

非瓣膜性心房颤动合并 2 型糖尿病患者的临床特征与生存状况研究

白杰^{1,2}, 丛洪良^{3△}, 张文艳²

(1. 天津医科大学研究生院 300070; 2. 天津市西青医院心内科 300380; 3. 天津市胸科医院心内科 300222)

[摘要] **目的** 探讨非瓣膜性心房颤动(NVAF)并发 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床特点,以及 T2DM 对 NVAF 患者生存状况的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 9 月天津市胸科医院收治的 646 例 NVAF 患者,根据患者是否合并 T2DM 将其分为 T2DM 组($n=110$)与非 T2DM 组($n=536$)。比较两组的临床资料及随访 1 年脑梗死、心血管死亡的发生率,采用多因素 Cox 比例风险模型筛选影响患者 1 年内脑梗死、心血管死亡发生的因素。**结果** T2DM 组患者的年龄、体质量指数,高血压、冠心病、短暂性脑缺血发作(TIA)或脑卒中、高脂血症的发生率,以及阿司匹林、他汀类降脂药的应用率均明显高于非 T2DM 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访 1 年,T2DM 组患者心血管死亡的发生率为 14.5%,明显高于非 T2DM 组的 5.1%($P<0.05$)。T2DM 组、非 T2DM 组患者脑梗死的发生率分别为 12.7%、6.4%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果表明,年龄、TIA 或脑卒中、T2DM 是脑梗死发生的独立危险因素($P<0.05$)。年龄、心力衰竭、T2DM 是心血管死亡发生的独立危险因素,而血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂是其独立保护因素($P<0.05$)。**结论** 合并 T2DM 可增加 NVAF 患者脑梗死与心血管死亡的风险。

[关键词] 心房颤动;糖尿病,2 型;脑梗死**[中图分类号]** R541.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)29-4085-03**Analysis of clinical characteristics and survival status of patients with non-valvular atrial fibrillation complicated with type 2 diabetes mellitus**Bai Jie^{1,2}, Cong Hongliang^{3△}, Zhang Wenyan²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Cardiology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China; 3. Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics of patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and explore the effect of T2DM on survival status of patients with NVAF. **Methods** A total of 646 patients with NVAF in Tianjin Chest Hospital from January 2014 to September 2015 were enrolled in the study, and were divided into T2DM group ($n=110$) and non-T2DM group ($n=536$) according to whether these patients were complicated with T2DM. The clinical data, incidence rates of cerebral infarction and cardiovascular death after 1-year follow-up were compared between the two groups. Multivariate Cox regression analysis was performed to determine independent factors for cerebral infarction and cardiovascular death within 1 year. **Results** The age, body mass index, incidence rates of hypertension, coronary heart disease, transient ischemic attack (TIA) or stroke, and hyperlipidemia, and application rates of aspirin, statins in the T2DM group were higher than those in the non-T2DM group, there were statistically significant differences ($P<0.05$). After 1-year follow-up, the incidence rate of cardiovascular death in the T2DM group was 14.5% which was significantly higher than 5.1% in the non-T2DM group ($P<0.05$). The incidence rate of cerebral infarction within 1 year in the T2DM group and non-T2DM group were 12.7% and 6.4%, respectively. There was no significant difference in the incidence rate between the two groups ($P>0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that age, TIA or stroke history and T2DM were the independent risk factors for cerebral infarction ($P<0.05$). Age, heart failure and T2DM were the independent risk factors for cardiovascular death, and ACEI/ARB was an independent protective factor ($P<0.05$). **Conclusion** T2DM could increase the risk for cerebral infarction and cardiovascular death in patients with NVAF.

