

冠心病合并2型糖尿病心血管事件发生风险的Meta分析

于 凯¹, 马丽云², 魏英平^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古乌兰察布市凉城县永兴镇人民政府, 内蒙古 乌兰察布

Email: *894213421@qq.com

收稿日期: 2020年12月14日; 录用日期: 2021年1月3日; 发布日期: 2021年1月18日

摘 要

目的: 综合评价2型糖尿病与冠心病患者心血管事件发生风险的关系。方法: 运用计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普、万方和PubMed数据库, 收集1980年以来至2020年8月国内外公开发表的有关2型糖尿病与冠心病患者心血管事件发生相关的研究文献, 采用stata12.0软件进行统计学分析。结果: 共纳入11篇文献, 中文文献9篇, 英文文献2篇。漏斗图显示所纳入文献中, 经中英文分组分析后未发现显著发表偏倚, 可靠性较强。本研究所用病例中糖尿病患者以空腹血糖 > 6.11 mmol/L为标准, 本次研究共计包括5490名研究对象。Meta分析结果显示, 与对照组相比冠心病患者合并2型糖尿病组心肌梗塞、心律失常、心力衰竭等心血管事件发生风险明显高于单纯冠心病患者(P < 0.05)。结论: 较早的讨论糖尿病对冠心病患者预后的影响的文献, 发现2型糖尿病与冠心病患者心血管事件发生风险之间关系密切, 说明2型糖尿病可能是冠心病患者发生心血管不良事件发生风险增加的原因之一。2型糖尿病导致的高血糖可能会与患病时间、血脂、血压、体重等因素共同作用增加冠心病患者心血管疾病发生的风险, 但因所纳入文献可能还因文献质量和纳入病例数量限制, 上述结论还需进一步研究进行验证。

关键词

2型糖尿病, 冠心病, Meta分析

The Risk of Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease Combined with Type 2 Diabetes: Meta-Analysis

Kai Yu¹, Liyun Ma², Yingping Wei^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

*通讯作者。

²Yongxing Town Government of Liangcheng County, Wulanchabu Inner Mongolia
Email: *894213421@qq.com

Received: Dec. 14th, 2020; accepted: Jan. 3rd, 2021; published: Jan. 18th, 2021

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between type 2 diabetes and the risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. **Method:** Using computer to retrieve the Chinese biomedical literature database (CBM), China academic journal full-text database (CNKI), VIP, Wanfang data and PubMed database, collected from 1980 to February 2020, published at home and abroad related to type 2 diabetes and cardiovascular events in patients with coronary heart disease in relevant research literature; using stata12.0 software for statistical analysis. **Results:** A total of 11 articles, 9 articles in Chinese and 2 articles in English were included. Funnel plots showed that no significant publication bias was found in the included literature after grouping analysis in both Chinese and English. The fasting blood glucose of diabetic patients in this study was >6.11 mmol/L as the standard. This study included 5490 subjects. The results of meta-analysis all showed that the risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes was significantly higher than that in patients with simple coronary heart disease. **Conclusion:** There is a close relationship between type 2 diabetes and the risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease, suggesting that type 2 diabetes may be one of the reasons for the increased risk of cardiovascular adverse events in patients with coronary heart disease. Hyperglycemia caused by type 2 diabetes may increase the risk of cardiovascular disease in patients with CHD together with the duration of the disease, blood lipid, blood pressure, weight and other factors. However, due to the limitation of literature quality and the number of included cases, the above conclusion still needs to be verified by further studies.

Keywords

Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease (CHD), Meta-Analysis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据最新报告,2019年糖尿病患者在全球已经约4.63亿,其中多数患者是2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM),相当于每11个成人中就有1名患者,这些患者胰岛素相对分泌不足[1]。心脑血管事件目前已知的主要病因之一是糖尿病,同时糖尿病患者也往往死于心脑血管事件[2]。

