

Meta 分析:糖化血红蛋白水平可预测经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后

喻长莉*,湖北武汉 430200

武汉市江夏区中医院发热门诊

摘要 目的:通过 Meta 分析探索糖化血红蛋白(HbA1c)水平与经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)预后之间的关系。方法:检索 2018 年 7 月之前发表的文献,并对文献进行筛选、数据提取和方法学质量评价,采用 Stata13.0 软件合并效应量。结果:共纳入 15 项研究,Meta 分析结果显示,低 HbA1c 水平组在住院期间、出院后短期和长期的主要不良心血管事件(MACE)发生风险及死亡风险显著低于高 HbA1c 水平组($RR=0.33, 0.46, 0.54, 0.53, 0.71, 0.3$; $95\% CI:0.25 \sim 0.44, 0.33 \sim 0.64, 0.37 \sim 0.78, 0.42 \sim 0.68, 0.50 \sim 0.99, 0.23 \sim 0.63$)。结论:PCI 治疗后的 STEMI 患者高 HbA1c 水平提示不良预后,需密切监测患者术后 HbA1c 水平。

关键词 糖化血红蛋白; 心肌梗死; 经皮冠状动脉介入术

中图分类号 R542.2*2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210313

ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)发病急、进展快且病死率高^[1,2],首选的经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)能改善心肌血流灌注量和心功能^[3,4],但术后病死率仍较高^[5]。糖化血红蛋白(HbA1c)用于监测血糖控制情况^[6],与心血管疾病风险有关^[7,8],但与 STEMI 患者 PCI 术后预后关系研究结果不一致^[9~11],本研究用 Meta 分析 HbA1c 与 STEMI 患者 PCI 术后预后关系,为预测患者预后提供有效依据。

资料与方法

文献检索策略 通过检索外文数据库(Embase、PubMed、Web of Science)和中文数据库(CNKI、CBMDisc、万方),收集发表于 2018 年 7 月之前的有关 HbA1c 与 STEMI 相关文献。英文数据库检索词:myocardial infarction, myocardial infarct, MI, glycated hemoglobin, glycosylated hemoglobin, HbA1c, percutaneous coronary intervention, percutaneous coronary revascularization, PCI, prognosis, outcome, major adverse cardiovascular events, MACE, mortality, death。中文数据库检索词:糖化血红蛋白、HbA1c、心肌梗死、主要不良心血管事件、死亡、预后。

文献纳入与排除标准 纳入标准:①研究调查了 HbA1c 与 STEMI 患者经 PCI 治疗后的预后之间的关系;②研究报告了患者的住院、短期或长期死亡或发生主要心血管不良事件(major adverse car-

diovascular events, MACE)的人数等原始数据;③中文或英文文献。排除标准:①文献为会议文章或无法获取全文;②研究对象未经 PCI 治疗或未报告具体随访时间;③无法提取具体数据。

资料提取及质量评价。 阅读文献的题目、摘要,根据标准排除不符合主题的文献,然后阅读全文确定纳入分析的文献,同时提取文献的以下信息:题目、第一作者、发表日期、研究类型、地区、研究样本量、研究对象是否患糖尿病、HbA1c 分组标准、性别、平均年龄及观察结局(住院、短期或长期病死率及 MACE)。

根据糖尿病的诊断标准^[12],将 HbA1c 水平以 6.5% 的阈值分为高 HbA1c 水平组与低 HbA1c 水平组,若纳入的文献根据 HbA1c 水平将患者分为多组,则将其合并为 2 组。由于各研究随访观察的时间不一致,因此,将出院至出院半年内任何时间点观察的预后归为短期预后结果,出院半年后任何时间点观察的预后归为长期预后结果。采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评价文献质量^[13]。

统计学分析 采用 Stata 13.0 统计学软件,异质性检验采用卡方检验,若不存在异质性($I^2 \leq 50\%$),则使用固定效应模型分析;反之,若存在异质性($I^2 > 50\%$),则使用随机效应模型分析,并对可能导致异质性的因素(研究时间、研究类型、研究地区、是否合并糖尿病)进行亚组分析。采用 Begg 和 Egger 检验评价文献的发表偏倚情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

* 通信作者:喻长莉, E-mail:373318447@qq.com, 湖北省武汉市江夏区纸坊街 370 号

结 果

文献检索与质量评价结果 检索数据库共获得 704 篇文献,最终筛选 15 项研究纳入分析^[9,14~27],文献筛选流程及结果,见图 1。15 篇均为前瞻性研究;国内 4 篇,国外 11 篇,其基本特征和方法学质量评价结果,见表 1。

