

论著·临床研究

糖尿病、高血压和心房颤动不同治疗方案对射血分数保留心力衰竭发生的影响

林 昊, 潘建安, 张俊峰, 顾 俊, 王长谦

上海交通大学医学院附属第九人民医院心血管内科, 上海 200011

[摘要] **目的**·探讨同时患有2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压和心房颤动患者中,不同血糖、血压控制水平及心房颤动控制策略对于新发射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)风险的影响。**方法**·收集2008年1月—2012年12月在上海交通大学医学院附属第九人民医院心血管内科就诊的418例同时患有T2DM、高血压和心房颤动,但无心衰症状及体征的患者。观察7年随访期内,不同血糖控制水平(糖化血红蛋白:<7.0%、7.0%~8.0%、>8.0%)、不同血压控制水平[24 h收缩压:<120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、120~140 mmHg、>140 mmHg]以及心房颤动节律控制或心率控制对该人群新发HFpEF风险的影响。采用单因素和多因素Cox回归模型探索新发HFpEF的相关危险因素。**结果**·7年随访期内,418例患者中有67例发生HFpEF;对比糖尿病、高血压和心房颤动的不同控制水平或治疗策略,强化降糖(糖化血红蛋白<7.0%)、血压控制不佳(24 h收缩压>140 mmHg)和心房颤动心率控制的患者新发HFpEF风险最高(37.9%),而标准降糖(糖化血红蛋白7.0%~8.0%)、强化降压(24 h收缩压<120 mmHg)和心房颤动节律控制的患者新发HFpEF风险最低(4.8%)。多因素Cox回归分析显示,心房颤动心率控制策略($HR=1.727$, 95% CI 1.079~2.997, $P=0.036$)是新发HFpEF的独立危险因素。**结论**·对于同时患有T2DM、高血压和心房颤动的患者,采取标准降糖、强化降压和心房颤动节律控制可能是延缓HFpEF进展的重要因素。

[关键词] 射血分数保留心力衰竭;糖尿病;高血压;心房颤动;优化管理

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.10.018 **[中图分类号]** R54 **[文献标志码]** A

Effects of different treatment regimens for diabetes mellitus, hypertension and atrial fibrillation on the risk of heart failure with preserved ejection fraction

LIN Hao, PAN Jian-an, ZHANG Jun-feng, GU Jun, WANG Chang-qian

Department of Cardiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effects of different blood glucose (BG), blood pressure (BP) control levels and atrial fibrillation (AF) control strategies on the risk of the new-onset heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension and AF. **Methods**·A total of 418 patients with T2DM, hypertension and AF, but without clinical signs or symptoms of heart failure, admitted to the Department of Cardiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2008 to December 2012 were enrolled. The participants were followed up for 7 years to examine the effects of BG control [glycosylated hemoglobin (HbA1c): <7.0%, 7.0%~8.0% and >8.0%], BP control [24 h systolic BP (SBP): <120 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 120~140 mmHg and >140 mmHg] and rhythm or rate control for AF on new-onset HFpEF. Univariate and multivariate Cox regression models were used to estimate the related risk factors of new-onset HFpEF. **Results**·With a 7-year follow-up, the new-onset HFpEF occurred in 67 of 418 enrolled patients. In different control levels for diabetes mellitus, hypertension and AF, the intensive control of BG (HbA1c<7.0%), poor control of BP (24 h SBP>140 mmHg) and rate control of AF had the highest risk (37.9%), and the conservative control of BG (HbA1c 7.0%~8.0%), intensive control of BP (24 h SBP<120 mmHg) and rhythm control of AF had the lowest risk of new-onset HFpEF (4.8%). Multivariable Cox regression analysis showed that rate control for AF ($HR=1.727$, 95% CI 1.079~2.997, $P=0.036$) was independently associated with the presence of new-onset HFpEF. **Conclusion**·Conservative control of BG, besides intensive control of BP and rhythm control of AF, is found to be a crucial factor to delay the progression of HFpEF among patients with T2DM, hypertension and AF.

