

临床研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.17.008

冠心病 PCI 术后血瘀证患者甘油三酯葡萄糖乘积指数与主要心血管不良事件风险的相关性

陶诗怡^{1,2}, 于林童¹, 李军²✉, 黄力³, 解紫从², 杨德爽³, 薛甜甜², 谭雨晴^{1,2}

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院; 3. 中日友好医院

[摘要] **目的** 探讨冠心病经皮冠状动脉介入术 (PCI) 术后血瘀证患者甘油三酯葡萄糖乘积 (TyG) 指数与主要心血管不良事件 (MACEs) 风险的相关性。**方法** 纳入冠心病 PCI 术后血瘀证患者 857 例, 依据基线 TyG 指数四分位数分为 Q1 ($TyG < 8.51$)、Q2 ($8.51 \leq TyG < 8.88$)、Q3 ($8.88 \leq TyG < 9.22$)、Q4 ($TyG \geq 9.22$) 四组。临床结局指标为 MACEs, 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、非计划性血运重建、支架内再狭窄、脑卒中。通过机器学习 Boruta 算法进行 MACEs 风险相关特征变量选择。利用 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 比例风险回归模型分析比较各组间 MACEs 风险差异。采用限制性立方样条 (RCS) 和亚组分析探讨 TyG 指数和 MACEs 风险的关系。通过受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC)、校准曲线、Hosmer-Lemeshow 检验及决策曲线分析 (DCA) 评价 TyG 指数对 MACEs 风险的临床预测效能。**结果** 纳入患者中位随访时间为 2.45 年, 新发 MACEs 患者 313 例 (36.52%)。Q1 组、Q2 组、Q3 组、Q4 组的发病率分别为 28.17% (60 例/213 例)、29.05% (61 例/210 例)、39.45% (86 例/218 例)、49.07% (106 例/216 例)。Kaplan-Meier 生存分析表明, 各组间 MACEs 风险比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。Cox 比例风险回归模型分析表明, 高 TyG 指数的 MACEs 风险升高了 60.1% ($P < 0.01$)。以 Q1 组为参照, Q2 组、Q3 组和 Q4 组的 MACEs 风险随着 TyG 指数增加逐渐升高, 趋势变化具有统计学意义 ($P < 0.05$)。RCS 分析表明, TyG 指数与 MACEs 风险呈非线性相关 ($P < 0.001$)。ROC 曲线分析 [AUC 0.758 (0.724~0.792)] 和 Hosmer-Lemeshow 检验结果 ($\chi^2=4.319$, $P=0.827$) 提示, TyG 指数对 MACEs 风险的临床预测效能较高; DCA 分析表明 TyG 指数有较好的临床有效性。亚组分析显示, 在年龄、男性、体重指数 (BMI)、糖尿病史是或否、有高血压病史、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) ≥ 1.8 mmol/L 各亚组中, 均表明高 TyG 指数与 MACEs 风险呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 冠心病 PCI 术后血瘀证患者的高 TyG 指数与 MACEs 的发生密切相关, 对患者早期风险分层和诊疗决策有一定的指导意义。

[关键词] 冠心病; 经皮冠状动脉介入术; 血瘀证; 甘油三酯葡萄糖乘积指数; 主要心血管不良事件

经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是冠心病的有效治疗手段之一^[1], 但支架内再狭窄、靶病变再次血运重建、靶血管心肌梗死等主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACEs) 是 PCI 术后的严重并发症, 患者 5 年死亡率可达 31.8%^[2]。糖尿病是冠心病发病的高危因素^[3], 胰岛素抵抗是 2 型

糖尿病的病理生理基础和核心机制^[4]。研究表明, 甘油三酯葡萄糖乘积 (TyG) 指数是评估胰岛素抵抗的可靠指标^[5], 且与冠心病 PCI 术后患者 MACEs 的发生风险紧密相关^[6-7]。冠心病属于中医学“胸痹心痛”范畴, 血瘀居冠心病标实证候要素之首, 血瘀证是冠心病的常见证候类型且贯穿疾病始终^[8]。本研究基于真实世界的临床资料, 采用前瞻性队列研究探讨冠心病 PCI 术后血瘀证患者 TyG 指数与 MACEs 风险的相关性, 为精准防治冠心病 PCI 术后血瘀证患者的 MACEs 风险提供依据。本研究

基金项目: 中央高水平中医医院临床科研业务费 (HLCMHPP2023065); 国家重点研发计划 (2019YFC1708602, 2022YFC3500102)

✉ 通讯作者: gamyylj@163.com

已通过中日友好医院临床研究伦理委员会审批（批准号：2021-139-K97）。

1 临床资料

1.1 诊断标准

冠心病诊断标准参照《2019 年 ESC 慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南》^[3]。

血瘀证诊断标准参照《介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价》^[9] 拟定：固定性胸痛或心前区不适（4 分），舌暗或有瘀斑、瘀点（4 分），口唇紫暗或有瘀斑、瘀点（3 分），舌下静脉迂曲或怒张或色紫暗（2 分），总分 > 3 分即可诊断血瘀证。

1.2 纳入标准

1) 符合冠心病和血瘀证诊断标准并接受过 PCI 术治疗；2) 年龄 18~80 岁；3) 患者地域、种族等不限。

1.3 排除标准

1) 合并严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能衰竭，以及恶性肿瘤、精神障碍等疾病；2) 存在认知或沟通障碍；3) 正在参加其他干预性临床研究。

1.4 脱落标准

1) 依从性差或失访；2) 患者因研究过程中疗效不佳、无法耐受不良反应等原因自行退出本研究；3) 研究过程中患者病情加重或发生严重不良事件，经研究者评估后终止临床试验。

1.5 剔除标准

1) 资料缺失过多而影响预后判断；2) 病例入选后，发现不符合纳入标准或符合排除标准。

1.6 一般资料

本研究纳入 2019 年 9 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日就诊于中日友好医院的冠心病 PCI 术后血瘀证患者 857 例，依据基线 TyG 指数四分位数^[10] 从低到高分四组：小于第一四分位数的数据集为 Q1 组（TyG < 8.51，213 例），第一四分位数至第二四分位数的数据集为 Q2 组（8.51 ≤ TyG < 8.88，210 例），第二四分位数至第三四分位数的数据集为 Q3 组（8.88 ≤ TyG < 9.22，218 例），大于第三四分位数的数据集为 Q4 组（TyG ≥ 9.22，216 例）。

