

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.22.018  
文章编号: 1005-8982 (2022) 22-0095-06

临床研究·论著

## 二甲双胍对2型糖尿病患者血清25-(OH)D<sub>3</sub>水平及心律失常发生率的影响

张婧瑶, 刘元生

(北京大学人民医院 急诊科, 北京 100044)

**摘要:** **目的** 分析二甲双胍对血清25-羟基维生素D<sub>3</sub>[25-(OH)D<sub>3</sub>]水平及糖尿病(DM)相关心律失常发生率的影响。**方法** 选取2019年7月—2020年6月就诊于北京大学人民医院的160例2型糖尿病(T2DM)患者, 分为对照组、研究组, 每组80例。两组分别接受利拉鲁肽、二甲双胍治疗。比较两组疗效、DM相关心律失常发生率, 并观察治疗前、治疗24周后血清25-(OH)D<sub>3</sub>、血糖[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]及左心室结构指标[左心房前后径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDd)、左心室收缩末期内径(LVESd)、左心室射血分数(LVEF)]变化。**结果** 研究组总有效率较对照组高。两组治疗前FPG、HbA1c、25-(OH)D<sub>3</sub>、hs-CRP水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组治疗24周后FPG、HbA1c、hs-CRP较对照组低, 25-(OH)D<sub>3</sub>较对照组高( $P < 0.05$ )。两组治疗24周后PG、HbA1c、hs-CRP较治疗前低, 25-(OH)D<sub>3</sub>较治疗前高( $P < 0.05$ )。两组治疗前TC、TG、LDL-C水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组治疗24周后TC、TG、LDL-C水平较对照组低( $P < 0.05$ )。两组治疗24周后TC、TG、LDL-C水平较治疗前低( $P < 0.05$ )。两组治疗前LAD、LVEDd、LVEF比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组治疗24周后LAD、LVEDd、LVEFLAD、LVEDd较对照组低, LVEF较对照组高( $P < 0.05$ )。研究组治疗24周后LAD、LVEDd、LVESd较治疗前低, LVEF较治疗前高( $P < 0.05$ )。研究组心律失常发生率较对照组低( $P < 0.05$ )。**结论** 二甲双胍可提升T2DM患者血清25-(OH)D<sub>3</sub>水平, 调节血糖和血脂代谢, 改善心室重构, 预防心律失常。

**关键词:** 糖尿病; 二甲双胍; 血清25-(OH)D<sub>3</sub>; 心律失常

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Effects of metformin on serum 25-(OH)D<sub>3</sub> levels and the incidence of arrhythmias in patients with diabetes mellitus

Jing-yao Zhang, Yuan-sheng Liu

(Department of Emergency Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**Abstract: Objective** To analyze the effects of metformin on serum 25-(OH)D<sub>3</sub> levels and the incidence of arrhythmias in patients with diabetes mellitus. **Methods** The 160 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) seeking medical advice in Peking University People's Hospital from July 2019 to June 2020 were selected and divided into control group (80 cases) and study group (80 cases), and they were treated with liraglutide and metformin, respectively. The therapeutic efficacy and the incidence of DM-related arrhythmias were observed in both groups. The serum levels of 25-(OH)D<sub>3</sub>, blood glucose [fasting blood glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c)], hypersensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and blood lipids [total cholesterol (TC),

收稿日期: 2022-01-24

[通信作者] 刘元生, E-mail: liuys58@163.com

triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], as well as left ventricular structural parameters [left atrial anteroposterior diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), left ventricular end-systolic diameter (LVESd), and left ventricular ejection fraction (LVEF)] before and 24 weeks after the treatment were also observed. **Results** The overall effective rate in the study group was higher than that in the control group. There was no difference in the levels of FPG, HbA1c, 25-(OH)D<sub>3</sub>, and hs-CRP before the treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 24 weeks of treatment, the levels of FPG, HbA1c and hs-CRP were lower but the level of 25-(OH)D<sub>3</sub> was higher in the study group compared with the control group ( $P < 0.05$ ). In both groups, the levels of FPG, HbA1c and hs-CRP were lower but the level of 25-(OH)D<sub>3</sub> was higher after 24 weeks of treatment compared with those before the treatment ( $P < 0.05$ ). There was no difference in the levels of TC, TG and LDL-C before the treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ), while these indicators were lower in the study group than those in the control group after 24 weeks of treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with those before the treatment, the levels of TC, TG and LDL-C after 24 weeks of treatment were decreased in both groups ( $P < 0.05$ ). There was no difference in LAD, LVEDd and LVEF before the treatment between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 24 weeks of treatment, LAD and LVEDd were lower but LVEF was higher in the study group compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The LAD, LVEDd and LVESd were lower, and LVEF was higher after 24 weeks of treatment compared with those before the treatment in the study group ( $P < 0.05$ ). The incidence of arrhythmias in the study group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Metformin elevates the serum 25-(OH)D<sub>3</sub> level and regulates the metabolisms of blood glucose and lipids in T2DM patients. Besides, it ameliorates ventricular remodeling and prevents cardiac arrhythmias.

