

· 论 著 ·

糖化血红蛋白指数对急性失代偿性心力衰竭患者临床结局的预测价值

浦越^{1,2}, 成维梦¹, 李天玥¹, 郑红艳¹, 李佩雯¹, 魏钟海¹

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院心内科, 江苏 南京 210008;

2. 南京大学医学院教学医院南京脑科医院心电图室, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨糖化血红蛋白指数(HGI)对急性失代偿性心力衰竭(ADHF)患者终点事件的预测价值。**方法** 将2010年9月1日至2019年9月1日于南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科住院治疗的1420例ADHF患者纳入本研究,并计算相应的HGI。根据HGI三分位数将患者分为三组:T1组(HGI \leq 0.499%, $n=473$),T2组(0.499% $<$ HGI \leq 1.108%, $n=474$),T3组(HGI $>$ 1.108%, $n=473$)。终点事件包括全因死亡、心血管死亡及主要不良心脑血管事件(MACCE)。通过Kaplan-Meier曲线评估三组患者终点事件的发生率,采用多因素COX风险比例模型探讨HGI与终点事件的关系。**结果** 在60个月的随访时间内,研究队列的全因死亡、心血管死亡和MACCE的发生率分别为25.28%、13.03%、58.59%。校正的Kaplan-Meier曲线显示全因死亡率和心血管死亡率随HGI增高而降低($P<0.05$),MACCE差异无统计学意义($P>0.05$)。在校正的多变量COX风险比例模型中,HGI升高与全因死亡发生率($HR=0.501,95\%CI:0.336\sim 0.747,P=0.001$)和心血管死亡发生率($HR=0.438,95\%CI:0.255\sim 0.754,P=0.003$)下降显著相关。**结论** HGI升高与ADHF患者全因死亡率和心血管死亡率下降相关,与MACCE的发生无关。

关键词: 糖化血红蛋白指数;急性失代偿性心力衰竭;全因死亡;心血管死亡;主要不良心脑血管事件

中图分类号: R541.6 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)12-1786-07

Prognostic value of hemoglobin glycation index on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure

PU Yue*, CHENG Weimeng, LI Tianyue, ZHENG Hongyan, LI Peiwen, WEI Zhonghai

*Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding authors: WEI Zhonghai, E-mail: weizhonghai@njglyy.com; LI Peiwen, E-mail: muziwens@163.com

Abstract: Objective To investigate the predictive value of hemoglobin glycation index (HGI) for endpoint events in patients with acute decompensated heart failure (ADHF). **Methods** A total of 1420 patients with ADHF who were admitted to the Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital from September 1, 2010, to September 1, 2019, were included in this study, and the corresponding HGI values were calculated. The patients were divided into three groups based on the tertiles of HGI [group T1 (HGI \leq 0.499%, $n=473$), group T2 (0.499% $<$ HGI \leq 1.108%, $n=474$), group T3 (HGI $>$ 1.108%, $n=473$)]. The endpoints included all-cause mortality, cardiovascular mortality, and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE). The occurrence rates of the endpoints in the three groups were evaluated by Kaplan-Meier curves, and the predictive value of HGI for the endpoints was assessed by the multivariable COX proportional hazards model. **Results** During a follow-up period of 60 months, all-cause mortality was 25.28%, cardiovascular mortality was 13.03%, and MACCE incidence rate was 58.59% in the study cohort. The adjusted Kaplan-Meier curves showed that all-cause mortality and cardiovascular mortality decreased with increasing HGI values ($P<0.05$).

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.12.004

基金项目: 江苏省社会发展面上项目 (BE2022665); 南京市医学科技发展基金项目 (YKK19063)

通信作者: 魏钟海, E-mail: weizhonghai@njglyy.com; 李佩雯, E-mail: muziwens@163.com

出版日期: 2023-12-20

There was no significant difference in incidence rate of MACCE among three groups ($P>0.05$). In the adjusted multivariate COX proportional hazards model, the increase in HGI was significantly associated with a decrease in all-cause mortality ($HR=0.501$, $95\%CI$: $0.336-0.747$, $P=0.001$) and cardiovascular mortality ($HR=0.438$, $95\%CI$: $0.255-0.754$, $P=0.003$). **Conclusion** Increased HGI values are significantly associated with decreased all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients with ADHF, but not with the occurrence of MACCE.

