

心脏移植术后患者新发糖尿病危险因素的 Meta 分析

刘锐芮,吴晨曦,高静,柏丁兮,张浩,廖琴,郑雨萍,梁芸

摘要:**目的** 系统评价心脏移植术后患者新发糖尿病的危险因素,为临床防治心脏移植术后新发糖尿病提供依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane、Web of Science、CINAHL、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和维普数据库,检索时间均为建库至 2020 年 9 月,收集心脏移植术后新发糖尿病危险因素的观察性研究。由 2 名研究者提取资料并进行偏倚风险评价,用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 14 项研究 9 808 例研究对象,心脏移植术后新发糖尿病总发病率为 20.22%(1 983/9 808)。Meta 分析结果显示,不可干预的危险因素有年龄、糖尿病家族史($OR=1.21,2.15$,均 $P<0.01$);可干预的危险因素有体重指数、术前空腹血糖、使用他克莫司、使用类固醇、冷缺血时间($OR=1.08\sim5.13,P\leq0.01$)。**结论** 心脏移植术后新发糖尿病受较多因素影响,医护人员应识别其危险因素,采取针对性干预措施,提高治疗效果与移植成功率。**关键词:**心脏移植; 并发症; 糖尿病; 危险因素; Meta 分析
中图分类号:R473.6 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2021.19.035

Risk factors of new-onset diabetes mellitus after heart transplantation: a Meta-analysis Liu Ruirui, Wu Chenxi, Gao Jing, Bai Dingxi, Zhang Hao, Liao Qin, Zheng Yuping, Liang Yun. School of Nursing, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
Abstract: **Objective** To systematically review the risk factors of new-onset diabetes mellitus (NODM) after heart transplantation, and to provide reference for clinical prevention and treatment of NODM. **Methods** Such databases as PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, CINAHL, CNKI, WanFang Data, SinoMed and VIP were searched from inception to September 2020 to collect observational studies on risk factors of NODM after heart transplantation. According to the inclusion and exclusion criteria, two reviewers independently screened the literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 14 studies involving 9808 participants were included, the incidence of NODM was 20.22%(1983/9808). The results of Meta-analysis indicated that non-modifiable risk factors of NODM included age ($OR=1.21,P<0.01$), family history of diabetes ($OR=2.15,P<0.01$), while modifiable risk factors included BMI, higher FPG before transplantation, tacrolimus usage, steroids usage, cold ischemic time ($OR=1.08\sim5.13,P\leq0.01$). **Conclusion** NODM after heart transplantation are subjected to multiple factors. Medical staff should identify the risk factors, and take targeted measures, in an effort to improve treatment effect and success rate of heart transplantation.
Key words: heart transplantation; complication; diabetes mellitus; risk factor; Meta-analysis

心脏移植是心力衰竭终末期最有效的治疗方式,现已成为心脏终末期疾病不可替代的治疗手段^[1]。心脏移植术后新发糖尿病(New-Onset Diabetes Mellitus,NODM)发病率高达 4%~40%^[2],不仅会导致移植排斥反应、移植器官功能减退或丧失,同时也是心脏移植术后严重感染和心血管并发症的独立危险因素,最终会降低患者术后长期生存率,增加移植受者病死率,近年来已被认为是仅次于急性排斥反应的第二大影响长期生存的因素^[3]。国际心肺移植学会(International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT)提出,应对心脏移植后新发糖尿病高风险患者进行早期筛查与管理,并为后续治疗制定方案^[4]。识别心脏移植患者新发糖尿病的危险因素则是进行预防、管理与治疗的前提。但目前各研究报道的危险因素存在较大差异。因此,本研究通过 Meta 分析,全面收集评价心脏移植术后新发糖尿病

的危险因素,以期临床预防和控制心脏移植术后新发糖尿病提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

①研究类型:队列研究或病例对照研究。②研究对象:队列研究为心脏移植术后患者;病例对照研究以心脏移植术后新发糖尿病为病例组,以术后无糖尿病患者为对照组。均不包括移植术前患糖尿病患者。③暴露因素:与心脏移植术后新发糖尿病相关的危险因素,各危险因素定义基本相似。④结局指标:以随访期内是否发生移植后新发糖尿病为结局指标。⑤排除标准:非中、英文文献;重复发表或重复报道文献;无法提取相关数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索常用中英文数据库,包括 PubMed、Embase、Cochrane、Web of Science、CINAHL、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和维普数据库,搜集关于心脏移植术后新发糖尿病危险因素的队列研究和病例对照研究,检索时间均为建库至 2020 年 9 月。英文检索词包括:heart transplantation *, cardiac transplantation *, heart graft *, heart homograft, diabetes mellitus, diabetic, predia-

