

老年糖尿病患者基线临床特征对远期主要心血管不良事件的影响

尹慧君 李晓利 范利 张金花 徐成 孙沛 白秉学 张旭

摘要 **目的** 分析老年糖尿病患者基线临床特征对远期主要心血管不良事件的影响作用。**方法** 连续收集 2008 年 4 月~2010 年 7 月北京地区部队干休所 342 例老年糖尿病患者(60~94 岁),根据是否发生主要心血管不良事件分为两组,不良事件组 36 例,无不良事件组 306 例,随访 4.4~6.7(5.7±0.9)年,主要心血管不良事件定义为随访期间发生急性非致死性心肌梗死、急性缺血性脑卒中、心源性死亡及血运重建。分析基线临床资料在不良事件组和无不良事件组中的差异性及 COX 回归法分析不良事件与基线临床资料的相关性。**结果** 与无不良事件组比较,事件组临床特征表现为年龄偏高、运动减少、高胆固醇血症、冠心病、缺血性脑卒中比例升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。COX 多因素分析显示:年龄(HR=1.09,95% CI:1.03~1.15, $P=0.00$)、高胆固醇血症(HR=2.47,95% CI:1.25~4.87, $P=0.01$)和缺血性脑卒中病史(HR=1.99,95% CI:1.01~3.94, $P=0.05$)与主要心血管不良事件的发生呈正相关。**结论** 年龄、高胆固醇血症与 60 岁之前有缺血性脑卒中病史是老年糖尿病患者远期发生主要心血管不良事件的危险因素。提示糖尿病患者中,及早干预高胆固醇血症对预防远期主要心血管不良事件的发生具有重要意义。

关键词 主要心血管不良事件 糖尿病 危险因素

中图分类号 R967

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.012

Effects of Baseline Clinical Characteristics on Major Adverse Cardiovascular Events in Elderly Diabetic Patients during Long-term Follow-up Period. Yin Huijun, Li Xiaoli, Fan Li, et al. Department of Geriatric Ward, Eighth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Abstract **Objective** To analyze the influencing factors of major adverse cardiovascular events in elderly diabetic patients during Long-term follow-up period. **Methods** Totally 342 elderly patients with diabetes mellitus (60-94 years old) from April 2008 to July 2010 in the army cadres' sanatorium in Beijing were collected. The main adverse cardiovascular events were defined as acute non-fatal myocardial infarction, Non-fatal ischemic stroke, cardiac death and revascularization. During 4.4 to 6.7 (5.7±0.9) years' follow-up period, 36 patients with major adverse cardiovascular events and 216 without adverse events. The difference of baseline clinical data between adverse event group and without adverse event group was analyzed. Moreover, the correlation between adverse events and multiple factors was analyzed by COX regression. **Results** Compared with the non-adverse event patients, patients with adverse events were more likely to be older and have history of hypercholesterolemia and coronary heart disease and ischemic stroke and less like to exercise ($P<0.05$). COX multivariate analysis showed that aging (HR=1.09, 95% CI: 1.03-1.15, $P=0.00$), history of hypercholesterolemia (HR=2.47, 95% CI: 1.25-4.87, $P=0.01$) and history of ischemic stroke (HR=1.99, 95% CI: 1.01-3.94, $P=0.05$) were positively correlated with major adverse cardiovascular events. **Conclusion** Aging, hypercholesterolemia and basic history of ischemic cardiovascular disease before 60 years old are risk factors for major adverse cardiovascular events in elderly diabetic patients. It is suggested that early intervention of hypercholesterolemia in diabetic patients is of great significance in preventing major cardiovascular adverse events.

Key words Major adverse cardiovascular events; Diabetes mellitus; Risk factor

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300252)

作者单位:100091 北京,中国人民解放军总医院第八医学中心干部病房(尹慧君、李晓利、张金花、孙沛、白秉学、张旭);100085 北京,中国人民解放军总医院南楼临床部(范利);100091 北京,中国人民解放军总医院第八医学中心 ICU 病房(徐成)

通讯作者:李晓利,副主任医师,电子信箱:lixiaoli1@aliyun.com

主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)是糖尿病患者最为重要的并发症及死亡原因。糖尿病患者伴随着动脉硬化加速进展,使得动脉硬化性疾病,包括冠状动脉发病较非糖尿病患者增加 2~4 倍,脑血管疾病发生率增加了 3 倍,严重的外周动脉粥样疾病增加 2~4 倍^[1]。然而糖尿病