Meta 分析结果

1. 住院 MACE 发生率。共 4 项研究^[9,15,18,24]报告了住院期间 MACE 的发生情况,研究间存在异质性($P=0.004, I^2=77.30\%$)。根据研究时间、研究类型、研究地区、是否合并糖尿病进行亚组分析后仍存在异质性,因此分析使用随机效应模型,与高 HbA1c 水平组比较,低 HbA1c 水平组住院期间 MACE 的发生率更低($RR=0.33, 95\% CI: 0.25 \sim 0.44$),见图 2。

2. 住院病死率。共 9 项研究^[7,14,16~19,22,23,25]报告了住院期间死亡情况,研究间存在异质性($P=0.013, I^2=58.60\%$)。根据是否合并糖尿病分层分析,在未报告是否合并糖尿病的研究组中,各研究间

存在一定的异质性($P=0.067, I^2=51.40\%$),与高 HbA1c 水平组比较,低 HbA1c 水平组的住院期间病死率更低($RR=0.42, 95\% CI: 0.31 \sim 0.56$)。在患者未患糖尿病的分组中,各研究间不存在异质性($P=0.702, I^2=0.00\%$),HbA1c 高低 2 组间的住院期间病死率比较,差异无统计学意义($RR=0.84, 95\% CI: 0.56 \sim 1.28$),见图 3。

3. 短期 MACE 发生率。共 3 项研究^[20,22,24],报告了出院后短期 MACE 发生情况,研究间不存在异质性($P=0.171, I^2=43.40\%$),采用固定效应模型分析,低 HbA1c 水平组出院后的短期 MACE 发生率显著低于高 HbA1c 水平组($RR=0.46, 95\% CI: 0.33 \sim 0.64$),见图 4。

4. 短期病死率。共 6 项研究^[17,20,22,24~26]报告了出院后短期死亡情况,研究间不存在异质性($P=0.428, I^2=0.00\%$),采用固定效应模型分析,与高 HbA1c 水平组比较,低 HbA1c 水平组的短期病死率显著更低($RR=0.71, 95\% CI: 0.50 \sim 0.99$),见图 5。