冠心病(Coronary heart disease, CAD)是由冠状血管出现粥样斑块引起管腔相对狭窄或堵塞进而导致冠状动脉血液运行不畅,出现的心肌所需血液和氧气缺乏或坏死累及心脏所引起的心脏病[3]。冠心病患者脂质代谢紊乱,导致血管内脂质沉积,形成粥样斑块的疾病。随着血脂沉积在血管中的数量增加,血容量减少,血液循环受阻,进而导致心脏缺血[4]。在冠心病的患者中,男性发病率略高于女性,稳定或不稳定的心绞痛性心力衰竭、心律失常为特征。因冠心病引发死亡主要是由于发生了心肌梗死[5]。对T2DM患者的风险因素(血糖控制、血脂异常治疗、血压控制和微量白蛋白尿治疗),采用传统的多因素管理对行为进行重点干预,结果显示积极的干预可使心血管死亡率和心血管事件降低一半以上。本文对国内外公开发表的有关T2DM与冠心病患者心血管事件发生风险的研究文献进行Meta分析,评价T2DM

是否能增加各种心血管事件的风险,从而为 T2DM 患者做出更好的心血管事件预警提供依据。

2. 方法

2.1. 收集检索文献方法

以“2 型糖尿病”、“冠心病”与“心血管事件”为主要检索主题词检索以下中文数据库:中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普、万方数据库;以“type 2 diabetes”或“diabetes”与“coronary heart disease”进行检索。同时也在 PubMed 数据库检索“type 2 diabetes”或“coronary heart disease”同义词进,检索整理各数据库 1980 年至 2020 年 2 月所有国内、外公开发表过的有关 2 型糖尿病与冠心病患者心血管事件之间关系的研究文献。

2.2. 文献纳入与排除标准

纳入标准:① T2DM、CAD 诊断标准具有一定的权威性,如符合 WHO 诊断标准。② 文章内所提供数据为较标准数据。

排除标准:① 文章具有过高的相似性或属于重复报告。② 文献中的研究设计存在较为明显的缺陷。③ 文献所纳入的数据不完整或丢失过多。④ 文献中存在不明确的结局,失访率较高,患者事件结局不明确。⑤ 动物实验和研究。⑥ 患者同时伴有其他原发病甲减,原发性高血压(高血压),肾病综合征恶性肿瘤等事件。⑦ 排除患者具有增加心血管不良事件发生风险的疾病,如原有一些器质性心脏病如肺心病、心肌病、先天性心脏病等。

2.3. 文献数据提取和文献质量评价

我们对已纳入的文献的评价方法是由两名研究者分别独立阅读提取研究相关的数据。包括第一作者姓名含同第一作者;文献所发表的时间等。对纳入的文献应用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)量表评价,评分 0~9 分,其中 0~3 分对应低质量研究文献、4~6 分对应中质量研究文献和 7~9 分对应高质量研究文献。若两名研究者评分差别超过 2,则以同参与研究的第三人的标准最终评价评分[6]。

2.4. 统计学方法

采用 stata12.0 软件进行统计学计算和分析。研究间的异质性评估基于 I^2 值, I^2 值为 25%、50%和 75% 时,分别表示异质性低、中、高。若 $I^2 \leq 50\%$, $P < 0.05$ 采用固定效应模型进行合并分析;若 $I^2 > 50\%$, $P \leq 0.05$ 则应用随机效应模型进行合并分析。绘制森林图,计算 95% CI。采用漏斗图评估发表偏倚,若漏斗图对称,则说明无发表偏倚,反之则认为存在发表偏倚,如存在发表偏倚则对所采用的文章进行采取敏感性分析,判断发表偏倚的来源,并再做漏斗图进行验证。

3. 结果

3.1. 检索式对应结果

本研究共检索文献总数为 1663 篇,根据纳入和排除标准经阅读全文后,列入研究对象的文献共纳入 11 篇[7]-[17],见图 1。文献包括中文文献 9 篇,英文文献 2 篇。文献中 2 型糖尿病标准为空腹血糖大于 6.11 mmol/L。

3.2. 文献的基本内容与文献对应质量评价

根据 2 型糖尿病标准的文献共纳入 5490 名研究对象,其中单纯冠心病患者 3133 例,2 型糖尿病患者合并冠心病患者 2357 例,见表 1。经过评价,已纳入的文献质量均较高。

