

入院血糖水平不同的分组方法对 急性心力衰竭患者远期预后影响的比较

程宏基¹ 黄裕立² 黄伟俊² 李美君² 童辉煜² 申常造² 谭宽² 蔡福生² 胡允兆²

(1. 广州市番禺区何贤纪念医院心内科, 广东 广州 511400; 2. 南方医科大学顺德医院心内科, 广东 佛山 528300)

【摘要】目的 探讨不同入院血糖(AG)分组方法对急性心力衰竭(AHF)患者预后的影响是否存在差异。**方法** 连续纳入 2012 年 6 月—2016 年 12 月因 AHF 住院的 512 例患者。对患者进行回顾性研究,按 AG 水平分别采用二分法和四分法对患者进行分组,比较分析不同分组方法对 AG 水平与患者 1 年死亡率关系的影响,并比较不同血糖水平 Cox 模型在不同分组方法中的差异。从而探讨采用不同方法对 AG 进行分组对 AHF 患者预后的影响是否存在差异。**结果** 中位随访时间 20.2 个月,随访率 84.0% (430 例)。单因素分析对比:以血糖中值为切点把患者分为血糖正常组($AG \leq 7.53$ mmol/L)及血糖升高组($AG > 7.53$ mmol/L),两组间 1 年死亡率无差异。AHF 患者采用四分法分为四组(F1 组 ≤ 5.76 mmol/L、F2 组 $5.77 \sim 7.53$ mmol/L、F3 组 $7.54 \sim 9.81$ mmol/L、F4 组 > 9.81 mmol/L),四组间 1 年死亡率无组间差异($P > 0.05$);四组间的长期预后无差异(log-rank $P = 0.884$)。单因素 Cox 比例风险模型分析对比:年龄、AHF 史、脑卒中、心源性休克、收缩压、血钠、C 反应蛋白、白蛋白是 AHF 患者全因死亡的独立预测因素。四分法各组分析均未提示 AG 是 AHF 患者全因死亡的独立预测因素。多因素 Cox 比例风险模型分析对比:二分法及四分法均未提示 AG 是 AHF 患者全因死亡的危险因素或预测因子。**结论** 二分法和四分法分组的 AG 水平与远期死亡率无显著关系,同时 AG 不是 AHF 患者全因死亡的危险因素或预测因子。

【关键词】 急性心力衰竭;入院血糖;分组方法;死亡率;预后

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.035

Effect of Different Admission Blood Glucose Grouping Methods on Prognosis of Acute Heart Failure Patients

CHENG Hongji¹, HUANG Yuli², HUANG Weijun², LI Meijun², TONG Huiyu², SHEN Changzao², TAN Kuan², CAI Fusheng², HU Yunzhao²

(1. Department of Cardiology, Panyu District He Xian Memorial Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China;
2. Department of Cardiology, Shunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528300, Guangdong, China)

【Abstract】Objective To compare the effect of different admission glucose (AG) grouping methods on the prognosis of acute heart failure (AHF) patients. **Methods** The AHF patients included in the first part (512 cases) were divided into four groups by using the quartile method of AG level. To compare and analyze the association between the AG levels and the 1-year mortality under this grouping method. The differences in COX models with different AG levels were compared. Then the two groups used in the first part were compared directly with those in the quartile method. **Results** The univariate analysis showed: AHF patients were divided into four groups (F1 ≤ 5.76 mmol/L, F2: $5.77 \sim 7.53$ mmol/L, F3: $7.54 \sim 9.81$ mmol/L, F4 > 9.81 mmol/L) using quartile method. Among the four groups, there were no differences in hospitalization and the 1-year mortality ($P > 0.05$). There was no difference in the long-term prognosis between the four groups (log-rank $P = 0.884$). Neither univariate regression nor multivariate regression analysis showed that AG was a risk factor or predictor of all-cause death in AHF patients. **Conclusion** We found no significant association between AG level and long-term mortality in different grouping methods, and AG was not a risk factor or predictor of all-cause death in AHF patients.

