

不同危险分层对糖尿病患者 临床终点事件的影响

吴云涛 刘亚男 吴寿岭 李云 邢爱君 金成 施继红 杜鑫

【摘要】 目的 探讨不同危险分层对糖尿病患者临床终点事件的影响。方法 采用前瞻性队列研究方法,以参加2006年7月至2007年10月健康查体的101 510名开滦煤矿集团职工中空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或 < 7.0 mmol/L已确诊为糖尿病正在使用降糖药物的8302例患者作为观察队列,采用中国医学科学院心血管病研究所开发的“国人缺血性心血管病10年发病危险的评估方法”,将研究队列依据发病风险分为极低危、低危、中危和高危组,随访38~53(48.01 \pm 3.14)个月,随访期间每半年收集一次新发心脑血管事件情况。分析不同危险分层对糖尿病人群新发心脑血管事件的影响。结果 (1)随着发病风险的增加,发生总心脑血管事件、心肌梗死、脑卒中、心血管死亡以及全因死亡事件率均逐渐增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);而发生猝死事件率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)校正年龄及性别因素,Cox比例风险回归分析表明,随着发病风险的增加,相对于极低危组,中危和高危组发生总心脑血管事件的相对危险(RR)分别增加1.42倍(95%CI: 1.02~1.96, $P < 0.05$)、2.26倍(95%CI: 1.67~3.04, $P < 0.01$)。结论 在作为高危人群的糖尿病患者中,缺血性心血管病主要危险因素年龄增加、高血压、BMI、总胆固醇水平、吸烟可预测该人群发生心脑血管事件,随着发病因素增加,临床发生心脑血管事件的危险亦增加。

【关键词】 糖尿病; 心脑血管事件; 危险因素

Study on the effects of different risk stratifications in patients with diabetes mellitus: a clinical endpoint event WU Yun-tao¹, LIU Ya-nan², WU Shou-ling¹, LI Yun³, XING Ai-jun¹, JIN Cheng¹, SHI Ji-hong¹, DU Xin¹. 1 Department of Cardiology, Affiliated Kailuan Hospital, 2 Graduate of Hebei United University, 3 Department of Preventive Medicine, Hebei United University, Tangshan 063000, China
Corresponding author: WU Shou-ling, Email: drwusl@163.com

【Abstract】 **Objective** To estimate the relationship between the risk stratification of patients with diabetes and their clinical endpoint events. **Methods** In this cohort study, we prospectively followed 8302 individuals under the following situations: contents of fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L, being diagnosed as diabetes or having used hypoglycemic drugs from Kailuan study in which 101 510 employees (81 110 males, 20 400 females, who were being employed and those retired from the company were included) from the Kailuan Company, were screened. During the 38–53 (48.01 \pm 3.14) months of follow-up period, a new heart or cerebrovascular events were ascertained every six months. The impacts of different risk stratification in diabetic population on the incidence rates of cardiovascular and cerebrovascular events were estimated. **Results** Using the definitions of “people with ischemic cardiovascular disease incidence of 10-year risk assessment methods” developed by the Chinese Academy of Medical Sciences, Institute of Cardiovascular Disease, the study cohort was divided into four groups, namely, very low-risk, low risk, medium risk and high risk. (1) Along with the increasing risk of the disease, the incidence rates of total cardiovascular and cerebrovascular events, myocardial infarction, stroke, cardiovascular death and all-cause death rate also gradually increased and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). However, the difference on incidence rate of sudden death was not significantly different ($P > 0.05$). (2) Compared to the very low-risk group, the age and sex adjusted relative risk for cardiovascular and cerebrovascular events were 1.42 (95% CI: 1.02–1.96, $P < 0.05$), 2.26 (95% CI: 1.67–3.04, $P < 0.01$) for those with medium and high risk groups, respectively. **Conclusion** In diabetic patients, those risk factors as age, hypertension, body mass index, total cholesterol and smoking having been used on ischemic cardiovascular disease, could also be used to predict the occurrence of cardiovascular events. Along with the increasing risk factors, the risk of cardiovascular events incidence also increased.

【Key words】 Diabetes mellitus; Cardiovascular and cerebrovascular events; Risk factors

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.01.020

作者单位:063000 唐山,河北联合大学附属开滦医院心内科(吴云涛、吴寿岭、邢爱君、金成、施继红、杜鑫);河北联合大学研究生(刘亚男);河北联合大学预防医学系(李云)

通信作者:吴寿岭, Email: drwusl@163.com

国内外许多大规模前瞻性研究已证实,高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖等是导致心脑血管疾病的重要危险因素,并建立了针对健康人群的发病风险评估体系,在一级预防中发挥重要作用^[1,2]。但在已有危险因素存在的人群中,心脑血管病的主要危险因素对临床终点事件的影响如何,是否仍然对临床终点事件有预测价值,目前还较少报道。本研究采用中国医学科学院心血管病研究所开发的“国人缺血性心血管病 10 年发病危险的评估方法”^[3],探讨在糖尿病人群中传统危险因素对临床终点事件的影响及其预测价值。

资料与方法

1. 研究对象:2006 年 7 月至 2007 年 10 月由开滦医院牵头有 11 家医院参加的开滦煤矿集团在职及离退休职工健康查体,共有 101 510(男 81 110、女 20 400)名职工参加,选择其中空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L 或 < 7.0 mmol/L 已确诊为糖尿病正在使用降糖药物且有完整查体资料(包括个人生活习惯、健康状况、体格检查、实验室检查)者作为研究对象。排除标准为相关数据缺失者及入选前有心肌梗死病史或脑卒中病史者。

2. 调查方法:

(1)调查表:制定统一的操作指南,调查表预先给予个人填写,由经过统一培训的医护人员采用面对面方式进行逐项核实。调查内容包括生活习惯、高血压病史、糖尿病病史、心肌梗死病史、高血压家族史、吸烟史、饮酒情况、体育锻炼、睡眠时间和质量、文化程度以及经济收入等。并由经过统一培训的医护人员进行体格检查,检测查体当日 FBG 及其他生化指标。

(2)人体测量:身高、体重采用经校正的 RGZ-120 型体质量秤,受试者脱鞋、帽,穿轻便单衣;身高测量精确到 0.1 cm,体重测量精确到 0.1 kg。受试者测量血压前 30 min 内禁止吸烟或饮茶、咖啡,背靠静坐 15 min。采用经校正的汞柱式血压计测量右侧肱动脉血压。SBP 读数取柯氏音第 I 时相,DBP 读数取柯氏音第 V 时相。连续测量 3 次,每次测量间隔 1~2 min,取平均值。

(3)生化指标测定:受试者空腹至少 8 h,于体检当日晨起抽取肘静脉血 5 ml,离心后取上层血清检测 FBG、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等生化指标。仪器为日立自动化分析仪

(7600 Auto Matic Analyzer)。批内误差为 1%,批间误差 3%。

(4)随访调查:每半年收集一次新发心脑血管事件情况。以 2006 年 7 月至 2007 年 10 月完成健康体检时点为随访起点,新发心脑血管事件为终点。终点事件包括急性心肌梗死、脑梗死、脑出血、心脑血管病死亡、全因死亡。发生两次及以上终点事件者计为发生一次总心脑血管事件,以最先发生终点事件的时间和事件为结局。每半年由经过培训的医务人员到体检医院记录观察对象的终点事件。自 2010 年始,每半年经开滦市医保中心收录一次观察对象在体检医院以外医疗单位就诊的信息,并收集发生终点事件者的住院信息。所有诊断均由专业医师根据住院病历进行确认。

(5)心血管病主要危险因素评分:采用中国医学科学院心血管病研究所开发的“国人缺血性心血管病 10 年发病危险的评估方法”^[3],将各危险因素分层及评分。

3. 相关定义及诊断标准:①吸烟定义为每天至少吸一支且连续一年以上。②高血压诊断标准依据中国高血压防治指南^[4],即 SBP ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和(或) DBP ≥ 90 mm Hg。③心脑血管事件包括致死性和非致死性心脑血管事件。其中心脏事件包括急性心肌梗死和心脏性猝死(急性心肌梗死根据中华医学会心血管病分会制定的诊断标准^[5];心脏性猝死依据 2006 年 ACC/AHA/ESC 的诊断标准^[6]),脑血管事件包括脑出血、蛛网膜下腔出血和脑梗死[根据第四届全国脑血管病会议(1995 年)制定的诊断标准^[7]]。

4. 统计学分析:数据由各体检医院终端录入,通过网络上传至开滦医院 oracle 数据库,用 SPSS 13.0 软件处理。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析;计数资料应用 χ^2 检验。采用 Cox 比例风险回归分析影响心脑血管事件的因素。以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同危险分层的一般情况比较:在参加查体的 101 510 名职工中,已确诊为糖尿病并正在使用降糖药物者共计 9489 例,剔除相关数据缺失者 477 例及入选前有脑卒中和/或心肌梗死病史者 710 例,共纳入符合入选标准者 8302 例,年龄 22~91 岁,平均(56.56 \pm 10.44)岁。根据“国人缺血性心血管病 10 年发病危险的评估方法”所规定的缺血性心血管病

(冠心病和缺血性脑卒中)危险评估的主要危险因素年龄、高血压、BMI、TC水平、吸烟和糖尿病进行分层及评分,即缺血性心血管病10年发病危险 $\geq 40\%$ 为极高危; $< 40\%$ 、 $\geq 20\%$ 为高危; $< 20\%$ 、 $\geq 10\%$ 为中危; $< 10\%$ 、 $\geq 5\%$ 为低危; $\leq 5\%$ 为极低危。由于极高危组患者数相对较少(129例),将极高危组与高危组合并统计,共分为高危组、中危组、低危组和极低危组4组。随着发病风险的升高,研究

对象平均年龄逐渐增高,BMI、SBP、DBP水平逐渐增高,TC、TG、HDL-C和LDL-C水平也增高,差异均有统计学意义($P < 0.01$);FBG水平降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

2. 不同危险分层发生心脑血管事件率比较:随访期为2006年7月至2010年12月,随访时间38~53个月,平均(48.01 \pm 3.14)个月。随访期间内发生脑梗死229例,心肌梗死95例,脑出血53例,心脏性猝死13例,全因死亡284例,心脑血管病死亡88例,共发生心脑血管事件374例(发生 ≥ 2 次事件者,统计总心脑血管事件时只记为1次,以最先发生终点事件的时间和事件为结局)。随着发病风险的增加,总心脑血管事件、心肌梗死、脑卒中(脑梗死和脑出血)累计发病率均增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。心脑血管病死亡与全因死亡等联合终点事件率也增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。但发生心脏性猝死的事件率未达到统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

3. 发生心脑血管事件的影响因素分析:分别以总心脑血管事件、脑梗死和心肌梗死作为因变量,以各发病风险作为自变量,校正年龄及性别因素,应用Cox比例风险回归分析影响发生临床心脑血管事件的因素。结果表明:相对于极低危组,中危和高危组发生总心脑血管事件的相对危险(RR)分别增加1.42倍(95%CI: 1.02~1.96, $P < 0.05$)、2.26倍(95%CI: 1.67~3.04, $P < 0.01$)。在心肌梗死和脑梗死事件方面,随着发病风险的增加,相对于低风险组,高风险组发生心肌梗死和脑梗死事件相对危险也增加。相对于极低危组,高危组发生心肌梗死的RR值增加2.91倍(95%CI: 1.16~3.70, $P = 0.01$);中危组发生脑梗死的RR值增加1.65倍(95%CI: 1.09~2.50, $P =$

表1 8302例糖尿病患者不同危险分层(4组)一般资料和生化指标

参数	极低危组 (n=3693)	低危组 (n=2518)	中危组 (n=1207)	高危组 (n=884)	χ^2/F 值	P值
例数(男/女)	3098/595	2342/176	765/442	620/264	588.65	< 0.01
年龄(岁) ^a	52.73 \pm 10.75	58.96 \pm 9.47	60.04 \pm 8.71	60.93 \pm 8.26	344.43	< 0.01
BMI(kg/m ²) ^a	25.12 \pm 3.35	26.65 \pm 3.22	27.04 \pm 3.34	28.03 \pm 3.57	257.56	< 0.01
吸烟情况(否/是)	2813/880	1471/1047	868/339	545/339	245.49	< 0.01
SBP(mm Hg) ^a	123.52 \pm 13.48	141.55 \pm 11.98	155.16 \pm 13.89	175.79 \pm 17.29	4363.88	< 0.01
DBP(mm Hg) ^a	80.51 \pm 9.48	87.70 \pm 9.66	92.11 \pm 11.35	99.60 \pm 14.01	1006.61	< 0.01
高血压治疗(否/是)	3352/341	1925/593	783/424	494/390	751.00	< 0.01
TG(mmol/L) ^a	2.08 \pm 1.77	2.28 \pm 1.95	2.42 \pm 1.99	2.45 \pm 1.82	16.52	< 0.01
TC(mmol/L) ^a	5.00 \pm 1.28	5.28 \pm 1.25	5.44 \pm 1.40	5.58 \pm 1.29	70.88	< 0.01
LDL-C(mmol/L) ^a	2.35 \pm 0.88	2.50 \pm 0.98	2.54 \pm 1.00	2.60 \pm 1.04	25.78	< 0.01
HDL-C(mmol/L) ^a	1.52 \pm 0.40	1.56 \pm 0.44	1.61 \pm 0.44	1.64 \pm 0.49	24.74	< 0.01
FBG(mmol/L) ^a	9.54 \pm 3.24	9.16 \pm 2.88	9.36 \pm 2.96	9.09 \pm 2.60	10.38	< 0.01
糖尿病治疗(否/是)	2766/927	1824/694	831/376	623/261	25.34	< 0.01