Keywords: Hemoglobin glycation index; Acute decompensated heart failure; All-cause death; Cardiovascular death; Major adverse cardiac and cerebrovascular events

Fund program: Jiangsu Provincial Social Development General Project (BE2022665); Nanjing Medical Science and Technology Development Fund Project (YKK19063)

急性心力衰竭是指继发于心脏功能异常而迅速发生或恶化的症状和体征,临床上以急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)多见,约占70%^[1],其病情进展迅速,再入院率及死亡率高^[2-3]。

血糖的控制已被证实可以提供长期的心血管益处,主要集中于空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)的控制。单纯的FPG对心血管结局的预测价值较低;HbA1c是目前评价血糖长期控制最可靠的指标^[4-6],但有证据表明其与平均血糖水平之间存在相当大的差异^[7]。HbA1c指数(hemoglobin glycation index, HGI)由Hempe等^[8]在2002年首次提出,被定义为HbA1c的观察值与简单线性模型的预测值(从FPG浓度预测HbA1c)之间的差值。2021年,Hempe等^[9]验证了多样性人口的标准线性回归模型,使HGI的计算和获得更简单。

有研究报道,高HGI与冠状动脉(冠脉)钙化风险增加呈正相关,与既往有心血管疾病患者的心肌梗死发生率呈负相关^[10-11]。此外,还有研究表明,与中等水平HGI相比,低HGI和高HGI与糖尿病合并缺血性卒中患者的预后较差相关^[12]。这种不一致性表明,HGI可能在患有不同疾病的人群中起不同的作用。因此,笔者进行了一项回顾性队列研究,以阐明HGI与ADHF患者临床预后之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2010年9月1日至2019年9月1日入住南京大学医学院附属鼓楼医院心血管内科的ADHF患者。纳入标准:符合《急性心力衰竭中国急诊管理指南2022》^[13]中ADHF的诊断标准,即具有典型的心力衰竭(心衰)症状或(和)体征,X线胸片提示有肺淤血、肺水肿或胸腔积液等,和(或)组织器官低灌注恶化。排除标准:(1)年龄<18岁;(2)急性冠脉综合征;(3)恶性肿瘤;(4)后期进行

过心脏移植手术;(5)患者基本资料或实验室检查结果等资料不全;(6)电话随访失败,无确切临床结局。根据纳入及排除标准,共筛选1420例ADHF患者纳入本研究。本研究已获得南京鼓楼医院医学伦理委员会的批准(2019-190-01)。

根据HGI的三分位数将所有患者分为三组:T1组($HGI \leq 0.499\%$, $n=473$),T2组($0.499\% < HGI \leq 1.108\%$, $n=474$),T3组($HGI > 1.108\%$, $n=473$)。

1.2 研究方法 通过南京鼓楼医院医渡云系统收集患者的基本临床资料。所有患者于入院第2天清晨空腹抽取静脉血,送检血常规、生化、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、HbA1c测定;患者入院后24h内行超声心动图检查测定左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)值、肺动脉压力等。

HGI是根据实际的HbA1c与FPG预测的HbA1c进行差值计算(即 $HGI = \text{实际的HbA1c} - \text{预测的HbA1c}$)^[8,14]。根据Hempe验证的标准化方程^[9],预测的 $HbA1c = 0.024 \times FPG(\text{mg/dL}) + 3.1$ 。

1.3 随访 本研究主要包括三个终点事件:(1)全因死亡,心血管性死亡和非心血管性死亡。(2)心血管性死亡,心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭或其他结构性或功能性心脏病引起的死亡。(3)主要不良心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE),非致死性心肌梗死、心力衰竭恶化和非致死性脑卒中。通过电话、门诊、再住院等方法对患者进行随访,直到发生终点事件或至2022年12月31日截止。

1.4 统计学方法 使用SPSS 26.0和R 4.2.1软件进行数据处理和分析。连续变量符合正态分布时用 $\bar{x} \pm s$ 表示,通过单因素方差分析进行三组间比较;符合偏态分布时用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,通过Kruskal-Wallis H 检验进行三组间比较;分类变量则用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析,并使用log-rank检验评估三组患者终点事件的发生率。通过多变量