2 方法

2.1 样本量计算

依据暴露组和非暴露组的 MACEs 发生率估算样本量，参考既往研究结果^[11-12]，暴露组和非暴露组的发病率分别约为 30% 和 21%。本研究以 Q1 组作为非暴露组，根据样本量计算公式 $n =$

$$\frac{(u_{\alpha} \sqrt{(1+1/C) \bar{p} \bar{q}} + u_{\beta} \sqrt{p_0 q_0 + p_1 q_1 / C})^2}{(p_1 - p_0)^2} \quad [13], \quad \bar{p} =$$

$(p_0 + p_1)/2$, $\bar{q} = 1 - \bar{p}$, $q = 1 - p$, $C=3$, $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, 计算样本量共需 722 例（暴露组 541 例，非暴露组 181 例）。考虑 10% 脱落率，计算得出本研究所需样本量至少 803 例。

2.2 观察指标

2.2.1 基线资料 包括性别、年龄、体重指数（BMI）、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、心率、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压病史、心血管疾病（CVDs）家族史、植入支架数量、MACEs 新发情况、心血管疾病用药史 [抗血小板药物、他汀类药物、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）抑制剂、 β 受体阻滞剂、 Ca^{2+} 通道阻断剂（CCB）]。

2.2.2 检验检查指标 包括血红蛋白（Hb）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、同型半胱氨酸（HCY）、高敏 C 反应蛋白（Hs-CRP）、血肌酐（Scr）、空腹血糖（FBG）、糖化血红蛋白（HbA1c）、左室射血分数（LVEF）、左房前后径（LAD）、左室舒张末期内径（LVEDD）。TyG 指数计算公式^[14]：TyG = $\ln(TG \times FBG / 2)$ 。

2.2.3 临床结局指标^[15] 门诊或电话半年随访 1 次，共随访 3 年，记录患者 PCI 术后 1 年时 MACEs 发生情况。主要复合终点事件为心源性死亡、非致死性心肌梗死、非计划性血运重建；次要复合终点事件为支架内再狭窄、脑卒中。终点事件定义：1) 心源性死亡包括因冠状动脉病变或心肌梗死导致的致命事件；2) 非致死性心肌梗死是指患者发生心肌坏死但未出现死亡，伴有缺血症状、心肌标志物异常、ST 段改变或病理性 Q 波等改变；3) 非计划性血运重建是指患者在非预期内因心源性原因再次行血运重建术；4) 支架内再狭窄是指经冠状动脉造影示 PCI 术后支架内或支架两端距边缘 5 mm 范围内目标血管狭窄 50% 及以上；5) 脑卒中包括脑梗死、脑出血和蛛网膜下腔出血。

2.3 统计学方法

利用 R 4.1.2 和 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布且方差齐，以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用单因素方差分析；非正态分布者以中位数（下四分位数，上四分位数）[($M(Q_1, Q_3)$)] 表示，采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验。计

数资料以例数（百分比） $[n(\%)]$ 表示，采用卡方检验。利用方差膨胀因子（VIF）判断研究变量间的多重共线性，通过机器学习 Boruta 算法进行特征变量选择。利用 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 比例风险回归模型比较四组间 MACEs 风险差异。采用限制性立方样条（RCS）分析 TyG 指数和 1 年 MACEs 发生风险的非线性关系，三个节点分别位于 TyG 指数的第 10、第 50 和第 90 百分位数。从年龄、性别、BMI、糖尿病史、高血压病史、LDL-C 方面对研究人群进行亚组分析，计算研究变量在 TyG 指数和 MACEs 风险关系中的交互效应 P 值。通过受试者工作特征（ROC）曲线下面积（AUC）、校准曲线、Hosmer-Lemeshow 检验及决策曲线分析（DCA）评价 TyG 指数对 MACEs 风险的临床预测效能。AUC 介于 $[0.5, 0.7)$ 、 $[0.7, 0.9)$ 及 $[0.9, 1.0]$ 区间时分别代表模型具有低、中、高度准确性；校准曲线用于评价模型的校准度；Hosmer-Lemeshow 检验中 χ^2 统计量越大且 $P > 0.05$ ，表示模型拟合度较好；DCA 中，在一定范围内采用目

标指标进行决策的曲线在全干预和无干预曲线之上，表示目标指标具有一定的临床有效性。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组患者基线资料及检验检查指标比较

本研究共纳入病例 857 例，中位随访时间 2.45 年，平均年龄 65（57，71）岁，男性 617 例（72%）。表 1 示，各组 MACEs、TyG 指数、年龄、BMI、SBP、心率、糖尿病史、高血压病史、植入支架数量、TC、TG、LDL-C、HDL-C、HCY、FBG、HbA1c 比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ）。VIF 大于 10 表示存在多重共线性，本研究共线性诊断提示研究变量间不存在多重共线性（均 $VIF < 10$ ）。

3.2 MACEs 风险相关特征变量的筛选结果

图 1 示，机器学习 Boruta 算法^[16] 是一种基于随机森林的分类包装器算法，核心步骤包括构建影子特征和随机森林。Boruta 算法进行特征选择时的目标导向在于筛选出所有与因变量具有相关性的特

表 1 各组冠心病 PCI 术后血瘀证患者基线资料及检验检查指标比较

Table 1 Comparison of baseline data and test indicators in each group of coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI

项目	Q1 组 (213 例)	Q2 组 (210 例)	Q3 组 (218 例)	Q4 组 (216 例)	P 值	VIF
MACEs/例 (%)	60(28.17)	61(29.05)	86(39.45)	106(49.07)	<0.001	1.441
男性/例 (%)	166(77.93)	139(66.19)	156(71.56)	156(72.22)	0.064	1.935
TyG 指数/ $M(Q_1, Q_3)$	8.24(8.03, 8.37)	8.71(8.59, 8.81)	9.05(8.96, 9.11)	9.48(9.33, 9.73)	<0.001	8.233
年龄/岁, $M(Q_1, Q_3)$	67(60, 73)	64(57, 71)	64(57, 70)	62(56, 70)	0.006	1.502
BMI/ $kg \cdot m^{-2}$, $M(Q_1, Q_3)$	24.00(21.97, 25.27)	24.45(23.36, 27.42)	25.39(23.39, 27.18)	25.62(23.82, 28.63)	<0.001	1.432
SBP/mmHg, $M(Q_1, Q_3)$	134(119, 148)	132(120, 145)	134(122, 143)	135(129, 149)	0.001	1.784
DBP/mmHg, $M(Q_1, Q_3)$	79(68, 85)	78(70, 83)	78(70, 84)	78(74, 85)	0.073	1.956
心率/bpm, $M(Q_1, Q_3)$	72(66, 80)	72(67, 76)	74(68, 77)	74(70, 80)	<0.001	1.169
吸烟史/例 (%)	91(42.72)	90(42.86)	109(50.00)	99(45.83)	0.416	1.719
饮酒史/例 (%)	53(24.88)	41(19.52)	58(26.61)	51(23.61)	0.362	1.460
糖尿病史/例 (%)	63(29.58)	90(42.86)	94(43.12)	136(62.96)	<0.001	1.684
高血压病史/例 (%)	129(60.56)	157(74.76)	174(79.82)	172(79.63)	<0.001	1.605
CVDs 家族史/例 (%)	59(27.70)	58(27.62)	66(30.28)	63(29.17)	0.917	1.135
植入支架数量/枚, $M(Q_1, Q_3)$	2(1, 2)	1(1, 2)	2(1, 2)	2(1, 2.75)	0.044	1.658
心血管药物/例 (%)						
抗血小板药物	213(100)	210(100)	217(99.54)	216(100)	1.000	1.054
他汀类药物	209(98.12)	208(99.05)	211(96.79)	206(95.37)	0.094	1.061
RAS 抑制剂	99(46.48)	111(52.86)	114(52.29)	108(50.00)	0.624	1.315
β 受体阻滞剂	148(69.48)	156(74.29)	160(73.39)	148(68.52)	0.470	1.141
CCB	59(27.70)	74(35.24)	61(27.98)	70(32.41)	0.265	1.290

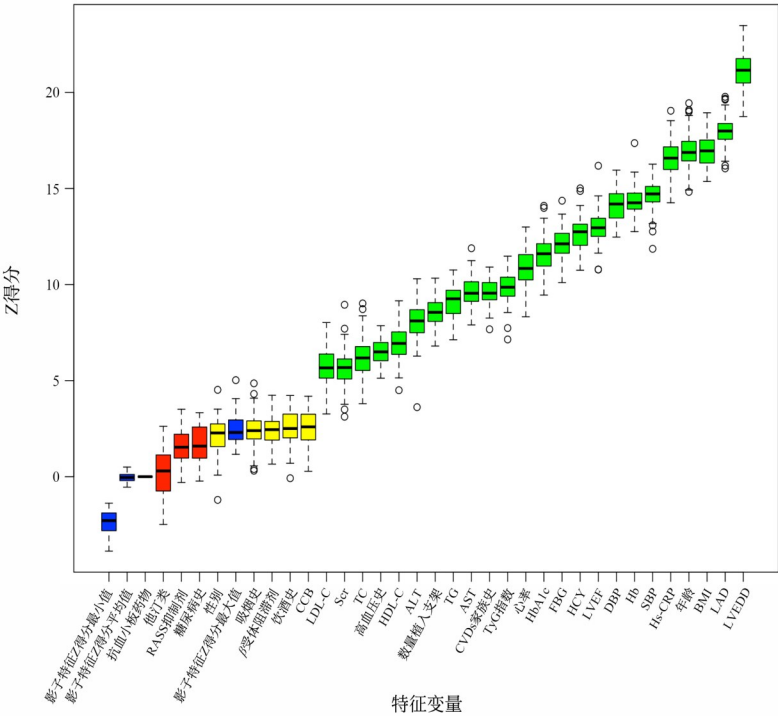
注：PCI，经皮冠状动脉介入术；MACEs，主要心血管不良事件；TyG，甘油三酯葡萄糖乘积；BMI，体重指数；SBP，收缩压；DBP，舒张压；CVDs，心血管疾病；RAS，肾素-血管紧张素-醛固酮系统；CCB， Ca^{2+} 通道阻断剂；Hb，血红蛋白；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；HCY，同型半胱氨酸；Hs-CRP，高敏 C 反应蛋白；Scr，血肌酐；FBG，空腹血糖；HbA1c，糖化血红蛋白；LVEF，左室射血分数；LAD，左房前后径；LVEDD，左室舒张末期内径；VIF，方差膨胀因子。

续表 1 各组冠心病 PCI 术后血瘀证患者基线资料及检验检查指标比较

Table 1 (continued) Comparison of baseline data and test indicators in each group of coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI

项目	Q1 组 (213 例)	Q2 组 (210 例)	Q3 组 (218 例)	Q4 组 (216 例)	P 值	VIF
检验检查指标						
Hb/g·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	133(121, 145)	138(126, 145)	134(124, 145)	134(127, 147)	0.175	1.659
ALT/IU·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	19(14, 27)	21(15, 30)	22(14, 34)	22(15, 30)	0.168	1.592
AST/IU·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	19(16, 25)	19(16, 25)	20(16, 25)	18(15, 24)	0.327	1.483
TC/mmol·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	3.59(2.88, 4.05)	3.67(3.11, 4.60)	3.96(3.20, 4.92)	4.39(3.60, 5.22)	<0.001	7.289
TG/mmol·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	0.85(0.73, 1.03)	1.29(1.08, 1.46)	1.71(1.34, 1.96)	2.3(1.88, 2.98)	<0.001	5.755
LDL-C/mmol·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	2.07(1.60, 2.43)	2.19(1.79, 2.78)	2.34(1.89, 3.01)	2.63(1.99, 3.22)	<0.001	6.629
HDL-C/mmol·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	1.06(0.91, 1.24)	1.00(0.92, 1.23)	0.96(0.79, 1.09)	0.97(0.79, 1.14)	<0.001	1.149
HCY/μmol·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	13.31(10.86, 16.66)	13.21(11.38, 16.94)	14.63(11.74, 18.95)	14.04(11.40, 17.99)	0.028	1.240
Hs-CRP/mg·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	1.88(0.80, 4.81)	2.04(0.80, 4.81)	2.70(1.13, 4.81)	2.63(1.24, 4.81)	0.193	1.179
Scr/μmol·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	74.00(64.90, 82.90)	73.30(61.48, 85.20)	75.45(63.55, 87.55)	73.85(62.00, 84.10)	0.682	1.370
FBG/mmol·L ⁻¹ , M(Q ₁ , Q ₃)	5.22(4.74, 5.83)	5.8(5.08, 6.76)	6.19(5.32, 8.12)	7.55(6.33, 8.65)	<0.001	3.479
HbA1c/%, M(Q ₁ , Q ₃)	5.80(5.60, 6.30)	6.20(5.80, 6.80)	6.20(5.80, 7.00)	6.90(5.90, 8.00)	<0.001	2.136
LVEF/%, M(Q ₁ , Q ₃)	65(60, 70)	67(61, 70)	65(58, 70)	65(60, 69)	0.217	1.723
LAD/mm, M(Q ₁ , Q ₃)	37(34, 40)	37(35, 40)	38(35, 40)	38(35, 41)	0.120	1.659
LVEDD/mm, M(Q ₁ , Q ₃)	50(48, 54)	50(47, 53)	51(48, 54)	51(47, 54)	0.409	1.592

注：PCI，经皮冠状动脉介入术；MACEs，主要心血管不良事件；TyG，甘油三酯葡萄糖乘积；BMI，体重指数；SBP，收缩压；DBP，舒张压；CVDs，心血管疾病；RASS，肾素-血管紧张素-醛固酮系统；CCB，Ca²⁺通道阻断剂；Hb，血红蛋白；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；HCY，同型半胱氨酸；Hs-CRP，高敏C反应蛋白；Scr，血肌酐；FBG，空腹血糖；HbA1c，糖化血红蛋白；LVEF，左室射血分数；LAD，左房前后径；LVEDD，左室舒张末期内径；VIF，方差膨胀因子。

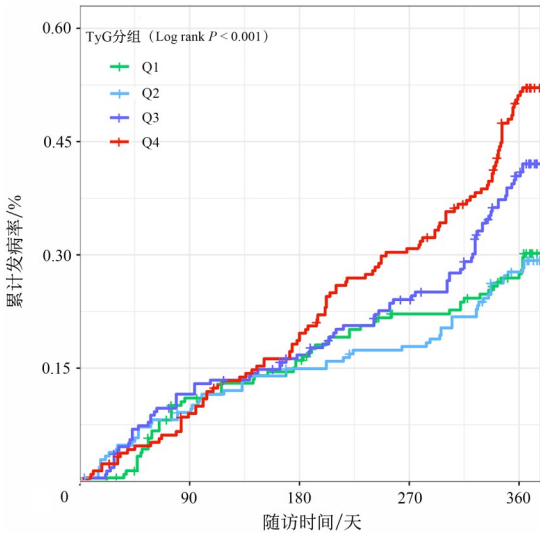


注：蓝色表示影子特征 Z 得分的最小值、平均值和最大值；绿色表示被确定变量；红色表示被拒绝变量；黄色表示待确定变量；RASS，肾素-血管紧张素-醛固酮系统；CCB，Ca²⁺通道阻断剂；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；Scr，血肌酐；TC，总胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；ALT，丙氨酸氨基转移酶；TG，甘油三酯；AST，天冬氨酸氨基转移酶；CVDs，心血管疾病；TyG，甘油三酯葡萄糖乘积；HbA1c，糖化血红蛋白；FBG，空腹血糖；HCY，同型半胱氨酸；LVEF，左室射血分数；DBP，舒张压；Hb，血红蛋白；SBP，收缩压；Hs-CRP，高敏 C 反应蛋白；BMI，体重指数；LAD，左房前后径；LVEDD，左室舒张末期内径。

图 1 Boruta 算法筛选冠心病经皮冠状动脉介入术后血瘀证患者主要心血管不良事件风险相关特征变量

Figure 1 Boruta algorithm for screening risk-related characteristic variables of major adverse cardiovascular events (MACEs) in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI

征集合, 适用于各类型数据集, 在处理高维和非线性数据方面表现优异。Z 得分是研究变量重要性的衡量指标, 如果原始特征 Z 得分明显高于影子特征 Z 得分最大值, 表示删除该特征后模型性能下降, 说明该特征显著且权重较高, 归属于确定变量, 反之为拒绝变量, 余下为待确定变量。本研究仅纳入显著特征, 包括 24 个确定变量: 年龄、BMI、SBP、DBP、心率、高血压病史、CVDs 家族史、植入支架数量、Hb、ALT、AST、Hs-CRP、Scr、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HCY、HbA1c、TyG、LAD、LVEF、LVEDD。



注: TyG, 甘油三酯葡萄糖乘积; Log rank $P < 0.001$ 表示各组间差异具有统计学意义。

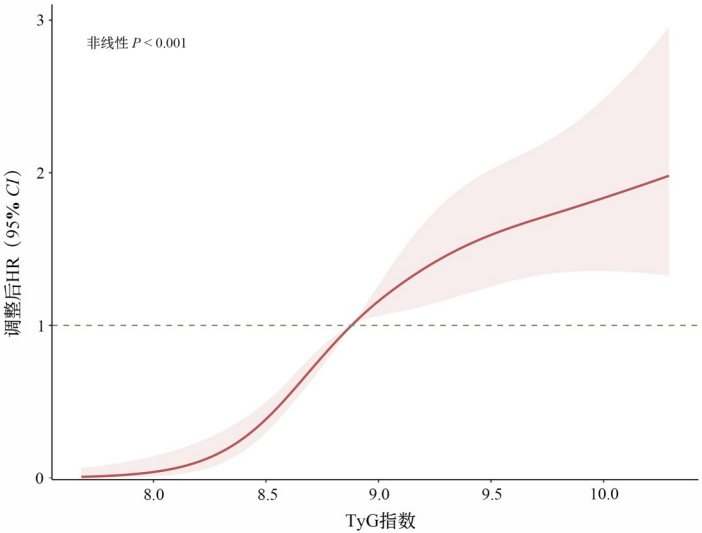
图2 各组冠心病经皮冠状动脉介入术后血瘀证患者主要心血管不良事件风险的Kaplan-Meier生存分析