**Keywords:** diabetes mellitus; metformin; serum 25-(OH)D<sub>3</sub>; arrhythmia

流行病学调查显示, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者的心血管系统疾病病死率比非 DM 患者高 2 ~ 3 倍<sup>[1-2]</sup>。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占 DM 的 90% 以上, 不仅会诱发微血管病变、内皮细胞受损, 且糖脂代谢紊乱会加重心脏自主神经紊乱, 累及心脏电传导系统, 导致心律失常<sup>[3]</sup>。心律失常是糖尿病常见并发症, 其形成多与心脏细胞膜离子通道重构与改变、信号通路异常、折返机制、血糖代谢障碍诱发的新肌电生理基质异常等有关<sup>[4-5]</sup>。

目前, 临床多采用磺脲类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂等降糖类药物治疗, 虽可一定程度上控制血糖水平, 但对于防治心血管事件效果甚微。二甲双胍可直接作用于糖代谢过程, 保护受损胰岛  $\beta$  细胞, 长期控制血糖水平<sup>[6]</sup>。有研究证实, 二甲双胍可激活腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路, 降低心肌肥厚程度, 有助于改善心功能, 减缓左心室重构发展, 预防心力衰竭<sup>[7-8]</sup>。但目前临床尚未明确二甲双胍是否可以预防 DM 相关心律失常的发生。基于此, 本研究分析二甲双胍对血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平及 DM 相关心律失常发生率的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月—2020 年 6 月就诊于北京大学人民医院的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者 160 例, 分为对照组和研究组, 每组 80 例。对照组中男性 42 例, 女性 38 例; 年龄 35 ~ 72 岁, 平均 (59.62  $\pm$  4.32) 岁; 体质指数 23 ~ 32 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (28.96  $\pm$  2.35) kg/m<sup>2</sup>; 病程 2 ~ 10 年, 平均 (5.63  $\pm$  1.75) 年。研究组中男性 41 例, 女性 39 例; 年龄 34 ~ 79 岁, 平均 (58.63  $\pm$  4.28) 岁; 体质指数 23 ~ 35 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (29.38  $\pm$  2.48) kg/m<sup>2</sup>; 病程 2 ~ 9 年, 平均 (4.86  $\pm$  1.29) 年。纳入标准: ①符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》<sup>[9]</sup> 中 T2DM 诊断标准; ②自愿签署知情同意书; ③经严格运动及饮食控制后, 血糖仍未达标; ④病程 > 6 个月。排除标准: ①合并严重糖尿病并发症, 如糖尿病高渗状态、糖尿病酮症酸重度等; ②因胰腺损伤所致的糖尿病或继发性糖尿病; ③近期有手术、外伤等应激史; ④伴有急性感染性疾病、甲亢或甲减、免疫系统疾病、严重心肝肾功能障碍; ⑤入组前 3 个月接受胰岛素、降糖药、维生素 D 类药物、抗精神病药物、抗心律失常药物、调脂药物等治疗; ⑥既往有骨折或骨质疏松症病史; ⑦处于妊娠期、哺乳期; ⑧嗜酒; ⑨对研究用药过敏或存在禁忌。两

组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可对比。本研究经北京大学人民医院医学伦理委员会批准(No:2020PHE029)。

## 1.2 方法

对照组接受利拉鲁肽治疗,即皮下注射利拉鲁肽(丹麦诺和诺德公司,规格 3 mL/支,批准文号 SJ20210026),初始剂量为 0.6 mg/d,1 次/d,1~2 周后将剂量调整为 1.2 mg/d,1 次/d,共治疗 24 周。研究组接受二甲双胍治疗,即口服二甲双胍(郑州泰丰制药有限公司,规格 0.25 g/片,国药准字 H20174087),初始剂量为 1 片/次,2 次/d;若血糖控制不佳,则改为 1 片/次,3 次/d,共治疗 24 周。