COX 风险比例回归模型,评估 HGI 与主要终点事件的相关性。最后进行亚组分析,通过似然比检验亚组之间的相互作用。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线临床特征 三组患者的基线临床特征比较见表 1。最高三分位组(T3 组)患者的年龄在三组间最大($P<0.05$);而三组间男性比例差异无统计学意义($P>0.05$)。既往史中最高三分位组(T3 组)患者既往患糖尿病、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、缺血性心肌病、心房颤动、陈旧性脑卒中的比例在三组间最高($P<0.05$)。临床指标中最低三分位组(T1 组)患者的 FPG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)在三组间最高($P<0.05$);最高三分位组(T3 组)患者的 HbA1c 最高($P<0.05$)。三组间 BNP 和

LVEF 水平的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 HGI 与终点事件的关系 在 60 个月的随访时间内,共发生全因死亡 359 例(25.28%),心血管死亡 185 例(13.03%),MACCE 832 例(58.59%)。全因死亡患者包括 T1 组 130 例,T2 组 117 例和 T3 组 112 例。心血管死亡患者包括 T1 组 65 例,T2 组 61 例和 T3 组 59 例。MACCE 患者包括 T1 组 252 例,T2 组 281 例,T3 组 299 例。

未经调整的 Kaplan-Meier 曲线(图 1)显示,三组在全因死亡、心血管死亡和 MACCE 发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。校正混杂因素后(图 2),全因死亡和心血管死亡的风险从 T1 到 T3 显著降低,死亡率随 HGI 增高而降低($P<0.05$)。另外,尽管调整了各种混杂因素,但三个 HGI 水平间 MACCE 发生率差异仍无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 不同 HGI 分组的 ADHF 患者基线特征比较
Tab. 1 Baseline characteristics of ADHF patients with different HGI groups

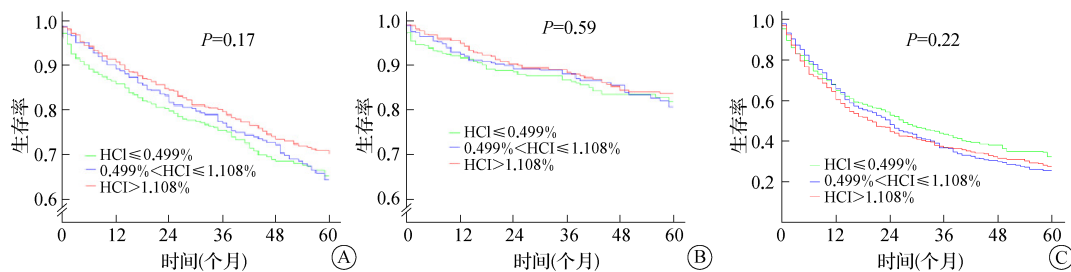
项目	T1 组(n=473)	T2 组(n=474)	T3 组(n=473)	H/ χ^2 /F 值	P 值
年龄(岁) ^a	75(62,81)	74(65,80)	76(67,82) ^{cd}	8.959	0.011
男性[例(%)]	269(56.87)	265(55.91)	264(55.81)	0.132	0.936
BMI ^b (kg/m ²)	24.04±4.38	24.01±4.28	24.13±4.83	0.064	0.938
收缩压(mmHg) ^b	133.76±22.87	132.30±24.10	134.28±24.60	0.871	0.419
舒张压(mmHg) ^b	76.66±15.24	77.07±15.61	75.09±14.73	2.243	0.107
既往史[例(%)]					
糖尿病	110(23.26)	125(26.37)	211(44.61) ^{cd}	56.760	<0.001
高血压	291(61.52)	331(69.83)	334(70.61) ^c	10.866	0.004
高脂血症	192(40.59)	198(41.77)	182(38.48)	1.096	0.578
冠心病	158(33.40)	179(37.76)	201(42.49) ^c	8.310	0.016
陈旧性心肌梗死	64(13.53)	63(13.29)	73(15.43)	1.078	0.583
扩张性心肌病	151(31.92)	186(39.24)	148(31.29)	3.199	0.202
肥厚性心肌病	42(8.88)	51(10.76)	50(10.57)	1.120	0.571
限制性心肌病	11(2.33)	11(2.32)	15(3.17)	0.888	0.641
缺血性心肌病	118(24.95)	145(30.59)	150(31.71) ^c	6.031	0.049
心房颤动	216(45.67)	251(52.95) ^c	253(53.49) ^c	7.230	0.027
陈旧性脑卒中	96(20.30)	119(25.11)	124(26.22) ^c	5.155	0.033
肺部感染	137(28.96)	99(20.89) ^c	116(24.52)	8.313	0.016
吸烟史	100(21.14)	105(22.15)	107(22.63)	0.316	0.854
饮酒史	47(9.94)	52(10.97)	46(9.73)	0.459	0.795
LVEF(%) ^a	47(37,55)	45(36,55)	46(40,54)	1.450	0.371
BNP(pg/mL) ^b	738.55±825.19	741.24±832.22	783.98±879.23	0.409	0.665
FPG(mmol/L) ^a	5.31(4.71,6.46)	5.01(4.52,5.94) ^c	5.10(4.46,6.37) ^c	17.617	<0.001
HbA1c(%) ^a	5.50(5.12,5.99)	6.10(5.80,6.50) ^c	7.14(6.64,8.03) ^{cd}	704.569	<0.001
HGI(%) ^a	0.079(-0.299,0.322)	0.783(0.631,0.953) ^c	1.698(1.344,2.301) ^{cd}	1261.334	<0.001
TC(mmol/L) ^b	3.87±1.06	3.69±0.97 ^c	3.65±1.06 ^c	5.913	0.003
TG(mmol/L) ^b	1.22±0.71	1.20±0.66	1.15±0.62	1.372	0.254
LDL-C(mmol/L) ^a	2.01(1.51,2.62)	1.89(1.50,2.43)	1.85(1.35,2.35) ^c	12.841	0.002
HDL-C(mmol/L) ^b	1.00±0.33	1.02±0.35	0.99±0.35	0.739	0.478
尿酸(μ mol/L) ^b	450.51±165.38	446.02±150.11	454.42±154.79	0.377	0.686
血肌酐(μ mol/L) ^b	110.03±96.86	106.07±106.12	108.21±85.43	0.197	0.821
肺动脉压(mmHg) ^b	43.72±13.78	44.28±12.31	44.22±12.85	0.250	0.779
出院时用药[例(%)]					
β 受体阻滞剂	292(61.73)	312(65.82)	318(67.23)	3.387	0.184
ACEI/ARB	186(39.32)	211(44.51)	225(47.57) ^c	6.447	0.040
利尿剂	363(76.74)	378(79.74)	362(76.53)	1.766	0.414
醛固酮受体拮抗剂	265(56.02)	283(59.70)	265(56.02)	1.747	0.418
抗凝药	117(24.74)	135(28.48)	148(31.29) ^c	5.055	0.050
他汀类	228(48.20)	247(52.11)	264(55.81) ^c	5.490	0.046

