

## 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<sup>1</sup> 黄裕立<sup>2</sup> 黄伟俊<sup>2</sup> 李美君<sup>2</sup> 童辉煜<sup>2</sup> 申常造<sup>2</sup> 谭宽<sup>2</sup> 蔡福生<sup>2</sup> 胡允兆<sup>2</sup>

(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  $\leq 5.76$  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 Hongji<sup>1</sup>, HUANG Yuli<sup>2</sup>, HUANG Weijun<sup>2</sup>, LI Meijun<sup>2</sup>, TONG Huiyu<sup>2</sup>, SHEN Changzao<sup>2</sup>, TAN Kuan<sup>2</sup>, CAI Fusheng<sup>2</sup>, HU Yunzhao<sup>2</sup>

(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  $\leq 5.76$  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<sup>[1-3]</sup>。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)<sup>[4-5]</sup>。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*<sub>25</sub> ~ *P*<sub>75</sub>) 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。

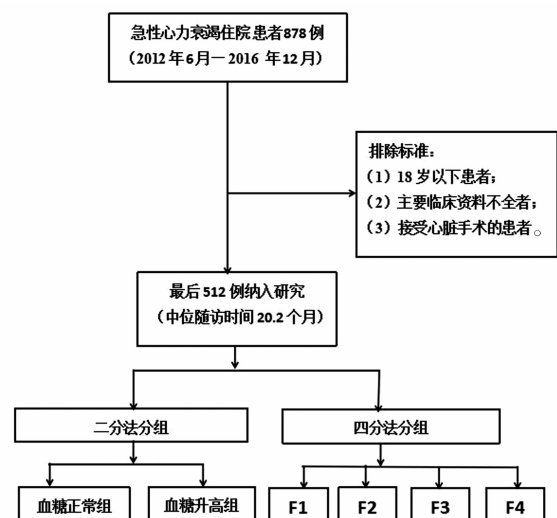


图1 人群纳入情况

## 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 ) <sup>#</sup>	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 ) <sup>*</sup>	117( 46.4 )
入院生命体征		
呼吸[ 次/min, M( P25 ~ P75 ) ]	24.0( 22.0, 26.0 ) <sup>#</sup>	26.0( 24.0, 30.0 )
收缩压[ mm Hg, M( P25 ~ P75 ) ]	144.0( 124.0, 165.0 ) <sup>*</sup>	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 ) <sup>*</sup>	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 ) <sup>#</sup>	9.85( 8.60, 12.71 )
eGFR[ mL/( min · 1.73 m <sup>2</sup> ), 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 ) <sup>#</sup>	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 ) <sup>#</sup>	124( 45.3 )
高血压病[ 例( % ) ]	193( 74.2 )	203( 80.6 )
冠心病[ 例( % ) ]	63( 24.2 ) <sup>*</sup>	85( 33.7 )
脑卒中[ 例( % ) ]	47( 19.7 ) <sup>#</sup>	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; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ ; <sup>#</sup>:  $P < 0.01$ 。

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 ) <sup>#</sup>	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 ) <sup>#</sup>	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 ) <sup>*</sup>	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 <sup>2</sup> ), 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: $\leq 5.76$ 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)。