[Key words] atrial fibrillation; diabetes mellitus, type 2; cerebral infarction

非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)是指基础心脏病因中无瓣膜病,而与冠心病、糖尿病、高血压等有关,近年来其发病率已超过瓣膜性心房颤动。由于心房颤动容易合并血栓,其脑梗死、肺栓塞、周围动脉栓塞等并发症的发生风险较高^[1],故探讨 NVAF 患者出现脑梗死与心血管死亡的影响因素具有重要的临床意义。目前,国内外学者已公认糖尿

病是脑卒中、高血压、心力衰竭、冠心病等多种心血管疾病的危险因素,但有关糖尿病对 NVAF 患者脑梗死风险及预后影响的研究较少。本研究回顾性分析 NVAF 患者的临床资料与随访结果,分析伴有 2 型糖尿病(T2DM)患者的临床特征及生存状况,重点探讨 T2DM 对患者预后的影响,为临床提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 9 月天津市胸科医院收治的 646 例 NVAf 患者为研究对象,所有患者符合 NVAf 的诊断依据:入院 24 h 内的常规及动态心电图提示各导联 P 波消失,代之以小而规则的振荡波(f 波),频率每分钟 350~600 次,RR 间期绝对不齐,且心脏彩色多普勒超声排除心瓣膜病导致的心房颤动^[2];并且临床及随访资料均完整可靠。本研究符合医学伦理学原则,已通过医院伦理委员会审批,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 记录所有患者的临床资料,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史,高血压、T2DM、冠心病、短暂性脑缺血发作(TIA)或脑卒中、高脂血症、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等基础病史;阿司匹林、氯吡格雷、华法林、胺碘酮、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(CCB)、利尿剂、他汀类降脂药等治疗药物应用情况,心房颤动类型、心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、CHADS₂(C:心力衰竭;H:高血压;A:年龄;D:糖尿病;S:脑卒中)评分等。根据患者是否合并 T2DM 将其分为 T2DM 组与非 T2DM 组。出院后均采用门诊、电话、信件等方式进行定期随访,以脑卒中、心血管死亡作为研究终点,分析患者 1 年内的生存状况。脑梗死的诊断参考文献^[3],经过头颅的 CT 和(或)磁共振成像(MRI)确诊。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分比(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Cox 比例风险模型筛选出患者出现脑梗死、心血管死亡的独立影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料与随访结果比较 646 例患者中 110 例合并 T2DM,发生率为 17.0%,纳入 T2DM 组,其余 536 例患者纳入非 T2DM 组。结果表明,T2DM 组患者的年龄、BMI、高血压、冠心病、TIA 或脑卒中、高脂血症的发生率,以及阿司匹林、他汀类降脂药的应用率均明显高于非 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访结果表明,646 例患者中 1 年内共 34 例(5.26%)发生脑梗死,32 例(4.95%)发生心血管死亡。T2DM 组患者心血管死亡的发生率明显高于非 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组脑梗死的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 多因素 Cox 回归分析结果 以随访 1 年内是否出现脑梗死、心血管死亡为因变量,以表 1 中的各因素和 T2DM 作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果表明年龄、TIA 或脑卒中史、T2DM 是脑梗死发生的独立危险因素($P < 0.05$)。年龄、心力衰竭、T2DM 是心血管死亡发生的独立危险因素,而 ACEI/ARB 是其独立保护因素($P < 0.05$),见表 2、3。

表 1 两组临床资料与随访结果比较

组别	<i>n</i>	男性患者百分比[n(%)]	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	吸烟[n(%)]	饮酒[n(%)]	高血压[n(%)]	冠心病[n(%)]	TIA 或脑卒中[n(%)]	高脂血症[n(%)]
T2DM 组	110	50(45.5)	72.75±10.77	24.61±2.38	26(23.6)	18(16.4)	88(80.0)	72(65.5)	38(34.5)	56(50.9)
非 T2DM 组	536	262(48.9)	69.05±12.25	23.88±2.19	120(22.4)	92(17.2)	322(60.1)	250(46.6)	102(19.0)	162(30.2)
<i>t</i> / χ^2		0.215	2.081	2.218	0.041	0.021	7.814	6.461	6.472	8.733
<i>P</i>		0.643	0.038	0.027	0.840	0.886	0.005	0.011	0.011	0.003