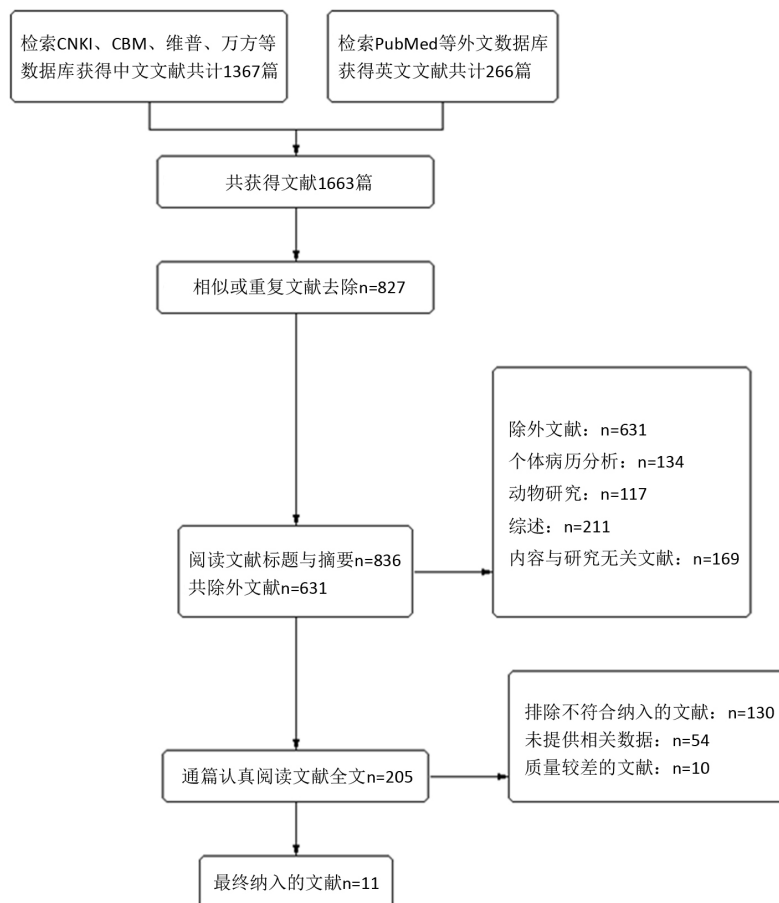


Figure 1. The process of literature screening

图 1. 文献筛选流程

Table 1. Basic information of the included literature

表 1. 纳入文献的基本信息

纳入文献	发表时间(年)	单纯冠心病患者					二型糖尿病患者					质量评价
		例数	心肌梗死	心绞痛及无症状缺血	心力衰竭	心律失常	例数	心肌梗死	心绞痛及无症状缺血	心力衰竭	心律失常	
郝彦峰, 郑冬凌[7]	2011	47	3	16	5	6	59	8	34	12	8	8
李勇[8]	2015	40	1	14	2	1	60	9	35	9	12	8
李震芬, 王卫民, 滕雪辉[9]	2005	90	19	51	0	0	90	16	37	0	0	8
李月华, 诸培佳[10]	2008	86	22	0	0	0	117	56	0	0	0	8
姜忠玉[11]	2016	51	15	0	0	0	47	23	0	0	0	8
李明举[12]	2018	88	2	19	4	3	79	11	31	17	7	8
何保杰[13]	2011	311	25	65	79	47	231	41	16	74	65	8
李朝阳[14]	2012	35	8	6	0	0	35	8	20	0	0	8
彭继军[15]	2013	80	11	13	0	3	68	25	27	0	11	8
Banaca MP [16]	2018	1193	114	0	78	0	737	126	0	80	0	8
Junttila MJ [17]	2018	1112	546	424	53	0	834	333	408	25	0	8

3.3. Meta 分析结果

纳入文献的各研究间存在统计学异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.05$), 故采用随机效应模型进行合并计算分析, 结果显示, 冠心病患者中合并二型糖尿病的患者发生心血管事件的风险明显高于单纯患冠心病的患者, 见图 2。由于异质性较高进行相关文献的敏感性分析, 两篇英文文献对于文章的异质性影响较大, 进行亚组分析, 将中文文献设为组 0, 英文文献设为组 1, 可得在中文文献中可获得阳性结果, 英文文献由于可能纳入灰色文献, 未得出明显结果。

