

· 论著 · 慢病专项研究 · 2 型糖尿病 ·

糖化血红蛋白变异性与 2 型糖尿病合并射血分数保留心力衰竭患者新发心房颤动的关系研究



扫描二维码
查看原文

费思杰, 张强*, 刘方方, 白璐, 孙彩红, 信彩凤

【摘要】 背景 糖尿病作为心血管疾病常见的危险因素一直备受关注。糖化血红蛋白(HbA_{1c})变异性是反映长期血糖波动的指标。因此探讨 HbA_{1c} 变异性与糖尿病合并射血分数保留心力衰竭(HFpEF)新发心房颤动(AF)的关系具有重要临床意义。目的 探究在 2 型糖尿病(T2DM)合并 HFpEF 患者中, HbA_{1c} 变异性与其新发 AF 的关系。方法 回顾性分析 2018 年 1 月—2019 年 1 月于郑州大学第二附属医院心血管内科确诊为 T2DM 合并 HFpEF 患者 317 例的临床资料。随访截至 2022 年 2 月, 平均随访时间 3.4 年。根据随访期内有无新发 AF, 将患者分为 AF 组(34 例)与非 AF 组(283 例)。HbA_{1c} 变异性以 HbA_{1c} 测量标准差(HbA_{1c}-SD)和 HbA_{1c} 变异系数(HbA_{1c}-CV)表示。采用多因素 Cox 回归分析探究 HbA_{1c} 变异性与 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的关系。采用 K-M 法绘制生存曲线。绘制 HbA_{1c} 变异性预测 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)。结果 AF 组患者 HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV 高于非 AF 组($P<0.05$)。依据 HbA_{1c} 变异性中位数分为低 HbA_{1c} 变异性患者(HbA_{1c}-SD \leq 0.34%, HbA_{1c}-CV \leq 4.74%)和高 HbA_{1c} 变异性患者(HbA_{1c}-SD $>$ 0.34%, HbA_{1c}-CV $>$ 4.74%)。Log-rank 检验结果显示, 高 HbA_{1c} 变异性患者新发 AF 发生率高($P_{\text{HbA}_{1c}\text{-SD}}<0.001$ 、 $P_{\text{HbA}_{1c}\text{-CV}}=0.004$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, HbA_{1c}-SD[HR=2.22, 95%CI (1.37, 3.61), $P=0.001$]、HbA_{1c}-CV[HR=1.65, 95%CI (1.01, 2.67), $P=0.001$]是 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的独立影响因素。HbA_{1c}-SD 预测 T2DM 合并 HFpEF 发生 AF 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.784[95%CI (0.713, 0.855), $P=0.001$], 最佳截断值为 0.36%, 灵敏度为 79.4%, 特异度为 73.1%。HbA_{1c}-CV 预测 T2DM 合并 HFpEF 发生 AF 的 AUC 为 0.694[95%CI (0.591, 0.797), $P<0.001$], 最佳截断值为 4.97%, 灵敏度为 73.5%, 特异度为 72.1%。结论 高 HbA_{1c} 变异性(HbA_{1c}-SD $>$ 0.34%, HbA_{1c}-CV $>$ 4.74%)与 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的风险增加独立相关, 并在预测该类患者发生 AF 中具有较大的临床价值。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 心力衰竭; 心房颤动; 血糖波动; 糖化血红蛋白变异性; Cox 回归模型

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0183

【引用本文】 费思杰, 张强, 刘方方, 等. 糖化血红蛋白变异性与 2 型糖尿病合并射血分数保留心力衰竭患者新发心房颤动的关系研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(26): 3246-3251. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0183. [www.chinagp.net]

FEI S J, ZHANG Q, LIU F F, et al. Correlation between glycosylated hemoglobin variability and new-onset atrial fibrillation in type 2 diabetes patients combined with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(26): 3246-3251.

Correlation between Glycosylated Hemoglobin Variability and New-onset Atrial Fibrillation in Type 2 Diabetes Patients Combined with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction FEI Sijie, ZHANG Qiang*, LIU Fangfang, BAI Lu, SUN Caihong, XIN Caifeng

Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

*Corresponding author: ZHANG Qiang, Chief physician; E-mail: zq3397@163.com

【Abstract】 **Background** Diabetes mellitus has been a major concern as a common risk factor for cardiovascular disease. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) variability is an indicator of long-term blood glucose fluctuation. Therefore, it is of great clinical significance to explore the correlation between HbA_{1c} variability and new-onset atrial fibrillation (AF) in diabetic patients combined with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Objective** To investigate the correlation between HbA_{1c} variability and new onset AF in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients combined with HFpEF. **Methods** The clinical data of 317 T2DM patients combined with HFpEF diagnosed in the Department of Cardiology, the Second Affiliated