[Key words] heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF); diabetes mellitus; hypertension; atrial fibrillation (AF); optimal management

[基金项目] 国家自然科学基金(81670293);上海申康医院发展中心研究项目(16CR2034B);上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究项目(JYLJ201803)。

[作者简介] 林 昊(1995—),男,硕士生;电子信箱:linhao334@163.com。

[通信作者] 王长谦,电子信箱:shxkliuxu@126.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81670293); Research Project of Shanghai Shenkang Hospital Development Center (16CR2034B); Clinical Research Project of Shanghai Ninth People's Hospital (JYLJ201803).

[Corresponding Author] WANG Chang-qian, E-mail: shxkliuxu@126.com.

射血分数保留心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 是一个严重的全球公共卫生问题, 其病人人数约占心力衰竭患者总人数的 50%^[1], 并且可能在未来 10 年内成为心力衰竭的主要种类。目前尚无有效治疗手段来减少 HFpEF 患者的不良心血管事件发生率或死亡率^[1]。衰老、女性、肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压和心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是 HFpEF 的高危因素。其中, 老年人群常同时患有糖尿病、高血压和 AF^[2-3]。目前, 强化降糖策略对心血管疾病的影响仍然没有定论^[4-6]。而强化降压策略不仅可以改善 HFpEF 患者预后, 还可以减缓左心室肥厚和左心室舒张功能不全的进展^[7-11]。AF 也是 HFpEF 进展的独立危险因素^[12-13]。因此, 对于同时患有糖尿病、高血压和 AF 的患者, 对其血糖 (blood glucose, BG)、血压 (blood pressure, BP) 和 AF 的优化管理可能有助于预防新发 HFpEF。本研究中, 我们探讨了对 BG、BP 和 AF 施加不同的控制水平或治疗策略对该类患者新发 HFpEF 风险的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本项前瞻性队列研究连续入选于 2008 年 1 月—2012 年 12 月上海交通大学医学院附属第九人民医院心血管内科就诊的患者。纳入标准: ①同时患有 T2DM、高血压和 AF。②年龄 ≥ 50 岁。③左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$ 。排除标准: ①已发生 HFpEF 或射血分数降低心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)。②继发性高血压。③器质性心脏病 (冠状动脉粥样硬化性心脏病、瓣膜性心脏病、心肌病和先天性心脏病)。④严重肝肾功能不全。

1.2 临床资料收集

从病例数据库中获取入选患者的人口统计学信息, 诊断、处理和处方记录^[14-16]。患者的临床资料包括体质指数 (body mass index, BMI)、24 h 收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、24 h 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 等。24 h SBP/DBP 是指动态血压监测 (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) 在 24 h 内测量的 SBP/DBP 的平均值。根据每例患者的 BG 控制水平、BP 控制水平和 AF 治疗策略进一步分组。根据 BG 控制水平, 将患者分为强化降糖组 (HbA1c $<7\%$)、标准

降糖组 (HbA1c 7%~8%) 和 BG 控制不佳组 (HbA1c $>8\%$); 根据 BP 控制水平将患者分为强化降压组 (24 h SBP <120 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、标准降压组 (24 h SBP 120~140 mmHg) 和 BP 控制不佳组 (24 h SBP >140 mmHg); 根据 AF 治疗策略将患者分为心率控制组和节律控制组, 心率控制组患者接受 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和/或地高辛治疗但未接受射频消融术或 I c/III 类抗心律失常药物 (anti-arrhythmic drug, AAD) 治疗, 相反, 节律控制组患者接受射频消融术或 I c/III 类 AAD 治疗, 随访期间存在节律和心率控制策略转换的患者予以排除。研究方案获得上海交通大学医学院附属第九人民医院伦理委员会批准 (编号 2016-118-T67), 所有入选患者签署知情同意书。