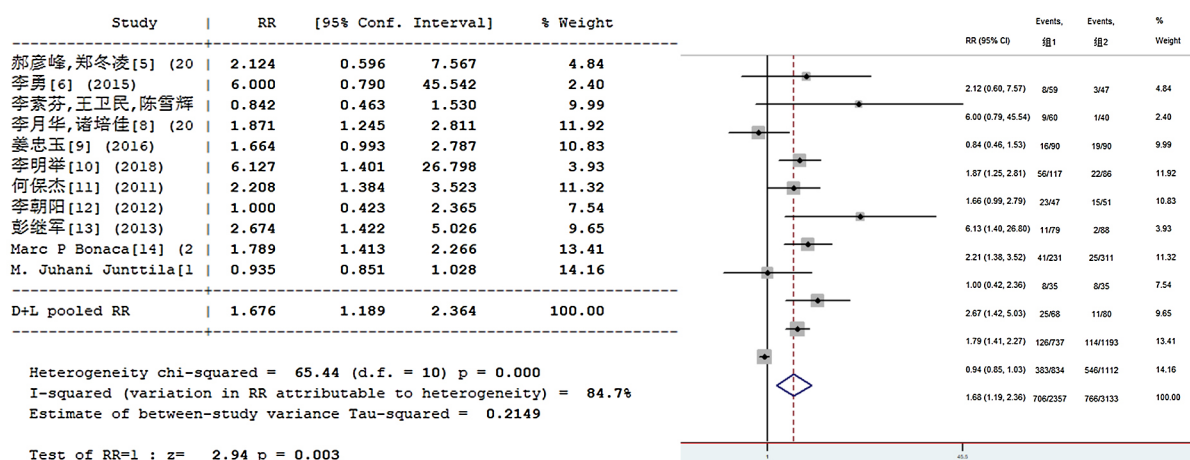


Figure 2. A meta-analysis forest maps of the relationship between type 2 diabetes and the risk of cardiovascular events in patients with coronary heart diseases

图 2. 2 型糖尿病与冠心病患者心血管事件发生风险关系的 Meta 分析森林图

3.4. 关于发表偏倚的检测

漏斗图对称性较差, 发现明显发表偏倚, 说明存在发表偏倚, 经 Egger's test 分组检验可得中英文文献之间存在相对较大的发表偏倚, 但是组内发表偏倚较小, p 均 < 0.05 。可得所选文献均具有较高的质量, 可靠性较大。

4. 讨论

目前对心血管事件风险在 2 型糖尿病与冠心病合并症的研究较少。在已纳入的文章中我们发现学者们对于性别、年龄、入院时间、住院时间等因素可能增加冠心病患者心血管事件发生风险产生影响的因素已有影响较小的结论产生, 所以在本文中并没有对此类因素做重复描述。本 Meta 分析以患者出现心肌梗死作为患者发生心血管事件风险的指标, 结合图 2 可以看出, 当冠心病患者暴露于 2 型糖尿病的危险因素中时对于患者心血管风险发生风险具有统计学意义[RR = 1.52, 95% CI (1.13~2.04), $P < 0.001$], 表明 2 型糖尿病在一定程度上会增加冠心病患者心血管事件的发生风险, 这提示我们在评估冠心病患者的健康风险时尤其要强调血糖的控制。

冠心病患者合并 2 型糖尿病增加其患心血管事件的风险的原因有可能包括: 冠心病的发生可能是在动脉粥样硬化的基础上通过炎症的级联反应而导致的[18]。糖尿病患者细胞内中过高的葡萄糖含量将会促进线粒体活性氧(ROS)的产生, 促进氧化应激反应, 加之与炎症相互作用, 对动脉粥样硬化起到促进作用[19]。在动脉粥样硬化受损内皮的修复中, 多种因子特别是多种促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、细胞间粘附分子(ICAM-1)等炎症相关因子激活, 单核细胞在 ICAM-1 的作用下进入内膜, 后逐渐转化为泡沫细胞, 部分累及冠状血管引起相关事件。部分糖尿病患者体内神经肽 Y 表达异常, 通过促进内皮细胞的增殖和血管纤维化, 可能导

致糖尿病引起的心血管事件。神经肽 Y 还通过加剧内皮功能障碍, 促进动脉粥样硬化性心脏病的发生[20]。其中, TNF- α 可能在事件的发生中起着更重要的作用, TNF- α 是巨噬细胞分泌的炎性细胞因子, 它可以通过降低血管内皮细胞的保护能力, 增加血管通透性, 从而使冠状动脉血管壁上附着有更多的胆固醇, 进而形成冠状动脉粥样硬化斑块[21]。后因冠状动脉逐步发生狭窄, 血流供应缺乏, 在加上 TNF- α 在一定程度上能够促进血小板源性生长因子的形成, 更加易于形成血栓, 导致冠状动脉粥样硬化性心脏病的形成[22]。