续表 1 两组临床资料与随访结果比较

组别	<i>n</i>	心力衰竭[n(%)]	COPD[n(%)]	阿司匹林[n(%)]	氯吡格雷[n(%)]	华法林[n(%)]	胺碘酮[n(%)]	ACEI/ARB[n(%)]	β 受体阻滞剂[n(%)]	CCB[n(%)]
T2DM 组	110	40(36.4)	18(16.4)	72(69.1)	18(16.4)	16(14.5)	12(10.9)	30(27.3)	58(52.7)	40(36.4)
非 T2DM 组	536	162(30.2)	70(13.1)	292(54.5)	40(7.5)	62(11.6)	54(10.1)	118(22.0)	242(45.1)	132(24.6)
<i>t</i> / χ^2		0.800	0.423	3.975	3.402	0.381	0.035	0.714	1.054	3.218
<i>P</i>		0.371	0.515	0.046	0.065	0.537	0.852	0.398	0.305	0.073

续表 1 两组临床资料与随访结果比较

组别	<i>n</i>	利尿剂[n(%)]	他汀类降脂药[n(%)]	AF 类型[n(%)]			HR($\bar{x} \pm s$,次/分钟)	SBP($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	DBP($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	随访 1 年内发生脑梗死[n(%)]	随访 1 年内发生心血管死亡[n(%)]
				永久性	阵发性	持续性					
T2DM 组	110	44(40.0)	46(41.8)	48(43.6)	38(34.5)	24(21.8)	100.63±29.87	139.13±25.57	82.26±15.54	14(12.7)	16(14.5)
非 T2DM 组	536	170(31.7)	136(25.4)	222(41.4)	184(34.3)	130(24.3)	103.75±27.90	132.65±22.69	79.71±14.30	20(6.4)	16(5.1)
<i>t</i> / χ^2		1.414	6.099		0.168		0.746	1.887	1.187	1.453	3.947
<i>P</i>		0.235	0.014		0.920		0.456	0.060	0.236	0.228	0.047

表 2 NVAF 患者发生脑梗死的多因素 Cox 回归分析结果

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	HR	95%CI	P
年龄	0.110	0.046	5.692	1.116	1.020~1.221	0.017
TIA 或脑卒中央	0.461	0.176	6.848	1.585	1.123~2.238	0.009
T2DM	0.084	0.042	4.033	1.088	1.002~1.181	0.045

表 3 NVAF 患者发生心血管死亡的多因素 Cox 回归分析结果

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	HR	95%CI	P
年龄	0.204	0.079	6.652	1.226	1.050~1.431	0.010
心力衰竭	0.814	0.293	7.719	2.257	1.271~4.008	0.005
ACEI/ARB	-0.324	0.157	4.268	0.723	0.531~0.984	0.039
T2DM	0.631	0.282	5.011	1.880	1.082~3.267	0.025

