

• 临床研究 •

HbA1c 和 hs-CRP 与急性冠状动脉综合征预后的相关性研究

余宏斌

(重庆市开县人民医院心血管内科 405400)

摘要:目的 探讨联合检测糖化血红蛋白(HbA1c)和 hs-CRP 对于急性冠状动脉综合征患者预后的预测价值。方法 选取该院 2009 年 8 月至 2011 年 8 月收治的 141 例急性冠状动脉综合征患者。根据患者血中 HbA1c 和 hs-CRP 水平,将研究对象分为以下 4 组:高 HbA1c 高 hs-CRP 组,高 HbA1c 组,高 hs-CRP 组,低 HbA1c 低 hs-CRP 组(对照组)。随访至 2012 年 8 月,收集患者的临床资料并进行统计分析。结果 与对照组相比,高 HbA1c 组患者在 2 年内、其他两组患者在整个随访时间内的累积生存率都有明显的下降($P<0.05$)。将 HbA1c 和 hs-CRP 作为协变量,对患者的生存时间进行 Cox 回归分析,得出回归方程为 $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.092 \times \text{HbA1c} + 0.610 \times \text{hs-CRP})$ 。上述方程经拟合优度检验,在 $\alpha=0.05$ 水平下, $\chi^2=10.326$, $P<0.01$ 。HbA1c 和 hs-CRP 的 RR 值分别为 1.971, 95%CI(1.245~2.539), $P<0.05$ 和 3.398, 95%CI(2.879~3.917), $P<0.05$ 。该回归模型的灵敏度为 75.4%, 特异度为 83.3%, Kappa 值为 0.446。结论 联合检测 HbA1c 和 hs-CRP 对于急性冠状动脉综合征患者的预后具有中等程度的预测价值。

关键词: 血红蛋白 A, 糖基化; 高敏 C 反应蛋白; 急性冠状动脉综合征; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.28.016

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)28-3374-03

Evaluation on the correlation between prognosis of acute coronary syndrome and HbA1c and hs-CRP level

Yu Hongbin

(Department of Cardiology, People's Hospital of Kaixian County, Chongqing 405400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of HbA1c and hs-CRP in patients with acute coronary syndrome. **Methods** A total of 141 patients diagnosed as acute coronary syndrome from August 2009 to August 2011 in this hospital were collected. According to the levels of HbA1c and hs-CRP, patients were divided into the following four groups: the high HbA1c and hs-CRP group, the high HbA1c group, the high hs-CRP group, the low HbA1c and hs-CRP group (control group). After receiving standard treatment and being discharged from hospital, all patients were followed up every two month until death or the end of the study. Clinical data from all patients were statistically analyzed. **Results** Compared with the control group, the cumulative survival of the high HbA1c group was much lower in 2 years ($P<0.05$) and the difference between the two groups was not significant 2 years later ($P>0.05$). However, the cumulative survival in high HbA1c and high hs-CRP group and the high hs-CRP group were significantly lower than the control group through the whole follow-up time. A Cox regression modal with HbA1c and hs-CRP as the covariates established and the formula was: $h(t, x) = h_0(t) \exp(0.092 \times \text{HbA1c} + 0.610 \times \text{hs-CRP})$ ($\chi^2=10.326$, $P<0.01$). The value of HbA1c and hs-CRP were associated with increased risk of mortality [RR 1.971, 95%CI(1.245-2.539), $P<0.05$ and RR 3.398, 95%CI(2.879-3.917), $P<0.05$, respectively]. The specificity and sensitivity of that modal was 75% and 83.6%, respectively. The Kappa value was 0.446. **Conclusion** The combined detection of HbA1c and hs-CRP level can predict the prognosis of patients with acute coronary syndromes.

Key words: hemoglobin A, glycosylated; hs-CRP; acute coronary syndrome; prognosis

糖化血红蛋白(HbA1c)是反映糖尿病患者血糖控制的一项重要指标,但多项研究显示无论是否患有糖尿病,其与急性冠状动脉综合征的患者预后都有关系,但结果尚存在争议^[1-2]。高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是冠心病的独立危险因素,对急性冠状动脉综合征的远期预后具有一定的预测价值^[3]。冠心病尤其是急性冠状动脉综合征的预后具有重大的临床意义, HbA1c 和 hs-CRP 均是临床常用的实验室检查项目,此二者联合检测是否能对急性冠状动脉综合征患者的预后具有更好的预测价值,尚无详细报道。本研究拟探讨联合检测 HbA1c 和 hs-CRP 对于急性冠状动脉综合征患者的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 8 月至 2011 年 8 月本院心内科收治的发生急性冠状动脉综合征的患者 141 例,其中男 86 例,女 55 例,年龄 32~91 岁,平均(63.20±8.06)岁。截止 2012 年 8 月随访结束时,失访 22 例,此 22 例未纳入后续的统计分析。依据 HbA1c 和 hs-CRP 的检测结果,将研究对象分为以