作者单位:成都中医药大学护理学院(四川 成都,611137)
刘锐芮:女,硕士在读,学生
通信作者:高静,729012934@qq.com
收稿:2021-05-19;修回:2021-07-17

betic * , glucose intolerance, risk factor * , relevant factor * 等;中文检索词包括:心脏,移植,移植术后糖尿病,糖尿病,危险因素,影响因素等。

1.3 文献筛选和资料提取 文献筛选和资料提取由2名研究者独立进行,如遇分歧则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要,排除明显不相关的文献后进一步阅读全文以确定是否纳入。资料提取内容包括:①纳入文献的基本特征:第一作者、发表年份、研究类型等;②研究对象的基本特征:样本量、年龄等;③各研究报告的危险因素;④偏倚风险评价的关键要素。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价 2名研究者独立采用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入研究进行偏倚风险评价。评价内容包括研究人群的选择(4分)、组间可比性(2分)、暴露因素或结果的测量(3分)3个维度,NOS量表满分9分,≤4分为低质量,5~6分为中等质量,≥7分为高质量。

表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	国家	研究类型	研究时间(年)	病例组/对照组(例)	年龄(岁)	危险因素*	NOS评分(分)
张红强 ^[6]	中国	病例对照	2000~2006	19/73	44.66±13.60	①②③④	7
章保勇 ^[7]	中国	病例对照	2004~2012	53/173	12~68	①④	8
张敏 ^[8]	中国	病例对照	2014~2018	64/140	≥18	①③⑤	6
Dolz等 ^[9]	西班牙	病例对照	1987~2003	64/251	病例组:54.9±8.7 对照组:50.7±11.8	①⑤	6
Cho等 ^[10]	韩国	病例对照	1997~2010	54/140	病例组:48.9±9.3 对照组:38.6±13.3	①⑧	7
Sehgal等 ^[11]	美国	病例对照	1987~2014	219/1837	2~18	①	7
Kim等 ^[12]	韩国	病例对照	1992~2013	88/257	≥17	①⑦	6
Zielińska等 ^[13]	波兰	病例对照	2001~2008	109/167	...	①	7
Zhao等 ^[14]	中国	队列研究	2002~2017	44/78	43.3±13.5	②③	7
石秀锦等 ^[15]	中国	队列研究	2004~2012	20/34	43±13	...	6
Ye等 ^[16]	美国	队列研究	2004~2007	1075/2688	≥18	①②⑥⑦	7
Iannino等 ^[17]	加拿大	队列研究	1983~2010	76/227	47±12	①⑤⑧	7
Peled等 ^[18]	以色列	队列研究	2002~2017	57/45	≥18	①②⑦	7
Sparks等 ^[19]	美国	队列研究	2004~2012	41/1678	6.5±6.1	①⑥	6

注:*本研究仅纳入有多因素分析的文献。...:无可数据;①年龄;②BMI;③移植前空腹血糖;④糖尿病家族史;⑤他克莫司;⑥类固醇;⑦性别(男);⑧冷缺血时间。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 不可干预的危险因素

2.2.1.1 年龄 共纳入12项研究^[6-13,16-19],异质性检验结果显示, $I^2=89\%$, $P=0.000$,采用逐一排除法进行敏感性分析,异质性未见明显改变。采用随机效应模型进行Meta合并,结果显示年龄是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 $[OR=1.21,95\%CI(1.12,1.32),P<0.01]$,根据研究类型(病例对照和队列研究)进行亚组分析,病例对照研究合并结果未发生变化,而队列研究合并结果存在边缘显著性($P=0.05$)。鉴于合并结果的 I^2 均较高,年龄对心脏移植术后新发糖尿病发生的影响有待进一步研究。

1.5 统计学方法 采用 RevMan5.3 软件进行统计分析。以心脏移植术后新发糖尿病发生的合并效应量OR值为效应指标^[5]。为保证结果的真实性与可靠性,采用倒方差法对OR值进行合并。用 χ^2 检验进行纳入研究间异质性分析(检验水准 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 判断异质性大小,若 $I^2<50\%$ 且 $P>0.1$,说明各研究间呈同质性,用固定效应模型进行合并;若 $I^2>50\%$ 且 $P<0.1$,说明各研究间存在异质性,用随机效应模型进行合并;明显的临床异质性 $I^2>75\%$,采用亚组分析、敏感性分析或只进行描述性分析等方法处理。