Figure 2 Kaplan-Meier survival analysis of the risk of major adverse cardiovascular events (MACEs) in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI in each group

3.3 患者生存性分析及相关性分析结果

经过中位随访时间 2.45 年, 共有 313 例 (36.52%) 患者新发 MACEs, Q1 组、Q2 组、Q3 组、Q4 组的发病率分别为 28.17% (60 例/213 例)、29.05% (61 例/210 例)、39.45% (86 例/218 例)、49.07% (106 例/216 例)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 各组间 MACEs 风险比较差异有统计学意义 (Log rank $P < 0.001$), 见图 2。RCS 分析结果显示, TyG 指数与 MACEs 风险呈非线性相关 ($P < 0.001$), 见图 3。

表 2 示, 调整混杂因素后 Cox 比例风险回归模型分析显示, 冠心病 PCI 术后血瘀证患者 TyG 指数



注: TyG, 甘油三酯葡萄糖乘积。

图3 冠心病经皮冠状动脉介入术后血瘀证患者TyG指数和主要心血管不良事件风险线性关系的限制性立方样条(RCS)分析

Figure 3 RCS regression analysis of the linear relationship between TyG index and the risk of major adverse cardiovascular events (MACEs) in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI

表2 冠心病PCI术后血瘀证患者TyG指数与MACEs风险的Cox比例风险回归模型分析

Table 2 Cox proportional hazard regression analysis of TyG index and risk of MACEs in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI

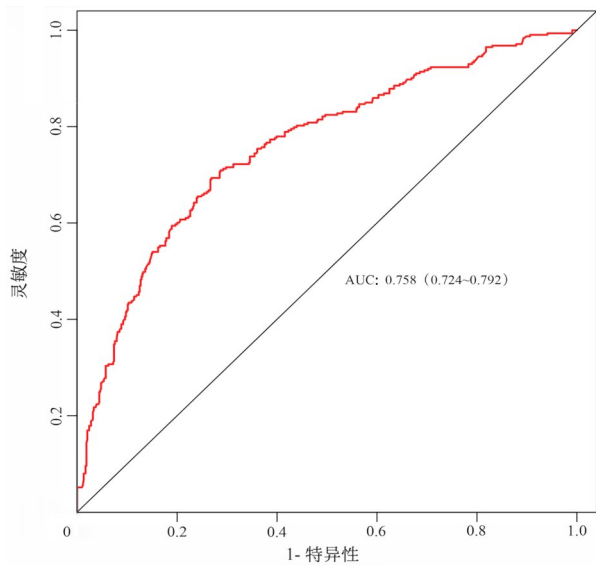
项目	模型1		模型2		模型3	
	HR (95% CI)	P值	HR (95% CI)	P值	HR (95% CI)	P值
TyG指数	1.546 (1.280~1.867)	<0.001	1.809 (1.491~2.195)	<0.001	1.601 (1.304~1.967)	<0.001
Q1组	1 (ref)		1 (ref)		1 (ref)	
Q2组	0.962 (0.673~1.374)	0.831	1.109 (0.773~1.591)	0.574	1.216 (0.834~1.773)	0.308
Q3组	1.628 (1.170~2.264)	0.004	1.962 (1.404~2.742)	<0.001	1.850 (1.305~2.623)	0.001
Q4组	1.843 (1.342~2.531)	<0.001	2.263 (1.640~3.124)	<0.001	1.937 (1.376~2.727)	<0.001
趋势P值		0.001		<0.001		0.004

注: PCI, 经皮冠状动脉介入术; MACEs, 主要心血管不良事件; TyG, 甘油三酯葡萄糖乘积; ref, 以Q1组为参照; 模型1, 未调整混杂因素; 模型2, 调整性别、年龄; 模型3, 调整性别、年龄和Boruta算法选择特征变量。

与 MACEs 风险升高相关 ($P<0.01$)；在调整性别、年龄、Boruta 算法选择特征变量后，模型 2 和模型 3 表明两者的正相关关系仍然存在 ($P<0.01$)，高 TyG 指数的 MACEs 风险升高了 60.1% ($P<0.01$)。同时，3 个模型一致显示，以 Q1 组为参照，随着 TyG 指数增加，MACEs 风险逐渐升高，且 Q4 组患者 MACEs 风险相对更高，趋势变化具有统计学意义 (趋势性检验 P 值均 <0.05)。

3.4 TyG 指数对 MACEs 风险预测价值评估结果

图 4~6 示，调整性别、年龄、Boruta 算法选择特征变量后，ROC 曲线分析中 AUC 为 0.758 (0.724~0.792)，Hosmer-Lemeshow 检验结果为 $\chi^2=4.319$ 、 $P=0.827$ ，二者均提示 TyG 指数对 MACEs 风险的临床预测效能较高；校准曲线预测概率为 20%~60% 时，模型预测曲线与实际预测曲线较为接近，说明预测模型的校准度较好；DCA 分析表明，当预测概率大于 20% 时，采用 TyG 决策来预测冠心病 PCI 术后血瘀证患者的 MACEs 风险有较明显的优势，提示 TyG 指数有较好的临床有效性。



注：AUC，受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积。

图 4 甘油三酯葡萄糖乘积指数预测冠心病经皮冠状动脉介入术后血瘀证患者主要心血管不良事件风险的受试者工作特征曲线

Figure 4 TyG index predicting the risk of MACEs in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI

3.5 TyG 指数与 MACEs 风险的亚组分析结果

根据基线特征和临床经验，从年龄、性别、BMI、糖尿病史、高血压病史、LDL-C 方面对研究人群进行亚组分析。表 3 示，调整相关因素后，

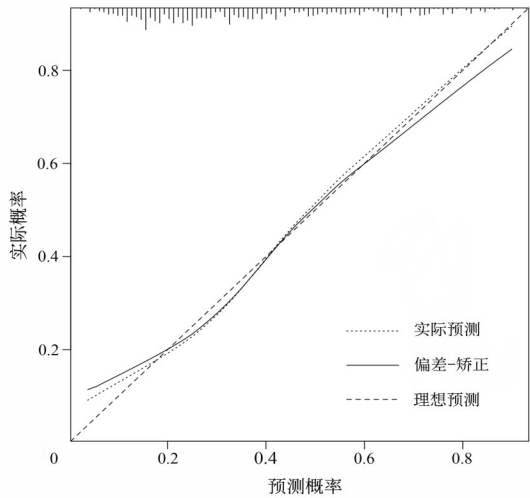
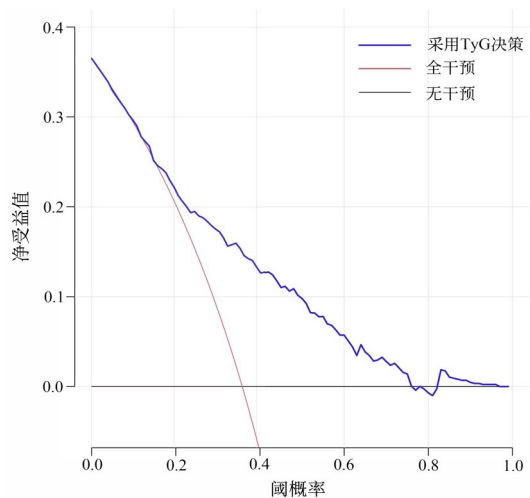


图 5 甘油三酯葡萄糖乘积指数预测冠心病经皮冠状动脉介入术后血瘀证患者主要心血管不良事件风险的校准曲线

Figure 5 Calibration curve of TyG index for predicting the risk of MACEs in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI



注：TyG，甘油三酯葡萄糖乘积。

图 6 甘油三酯葡萄糖乘积指数预测冠心病经皮冠状动脉介入术后血瘀证患者主要心血管不良事件风险的临床决策曲线

Figure 6 Clinical decision curve for predicting the risk of MACEs in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI using TyG index

BMI、糖尿病史、高血压病史、LDL-C 和 TyG 指数对于 MACEs 风险的影响间的交互作用效应均有统计学意义 ($P<0.05$)。在各亚组中，HR 值均高于 1，除女性、无高血压病史、LDL-C $<1.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 外，在年龄、男性、BMI、糖尿病史是或否、有高血压病史、LDL-C $\geq 1.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 亚组中，均表明高 TyG 指数与 MACEs 风险呈正相关 (均 $P<0.05$)。

表3 校正后冠心病PCI术后血瘀证患者TyG指数与MACEs风险的亚组分析

Table 3 Subgroup analysis of adjusted TyG index and risk of MACEs in coronary heart disease patients with blood stasis syndrome after PCI				
研究变量	例数	HR (95% CI)	P值	交互效应P值
年龄				0.923
<65岁	423	1.502(1.181~1.910)	0.001	
≥65岁	434	1.468(1.189~1.812)	<0.001	
性别				0.585
男性	617	1.518(1.269~1.815)	<0.001	
女性	240	1.212(0.884~1.662)	0.232	
BMI				0.037
<24 kg·m ⁻²	325	1.582(1.204~2.079)	0.001	
≥24 kg·m ⁻²	532	1.378(1.140~1.667)	0.001	
糖尿病史				<0.001
是	383	1.519(1.210~1.906)	<0.001	
否	474	1.372(1.111~1.695)	0.003	
高血压病史				0.012
是	632	1.506(1.250~1.813)	<0.001	
否	225	1.283(0.952~1.727)	0.101	
LDL-C				0.041
<1.8 mmol·L ⁻¹	206	1.380(0.945~2.016)	0.096	
≥1.8 mmol·L ⁻¹	651	1.446(1.213~1.724)	<0.001	

注: PCI, 经皮冠状动脉介入术; TyG, 甘油三酯葡萄糖乘积; MACEs, 主要心血管不良事件; BMI, 体重指数; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。

4 讨论

我国心血管病现患人数3.3亿, 其中冠心病1139万, 患病率和死亡率持续上升^[17]。PCI术直达病变、开通闭塞, 能有效缓解患者症状, 临床应用广泛^[18]。研究^[19]发现, 即使应用最佳药物治疗, 冠心病PCI术后患者1年MACEs发生风险可达约20%。一项对30 693例2型糖尿病住院患者的调查^[20]显示, 2型糖尿病患者冠心病粗患病率为23.5%。胰岛素抵抗是冠心病不良预后的重要危险因素, 主要与引发氧化应激和炎症反应^[21]、诱导内皮功能障碍^[22]、促进糖脂代谢紊乱^[23-24]等相关。中医学认为, 心脉痹阻是冠心病的基本病机。有研究^[25]表明, 冠心病患者血液流变学特点以凝滞、聚集最为突出, 与血瘀证病理实质一致。TyG是评估胰岛素抵抗的重要指标^[5], 通过研究TyG与冠心病血瘀证间的关联, 进一步揭示胰岛素抵抗与冠心病的潜在联系, 对丰富冠心病的病理机制与拓展临床策略有重要意义。

本研究共纳入病例857例, 中位随访时间2.45年, 依据基线TyG指数四分位数将研究对象分为Q1、Q2、Q3、Q4四组, 共计新发MACEs 313例(36.52%), 较既往研究结果^[26]偏高, 主要原因可能是结局指标涵盖范围大小不等、研究方法不同以及研究对象来源各异等。Cox比例风险回归模型表明, 在冠心病血瘀证人群中, 高TyG指数与MACEs风险升高相关; 且以Q1组为参照, 随着TyG指数增加, MACEs风险逐渐升高, 升高趋势变化具有统计学意义。Kaplan-Meier生存分析亦表明, TyG指数四组间MACEs风险差异有统计学意义。