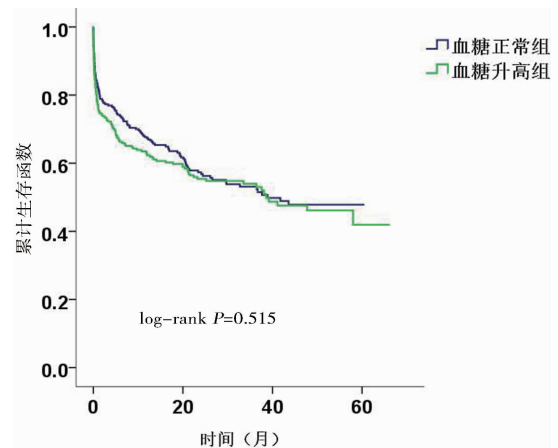


图2 二分法各 AG 水平分组 AHF 患者出院后 0 ~ 5 年累计生存率比较

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)。

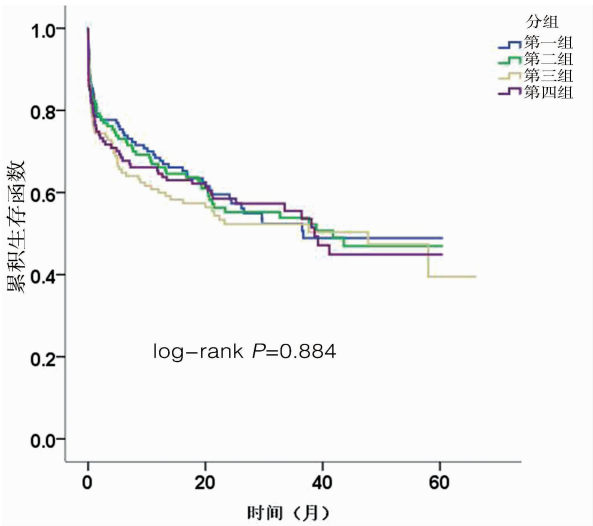


图 3 四分法各 AG 水平分组 AHF 患者出院后 0~5 年累计生存率比较

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<sup>[1,3,5-7]</sup>,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<sup>[2]</sup>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<sup>[6]</sup>。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<sup>[6]</sup>。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<sup>[4,8]</sup>。然而,有研究者发现,AG 升高会增加 30 d 死亡率的风险<sup>[1]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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<sup>[6]</sup>。

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] Barsheshet 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

131 biological processes and 16 signaling pathways. **Conclusion** This research explores the possible target and signaling pathway of Suxiao Jiuxin Pill in the treatment of unstable angina. It provides a new research direction for the follow-up study of the mechanism of Suxiao Jiuxin Pill for unstable angina.

**【Key words】** Pharmacological network; Suxiao Jiuxin Pill; Unstable angina; Mechanism

不稳定型心绞痛是急性冠脉综合征的一种,是一类临床常见的严重心血管疾病<sup>[1]</sup>,治疗原则主要是迅速缓解心绞痛症状,避免心肌梗死的发生。目前,不稳定型心绞痛的发生率和死亡率呈上升趋势,因此,众多科研人员都致力于研究此类疾病的有效治疗方法。其中,心绞痛发作时舌下含服速效救心丸可能是一种有效的药物治疗手段。速效救心丸是由川芎和冰片组成的中成药,临床主要用于治疗心绞痛等疾病<sup>[2]</sup>。研究发现速效救心丸治疗心绞痛可能有较好的疗效且无明显的毒副作用<sup>[3-5]</sup>,机制可能与其改善心肌缺血、增加冠状动脉血流、缓解心绞痛等作用相关,但因中成药药物成分复杂,具有多成分、多靶点和多途径作用于疾病的特点,现阶段缺乏对中成药药物科学和系统的研究,因此,速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的分子作用机制尚不明确。

网络药理学是一门融合了药理学、计算生物学和网络分析等多学科技术的新兴学科,它从宏观角度探究药物与疾病的关联,提供了研究中成药药物治疗疾病作用机制的新方向。本文基于网络药理学及生物信息学的方法及技术,筛选速效救心丸的活性成分及作用靶点,研究速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的作用靶点及通路,探索药物-活性成分-靶点-通路-疾病的关系,从分子网络学层面系统地分析速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的作用机制,为临床合理应用速效救心丸治疗不稳定型心绞痛提供新的依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

数据库和软件包括: SymMap 数据库 (<http://www.symmap.org/>)、TCMSP 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/index.php>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、STRING 数据库 (<http://String-db.Org/>)、TBtools 软件、Cytoscape 软件和 ClueGO 插件。

### 1.2 药物活性成分及靶点

本文利用 SymMap 数据库分别检索速效救心丸的主要成分川芎和冰片,下载得到川芎和冰片的成分、靶点,将川芎和冰片的靶点合并,去除重复项并保留唯一值,得到 SymMap 数据库速效救心丸对应靶点。利用 TCMSP 数据库,分别检索川芎和冰片,筛选出口服生物利用度 (OB) > 30% 和类药性 (DL) > 0.18 的活性化合物,并根据 TCMSP 数据库中“Related Targets”功能,筛选得到 TCMSP 数据库中川芎和冰片的对应靶点。由于不同数据库中纳入条件及方法不