注: a 为以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, b 为以 $\bar{x}\pm s$ 表示;与 T1 组比较,^c $P<0.05$;与 T2 组相比,^d $P<0.05$ 。TG, 三酰甘油; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; ACEI, 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB, 血管紧张素 II 受体拮抗剂。

2.3 COX 风险比例模型建立 为减少混杂因素影响,笔者建立 COX 风险比例模型(表 2)进一步研究 HGI 与终点事件的关系。在未调整任何混杂因素的模型 1 中,HGI>1.108% (T3 组)与全因死亡($HR=0.619, P=0.015$)、心血管死亡($HR=0.572, P=0.038$)呈负相关,与 MACCE 的发生无相关性($P>0.05$),而 $HGI \leq 0.499\%$ (T1 组)和 $0.499\% < HGI \leq 1.108\%$ (T2 组)与全因死亡、心血管死亡、MACCE 的发生无显著相关($P>0.05$)。在校正性别、年龄、心率、收缩压、舒张压、BMI、吸烟史、冠心病、糖尿病、高血压、肺部感染、扩张性心肌病、缺血性心肌病、心脏瓣膜病、心房颤动、陈旧性脑卒中(模型 2)后,HGI>1.108% (T3)仍然与全因死亡($HR=0.532, P=0.002$)、心血管死亡($HR=0.500, P=0.011$)显著负相关。在模型 2 的基础上再进一步调整血红蛋白、HDL-C、LDL-C、尿酸、BNP、LVEF、肺动脉压、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂

(模型 3)后,HGI>1.108% (T3 组)仍然与全因死亡($HR=0.501, P=0.001$)和心血管死亡($HR=0.438, P=0.003$)呈显著负相关;且 $0.499\% < HGI \leq 1.108\%$ (T2 组)也与全因死亡呈负相关($HR=0.679, P=0.042$)。此外,即使调整了各种混杂因素,HGI 值在不同水平仍与 MACCE 的发生无关($P>0.05$)。

