

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.004

2 型糖尿病长期治疗后合并冠心病及脑梗死的多因素分析*

蒋飞霞¹, 苏宏业¹, 唐华民^{2△}, 朱晓玲³, 黄炫康¹, 黄济华¹, 张 薇¹

(1. 广西医科大学第二附属医院内分泌科, 南宁 530007; 2. 广西医科大学第二附属医院急诊重症科, 南宁 530007; 3. 广西壮族自治区南宁市第三人民医院/广西壮族自治区南宁市心血管病专科医院重症医学科 530007)

[摘要] **目的** 研究 2 型糖尿病长期治疗后合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、脑梗死病变的患病率及相关危险因素。**方法** 收集广西医科大学第二附属医院前后两次住院时间间隔 4~12 年的 2 型糖尿病患者 185 例。第一次住院 185 例为 A 组, 前后两次住院时间间隔 5 年左右(4~7 年)的 85 例为 B 组, 前后两次住院时间间隔 10 年左右(8~12 年)的 100 例为 C 组。收集所有研究对象前后两次住院的临床资料, 包括血压、血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、心肌酶学、心电图、冠状动脉造影、头颅 CT 或 MRI 检查。比较冠心病及脑梗死的患病率, 对冠心病及脑梗死与各危险因素做回归分析。**结果** 患者第一次住院与 5~10 年左右再次住院比较, 收缩压(DBP)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(PBG2h)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均较第一次住院时有所下降, 冠心病及脑梗死患病率随着病程延长而增高。10 年左右后返回住院, 冠心病患者中的脑梗死患病率比无冠心病患者中的脑梗死患病率显著增高($P < 0.05$)。分别以冠心病和脑梗死为因变量的 Logistic 回归分析显示, DBP 和 FBG 是脑梗死的危险因素, 年龄是冠心病的危险因素, HDL-C 是冠心病的保护性因素。**结论** 2 型糖尿病合并的冠心病和脑梗死患病率随着病程的延长而增高, 治疗 10 年左右冠心病与脑梗死患病率呈现出显著相关性。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 冠心病; 脑梗死**[中图分类号]** R587.2; R743.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)17-2266-04

**Multivariate analysis of coronary heart disease and cerebral infarction
after long-term treatment of type 2 diabetes***

JIANG Feixia¹, SU Hongye¹, TANG Huamin^{2△}, ZHU Xiaoling³,
HUANG Xuangeng¹, HUANG Jihua¹, ZHANG Wei¹

(1. Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China; 2. Department of Emergency and Critical Care, Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China; 3. Department of Medicine, Third People's Hospital of Nanning City/ Cardiovascular Specialist Hospital of Nanning City, Nanning, Guangxi 530007, China)

[Abstract] **Objective** To study the prevalence and related risk factors of type 2 diabetes with coronary heart disease(CHD) and cerebral infarction after long-term treatment. **Methods** Two hundred and eighty-five patients with type 2 diabetes who had a hospitalization interval for four to twelve years between the first and second hospital stays were included in group A. Among them, 85 patients (about 4 to 7 years) with a hospitalization interval about 5 years (4 to 7 years) between the first and second hospital stays(group B). 100 patients with a hospitalization interval about 10 years (8 to 12 years) between the first and second hospital stays(group C). Blood pressure, blood glucose, HbA1c, blood lipids, myocardial enzymology, electrocardiogram, coronary angiography, cranial CT or MRI were recorded. The prevalence of CHD and cerebral infarction were compared, regression analysis was conducted between coronary heart disease, cerebral infarction and the risk factors. **Results** DBP, FBG, PBG2h, TC, LDL-C of the second hospitalization were significantly lower than those of the first hospitalization. The morbidity of CHD and cerebral infarction increased along with the extension of the

* 基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发课题(S201414-04); 广西急诊与医学救援人才小高地项目(GXJZ201413)。 作者简介: 蒋飞霞(1973—), 副主任医师, 硕士, 主要从事糖尿病并发症研究。 △ 通信作者, E-mail: sam20041188@163.com。

course. The morbidity of cerebral infarction in CHD patients were significantly higher than those in non-CHD patients with the interval about 10 years. Logistic regression analysis proved that age was risk factor and HDL-C was protective factor of CHD, SBP, FBG were risk factors of cerebral infarction. **Conclusion** The morbidity of CHD and cerebral infarction increased along with the extension of the course and there were significantly relationship between CHD and cerebral infarction in T2DM patients after about 10 years treatment.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; coronary disease; brain infarction