5. 长期 MACE 发生率。共 6 项研究^[15,16,18,19,23,24]报告了出院后长期 MACE 发生情况,研究间存在异质

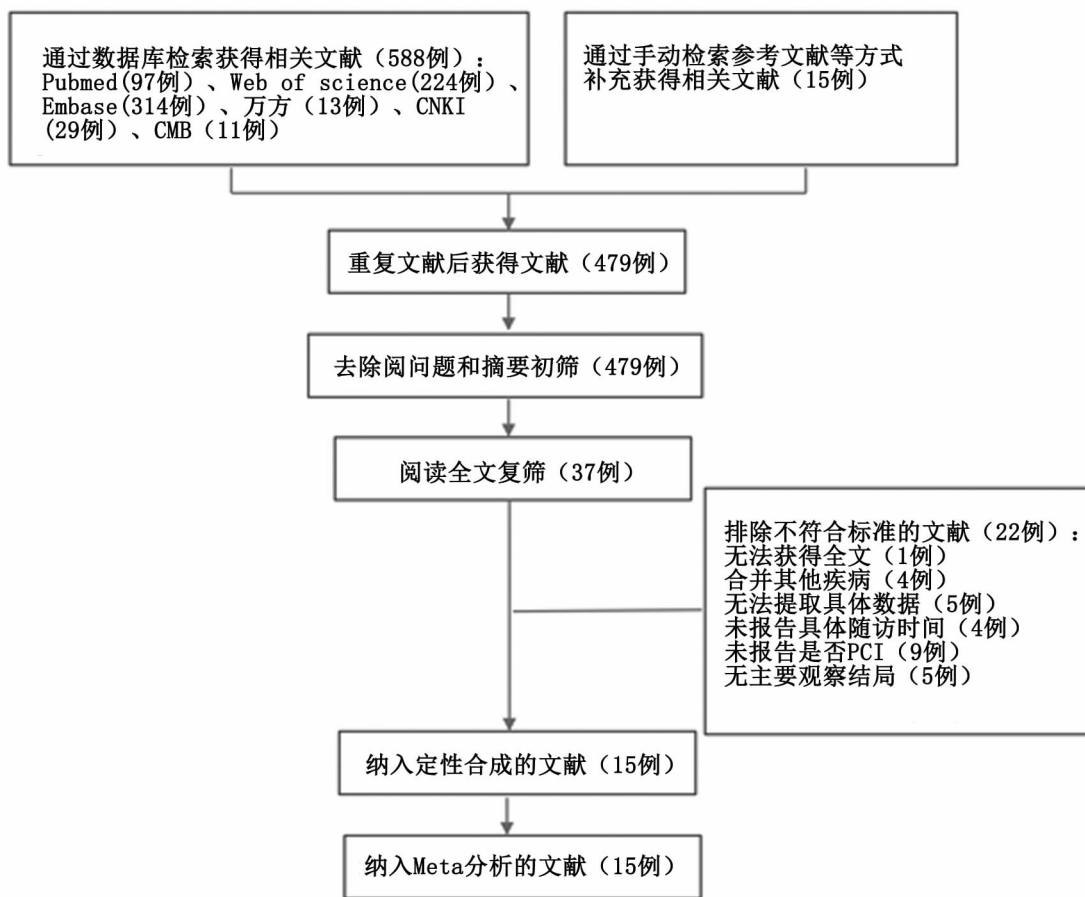


图 1 文献筛选流程及结果

性($P=0.005,I^2=70.2\%$),根据研究时间、研究类型、研究地区、是否合并糖尿病进行亚组分析后仍存在异质性,分析使用随机效应模型,低 HbA1c 水平组出院后长期的 MACE 发生率显著低于高 HbA1c 水平组($RR=0.54,95\%CI:0.37\sim0.78$),见图 6。

6. 长期病死率。共 10 项研究^[14~19,21,23,24,26]报告了出院后长期死亡情况,研究间存在异质性($P=0.000,I^2=83.10\%$),根据研究时间、研究类型、研究地区、是否合并糖尿病进行亚组分析后仍存在异质性,因此分析使用随机效应模型,低 HbA1c 水平组的长期病死率显著低于高 HbA1c 水平组($RR=$

$0.38,95\%CI:0.23\sim0.63$),见图 7。

发表偏倚 除出院后长期 MACE 发生率指标外,其他指标的 Begg 和 Egger 检验结果比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),长期 MACE 发生率指标纳入的 6 篇文献存在发表偏倚,其他 5 项指标纳入的研究之间不存在发表偏倚,见表 2。

讨 论

本研究通过纳入 15 篇文献和 11 667 例患者,证实了 HbA1c 水平是 STEMI 患者 PCI 术后的有效预后指标,高 HbA1c 水平的 STEMI 患者 PCI 术后住

表 1 纳入文献的基本特征及方法学质量评价结果

纳入研究	研究类型	地区	样本量	是否糖尿病	HbA1c 分组	性别(男/女)		年龄(岁)		结局变量	方法学评分
						L	B	L	H		
顾方方 2018	前瞻性	中国	100	NA	8	36/14	34/16	61.13	61.97	③⑥	7
李昭 2016	前瞻性	中国	174	NA	6.5*	87/23	46/18	65.30	67.69	①②⑤⑥	8
王智培 2016	前瞻性	中国	240	NA	6.5*	77/67	53/43	73.43	73.90	⑤⑥	7
胡昊 2015	前瞻性	中国	278	否	6.5*	总体:203/75		总体:62.00		④⑥	7
Cicek 2016	前瞻性	土耳其	796	NA	6.5*	528/74	142/52	54.96	61.60	①②⑤⑥	8
Donghun 2016	前瞻性	韩国	2470	否	5.7	805/190	1110/365	60.20	63.10	①⑤⑥	7
Sameh 2016	前瞻性	埃及	208	否	5.7	77/35	72/24	55.44	56.50	①②③④	7
Bhuvnesh 2016	前瞻性	美国	1175	NA	6.5*	443/209	316/207	60.50	62.66	②⑥	7
Islam 2015	前瞻性	埃及	60	否	6.5*	23/4	25/8	57.90	57.82	③④	7
Ahn 2015	前瞻性	韩国	303	是	7.0*	24/86	47/146	63.37	60.92	⑤⑥	8
Pusuroglu 2014	前瞻性	土耳其	530	NA	6.5*	257/57	105/24	53.69	57.00	①②③④⑤⑥	7
Tian 2013	前瞻性	中国	608	NA	6.5*	357/87	124/40	61.88	60.20	②④	9
Timmer 2011	前瞻性	新西兰	4176	否	5.8*	2386/766	707/317	61.27	65.00	④⑥	7
Cicek 2011	前瞻性	土耳其	374	NA	6.5*	260/32	58/24	54.16	60.50	①②	7
Lazzeri 2010	前瞻性	意大利	175	否	6.5	-	-	64.00	71.00	②	7