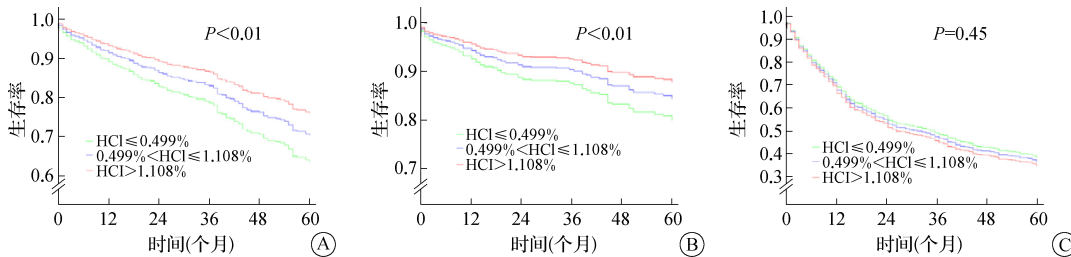
2.4 亚组分析 在全因死亡亚组分析中,HGI 与性别($P<0.001$)、吸烟史($P=0.028$)、LVEF($P=0.013$)具有交互作用;尤其在 LVEF<40%的 ADHF 患者中,全因死亡发生率随 HGI 的增加而显著减少。在心血管死亡亚组分析中,HGI 与吸烟史($P=0.046$)、LVEF($P=0.017$)具有交互作用;和全因死亡相似,在 LVEF<40%的 ADHF 患者中,心血管死亡发生率随 HGI 的增加而显著减少。在 MACCE 亚组分析中,HGI 在各亚组中均无交互作用。见表 3、表 4。



注:A 为全因死亡事件;B 为心血管死亡事件;C 为 MACCE。

图 1 不同 HGI 分组 ADHF 患者终点事件 Kaplan-Meier 曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier curves of endpoint event in ADHF patients with different HGI groups



注:A 为全因死亡事件;B 为心血管死亡事件;C 为 MACCE。

图 2 校正混杂因素后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier curves after confounders adjusting

表 2 临床终点事件的 COX 风险比例模型

Tab. 2 Proportion model of COX risk for clinical endpoint events

终点事件	HGI 分组	模型 1		模型 2		模型 3	
		HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
全因死亡事件	T1	—	—	—	—	—	—
	T2	0.730(0.503~1.057)	0.096	0.711(0.490~1.030)	0.071	0.679(0.468~0.986)	0.042
	T3	0.619(0.420~0.912)	0.015	0.532(0.358~0.791)	0.002	0.501(0.336~0.747)	0.001
心血管死亡事件	T1	—	—	—	—	—	—
	T2	0.892(0.560~1.422)	0.632	0.868(0.544~1.383)	0.551	0.808(0.503~1.297)	0.377
	T3	0.572(0.338~0.970)	0.038	0.500(0.292~0.856)	0.011	0.438(0.255~0.754)	0.003
MACCE	T1	—	—	—	—	—	—
	T2	1.108(0.934~1.313)	0.239	1.118(0.940~1.329)	0.206	1.120(0.935~1.340)	0.218
	T3	1.155(0.977~1.366)	0.092	1.094(0.921~1.301)	0.305	1.115(0.932~1.333)	0.233

