAC 水平检测,以及不良反应观察。(1)安全性观察:血尿便常规、肝肾功能、血糖血脂、胸片及心电图等。(2)血浆 BNP 水平检测:两组患者入院时、治疗后 3 个月,清晨空腹采血 3~4 mL,抗凝、离心、分离血浆,采用双抗夹心 ELISA 法测定血浆 BNP 水平。(3)LAC 水平检测:两组患者入院时、治疗后 3 个月,取血样,静置 1 h 后离心、分离血清,根据说明书测定血清 LAC,试剂采用 Randox 乳酸定量检测。(4)心功能参数及 MEE 检测:分别于入院时、治疗后 3 个月应用多普勒超声诊断仪检测 LVEF、左心室收缩末期内径(LVID)、收缩末期左心室后壁厚度(PWTs)、左心室射血时间(LVET)、每搏输出量(SV)等,并记录患者收缩压。计算左心室收缩末圆周室壁应力(cESS),评估心肌生物能量消耗指标 MEE。

$$cESS = \frac{SBP \times (LVID_s/2)^2 \times \{1 + \frac{(LVID_s/2 + PWT_s)^2}{(LVID_s/2 + PWT_s/2)^2}\}}{(LVID_s/2 + PWT_s)^2 - (LVID_s/2)^2} \quad (1)$$

表 2 两组患者治疗前、后 MEE 指标的比较(̄x±s)

观察指标	对照组(n=28)		观察组(n=31)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BNP(ng/L)	884.20±203.50	495.10±123.80 ^a	903.70±225.90	334.40±93.30 ^{ab}
LAC(mmol/L)	3.71±1.29	2.88±1.24 ^a	3.79±1.32	2.16±1.26 ^{ab}
LVEF(%)	29.00±6.00	35.00±7.00 ^a	30.00±6.00	41.00±9.00 ^{ab}
cESS(kdyn/cm ²)	328.60±39.40	217.30±23.50 ^a	324.20±38.80	157.40±18.10 ^{ab}
MEE(cal/systole)	1.64±0.28	1.31±0.21 ^a	1.62±0.27	1.03±0.17 ^{ab}

^a: P<0.05,与同组治疗前比较;^b: P<0.05,与对照组治疗后比较。

3 讨 论

糖尿病是心血管事件的独立危险因素,由于糖尿病患者的内分泌系统紊乱导致脂肪代谢失调,易引发动脉粥样硬化病变及一些微血管疾病,并在动脉粥样硬化的基础上易发生心肌梗死、心肌重塑,导致患者发生不同程度的心力衰竭。“能量耗竭导致心力衰竭”假说显示 MEE 异常在心力衰竭发病机制中起重要作用,有可能成为心力衰竭治疗的新靶点。近年来发现 G-CSF 刺激骨髓干细胞迁移至外周循环血,定向归集于心脏受损部位,增殖分化衍生为心肌细胞,限制心肌纤维化及坏死扩张,诱导休眠心肌细胞恢复收缩功能,促进心功能改善,延缓心力衰竭进展。

本研究观察 G-CSF 对 2 型糖尿病合并心力衰竭患者心功能和 MEE 的影响。大量研究显示测定血浆 BNP 有助于心力衰竭患者的诊断、疗效判断及预后评估^[7-8]。本研究发现 2 型糖尿病合并心力衰竭患者经治疗后,血浆 BNP 水平较治疗前

$$MEE = cESS(kdyn/cm^2) \times ET(s) \times SV(mL) \times 4.2 \times 10^{-4} \quad (2)$$

1.2.3 疗效评定 显效:患者心力衰竭基本控制或心功能改善 2 级或 2 级以上;有效:心功能改善 1 级但不及 2 级者;无效:心功能治疗前后无变化或恶化 1 级或 1 级以上者。总有效率=显效率+有效率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件对所有患者治疗前后的数据进行分析处理。计量资料采用 ̄x±s,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 安全性评估 两组患者治疗过程均安全,未见明显或严重不良反应。本研究发现 G-CSF 治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭患者最常出现的不良反应为发热,观察组 31 例患者的白细胞水平均出现不同程度的升高,予以对症处理后逐渐恢复至用药前的水平,无恶性心律失常等不良心血管事件发生。

2.2 两组患者心功能疗效比较 观察组心功能改善显效率为 32.2%(10/31),有效率为 58.1%(18/31),总有效率为 90.3%(28/31);对照组心功能改善显效率为 25.0%(7/28),有效率为 53.5%(15/28),总有效率为 78.5%(22/28),观察组心功能改善优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.3 两组患者 MEE 指标比较 两组患者治疗前心肌能量代谢参数比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后两组患者的血浆 BNP、LAC 水平均较治疗前下降,差异有统计学意义(P<0.05),观察组与对照组比较下降更为显著(P<0.05)。治疗后两组患者的 LVEF、cESS 和 MEE 与治疗前比较改善明显(P<0.05);观察组心肌能量代谢指标较对照组改善更为显著,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

均有所下降,观察组较对照组血浆 BNP 水平降低显著,提示 G-CSF 能显著降低 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的血浆 BNP 水平,改善心功能。LAC 水平增加主要是由于体内血氧缺乏,微循环需氧氧化障碍,乳酸生成加速,出现高乳酸血症。糖尿病和心力衰竭患者的 LAC 水平均偏高,提示微循环障碍和心肌能量代谢大,LAC 水平控制不良易加重组织器官衰竭。本研究发现 2 型糖尿病合并心力衰竭患者治疗后,两组患者 LAC 水平较治疗前有所下降,观察组较对照组降低更显著,提示 G-CSF 能显著降低 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的 LAC 水平,同时辅助其他治疗控制血糖良好,减少微血管病变发生,降低心肌氧耗。