## 1.3 评价指标

**1.3.1 疗效** 根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[9]</sup>制定疗效评估标准:治疗后空腹血糖(fasting blood glucose, FPG) $<6.0$  mmol/L,餐后 2 h 血糖 $<7.8$  mmol/L 为显效;FPG 在 6.0~7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 7.8~11.0 mmol/L 为有效;血糖水平无明显降低,或 FPG $>7.0$  mmol/L,餐后 2 h 血糖 $>11.0$  mmol/L 为无效。总有效=显效+有效。

**1.3.2 血清实验室指标** 采集治疗前、治疗 24 周后患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,抗凝离心取上清液,通过己糖激酶法(试剂盒购自上海羽喙生物科技有限公司)测定 FPG 水平,离子交换层析法(试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司)测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)水平,电化学发光免疫法(试剂盒购自上海羽喙生物科技有限公司)测定 25-(OH) D<sub>3</sub> 水平,HRD800 型全自动生化分析仪(上海聚慕医疗器械有限公司)测定血脂水平。

**1.3.3 左心室结构指标** 治疗前、治疗 24 周后使用 VIVID E9 型彩色多普勒超声仪(美国通用公司)检测患者胸骨旁左心室长轴切面,M 型超声测定左心房前后径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESd)及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

**1.3.4 心律失常** 根据《内科学(第 8 版)》<sup>[10]</sup>中心律失常的诊断标准,使用 TLC4000 型 12 导联动态心电图分析仪[康泰医学系统(秦皇岛)股份有限公

司]判断患者治疗期间是否出现心律失常及类型,类型包括室性心律失常(室性期前收缩、室性心动过速/心室颤动)、室上性心律失常(心房颤动、房性期前收缩、交接性心律失常、房性心动过速、窦性心动过速、窦性心动过缓)、传导阻滞(室内传导阻滞、房室传导阻滞)。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计数资料以率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用  $t$  检验,不符合正态分布以中位数和四分位数间距  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,比较用非参数 Mann-Whitney  $U$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

研究组显效 28 例,有效 47 例,总有效率为 93.75%;对照组显效 16 例,有效 51 例,总有效率为 83.75%,经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $\chi^2=4.006$ ,  $P=0.045$ ),研究组较对照组高。

### 2.2 两组治疗前后血糖、25-(OH)D<sub>3</sub>、hs-CRP 水平比较

两组治疗前 FPG、HbA1c、25-(OH) D<sub>3</sub>、hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组治疗 24 周后 FPG、HbA1c、25-(OH) D<sub>3</sub>、hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),研究组 FPG、HbA1c、hs-CRP 较对照组低,25-(OH) D<sub>3</sub> 较对照组高。对照组治疗前后 FPG、HbA1c、25-(OH) D<sub>3</sub>、hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义( $t=6.113$ 、 $9.158$ 、 $7.417$  和  $14.285$ ,均  $P=0.000$ ),治疗后 FPG、HbA1c、hs-CRP 较治疗前低,25-(OH) D<sub>3</sub> 较治疗前高。研究组治疗前后 FPG、HbA1c、25-(OH) D<sub>3</sub>、hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义( $t=13.953$ 、 $16.395$ 、 $11.046$  和  $21.472$ ,均  $P=0.000$ ),治疗后 FPG、HbA1c、hs-CRP 较治疗前低,25-(OH) D<sub>3</sub> 较治疗前高。见表 2。

### 2.3 两组治疗前后血脂水平比较

两组治疗前 TC、TG、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组治疗 24 周后 TC、TG、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),研究组较对照组低。两组治疗 24 周后 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组