1.3 HFpEF 的诊断

新发 HFpEF 的诊断标准包括: ①出现心力衰竭的临床表现 (如呼吸困难、踝关节水肿和乏力) 或体征 (如颈静脉压升高、肺部啰音和心尖搏动点移位)。② LVEF $>50\%$ 。③利钠肽水平升高, 有左心室舒张功能异常或左心室肥厚和/或左心房增大的证据^[1]。每个月对入选患者进行 1 次检查或随访, 并在每次就诊时评估 HFpEF 的症状和体征。如果患者出现心力衰竭的症状或体征, 进一步结合患者的临床病史、体格检查、心电图、利钠肽水平以及超声心动图来评估 HFpEF 的可能性。每例入选患者均接受为期 7 年的随访。根据患者是否发生 HFpEF, 分为 HFpEF 组和未发生 HFpEF 组。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验和单因素方差分析处理。定性资料用 $n(\%)$ 表示, 用 χ^2 检验处理。采用单因素和多因素 Cox 回归模型探索新发 HFpEF 的相关危险因素, 先采用单因素 Cox 分析, 再将所有 $P<0.10$ 的自变量及传统相关因素纳入多因素 Cox 模型中分析; 同时采用 Cox 回归分析比较不同 BG、BP 和 AF 控制水平或策略对于新发 HFpEF 的影响。 $P<0.05$ (双侧) 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

根据纳入和排除标准, 共纳入 418 例同时患有 T2DM、高血压和 AF 的患者。平均年龄为 (67.9 \pm 7.2) 岁, T2DM、高血压和 AF 病程分别为 (8.0 \pm 2.6) 年、

(11.6 ± 3.7) 年和 (7.9 ± 2.8) 年 (表 1)。经过 7 年临床随访, 共有 16.0% 的患者 (67/418) 出现新发 HFpEF。BP 控制不佳组的 HFpEF 发生率明显高于强化降压组 ($P=0.044$); 标准降糖组 HFpEF 发生率明显低于强化降糖组 ($P=0.028$); AF 节律控制组的 HFpEF 发生率明显低于心率控制组 ($P=0.007$)。此外, HFpEF 组患者接受 AF 射频消融术的比例和接受 I c/ III 类 AAD 药物治疗的比例低于未发生 HFpEF 组, 而其患有慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的比例高于未发生 HFpEF 组。HFpEF 组患者年龄高于未发生 HFpEF 组 ($P=0.034$), 进一步按年龄将患者分为 ≥ 65 岁 ($n=324$) 和 <65 岁 ($n=94$) 2 组, 结果提示 ≥ 65 岁患者的新发 HFpEF 风险有增高趋势, 但差异无统计学意义 (17.9% vs 9.6% , $P=0.053$)。