基金项目: 2022 年河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20220443)

450014 河南省郑州市, 郑州大学第二附属医院心血管内科

*通信作者: 张强, 主任医师; E-mail: zq3397@163.com

本文数字出版日期: 2023-05-20

Hospital of Zhengzhou University from January 2018 to January 2019 were retrospectively analyzed. The follow-up was performed until February 2022, with a mean follow-up time of 3.4 years. The included patients were divided into the AF group (34 cases) and non-AF group (283 cases) based on the presence of new-onset AF during the follow-up period. The HbA_{1c} variability was expressed as standard deviation of HbA_{1c} measurement (HbA_{1c}-SD) and HbA_{1c} coefficient of variation (HbA_{1c}-CV). Multivariate Cox regression analysis was used to explore the correlation between HbA_{1c} variability and new-onset AF in T2DM patients combined with HFpEF. The survival curves were plotted by the Kaplan-Meier (K-M) method. The receiver operating characteristic (ROC) curve of HbA_{1c} variability predicting new-onset AF in T2DM patients combined with HFpEF was plotted.

Results The HbA_{1c}-SD and HbA_{1c}-CV of patients in the AF group were higher than those in the non-AF group ($P<0.05$). The included patients were divided into the low HbA_{1c} variability (HbA_{1c}-SD \leq 0.34%, HbA_{1c}-CV \leq 4.74%) and high HbA_{1c} variability (HbA_{1c}-SD $>$ 0.34%, HbA_{1c}-CV $>$ 4.74%) groups according to the median of HbA_{1c} variability. Log-rank test results showed higher incidence of new-onset AF in patients with high HbA_{1c} variability ($P_{\text{HbA}_{1c}\text{-SD}}<0.001$, $P_{\text{HbA}_{1c}\text{-CV}}=0.004$). Multivariate Cox regression analysis showed that HbA_{1c}-SD [HR=2.22, 95%CI(1.37, 3.61), $P=0.001$] and HbA_{1c}-CV [HR=1.65, 95%CI(1.01, 2.67), $P=0.001$] were independent influencing factors for new-onset AF in T2DM patients combined with HFpEF. The AUC of HbA_{1c}-SD for predicting AF in T2DM patients combined with HFpEF was 0.784 [95%CI(0.713, 0.855), $P=0.001$], with the optimum cutoff value of 0.36%, sensitivity and specificity of 79.4% and 73.1%, respectively. The AUC of HbA_{1c}-CV for predicting AF in patients with T2DM and HFpEF was 0.694 [95%CI(0.591, 0.797), $P<0.001$], with the optimal cutoff value of 4.97%, sensitivity and specificity of 73.5% and 72.1%, respectively.

Conclusion High HbA_{1c} variability (HbA_{1c}-SD $>$ 0.34%, HbA_{1c}-CV $>$ 4.74%) is independently associated with an increased risk of new-onset AF in T2DM patients combined with HFpEF, with significant clinical value in predicting AF.

【Key words】 Diabetes mellitus, 2 type; Heart failure; Atrial fibrillation; Glucose fluctuation; Variability of glycosylated hemoglobin; Cox regression model

近30年来,我国糖尿病患病率显著增加,大规模流行病学调查结果显示,我国18岁及以上人群糖尿病患病率高达11.2%^[1]。研究表明,糖尿病可引起心脏微血管病变和心肌代谢紊乱,从而诱发心力衰竭(HF)、心律失常及其他心血管不良事件^[2-3]。与非糖尿病相比,2型糖尿病(T2DM)患者射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的发生率更高,且全因死亡风险及因HF再住院治疗率更高^[4]。心房颤动(AF)作为HF常合并的心律失常之一,与心血管不良预后有关^[5-6]。有研究表明,HFpEF患者中AF的患病率高于射血分数减低的心力衰竭(HFrEF)患者及射血分数中间值的心力衰竭(HFmEF)患者^[7]。且在T2DM合并HFpEF患者中,有关AF的危险因素较少报道。高血糖是糖尿病患者的主要特征,糖化血红蛋白(HbA_{1c})变异性是指HbA_{1c}在一段时间内的波动,反映血糖的长期变异性^[8];近年来,相关研究发现波动性高血糖较持续性高血糖状态与糖尿病患者心血管并发症的发生和发展相关性更强,是其不良事件发生的独立影响因素^[9-10];有研究表明,高HbA_{1c}变异性可增加糖尿病患者AF风险^[11]。本研究旨在进一步探讨HbA_{1c}变异性与T2DM合并HFpEF患者发生AF的关系,从而为糖尿病合并HFpEF患者的早期治疗和提前干预提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2018年1月—2019年1月于郑州大学第二附属医院心血管内科确诊为T2DM合并HFpEF患者的临床资料。采用本院电子病历系统或电

话随访收集研究所需的临床资料,其中病例系统包括住院、急诊及门诊电子病历系统。排除标准:(1)随访期间测量HbA_{1c}次数 $<$ 3次的患者;(2)随访期内有输血史、妊娠史、外科手术史等;(3)服用激素类如糖皮质激素等影响HbA_{1c}测量值的药物;(4)合并重症感染、心脏瓣膜病变、冠心病、急性血栓栓塞性疾病、甲状腺功能亢进、肿瘤等疾病;(5)AF或心房扑动患者;(6)明确的AF病史患者。本研究患者均已知情并签署知情同意书。研究方案通过郑州大学第二附属医院医学伦理委员会审查同意(伦审批准号:2023066)。

随访截至2022年2月,依据研究标准,共纳入317例T2DM合并HFpEF患者,平均随访时间3.4年。根据随访期内有无新发AF,将患者分为AF组(34例)与非AF组(283例)。

1.2 诊断标准 HFpEF诊断标准参照2016年欧洲心力衰竭诊断指南^[12],符合:(1)HF的症状和体征存在;(2)脑钠肽(BNP) $>$ 35 ng/mL或N末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP) $>$ 125 ng/mL;(3)左心室射血分数(LVEF) \geq 50%;(4)HF相关的心脏功能和结构异常的客观证据(任意一项):①结构性心脏病(左心室肥厚或左心房扩大);②舒张功能不全。

AF的诊断标准参照2016年欧洲心房颤动诊断指南^[13],符合:常规12导联心电图或动态心电图提示AF心律,且持续时间 $>$ 30 s,即无重复的P波及RR间期不等。

冠心病:有陈旧性心肌梗死病史,或冠状动脉

CT/冠脉造影提示至少存在1支冠状动脉主支血管狭窄50%以上。

1.3 临床资料收集 收集患者一般资料,包括性别、年龄、身高、体质量、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),且均于首次入院空腹8~10 h后采集静脉血,采用全自动生化分析仪检测 NT-proBNP、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC);通过高压液相法测量 HbA_{1c},并由副主任医师以上职称者审核测量结果;采用 Cr 计算法估测内生肌酐清除率(Ccr)[男性:(140-年龄)×体质量/(72×Cr浓度);女性:(140-年龄)×体质量/(85×Cr浓度)];BMI的计算采用入院时测量患者身高、体质量, BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。

1.4 超声心动图测量 应用荷兰 PHILIPS 公司生产的型号 EPIQ 彩超分析仪,测量患者左心房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVDD)、室间隔厚度(IVST)及左室后壁厚度(LVPW),采用 Simpson 法计算 LVEF,并连续测量3次,取其平均值。左心室质量指数(LVMI)根据 Devereux 式计算 LVMI={0.8×1.04×[(IVST+LVPW+LVDD)³-LVDD³]+0.6}/体表面积(BSA)。BSA 根据 Stevenson 计算: BSA=0.0061×身高+0.0128×体质量-0.1529。

1.5 HbA_{1c} 变异性测量与定义 根据随访期间测量 HbA_{1c} 值,每次 HbA_{1c} 测量至少间隔3个月,计算 HbA_{1c} 平均值;本研究 HbA_{1c} 变异性主要为糖化血红蛋白测量标准差(HbA_{1c}-SD)、HbA_{1c} 变异系数(HbA_{1c}-CV), HbA_{1c}-CV 为 HbA_{1c}-SD 与 HbA_{1c} 平均值的比值。

1.6 用药情况及心功能分级 收集患者用药情况,包括 β 受体阻滞剂、钙通道拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、他汀类降脂药。心功能分级参照美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)的心功能分级方法。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 26.0 及 R 程序包统计软件进行统计学分析。用 K-S 检验进行连续变量的正态性检验,符合正态分布的连续变量用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不符合正态分布的连续变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。符合正态分布的两样本均数比较采用两独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的样本资料比较采用非参数秩和检验;定性资料以例数及百分数表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法;选用单因素回归中 $P < 0.10$ 的指标纳入 Cox 回归分析探究 T2DM 合并 HFpEF 发生 AF 的危险因素,计算风险比(HR)和 95% 置信区间(95%CI),并绘制随访期间新发 AF 风险的 K-M 生存曲线,生存率比较差异采用 Log-rank 检验;通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 HbA_{1c} 变异性指标对 AF 的预测

效能;除特殊说明外, HbA_{1c} 变异性指标均以 SD 增量描述。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料比较 两组患者年龄、HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、Ccr、TG、LVEF、LAD、钙通道拮抗剂、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、心功能分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者性别、BMI、SBP、DBP、HbA_{1c} 平均值、NT-proBNP、Cr、UA、LDL-C、HDL-C、TC、LVDD、IVST、LVPW、LVMI、β 受体阻滞剂、ACEI/ARB 使用情况、他汀类降脂药使用情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 HbA_{1c} 变异性对 AF 的影响 依据 HbA_{1c} 变异性中位数分为低 HbA_{1c} 变异性患者(HbA_{1c}-SD ≤ 0.34%, HbA_{1c}-CV ≤ 4.74%)和高 HbA_{1c} 变异性患者(HbA_{1c}-SD > 0.34%, HbA_{1c}-CV > 4.74%)。绘制不同 HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV 患者新发 AF 的 K-M 生存曲线(图 1),并进行生存曲线比较,结果显示,高 HbA_{1c} 变异性患者新发 AF 发生率高,差异有统计学意义($P_{\text{HbA}_{1c}\text{-SD}} < 0.001$ 、 $P_{\text{HbA}_{1c}\text{-CV}} = 0.004$)。

以是否新发 AF(赋值:是=1,否=0)为因变量,以年龄、性别(赋值:男=1,女=0)、BMI、SBP、DBP、HbA_{1c} 平均值、HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、NT-proBNP、Cr、Ccr、UA、LDL-C、HDL-C、TG、TC、LVEF、LAD、LVDD、IVST、LVPW、LVMI、β 受体激动剂(赋值:使用=1,未用=0)、钙通道拮抗剂(赋值:使用=1,未用=0)、ACEI/ARB(赋值:使用=1,未用=0)、利尿剂(赋值:使用=1,未用=0)、醛固酮受体拮抗剂(赋值:使用=1,未用=0)、他汀类降脂药(赋值:使用=1,未用=0)、心功能分级(赋值:心功能 III~IV 级=1,心功能 I~II 级=0)为自变量(其余自变量以实测值代入)行单因素 Cox 回归分析,结果显示, HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV、年龄、UA、TG、LVEF、LAD、钙通道拮抗剂、ACEI/ARB、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、心功能分级可能是 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的影响因素($P < 0.05$),见表 2。选择单因素 Cox 回归分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入多变量 Cox 回归分析,以

表 1 两组患者基线资料比较

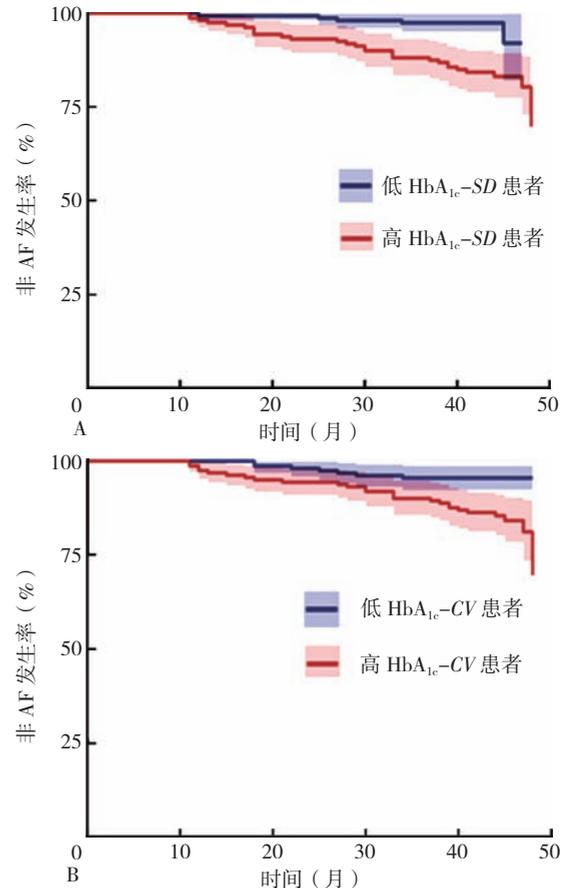
Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients in the two groups

项目	非 AF 组 (n=283)	AF 组 (n=34)	检验统计量值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.3 ± 12.6	76.1 ± 9.4	6.649 ^a	0.010
性别[例(%)]			0.064 ^b	0.800
女	148 (52.3)	17 (50.0)		
男	135 (47.7)	17 (50.0)		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.4 ± 3.0	24.8 ± 4.4	1.061 ^a	0.304
SBP [$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	136 (127, 156)	142 (133, 152)	2.836	0.092

(续表 1)

项目	非 AF 组 (n=283)	AF 组 (n=34)	检验统计量值	P 值
DBP [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmHg]	76 (70, 83)	78 (70, 89)	1.792	0.181
血生化指标				
HbA _{1c} 平均值 ($\bar{x} \pm s$, %)	7.41 ± 1.30	7.35 ± 1.55	0.467 ^a	0.494
HbA _{1c} -SD ($\bar{x} \pm s$, %)	0.34 ± 0.04	0.38 ± 0.03	29.694 ^a	<0.001
HbA _{1c} -CV ($\bar{x} \pm s$, %)	4.70 ± 0.90	5.35 ± 1.13	15.312 ^a	<0.001
NT-proBNP [M (P ₂₅ , P ₇₅), ng/L]	303.0 (166.0, 668.7)	485.0 (262.5, 737.5)	2.507	0.113
Cr [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	73.0 (58.0, 103.0)	83.0 (62.0, 96.0)	0.988	0.320
Ccr [M (P ₂₅ , P ₇₅), mL · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	72.8 (54.1, 99.8)	62.1 (46.1, 81.5)	4.628	0.031
UA [M (P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	327.0 (273.5, 391.0)	339.0 (274.0, 452.0)	1.750	0.186
LDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	2.2 (1.6, 3.2)	2.1 (1.4, 2.8)	1.682	0.195
HDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.1 (0.9, 1.3)	1.2 (1.0, 1.4)	3.422	0.064
TG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.4 (1.0, 1.9)	1.1 (0.9, 1.6)	5.470	0.019
TC [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	3.9 (3.1, 4.8)	3.6 (2.7, 4.5)	1.305	0.253
超声指标				
LVEF [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	60.0 (57.0, 61.0)	57.5 (53.5, 60.0)	7.301	0.007
LAD [M (P ₂₅ , P ₇₅), mm]	37.0 (33.0, 40.0)	42.0 (38.0, 46.0)	21.704	<0.001
LVDD [M (P ₂₅ , P ₇₅), mm]	45.0 (42.0, 49.0)	44.5 (43.0, 47.0)	0.498	0.480
IVST [M (P ₂₅ , P ₇₅), mm]	12.0 (10.0, 13.0)	11.0 (10.0, 12.0)	2.165	0.141
LVPW [M (P ₂₅ , P ₇₅), mm]	10.0 (10.0, 11.0)	10.0 (10.0, 11.0)	0.059	0.809
LVMi [M (P ₂₅ , P ₇₅), g/m ²]	118.0 (98.8, 135.6)	112.9 (100.6, 128.4)	0.769	0.381
用药情况 [例 (%)]				
β 受体阻滞剂	190 (67.1)	27 (79.4)	2.118 ^b	0.146
钙通道拮抗剂	145 (51.2)	6 (17.6)	13.729 ^b	<0.001
ACEI/ARB	176 (62.2)	16 (47.1)	2.910 ^b	0.088
利尿剂	53 (18.7)	18 (52.9)	20.442 ^b	<0.001
醛固酮受体拮抗剂	40 (14.1)	17 (50.0)	26.475 ^b	<0.001
他汀类降脂药	244 (86.2)	27 (79.4)	—	0.303
心功能分级 [例 (%)]				
I ~ II 级	270 (95.4)	23 (67.6)	—	<0.001
III ~ IV 级	13 (4.6)	11 (32.4)	—	<0.001

注: AF=心房颤动, HbA_{1c}=糖化血红蛋白, HbA_{1c}-SD=HbA_{1c} 测量标准差, HbA_{1c}-CV=HbA_{1c} 变异系数, SBP=收缩压, DBP=舒张压, Cr=肌酐, Ccr=内生肌酐清除率, UA=尿酸, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, TG=三酰甘油, TC=总胆固醇, LVEF=左心室射血分数, IVST=室间隔厚度, LVPW=左心室后壁厚度, LVMi=左心室质量指数, ACEI/ARB=血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂; ^a表示 t 值, ^b表示 χ² 值, —表示采用 Fisher's 确切概率法, 余检验统计量表示 Z 值; 1 mmHg=0.133 kPa。



注: A 为不同糖化血红蛋白测量标准差 (HbA_{1c}-SD) 患者新发心房颤动 (AF) 的 K-M 生存曲线, 其中低 HbA_{1c}-SD 为 HbA_{1c}-SD ≤ 0.34%, 高 HbA_{1c}-SD 为 HbA_{1c}-SD > 0.34%; B 为不同 HbA_{1c} 变异系数 (HbA_{1c}-CV) 患者新发 AF 的 K-M 生存曲线, 其中低 HbA_{1c}-CV 为 HbA_{1c}-CV ≤ 4.74%, 高 HbA_{1c}-CV 为 HbA_{1c}-CV > 4.74%。

图 1 不同 HbA_{1c} 变异性患者新发 AF 的 K-M 生存曲线

Figure 1 The K-M survival curves of new-onset AF in patients with different HbA_{1c} variability

HbA_{1c}-SD、HbA_{1c}-CV 为自变量, 以年龄、Ccr、UA、TG、LVEF、LAD、钙通道拮抗剂、ACEI/ARB、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、心功能分级为控制变量, 结果显示, HbA_{1c}-SD [B=0.789, SE=0.246, HR=2.22, 95%CI (1.37, 3.61), P=0.001]、HbA_{1c}-CV [B=0.492, SE=0.247, HR=1.65, 95%CI (1.01, 2.67), P=0.001] 是 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的独立影响因素。

2.3 HbA_{1c} 变异性对 AF 的预测价值 绘制 HbA_{1c} 变异性预测 AF 的 ROC 曲线, 结果显示, HbA_{1c}-SD 预测 T2DM 合并 HFpEF 发生 AF 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.784 [95%CI (0.713, 0.855), P=0.001], 最佳截断值为 0.36%, 灵敏度为 79.4%, 特异度为 73.1%。HbA_{1c}-CV 预测 T2DM 合并 HFpEF 发生 AF 的 AUC 为 0.694 [95%CI (0.591, 0.797), P<0.001], 最佳截断值为 4.97%, 灵敏度为 73.5%, 特异度为 72.1%, 见图 2。

3 讨论

研究表明, T2DM 患者 HFpEF 发生率较非糖尿病

患者更高, 预后更差, 全因死亡率及再住院治疗率更高^[4]。相关流行病学统计资料提示, HFrEF 主要病因为缺血性心脏病, 而 HFpEF 主要病因为高血压、糖尿病、肾功能不全、老龄等, 这提示需要更加重视 T2DM 合并 HFpEF 人群, 并采取积极有效的干预措施控制并发症的出现。

大量研究发现, 糖尿病新发 AF 的风险较非糖尿病患者更高^[14-16]。目前有关波动性高血糖与 AF 之间的关系正在研究中, SIM 等^[17]研究发现, 心脏外科手术围术期高血糖波动是术后新发 AF 的危险因素。CLEMENT 等^[18]进一步研究发现, 心脏外科手术术后 24 h 内血糖每升高 10%, 术后 AF 的发生率增加 16%。在非手术糖尿病患者中, GU 等^[11]也观察到与上述研究相似的结果。HbA_{1c} 是临床反映糖尿病患者长期血糖控制水平最主要的检测指标, 本研究单因素 Cox 回

表 2 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的单因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate Cox regression analysis of new-onset AF in T2DM patients combined with HFpEF

影响因素	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
HbA _{1c} -SD	0.767	0.177	18.669	<0.001	2.15 (1.52, 3.05)
HbA _{1c} -CV	0.392	0.167	5.497	0.019	1.48 (1.07, 2.06)
年龄	0.037	0.017	5.011	0.025	1.04 (1.01, 1.07)
Cer	-0.011	0.006	3.789	0.051	0.99 (0.98, 1.00)
UA	0.004	0.002	4.644	0.031	1.00 (1.00, 1.01)
TG	-0.680	0.290	5.500	0.019	0.51 (0.29, 0.89)
LVEF	-0.164	0.047	9.457	0.002	0.87 (0.79, 0.95)
LAD	0.141	0.038	13.769	<0.001	1.15 (1.07, 1.24)
钙通道拮抗剂	-1.543	0.451	11.727	0.001	0.21 (0.09, 0.52)
ACEI/ARB	-0.731	0.349	4.394	0.036	0.48 (0.24, 0.95)
利尿剂	1.490	0.344	18.719	<0.001	4.44 (2.26, 8.71)
醛固酮受体拮抗剂	1.561	0.344	20.614	<0.001	4.76 (2.43, 9.35)
心功能分级	2.074	0.374	30.815	<0.001	7.96 (3.83, 16.55)