【Key words】 Acute heart failure; Admission blood glucose; Grouping method; Mortality; Prognosis

基金项目:广东省佛山市自筹经费类科技计划项目(2018AB000783);佛山市科技创新项目(医学科技创新平台)资助(FS0AA-KJ218-1301-0006, FS0AA-KJ218-1301-0010)

通讯作者:胡允兆, E-mail: hyz.4406@medmail.com.cn

目前,急性心力衰竭(AHF)患者伴入院血糖(AG)升高日益受到关注,诸多研究显示入院高血糖 AHF 患者伴随不良预后^[1-3]。然而,最近其他研究者发现 AHF 患者 AG 水平升高或糖尿病状态并不能显著预测出院后的不良预后(即 30 d 患者入院 1 年死亡率和/或再住院)^[4-5]。所以,目前 AHF 患者 AG 水平与不良结局的关系仍有争议。然而,目前关于 AG 与 AHF 患者预后关系的研究大多以设定值只把入选患者分为血糖升高组及血糖正常组,但简单地把血糖这一连续性变量分成两组进行分析,很可能因此发现不了血糖水平拐点或危险分层的靶值,甚至导致研究得出阴性结果。不同的 AG 分组方法对预后的评价是否相同,以及何种 AG 分组方法更优于以往的研究未进行过直接评价。本研究拟根据全部患者的 AG 值分布情况,分别采用二分法和四分法分组,分析不同分组方法与 AHF 患者远期预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究收集南方医科大学顺德医院 2012 年 6 月—2016 年 12 月收治的出院第一或第二诊断为 AHF 的患者。排除标准:(1)年龄 < 18 岁患者;(2)主要临床资料不全者[如缺乏入院即时血糖、左室射血分数(LVEF)、脑钠肽(BNP)等];(3)接受心脏手术的患者。

1.2 方法

1.2.1 数据收集

通过医院病历系统收集每个患者的临床资料,具体包括:社会人口学资料、入院体格检查(呼吸、血压、心率)、病史(合并症)、LVEF、入院即时实验室检查[血钠、肌酐、AG、C 反应蛋白、BNP、N 末端脑利钠肽前体、血红蛋白,根据 MDRD 公式计算估算的肾小球滤过率(eGFR)]、入院 24 h 内实验室检查(血浆白蛋白)、住院死亡情况。

1.2.2 随访

于 2017 年 11 月—12 月通过电话或查阅病例系统进行随访,询问患者是否发生终点事件,终点事件为全因死亡。

1.2.3 分组

根据所有患者 AG 的实际分布情况分别按照二分法(中位数为切点)和四分法(四分位数)分组,分析及比较这两种分组方法患者的预后情况(图 1)。

1.3 统计学分析

计量资料若符合正态分布,用均数 ± 标准差表示,组间比较若满足方差齐性,用两独立样本 *t* 检验,若方差不齐,则用 Satterthwaite 近似 *t* 检验;计量资料

若不符合正态分布,则 *M*(*P*₂₅ ~ *P*₇₅) 表示,组间比较采用两独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用例数(%)表示,组间比较采用卡方检验;生存曲线用 Kaplan-Meier 法估计绘制,两组间比较采用 log-rank 检验,Cox 比例风险回归模型评价全因死亡的影响因素,多因素分析纳入单因素分析中 *P* ≤ 0.10 的变量(二分法:年龄、AHF 病史、脑卒中、收缩压、舒张压、心源性休克、BNP、C 反应蛋白、白蛋白、血钠的单因素分析 *P* 均 ≤ 0.10。四分法:F1 组:年龄、高血压病、冠心病、血钠;F2 组:年龄、舒张压、C 反应蛋白、白蛋白;F3 组:AHF 病史、脑卒中、呼吸、C 反应蛋白;F4 组:收缩压、LVEF 的单因素分析 *P* 均 ≤ 0.10),采用逐步回归建立最终模型,检验水准为 0.05,剔除检验水准为 0.10;统计学分析采用 IBM SPSS 20.0 软件。所有检验都进行双侧检验,*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

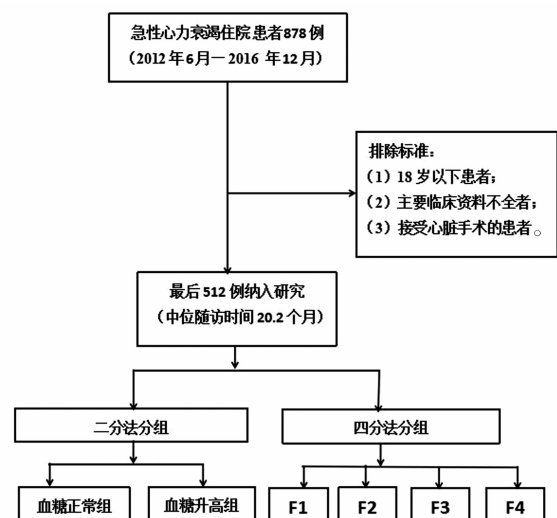


图1 人群纳入情况

2 结果

2.1 临床特征比较

2.1.1 二分法 AHF 患者基本特征

512 例 AHF 患者纳入最终研究,在二分法中,AG 升高患者 252 例(49.2%),AG 升高患者年龄更大,呼吸更快,血钠偏低,收缩压更高,心率更快,伴发冠心病、脑卒中比例更高(*P* 均 < 0.05)(表 1)。