与动脉硬化性疾病的特殊关联性至今仍未完全阐明。有研究证明糖尿病患者表现为高凝、血小板反应性异常增高、内皮功能异常、炎症反应的亢进、代谢异常等,与加速进展的动脉硬化呈相关性。然而,糖尿病患者尤其是老年人群往往与其他心血管疾病危险因素如年龄、吸烟、肥胖、高血压、高脂血症等相互并存,掩饰了糖尿病本身作为一种心血管高危因素,所具有的特殊性。大量研究证据表明,减少心血管疾病的高危因素以及采取有证据支持的治疗方案均能降低糖尿病患者并发心血管疾病的病死率。因此在本研究,拟对特殊人群老年糖尿病患者,远期发生主要心血管不良事件(急性非致死性心肌梗死、急性缺血性脑卒中、心源性死亡及血运重建,其中血运重建包括冠脉支架植入术和冠状动脉搭桥术)相关因素进行分析。

资料与方法

1. 研究对象:纳入2008年4月~2010年7月部分驻京部队干休所年龄 ≥ 60 岁的糖尿病患者342例,其中,男性269例(78.7%),女性73例(21.3%),患者年龄 $60 \sim 94(75.74 \pm 7.64)$ 岁。根据远期是否发生主要心血管不良事件,分为不良事件组36例,无不良事件组(对照组)306例。排除标准:临床资料不完整、问卷调查不完整、缺失生化等化验项目的患者。本研究经中国人民解放军总医院科学和伦理学审查委员会批准。

2. 方法:问卷调查:所有患者均进行问卷调查,主要内容包:(1)社会学特征:年龄、性别、身高、体重等。(2)生活方式:饮酒、吸烟、运动等。(3)疾病状况:冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、缺血性脑卒中、糖尿病(病史及病程)、高胆固醇血症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性肾功能不全等。(4)用药情况:抗血小板药物、他汀类降脂药、硝酸酯类药物、钙离子拮抗剂(calcium antagonist, CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension-conversion enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotension receptor antagonist, ARB)及降糖药等。

3. 随访:所有的患者于2014年12月31日前随访结束。随访主要心血管不良事件(急性非致死性心肌梗死、急性缺血性脑卒中、心源性死亡及血运重建)和住院的信息及时时间,主要通过住院病历记录采集、部分通过干休所医务工作人员、患者本人及家属确认。

4. 统计学方法:采用SPSS 21.0统计学软件对数

据进行统计分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,检验采用单因素方差分析。计数资料用例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用COX多因素回归分别分析不良事件组与对照组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、运动史、体重指数、糖尿病病程、高血压病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中、高胆固醇血症、慢性阻塞性肺疾病和慢性肾功能不全等多个因素与主要心血管不良事件发生风险的关联性。风险评估采用危险比值比(hazard ratio, HR)和95%可信区间(95% CI),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不良事件组与对照组基线临床资料比较:两组性别、体重指数、饮酒史、吸烟史、慢性阻塞性肺疾病和慢性肾功能不全史、使用降糖类药物、抗血小板药物、CCB类、ACEI/ARB类、硝酸盐类、他汀类方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。而运动锻炼不良事件组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而年龄、冠心病、缺血性脑血管疾病、高胆固醇血症,不良事件组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2. 随访结果:342例患者中,20例患者失访,失访率为5.8%。在平均 $5.7 \pm 0.9(4.4 \sim 6.7)$ 年的随访期,36例患者发生主要心血管不良事件,发生率为10.5%,其中非致死性心肌梗死13例(36.1%),非致死性脑卒中11例(30.5%),心因死亡5例(13.9%)和血运重建8例(19.4%)。

3. COX多因素回归分析主要心血管不良事件的影响因素:采用COX回归方法筛查因变量主要心血管病不良事件与自变量年龄、性别、体重指数、运动与否、饮酒史、吸烟史、糖尿病病程、高血压史、冠心病、高胆固醇血症、缺血性脑卒中、慢性阻塞性肺疾病与慢性肾功能不全等之间的相关性。结果显示年龄($HR = 1.09, 95\% CI: 1.03 \sim 1.15, P = 0.00$)、既往有高胆固醇血症($HR = 2.47, 95\% CI: 1.25 \sim 4.87, P = 0.01$)和缺血性脑血管病史($HR = 1.99, 95\% CI: 1.01 \sim 3.94, P = 0.05$)与主要心血管不良事件呈相关性,是其危险因素(表2)。

讨 论

心血管主要不良事件是糖尿病患者重要的并发症及致残致死原因。随着年龄的增长,糖尿病患者合并的慢性疾病更多,病情更复杂,其住院就医的频率、医疗费用、残疾及病死率随之相应地增加,因此临床