注:NA:文献中未具体说明;*根据 HbA1c 水平对分组进行了合并;L:该组患者 HbA1c 水平小于 HbA1c 分组值;H:该组患者 HbA1c 水平高于或等于 HbA1c 分组值;①住院期间 MACE;②住院期间死亡情况;③短期 MACE;④短期死亡情况;⑤长期 MACE;⑥长期死亡情况

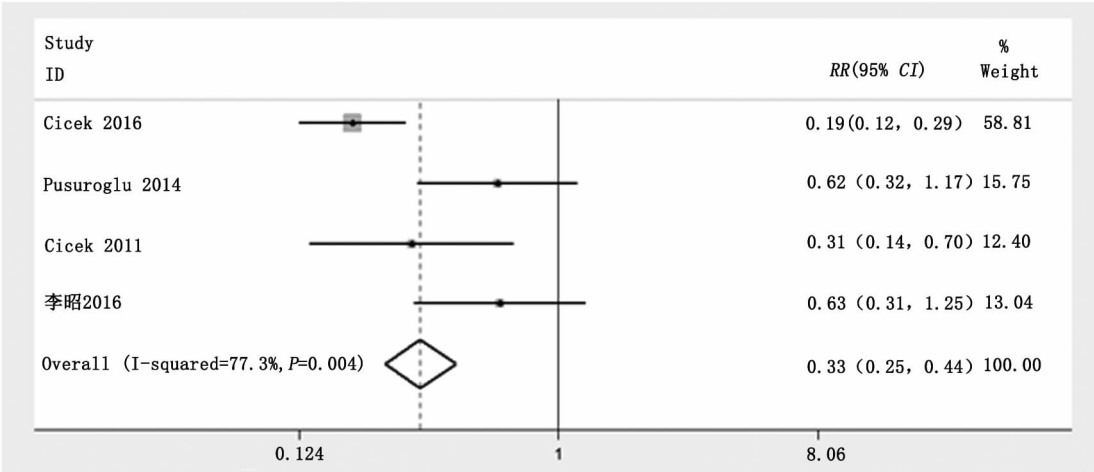


图 2 HbA1c 高低 2 组 STEMI 患者住院 MACE 发生率的合并结果

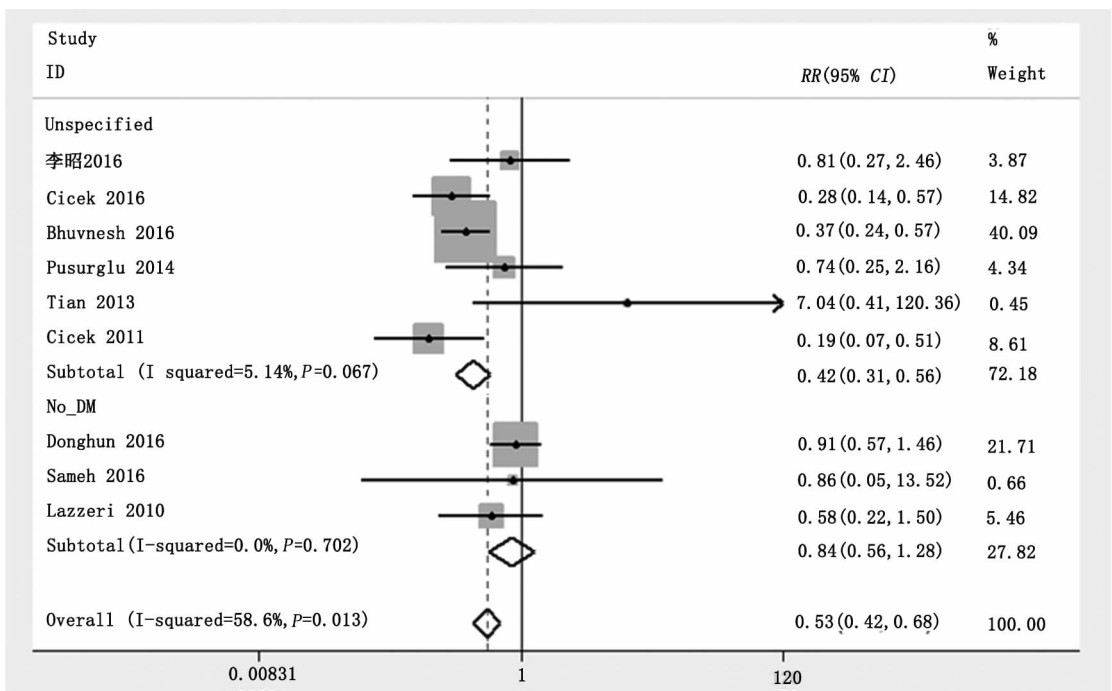


图3 HbA1c 高低2组 STEMI 患者住院病死率的合并结果

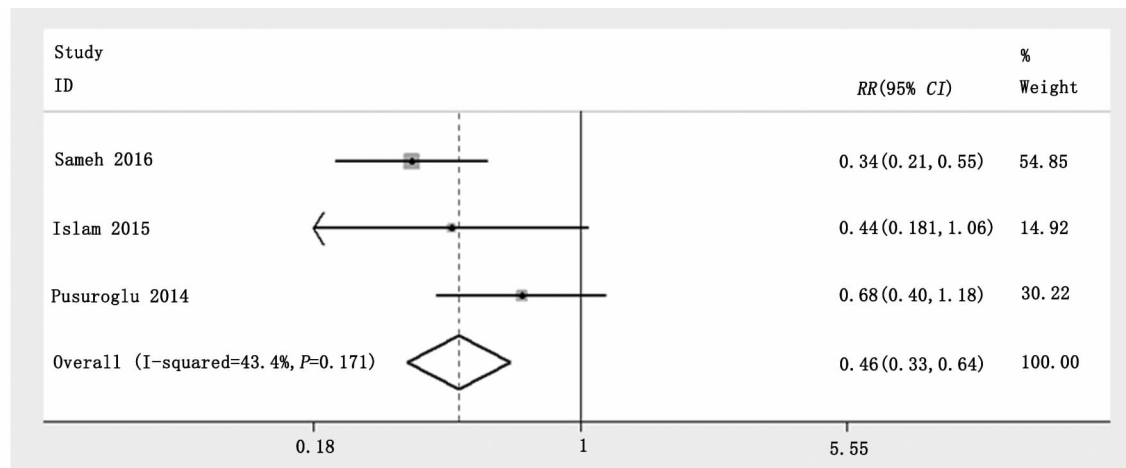


图4 HbA1c 高低2组 STEMI 患者短期 MACE 发生率的合并结果

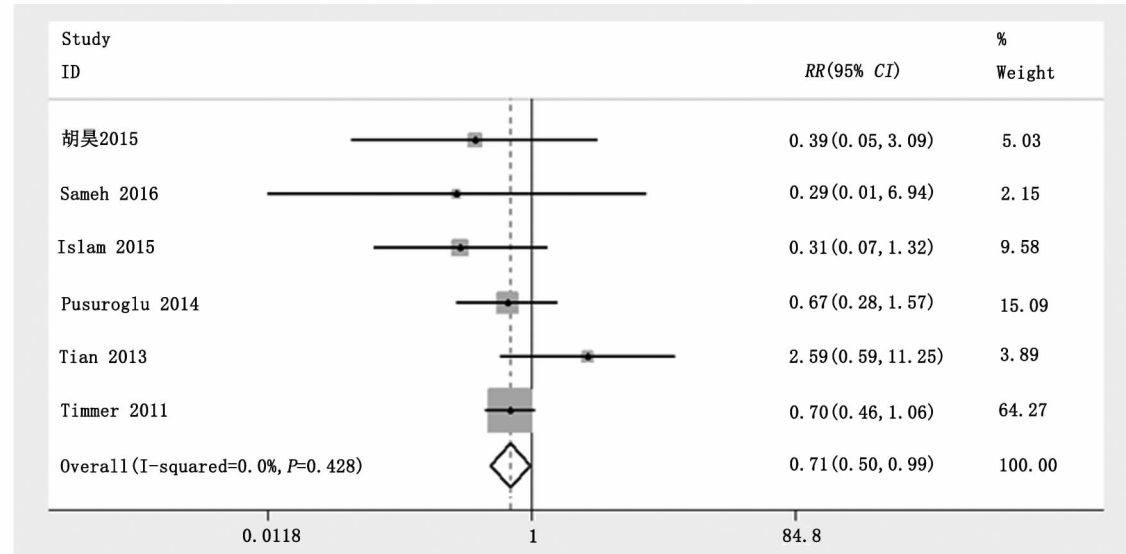