注:^a $\bar{x} \pm s$

表2 8302例糖尿病患者不同危险分层(4组)临床终点事件

参数	极低危组 (n=3693)	低危组 (n=2518)	中危组 (n=1207)	高危组 (n=884)	P值
总心脑血管事件	114(3.1)	126(5.0)	56(4.6)	78(8.8)	< 0.01
心肌梗死	35(0.9)	28(1.1)	15(1.2)	17(1.9)	0.02
脑梗死	64(1.7)	79(3.1)	37(3.1)	49(5.5)	< 0.01
脑出血	14(0.4)	19(0.8)	8(0.7)	12(1.4)	< 0.01
心脏性猝死	6(0.2)	4(0.2)	1(0.1)	2(0.2)	0.87
心血管病死亡	20(0.5)	32(1.3)	18(1.5)	18(2.0)	< 0.01
全因死亡	95(2.6)	93(3.7)	53(4.4)	43(4.9)	< 0.01

注:括号外数据为例数,括号内数据为发生率(%)

0.02),高危组发生脑梗死的RR值增加2.66倍(95%CI: 1.82~3.90, $P < 0.01$)。其余各组虽然事件发生风险增加,但差异均无统计学意义(表3)。

表3 影响新发心脑血管事件的Cox比例风险回归模型

参数	β	Wald χ^2 值	P值	RR值(95%CI)
总心脑血管事件				
极低危组	-	-	-	1.00
低危组	0.13	0.96	0.33	1.14(0.88~1.46)
中危组	0.35	4.42	0.04	1.42(1.02~1.96)
高危组	0.81	28.33	< 0.01	2.26(1.67~3.04)
心肌梗死				
极低危组	-	-	-	1.00
低危组	0.17	0.43	0.51	1.18(0.72~1.94)
中危组	0.28	0.80	0.37	1.32(0.72~2.41)
高危组	0.73	6.09	0.01	2.91(1.16~3.70)
脑梗死				
极低危组	-	-	-	1.00
低危组	0.23	1.79	0.18	1.25(0.90~1.74)
中危组	0.50	5.66	0.02	1.65(1.09~2.50)
高危组	0.98	25.39	< 0.01	2.66(1.82~3.90)

注:校正年龄、性别因素

讨 论

心血管疾病的发病是多种危险因素共同作用的结果,各种危险因素有叠加或协同作用,控制几个危险因素比控制单个危险因素更有意义。从20世纪

90年代中期,心血管病预防转向关注个体多种危险因素的综合评估,“整体危险评估”的概念已为全球心血管病预防和控制专家广泛认同。Framingham风险公式以及在此基础之上1998年JNC V建立了更接近临床实际冠心病10年发病危险预测模型^[1],在无心血管疾病或糖尿病的成年人心血管风险评估方面,已得到全面的检验,并在美国和世界各国广泛应用。但Framingham风险公式也有其局限性,如需要进行绝对风险评估的糖尿病、中重度肾病、超重和肥胖等亚目标人群,目前国内外尚无有效地评估工具。本研究探讨的就是在已存在冠心病等危症(糖尿病)人群中,心血管病的主要危险因素对临床终点事件的预测价值。