表 3 亚组分析
Tab. 3 Subgroup analysis

亚组	HGI 分组	全因死亡			心血管死亡			MACCE			
		HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值	
年龄(岁)	<70	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	0.582	0.303~1.120	0.105	0.438	0.192~1.001	0.050	0.992	0.733~1.342	0.957
		T3	0.687	0.362~1.304	0.251	0.553	0.250~1.224	0.144	1.129	0.834~1.528	0.433
≥70	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	1.011	0.770~1.327	0.940	1.171	0.788~1.739	0.434	1.166	0.949~1.434	0.144	
	T3	0.781	0.593~1.030	0.080	0.919	0.616~1.372	0.680	1.163	0.950~1.424	0.143	
性别	男性	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	0.936	0.664~1.319	0.705	1.017	0.644~1.605	0.943	1.281	1.018~1.612	0.035
		T3	0.691	0.483~0.989	0.043	0.650	0.395~1.071	0.091	1.151	0.914~1.450	0.233
女性	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	0.918	0.637~1.319	0.646	0.892	0.518~1.538	0.681	0.928	0.720~1.195	0.562	
	T3	0.893	0.624~1.280	0.539	1.084	0.652~1.804	0.755	1.154	0.904~1.473	0.251	
吸烟史	无	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	1.006	0.762~1.327	0.966	1.041	0.699~1.550	0.842	1.096	0.905~1.327	0.349
		T3	0.902	0.683~1.192	0.470	1.005	0.678~1.491	0.980	1.198	0.993~1.445	0.059
有	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	0.650	0.360~1.172	0.152	0.715	0.341~1.500	0.375	1.154	0.795~1.674	0.451	
	T3	0.420	0.225~0.783	0.006	0.392	0.169~0.908	0.029	1.013	0.696~1.472	0.948	
eGFR(mL/min)	<60	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	1.350	0.910~2.002	0.136	1.681	0.945~2.989	0.077	1.305	0.943~1.805	0.109
		T3	1.001	0.679~1.476	0.097	1.280	0.727~2.254	0.393	1.324	0.978~1.793	0.070
≥60	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	0.787	0.570~1.088	0.148	0.734	0.471~1.144	0.172	1.052	0.861~1.285	0.619	
	T3	0.670	0.479~0.937	0.019	0.640	0.404~1.013	0.057	1.087	0.889~1.329	0.417	
LVEF(%)	<40	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	0.432	0.226~0.828	0.011	0.481	0.242~0.955	0.036	1.112	0.798~1.548	0.530
		T3	0.380	0.178~0.812	0.012	0.403	0.179~0.906	0.028	1.304	0.920~1.848	0.135
≥40	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	1.092	0.831~1.434	0.527	1.338	0.810~1.846	0.338	1.092	0.895~1.333	0.384	
	T3	0.883	0.672~1.159	0.370	1.059	0.706~1.589	0.782	1.127	0.930~1.364	0.222	
糖尿病	无	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	1.042	0.774~1.404	0.786	1.037	0.678~1.588	0.866	1.093	0.896~1.333	0.383
		T3	0.762	0.549~1.058	0.105	0.824	0.518~1.312	0.415	1.060	0.860~1.307	0.583
有	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	0.686	0.433~1.086	0.108	0.760	0.412~1.402	0.379	1.122	0.805~1.564	0.497	
	T3	0.672	0.445~1.017	0.060	0.688	0.392~1.207	0.192	1.191	0.879~1.613	0.260	
高血压病史	无	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	0.971	0.603~1.566	0.905	0.980	0.528~1.817	0.948	1.004	0.746~1.350	0.981
		T3	0.769	0.475~1.244	0.284	0.739	0.390~1.402	0.354	1.013	0.758~1.353	0.933
有	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	0.876	0.652~1.178	0.382	0.938	0.611~1.440	0.770	1.167	0.945~1.440	0.152	
	T3	0.766	0.568~1.033	0.081	0.870	0.567~1.335	0.523	1.233	1.001~1.518	0.049	
脑卒中病史	无	T1	Ref			Ref			Ref		
		T2	0.904	0.670~1.219	0.508	0.971	0.631~1.495	0.894	1.194	0.978~1.458	0.082
		T3	0.845	0.629~1.136	0.266	1.081	0.717~1.631	0.709	1.347	1.109~1.636	0.003
有	T1	Ref			Ref			Ref			
	T2	0.931	0.587~1.275	0.760	0.847	0.465~1.540	0.586	0.830	0.600~1.150	0.263	
	T3	0.629	0.387~1.024	0.062	0.395	0.194~0.803	0.010	0.700	0.502~0.976	0.035	

表4 临床终点事件中 HGI 与各亚组的交互作用
Tab. 4 Interaction between HGI and various subgroups in clinical endpoint events

亚组	全因死亡	心血管死亡	MACCE
年龄(岁)	0.506	0.151	0.967
性别	<0.001	0.168	0.403
吸烟史	0.028	0.046	0.517
eGFR(mL/min)	0.118	0.062	0.891
LVEF(%)	0.013	0.017	0.765
糖尿病	0.633	0.606	0.424
高血压病史	0.965	0.702	0.796
脑卒中病史	0.317	0.899	0.188