同,得到川芎和冰片的靶点信息不完全相同,采用 TBtools 软件对 SymMap 数据库和 TCMSP 数据库得到的靶点合并,去除重复项并保留唯一值,得到速效救心丸对应靶点。

### 1.3 疾病靶点的预测

GeneCards 数据库收录了较全面的人类基因信息,通过设定相关性分数,可在疾病众多靶点中筛选得到与疾病相关度高的靶点<sup>[3]</sup>。本文基于 GeneCards 数据库筛选疾病靶点,通过检索不稳定型心绞痛-“unstable angina”,并设定相关性分数 > 3,获得不稳定型心绞痛疾病相关靶点。

### 1.4 速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的基因靶点分析

药物的活性成分通过直接作用于靶点和间接作用于靶点等方式在机体发挥治疗效应。疾病的产生和治疗也与靶点及复杂的信号通路相关,不同的信号通路和靶点之间存在相互作用。通过构建蛋白质-蛋白质交互作用 (PPI) 网络可分析靶点之间的直接及间接调控关系。速效救心丸活性成分发挥疗效的方式包括直接作用于靶点和间接作用于靶点,不同的信号通路之间也存在相互作用,本文利用 STRING 数据库对速效救心丸靶点进行 PPI 网络构建图,获得靶点间的直接调控及间接调控网络。将速效救心丸靶点信息导入 STRING 数据库,设定生物物种为人类,构建 PPI 网络。将不稳定型心绞痛疾病靶点信息导入 STRING 数据库,构建 PPI 网络。将速效救心丸-靶点 PPI 信息与不稳定型心绞痛-靶点 PPI 信息导入 Cytoscape 软件,运用 Cytoscape 软件的 Merge 功能取两个 PPI 网络的交集,筛选得到速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的靶点。

### 1.5 速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的基因本体及通路富集分析

基因本体 (GO) 富集分析是对所有物种的基因及基因产物功能进行注释的科学方法,主要包含阐释基因分子生物学活性的分子功能、阐释分子功能相关生理及生化过程的生物过程、阐释基因产物发挥作用地方的细胞组分三个生物学范畴。基于京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 可对靶点进行通路富集分析,对探索药物治疗疾病的机制有重要作用。采用 Cytoscape 软件的 ClueGO 插件,对速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的靶点进行 GO 的分子功能、生物过程、细胞组分功能富集分析。利用 Cytoscape 软件的



ClueGO 插件关联 KEGG 数据库中的信号通路,分析速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的通路。

2 结果

2.1 速效救心丸药物靶点

通过 SymMap 数据库检索速效救心丸的主要成分为川芎和冰片,得到川芎和冰片的活性成分(表 1),并筛选出川芎靶点 88 个、冰片靶点 42 个( $P < 0.05$ ),将两种药

物的靶点合并,去除重复项并保留唯一值,得到 SymMap 数据库速效救心丸靶点 110 个。通过 TCMSp 数据库检索川芎和冰片,筛选 OB > 30% 和 DL > 0.18 的活性化合物 10 种(表 2),并得到 TCMSp 数据库中川芎和冰片对应的靶点 36 个。采用 TBtools 软件对 SymMap 数据库和 TCMSp 数据库得到的靶点合并,去除重复项并保留唯一值,得到速效救心丸对应靶点 131 个。

表 1 SymMap 数据库速效救心丸活性成分(根据 OB 值列出前 20 位)