表2 两组治疗前后血糖、25-(OH)D<sub>3</sub>、hs-CRP水平比较 (n=80,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	FPG/(mmol/L)		HbA1c/%		25-(OH)D <sub>3</sub> /(ng/mL)		hs-CRP/(mg/L)	
	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后
对照组	8.32 ± 1.68	7.03 ± 0.86	9.69 ± 0.93	8.02 ± 1.34	34.96 ± 6.05	43.35 ± 8.11	8.65 ± 3.02	4.98 ± 0.83
研究组	8.67 ± 1.39	6.12 ± 0.77	9.78 ± 0.88	6.39 ± 1.45	35.72 ± 5.57	48.96 ± 9.16	8.71 ± 3.14	2.84 ± 0.36
t值	1.436	7.051	0.629	7.384	0.827	4.101	0.123	21.157
P值	0.153	0.000	0.530	0.000	0.409	0.000	0.902	0.000

治疗前后 TC、TG、LDL-C 水平比较, 差异有统计学意义 ( $t=8.930、4.023$  和  $3.689$ , 均  $P=0.000$ ), 治疗后较治疗前低, 研究组治疗前后 TC、TG、LDL-C 水

平比较, 差异有统计学意义 ( $t=14.953、6.298$  和  $7.625$ , 均  $P=0.000$ ), 治疗后较治疗前低。见表3。

表3 两组血脂水平比较 (n=80, mmol/L)

组别	TC ( $\bar{x} \pm s$ )		TG/[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]		HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ )		LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ )	
	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后
对照组	5.99 ± 1.02	4.72 ± 0.76	1.89(1.21, 2.65)	1.45(1.02, 1.99)	1.25 ± 0.29	1.21 ± 0.28	3.55 ± 0.94	3.03 ± 0.84
研究组	5.87 ± 1.16	4.03 ± 0.64	1.93(1.18, 2.82)	1.16(0.83, 1.83)	1.24 ± 0.36	1.23 ± 0.24	3.61 ± 0.86	2.67 ± 0.69
t/U值	0.695	6.211	0.642	6.369	0.193	0.485	0.421	2.962
P值	0.488	0.000	0.551	0.000	0.847	0.628	0.674	0.004

### 2.4 两组左心室结构指标比较

两组治疗前 LAD、LVEDd、LVEF 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗 24 周后 LAD、LVEDd、LVEF 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 研究组 LAD、LVEDd 较对照组低, LVEF 较对照组高。对照组治疗前后 LAD、LVEDd、LVESd、LVEF 比较,

差异无统计学意义 ( $t=1.915、1.057、1.432$  和  $1.223$ ,  $P=0.057、0.292、0.271$  和  $0.223$ ), 研究组治疗前后 LAD、LVEDd、LVESd、LVEF 比较, 差异有统计学意义 ( $t=2.046、4.653、3.625$  和  $10.559$ ,  $P=0.042、0.000、0.029$  和  $0.000$ ), 治疗后 LAD、LVEDd、LVESd 较治疗前缩小, LVEF 较治疗前高。见表4。

表4 两组左心室结构指标比较 (n=80,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	LAD/mm		LVEDd/mm		LVESd/mm		LVEF/%	
	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后	治疗前	治疗24周后
对照组	39.65 ± 5.41	38.12 ± 4.67	50.64 ± 5.76	49.63 ± 6.31	30.15 ± 4.67	29.76 ± 5.31	55.33 ± 4.95	56.32 ± 5.28
研究组	38.06 ± 4.86	36.35 ± 5.68	50.37 ± 4.85	46.32 ± 7.98	31.12 ± 5.58	29.87 ± 4.96	56.39 ± 5.58	63.96 ± 3.16
t值	1.956	2.153	0.321	2.910	1.192	0.135	1.271	11.105
P值	0.052	0.033	0.749	0.004	0.235	0.893	0.206	0.000

### 2.5 两组心律失常发生率比较

研究组心律失常发生率为 10.00%, 对照组为 28.75%, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.002$ ,  $P=0.003$ ), 研究组较对照组低。见表5。

表5 两组心律失常发生率比较 [n=80, 例(%)]

组别	室性心律失常	室上性心律失常	传导阻滞	合计
对照组	3(3.75)	16(20.00)	4(5.00)	23(28.75)
研究组	1(1.25)	4(5.00)	3(3.75)	8(10.00)