2 型糖尿病的大血管并发症为大血管的动脉粥样硬化症, 涉及主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉、外周肢体动脉病变。其危险因素包括肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高血糖、高血压、血脂异常、血液高凝状态、慢性炎症反应等。2 型糖尿病在治疗 5~10 年后, 同属于大血管病变的冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)及脑梗死患病率有何变化, 两者之间是否有相关性, 在 2 型糖尿病患者并发冠心病的同时, 是否需关注脑梗死的防治, 而在 2 型糖尿病患者并发脑梗死的同时, 是否需关注冠心病的防治, 国内外文献少见报道。本文通过研究 2 型糖尿病合并冠心病和脑梗死患者于 5~10 年左右再次住院的情况来阐明这个问题, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广西医科大学第二附属医院 1999 年 1 月至 2015 年 12 月两次住院间隔 5~10 年的 2 型糖尿病患者 185 例, 其中男 113 例, 女 72 例, 年龄 29~86 岁, 平均(61.61±13.02)岁, 病程 0~32 年。第 1 次住院 185 例为 A 组, 其中前后两次住院时间间隔 5 年左右(4~7 年)的 85 例为 B 组, 前后两次住院时间间隔 10 年左右(8~12 年)的 100 例为 C 组。

1.2 诊断及排除标准 所有患者均符合 1999 年 WHO 2 型糖尿病诊断标准, 脑梗死诊断依据临床症状及头颅 CT 或 MRI 检查确诊。冠心病诊断标准: 既往有心绞痛、心肌梗死病史或本次住院 ST-T 明显异常, 经冠状动脉造影检查证实一支或多支冠状动脉中、近端狭窄大于或等于 50%。排除严重肝肾功能不全, 各种急慢性感染性、肿瘤及凝血功能障碍, 甲状腺功能亢进或减退及其他脑部器质性病变等疾病患者。

1.3 方法 患者入院后按糖尿病常规治疗, 包括饮食指导、戒烟、控制体质量、降糖治疗给予口服降糖药和(或)胰岛素降糖, 对合并高血压的患者给予降压治疗首选血管紧张素 II 受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂, 根据血压需要加用钙离子拮抗剂、β 受体阻断剂、利尿剂等降压药, 调脂治疗首选他汀类降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 首选贝特类降低三酰甘油(TG), 抑制血小板聚集给予阿司匹林肠溶片。收集所有研究对象前后两次住院的临床资料包括出院诊断、糖尿病病程、既往冠心病史、脑梗死史、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、身高、体质量并计算 BMI, 以及

生化检查: 包括空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(PBG2h)、糖化血红蛋白(HBA1c)、TG、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、心肌酶学, 心电图, 冠状动脉造影, 头颅 CT 或 MRI 检查。血糖、血脂和心肌酶分别采用氧化酶法及全自动生化仪当日测定, HBA1c 采用高效液相色谱分析法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 检验各指标分布情况, 正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后两组间比较, 采用配对 *t* 检验, 非正态分布数据以中位数(四分位数)表示, 治疗前后两组间比较采用两个相关样本非参数秩和检验。率的比较采用 χ^2 检验, 多因素分析采用 Logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A 组患者两次住院临床资料比较 A 组 DBP、FBG、PBG2h、TC、LDL-C 均较第一次有显著性下降, 见表 1。

表 1 第一次住院及第二次住院的 BMI、血压、血糖、血脂的比较 (n=185)

项目	第一次住院	第二次返回住院	T(Z)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.610±13.018	67.990±13.737	-10.995	0.000
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	6.110±5.708	13.480±5.622	-31.107	0.000
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.660±6.072	25.210±4.418	0.992	0.323
SBP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	133.150±15.440	136.520±19.698	-1.965	0.051
DBP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	77.150±10.892	73.750±10.957	3.373	0.001
FBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	8.050±3.546	7.380±2.790	2.402	0.017
PBG2h($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	12.770±5.110	11.090±4.487	3.644	0.000
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.660±1.224	4.350±1.418	2.903	0.004
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.360±0.718	1.270±0.619	1.355	0.177
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.900±1.143	2.520±1.203	3.615	0.000
HBA1c[M(P ₂₅ , P ₇₅), %]	7.00(7.00, 9.00)	7.00(6.00, 8.00)	-0.958	0.338
TG[M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.00(1.00, 2.00)	1.00(1.00, 2.00)	-1.352	0.760

2.2 5~10 年后脑梗死、冠心病发病情况 A 组脑梗死患病率为 8.11%, B 组为 17.64%, C 组为 33.00%。5~10 年左右后再次住院脑梗死患者新增 33 例。A 组冠心病患病率为 10.81%, B 组为 16.47%, C 组为 32.00%。5~10 年左右后再次住院冠心病新增 26 例, 见表 2。