既往研究表明, MACEs的发生、发展不仅与血糖控制情况及糖尿病病程有关^[27], 还与脂肪代谢紊乱有关^[28]。TyG指数综合反映了血糖和血脂代谢, 相比于血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)、TG/HDL-C比值、脂蛋白结合指数(LCI)等甘油三酯衍生代谢指标, TyG指数预测MACEs风险的能力最强^[29]。本研究结果显示, MACEs风险随TyG指数的增加而增加, Q4组的MACEs风险升高近1倍[HR 1.920, 95% CI (1.480~2.490)], 与既往研究结果^[30]一致。

TyG指数与MACEs风险的亚组分析显示, 在年龄、男性、BMI、糖尿病史是或否、有高血压病史、LDL-C≥1.8 mmol·L⁻¹亚组中, 均提示冠心病PCI术后血瘀证患者不同基线TyG指数与MACEs风险呈正相关。研究^[31]发现, 一定范围内的BMI升高与Hs-CRP升高趋势一致, 高Hs-CRP水平与MACEs风险显著相关。另有研究^[32-33]表明, 超重和肥胖患者PCI术后MACEs发生率更低, 可能是由于此类人群干预意识更强, 指南指导下的规范用药率更高。糖尿病、高血压病和血脂异常是公认的冠心病的主要危险因素^[3]。一项观察性队列研究^[34]表明, 无论患者是否合并糖尿病, TyG指数均可作为PCI术后不良事件风险预测和分层的可靠指标。此外, 高TyG指数也是冠心病合并高血压病患者不良预后的有效预测指标^[35], 且TyG指数联合血脂异常对早期筛查女性冠心病起到有益作用^[36]。本研究结果与上述研究结果一致。与本研究结果不同的是, 有研究^[37]发现, TyG指数与女性冠心病患者PCI术后不良心脑血管事件独立相关, 与男性关系并不密切, 分析原因可能由于地域人群特点、研究设计及统计方法等的差异, 一定程度上受选择偏倚、信息偏倚等影响。

本研究还评估了冠心病PCI术后血瘀证患者

TyG 指数对 MACEs 风险的临床预测效能, ROC 曲线分析、Hosmer-Lemeshow 检验和 DCA 分析表明 TyG 指数对 MACEs 风险的预测价值较高, 临床有效性良好。

综上, 在冠心病血瘀证人群中, 不同基线 TyG 指数患者的 MACEs 风险存在差异, MACEs 风险随着 TyG 指数的升高而升高, 提示临床中冠心病血瘀证人群应警惕 TyG 指数升高。本研究对冠心病 PCI 术后血瘀证患者的早期风险分层和临床决策有一定参考价值, 期望能为中医药预后领域的研究提供有益借鉴。本研究亦有一定的局限性, 作为单中心队列研究, 受选择偏倚影响, 研究结果需更多高质量研究进一步证实和完善, 并对冠心病血瘀证患者 TyG 指数与 PCI 术后不良结局间的关系内在机制进行深入研究。

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1]LAWTON JS, TAMIS-HOLLAND JE, BANGALORE S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145 (3):e18-e114.
- [2]PATHAK S, LAI FY, MIKSZA J, et al. Surgical or percutaneous coronary revascularization for heart failure: an in silico model using routinely collected health data to emulate a clinical trial [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (5) : 351-364.
- [3]KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3):407-477.
- [4]KAHN SE, COOPER ME, DEL PRATO S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future [J]. *Lancet*, 2014, 383(9922): 1068-1083.
- [5]BRITO ADM, HERMSDORFF HHM, FILGUEIRAS MS, et al. Predictive capacity of triglyceride-glucose (TyG) index for insulin resistance and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(16):2783-2792.
- [6]CHEN Q, XIONG S, ZHANG Z, et al. Triglyceride-glucose index is associated with recurrent revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 (1):284.
- [7]GUO X, SHEN R, YAN S, et al. Triglyceride-glucose index for predicting repeat revascularization and in-stent restenosis in patients with chronic coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1):43.
- [8]黄湘龙,李霄,杨丰文,等. 1970—2021 年冠心病中医证候特征演变规律文献研究 [J]. *中医杂志*, 2023, 64 (10):1058-1063.
- [9]郝瑞席,陈可冀,史大卓,等. 介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (8):1036-1041.
- [10]LUO E, WANG D, YAN G, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):150.
- [11]ZHU Y, LIU K, CHEN M, et al. Triglyceride-glucose index is associated with in-stent restenosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):137.
- [12]MA X, DONG L, SHAO Q, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):31.
- [13]万霞,刘建平. 临床研究中的样本量估算:(2)观察性研究 [J]. *中医杂志*, 2007, 48(7):599-601.
- [14]GUERRERO-ROMERO F, SIMENTAL-MENDIA LE, GONZALEZ-ORTIZ M, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7):3347-3351.
- [15]HICKS KA, TCHENG JE, BOZKURT B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical data standards (writing committee to develop cardiovascular endpoints data standards) [J]. *Circulation*, 2015, 132(4):302-361.
- [16]DEGENHARDT F, SEIFERT S, SZYMCAK S. Evaluation of variable selection methods for random forests and omics data sets [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(2):492-503.
- [17]中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38 (6):583-612.