### 3 讨论

二甲双胍是 DM 治疗指南推荐的一线降糖药,可通过抑制糖原分解及糖异生、提高外周组织对葡萄糖的利用、改善胰岛素抵抗、减少肝脏葡萄糖产生等机制发挥降糖功效。SCHRAMM 等<sup>[11]</sup>研究发现,相比格列吡嗪、格列本脲、格列美脲等其他降糖类物质,二甲双胍在降低 T2DM 患者心血管事件发生率优势明显。动物实验发现,大剂量二甲双胍可增加 QT 间期离散度,对 QT 间期无明显影响<sup>[12]</sup>。但目前关于二甲双胍对心室重构、心肌细胞离子通道及 DM 相关心律失常作用尚缺少大规模的临床研究。

糖代谢紊乱可诱发微血管及小血管病变,减少血管活性因子产生,诱发多元醇旁路代谢旺盛及血液呈高凝状态,患者出现交感神经代偿性功能亢进、迷走神经活性降低等心脏自主神经功能受损症状,从而导致心脏神经支配失衡<sup>[13-14]</sup>。心脏交感神经在失衡条件下占主导地位,形成持续性心动过速,造成不同类型的心律失常发生。本研究中,心律失常中以窦性心动过速、房性期前收缩类型为主,进一步证实心肌细胞的糖脂代谢紊乱可累及心脏传导系统,增加心脏后负荷,造成心肌肥厚、心肌细胞营养异常及纤维化、心室重构,从而增加心律失常发生风险。动物实验发现,二甲双胍可提高 DCM 大鼠心排量、左心室最大收缩/舒张速率,降低大鼠心肌胶原含量,抑制大鼠模型心室重塑<sup>[15]</sup>。本研究组心律失常发生率比对照组低,与黄小区等<sup>[16]</sup>研究结果相似,且本研究中的研究组治疗 24 周后 LAD、LVEDd、LVEF 均优于治疗前及同期对照组,可见二甲双胍可改善患者心室重构,减轻心脏收缩、舒张功能障碍,预防心律失常发生。分析原因可能与以下机制相关:①激活 AMPK。二甲双胍通过刺激 AMPK 活化,抑制 Akt 及 mTOR 磷酸化,下调蛋白翻译,改善心室重构及心功能,缓解心肌肥厚。②抑制转化生长因子  $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )-Smad3 信号传导通路。研究发现, TGF- $\beta_1$ -Smad3 信号传导通路的激活可引起梗死心肌纤维化,而阻断该信号通路可改善心室舒张功能,预防心肌纤维化<sup>[17]</sup>。二甲双胍可减少 Smad3 磷酸化,下调 TGF- $\beta_1$  表达,从而减少其诱导的胶原蛋白

合成,抑制 TGF- $\beta_1$ -Smad3 信号传导通路,减轻心肌纤维化程度,保护心脏功能。

维生素 D 是维持糖耐量及胰岛素分泌正常的必要物质,在调节糖脂代谢、调控炎症反应、激活胰岛素生物活性中均发挥关键作用。25-(OH)D<sub>3</sub> 是维生素 D 的活性形式,可刺激 PPAR- $\delta$  活化,对脂肪组织、肌肉组织中脂肪酸的代谢进行调节,改善胰岛素抵抗。此外,还可阻断 PPAR- $\gamma$  表达,发挥抗脂肪形成的作用<sup>[18-19]</sup>。陈绵雄等<sup>[20]</sup>研究报道, T2DM 患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平下调,且低 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平是代谢综合征发生的危险因素。RIEK 等<sup>[21]</sup>研究发现, 25-(OH)D<sub>3</sub> 可下调 SR-A1、CCR2 表达,通过 25-(OH)D<sub>3</sub> 对单核/巨噬细胞维生素 D 信号的细胞激活可能是调节 DM 患者细胞迁移、黏附的潜在机制。邵珠林等<sup>[22]</sup>研究报道,二甲双胍可增加初发 T2DM 患者的 25(OH)D<sub>3</sub> 水平。本研究中,研究组治疗第 24 周 FPG、HbA1c、hs-CRP、TC、TG、LDL-C 均比对照组低, 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平比对照组高,与上述研究结论相近,进一步表明二甲双胍可提升 T2DM 患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平,调节血糖/血脂代谢。推测其原因可能为二甲双胍具有调节血脂水平、抑制胆固醇的生物贮存及合成等作用,脂肪组织中的维生素 D 含量最多,其运输、吸收均与乳糜微粒有关,而胆固醇及运输外源性 TG 的主要形式为乳糜微粒<sup>[23]</sup>。因此,二甲双胍可能通过调节血脂水平从而提升血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平。