表 2 第一次住院及 5 年左右再次住院、10 年左右再次住院的脑梗死、冠心病患病率

并发症	A 组(n=185)			B 组(n=85)			C 组(n=100)		
	有	无	患病率(%)	有	无	患病率(%)	有	无	患病率(%)
脑梗死	15	170	8.11	15	70	17.64	33	67	33.00
冠心病	20	165	10.81	14	71	16.47	32	68	32.00

2.3 各组患者冠心病、脑梗死同时发病情况 A 组 2 型糖尿病冠心病中的脑梗死患病率与无冠心病中的脑梗死患病率比较差异无统计学意义($P>0.05$), B 组 2 型糖尿病并发冠心病中的脑梗死患病率与无冠心病中的脑梗死患病率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但在 C 组糖尿病冠心病中的脑梗死患病率显著高于无冠心病中的脑梗死患病率($P<0.05$)。见表 3。

表 3 3 组 2 型糖尿病并发冠心病中的脑梗死患病率与无冠心病中的脑梗死患病率比较

组别	n	冠心病分组	无脑梗死	有脑梗死	χ^2	P
A 组	185	无冠心病	152(92.12)	13(7.88)	0.000	1.000
		有冠心病	18(90.00)	2(10.00)		
B 组	85	无冠心病	58(81.69)	13(18.31)	0.000	1.000
		有冠心病	12(85.71)	2(14.29)		
C 组	100	无冠心病	51(75.00)	17(25.00)	6.151	0.013
		有冠心病	16(50.00)	16(50.00)		

2.4 多因素分析 分别以 2 型糖尿病脑梗死和 2 型糖尿病冠心病为因变量,以 2 型糖尿病病程、年龄、性别、SBP、DBP、BMI、FBG、PBG2h、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 为自变量进行 Logistic 回归分析,脑梗死的危险因素是收缩压和 FBG,冠心病的危险因素是年龄,冠心病的保护性因素是 HDL。见表 4。

表 4 Logistic 回归分析糖尿病脑梗死和糖尿病冠心病的影响因素

因变量	B	SE	Wals	Sig	Exp(B)	95%CI
脑梗死						
SBP	0.054	0.019	8.425	0.004	1.055	1.018~1.094
FBG	0.358	0.163	4.784	0.029	1.430	1.038~1.970
常量	-11.036	3.335	10.949	0.001	0.000	-
冠心病						
年龄	0.148	0.048	9.494	0.002	1.160	1.055~1.275
HDL	-2.836	1.405	4.075	0.044	0.059	0.004~0.921
常量	-7.330	3.705	3.913	0.048	0.001	-

-:此项无数据

3 讨论

2 型糖尿病合并的冠心病和脑梗死均属于糖尿病大血管并发症,为大血管的动脉粥样硬化病变,其发病的主要机制是内皮功能紊乱的发生发展^[1]。其危险因素有年龄、性别、肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高血糖、高血压、血脂异常、血液高凝状态、慢性炎

性反应等^[2-7]。本研究发现经过降糖、降压、调脂等治疗 5~10 年后,DBP、FBG、PBG2h、TC、LDL-C 较第一次住院时有显著性下降,但冠心病及脑梗死的患病率随着病程的延长,在 5 年左右返回住院及 10 年左右返回住院中不断增加。考虑随着年龄的增长,血液中的脂质、钙盐和结缔组织在血管壁的沉积不断增加,弹性纤维和平滑肌纤维在动脉管壁中层的沉积增多,使得主动脉和大动脉的弹性逐渐丧失。加之病程的延长,部分危险因素虽有所控制,但肥胖、TG、SBP 等无显著下降。肥胖、SBP 的增高是大血管病变的危险因素。近年发现 LDL-C 等危险因素虽控制达标,但大血管病变的发生仍在增加,这是由于 SBP 的增高导致了大血管病变的余留风险^[8]。有研究结果显示 TG 是 2 型糖尿病患者心血管疾病病死率的预测因子之一^[9]。

本研究患者在第一次住院及 5 年左右返回住院中,并发冠心病中脑梗死的患病率与无冠心病中的脑梗死患病率差异无统计学意义($P<0.05$),但在 10 年左右返回住院中,并发冠心病患者中脑梗死患病率显著高于无冠心病组。患者在第一次住院及 5 年左右返回住院中,冠心病与脑梗死的患病率无显著相关性,考虑可能与冠心病和脑梗死有着各自的相关发病基因有关,国外也有类似报道^[10-11]。但在 10 年左右返回住院中,由于年龄的增长及肥胖、高血压、高血糖、血脂异常等危险因素的长期作用,使得两者的患病率呈显著相关,提示长期治疗后的 2 型糖尿病患者需同时关注冠心病与脑梗死的防治。