- [18]中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5):382-400.
- [19]MADHAVAN MV, KIRTANE AJ, REDFORS B, et al. Stent-related adverse events >1 year after percutaneous coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(6):590-604.
- [20]WANG C, XIE Z, HUANG X, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus, 2013-2018[J]. Curr Med Res Opin, 2022, 38(3):345-354.
- [21]SINAIKO AR, STEINBERGER J, MORAN A, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence[J]. Circulation, 2005, 111(15):1985-1991.
- [22]PIATTI P, DI MARIO C, MONTI LD, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting[J]. Circulation, 2003, 108(17):2074-2081.
- [23]DUGANI SB, MOORTHY MV, LI C, et al. Association of lipid, inflammatory, and metabolic biomarkers with age at onset for incident coronary heart disease in women[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(4):437-447.
- [24]LAAKSO M, KUUSISTO J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development[J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(5):293-302.
- [25]王彦. 血瘀与冠心病的相关性研究概况[J]. 中医杂志, 2012, 53(19):1699-1702.
- [26]KHEIFETS M, VONS SA, BENTAL T, et al. Temporal trends in complex percutaneous coronary interventions[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 913588. doi: 10.3389/fcvm.2022.913588.
- [27]LI N, ZHOU J, CHEN R, et al. Prognostic impacts of diabetes status and lipoprotein(a) levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):151.
- [28]TSCHARRE M, HERMAN R, ROHLA M, et al. Prognostic impact of familial hypercholesterolemia on long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(1): 115-122.
- [29]SHAO QY, MA XT, YANG ZQ, et al. Prognostic significance of multiple triglycerides-derived metabolic indices in patients with acute coronary syndrome[J]. J Geriatr Cardiol, 2022, 19(6):456-468.
- [30]SUN T, HUANG X, ZHANG B, et al. Prognostic significance of the triglyceride-glucose index for patients with ischemic heart failure after percutaneous coronary intervention[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1100399. doi: 10.3389/fendo.2023.1100399.
- [31]BEYHOFF N, CAO D, MEHRAN R, et al. Prognostic impact of high-sensitivity C-reactive protein in patients undergoing percutaneous coronary intervention according to BMI[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(24): 2882-2892.
- [32]FIRMAN D, ARILAKSONO DG, AMBARI AM, et al. The obesity paradox: effect of body mass index on 2-years clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention in Indonesia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(15):4973-4982.
- [33]AZHARI Z, ISMAIL MD, ZUHDI ASM, et al. Association between body mass index and outcomes after percutaneous coronary intervention in multiethnic South East Asian population: a retrospective analysis of the Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Percutaneous Coronary Intervention (NCVD-PCI) registry[J]. BMJ Open, 2017, 7(11):e017794.
- [34]ZHAO Q, CHENG YJ, XU YK, et al. Comparison of various insulin resistance surrogates on prognostic prediction and stratification following percutaneous coronary intervention in patients with and without type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):190.
- [35]LIU Y, ZHU B, ZHOU W, et al. Triglyceride-glucose index as a marker of adverse cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease and hypertension[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):133.
- [36]WEI A, LIU J, WANG L, et al. Correlation of triglyceride-glucose index and dyslipidaemia with premature coronary heart diseases and multivessel disease: a cross-sectional study in Tianjin, China[J]. BMJ Open, 2022, 12(9): e065780.
- [37]ZOU S, XU Y. Association of the triglyceride-glucose index and major adverse cardiac and cerebrovascular events in female patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: a retrospective study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 181:109073. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109073.

Association between Triglyceride-Glucose Index and Major Adverse Cardiovascular Events Risk in Coronary Heart Disease Patients with Blood Stasis Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention

TAO Shiyi^{1,2}, YU Lintong¹, LI Jun², HUANG Li³, XIE Zicong², YANG Deshuang³, XUE Tiantian², TAN Yuqing^{1,2}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT **Objective** To explore the association between triglyceride-glucose (TyG) index and major adverse cardiovascular events (MACEs) risk in coronary heart disease (CHD) patients with blood stasis syndrome after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 857 CHD patients with blood stasis syndrome after PCI were enrolled and divided into four groups according to the baseline TyG index quartiles, Q1 ($\text{TyG} < 8.51$), Q2 ($8.51 \leq \text{TyG} < 8.88$), Q3 ($8.88 \leq \text{TyG} < 9.22$), and Q4 ($\text{TyG} \geq 9.22$). The clinical outcome was defined as a compound endpoint of cardiovascular events including cardiac death, non-fatal myocardial infarction, unplanned revascularization, in-stent restenosis and stroke. The machine learning Boruta algorithm was used for feature selection related to MACEs risk. Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional hazards regression model were used to compare the differences in MACEs risk among the four groups. Restricted cubic spline (RCS) and subgroup analysis were performed to determine the relationship between the TyG index and MACEs risk. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC), calibration curve and Hosmer-Lemeshow test, and decision curve analysis (DCA) were plotted to evaluate the predictive value of the TyG index for MACEs risk. **Results** The median follow-up time of the included patients was 2.45 years. During the follow-up period, 313 cases (36.52%) of new MACEs occurred. The incidence of MACEs in Q1, Q2, Q3, Q4 group was 28.17% (60/213), 29.05% (61/210), 39.45% (86/218) and 49.07% (106/216), respectively. Kaplan-Meier survival analysis suggested statistically significant differences in MACEs risk among the four groups ($P < 0.001$). Cox proportional hazards regression model analysis found that the risk of MACEs in patients with high TyG index increased by 60.1% ($P < 0.01$). Using Q1 as the reference, the MACEs risk in Q2, Q3 and Q4 groups gradually increased, and the trend was statistically significant ($P < 0.05$). RCS model suggested that the TyG index was nonlinearly associated with the MACEs risk ($P < 0.001$). The TyG index had a good predictive performance for MACEs risk according to ROC analysis ($\text{AUC} = 0.758, 0.724-0.792$) and Hosmer-Lemeshow test ($\chi^2 = 4.319, P = 0.827$). Additionally, DCA analysis also suggested a good clinical efficacy of the TyG index for predicting MACEs. Subgroup analysis showed that different baseline TyG index was positively correlated with the MACEs risk in the stratification of age, male, BMI, history of diabetes and hypertension, and low-density lipoprotein cholesterol ($\text{LDL-C} \geq 1.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) ($P < 0.05$). **Conclusion** The elevated TyG index is closely corrected with an increased risk of MACEs in CHD patients with blood stasis syndrome after PCI, indicating a guiding significance for early risk stratification and clinical decisions.

Keywords coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; blood stasis syndrome; triglyceride-glucose index; major adverse cardiovascular events

(收稿日期: 2023-10-31; 修回日期: 2024-01-30)

[编辑: 叶晨]