在符合入选标准的8302例糖尿病患者中,经过平均4年(48.01个月±3.14个月)的随访,共发生心脑血管事件374例,其中脑梗死229例,心肌梗死95例。随着发病风险的增加,心脑血管疾病总事件发病率由极低危组的3.1%升高至高危组的8.8%。在心肌梗死事件、脑卒中事件、心脑血管死亡及全因死亡事件上,事件率也逐渐增加,差异有统计学意义。由于观察对象为糖尿病人群,虽然随访时间较短,但总的事件率仍高于中美心肺血管疾病流行病学合作研究队列的报道^[3]。而我国心脑血管事件以脑梗死为主,不同于以美国白人作为研究对象的Framingham心脏研究,符合国人脑血管发病高于心血管发病的特点。而13例心脏性猝死,相对于总体人群,发生例数太少,结果无意义。心脑血管病死亡与全因死亡等联合终点事件,虽然死因有所不同,但年龄、肥胖、高血压等因素对机体总的生理状态均有一定影响,有些危险因素是多种疾病的共同起因,对于一个大量样本的观察队列,可对终点事件产生影响。校正了年龄及性别因素后,Cox比例风险回归分析显示随着发病风险的增加,相对于极低危组,中危和高危组发生总心脑血管事件的相对危险分别增加1.42倍和2.26倍。在各分类事件中,虽然没有总心脑血管事件这样明显的规律,但高风险组发病相对风险也逐渐升高。

本研究发现随着缺血性心血管病危险评估的主要危险因素(年龄、高血压、BMI、TC、吸烟)增多,研究对象平均年龄逐渐增高;女性在人群中比例逐渐减少;吸烟者逐渐增加;BMI、SBP、DBP水平逐渐增高,TC、TG和LDL-C水平也增高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。危险因素在高风险组有聚集趋势。本研究人群为糖尿病患者,已经存在糖代谢和

胰岛素代谢异常,其致病作用相互协同,互为因果,大大加速了心脑血管疾病的进程。美国胆固醇教育计划成人治疗第三次报告(ATP III)^[8]已将冠心病的二级预防从冠心病扩展到冠心病的等危症,对于已经具有糖尿病这一特殊缺血性心血管疾病的高危人群,应严格进行生活方式干预和药物治疗,才可能减少患者的致残率、致死率。另外,在本研究中,随着危险因素的增加,FBG水平下降,给予降糖治疗者比例增加,证明FBG水平下降与糖尿病治疗有关。

本研究观察对象为已存在一种代谢性疾病的糖尿病人群,其致病因素对疾病进程和导致终点事件的影响可能异于健康群体。另外,本研究的队列是以男性为主的北方职业人群,在一定程度上限制了结果的外延,但研究的样本量大,结果仍有参考价值。

参 考 文 献

- [1] Wilson PWF, Agostino RBD, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998, 97: 1837-1847.
- [2] Crundy SM, Balady GL, Crigui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health care professionals from the American Heart Association's Task Force on Risk Reduction. *Circulation*, 1998, 97: 1876-1887.
- [3] National Research Project Group. People with ischemic cardiovascular disease risk assessment methods and simple research and development of assessment tools. *Chin J Cardio*, 2003, 31: 893-900. (in Chinese)
国家“十五”攻关课题组. 国人缺血性心血管病发病风险的评估方法及简易评估工具的开发研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 893-900.
- [4] Revise Editorial Board of Prevent and Treat Guide of Chinese Hypertension. *Prevent and Treat Guide of Chinese Hypertension*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 3. (in Chinese)
中国高血压防治指南修订委员会. *中国高血压防治指南*. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 3.
- [5] Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular, Editorial Board of Chinese Circulation Journal. Guidelines for diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *Chin J Cardio*, 2001, 29 (12): 710-725. (in Chinese)
中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. *急性心肌梗死诊断和治疗指南*. *中华心血管病杂志*, 2001, 29 (12): 710-725.
- [6] Zipes DP, Camn AJ, Borggreffe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society). *Europace*, 2006, 8: 746-837.
- [7] Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurosurgery. Various types of cerebrovascular disease diagnosis. *Chin J Neurol*, 1996, 29 (6): 378-380. (in Chinese)
中华神经科学会, 中华神经外科学会. *各类脑血管病诊断要点*. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (6): 378-380.
- [8] Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 282: 2486-2497.

(收稿日期: 2011-07-20)

(本文编辑: 张林东)