药物	编号	成分代码	化合物名称	OB 值
川芎	1	SMIT00490	Carotol	149.032
川芎	2	SMIT01029	4,7-Dihydroxy-3-Butylphthalide	106.086
川芎	3	SMIT03825	49070_Fluka	85.5126
川芎	4	SMIT00486	Neocnidilide	83.8301
川芎	5	SMIT04452	1H-Cycloprop (E) Azulen-7-Ol, Decahydro-1,1,7-Trimethyl-4-Methylene-, (1Ar-(1Aalpha, 4Aalpha, 7Beta, 7Abeta, 7Balpha))-	82.3285
川芎	6	SMIT03165	( )-Terpinen-4-Ol	81.4067
川芎	7	SMIT00800	Putrescine	81.2251
川芎	8	SMIT04436	Isobutyrophenone	80.3748
川芎	9	SMIT04445	Senkynolide-D	79.1298
川芎	10	SMIT04473	Methyl 3-Furoate	77.8198
川芎	11	SMIT04478	5-Propyl-2-Thiouracil	77.6033
川芎	12	SMIT04429	Cnidilide	77.5515
川芎	13	SMIT02854	Methyleugenol	73.3601
川芎	14	SMIT04472	3-Cyclohexen-1-Ol	70.5667
川芎	15	SMIT00894	4-Hydroxy-3-Butylphthalide	70.3121
川芎	16	SMIT04462	Methyl 2-Pentanoylbenzoate	69.2787
川芎	17	SMIT03036	Fa	68.9604
川芎	18	SMIT04451	1-Acetyl-Beta-Carboline	67.1228
川芎	19	SMIT04471	3,4-Epoxy-2,2,7,7-Tetramethyl-Octane	66.8713
川芎	20	SMIT04441	Perlolirine	65.9478
冰片	1	SMIT04341	Zinc00968101	88.0278
冰片	2	SMIT00344	Paeoniflorgenone	87.5931
冰片	3	SMIT02707	(+/-)-Isoborneol	86.9841
冰片	4	SMIT02887	( )-Borneol	81.8031
冰片	5	SMIT08406	Bronyl Acetate	59.2953
冰片	6	SMIT03155	NerylAcetate	57.4659
冰片	7	SMIT00129	Paeoniflorin	53.8704
冰片	8	SMIT03240	B-Terpineol	47.8884
冰片	9	SMIT08409	A-Pinenepinene	47.4253
冰片	10	SMIT03412	(5S)-1-Isopropyl-4-Methylbicyclo[3.1.0]Hex-3-Ene	47.1292
冰片	11	SMIT02876	( )-Alpha-Terpineol	46.2978
冰片	12	SMIT02909	Chebi:7	45.1981
冰片	13	SMIT03405	( )-Beta-Pinene	44.7682
冰片	14	SMIT00664	Dipterocarpol	41.7081
冰片	15	SMIT00254	Asiatic Acid	41.3828
冰片	16	SMIT02712	Hemo-Sol	39.841
冰片	17	SMIT00016	1,8-Cineole	39.7292

续表

药物	编号	成分代码	化合物名称	OB 值
冰片	18	SMIT03417	Linalool (D)	38.2886
冰片	19	SMIT08408	Isosafrole	38.0058
冰片	20	SMIT00034	Beta-Sitosterol	36.9139

表 2 TCMSP 数据库速效救心丸活性成分

药物	编号	成分代码	化合物名称	OB 值	DL 值
川芎	1	MOL001494	Mandenol	42	0.19
川芎	2	MOL002135	Myricanone	40.6	0.51
川芎	3	MOL002140	Perilolyrine	65.95	0.27
川芎	4	MOL002151	senkyunone	47.66	0.24
川芎	5	MOL002157	wallichilide	42.31	0.71
川芎	6	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
川芎	7	MOL000433	FA	68.96	0.71
冰片	8	MOL006861	asiatic acid	41.38	0.71
冰片	9	MOL006862	bronyl acetate	59.3	0.51
冰片	10	MOL006865	dipterocarpol	41.71	0.76

2.2 不稳定型心绞痛疾病靶点

通过 GeneCards 数据库检索不稳定型心绞痛“unstable angina”,设定相关性分数>3,获得不稳定型心绞痛疾病相关靶点 242 个。

2.3 速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的 PPI 网络构建及靶点筛选

通过将速效救心丸 131 个靶点信息导入 STRING 数据库,设定生物物种为人类,构建 PPI 网络,发现其产生直接及间接作用的基因 128 个,靶点与靶点相互关系 948 个,结果见图 1。将不稳定型心绞痛 242 个靶点信息导入 STRING 数据库,构建 PPI 网络,发现其产生直接及间接作用的基因 237 个,靶点与靶点相互关系 5 749 个,结果见图 2。将速效救心丸-靶点 PPI 信息与不稳定型心绞痛-靶点 PPI 信息导入 Cytoscape 软件,运用 Cytoscape 软件的 Merge 功能取两个 PPI 网络的交集,筛选得到速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的 32 个相关基因靶点,包括编码 Nav1.5 基因(SCN5A)、多巴胺 D2 受体(DRD2)、盐皮质激素受体基因(NR3C2)、对氧磷酶-1(PON1)、β1-肾上腺素能受体(ADRB1)、β2-肾上腺素能受体(ADRB2)、5-羟色胺转运体基因(SLC6A4)、糖皮质激素受体基因(NR3C1)、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)、雄激素受体(AR)、胱抑素 C(CYCS)、C 反应蛋白(CRP)、一氧化氮合酶 2(NOS2)、脂蛋白脂酶(LPL)、氧化应