表 1 患者基线特征和治疗方案

Tab 1 Baseline characteristics and therapeutic regimens of patients

| Index | Total (n=418) | Non-HFpEF (n=351) | HFpEF (n=67) | P value |
|---------------------------------------------------------|------------------|----------------------|------------------------|------------|
| Sociodemographics | | | | |
| Age/year | 67.9 ± 7.2 | 67.6 ± 7.3 | 69.6 ± 6.5 | 0.034 |
| Female/n (%) | 188 (45.0) | 151 (43.0) | 37 (55.2) | 0.066 |
| Clinical index | | | | |
| T2DM duration/year | 8.0 ± 2.6 | 7.9 ± 2.5 | 8.3 ± 3.0 | 0.345 |
| Hypertension duration/year | 11.6 ± 3.7 | 11.6 ± 3.7 | 11.8 ± 3.6 | 0.674 |
| AF duration/year | 7.9 ± 2.8 | 7.8 ± 2.7 | 8.4 ± 3.2 | 0.087 |
| 24 h SBP/mmHg | 138.3 ± 15.1 | 138.1 ± 14.9 | 139.2 ± 16.2 | 0.570 |
| 24 h DBP/mmHg | 88.6 ± 9.3 | 88.1 ± 9.0 | 91.3 ± 10.2 | 0.008 |
| Heart rate/min ⁻¹ | 81.7 ± 9.7 | 81.4 ± 9.6 | 82.9 ± 9.7 | 0.269 |
| eGFR/[mL · (min · 1.73 m ²) ⁻¹] | 65.3 ± 9.1 | 65.4 ± 9.3 | 64.9 ± 8.4 | 0.695 |
| BMI/(kg · m ⁻²) | 25.0 ± 2.2 | 24.9 ± 2.2 | 25.1 ± 2.1 | 0.621 |
| HbA1c/% | 7.7 ± 0.8 | 7.7 ± 0.8 | 7.5 ± 0.9 | 0.151 |
| Smoking/n (%) | 132 (31.6) | 108 (31.6) | 24 (35.8) | 0.415 |
| COPD/n (%) | 39 (9.3) | 28 (8.0) | 11 (16.4) | 0.030 |
| Dyslipidemia/n (%) | 121 (28.9) | 99 (28.2) | 22 (32.8) | 0.444 |
| BG control /n (%) | | | | 0.087 |
| Intensive | 125 (29.9) | 98 (27.9) | 27 (40.3) | |
| Conservative | 152 (36.4) | 134 (38.2) | 18 (26.9) ^① | |
| Poor | 141 (33.7) | 119 (33.9) | 22 (32.8) | |
| BP control /n (%) | | | | 0.111 |
| Intensive | 116 (27.8) | 104 (29.6) | 12 (17.9) | |
| Conservative | 135 (32.3) | 112 (31.9) | 23 (34.3) ^② | |
| Poor | 167 (40.0) | 135 (38.5) | 32 (47.8) | |
| AF control /n (%) | | | | 0.007 |
| Rhythm control | 181 (43.3) | 162 (46.2) | 19 (28.4) | |
| Rate control | 237 (56.7) | 189 (53.8) | 48 (71.6) | |
| Catheter ablation for AF | 95 (22.7) | 86 (24.5) | 9 (13.4) | 0.048 |
| Medical treatment /n (%) | | | | |
| Calcium blocker | 312 (74.6) | 260 (74.1) | 52 (77.6) | 0.542 |
| Statin | 95 (22.7) | 82 (23.4) | 13 (19.4) | 0.479 |

Continued Tab

| Index | Total (n=418) | Non-HFpEF (n=351) | HFpEF (n=67) | P value |
|------------------------------------|------------------|----------------------|------------------|------------|
| ACEI/ARB | 309 (73.9) | 258 (73.5) | 51 (76.1) | 0.655 |
| β-blocker | 175 (41.9) | 147 (41.9) | 28 (41.8) | 0.989 |
| Oral anticoagulant | 62 (14.8) | 53 (15.1) | 9 (13.4) | 0.725 |
| I c/ III AAD | 104 (24.9) | 95 (27.1) | 9 (13.4) | 0.018 |
| Sulfonylurea | 167 (40.0) | 135 (38.5) | 22 (32.8) | 0.384 |
| Glinides | 25 (6.0) | 18 (5.1) | 7 (10.4) | 0.097 |
| α-GI | 42 (10.0) | 36 (10.3) | 6 (9.0) | 0.745 |
| DPP-4 inhibitor | 18 (4.3) | 15 (4.3) | 3 (4.5) | 1.000 |
| Insulin | 85 (20.3) | 71 (20.2) | 14 (20.9) | 0.901 |
| Echocardiographic variables | | | | |
| LVMI/(g · m ⁻²) | 139.0 ± 13.0 | 138.8 ± 12.5 | 140.0 ± 15.4 | 0.558 |
| LVEF/% | 61.4 ± 5.0 | 61.6 ± 5.0 | 60.8 ± 5.1 | 0.224 |
| LAD/mm | 42.4 ± 3.4 | 42.3 ± 3.3 | 43.0 ± 3.7 | 0.098 |
| E/e' | 11.0 ± 2.2 | 10.8 ± 2.2 | 11.6 ± 2.1 | 0.005 |

Note: ^① $P=0.028$, compared with intensive BG control group. ^② $P=0.044$, compared with poor BP control group. ACEI/ARB—angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker; α-GI—α-glucosidase inhibitor; DPP-4—dipeptidyl peptidase-4; LAD—left atrium diameter; LVMI—left ventricular mass index; E/e'—ratio of peak value of early diastolic velocity of mitral valve (E) to peak value of early diastolic velocity of mitral annulus interventricular septum (e') .