综上所述,二甲双胍可提升 T2DM 患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平,调节血糖/血脂代谢,改善心室重构,预防心律失常发生。但本研究仍存在样本量少、样本来源单一等不足,故在今后研究中需增加样本量、纳入多中心研究对象并扩大病例来源范围,以证实本研究结果,进一步阐明二甲双胍对心室重构、心肌细胞离子通道及 DM 相关心律失常的影响及作用机制。

#### 参 考 文 献 :

- [1] STRAIN W D, PALDÁNIUS P M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 57.
- [2] 罗长青,黄干,雷康,等.初诊 2 型糖尿病患者中成人隐匿性自身免疫糖尿病临床特征分析及诊断模型探索[J].中国医师杂志,

- 2021, 23(10): 1496-1500.
- [3] 马翠, 戴霞, 黄志碧, 等. 壮族 2 型糖尿病患者并发心血管疾病的相关因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 72-76.
- [4] PETRIE J R, GUZIK T J, TOUYZ R M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(5): 575-584.
- [5] SPALLONE V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet[J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(1): 3-30.
- [6] 麦华德, 宋艳玲, 陈明慧, 等. 二甲双胍联合格列美脲或达格列净对 2 型糖尿病患者胰岛功能及生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16): 61-64.
- [7] 刘慧莹, 程刚. 西格列汀、格列美脲分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性与安全性 Meta 分析[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(2): 185-188.
- [8] AGIUS L, FORD B E, CHACHRA S S. The metformin mechanism on gluconeogenesis and AMPK activation: the metabolite perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3240.
- [9] 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.
- [10] 葛均波, 徐永健, 梅长林, 等. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 335.
- [11] SCHRAMM T K, GISLASON G H, VAAG A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15): 1900-1908.
- [12] BOLÍVAR S, NORIEGA L, ORTEGA S, et al. Novel targets of metformin in cardioprotection: beyond the effects mediated by AMPK[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(1): 80-90.
- [13] 王雪芹, 邵柳, 吴绮楠. 糖尿病在冠脉微血管功能障碍中的作用机制[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(12): 1708-1712.
- [14] 彭少林, 汪栋材, 郭红, 等. 健心平律丸结合西医常规疗法治疗糖尿病室性心律失常临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(10): 965-970.
- [15] 段欣, 龙村, 黑飞龙, 等. 含二甲双胍心脏停搏液对离体大鼠心脏的保护作用[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017, 33(1): 44-48.
- [16] 黄小区, 潘洁婷, 邝恒幸, 等. 达格列净联合二甲双胍对老年 T2DM 患者血糖水平及心血管危险因素的影响[J]. 广州医科大学学报, 2020, 48(4): 24-28.
- [17] MISIRKIC MARJANOVIC M S, VUCICEVIC L M, DESPOTOVIC A R, et al. Dual anticancer role of metformin: an old drug regulating AMPK dependent/independent pathways in metabolic, oncogenic/tumorsuppressing and immunity context[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11): 5625-5643.
- [18] EL-SHARKAWY A, MALKI A. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3219.
- [19] 林晓悦, 蔡树玉, 刘文刚, 等. 血清 25 羟维生素 D 与 2 型糖尿病男性患者勃起功能障碍的相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 236-239.
- [20] 陈绵雄, 林慧, 张菊云, 等. 青年 2 型糖尿病患者血清 25 羟维生素 D3 水平与代谢综合征的关系[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(6): 601-605.
- [21] RIEK A E, OH J, DARWECH I, et al. 25(OH) vitamin D suppresses macrophage adhesion and migration by downregulation of ER stress and scavenger receptor A1 in type 2 diabetes[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 144: 172-179.
- [22] 邵珠林, 杨杭妹, 徐向进, 等. 沙格列汀与二甲双胍单药治疗对初发 2 型糖尿病患者骨代谢及体脂分布的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 114-119.
- [23] RUIZ-BALLESTEROS A I, MEZA-MEZA M R, VIZMANOS-LAMOTTE B, et al. Association of vitamin D metabolism gene polymorphisms with autoimmunity: evidence in population genetic studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9626.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 张婧瑶, 刘元生. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平及心律失常发生率的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(22): 95-100.

**Cite this article as:** ZHANG J Y, LIU Y H. Effects of metformin on serum 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels and the incidence of arrhythmias in patients with diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(22): 95-100.