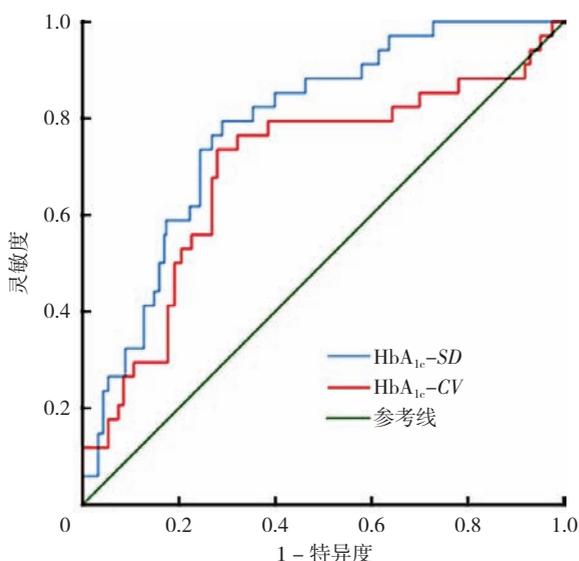


图 2 HbA_{1c} 变异性预测 T2DM 合并 HFpEF 发生 AF 的 ROC 曲线
Figure 2 The ROC curve of HbA_{1c} variability predicting new-onset AF in T2DM patients combined with HFpEF

归分析结果提示, 即使是较高的 HbA_{1c}, 与 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 之间也无明显统计学关联 ($P>0.05$), 而 HbA_{1c} 变异性作为反映长期血糖波动的指标, 在矫正多因素后, 高 HbA_{1c} 变异性增加 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 风险 ($P<0.05$)。一项前瞻性队列研究结果同样表明, 与常规控制组相比, 强化降糖治疗组将 HbA_{1c} 严格控制在参考范围, 不仅没有降低糖尿病心血管并发症的发生风险, 反而增加了患者的死亡风险^[19], 提示在临床中对于 T2DM 患者除了控制血糖达标以外, 需要更加注意平稳降糖。

关于糖尿病与 AF 病理、生理机制研究已较充分^[20], 然而关于血糖波动性与 AF 的相关机制研究较少。FLEISCHER 等^[21]通过分析 87 例 T2DM 患者, 其中, 以为期 3 d 的连续血糖动态检测反映血糖变化, 心率变异性以及心血管压力反射反映心脏自主神经功能, 结果发现, 无论是在新诊断的 T2DM 患者或是在血糖控制较好的 T2DM 患者中, 血糖波动显著降低 T2DM 患者自主神经功能从而增加 AF 发生风险。也有研究发现, 波动性高血糖与心血管系统相关的纤维化密切相关, 血糖波动可能通过心肌纤维化介导的心房、心室重构增加 AF 发生风险^[22]。CHEN 等^[23]还指出, 血糖波动会影响大鼠心肌细胞 ATP 敏感 K 通道的表达, 从而增加各种心律失常风险。两项动物研究表明, 血糖波动可能通过使糖尿病小鼠具有更高的心房电传导时间、心房有效不应期离散度, 以及更长的动作电位持续时间, 增加房颤风险^[24]。

ZAKKAR 等^[25]在心脏外科手术围术期血糖波动情况与术后新发 AF 的关系研究中, 将术前 48 h 最高、最低血糖的差值用来评估血糖波动性, 得出了波动性高血糖增加术后 AF 风险的结论, 但仍强调有术后 AF 引起患者血糖波动性升高的可能。本研究虽然为回顾性研究, 但通过入组条件筛选, 平均 3.5 年的随访时间, 在一定程度上论证了长期血糖波动引起新发 AF 的关系, 但仍存在回顾性分析中固有的选择偏倚或因患者随访期间出现无症状 AF 而未被发现从而导致终点事件被低估的可能。此外, 本研究数据主要来自单中心、小样本研究, 结论仍需大量多中心和临床前瞻性研究论证; 本研究收集的人群基线资料主要为入组时单一时间点基本资料, 下阶段可增加随访期间患者相关资料收集, 观察不同因素的动态变化, 以建立多中心的队列研究, 使本研究的研究对象及结果更具有代表性。