激产物单胺氧化酶 A(MAOA)、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)、胆固醇酯转运蛋白(CETP)、CD14、雌激素受体 α(ESR1)、Toll 样受体 2(TLR2)、过氧化物酶体增殖激活受体-γ(PPARG)、中性粒细胞弹性蛋白酶(ELANE)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)-6、IL-10、P53 肿瘤蛋白(TP53)、血清纤溶酶原(PLG)、组织型纤溶酶原激活剂(PLAT)、整合素亚基 α2b(ITGA2B)、凝血因子 II(F2)、凝血因子 VII(F7)、尿纤溶酶原激活剂(PLAU),结果见图 3。

2.4 GO 富集分析及 KEGG 通路分析

采用 Cytoscape 软件的 ClueGO 插件对速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的靶点进行 GO 富集分析,选择  $P \leq 0.05$ ,富集结果得到 131 条,其中含 122 个生物学过程[包括 NO 代谢、调控平滑肌细胞增殖、调节 IL、调节蛋白质进入细胞核、温度稳态、调节核因子 κB(NF-κB)进入细胞核等],2 个细胞组分(包括血浆脂蛋白颗粒、脂蛋白),7 个分子功能(包括调节脂多糖结合、调节类固醇激素受体活性、调节核受体、调节类固醇结合、调节儿茶酚胺、调节转录因子活性、调节铵离子结合等),结果见图 4。通过 Cytoscape 软件的 ClueGO 插件得到 KEGG 16 条(包括调节脂质代谢、调控 NF-κB 信号通路、调节补体和凝血功能、调控造血干细胞形成等),结果见图 5。