2.1.2 四分法 AHF 患者基本特征

在四分法中,不同 AG 水平在年龄、心率、呼吸、血钠、伴发病(糖尿病、冠心病、脑卒中)有统计学差异(*P* 均 < 0.05)。随着 AG 值的升高,更多伴有年龄较大,脑卒中患者比例更多,呼吸较快,血钠偏低(表 2)。

表 1 二分法不同 AG 水平 AHF 患者基本特征

变量	血糖正常组	血糖升高组
	(AG≤7.53 mmol/L)	(AG≤7.53 mmol/L)
	(n=260,50.8%)	(n=252,49.2%)
年龄[岁, M(P25~P75)]	67.5(52.0, 78.0) [#]	72.0(61.0, 81.0)
男性[例(%)]	162(62.3)	138(54.8)
吸烟[例(%)]	94(36.2)	78(31.0)
AHF 史[例(%)]	94(36.2) [*]	117(46.4)
入院生命体征		
呼吸[次/min, M(P25~P75)]	24.0(22.0, 26.0) [#]	26.0(24.0, 30.0)
收缩压[mm Hg, M(P25~P75)]	144.0(124.0, 165.0) [*]	151.0(125.75, 173.75)
舒张压[mm Hg, M(P25~P75)]	85.0(74.0, 97.0)	86.0(75.25, 98.0)
心率[次/min, M(P25~P75)]	96.0(80.25, 110.0) [*]	101.0(86.25, 120.0)
心源性休克[例(%)]	6(2.3)	9(3.6)
入院生化指标		
血糖[mmol/L, M(P25~P75)]	5.78(5.14, 6.55) [#]	9.85(8.60, 12.71)
eGFR[mL/(min·1.73 m ²), M(P25~P75)]	22.51(5.81, 51.39)	28.49(7.81, 46.17)
BNP 升高[例(%)]	221(85.0)	226(89.7)
C 反应蛋白[mg/L, M(P25~P75)]	24.82(5.69, 41.79)	31.13(5.71, 41.50)
白蛋白[g/L, M(P25~P75)]	36.7(33.75, 39.45)	37.0(33.3, 39.28)
BUN[mmol/L, M(P25~P75)]	13.8(7.03, 24.8)	14.65(7.43, 21.58)
血钠[mmol/L, M(P25~P75)]	139.0(136.0, 142.0) [#]	138.0(135.0, 141.0)
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	102.98±29.84	100.33±27.92
LVEF[% , M(P25~P75)]	56.0(53.0, 64.0)	56.0(51.25, 65.0)
糖尿病[例(%)]	56(23.5) [#]	124(45.3)
高血压病[例(%)]	193(74.2)	203(80.6)
冠心病[例(%)]	63(24.2) [*]	85(33.7)
脑卒中[例(%)]	47(19.7) [#]	95(34.7)

注: LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;BUN:血尿素氮;1 mm Hg = 0.133 3 kPa; ^{*}:*P* < 0.05; [#]:*P* < 0.01。

表 2 四分法不同 AG 水平 AHF 患者基本特征

	F1: ≤5.76 mmol/L	F2: 5.77 ~ 7.53 mmol/L	F3: 7.54 ~ 9.81 mmol/L	F4: >9.81 mmol/L
	(n=130, 25.4%)	(n=130, 25.4%)	(n=125, 24.4%)	(n=127, 24.8%)
年龄[岁, M(P25~P75)]	64.5(48.0, 75.25) [#]	70.0(56.75, 80.25)	70.0(59.0, 80.5)	74.0(62.0, 81.0)
男性[例(%)]	76(58.5)	86(66.2)	71(56.8)	67(52.8)
吸烟[例(%)]	41(31.5)	53(40.8)	39(31.2)	39(30.7)
AHF 史[例(%)]	42(32.3)	52(40.0)	59(47.2)	58(45.7)
入院生命体征				
呼吸[次/min, M(P25~P75)]	24.0(22.0, 26.0) [#]	24.0(22.0, 28.0)	25.0(23.0, 30.0)	26.0(24.0, 30.0)
收缩压[mm Hg, M(P25~P75)]	147.0(122.75, 165.50)	143.0(124.0, 165.25)	153.0(128.0, 176.5)	150.0(124.0, 171.0)
舒张压[mm Hg, M(P25~P75)]	86.0(74.75, 98.0)	85.0(73.0, 96.0)	86.0(76.5, 100.0)	86.0(72.0, 98.0)
心率[次/min, M(P25~P75)]	93.5(80.0, 110.0) [*]	96.0(80.75, 96.0)	101.0(88.0, 119.5)	103.0(82.0, 120.0)
心源性休克[例(%)]	3(2.3)	3(2.3)	5(4.0)	4(3.1)
入院生化指标				
血糖[mmol/L, M(P25~P75)]	5.15(4.58, 5.43)	6.55(6.21, 7.02)	8.60(8.11, 9.18)	12.71(10.89, 15.46)
eGFR[mL/(min·1.73 m ²), M(P25~P75)]	18.1(5.74, 59.62)	26.53(6.70, 47.21)	33.44(8.20, 46.52)	18.89(7.8, 45.47)
BNP 升高[例(%)]	34.01±40.43	39.85±44.62	37.48±44.89	41.25±50.87