3 讨论

本回顾性研究探讨了 HGI 与 ADHF 患者的全因死亡、心血管死亡和 MACCE 风险的相关性。最终发现, HGI 的增加对 ADHF 患者全因死亡和心血管死亡有保护作用, 但对 MACCE 的发生率没有明显影响。

程宏基等^[15]对因急性心衰入院的患者进行回顾性分析, 根据患者入院时的血糖水平分组, 发现不同水平的入院血糖与急性心衰患者的近、远期预后无显著关系, 这是由于入院时的瞬时血糖无法代表患者平均基础血糖水平, 无法科学地探讨糖尿病与心衰的关系。HbA1c 反映了近 2~3 个月以来血糖的平均水平, 但越来越多的证据表明, 其与平均血糖水平之间存在相当大的差异, 受很多因素的影响, 如种族、年龄、遗传变异、红细胞寿命、缺铁和贫血等^[16-18]。因此 Hempe 等^[8]提出 HGI, 用于标记测量的 HbA1c 和平均血糖水平之间的差异。与其他血糖水平相似的患者相比, 高和低 HGI 水平也代表着实际 HbA1c 水平分别高于、低于预测值。对于低 HGI 的患者, 如果观察到的 HbA1c 低于 FPG 预测的 HbA1c, 医生可能会被误导, 如果不考虑 HGI, 很可能会使他们处于过度的高血糖风险。对于高 HGI 的患者, 可能会发生相反的情况, 由于观察到的 HbA1c 比预测值要高, 反而能及时控制患者血糖在适宜水平。这可以解释先前研究中既往有心血管病患者的 HGI 和心肌梗死发生率呈负相关^[11], 以及本研究中 HGI 与 ADHF 患者的死亡率呈负相关。

Zhang 等^[18]研究证明 HGI 水平升高与 2 型糖尿病患者心血管并发症和总死亡风险增加相关。Ahn 等^[19]对 1 248 名韩国成年人进行了研究, 结果表明高 HGI 与心血管疾病、脑血管疾病、糖代谢受损、外周动脉疾病的发生风险独立正相关。然而与以上研究结论相反的是, 本研究中无论是 Kaplan-Meier 曲线还是 COX 多因素回归分析均发现高 HGI 与 ADHF

患者的死亡呈负相关, 是患者生存预后的保护性因素。可能的原因如下: (1) 以往的研究通常来自不同的人群种族, 这使得结论不完全具有可比性; (2) 不同的队列研究对 MACCE 的定义不同, 使得终点事件不完全相同; (3) HGI 可能在患有不同疾病的人群中发挥不同的作用。根据以往的研究, Li 等^[20]证明低 HGI 与高 HGI 均与急性冠脉综合征患者发生不良结局风险相关, 呈 U 型关系; Pan 等^[21]证明 HGI 与糖尿病合并缺血性脑卒中患者的卒中复发率亦呈 U 型关系; Østergaard 等^[11]证明 HGI 与既往有心血管病患者的心肌梗死发生率呈负相关。HGI 在不同研究中的不一致作用可能解释了本研究中, HGI 和 MACCE 之间缺乏显著的关系。此外, HGI 可能不是 ADHF 患者 MACCE 的关键决定因素。

大多数观察性研究表明, 无论是否接受治疗, 高血糖都改变了 HbA1c 和血糖之间的定量关系, 从而显著地增加了 HGI。NHANES 研究以图形方式评估了糖尿病患者的 HbA1c 和血糖之间的定量关系, 结果显示几乎所有血糖高于 200 mg/dL 的受试者的 HbA1c 水平均高于人群回归线。来自 Hsia 等^[22]的数据也表明, 在未接受治疗的成年人中, 血糖较高人群的 HbA1c 往往高于回归线。因此, 糖尿病患者可能有更高的 HGI, 并接受更强烈的血糖控制治疗, 这有可能使患者最终受益。此外, 根据本研究的亚组分析, 与 LVEF \geq 40% 的患者相比, HGI 增加对 LVEF < 40% 的患者有更大的保护作用, 全因死亡及心血管死亡风险均显著降低; 这意味着 HGI 在糖尿病和心功能严重受损的人群中可能具有更高的预测价值。此外, 它也强调了对这些患者的个体化管理的必要性。上述由事后分析得出的推论, 需要在更大样本量的调查中进一步得到证实。