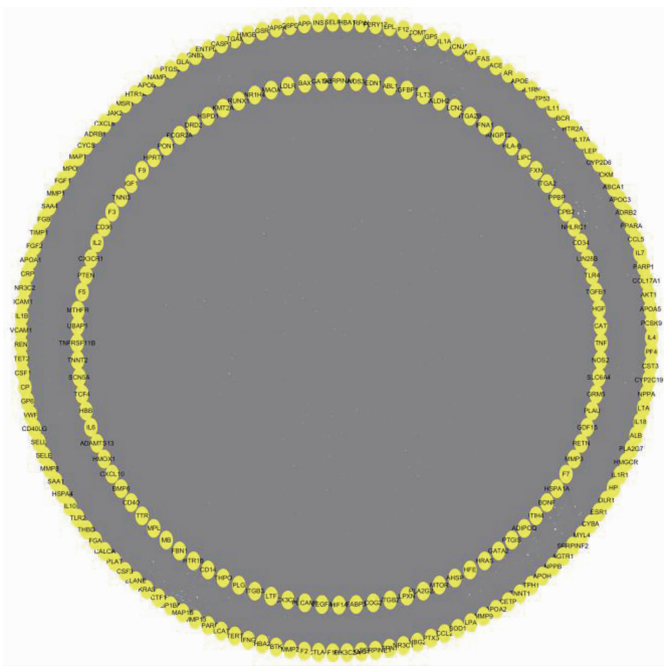


图 2 不稳定型心绞痛-靶点 PPI 网络

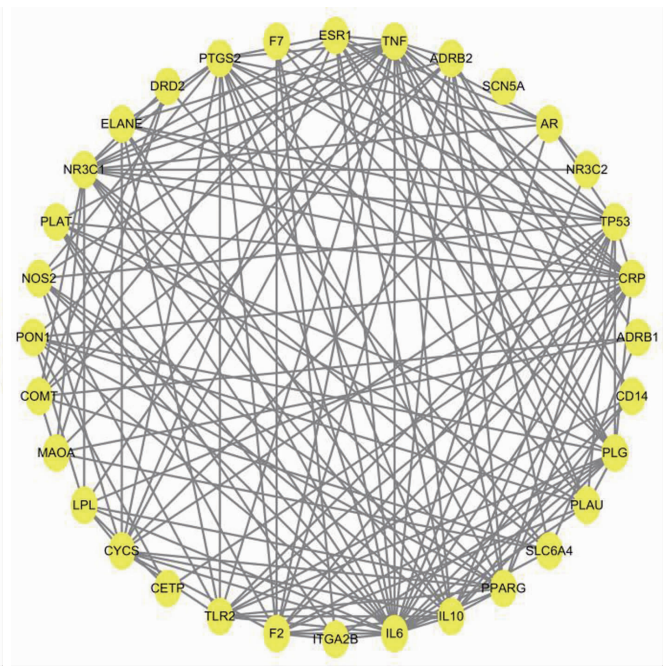


图 3 速效救心丸治疗不稳定型心绞痛-靶点 PPI 网络

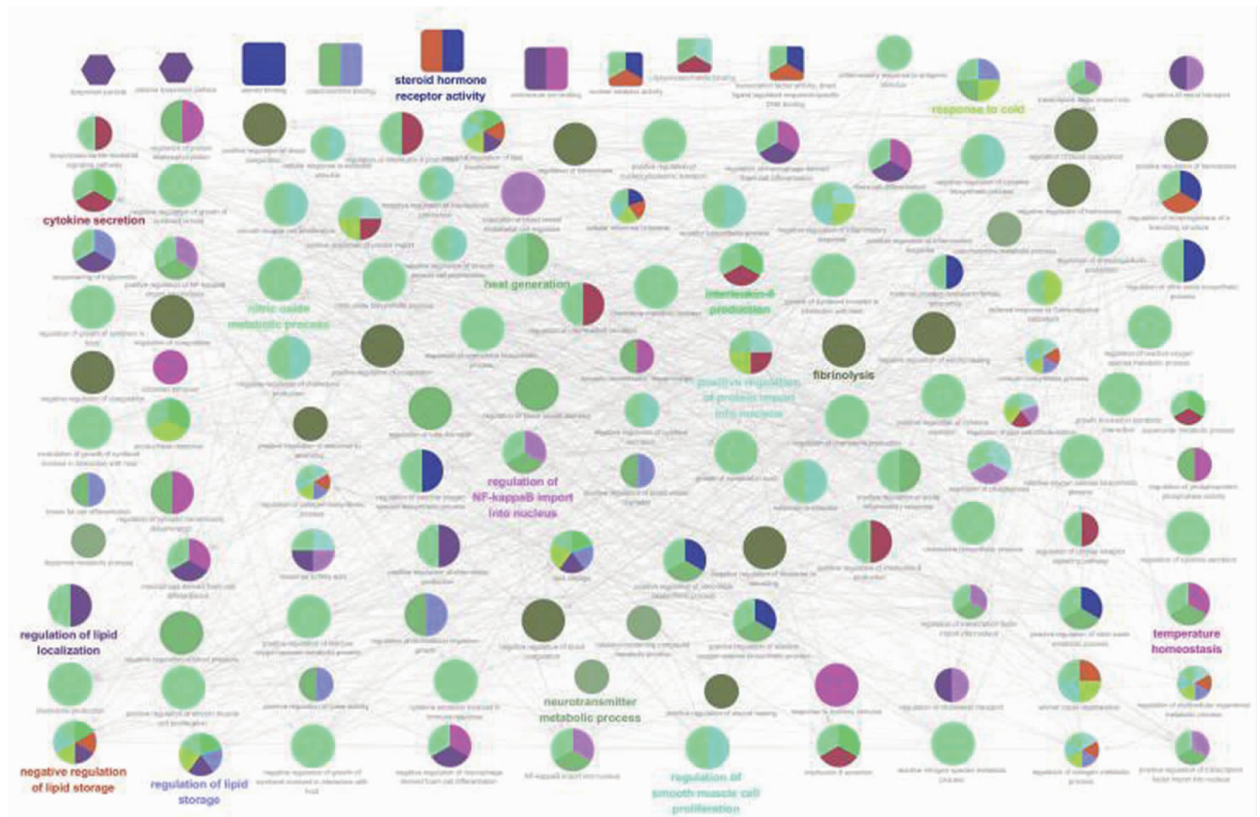


图 4 靶点 GO 富集分析 (GOBP-圆形, GOCC-六边形, GOMF-正方形)