Logistic 回归分析表明脑梗死的危险因素是 SBP 和 FBG,冠心病的危险因素是年龄,冠心病的保护性因素是 HDL-C。高血压使小动脉压力升高导致动脉硬化,出现玻璃样变、管腔狭窄,造成缺血、缺氧,其作为脑血管病变的独立危险因素已被证实,本研究也支持这一结论。国内外学者通过基础及临床试验证实 2 型糖尿病并发脑梗死的机制与直径小于 100 μm 的小动脉粥样硬化和微栓塞有关^[12]。INVEST(international IV erapamil/Trandolapril study)和 ONTARGET(ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril global endpoint trial)研究显示,控制 SBP \leq 120 mm Hg 能明显减少脑出血或脑梗死的发生率,但却伴随心肌梗死发生的增加^[13-14]。此外,高血糖引起糖基化终产物形成增加,血管壁增厚,引起不可逆的

大血管内膜下层蛋白沉积;糖基化终产物还会使具有细胞毒性的活性氧类产生增加,引起血管功能的改变,导致内皮舒缩功能下降,加快动脉硬化病程,本研究证实 FBG 是脑梗死的独立危险因素。HDL-C 的降低,将减缓肝脏代谢外周组织过量脂质的过程,因此 HDL-C 被认为是一种抗动脉粥样硬化的因素。欧盟共识小组推荐在冠心病高危人群包括 2 型糖尿病或代谢综合征患者, HDL-C 至少升至 1.03 mmol/L^[15]。在 Logistic 回归分析中,病程未纳入危险因素,考虑部分患者在诊断糖尿病之前可能已存在较长病程;HbA1c、LDL-C 等指标未纳入危险因素,考虑与治疗有关。

总之,2 型糖尿病患者虽然经过生活方式干预、控制体质量、降糖、降压、调脂及抑制血小板聚集等治疗,但随着病程的延长,其并发冠心病和脑梗死的患病率仍在增加,10 年左右后两者患病率呈显著相关。2 型糖尿病合并冠心病与合并脑梗死有着共同的危险因素,但各自的侧重危险因素仍有所差别。

参考文献

- [1] TABIT C E, CHUNG W B, HAMBURG N M, et al. Endothelial Dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implication [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(1): 61-74.
- [2] AHMAD S, SIDDIQUI Z, REHMAN S, et al. A glycation angle to look into the diabetic vasculopathy: cause and cure[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(4): 352-364.
- [3] SRINIVASAN M, KAMATH P, BHAT N, et al. Basal hyperinsulinemia beyond a threshold predicts major adverse cardiac events at 1 year after coronary angiogram in type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9(1): 38.
- [4] DIMOVA R, TANKOVA T, CHAKAROVA N, et al. Cardio-metabolic profile of subjects with early stages of glucose intolerance and cardiovascular autonomic dysfunction[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126: 115-121.
- [5] YANG S H, DU Y, ZHANG Y, et al. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6): e015041.
- [6] STERNBERG Z, GHANIM H, GILLOTTI K M, et al. Flow cytometry and gene expression profiling of immune cells of the carotid plaque and peripheral blood[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 338-347.
- [7] TRACEY M L, MCHUGH S M, FITZGERALD A P, et al. Risk factors for macro- and microvascular complications among older adults with diagnosed type 2 diabetes: findings from the irish longitudinal study on ageing[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 5975903.
- [8] AGUIAR C, ALEGRIA E, BONADONNA R C, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: a report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy[J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 19: 1-12.
- [9] RAFFIELD L M, HSU F C, COX A J, et al. Predictors of all-cause and cardiovascular disease mortality in type 2 diabetes: diabetes heart study [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7(1): 58.
- [10] ZHAO N, LI N, ZHANG S, et al. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51994-52005.
- [11] SUMI S, RAMACHANDRAN S, RAMANKUTTY V, et al. ENPP1 121Q functional variant enhances susceptibility to coronary artery disease in South Indian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 435(1/2): 67-72.
- [12] TUNKEL A R, HARTMAN B J. Practice guide line for the management of bacterial meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [13] MESSERLI F H, MANCIA G, CONTI C R, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(12): 884-893.
- [14] SLEIGHT P, REDON J, VERDECCHIA P, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial study [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(7): 1360-1369.
- [15] CHAPMAN M J, ASSMANN G, FRUCHART J C, et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the european consensus panel on HDL-C[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(8): 1253-1268.

(收稿日期:2017-12-18 修回日期:2018-02-21)