Hempe 等^[9]标准化了计算 HGI 的线性回归方程, 促进了研究结果的普适性。然而, 本研究仍存在一定局限性。首先, 本研究仅选用了有限的样本量, 不同地域、不同人群的结果可能存在差别。虽然在数据分析中调整了混杂因素, 但仍不能完全消除偏差。此外, 本研究没有进一步研究 HGI 在 ADHF 患者中是否比 HbA1c 具有更高的预测价值, 这需要在未来的研究中进行更多的数据分析。

总之, 高 HGI 与 ADHF 患者全因死亡与心血管死亡的减少相关, 而与 MACCE 的发生无关。HGI 可能为 ADHF 患者的血糖控制提供指导和参考, 有助于 ADHF 患者的临床管理。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Javaloyes P, Miró Ò, Gil V, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1353-1365.
- [2] Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1231-1244.
- [3] Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(10): 1777-1785.
- [4] Sinning C, Makarova N, Völzke H, et al. Association of glycosylated hemoglobin A1c levels with cardiovascular outcomes in the general population: results from the BiomarCaRE (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) consortium[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 223.
- [5] Segar M, Patel KV, Vaduganathan M, et al. Association of long-term change and variability in glycemia with risk of incident heart failure among patients with type 2 diabetes: a secondary analysis of the ACCORD trial[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43: 1920-1928.
- [6] McAlister FA, Zheng YG, Westerhout CM, et al. Association between glycosylated haemoglobin levels and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the TECOS randomized clinical trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2026-2034.
- [7] Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(2): 189-197.
- [8] Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ Jr, et al. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Complicat*, 2002, 16(5): 313-320.
- [9] Hempe JM, Yang SP, Liu SQ, et al. Standardizing the haemoglobin glycation index[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 4(4): e00299.
- [10] Rhee EJ, Cho JH, Kwon H, et al. Association between coronary artery calcification and the hemoglobin glycation index; the kangbuk samsung health study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(12): 4634-4641.
- [11] Østergaard HB, Mandrup-Poulsen T, Berkelmans GFN, et al. Limited benefit of haemoglobin glycation index as risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(3): 254-260.
- [12] Pan YS, Jing J, Wang YJ, et al. Association of hemoglobin glycation index with outcomes of acute ischemic stroke in type 2 diabetic patients[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(7): 575-582.
- [13] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 急性心力衰竭中国急诊管理指南(2022)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(8): 1016-1041.
Emergency Medicine Branch of China Association for the Promotion of International Exchange in Healthcare. Guidelines for emergency management of acute heart failure in China (2022)[J]. *Chin J Emerg Med*, 2022, 31(8): 1016-1041.
- [14] Hempe JM, Liu SQ, Myers L, et al. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 1067-1074.
- [15] 程宏基, 黄裕立, 黄伟俊, 等. 入院血糖水平不同的分组方法对急性心力衰竭患者远期预后影响的比较[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9): 1323-1329.
Cheng HJ, Huang YL, Huang WJ, etc. Comparison of the effects of grouping methods with different admission glucose levels on long-term outcomes in patients with acute heart failure[J]. *Cardiovascular disease progression*. 2019, 40(9): 1323-1329.
- [16] Bergenstal RM, Gal RL, Beck RW. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A_{1c} levels[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(3): 232.
- [17] Echouffo-Tcheugui JB, Ndumele CE, Zhang S, et al. Diabetes and progression of heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(23): 2285-2293.
- [18] Zhang LX, Wang MX, Zhang R, et al. Hemoglobin glycation index in relationship to the risk of cardiovascular complication in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes Complicat*, 2020, 34(10): 107673.
- [19] Ahn CH, Min SH, Lee DH, et al. Hemoglobin glycation index is associated with cardiovascular diseases in people with impaired glucose metabolism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2905-2913.
- [20] Li J, Xin Y, Li J, et al. Association of haemoglobin glycation index with outcomes in patients with acute coronary syndrome: results from an observational cohort study in China[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 162.
- [21] Pan YS, Jing J, Wang YJ, et al. Association of hemoglobin glycation index with outcomes of acute ischemic stroke in type 2 diabetic patients[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(7): 575-582.
- [22] Hsia Daniel S, Neda R, Pittas Anastassios G, et al. Implications of the hemoglobin glycation index on the diagnosis of prediabetes and diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): e130-e138.

收稿日期: 2023-08-01 修回: 2023-08-21 编辑: 王海琴