续表

	F1: ≤ 5.76 mmol/L ($n = 130, 25.4\%$)	F2: $5.77 \sim 7.53$ mmol/L ($n = 130, 25.4\%$)	F3: $7.54 \sim 9.81$ mmol/L ($n = 125, 24.4\%$)	F4: > 9.81 mmol/L ($n = 127, 24.8\%$)
C 反应蛋白 [mg/L, M(P25 ~ P75)]	22.12(5.61, 41.23)	30.47(5.89, 45.98)	34.01(5.70, 40.49)	27.42(5.72, 42.64)
白蛋白 [g/L, M(P25 ~ P75)]	36.5(33.70, 39.35)	36.9(33.85, 39.58)	37.0(32.95, 38.25)	37.2(33.30, 39.60)
BUN [mmol/L, M(P25 ~ P75)]	14.95(7.08, 24.00)	13.2(7.00, 25.10)	15.10(8.00, 21.50)	13.4(7.20, 21.70)
血钠 [mmol/L, M(P25 ~ P75)]	139.0(136.00, 142.00) *	139.5(136.00, 142.25)	138.0(135.50, 140.00)	137.0(134.00, 141.00)
血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	101.96 \pm 27.09	104.01 \pm 32.44	98.72 \pm 27.33	101.91 \pm 28.51
LVEF [% , M(P25 ~ P75)]	56.0(53.75, 64.00)	56.0(51.75, 64.00)	56.0(51.00, 64.50)	56.0(54.00, 66.00)
糖尿病 [例(%)]	24(18.5) #	42(32.3)	40(32.0)	74(58.3)
高血压病 [例(%)]	100(76.9)	93(71.5)	100(80.0)	103(81.1)
冠心病 [例(%)]	24(18.5) *	39(30.0)	45(36.0)	40(31.5)
脑卒中 [例(%)]	20(15.4) #	35(26.9)	38(30.4)	49(38.6)

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; BUN: 血尿素氮; *: $P < 0.05$; #: $P < 0.01$ 。

2.2 预后

2.2.1 二分法 AHF 患者的预后

两组间患者 1 年的全因死亡率无统计学差异 ($P = 0.784$) (表 3)。两组间的长期累计死亡率无明显差异 (log-rank $P = 0.515$) (图 2)。单因素 Cox 比例风险模型分析提示: 年龄 ($HR 1.02, 95\% CI 1.01 \sim 1.03, P < 0.01$)、AHF 史 ($HR 1.42, 95\% CI 1.10 \sim 1.83, P < 0.01$)、卒中 ($HR 1.52, 95\% CI 1.16 \sim 1.99, P < 0.01$)、心源性休克 ($HR 2.04, 95\% CI 1.05 \sim 3.98, P < 0.05$)、收缩压 ($HR 1.00, 95\% CI 0.99 \sim 1.00, P < 0.05$)、血钠 ($HR 0.97, 95\% CI 0.95 \sim 0.99, P < 0.01$)、C 反应蛋白 ($HR 1.00, 95\% CI 1.00 \sim 1.01, P < 0.05$)、白蛋白 ($HR 0.97, 95\% CI 0.94 \sim 0.99, P < 0.01$) 是 AHF 患者全因死亡的独立预测因素 (表 4)。多因素回归分析未提示任何变量为 AHF 患者全因死亡的危险因素 (表 5)。