2.2 新发 HFpEF 危险因素

采用单因素及多因素 Cox 回归模型分析新发 HFpEF 相关危险因素, 结果见表 2。经校正性别、COPD、eGFR、左心房内径 (LAD)、左心室质量指数 (LVMI)、β受体阻滞剂、肾素血管紧张素系统抑制剂 (ACEI/ARB)、BP 控制水平、BG 控制水平等协变量后, 年龄、24 h DBP、二尖瓣舒张早期血流峰速度与二尖瓣舒张早期运动峰速度比值 (E/e') 和 AF 心率控制是新发 HFpEF 的独立危险因素。其中, 与 AF 节律控制组相比, AF 心率控制组新发 HFpEF 风险增加 72.7%。

表 2 新发 HFpEF 的多因素 Cox 分析

Tab 2 Multivariate Cox analyses of new-onset of HFpEF

| Index | P value | HR (95%CI) |
|------------|---------|---------------------|
| Age | 0.022 | 1.044 (1.006–1.086) |
| Female | 0.101 | 1.518 (0.921–2.500) |
| COPD | 0.415 | 1.378 (0.637–2.980) |
| eGFR | 0.998 | 1.000 (0.974–1.027) |
| 24 h DBP | 0.015 | 1.037 (1.007–1.068) |
| LAD | 0.338 | 1.035 (0.965–1.111) |
| LVMI | 0.846 | 1.002 (0.983–1.021) |
| E/e' | 0.032 | 1.130 (1.011–1.264) |
| β-blocker | 0.191 | 0.715 (0.432–1.183) |
| ACEI/ARB | 0.081 | 0.636 (0.383–1.058) |
| AF control | 0.036 | 1.727 (1.079–2.997) |
| BP control | 0.677 | 1.070 (0.723–1.379) |
| BG control | 0.083 | 0.752 (0.544–1.038) |

2.3 不同 BG、BP 和 AF 控制水平或策略对于新发 HFpEF 的影响

入选患者中强化降糖、BP 控制不佳和 AF 心率控制组新发 HFpEF 风险最高 (37.9%), 而标准降糖、强化降压和 AF 节律控制组的新发 HFpEF 风险最低 (4.8%)。以强化降糖、BP 控制不佳和 AF 心率控制组作为对照, 分

析不同 BG、BP 和 AF 控制水平或策略对新发 HFpEF 风险的影响。结果提示, 组别 6 (标准降糖、强化降压和 AF 节律控制)、组别 7 (标准降糖、强化降压和 AF 心率控制) 和组别 8 (标准降糖、标准降压和 AF 节律控制) 的新发 HFpEF 风险明显低于对照组 (表 3)。

表 3 BG、BP 和 AF 协同管理对新发 HFpEF 的影响
Tab 3 Effect of synergistic management of BG, BP and AF on HFpEF progression