研究发现雌激素受体多态性与冠心病易感性存在关联。速效救心丸可能通过 AR、ESR1 基因调节雄激素及雌激素水平起到心血管保护作用。炎症相关因子是心血管疾病的重要预测指标<sup>[11]</sup>, 不稳定型心绞痛患者 CRP、IL-6 和 TNF 水平高<sup>[12-13]</sup>, 机体炎症反应活跃,

而速效救心丸靶点 CRP、TNF、IL-6 和 IL-10 等与炎症反应密切相关, 提示速效救心丸可能调控炎症因子表达、调节炎症反应治疗不稳定型心绞痛。速效救心丸可能通过调控 CETP 和 LPL 等靶点调节心绞痛患者血脂代谢。CETP 是把胆固醇从高密度脂蛋白转运到低

密度脂蛋白、中间密度脂蛋白和极低密度脂蛋白的一种血浆蛋白,抑制 CETP 可增加高密度脂蛋白水平,减少动脉粥样硬化发生<sup>[14]</sup>。Lotta 等<sup>[15]</sup>研究发现 LPL 分解三酰甘油与降低冠心病风险存在相关性。PLG、

PLAT、F2、F7、PLAU 等靶点与凝血纤溶系统相关,提示速效救心丸可能通过调节上述系统治疗不稳定型心绞痛。

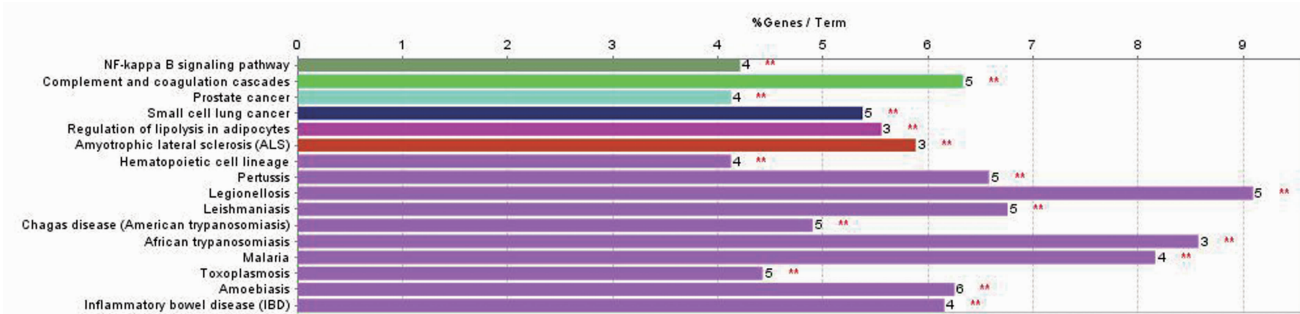


图5 KEGG 信号通路

GO 富集分析结果证实,速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的基因功能主要体现在调节 NO 生物合成、调控平滑肌细胞增殖、调节 IL 含量等过程。在基因的 KEGG 通路富集中,筛选得到速效救心丸通过调节脂质代谢、调控 NF-κB 信号通路、调节补体和凝血功能、调控造血干细胞形成等治疗不稳定型心绞痛。国外相关研究亦证实上述相关通路,动物实验研究发现速效救心丸降低体内血脂含量,抑制动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[16]</sup>。Ruan 等<sup>[17]</sup>研究发现速效救心丸可调节心肌间充质干细胞衍生的外泌体,促进心肌细胞增殖。由于中成药药物成分复杂,涉及通路广,国内外相关研究少,因此对于速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的作用靶点及通路仍有待更多的实验及临床分析证实。

本文基于网络药理学及生物信息学挖掘了速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的治疗靶点,明确了中成药多活性成分、多靶点和多通路的特点,为速效救心丸治疗不稳定型心绞痛的精准治疗奠定了良好的理论基础,为速效救心丸的药物改良提供了依据,并为进一步揭示速效救心丸的分子机制开辟了方向。

参考文献

[1] Raygan F, Mohammadi H, Etminan A, et al. Evaluating serum levels of pentraxin-3, von Willebrand factor and C-X-C motif chemokine ligand 13 as inflammatory markers of unstable angina pectoris[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2019,18(2):200-208.

