

糖化血红蛋白变异性与 2 型糖尿病患者 PCI 术后支架内再狭窄的相关性分析

张斌¹ 张亚豪¹ 郑绪伟¹ 申泱泱¹ 陈魁¹

[摘要] 目的:探讨 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})变异性与经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的关系。方法:连续纳入 2017 年 9 月—2021 年 3 月在郑州大学第一附属医院心内科行 PCI 术的 326 例 2 型糖尿病患者。根据术后 6 个月至 1 年随访的冠脉造影结果分为 ISR 组和非 ISR 组。HbA_{1c} 变异性以 HbA_{1c} 测量值的标准差、变异系数和校正后的标准差表示。建立多因素 Cox 回归模型分析 HbA_{1c} 变异性与 ISR 的关系。结果:基线分析表明,两组在胱抑素 C、术前 HbA_{1c}、平均 HbA_{1c}、钙通道阻滞剂、口服降糖药、胰岛素应用、饮酒状态、脑卒中史、支架数量等方面存在差异(均 $P < 0.05$)。在多因素分析中,依次校正多个混杂因素后发现高 HbA_{1c} 变异性与发生 ISR 的风险增加独立相关,HR(每 1-SD 增加)分别为 1.73(95%CI: 1.14~2.62)、1.77(95%CI: 1.17~2.68)、1.73(95%CI: 1.14~2.61)。结论:高 HbA_{1c} 变异性与 2 型糖尿病患者 PCI 术后发生 ISR 的风险增加独立相关。

[关键词] 2 型糖尿病;糖化血红蛋白变异性;支架内再狭窄;经皮冠状动脉介入治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.005

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Correlation between glycosylated hemoglobin variability and in-stent restenosis after PCI in patients with type 2 diabetes

ZHANG Bin ZHANG Yahao ZHENG Xuwei SHEN Yangyang CHEN Kui

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450002, China)

Corresponding author: CHEN Kui, E-mail: fccchenk@zzu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the association between glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}) variability and in-stent restenosis(ISR) after percutaneous coronary intervention(PCI) in patients with type 2 diabetes. **Methods:** A total of 326 patients with type 2 diabetes who underwent PCI were continuously screened from September 2017 to March 2021, in the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. They were divided into ISR group and non-ISR group based on results of follow-up 6 months to 1 year after coronary angiography. Multivariable Cox models were established to analyze the association between ISR and HbA_{1c} variability, expressed as standard deviation, coefficient of variation, and adjusted-standard deviation. **Results:** