

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.24.008

文章编号: 1005-8982 (2018) 24-0043-05

新进展研究·论著

## 糖尿病合并急性心力衰竭的危险因素研究\*

乐娟, 崔艳, 戴雯, 李艳

(武汉大学人民医院 检验医学中心, 湖北 武汉 430060)

**摘要:** **目的** 探究糖尿病 (DM) 合并急性心力衰竭 (AHF) 的危险因素。**方法** 收集 AHF 患者 196 例, 将 60 例合并 2 型糖尿病 (T2DM) 患者作为 DM 组; 136 例未合并 DM 作为 NDM 组。比较两组心功能、肝功能、肾功能、血脂及红细胞系统指标。**结果** 两组年龄、抽烟  $\geq 10$  年、心功能分级、合并高血压 (HBP)、合并高脂血症 (HLP)、肌酐 (Cr)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C 及红细胞平均体积 (MCV) 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistics 回归分析显示, HLP、TC 及 LDL-C 为 AHF 合并 DM 的危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** HLP、TC 及 LDL-C 与 AHF 合并 DM 的发生、发展有密切关系, 其增加 AHF 合并 DM 的风险。

**关键词:** 急性心力衰竭; 糖尿病; 危险因素

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Risk factors for type 2 diabetic patients complicated with acute heart failure\*

Juan Le, Yan Cui, Wen Dai, Yan Li

(Department of Clinical Laboratory medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for Diabetes Mellitus (DM) patients complicated with acute heart failure (AHF). **Methods** A total of 60 AHF patients complicated with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and 136 T2DM patients were involved in this study. Indexes of cardiac function, liver function, renal function, blood lipid and erythrocyte system were recorded. **Results** Age, smoking for more than 10 years, heart function, High Blood Pressure, Hyperlipidemia (HLP), Creatinine, Total Cholesterol (TC), Total Triglyceride, Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), Mean Corpuscular Volume, Mean Corpuscular Hemoglobin, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, Red Cell Distribution Width Standard Deviation, and Red Cell Distribution Width-Coefficient of Variation were differently distributed in two groups. Multivariate Factor Logistics Regression Analysis suggested that HLP, TC and LDL-C were risk factor for development of AFH in DM patients. **Conclusion** Increased levels of HLP, TC and LDL-C enhance incidence of AHF in DM patients.

**Keywords:** acute heart failure; diabetes mellitus; risk factors

心力衰竭 (heart failure, HF) 和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 有密切的联系和因果关系<sup>[1]</sup>。

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者罹患 HF 的风险较高, 当这两者并存时, 与无 DM 患者比较, 死亡风险增加。

收稿日期: 2017-09-11

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81572069、81501815)

[通信作者] 李艳, E-mail: yanlitf1120@163.com

T2DM是一种常见的合并症,同时也是HF的危险因素<sup>[2]</sup>。据报道,糖化血红蛋白每增加1%会增加8%的HF患者死亡风险<sup>[3]</sup>。此外,DM患者患HF的风险比非DM患者几乎增加2倍,而HF患者合并DM的发病率为19%~31%<sup>[4]</sup>。HF被称为是最常见、最容易被遗忘、也是最致命的DM并发症。已有大量文献探究HF和T2DM的发生发展机制、危险因素及临床治疗方法,却鲜有研究HF合并T2DM危险因素的文献资料。本研究分析急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)合并T2DM的危险因素。以期对其发病机制、对临床上的预防和治疗及患者的预后起到一定的辅助作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年1月-2017年4月该院就诊并确诊为AHF的患者196例,AHF诊断标准符合中华心血管杂志在2010年发布的《急性心力衰竭诊断和治疗指南》。其中,男性110例,女性86例;年龄28~98岁,平均(71.96±13.80)岁。将60例合并DM的患者作为DM组[男性32例,女性28例;年龄49~94岁,平均(67.98±16.54)岁],且DM诊断标准符合2010年美国糖尿病学会最新发布的《糖尿病诊断指南》。136例未合并DM的患者作为NDM组[男性78例,女性58例;年龄28~98岁,平均(73.71±12.06)岁],并且排除同时合并其他系统重大疾病(如恶性肿瘤、血液病、肝硬化及肾衰竭等)。

### 1.2 方法

患者入院后,于次日清晨在患者空腹状态下抽2ml静脉血至内含EDTA-K2抗凝剂的紫色真空抽血管中,2~3ml静脉血至内含惰性分离胶、促凝剂的黄色真空抽血管中,并在2h内完成检测。本次研究中,由操作技能熟练的医护人员对研究对象进行收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及心率(HR)测定;采用全自动生化仪ADVIA2400及其配套试剂(购自德国西

门子公司)检测研究对象的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(AIB)、球蛋白(GLB)、尿素(Ur)、肌酐(Cr)、钾离子(K<sup>+</sup>)、钠离子(Na<sup>+</sup>)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)进行检测;采用Sysmex XN-9000全自动血细胞分析仪及配套试剂(购自德国西门子子公司)对研究对象的白细胞计数(WBC-C)、红细胞计数(RBC-C)、血红蛋白(HB)、红细胞比积(PCV)及红细胞平均体积(MCV)进行检测。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验,影响因素分析采用Logistics回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组各项指标比较

两组年龄、抽烟≥10年、心功能分级、合并高血压(HBP)、合并高脂血症(HLP)、Cr、TC、TG、LDL-C及MCV水平的比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组性别、酗酒(≥10年)、SBP、DBP、HR、合并冠心病(CHD)、合并心房颤动(AF)、合并其他心律失常、安装起搏器、死亡、ALT、AST、ALB、GLB、Ur、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、HDL-C、WBC-C、RBC-C、HB及PCV比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。DM组抽烟≥10年、合并HBP及合并HLP的比例高于NDM组( $P < 0.05$ );而美国纽约心脏病学会心功能分级较NDM组心功能损伤更严重( $P < 0.05$ );DM组Cr、TC、TG、LDL-C及MCV水平高于NDM组( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组各指标多因素Logistics回归分析

选择两组经 $t$ 检验后有差异的年龄、抽烟≥10年、

表 1 两组各项指标比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	酗酒≥10年/ 例(%)	抽烟≥10年 例(%)	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	HR/(次/min, $\bar{x} \pm s$ )
DM组( $n=60$ )	31/29	67.98±16.54	6(10.00)	14(23.33)	126.47±31.34	74.40±18.05	94.52±24.88
NDM组( $n=136$ )	77/59	73.71±12.06	4(2.94)	18(13.24)	128.87±24.86	75.97±17.37	91.72±22.93
$t/\chi^2$ 值	0.412	6.591	4.559	5.926	1.006	1.984	0.008
$P$ 值	0.537	0.007	0.068	0.028	0.601	0.571	0.465

续表 1

组别	合并 HBP 例 (%)	合并 HLP 例 (%)	合并 CHD 例 (%)	合并 AF 例 (%)	合并其他心律 失常 例 (%)	安装起搏器 例 (%)	死亡 例 (%)
DM 组 (n=60)	46 (76.67)	12 (20.00)	36 (60.00)	16 (26.67)	14 (23.33)	12 (20.00)	8 (13.33)
NDM 组 (n=136)	66 (48.53)	12 (8.82)	62 (45.59)	36 (26.47)	30 (22.06)	14 (10.29)	22 (16.18)
t/χ <sup>2</sup> 值	13.459	4.48	3.459	0.001	0.039	3.409	0.26
P 值	0.000	0.035	0.088	1.000	0.854	0.072	0.673

组别	NYHA 心功能分级 例 (%)				ALT/ (u/L, $\bar{x} \pm s$ )	AST/ (u/L, $\bar{x} \pm s$ )	ALB/ (g/L, $\bar{x} \pm s$ )
	I 级	II 级	III 级	IV 级			
DM 组 (n=60)	0 (0.00)	6 (10.00)	28 (46.67)	26 (43.33)	102.79 ± 275.74	195.82 ± 567.11	37.53 ± 4.71
NDM 组 (n=136)	4 (100.00)	38 (27.94)	61 (44.85)	33 (24.26)	124.18 ± 436.54	168.79 ± 587.71	36.09 ± 5.68
t/χ <sup>2</sup> 值		12.793			0.525	0.107	0.914
P 值		0.005			0.685	0.768	0.079

组别	GLB/ (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	Ur/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Cr/ (μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	K <sup>+</sup> / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Na <sup>+</sup> / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
DM 组 (n=60)	26.60 ± 2.48	9.01 ± 4.94	147.77 ± 173.77	4.50 ± 0.58	140.44 ± 4.38	4.77 ± 1.50	1.48 ± 0.65
NDM 组 (n=136)	28.56 ± 10.52	9.81 ± 5.64	108.32 ± 70.92	4.36 ± 0.75	139.25 ± 5.63	4.06 ± 1.16	1.23 ± 0.60
t/χ <sup>2</sup> 值	10.824	3.513	9.715	3.612	0.679	6.849	0.022
P 值	0.179	0.334	0.03	0.173	0.137	0.002	0.028

组别	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	WBC-C/ (×10 <sup>12</sup> 个/L, $\bar{x} \pm s$ )	RBC-C/ (×10 <sup>12</sup> 个/L, $\bar{x} \pm s$ )	HB/ (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	PCV/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	MCV/ (fl, $\bar{x} \pm s$ )
DM 组 (n=60)	1.11 ± 0.40	2.72 ± 1.25	9.97 ± 5.24	3.89 ± 0.89	122.33 ± 26.04	37.66 ± 8.02	94.21 ± 5.62
NDM 组 (n=136)	1.07 ± 0.49	2.30 ± 0.97	9.39 ± 4.76	4.14 ± 0.81	121.09 ± 24.13	37.98 ± 7.30	91.71 ± 6.69
t/χ <sup>2</sup> 值	1.44	2.234	2.985	3.642	2.158	2.929	0.194
P 值	0.545	0.041	0.476	0.07	0.756	0.794	0.009

表 2 两组各指标多因素 Logistics 回归分析

指标	b	S <sub>b</sub>	OR	95%CI		P 值
				下限	上限	
年龄	-0.020	0.035	0.980	0.915	1.049	0.559
抽烟 ≥ 10 年	0.278	2.229	1.320	0.017	104.179	0.901
心功能	0.917	0.604	2.501	0.765	8.174	0.129
合并 HBP	-0.175	0.449	0.839	0.348	2.022	0.696
合并 HLP	2.244	1.074	9.427	1.148	77.421	0.037
Cr	0.005	0.005	1.005	0.996	1.014	0.272
TC	3.376	1.158	29.253	3.025	282.895	0.004
TG	0.134	1.009	1.143	0.158	8.264	0.894
LDL-C	3.553	1.447	1.853	1.072	3.203	0.014
MCV	-0.625	1.646	0.535	0.021	13.478	0.704

心功能、合并 HBP、合并 HLP、Cr、TC、TG、LDL-C 及 MCV 分别进行多因素 Logistics 分析, HLP、TC 及 LDL-C 为 AHF 合并 DM 患者的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 3 讨论

近两年的流行病学和临床数据表明, DM 合并 HF 的患者越来越常见, 且 DM 合并 HF 患者的预后远不如未患 DM 的 HF 患者。除去心肌梗死和其他与动脉粥样硬化有关的心血管事件, HF 是 DM 患者死亡的首要因素。DM 性心肌病最初提出是基于 4 个患有 DM 且无冠状动脉疾病的成年人表现出 HF 症状的发现, 被定义为独立于公认已知因素(如冠心病、高血压的发生)在 DM 患者中的心功能不全<sup>[5]</sup>。影像学研究显示, 左心室向心性重构是 DM 性心肌病的一个相关特征, 可能与心肌能量受损和 SBP 降低有关<sup>[6]</sup>。T2DM 能增加 HF 患者 50% ~ 100% 的死亡率<sup>[7]</sup>, T2DM 给 HF 患者增加死亡率可能是由于心肌和骨骼肌中的代谢紊乱引起<sup>[8]</sup>。而 HF 患者体内分解激素水平升高可导致胰岛素抵抗、高血糖、高胰岛素血症、脂肪分解及蛋白水解, 反过来加重 DM 的病程, 这些因素可能影响左心室功能并促进 HF 的进展<sup>[8]</sup>。DM 与 HF 有紧密的联系, 研究其危险因素对患者的诊断、诊疗及预后判断至关重要。

过去 15 年, AHF 患者的生存率有较大改善。这种改善主要是由于治疗方法的进步与血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$  受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂的同步化治疗有关。但 AHF 患者的预后仍然较差, 甚至比许多癌症更糟糕。而 AHF 和 DM 的结合更是致命, HF 与 T2DM 之间的病理生理联系复杂且多因素。心肌能量代谢  $\geq 70\%$  是依赖游离脂肪酸产能, 被认为是导致 HF 能量不足的一个因素, 因为在一定量的三磷酸腺苷合成中, 脂肪酸氧化需要比碳水化合物多 11% 氧气  $O_2$ , 心肌能量代谢异常是 DM 性心脏病的核心因素<sup>[9]</sup>, 血脂异常也是 DM 患者应严格控制的重要危险因素, 在本研究中也证实该点。控制血脂有利于预防并发症的发生, 其中机制可能是 DM 患者的心肌肥厚是由于心肌 TG 的沉积和(或)细胞外容积增加的结果<sup>[10]</sup>。游离的脂肪酸浓度增加会导致脂肪组织以外的脂肪沉积不适当, 其中就包括心肌内的脂肪过度堆积<sup>[11]</sup>。异位心肌脂质沉积可能是心肌退化过程的一个标志, 这与本研究在单因素 Logistic 回归分析中得出的结论,

合并 HLP 为 DM 合并 HF 的危险因素的结果一致。体内外的研究表明, 细胞外和细胞内胆固醇水平升高会导致胰岛  $\beta$  细胞功能紊乱; 胆固醇水平的升高会导致糖耐量下降, TC 与 HDL-C 的比值可预测 T2DM。基于 Framingham 数据的另一个心脏研究报告指出, TC 和 HF 风险之间有一定的相关性<sup>[12]</sup>; 医生健康研究的调查人员也发现, 鸡蛋的摄取(胆固醇的丰富来源)是 HF 的一个危险因素<sup>[13]</sup>, 验证本研究单因素和多因素 Logistic 回归分析中都显示 TC 为 DM 合并 HF 患者的危险因素。INGELSSON 等在一个以社区为基础的前瞻性研究中发现, HDL-C 降低和载脂蛋白 B/A 比率(即 LDL-C 主要脂蛋白与 HDL-C 主要脂蛋白的比率)的升高为 HF 风险的预测因子<sup>[14]</sup>。最近也有研究表明, 氧化低密度脂蛋白胆固醇(氧化的 LDL)水平直接影响心肌结构和功能<sup>[15]</sup>。长期暴露于高浓度的 LDL, 会使得机体的 LDL-C 与细胞结合或内化方式增强, 从而诱导  $\beta$  细胞坏死, 推进 DM 病情恶化与并发症的发生, 这也进一步证实本实验结果中 LDL-C 对 DM 合并 HF 有不利影响的结论。

综上所述, 本研究工作为 DM 和 HF 之间的影响提供进一步的认识, 表明合并 HLP、TC 及 LDL-C 等预后因素对 DM 合并 HF 有不利影响。调整对 DM 合并 HF 患者的治疗, 降低不必要的死亡率以及住院率的关键是了解其中的病理生理机制。临床医生应利用当代技术与条件积极治疗 HF 和 DM 共存的患者, 从其中的生理病理机制中探究新的治疗方法, 从而改善 DM 合并 HF 患者的预后。

### 参 考 文 献:

- [1] KANNEL W B, HJORTLAND M, CASTELLI W P. Role of diabetes in congestive heart failure: the framingham study[J]. *Am J Cardiol*, 1974, 34(1): 29-34.
- [2] STRATMANN B, TSCHOEPE D. Heart in diabetes: not only a macrovascular disease[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): S138-144.
- [3] STRATTON I M, ADLER A I, NEIL H A, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *British Medical Journal*, 2000, 321(7258): 405-412.
- [4] CHAMBERLAIN A M, ST. SAUVER J L, GERBER Y, et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective[J]. *The American Journal of Medicine*, 2015(1): 38-45.
- [5] BOUDINA S, ABEL E D. Diabetic cardiomyopathy revisited[J]. *Circulation*, 2007, 115(25): 3213-3223.
- [6] LEVELT E, MAHMOD M, PIECHNIK S K, et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in

- type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 44-52.
- [7] GITT A K, HALLE M, HANEFELD M, et al. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(12): 1389-1400.
- [8] OPIE L H. The metabolic vicious cycle in heart failure[J]. *Lancet*, 2004, 364(9447): 1733-1734.
- [9] MONTAIGNE D, MARECHAL X, COISNE A, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients[J]. *Circulation*, 2014, 130(7): 554-564.
- [10] WONG T C, PIEHLER K M, KANG I A, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(10): 657-664.
- [11] ERTUNC M E, HOTAMISLIGIL G S. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(12): 2099-2114.
- [12] KRONMAL R A, CAIN K C, YE Z, et al. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. a report based on the Framingham data[J]. *Archives of Internal Medicine*, 1993, 153(9): 1065.
- [13] DJOUSSE L, GAZIANO J M. Egg consumption and risk of heart failure in the physicians' health study[J]. *Circulation*, 2012, 109(7): 994-997.
- [14] INGELSSON E, ARNLÖV J, SUNDSTRÖM J, et al. Novel metabolic risk factors for heart failure[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 46(11): 2054-2060.
- [15] SCHLÜTER K. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) affects load-free cell shortening of cardiomyocytes in a proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)-dependent way[J]. *Basic Research in Cardiology*, 2017, 112(6): 63.

(唐勇 编辑)