综上所述, 高 HbA_{1c} 变异性是 T2DM 合并 HFpEF 患者新发 AF 的独立影响因素, HbA_{1c} 变异性作为反映糖尿病患者慢性血糖波动的指标, 相较于短期内的血糖波动, 可能更有助于临床糖尿病患者长期管理策略的制订。针对 T2DM 合并 HFpEF 患者, 在控制血糖达标过程中, 可以通过 HbA_{1c} 变异性量化降糖速度, 从而更加

精准实施个体化降糖治疗, 进而降低此类患者 AF 的发生率。

作者贡献: 费思杰提出主要研究目标, 负责研究的构思与设计, 研究的实施, 并撰写论文; 张强负责对研究过程的质量控制和审查, 全面协调文章进展; 费思杰、刘方方、白璐负责数据收集与整理; 费思杰、孙彩红、信彩凤负责对文章的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41 (8): 668-695. DOI: 10.19538/j.nk2021080106.
- [2] RITCHIE R H, DALE ABEL E. Basic mechanisms of diabetic heart disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126 (11): 1501-1525. DOI: 10.1161/circresaha.120.315913.
- [3] JIA G H, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12 (3): 144-153. DOI: 10.1038/nrendo.2015.216.
- [4] 包丽雯. 射血分数保留心力衰竭与 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 复旦学报 (医学版), 2020, 47 (5): 789-794. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.05.023.
- [5] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议—2018 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32 (4): 315-368.
- [6] GUO Y T, TIAN Y C, WANG H, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2015, 147 (1): 109-119. DOI: 10.1378/chest.14-0321.
- [7] MUELLER C, MCDONALD K, DE BOER R A, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21 (6): 715-731. DOI: 10.1002/ejhf.1494.
- [8] KILPATRICK E S. The rise and fall of HbA_{1c} as a risk marker for diabetes complications [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (8): 2089-2091. DOI: 10.1007/s00125-012-2610-5.
- [9] ZHOU J J, SCHWENKE D C, BAHN G, et al. Glycemic variation and cardiovascular risk in the veterans affairs diabetes trial [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (10): 2187-2194. DOI: 10.2337/dc18-0548.
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (8): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.08.002
- [11] GU J, FAN Y Q, ZHANG J F, et al. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18 (6): 410-416. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938.
- [12] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (27): 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [13] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50 (5): e1-88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313.
- [14] SCHOEN T, PRADHAN A, ALBERT C, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (15): 1421-1428. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.030.
- [15] HUXLEY R R, FILION K B, KONETY S, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108 (1): 56-62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
- [16] IGUCHI Y, KIMURA K, SHIBAZAKI K, et al. HbA_{1c} and atrial fibrillation: a cross-sectional study in Japan [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156 (2): 156-159. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.10.039.
- [17] SIM M A, LIU W L, CHEW S T H, et al. Wider perioperative glycemic fluctuations increase risk of postoperative atrial fibrillation and ICU length of stay [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (6): e0198533. DOI: 10.1371/journal.pone.0198533.
- [18] CLEMENT K C, ALEJO D, DINATALE J, et al. Increased glucose variability is associated with atrial fibrillation after coronary artery bypass [J]. *J Card Surg*, 2019, 34 (7): 549-554. DOI: 10.1111/jocs.14071.
- [19] HEMPE J M, LIU S Q, MYERS L, et al. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (6): 1067-1074. DOI: 10.2337/dc14-1844.
- [20] BELL D S H, GONCALVES E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (2): 210-217. DOI: 10.1111/dom.13512.
- [21] FLEISCHER J, LEBECH CICHOSZ S, HOEYEM P, et al. Erratum. glycemic variability is associated with reduced cardiac autonomic modulation in women with type 2 diabetes. *diabetes care* 2015; 38: 682-688 [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (11): 2188. DOI: 10.2337/dc15-er11.
- [22] ZHANG Z Y, WANG N, QIAN L L, et al. Glucose fluctuations promote aortic fibrosis through the ROS/p38 MAPK/Runx2 signaling pathway [J]. *J Vasc Res*, 2020, 57 (1): 24-33. DOI: 10.1159/000503608.
- [23] CHEN Z C, CHENG Y Z, CHEN L J, et al. Increase of ATP-sensitive potassium (K(ATP)) channels in the heart of type-1 diabetic rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 8. DOI: 10.1186/1475-2840-11-8.
- [24] WATANABE M, YOKOSHIKI H, MITSUYAMA H, et al. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303 (1): H86-95. DOI: 10.1152/ajpheart.00010.2012.
- [25] ZAKKAR M, ASCIONE R, JAMES A F, et al. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 154: 13-20. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.009.

(收稿日期: 2023-03-20; 修回日期: 2023-04-26)

(本文编辑: 毛亚敏)