3 讨 论

心房颤动是临床上一种常见的快速型心律失常,其总体发生率为 1%~2%^[4],其中 NVAF 是当前心房颤动的主要类型。作为 NVAF 的基础心脏病因之一,T2DM 已被公认为是高血压、心力衰竭、冠心病等多种心血管疾病的危险因素,其与细胞代谢紊乱、炎症应激、内皮功能障碍等有关,可加大心脑血管疾病的发生风险,故合并 T2DM 的 NVAF 患者在理论上可能有更高的心血管疾病发生风险。本研究表明,NVAF 患者中 T2DM 的发生率为 17.0%,稍高于国内之前的报道^[5],这可能与人口老龄化、饮食习惯与生活方式的改变等有关。临床特征方面,本研究发现与未合并 T2DM 的患者相比,伴有 T2DM 的 NVAF 患者年龄更大,BMI 更高,高血压、冠心病、TIA 或脑卒中、高脂血症等疾病的发生率明显更高,提示 T2DM 容易合并肥胖、高血压、冠心病、高脂血症、TIA 或脑卒中等,代谢综合征的各组分容易同时出现,此时也很可能提高心血管死亡的风险,值得临床关注。此外,伴有 T2DM 的 NVAF 患者更常用阿司匹林、他汀类降脂药。阿司匹林是临床上应用最广的抗血小板药物,可将环氧化酶(COX)-1 活性部位多肽链 530 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化,导致 COX 失活,从而阻断花生四烯酸转化为血栓烷 A2 的途径,抑制血小板的聚集,对预防血栓形成有重要作用。对于需要进行抗凝治疗的心房颤动患者,临床上多数医生选择阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药,但 Lip^[6] 研究报道这些药物并不能有效地预防心房颤动伴发血栓栓塞,临床效果并不令人满意。国内徐中林等^[7] 研究也表明,华法林在降低心房颤动患者脑梗死的发生率方面优于阿司匹林,更值得临床推广应用。本研究表明,T2DM 组中仅有 14.5% 的患者接受了华法林,这可能是由于医生担心华法林的出血风险较高,与多种食物或药物有相互作用,且在临床上国际标准化比率(INR)的监测不够方便,故不愿意进行抗凝治疗,更愿意选择安全性较高的阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药。笔者认为,随着各种新型抗凝药物的问世与推广,加上对医患的宣传教育,这种现象应该会有所好转,抗凝治疗的应用范围将更广。

本研究对所有患者均随访 1 年,发现 1 年内 T2DM 组患者心血管死亡的发生率为 14.5%,明显高于非 T2DM 组的 5.1%。T2DM 组患者的脑梗死发生率为 12.7%,稍高于国外

报道^[8],这可能是由于国内接受抗凝治疗的 NVAF 患者较少。本研究中两组患者脑梗死的发生率比较无明显差异,但这可能跟样本量较小有关。多因素 Cox 回归分析结果表明,在随访的 1 年内,T2DM 是 NVAF 患者脑梗死、心血管死亡发生的独立危险因素($P < 0.05$),提示伴有 T2DM 的 NVAF 患者近期发生脑梗死和心血管死亡的风险明显提高,T2DM 对心血管系统的慢性损伤可导致严重的后果。国内早期的多项研究均表明,有糖尿病史是 NVAF 发生脑卒中的独立危险因素^[9-10]。这可能是由于血糖升高可引起细胞代谢紊乱、全身炎症反应、氧化应激、血管内皮功能障碍,从而加快了动脉粥样硬化的进展,从而增加了心血管疾病的风险,且高血糖还能加快凝血因子的生成与激活,活化血小板,导致血液黏稠,使患者处于高凝状态^[11],故具有糖尿病史理论上会增加 AF 患者发生血栓栓塞的风险,从而诱发脑梗死与心血管死亡。2006 年美国心脏病学会(ACC)/欧洲心脏病学会(ESC)制订的心房颤动指南推荐采用 CHADS₂ 评分衡量其血栓栓塞的风险^[12],该评分标准同样将糖尿病纳入其中,这也提示糖尿病可增加脑卒中的发生风险。

综上所述,临床上对于合并 T2DM 的 NVAF 患者尤其需要注重其血栓栓塞的发生风险,给予更加积极的治疗,除了给予华法林等抗凝治疗外,格列酮类胰岛素增敏剂^[13]、ARB^[14]、经导管射频消融术(RFA)^[15] 等均对心房颤动发作的控制有效,从而改善其预后。

参考文献

- [1] 张维,刘千军,韩维嘉,等. 社区老年人群心房颤动的现况研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):608-611.
- [2] 蒲曼秋. 非瓣膜性房颤不同危险度分层的抗栓疗效的临床研究[D]. 济南:山东大学,2013.
- [3] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke;a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke,2013,44(3):870-947.
- [4] Chinitz JS, Castellano JM, Kovacic JC, (下转第 4092 页)