图5 HbA1c 高低2组 STEMI 患者短期病死率的合并结果

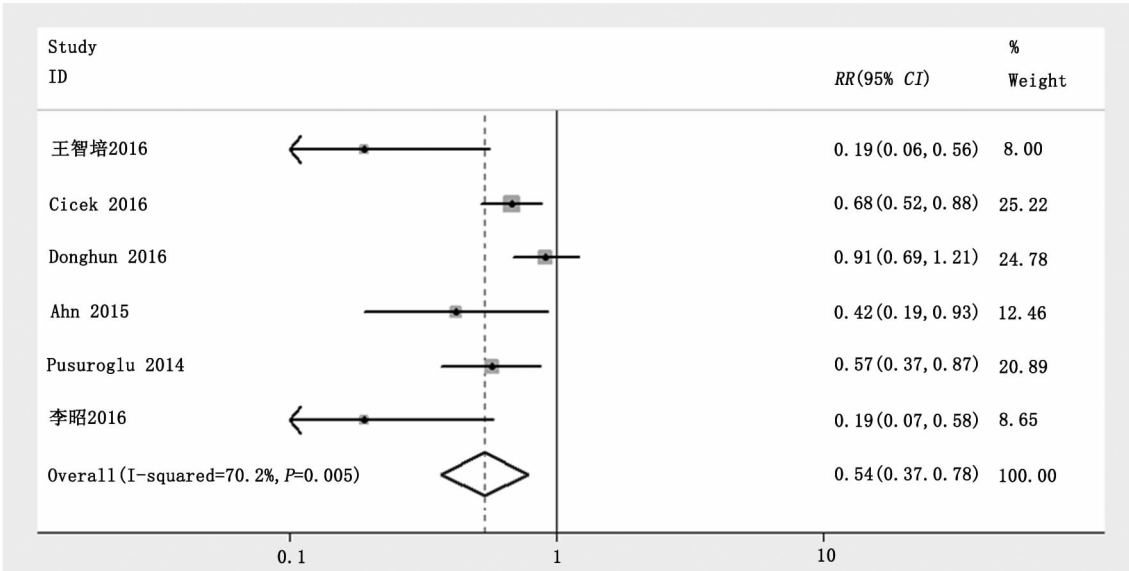


图6 HbA1c 高低2组 STEMI 患者长期 MACE 发生率的合并结果

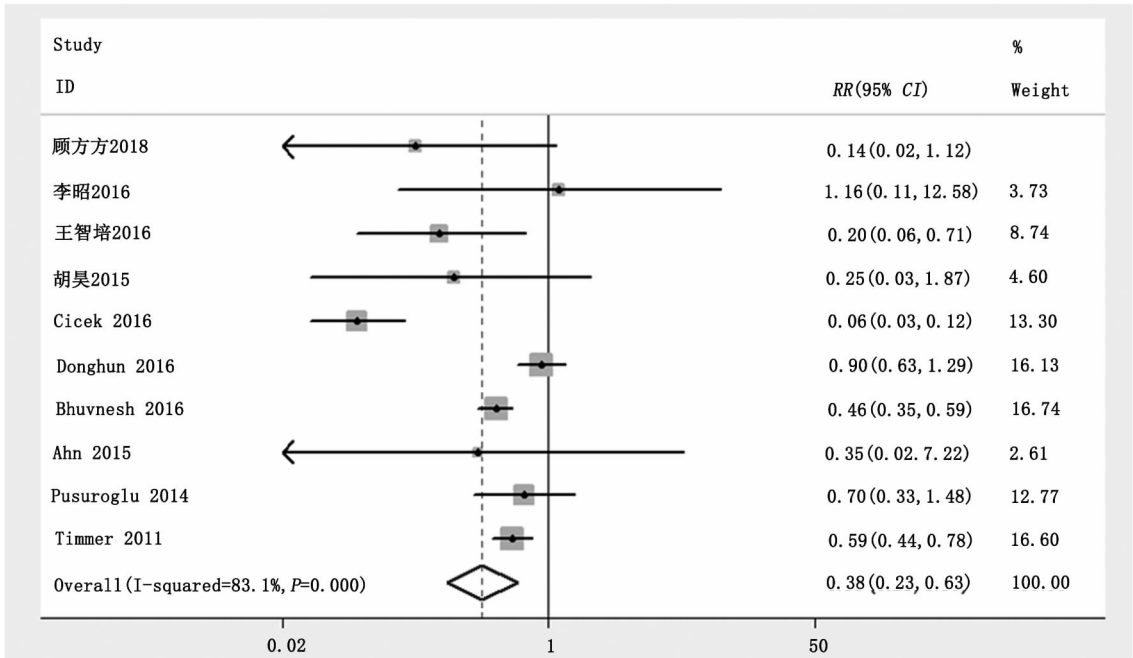


图7 HbA1c 高低2组 STEMI 患者长期病死率的合并结果

表2 各研究结局发表偏倚评价

研究结局	研究数	P 值		是否存在发表偏倚
		Begg 检验	Egger 检验	
住院 MACE 发生率	4	1.000	0.273	否
住院病死率	9	0.297	0.581	否
短期 MACE 发生率	3	0.602	0.917	否
短期病死率	6	0.573	0.772	否
长期 MACE 发生率	7	0.060	0.014	是
长期病死率	11	1.000	0.363	否