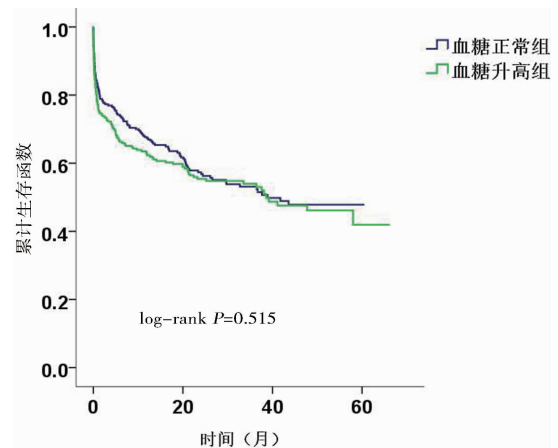


图2 二分法各 AG 水平分组 AHF 患者出院后 0 ~ 5 年累计生存率比较

表3 二分法 1 年死亡率

变量	血糖正常组	血糖升高组	P 值
1 年死亡率 (%)	36.1	37.8	0.784

表4 二分法和四分法的 AHF 患者单因素 Cox 回归分析

临床资料	二分法 [HR(95% CI)]	四分法 [HR(95% CI)]			
		F1	F2	F3	F4
年龄(per SD)	1.02(1.01 ~ 1.03) #	1.02(1.00 ~ 1.03) *	1.03(1.01 ~ 1.05) #	1.01(1.00 ~ 1.03)	1.01(0.99 ~ 1.03)
男性(女 vs 男)	1.12(0.87 ~ 1.45)	1.37(0.82 ~ 2.29)	1.35(0.80 ~ 2.26)	1.33(0.79 ~ 2.24)	1.13(0.68 ~ 1.88)
吸烟(是 vs 否)	0.97(0.74 ~ 1.26)	1.05(0.60 ~ 1.83)	1.38(0.82 ~ 2.33)	0.70(0.42 ~ 1.18)	0.85(0.49 ~ 1.45)
AHF 病史(有 vs 无)	1.42(1.10 ~ 1.83) #	1.36(0.80 ~ 2.31)	1.17(0.70 ~ 1.94)	1.85(1.11 ~ 3.08) *	1.32(0.79 ~ 2.19)
呼吸(per SD)	1.02(0.99 ~ 1.04)	0.98(0.91 ~ 1.04)	0.99(0.95 ~ 1.04)	1.03(1.00 ~ 1.07)	1.04(0.99 ~ 1.09)
收缩压(per SD)	1.00(0.99 ~ 1.00) *	0.99(0.98 ~ 1.00)	0.99(0.98 ~ 1.00)	1.00(0.99 ~ 1.01)	0.99(0.98 ~ 1.00)
舒张压(per SD)	1.00(0.99 ~ 1.00)	0.99(0.98 ~ 1.01)	0.99(0.97 ~ 1.00)	1.00(0.99 ~ 1.01)	1.00(0.99 ~ 1.01)
心率(per SD)	1.00(1.00 ~ 1.01)	1.00(0.99 ~ 1.01)	1.00(0.99 ~ 1.01)	1.01(1.00 ~ 1.02)	1.66(0.40 ~ 6.83)
心源性休克(有 vs 无)	2.04(1.05 ~ 3.98) *	1.52(0.37 ~ 6.23)	2.94(0.72 ~ 12.10)	2.18(0.68 ~ 6.97)	1.04(0.99 ~ 1.09)
血糖(per SD)	1.01(0.98 ~ 1.04)	0.98(0.74 ~ 1.31)	1.04(0.63 ~ 1.12)	1.34(0.89 ~ 2.01)	1.01(0.96 ~ 1.06)
eGFR(per SD)	1.00(1.00 ~ 1.01)	1.00(1.00 ~ 1.01)	1.00(0.99 ~ 1.01)	1.00(0.99 ~ 1.01)	1.00(0.99 ~ 1.01)
BNP(升高 vs 正常)	0.67(0.44 ~ 1.03)	0.75(0.34 ~ 1.65)	0.76(0.36 ~ 1.59)	0.50(0.16 ~ 1.60)	0.63(0.25 ~ 1.58)