2 结果

2.1 文献筛选及纳入研究的基本特征 经系统检索获得文献1489篇,文献管理器剔除重复文献163篇,阅读文题和摘要后排除明显不相关的文献1298篇,进一步阅读全文后排除14篇。最终纳入14篇文献^[6-19],其中中文文献4篇,英文文献10篇,研究发表年限为2005~2020年,纳入文献基本特征见表1。

2.2.1.2 性别 共纳入3项研究^[12,16,18],异质性检验结果显示, $I^2=66\%$, $P=0.050$,采用随机效应模型进行Meta合并,结果显示性别不是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 $[OR=1.32,95\%CI(0.73,2.37),P=0.360]$ 。

2.2.1.3 糖尿病家族史 共纳入2项研究^[6-7],异质性检验结果显示, $I^2=47\%$, $P=0.170$,采用固定效应模型进行Meta合并,结果显示糖尿病家族史是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 $[OR=2.15,95\%CI(1.21,3.83),P<0.01]$ 。

2.2.2 可干预的危险因素

2.2.2.1 BMI 共纳入4项研究^[6,14,16,18],异质性检

验结果显示, $I^2 = 88\%$, $P = 0.000$, 采用随机效应模型进行 Meta 合并, 结果显示 BMI 是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 [$OR = 1.34$, $95\%CI (1.06, 1.69)$, $P = 0.01$]。经敏感性分析发现, Peled 等^[18]的研究是异质性的主要来源, 这可能与以血清镁浓度区分暴露组与非暴露组进行研究有关。排除此研究后, 各研究间无统计学异质性 ($I^2 = 3\%$, $P = 0.360$), 采用固定效应模型进行 Meta 合并, 其结果与剔除前一致 [$OR = 1.48$, $95\%CI (1.32, 1.66)$, $P < 0.01$]。

2.2.2.2 术前空腹血糖 共纳入 3 项研究^[6,8,14], 异质性检验结果显示, $I^2 = 69\%$, $P = 0.040$, 采用随机效应模型进行 Meta 合并, 结果显示术前空腹血糖是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 [$OR = 5.13$, $95\%CI (1.91, 13.78)$, $P < 0.01$]。

2.2.2.3 使用他克莫司 共纳入 3 项研究^[8-9,17], 异质性检验结果显示, $I^2 = 6\%$, $P = 0.340$, 采用固定效应模型进行 Meta 合并, 结果显示使用他克莫司是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 [$OR = 4.08$, $95\%CI (2.76, 6.01)$, $P < 0.01$]。

2.2.2.4 使用类固醇 共纳入 2 项研究^[16,19], 异质性检验结果显示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.400$, 采用固定效应模型进行 Meta 合并, 结果显示使用类固醇是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 [$OR = 3.01$, $95\%CI (1.64, 5.50)$, $P < 0.01$]。

2.2.2.5 冷缺血时间 共纳入 2 项研究^[10,17], 异质性检验结果显示, $I^2 = 0\%$, $P = 0.430$, 采用固定效应模型进行 Meta 合并, 结果显示冷缺血时间是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 [$OR = 1.08$, $95\%CI (1.02, 1.14)$, $P < 0.01$]。

2.2.3 其他危险因素 单项研究^[11]指出患者种族、吸烟、移植时间是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素; 另有单项研究表明, 术前三酰甘油水平^[15]、低镁血症^[18]、环孢素 A 血药浓度^[15]、移植前透析^[16]是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素。但均未有足够的数据进行 Meta 合并, 因此, 本研究仅做定性描述。

2.3 发表偏倚 本研究以 $\log OR$ 值作为 X 轴, 以 $SE(\log OR)$ 作为 Y 轴, 以年龄作图, 用 Stata15.0 软件进行发表偏倚分析。结果如下: ①漏斗图不对称, 提示可能存在发表偏倚, 可能与阴性研究结果未被发表有关; ②Begger 秩相关法 ($Z = 2.540$, $P = 0.011$) 和 Egger 回归 ($t = 2.880$, $P = 0.016$) 均提示本研究可能存在发表偏倚。通过剪补法对结果进行修正, 得到合并 OR 值为 [$OR = 1.093$, $95\%CI (1.013, 1.180)$, $P = 0.021$], 与修正前的效应值 [$OR = 1.21$, $95\%CI (1.12, 1.32)$, $P < 0.01$] 无明显差异, 提示 Meta 分析结果较稳定, 可能存在的发表偏倚并未对结果造成影响。