表 1 老年糖尿病远期主要心血管不良事件组与对照组基线临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	总数($n=342$)	事件组($n=36$)	对照组($n=306$)	检验值	P
年龄(岁)	75.74 ± 7.64	79.72 ± 6.13	75.27 ± 7.67	11.27	0.000
性别				0.32	0.530
男性	269(78.7)	27(75.0)	242(79.1)		
女性	73(25.3)	9(25.0)	64(20.9)		
运动	301(88.0)	27(75.0)	274(89.5)	6.46	0.030
体重指数(kg/m ²)	24.88 ± 2.90	24.83 ± 3.05	24.89 ± 2.88	0.02	0.900
饮酒史				4.25	0.120
无	283(82.7)	34(94.4)	249(81.4)		
已戒酒	47(13.7)	1(2.8)	46(15.0)		
持续饮酒	12(3.5)	1(2.8)	11(3.6)		
吸烟史				1.53	0.470
无	247(72.2)	25(69.4)	222(72.5)		
已戒烟	39(11.4)	5(13.9)	34(11.1)		
持续抽烟	56(16.4)	6(16.7)	50(16.3)		
糖尿病病程				0.99	0.610
<10 年	144(42.0)	17(47.2)	127(41.5)		
10~20 年	68(19.9)	5(13.9)	63(20.6)		
>20 年	130(31.0)	14(38.9)	116(37.9)		
慢性疾病状态					
高血压	256(74.9)	31(81.6)	225(73.5)	2.71	0.110
冠心病	214(62.6)	30(83.3)	184(60.1)	7.40	0.006
高胆固醇血症	125(36.5)	20(55.6)	105(34.3)	6.27	0.020
缺血性脑卒中	119(34.8)	21(58.3)	98(32.0)	9.83	0.003
慢性阻塞性肺疾病	63(18.4)	10(27.8)	53(17.3)	2.34	0.170
慢性肾功能不全	44(12.9)	7(19.4)	37(12.1)	1.56	0.200
用药情况					
胰岛素	33(9.6)	7(19.4)	26(8.5)	4.43	0.070
口服降糖药	106(31.0)	13(36.1)	93(30.4)	0.49	0.570
抗血小板药物	270(78.9)	28(77.8)	242(79.1)	0.03	0.830
钙离子拮抗剂	163(47.7)	17(47.2)	146(47.7)	0.00	1.000
ACEI/ARB 类	108(31.6)	15(41.7)	93(30.4)	1.90	0.190
硝酸盐类	102(29.8)	12(33.3)	90(29.4)	0.24	0.700
他汀类	133(38.9)	16(44.4)	117(38.2)	0.52	0.480

表 2 COX 回归法筛查老年糖尿病患者远期发生
主要心血管不良事件的影响因素

项目	偏回归 系数	P	危险比值比 (HR)	95% CI
年龄	0.08	0.00	1.09	1.03~1.15
运动	-0.94	0.08	0.39	0.14~1.12
高胆固醇血症	0.90	0.01	2.47	1.25~4.87
冠心病	0.80	0.08	2.22	0.91~5.44
缺血性脑卒中	0.69	0.05	1.99	1.01~3.94

医生快速识别高危患者并采取有效的防控措施,可降低心血管事件的发生率,改善糖尿病患者的生活质量并提高其生存率。本研究前瞻性地对老年糖尿病患者发生主要心血管不良事件的危险因素进行探讨,结果发现年龄、高胆固醇血症及<60岁有缺血性脑卒中病史是老年糖尿病患者远期发生主要心血管不良事件的危险因素。

2型糖尿病合并有心血管疾病患者主要是中老年人,其并发症、致残率、病死率等都与年龄呈正相关。特别是合并糖尿病的高龄患者,其机体的动脉粥样硬化出现得更早也更为严重,血管弹性进一步降低,心脏结构发生改变,降低了冠状动脉及心功能的贮备,是发生心血管不良事件的主要人群。在一些研究中发现年龄>75岁的糖尿病患者发生心血管疾病的风险很高,但这些患者服用他汀类药物治疗的益处可能会受到其寿命缩短或治疗不良反应的限制,在这个年龄组中,开始他汀类药物治疗的潜在益处和风险将重新评估^[2-4]。高龄糖尿病患者多合并多种疾病,随着年龄的增长,其远期发生主要心血管不良事件的风险必然增高。

2型糖尿病血脂异常主要表现为低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高或正常,甘油三酯(TG)升高,