[2] Ruan XF, Ju CW, Shen Y, et al. Suxiao Jiuxin pill promotes exosome secretion from mouse cardiac mesenchymal stem cells in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018,39(4):569-578.

[3] 王巍巍,黄元升,卓琳,等. 速效救心丸与消心痛治疗冠心病心绞痛效果比较的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015,7(3):298-303.

[4] 向会,郭良君,张丽丽. 速效救心丸与复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的

成本-效果研究[J]. 临床合理用药杂志, 2016,9(36):11-12,5.

[5] 樊利杰,杨祖福,刘方竹. 速效救心丸与复方丹参片治疗冠心病心绞痛效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2017,10(7):54-55.

[6] Yunoki K, Naruko T, Inaba M, et al. Gender-specific correlation between plasma myeloperoxidase levels and serum high-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 levels in patients with stable and unstable coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2013,231(2):308-314.

[7] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, et al. Paraonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases[J]. Biochimie, 2017,132:19-27.

[8] Dezi CA, Szentes V. The real role of beta-blockers in daily cardiovascular therapy[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2017,17(5):361-373.

[9] Luo C, Pook E, Tang B, et al. Androgen inhibits key atherosclerotic processes by directly activating ADTRP transcription[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017,1863(9):2319-2332.

[10] Ding J, Xu H, Yin X, et al. Estrogen receptor alpha gene Pvu II polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis of 21 studies[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014,15(3):243-255.

[11] 上官娇玲,凌智瑜. 心血管疾病风险指标新进展[J]. 心血管病学进展, 2019,40(2):199-203.

[12] Al-Karkhi IH, Ibrahim AE, Yaseen AK. Levels of insulin, IL-6 and CRP in patients with unstable angina[J]. Adv Clin Exp Med, 2013,22(5):655-658.

[13] 王红艳,张艳霞. CRP、TNF-α 和血脂在冠心病不稳定型心绞痛患者中的表达[J]. 中国现代医生, 2017,55(27):82-84,8.

[14] Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors[J]. Circ Res, 2018,122(1):106-112.

[15] Lotta LA, Stewart ID, Sharp SJ, et al. Association of genetically enhanced lipoprotein lipase-mediated lipolysis and low-density lipoprotein cholesterol-lowering alleles with risk of coronary disease and type 2 diabetes[J]. JAMA Cardiol, 2018,3(10):957-966.

[16] Guo QX, Zhang J, Li YQ, et al. Study on anti-atherosclerotic effect of Suxiao Jiuxin Pill and its mechanism[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014,11(1):97-102.

[17] Ruan XF, Li YJ, Ju CW, et al. Exosomes from Suxiao Jiuxin pill-treated cardiac mesenchymal stem cells decrease H3K27 demethylase UTX expression in mouse cardiomyocytes in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018,39(4):579-586.

收稿日期:2019-09-27

## 《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有 1 个表格则表序编为表 1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号括起,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释  $P$  值是不够的,应将检验方法、计算结果及  $P$  值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。

---

## 2019 年·志谢审稿专家

2019 年,下列心血管及相关领域的专家参与本刊的审稿工作,为保障本刊的学术质量做出了重要贡献。在此,本刊编辑部对辛勤付出的审稿专家们致以衷心的感谢!

审稿专家(以审稿数量排序):

汪 汉	余秀琼	熊 峰	林明宽	王引利	蒋 晖	罗显元	李 锦	王春彬	郭艺芳
彭 瑛	马庆华	叶 强	郎明健	张彤彤	唐 炯	田 芸	王 祎	黄 刚	戴 尧
王 健	李耀东	张 玲	符金娟	李春梅	彭礼清	李俭强	贝俊杰	袁 武	肖正华
张安吉	沈明志	王 萌	周名纲	何 森	吴 镜	邓晓奇	刘汉雄	裴颖皓	马西峰
苏 涛	程力剑	陈 石	戴 玫	胡尹兰	董 蔚	何佳玲			

《心血管病学进展》编辑部