下 4 组:高 HbA1c 高 hs-CRP 组(HbA1c ≥ 6.5 mmol/L, hs-CRP ≥ 3.0 mg/L)33 例,高 HbA1c 组(HbA1c ≥ 6.5 mmol/L, hs-CRP ≤ 3.0 mg/L)27 例,高 hs-CRP 组(HbA1c ≤ 6.5 mmol/L, hs-CRP ≥ 3.0 mg/L)28 例,低 HbA1c 低 hs-CRP 组(HbA1c ≤ 6.5 mmol/L, hs-CRP ≤ 3.0 mg/L)31 例作为对照组。各组的年龄、性别、体质量指数、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、血糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准、排除标准及治疗过程 急性冠状动脉综合征的诊断标准依据 2001 年《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[4]及 2007 年《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[5]。糖尿病的诊断标准依据照 2006 年美国糖尿病协会(ADA)的糖尿病诊断标准,即任一次空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,2 h 随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L。另外,

表 1 3 组患者临床基线资料比较

项目	高 HbA1c 高 hs-CRP 组(n=33)	高 HbA1c 组(n=27)	高 hs-CRP 组(n=28)	对照组(n=31)	P
HbA1C(mmol/L)	7.40±1.45	7.30±1.32	6.00±1.03	6.10±1.15	<0.05
hs-CRP(mg/L)	4.35±0.98	2.09±0.37	4.79±0.53	1.98±0.42	>0.05
NYHA 心功能分级(例)					
I	2.0/6.0	2.0/7.4	3.0/10.7	5.0/16.1	>0.05
II	9.0/27.3	11.0/40.7	11.0/39.3	14.0/45.2	<0.05
III	13.0/39.4	10.0/37	11.0/39.3	9.0/29.0	<0.05
IV	9.0/27.3	4.0/14.8	3.0/10.7	3.0/9.7	>0.05

恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、严重感染、血液系统疾病、免疫系统疾病排除在外。本研究最终入选的病例均符合上述纳入标准并且不符合上述排除标准。患者入院明确诊断后,采取包括再灌注治疗、抗凝、抗血小板、调脂、抑制心室重构等急性冠状动脉综合征的标准治疗措施。诊断为糖尿病的患者经内分泌科会诊后按照会诊意见对血糖进行综合管理。

1.2.2 病例资料采集及生化检查 患者入院后即完成病史采集和身高、体质量的测定。取空腹 8~12 h 静脉血测定 HbA1c、GLU、UA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP。HbA1c 的测定采用美国 primus 糖化血红蛋白检测系统,采用硼硅酸亲和层析技术。hs-CRP 采用美国 Beckman 公司 Array 360CE 全自动免疫特种蛋白分析仪,利用散射光比浊法测定。生化指标测定采用 Olympus AU5400 生化分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。对各组数据首先进行正态性检验和方差齐性检验,若数据呈正态分布且方差齐,则组间比较用 one-way ANOVA 检验;若不符合,则对数据进行对数转换后进行后续检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组 HbA1C、hs-CRP 和美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级比较 高 HbA1c 高 hs-CRP 组和高 HbA1c 组之间及高 hs-CRP 组和对照组之间 HbA1c 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),在高 HbA1c 高 hs-CRP 组和高 HbA1c 组中此指标均明显高于另外两组($P<0.05$)。高 HbA1c 高 hs-CRP 组和高 hs-CRP 组及高 HbA1c 组和对照组之间 hs-CRP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),高 HbA1c 高 hs-CRP 组和高 hs-CRP 组中的 hs-CRP 均明显高于另外两组($P<0.05$)。NYHA 心功能分级中,高 HbA1c 高 hs-CRP 组的Ⅲ级心功能水平的患者例数明显高于对照组($P<0.05$),其余无明显差异。