本研究所选择的文献均符合纳入标准, 文献质量相对较高。纳入的文献具有较小的发表偏倚, 在目前已有的学者经较长时间的随访研究表明, 对于冠心病患者随着空腹血糖升高其心血管事件发生的风险也会相对增加。本 Meta 分析对于所研究患者的性别、年龄和基本身体素质水平要求不高, 且目前检索到相关的外文文献相对较少, 后期在研究中可以增加数据的采集量用于更好地确定该结论。

综上所述, 2 型糖尿病会增加冠心病患者心血管事件发生风险, 可以通过对于患者血糖的测量来辅助诊断和预测冠心病患者心血管事件发生的风险, 同时冠心病患者应该加强对于血糖水平的控制, 必要时进行血糖相关的干预和治疗, 从而预防和减缓冠心病患者心血管事件的发生和发展。

参考文献

- [1] Shaw, J.E., Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010) Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **87**, 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- [2] Katakami, N. (2018) Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 27-39. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17014>
- [3] 冠心病合理用药指南(第 2 版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1-130.
- [4] Karr, S. (2017) Epidemiology and Management of Hyperlipidemia. *The American Journal of Managed Care*, **23**, S139-S148.
- [5] Lu, H. and Daugherty, A. (2015) Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 485-491. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305380>
- [6] Cook, D.A. and Reed, D.A. (2015) Appraising the Quality of Medical Education Research Methods: The Medical Education Research Study Quality Instrument and the Newcastle-Ottawa Scale-Education. *Academic Medicine*, **90**, 1067-1076. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000786>
- [7] 郝彦峰, 郑冬凌. 2 型糖尿病对心血管事件的影响[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(22): 74.
- [8] 李勇. 2 型糖尿病对心血管事件的影响探析[J]. 糖尿病新世界, 2015(14): 33-34.
- [9] 李素芬, 王卫民, 陈雪辉. 冠心病合并糖尿病患者的冠脉病变特点及临床分析[J]. 职业与健康, 2005(8): 1199-1200.
- [10] 李月华, 诸培佳. 2 型糖尿病合并冠心病患者血糖水平对心血管事件及预后的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008(10): 1345-1346.
- [11] 姜忠玉. 合并糖尿病冠心病患者临床资料的回顾性分析[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(18): 51-52.
- [12] 李明举. 冠心病合并 2 型糖尿病患者临床特点分析[J]. 河南医学研究, 2018, 27(10): 1876-1877.
- [13] 何保杰. 糖尿病合并冠心病患者 231 例临床分析[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(19): 112-113.
- [14] 李朝阳. 35 例糖尿病合并冠心病的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(11): 61-62.
- [15] 彭继军. 糖尿病合并冠心病 68 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2013(11): 93-94.
- [16] Bonaca, M.P., Gutierrez, J.A., Cannon, C., et al. (2018) Polyvascular Disease, Type 2 Diabetes, and Long-Term Vascular Risk: A Secondary Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 934-943. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30290-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30290-0)
- [17] Henning, R.J. (2018) Type-2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Future Cardiology*, **14**, 491-509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- [18] Zhao, R. (2018) Inflammatory Biomarkers of Coronary Heart Disease. *Frontiers in Bioscience*, **10**, 185-196. <https://doi.org/10.2741/s508>
- [19] Yuan, T., Yang, T., Chen, H., et al. (2019) New Insights into Oxidative Stress and Inflammation during Diabetes Mellitus-Accelerated Atherosclerosis. *Redox Biology*, **20**, 247-260. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>

-
- [20] Sun, W.W., Zhu, P., Shi, Y.C., *et al.* (2017) Current Views on Neuropeptide Y and Diabetes-Related Atherosclerosis. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **14**, 277-284. <https://doi.org/10.1177/1479164117704380>
- [21] Jiang, Y.P., Zhao, X., Zhao, Y. and Li, L. (2019) Gene Polymorphism Associated with TNF- α (G308A) IL-6 (C174G) and Susceptibility to Coronary Atherosclerotic Heart Disease: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e13813. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013813>
- [22] Wang, D., Wang, R., Fang, J., *et al.* (2015) Elevated Serum Levels of Ghrelin, TNF- α and IL-6 in Congenital Heart Disease. *Pediatrics International*, **58**, 259-264. <https://doi.org/10.1111/ped.12773>