院、出院后短期和长期的 MACE 发生风险和死亡风险高于低 HbA1c 水平的患者。进一步验证了高 HbA1c 水平与冠状动脉疾病的高死亡风险的相关

性^[28]。

在对住院病死率指标的亚组分析中,HbA1c 水平不影响未患糖尿病的 STEMI 患者 PCI 后的住院病死率,而在未报告研究对象是否患有糖尿病的研究中,高 HbA1c 水平与 STEMI 患者 PCI 后的住院病死率升高有关,可能原因是研究对象为血糖水平正常的研究排除了合并糖尿病 (HbA1c ≥6.5%) 的 STEMI 患者,仅探讨了血糖控制良好 (HbA1c < 6.5%) 的 STEMI 患者 PCI 后 HbA1c 水平与预后的关系,而在未指明研究对象是否患儿童糖尿病的研究中,研究对象包含了 HbA1c ≥6.5% 的 STEMI 患者。这些结果说明高 HbA1c 水平会影响 STEMI 患者 PCI 后

的住院期间的预后,而低 HbA1c 水平则不会。

有研究报道血糖水平升高与心肌梗死(myocardial infarction, MI)面积越大有关,梗死后所需的血液动力学支持也更多^[26],说明血糖水平与 MI 程度呈正相关。同时,高血糖水平可损害内皮和微血管功能,导致更大的梗死面积和血小板的聚集性凝血,不利于梗死后恢复^[29,30]。而 HbA1c 反映了长期血糖水平,较血糖值具有更低的生物学变异性,是长期血糖水平的稳定标志物,能够更准确反映患者体内血糖水平^[6]。说明高 HbA1c 水平与 STEMI 患者 PCI 后的出院后短期内和长期的 MACE 发生风险和死亡风险升高之间的关系。

本系统评价为观察性研究,在纳入研究对象时可能存在一定的选择偏倚,导致本次 Meta 分析结果的误差,且长期 MACE 发生率指标纳入的 6 篇文献存在发表偏倚,需谨慎对待合并结果。其次,各研究根据 HbA1c 水平的分组标准及结局的观察时间不统一。纳入的各研究控制的其他协变量不统一,因此本次 Meta 分析仅提取了不同时间点 MACE 和死亡的原始发生例数,所以合并得到的结果未校正其他因素的影响。