- [4] Romano G, Gagliardi G, Bianco F, et al. Laparoscopic colorectal surgery: why it is still not the Gold standard and why it should be[J]. *Tech Coloproctol*, 2008, 12(2): 185-188.
- [5] Lanfranco AR, Castellanos AE, Desai JP, et al. Robotic surgery: a current perspective[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(1): 14-21.
- [6] Bedirli A, Salman B, Yuksel O. Robotic versus laparoscopic resection for mid and low rectal cancers[J/OL]. *JLS*, 2016, 20(1); e2015. 00110[2017-03-21]. <http://doi.org/10.4293/JLS.2015.00110>.
- [7] Patriti A, Ceccarelli G, Bartoli A, et al. Short- and medium-term outcome of robot-assisted and traditional laparoscopic rectal resection[J]. *JLS*, 2009, 13(2): 176-183.
- [8] Park EJ, Cho MS, Baek SJ, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic low anterior resection for rectal cancer: a comparative study with laparoscopic surgery[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1): 129-137.
- [9] Cho MS, Baek SJ, Hur H, et al. Short and long-term outcomes of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(11): e522.
- [10] D'annibale A, Pernazza G, Monsellato I, et al. Total mesorectal excision: a comparison of oncological and functional outcomes between robotic and laparoscopic surgery for rectal cancer[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(6): 1887-1895.
- [11] Marecik S, Zawadzki M, Velchuru VR, et al. Cost comparison of robot-assisted versus hand assisted laparoscopic anterior resections for rectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2011, 6(24): 16-27.
- [12] 王勉, 李前进, 郑建勇, 等. 达芬奇机器人与腹腔镜手术在直结肠根治术中的病例对比研究[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2015, 4(1): 40-44.
- [13] Lujan J, Valero G, Biondo S, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(1): 295-302.
- [14] van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3): 210-218.
- [15] Kang CY, Halabi WJ, Luo R, et al. Laparoscopic colorectal surgery: a better look into the latest trends[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(8): 724-731.
- [16] Weber PA, Merola S, Wasielewski A, et al. Telerobotic-assisted laparoscopic right and sigmoid colectomies for benign disease[J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(12): 1689-1694.

(收稿日期: 2017-04-08 修回日期: 2017-06-27)

(上接第 4087 页)

- et al. Atrial fibrillation, stroke, and quality of life[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1254: 140-150.
- [5] Sun Y, Hu D, Li K, et al. Predictors of stroke risk in native Chinese with nonrheumatic atrial fibrillation: retrospective investigation of hospitalized patients[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(2): 76-81.
- [6] Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(10): 602-606.
- [7] 徐中林, 赵义发, 吴兰兰, 等. 926 例房颤患者抗栓治疗效果观察[J]. *重庆医学*, 2013, 42(9): 1010-1011.
- [8] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review[J]. *Neurology*, 2007, 69(6): 546-554.
- [9] 胡大一, 孙艺红, 周自强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素病例-对照研究[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(3): 157-161.
- [10] 罗蔓, 谢瑞满. 非瓣膜病性房颤伴缺血性卒中的危险因素分析[J]. *复旦学报(医学版)*, 2003, 30(1): 77-79.
- [11] Asghar O, Alam U, Hayat SA, et al. Obesity, diabetes and atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and interventions[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2012, 8(4): 253-264.
- [12] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation); developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. *Europace*, 2006, 8(9): 651-745.
- [13] Liu T, Li G. Thiazolidinediones as novel upstream therapy for atrial fibrillation in diabetic patients: a review of current evidence[J]. *Inl J Cardiol*, 2012, 156(2): 215-216.
- [14] Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlodipine and atenolol/amlodipine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(3): 217-222.
- [15] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369-2429.

(收稿日期: 2017-03-28 修回日期: 2017-06-26)