续表

临床资料	二分法	四分法[HR(95% CI)]			
	[HR(95% CI)]	F1	F2	F3	F4
C 反应蛋白(per SD)	1.00(1.00~1.01)*	1.00(1.00~1.01)	1.01(1.00~1.01)	1.01(1.00~1.01)	1.00(1.00~1.01)
白蛋白(per SD)	0.97(0.94~0.99)#	0.97(0.92~1.02)	0.95(0.91~0.99)*	0.94(0.94~1.02)	0.97(0.92~1.02)
BUN(per SD)	1.00(0.99~1.01)	1.00(0.99~1.02)	1.00(0.98~1.02)	0.99(0.97~1.01)	1.00(0.98~1.02)
血钠(per SD)	0.97(0.95~0.99)#	0.95(0.91~1.00)*	0.97(0.93~1.02)	0.97(0.92~1.03)	0.98(0.94~1.02)
血红蛋白(per SD)	1.00(1.00~1.01)	1.00(0.99~1.01)	1.00(0.99~1.01)	1.00(0.99~1.01)	1.00(0.99~1.01)
LVEF(per SD)	1.00(0.98~1.01)	1.01(0.98~1.04)	1.00(0.98~1.02)	1.00(0.98~1.02)	0.98(0.96~1.00)
糖尿病(有 vs 无)	1.03(0.79~1.34)	0.84(0.43~1.66)	1.18(0.69~2.00)	0.88(0.51~1.53)	1.15(0.68~1.94)
高血压病(有 vs 无)	0.87(0.64~1.18)	1.64(0.34~1.08)	1.12(0.62~2.00)	1.06(0.55~2.05)	0.76(0.41~1.41)
冠心病(有 vs 无)	1.19(0.90~1.56)	1.88(1.04~3.38)*	0.92(0.53~1.60)	1.38(0.83~2.30)	1.19(0.68~2.09)
脑卒中(有 vs 无)	1.52(1.16~1.99)#	1.68(0.89~3.16)	1.20(0.69~2.09)	2.02(1.21~3.36)#	1.34(0.80~2.26)

注:BUN:血尿素氮;per SD:每一标准差;*: $P<0.05$;#: $P<0.01$ 。

表 5 二分法和四分法的 AHF 患者多因素 Cox 回归分析

变量		HR(95% CI)		P
二分法	无			
四分法				
	年龄(per SD)	0.99(0.97~1.02)		0.550
F1	高血压病(有 vs 无)	0.65(0.36~1.16)		0.147
	冠心病(有 vs 无)	1.94(1.03~3.67)		0.042
	年龄(per SD)	1.02(1.00~1.04)		0.115
F2	舒张压(per SD)	1.01(0.99~1.03)		0.395
	C 反应蛋白(per SD)	1.00(1.00~1.01)		0.802
	白蛋白(per SD)	0.91(0.85~0.97)		0.004
F3	脑卒中(有 vs 无)	2.02(1.21~3.36)	0.007	
F4	LVEF(per SD)	0.98(0.96~1.00)	0.050	

注:per SD:每一标准差。

2.2.2 四分法 AHF 患者的预后

四组间患者 1 年的全因死亡率无组间差异($P=0.764$)(表 6)。四组间的长期累计死亡率无明显差异(log-rank $P=0.884$)(图 3)。单因素回归分析提示:年龄($HR\ 1.02,95\%\ CI\ 1.00\sim 1.03,P<0.05$)、冠心病($HR\ 1.88,95\%\ CI\ 1.04\sim 3.38,P<0.05$)、血钠($HR\ 0.95,95\%\ CI\ 0.91\sim 1.00,P<0.05$)是 F1 组 AHF 患者全因死亡的独立预测因素;年龄($HR\ 1.03,95\%\ CI\ 1.01\sim 1.05,P<0.01$)、白蛋白($HR\ 0.95,95\%\ CI\ 0.91\sim 0.99,P<0.05$)是 F2 组 AHF 患者全因死亡的独立预测因素;AHF 史($HR\ 1.85,95\%\ CI\ 1.11\sim 3.08,P<0.05$)、脑卒中($HR\ 2.02,95\%\ CI\ 1.21\sim 3.36,P<0.01$)是 F3 组 AHF 患者全因死亡的独立预测因素(表 4)。多因素回归分析提示:冠心病($HR\ 1.94,95\%\ CI\ 1.03\sim 3.67,P<0.05$)是 F1 组 AHF 患者全因死亡的危险因素;白蛋白($HR\ 0.91,95\%\ CI\ 0.85\sim 0.97,P<0.01$)是 F2 组 AHF 患者全因死亡的危险因