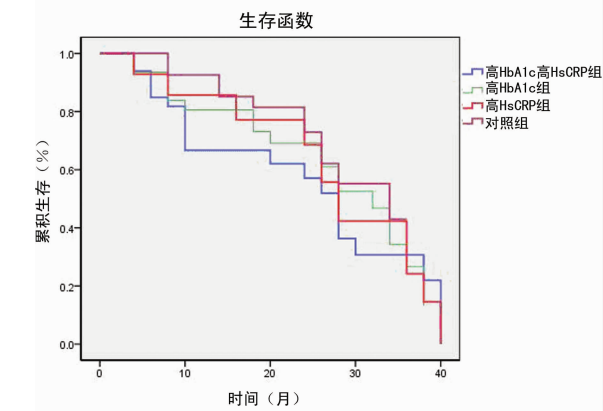


图 1 各组的生存曲线

2.2 Kaplan-Meier 曲线 见图 1,与对照组比较,高 HbA1c 组的累积生存率在发病 2 年内明显降低($P<0.05$),2 年之后累积生存率的差别不显著;高 hs-CRP 组和高 HbA1c 高 hs-

CRP 组的累积生存率均在整个随访时间内均明显低于对照组,尤其是高 HbA1c 高 hs-CRP 组,与高 hs-CRP 组相比,累积生存率也仍有显著的降低($P<0.05$)。

2.3 Cox 回归分析 将变量 HbA1c 和 hs-CRP 进行 Cox 单因素分析,结果显示二者均有意义。将此二研究因素选入,运用强制进入法进行 Cox 多因素分析,由此建立的 Cox 回归方程为: $h(t,x)=h_0(t)\exp(0.092\times HbA1c+0.610\times hs-CRP)$, HbA1c 和 hs-CRP 的 RR 值分别为 2.103,95%CI(1.634~2.558), $P<0.05$;3.265,95%CI(2.456~4.091), $P<0.05$ 。上述方程经拟合优度检验,在 $\alpha=0.05$ 水平下, $\chi^2=10.326$, $P<0.01$,可认为该模型有统计学意义,见表 2、3。

表 2 HbA1c 和 hs-CRP 的 Cox 单因素分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
HbA1c	0.102	0.193	8.761	0.019	1.971	1.245~2.539
hs-CRP	0.934	0.211	10.287	0.026	3.398	2.879~3.917

表 3 HbA1c 和 hs-CRP 的 Cox 多因素分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
HbA1c	0.092	0.209	7.923	0.023	2.103	1.634~2.558
hs-CRP	0.610	0.237	11.945	0.031	3.265	2.456~4.091

2.4 可靠性分析 如表 4 所示,该回归曲线对急性冠状动脉综合征的患者预后的预测的灵敏度为 75.4%,特异度为 83.3%,Kappa 值为 0.446,说明预测结果与实际结果具有中度的 consistency。

表 4 回归曲线的可靠性分析

回归曲线预测 生存时间(年)	实际预后生存时间(年)		合计
	<2 年	>2 年	
<2 年	49	9	58
>2 年	16	45	61
合计	65	54	119

3 讨 论

本研究显示单独的高水平的 hs-CRP 或 HbA1c 均可以降低急性冠状动脉综合征患者短期(3 个月)内的累积生存率。高 hs-CRP 在本试验中也可显著降低该类患者远期(2 年)的累积生存率,与国外的大规模临床试验相一致,而在高 HbA1c 水平患者中没有观察到类似的结果。本研究也显示出这两种因素同时升高会产生更加不利于患者预后的结果,高 hs-CRP 高 HbA1c 患者的累积生存率在整个随访时间内均明显低于其他各组。

HbA1c 是由葡萄糖与血红蛋白的链缬氨酸残基缩合而成的产物,其浓度不受葡萄糖波动、运动或食物影响,可反映患者

近 3 个月的平均血糖水平。高水平的 HbA1c 会使血红蛋白的氧运输能力下降,而且高血糖也可刺激血管平滑肌细胞增生。大量研究已经证实降低 2 型糖尿病患者的 HbA1c 水平均能明显减少该患者的总体心血管风险^[6]。另外有报道称即使在非糖尿病患者中 HbA1c 的水平也与冠状动脉病变的程度相关^[7]。一项荟萃分析显示,虽然升高的 HbA1c 与急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者的预后无明显相关性,但升高的 HbA1c 能明显增加总体急性冠状动脉综合征患者的病死率(OR 2.32,95% CI,1.61~3.35)^[8]。这一结果与其他文献的报道相悖^[1]。原因可能与两项研究中 HbA1c 界值的标准不同有关。本研究中所纳入的患者并未严格区分是否患有糖尿病,以 HbA1c=6.5 mmol/L 作为界值进行分组,经过 2 年的随访显示在总体急性冠状动脉综合征患者中,升高的 HbA1c 提示 2 年内患者的预后不良。2 年之后,升高的 HbA1c 与此类患者的预后无明显相关性,这可能与 2 年之后,影响患者预后的不良因素增多相对削弱了 HbA1c 的作用有关。