参考文献

- 1 刘刚,高伟,杨波.急诊入院急性冠脉综合征患者近期预后的危险因素分析[J].内科急危重症杂志,2019,25(6):470-474.
- 2 杨捍卫,唐忠志,郝谦.急性非 ST 段抬高型心肌梗死早期血浆 microRNA-21 水平检测的临床意义[J].内科急危重症杂志,2020,26(1):44-46.
- 3 周大鹏,刘春涛,陈贵艳.急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠脉介入术前应用半量尿激酶原溶栓的疗效及安全性[J].内科急危重症杂志,2020,26(4):318-320,334.
- 4 王梅,王春梅,王成钢.血糖水平与急性前壁心肌梗死患者冠状动脉介入术后心功能的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(7):654-656.
- 5 戴艳琼,李梓香,左金梅.经皮冠状动脉介入术后应用复方丹参滴丸辅助治疗急性心肌梗死的疗效观察[J].内科急危重症杂志,2019,25(3):243-245.
- 6 Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin,25 years on[J]. Diabet Med,2004,21(7):657-665.
- 7 Goto A,Noda M,Matsushita Y. Hemoglobin a1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan[J]. Medicine (Baltimore),2015,94(17):e785.
- 8 Stratton IM,Adler AI,Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. BMJ,2000,321(7258):405-412.
- 9 Cicek G,Uyarel H,Ergelen M. Hemoglobin A1c as a prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis,2011,22(3):131-137.
- 10 Singla A,Orshaw P,Boura J. Glycosylated hemoglobin and outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction after successful revascularization with stent placement: findings from the guthrie health off-label stent (GHOST) investigators[J]. J Interv Cardiol,2012,25(3):262-269.
- 11 李昱照,李建平.入院时血糖及糖化血红蛋白水平与接受急诊

- PCI 术的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者短期预后的关系[C].中华医学会第十五次全国心血管病学大会,2013,中国天津.
- 12 International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care,2009,32(7):1327-1334.
- 13 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol,2010,25(9):603-605.
- 14 顾方方,韦凡平. HbA1c 水平对急性心肌梗死患者 PCI 术后心脏功能与 MACE 发生率及死亡率的影响[J]. 心脑血管病防治,2018,18(2):111-113.
- 15 李昭.糖化血红蛋白对急性心肌梗死患者不良心血管事件的预测价值[D].天津医科大学,2016.
- 16 王智培,狄浩然,闫雅芳.血清糖化血红蛋白水平在急性 ST 段抬高型心肌梗死 PCI 术后患者长期预后评价中的作用[J].中国临床研究,2016,29(2):221-222,225.
- 17 胡昊,马礼坤,余华.糖化血红蛋白和血糖对非糖尿病 ST 段抬高心肌梗死患者预后的预测价值[J].中国临床保健杂志,2015,18(1):59-61.
- 18 Çiçek G,Korkmaz A. Two-year prognosis of admission hemoglobin A1c following a primary percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis,2016,27(8):673-681.
- 19 Shin D,Ahn J,Cha KS. Impact of initial glycosylated hemoglobin level on cardiovascular outcomes in prediabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis,2016,27(1):40-46.
- 20 Elserafy A,Nabil A,Ramzy A,et al. Right ventricular function in patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing an invasive approach[J]. Egypt Heart J,2018,70(3):149-153.
- 21 Aggarwal B,Shah GK,Randhawa M. Utility of Glycated Hemoglobin for Assessment of Glucose Metabolism in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. Am J Cardiol,2016,117(5):749-753.
- 22 El-Sherbiny I,Nabil B,Saber T. Impact of Admission Glycosylated Hemoglobin A1c on Angiographic Characteristics and Short Term Clinical Outcomes of Nondiabetic Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. Cardiol Res Pract,2015,2015:274892.
- 23 Ahn J,Hong TJ,Park JS. Clinical influence of early follow-up glycosylated hemoglobin levels on cardiovascular outcomes in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction after coronary reperfusion[J]. Coron Artery Dis,2015,26(7):555-561.
- 24 Pusuroglu H,Akgul O,Cakmak HA. Long-term prognostic value of admission haemoglobin A1c (HbA1c) levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej,2014,10(3):166-174.
- 25 Tian L,Zhu J,Liu L. Hemoglobin A1c and short-term outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an observational multicenter study[J]. Coron Artery Dis,2013,24(1):16-22.
- 26 Timmer JR,Hoekstra M,Nijsten MW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. Circulation,2011,124(6):704-711.
- 27 Lazzeri C,Chiostrì M,Sori A. Postprocedural hyperglycemia in ST elevation myocardial infarction submitted to percutaneous coronary intervention: a prognostic indicator and a marker of metabolic derangement[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown),2010,11(1):7-13.
- 28 Liu Y,Yang YM,Zhu J. Prognostic significance of hemoglobin A1c level in patients hospitalized with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol,2011,10:98.
- 29 Iwakura K,Ito H,Ikushima M. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol,2003,41(1):1-7.
- 30 Yngen M,Norhammar A,Hjemdahl P. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty[J]. Diab Vasc Dis Res,2006,3(1):52-56.