素;脑卒中($HR\ 2.02,95\%\ CI\ 1.21\sim 3.36,P<0.01$)是 F3 组 AHF 患者全因死亡的危险因素(表 5)。

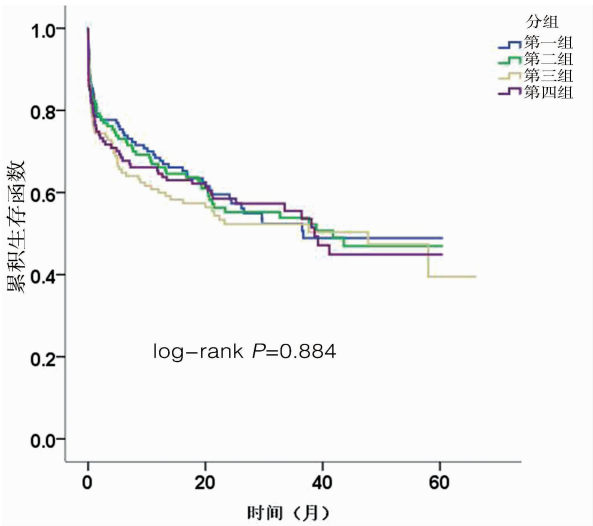


图 3 四分法各 AG 水平分组 AHF 患者出院后 0~5 年累计生存率比较

表 6 四分法患者 1 年死亡率

	F1	F2	F3	F4	P 值
1 年死亡率(%)	36.2	36.2	40.8	34.6	0.764

3 讨论

目前对于 AG 的升高尚无统一诊断标准,文献报道的 AG 升高的界定值为 7 ~ 11.1 mmol/L^[1,3,5-7],不同 AG 界定值对 AG 水平与预后之间关系得出不同的评价。目前关于 AG 与 AHF 患者预后关系的研究大多以设定值把入选患者分为血糖升高组及血糖正常组,很少研究采用多分组方法。Sud 等^[2]纳入 16 524 例 AHF 患者的队列研究中,把患者按照 AG 的高低分为五组(3.9 mmol/L < AG ≤ 6.1 mmol/L、6.1 mmol/L < AG ≤ 7.8 mmol/L、7.8 mmol/L < AG ≤ 9.4 mmol/L、9.4 mmol/L < AG ≤ 11.1 mmol/L 和 AG > 11.1 mmol/L),研究发现无论是否合并糖尿病,入院 24 h 内血糖 > 9.4 mmol/L,心力衰竭或心血管原因再住院的风险均明显增加。遗憾的是该研究人为地设定了血糖水平的界定值,且未比较不同分组方法对 AHF 患者死亡率及死亡风险的异同。一项纳入 50 532 例心力衰竭患者的队列研究按 AG 水平把患者分成四组(6.1 mmol/L < AG ≤ 7.8 mmol/L、7.8 mmol/L < AG ≤ 9.4 mmol/L、9.4 mmol/L < AG ≤ 11.1 mmol/L 和 AG > 11.1 mmol/L),研究者并未发现高血糖对患者的 30 d 及 1 年全因死亡率产生影响^[6]。但该研究并未分析讨论不同分组方法及人为的界定值设置分组是否干扰了研究结果。所以,分组方法对 AG 与 AHF 患者预后关系的影响仍有待探讨。

为避免人为界定 AG 升高的界值而影响对预后的分析,也为在临床实践中探索不同 AG 水平对 AHF 患者预后的影响,本研究通过将入选患者客观存在血糖值分别进行二分法和四分法分组,进一步分析不同分组方法与 AHF 患者 1 年死亡率的关系。按照二分法和四分法分组得到类似的结果:AG 水平高低与 1 年死亡率无显著关系,在单因素回归分析及多因素回归分析中,AG 都不是 AHF 患者全因死亡的危险因素或预测因子。所以,本研究证实了 AG 对 AHF 患者远期预后的影响与 AG 如何分组无关。

另一方面,作者发现无论何种分组方法,AG 水平与短期和长期死亡率之间无显著的关联。值得注意的是,在未校正的分析中,尽管 AG 升高的患者病情似乎更严重,但其死亡率并未增加。同样,国外一项纳入 50 532 例住院心力衰竭患者的大型研究也表明,

AG 与短期和长期(6 个月和 1 年)死亡率无关^[6]。另外两项类似的研究也未发现 AG 与心力衰竭住院患者死亡率之间存在显著关系^[4,8]。然而,有研究者发现,AG 升高会增加 30 d 死亡率的风险^[1]。出现这种矛盾的结果可能是由于不同研究所纳入人群存在明显差异,如部分研究纳入人群年龄偏大,缺乏入院及出院后药物治疗的统计分析,以及缺乏患者出院后的预后与转归。另一项研究也表明 AG 与住院患者死亡率之间存在关联^[3]。然而,这项研究分析了年龄较大、伴发病较少的患者,并受到小样本和单中心研究的限制。

对于 AG 与 AHF 患者预后关系的阴性结果,作者推测还存在以下因素。首先,住院期间服用胰岛素或口服药物,这可能降低他们入院后的平均血糖水平,并可能改善他们的预后,遗憾的是作者的研究并未对在院期间及出院后的药物治疗进行统计和分析。第二,AG 升高对炎症、内皮功能和心肌代谢的影响可能被利尿作用所抵消^[6]。