以及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低。血清胆固醇和脂蛋白载体 [LDL、极低密度脂蛋白 (VLDL) 和 HDL] 与动脉粥样硬化性心血管疾病密切相关^[5,6]。其具体机制的研究中发现 LDL 通过血管内皮进入血管壁内,在内皮下层滞留的 LDL 被修饰成氧化型 LDL,体内巨噬细胞吞噬氧化型 LDL 后形成泡沫细胞,后者在内皮下不断增多、融合,形成动脉粥样硬化斑块的脂质核心^[7]。笔者研究的糖尿病患者在均衡各因素的影响后发现,既往有高胆固醇血症病史与远期主要心血管事件呈相关性,且是其危险因素。心血管早期的 Framingham 人群研究发现胆固醇水平与冠心病死亡呈正相关。随后一系列冠心病二级预防研究如 CDP 研究、SIHDT 研究、VA-HIT 研究以及 POSCH 研究,分别通过胆酸螯合剂、烟酸、贝特及部分回肠旁路术等方式降低胆固醇,结果发现均不同程度降低了缺血性心脏病风险。近 30 年来的大型临床研究及权威指南均表明,他汀类药物是现有临床调脂药物中降低 LDL-C 作用最明确的^[8-11]。而在糖尿病患者中,多项研究证明他汀类药物及其他降血脂药物均能通过降低总胆固醇和 LDL-C 水平进而显著降低糖尿病患者发生大血管病变和死亡的风险^[12]。

脑卒中是我国糖尿病患者致死及致残的主要原因。糖尿病是动脉粥样硬化、血管狭窄及缺血性脑卒中发生的独立危险因素^[13,14]。血糖控制不佳不仅能预测总体脑卒中风险,更会影响缺血性脑卒中后的功能恢复。慢性血糖水平改变引起的损伤不仅限于外周大血管,还涉及大脑中的血管和神经通路。神经功能恢复很大程度上取决于受损神经的映射以及存活区域^[15]。长期高血糖引起的代谢功能障碍将影响脑缺血半暗带的侧支循环形成,减少病变区域血液供应,从而影响神经功能的再生及修复^[13]。其具体发病机制是通过氧化应激、炎症、凋亡和纤维蛋白溶解抑制等损害内皮屏障,引起血管壁的损害^[16-19]。

本研究发现,在单因素分析时既往有缺血性脑血管疾病、冠心病病史的老年糖尿病患者远期发生主要心血管不良事件的风险较对照组高。在多因素分析中发现,既往有缺血性脑血管病史的老年糖尿病患者发生远期主要不良事件的风险是无相关病史的 1.99 倍。此结果表明既往有缺血性脑血管病史与冠心病病史对老年糖尿病患者发生远期主要心血管病事件风险的危险度不同。本研究不足之处:①纳入对象的例数较少;②患者存在着多重用药,不能除外药物对研究结果的影响。

综上所述,本文探讨了老年糖尿病患者发生的主要心血管事件危险因素,高胆固醇血症是可通过生活方式及药物干预能改变的主要危险因素,而既往有缺血性脑血管病病史也可通过脑卒中中的一级、二级预防来降低事件的发生率。只有年龄作为远期心血管事件发生的危险因素而不能采取干预措施。

参考文献

- 1 Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD[J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26(2): 165-179
- 2 Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of myocardial infarction in men and women with type 2 diabetes in the UK: a cohort study using the General Practice Research Database[J]. Diabetologia, 2008, 51(9): 1639-1645
- 3 Rana JS, Liu JY, Moffet HH, et al. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events[J]. J Gen Intern Med, 2016, 31(4): 387-393
- 4 Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research database[J]. Diabetes Care, 2006, 29(4): 798-804
- 5 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol[J]. Circulation, 2018, 10: CIR0000000000000625
- 6 Wadhera RK, Steen DL, Khan I, et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality[J]. Clin Lipidol, 2016, 10: 472-489
- 7 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953
- 8 Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(5): 691-700
- 9 Rich MW, Pieper CF. Statins for primary prevention in older adults: an unresolved conundrum[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(11): 2352-2353
- 10 Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for primary prevention in older adults: uncertainty and the need for more evidence[J]. JAMA, 2016, 316(19): 1971-1972
- 11 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- 12 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364(9435): 685-696
- 13 Sung YF, Lee JT, Tsai CL, et al. Risk factor stratification for intracranial stenosis in Taiwanese patients with cervicocerebral stenosis[J]. Am Heart Assoc, 2015, 4(12): e002692

(转第 56 页)