2.4 敏感性分析 对所有因素通过更换效应模型转换进行敏感性分析。结果显示, 随机效应模型合并分

析显示糖尿病家族史不是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 [$OR = 2.84$, $95\%CI (0.80, 10.06)$, $P = 0.100$], 与固定效应模型合并分析结果不一致, 分析原因可能与章保勇^[7]的研究样本量较大, 影响合并总效应量有关。其余因素两者合并效应值无明显差异, 结果较稳定。

3 讨论

3.1 不可干预的危险因素 本研究合并结果显示, 年龄、糖尿病家族史是心脏移植术后新发糖尿病不可干预的危险因素。Shah 等^[20]的研究显示, 年龄每增加 10 岁, 新发糖尿病风险增加 29%, 可能是由于随年龄增长胰动脉逐渐发生硬化, 可引起胰腺缺血而导致糖尿病发病率升高。但由于年龄因素合并异质性较高, 以研究类型进行亚组分析, 异质性仍未降低, 因此, 年龄的影响有待更多研究来证实。目前, 糖尿病的遗传学研究已证实是一种多基因、多因素共同作用的结果^[21], 章保勇^[7]的研究也提出一级家属糖尿病史会显著增加心脏移植术后新发糖尿病的发生风险。

3.2 可干预的危险因素 本研究结果显示, BMI、移植前空腹血糖、使用他克莫司、使用类固醇、冷缺血时间是心脏移植术后新发糖尿病可干预的危险因素。

①BMI 是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 ($P = 0.01$), 与以往研究结果相似^[14], 原因可能在于 BMI 高者较肥胖, 脂肪组织扩张会使局部组织缺氧, 导致脂肪细胞死亡以及脂肪因子分泌紊乱, 从而引发慢性低度炎症、纤维细胞外基质积聚, 最终导致胰岛素抵抗^[22]。②术前空腹血糖水平是心脏移植术后新发糖尿病的常见病因 ($P < 0.01$)。Zhao 等^[14]研究指出, 移植前空腹血糖水平是心脏移植术后新发糖尿病的独立危险因素。移植术后新发糖尿病的发病过程同 2 型糖尿病, 是由正常血糖状态—血糖调节机制受损—糖尿病的发病过程, 而移植前空腹血糖水平较高, 但尚未达到糖尿病诊断标准的血糖稳定机制损害状态则会增加新发糖尿病的发生风险^[23]。③免疫抑制剂他克莫司和糖皮质激素类固醇的使用是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素 (均 $P < 0.01$), 和 Sparks 等^[19]研究一致。他克莫司会抑制胰岛素分泌, 类固醇则通过降低胰岛素受体的数量、损害胰岛素对肝脏产糖作用的抑制功能、降低外周组织对葡萄糖的摄取作用, 从而使移植术后糖代谢紊乱, 导致新发糖尿病的发生^[24]。④目前, 有关冷缺血时间对心脏移植术后新发糖尿病影响的研究较少, 本研究结果显示, 冷缺血时间是新发糖尿病的危险因素 ($P < 0.01$)。Czer 等^[25]报道, 在大鼠心脏移植模型中, 冷缺血时间越长其排斥反应发生率更高、移植术后心血管并发症更严重, 分析原因可能与排斥反应导致他克莫司等免疫抑制剂使用增加有关。

3.3 其他危险因素 本研究还有一些因素, 如移植前透析、三酰甘油水平、低镁血症等因素对心脏移植

术后新发糖尿病的影响在文献中也有报道,但由于文献数据过少无法进行 Meta 合并,所以在一定程度上影响了最终 Meta 分析的结果,今后还需更多的研究、资料等对其进行补充与完善。

4 小结

本次 Meta 分析结果显示,年龄、糖尿病家族史、BMI、术前空腹血糖、使用他克莫司、类固醇、冷缺血时间是心脏移植术后新发糖尿病的危险因素。护理人员在工作中应加强对患者的评估,通过评估年龄、糖尿病家族史等危险因素早期识别高危人群,进而针对患者 BMI、术前空腹血糖水平、免疫抑制剂的使用等危险因素进行预防管理,从而降低不良结局发生风险,提高治疗效果与移植成功率。本研究存在以下局限性:①本研究仅检索公开发表的中英文文献,影响了资料的全面性;②纳入研究为队列研究或病例对照研究,研究地区、对象、测量等偏倚无法避免;③部分危险因素 Meta 合并纳入研究数量较少,结果尚需进一步验证。建议今后进一步开展大样本、高质量研究,严格控制混杂因素,进一步探究心脏移植术后新发糖尿病的危险因素。