| Group | Total/n | HFpEF/n (%) | BG control | BP control | AF control | Adjusted HR (95%CI) | P value |
|-----------|---------|-------------|--------------|--------------|------------|---------------------|---------|
| Reference | 29 | 11 (37.9) | intensive | poor | rate | — | — |
| 1 | 26 | 3 (11.5) | intensive | intensive | rhythm | 0.458 (0.141–1.487) | 0.194 |
| 2 | 15 | 3 (20.0) | intensive | intensive | rate | 0.453 (0.139–1.471) | 0.188 |
| 3 | 14 | 2 (14.3) | intensive | conservative | rhythm | 0.244 (0.059–1.043) | 0.059 |
| 4 | 20 | 6 (30.0) | intensive | conservative | rate | 0.520 (0.160–1.689) | 0.276 |
| 5 | 21 | 2 (9.5) | intensive | poor | rhythm | 0.363 (0.098–1.341) | 0.129 |
| 6 | 21 | 1 (4.8) | conservative | intensive | rhythm | 0.187 (0.051–0.690) | 0.012 |
| 7 | 20 | 1 (5.0) | conservative | intensive | rate | 0.292 (0.098–1.872) | 0.027 |
| 8 | 16 | 1 (6.3) | conservative | conservative | rhythm | 0.208 (0.045–0.962) | 0.044 |
| 9 | 39 | 7 (17.9) | conservative | conservative | rate | 0.402 (0.150–1.079) | 0.071 |
| 10 | 25 | 3 (12.0) | conservative | poor | rhythm | 0.489 (0.164–1.458) | 0.199 |
| 11 | 31 | 5 (16.1) | conservative | poor | rate | 0.380 (0.103–1.405) | 0.147 |
| 12 | 13 | 1 (7.7) | poor | intensive | rhythm | 0.261 (0.056–1.208) | 0.086 |
| 13 | 21 | 3 (14.3) | poor | intensive | rate | 1.359 (0.097–1.327) | 0.125 |
| 14 | 20 | 3 (15.0) | poor | conservative | rhythm | 0.201 (0.029–1.106) | 0.062 |
| 15 | 26 | 4 (15.4) | poor | conservative | rate | 0.398 (0.123–1.294) | 0.126 |
| 16 | 25 | 3 (12.0) | poor | poor | rhythm | 0.456 (0.184–1.361) | 0.272 |
| 17 | 36 | 8 (22.2) | poor | poor | rate | 0.562 (0.229–1.461) | 0.355 |

3 讨论

本研究旨在探讨 BG、BP 和 AF 的不同控制水平或治疗策略对新发 HFpEF 风险的影响。我们发现 AF 心率控制与 HFpEF 发生独立相关。同时, 强化降糖、BP 控制不佳和 AF 心率控制的治疗策略明显增加新发 HFpEF 风险。

高血压与心脏舒张功能障碍之间的关系已被明确证实^[8, 17-18]。高血压患者中约有 50% 的患者出现心脏舒张功能障碍^[17], 高血压可导致心肌胶原纤维沉积和交联增加、心肌间质纤维化加重和钙稳态失衡, 上述机制都可能使舒张功能恶化^[19]。此外, 高血压患者血管硬度增加和血管功能恶化也是导致舒张功能障碍甚至出现 HFpEF 的原因^[20]。二尖瓣环的舒张速度是心脏舒张功能的一个指标, 降低高血压患者的 SBP 能增加二尖瓣环的舒张速度, 并且 SBP 控制越好, 二尖瓣环的舒张速度越快^[8]。与将患者 SBP 控制在 140 mmHg 以下的情形相比, 将患者 SBP 控制在

120 mmHg 以下能显著降低急性失代偿性心力衰竭的发生率^[10]。此外, 强化降压可以显著降低致死性和非致死性心血管事件发生率以及全因死亡率^[21-22]。对糖尿病患者采取强化降压策略可显著改善左心室肥厚^[9]。在本研究中, 与 BP 控制不佳的策略相比, 强化降压策略能明显减少新发 HFpEF 风险 ($P=0.044$, 表 1)。

尽管强化降糖能降低缺血性心脏病的风险, 但是有研究^[4-5]指出, 强化降糖并不能减少 T2DM 患者心力衰竭事件的发生。此外, 采用噻唑烷二酮类药物的强化降糖治疗可能会增加心力衰竭风险^[6]。强化降糖会增加患者发生低血糖的风险, 从而激活交感-肾上腺系统, 导致急性 BP 升高, 增加全因死亡率和心血管死亡率^[23-25]。而在本研究中, 我们发现与标准降糖策略比较, 强化降糖策略会增加新发 HFpEF 风险 ($P=0.028$)。既往研究^[26-27]提示, 在糖尿病患者中采取强化降压和标准降糖的治疗策略能使患者获益, 而同时采取强化降压及强化降糖策略并不能使患者获益, 反而可能增加心血管不良事件的发生率, 这提示糖