有研究表明左心室收缩期张力决定心肌氧耗,LVEF 是测定左心室射血功能的灵敏指标,本研究中采用无创超声指标 cESS、MEE 取代传统的有创方式,更准确的反映整体心功能和心肌能量代谢水平^[5]。本研究发现,G-CSF 治疗组的 LVEF

较治疗前及对照组增加显著,显示 G-CSF 治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭的患者恢复心肌细胞的血供,恢复心肌细胞收缩功能,增强心功能,明显减轻心室重构,避免恶性心律失常,与国内报道相似^[9]。本研究观察组中 MEE、cESS 与对照组比较显著降低($P < 0.05$),显示 G-CSF 治疗后,2 型糖尿病合并心力衰竭的患者受损心肌得到修复,心脏收缩功能得到改善,MEE 降低,与沈安娜等^[6]报道一致。

本研究表明,在常规治疗基础上加用 G-CSF 治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭患者,可在近期内有效地改善临床症状,控制血糖,降低血浆 BNP、LAC 水平,提高左心室收缩功能,改善心功能,降低 MEE。G-CSF 治疗安全有效,无恶性心律失常等不良心血管事件发生。降低 MEE 是一项涉及面较广的问题。本次研究入选病例数较少且观察时间不足,限制了回顾性研究。至于 G-CSF 对心力衰竭患者 MEE 的长期疗效及其改善机制,尚待进一步深入探讨。

参考文献:

- [1] Tian R. Understanding the metabolic phenotype of heart disease[J]. *Heart Metabolism*, 2006, 32(1): 5-8.
- [2] Steafn N. The failing heart-an engine out of fuel[J]. *Nend J Med*, 2007, 356(11): 1104-1151.
- [3] Seiler C, Pohl T, Wustmann K, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease[J].

domized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Circulation*, 2001, 104(17): 2012-2017.

- [4] 胡朝晖, 邹云增. 粒细胞集落刺激因子在血管疾病中的应用[J]. *国际心血管病杂志*, 2008, 35(4): 204-207.
- [5] Palmier V, Roman MJ, Bella JN, et al. Prognostic implications of relations of left ventricular systolic dysfunction with body composition and myocardial energy expenditure: the strong heart study[J]. *J Am Soc Echocardiography*, 2008, 21(1): 66-71.
- [6] 沈安娜, 杜智勇, 王鹏, 等. 多普勒超声心动图检测慢性心力衰竭患者心肌生物能量消耗水平的变化及临床意义[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(3): 209-214.
- [7] 赵子粼, 许顶立, 沈安娜. 内皮祖细胞对心肌梗死后心力衰竭患者心功能及心肌能量消耗的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(7): 526-530.
- [8] 张麦叶, 明洁, 张南雁, 等. 血清 B 型钠尿肽测定在糖尿病早期左心功能不全诊断中的应用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(22): 6549-6553.
- [9] 姜萌, 何奔. 人体干细胞移植在心肌梗死后受损的左心室功能中的作用的分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(1): 152-158.

(收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-01-22)

(上接第 2287 页)

植入的骨粉已完全骨化,形成的新骨与周围的骨组织无明显区别。表明本研究中移植的结缔组织发挥生物膜的作用。其原因可能是,植骨区四周均有骨壁,且由于组织瓣的覆盖阻止了骨粉的流失,同时骨粉直接与组织瓣的骨膜面接触而有利于新骨的形成。

在上颌美学区单牙缺失进行种植修复时,采用即刻种植即刻负重的方法并同期进行带骨膜游离结缔组织移植,可以获得较好的美学效果。同时,采用结缔组织移植来代替生物膜,也可取得很好的成骨效果。

参考文献:

- [1] Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, et al. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2003, 23(4): 313-323.
- [2] Caneva M, Salata L A, De Souza, et al. Influence of implant positioning in extraction sockets on osseointegration: histomorphometric analyses in dogs[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2010, 21(1): 43-49.
- [3] Belser UC, Grütter L, Vailati F, et al. Outcome evaluation of early placed maxillary anterior single-tooth implants using objective esthetic criteria: a cross-sectional, retrospective study in 45 patients with a 2 to 4 year follow-up using pink and white esthetic scores[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(1): 140-151.
- [4] Jemt T. Regeneration of gingival papillae after single-im-

plant treatment[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 1997, 17(4): 326-333.

- [5] Gomez-Roman G, Kruppenbacher M, Weber H, et al. Immediate postextraction implant placement with root-analog stepped implants: surgical procedure and statistical outcome after 6 years[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2001, 16(4): 503-513.
- [6] Grunder U. Stability of the mucosal topography around single-tooth implants and adjacent teeth: 1-year results[J]. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2000, 20(1): 7-11.
- [7] Reikie DF. Restoring gingival harmony around single tooth implants[J]. *J Prosthet Dent*, 1995, 74(1): 47-50.
- [8] Santosa RE. Provisional restoration options in implant dentistry[J]. *Aust Dent J*, 2007, 52(3): 234-242, 254.
- [9] 鲍琰, 齐翊, 哈斯巴根, 等. 美学区单个牙即刻种植即刻修复牙龈诱导后的美学评价[J]. *口腔医学研究*, 2012, 28(3): 255-258, 262.
- [10] Blanco J, Nuez V, Aracil L, et al. Ridge alterations following immediate implant placement in the dog: flap versus flapless surgery[J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(7): 640-648.
- [11] 陈力, 施小宇, 张增安. 游离骨膜复合磷酸三钙人工骨的肌肉内植入试验[J]. *中国实用外科杂志*, 1998, 18(2): 108-109.

(收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-02-17)