参考文献:

- [1] 弓宸,顾明,史润泽,等.基于共词战略坐标图的心脏移植护理研究热点分析[J].护理学杂志,2019,34(23):24-28.
- [2] Morgui N S, Quteineh L, Bochud P Y, et al. Genetic and clinic predictors of new onset diabetes mellitus after transplantation[J]. Pharmacogenomics J, 2019, 19(1): 53-64.
- [3] 徐芬,赵媛,杨柳青.心脏移植术后糖尿病患者的自我管理干预[J].护理学杂志,2016,31(2):22-25.
- [4] Costanzo M R, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 914-56.
- [5] Davies H T, Crombie I K, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? [J]. BMJ, 1998, 316(7136): 989-991.
- [6] 张红强.术后新生糖尿病危险因素分析及对长期预后的影响[D].上海:复旦大学,2008.
- [7] 章保勇.心脏移植患者移植术前糖尿病和移植术后新生糖尿病的临床研究[D].北京:北京协和医学院,2012.
- [8] 张敏.心脏移植术后新发糖尿病的危险因素分析及其风险预测模型建立[D].重庆:重庆医科大学,2020.
- [9] Dolz L M, Almenar L, Ortiz L M, et al. Predictive factors for development of diabetes mellitus post-heart transplant[J]. Transplant Proc, 2005, 37(9): 4064-4066.
- [10] Cho M S, Choi H I, Kim I O, et al. The clinical course and outcomes of post-transplantation diabetes mellitus after heart transplantation[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(12): 1460-1467.
- [11] Sehgal S, Bock M J, Palac H L, et al. New-onset diabetes mellitus after heart transplantation in children—Incidence and risk factors[J]. Pediatr Transplant, 2016, 20

- (7):963-969.
- [12] Kim H J, Jung S H, Kim J J, et al. New-onset diabetes mellitus after heart transplantation: incidence, risk factors and impact on clinical outcome[J]. Circ J, 2017, 81(6): 806-814.
- [13] Zielińska K, Kukulski L, Wróbel M, et al. Prevalence and risk factors of new-onset diabetes after transplantation (NODAT)[J]. Ann Transplant, 2020, 25: e926556.
- [14] Zhao T, Zhao Y, Zong A, et al. Association of body mass index and fasting plasma glucose concentration with post-transplantation diabetes mellitus in Chinese heart transplant recipients[J]. J Int Med Res, 2020, 48(3): 300060520910629.
- [15] 石秀锦,魏国义,朱牧,等.心脏移植患者术后空腹血糖变化规律及影响因素分析[J].中国医药,2014,9(1):5-9.
- [16] Ye X, Kuo H T, Sampaio M S, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus in adult heart transplant recipients[J]. Transplantation, 2010, 89(12): 1526-32.
- [17] Iannino N, Nasri A, Rákel A, et al. Temporal changes on the risks and complications of posttransplantation diabetes mellitus following cardiac transplantation [J]. J Transplant, 2018, 2018: 9205083.
- [18] Peled Y, Lavee J, Ram E, et al. Hypomagnesemia is associated with new-onset diabetes mellitus following heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(4): S277.
- [19] Sparks J D, Cantor R S, Pruitt E, et al. New-onset diabetes after pediatric heart transplantation: a review of the pediatric heart transplant study[J]. Pediatr Transplant, 2019, 23(5): e13476.
- [20] Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation[J]. Transplantation, 2006, 82(12): 1673-1676.
- [21] Yang Y, Wang P. Association of CYP19A1 and CYP17A2 genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus risk in the Chinese Han population[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 187.
- [22] Naznin F, Sakoda H, Okada T, et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 794: 37-44.
- [23] Mora P F. Post-transplantation diabetes mellitus[J]. Am J Med Sci, 2005, 329(2): 86-94.
- [24] 邢昌赢,徐一力.类固醇糖尿病研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(5):446-447.
- [25] Czer L S, Wong A V, Soukiasian H, et al. Prolonged cold ischemic times and less donor-recipient histocompatibility accelerate graft vascular disease[J]. Transplant Proc, 2011, 43(10): 3863-3868.

(本文编辑 赵梅珍)