尿病患者强化降压与强化降糖之间存在交互作用。在控制糖尿病患者心血管疾病风险性行动研究(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, A-CCORD)中,强化降糖同样导致全因死亡和心血管死亡风险增加^[22]。已有研究^[23-25]表明,与标准降压的患者相比,采取强化降压策略的患者发生严重低血糖的风险增加,这可能是采取强化降压策略的患者死亡率增加的原因之一,但是其确切的病理生理机制尚不清楚。本研究结果同样表明,强化降糖联合强化降压并不能降低HFpEF的发生风险。此外,近年来新上市新型糖尿病治疗药物,如钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂、胰高血糖素样肽1(glucagon like peptide 1, GLP1)类药物能改善心血管病患者预后,特别是SGLT2抑制剂能使心力衰竭患者获益。但由于本研究患者的入选年份较早,入选患者中无服用SGLT2抑制剂、GLP1类药物的患者,因此本研究不能评估SGLT2抑制剂、GLP1类药物对于新发HFpEF的影响。

AF与HFpEF患者运动耐力下降、钠尿肽水平升高和左心房重构密切相关^[13]。同时,AF与左心房纤维化、左心房功能不全和房室环重构伴进行性二尖瓣和三尖瓣返流引起的左心室舒张功能障碍有关^[2-3, 28]。AAD在心力衰竭患者中疗效不佳并且不良反应较大。在CABANA(Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for

Atrial Fibrillation)试验中,与药物治疗相比,虽然AF导管消融术没有显著降低包括死亡、致残性卒中、严重出血或心脏骤停在内的主要复合终点发生率,但是其能够显著降低死亡率和因心血管事件住院率^[29]。维持窦性心律(sinus rhythm, SR)能够减少合并AF的HFpEF患者心血管死亡率及心力衰竭住院风险^[12]。研究^[12]表明,AF节律控制组出现左心房逆重构,而AF心率控制组左心房重构加重,此外AF节律控制能显著改善LVEF、左心室纵向整体应变(global longitudinal strain, GLS)和E/e'。然而,目前缺乏证据支持节律控制能够延缓AF患者或其他高危人群的左心室舒张功能减退及新发HFpEF。因此,本研究旨在探讨在同时患有T2DM、高血压和AF的患者中,AF节律控制是否比心率控制有更好的临床疗效,发现节律控制能够明显降低该类患者HFpEF的发生风险。

此外,研究^[30]表明老龄人群更加容易发生HFpEF。本研究中Cox回归分析提示年龄增加是新发HFpEF的独立危险因素,因此进一步将入选患者按年龄分为 ≥ 65 岁和 <65 岁2组;结果提示 ≥ 65 岁患者的新发HFpEF风险有增高趋势,但差异无统计学意义($P=0.053$),其可能与样本量偏少有关。