在影响急性冠状动脉综合征预后的诸多因素中,hs-CRP 参与了从内皮细胞损伤、脂质浸润、脂质斑块形成乃至斑块破裂酿成动脉粥样硬化事件的全过程^[9]。高 hs-CRP 水平常常提示斑块的不稳定性。很多大规模的临床试验显示血中 hs-CRP 的水平与急性冠状动脉综合征患者的远期(>3 个月)预后具有较好的相关性,<1、1~3、>3 mg/L 的 hs-CRP 分别提示低、中、高 3 个等级的心血管风险^[10]。但是 hs-CRP 对此类患者短期预后的预测尚不理想^[11],这与急性冠状动脉综合征是严重的心血管疾病,病程早期生理病理变化复杂,影响因素多,炎症指标如 hs-CRP 只能从一个侧面对病情进行估计有关。对此类患者早期预后的判断,应综合多个指标联合检测。

HbA1c 和 hs-CRP 均是目前临床工作中常用的检查项目,费用低廉,检查快捷、方便。本研究联合检测 HbA1c 和 hs-CRP,并建立以 HbA1c 和 hs-CRP 为变量的 Cox 回归模型,以该模型对急性冠状动脉综合征患者的预后进行预测,具有较好的特异度和特异度,对临床工作具有一定的指导意义。

参考文献:

[1] Cherneva ZV, Denchev SV, Gospodinova MV, et al. Inflammatory cytokines at admission — independent prog-
(上接第 3373 页)
[5] 彭敏,朱智敏,杨小民. 283 例食物嵌塞患者情况调查分析[J]. 口腔医学研究,2005,21(4):462-464.
[6] 卢礼,张纲,张萍,等. CEREC 3D 瓷嵌体治疗后牙颌面缺损所致食物嵌塞的疗效评价[J]. 口腔颌面修复学杂志,2011,12(5):290-293.
[7] Hardan LS, Amm EW, Ghayad A, et al. Effect of different modes of light curing and resin composites on microleakage of Class II restorations——Part II [J]. Odontostomatol Trop,2009,32(126):29-37.
[8] Nandini S. Indirect resin composites[J]. J Conserv Dent, 2010,13(4):184-194.
[9] 解双丽. 铸造钴铬合金嵌体与银汞充填治疗磨牙龋源性垂直性食物嵌塞的疗效对比[J]. 临床医学,2010,30(8):101-102.
[10] 吴锦涛,张光东,徐海,等. 不同固化充填方法对 Z350 纳

nostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia[J]. Acute Card Care,2012,14(1):13-19.
[2] 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[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.
[3] 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. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
[4] ten Brinke R, Dekker N, de Groot M, et al. Lowering HbA1c in type 2 diabetics results in reduced risk of coronary heart disease and all-cause mortality[J]. Prim Care Diabetes,2008,2(1):45-49.
[5] 张凤霞,严萍萍,朱雯,等. 非糖尿病冠心病患者糖化血红蛋白的临床价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(3):217-219.
[6] Liu Y, Yang YM, Zhu J, et al. Prognostic significance of hemoglobin A1c level in patients hospitalized with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol,2011,10(10):98.
[7] Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes[J]. QJM,2006,99(4):237-243.
[8] Rietzschel E, De Buyzere M. High-sensitive C-reactive protein: Universal prognostic and causative biomarker in heart disease? [J]. Biomark Med,2012,6(1):19-34.
[9] Ridker PM. Inflammation in atherothrombosis; how to use high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in clinical practice[J]. Am Heart Hosp J,2004,2(4 Suppl 1):S4-9.
[10] Correia LC, Esteves JP. C-Reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes; a systematic review and meta-analysis[J]. Arq Bras Cardiol,2011,97(1):76-85.

(收稿日期:2013-05-08 修回日期:2013-06-14)

米树脂微渗漏和压缩强度的影响[J]. 口腔医学,2010,30(12):736-739.
[11] 白雪,杨晓东. 两种牙本质封闭技术黏结树脂嵌体微渗漏研究[J]. 中国实用口腔科杂志,2009,2(6):345-347.
[12] Cramer NB, Stansbury JW, Bowman CN. Recent advances and developments in composite dental restorative materials[J]. J Dent Res,2011,90(4):402-416.
[13] Fasbinder DJ, Dennison JB, Heys DR, et al. The clinical performance of CAD/CAM-generated composite inlays [J]. J Am Dent Assoc,2005,136(12):1714-1723.
[14] 鲍萍萍,李文,樊明文. 4 种树脂嵌体磨损性和微渗漏的比较[J]. 广东牙病防治,2012,20(5):237-241.
[15] 姜玲玲,刘红,王金蕊. 4 种复合树脂嵌体材料的机械性能评价[J]. 上海口腔医学,2011,20(2):164-168.

(收稿日期:2013-05-01 修回日期:2013-05-19)