总之,AG 与 AHF 的关系及相互作用的机制尚未阐明,仍需更大规模的临床及基础研究进一步证实。

本研究的局限性:(1)本研究是单中心回顾性观察研究,样本量偏小,研究结果仍有待大型前瞻性研究的证实;(2)AHF 患者在院用药剂量水平未能进行比较,出院后用药未能统计并分析,可能对患者的生存率产生一定的影响;(3)有些患者因无完整资料被排除,所以研究对象不能代表所有入院的 AHF 患者;(4)本研究中作者未对 AG 水平升高的 AHF 患者进一步明确诊断,如是否存在新诊断的糖尿病或糖耐量异常;(5)为避免人为定义高血糖带来的干扰,本研究 AG 升高的切点定为纳入患者 AG 中位数,这可能导致结论不适用于其他人群。

结论:(1)AG 水平与远期死亡率无显著关系,同时 AG 都不是 AHF 患者全因死亡的危险因素或预测因子;(2)无论是采用何种 AG 分组方法,AG 升高对 AHF 患者预后的预测价值是一致的。

参考文献

- [1] Mebazaa A, Gayat E, Lassus J, et al. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure: results from an international observational cohort[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(8):820-829.

- [2] Sud M, Wang X, Austin PC, et al. Presentation blood glucose and death, hospitalization, and future diabetes risk in patients with acute heart failure syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(15):924-931.
- [3] Kattel S, Kasai T, Matsumoto H, et al. Association between elevated blood glucose level on admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure[J]. *J Cardiol*, 2016, 69(4):619-624.
- [4] Cleland JG, Chiswell K, Teerlink JR, et al. Predictors of post-discharge outcomes from information acquired shortly after admission for acute heart failure: a report from the placebo-controlled randomized study of the selective A1 adenosine receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute decompensated heart failure and volume overload to assess treatment effect on congestion and renal function (PROTECT) study[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1):76-87.
- [5] Novack V, Pencina M, Zahger D, et al. Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8):e0012184.
- [6] Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure[J]. *Circulation*, 2009, 119(14):1899-1907.
- [7] 全军民, 姚琪, 陶袁, 等. 入院高血糖与急性心力衰竭患者近期预后的关系[J]. *心电与循环*, 2014, 37(5):389-392.
- [8] Barshes A, Garty M, Grossman E, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(15):1613-1619.

收稿日期:2019-04-06

基于网络药理学探索速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的作用机制

何淼 何燕

(广西医科大学第一附属医院老年心血管内科, 广西 南宁 530021)

【摘要】目的 基于网络药理学方法,探索速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的作用机制。**方法** 利用中药靶点数据库(SymMap 数据库)、中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP 数据库)筛选速效救心丸活性成分及靶点。通过 GeneCards 数据库挖掘不稳定型心绞痛靶点。采用功能蛋白联合网络数据库(String 数据库)制作药物-靶点的蛋白质-蛋白质交互作用网络及不稳定型心绞痛-靶点的蛋白质-蛋白质交互作用网络,将两个网络信息导入 Cytoscape 软件取网络交集靶点,得到速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的靶点,通过 ClueGO 插件对重叠靶点进行基因本体富集分析及基于京都基因与基因组百科全书信号通路分析。**结果** 分析得到速效救心丸治疗不稳定型心绞痛相关的靶点 32 个,主要涉及 131 个生物过程,16 条信号通路。**结论** 基于网络药理学方法挖掘速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的治疗靶点、信号通路,为研究速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的作用机制提供了新的研究方法。

【关键词】 网络药理;速效救心丸;不稳定型心绞痛;作用机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.036

Mechanism of Suxiao Jiuxin Pill in Treatment of Unstable Angina Based on Pharmacological Network

HE Miao, HE Yan

(Department of Geriatric Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

【Abstract】Objective This paper aims to discuss the mechanism of Suxiao Jiuxin Pill in treatment of unstable angina based on pharmacological network. **Methods** Possible intake active components and targets of Suxiao Jiuxin Pill were screened out and predicted by SymMap Databases and TCMSP Databases. Unstable angina targets were mined through the GeneCards database. Protein-protein interaction network of component-targets and disease-targets were mapped by functional protein association networks (STRING), and the intersection of the two networks was obtained using Cytoscape software. The gene ontology and KEGG pathway of the intersection network were analyzed by ClueGO plug-ins. **Results** 32 targets related to unstable angina pectoris were treated with Suxiao Jiuxin Pill, which were mainly involved in

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760061,81560061)

通讯作者:何燕, E-mail: hyxjwxy@126.com