综上所述,对于同时患有T2DM、高血压和AF的患者,采取强化降压、标准降糖和AF节律控制可能是降低新发HFpEF的有效策略。

参·考·文·献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.
- [2] Ul-Haq MA, Wong C, Hare DL. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection[J]. Rev Cardiovasc Med, 2015, 16(1): 20-27.
- [3] Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Curr Heart Fail Rep, 2014, 11(4): 354-365.
- [4] Elder DH, Singh JS, Levin D, et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(1): 94-102.
- [5] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [6] Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37 229 patient meta-analysis[J]. Am Heart J, 2011, 162(5): 938-948.e2.
- [7] Liu YT, Lai JZ, Zhou LX, et al. Effect of different ranges of systolic blood pressure on left ventricular structure and diastolic function in a Chinese population: a cross-sectional population-based Shunyi study[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e028398.
- [8] Solomon SD, Verma A, Desai A, et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction[J]. Hypertension, 2010, 55(2): 241-248.
- [9] Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure trial[J]. Hypertension, 2015, 66(6): 1123-1129.
- [10] Upadhyay B, Rocco M, Lewis CE, et al. Effect of intensive blood pressure treatment on heart failure events in the systolic blood pressure reduction intervention trial[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(4): e003613.
- [11] Kawano H, Fujiwara A, Kai H, et al. Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. Hypertens Res, 2019, 42(4): 504-513.
- [12] Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Relationships between maintenance of sinus rhythm and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation[J]. J Cardiol, 2019, 74(3): 235-244.
- [13] Lam CS, Rienstra M, Tay WT, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity, left ventricular filling pressures, natriuretic peptides, and left atrial volume[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(2): 92-98.
- [14] Gu J, Fan YQ, Bian L, et al. Long-term prescription of beta-blocker delays the progression of heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension: a retrospective observational cohort study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(13): 1421-1428.
- [15] Gu J, Fan YQ, Han ZH, et al. Association between long-term prescription of aldosterone antagonist and the progression of heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients[J]. Int J Cardiol, 2016, 220: 56-60.
- [16] Gu J, Pan JN, Fan YQ, et al. Prognostic impact of HbA1c variability on long-term outcomes in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 1-11.
- [17] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic[J]. JAMA, 2003, 289(2): 194-202.
- [18] Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study[J]. Circulation, 2002, 105(16): 1928-1933.
- [19] Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(7): 375-386.

- [20] Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants[J]. Hypertension, 2000, 36(3): 312-318.
- [21] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682.
- [22] Brouwer TF, Vehmeijer JT, Kalkman DN, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with and patients without type 2 diabetes: a pooled analysis from two randomized trials[J]. Diabetes Care, 2018, 41(6): 1142-1148.
- [23] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2545-2559.
- [24] Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study[J]. BMJ, 2010, 340: b4909.
- [25] Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 217-225.
- [26] Beddhu S, Chertow GM, Greene T, et al. Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: reconciling results from ACCORD BP and SPRINT[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(18): e009326.
- [27] Tsujimoto T, Kajio H. Benefits of intensive blood pressure treatment in patients with type 2 diabetes mellitus receiving standard but not intensive glycemic control[J]. Hypertension, 2018, 72(2): 323-330.
- [28] Sartipy U, Dahlström U, Fu M, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction[J]. JACC: Heart Fail, 2017, 5(8): 565-574.
- [29] Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(13): 1261-1274.
- [30] Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the international collaboration on heart failure subtypes[J]. Circ Heart Fail, 2016, 9(6). DOI:10.1161/circheartfailure.115.003116.

[收稿日期] 2020-08-13

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海交通大学医学院附属第九人民医院
“2019 年度中国医院科技量值”综合排名全国第九

2020 年 8 月 21 日, 中国医学科学院发布“2019 年度中国医院科技量值”排行榜。上海交通大学医学院附属第九人民医院综合排名以全国第九名的位次首次跻身全国前十, 同比去年提升 11 名。四大专科跻身全国专科排名前十, 其中整复外科继续保持全国第一名, 口腔医学位列第三名, 耳鼻咽喉学和眼科学分别位列第五名、第八名。

第九人民医院在科技量值排行榜中的惊人爬坡力, 离不开一代代科学家们的积累和沉淀, 形成了具有特色的科技创新体系, 也是医院转型升级再发力、人才学科再加强、品牌声誉再提升的综合反映。

2019 年, 第九人民医院承担国家重点研发计划项目 4 项, 国家自然科学基金 106 项, 其中创新研究群体 1 项、重点项目 3 项。同年荣获国家科技进步奖二等奖 1 项, 上海市科技进步奖 1 项, 教育部高等学校科学研究优秀成果奖一等奖和二等奖各 1 项。有 4 名专家入选爱思唯尔“中国高被引学者”, 高水平(影响因子 > 10 分)的学术论文达 14 篇。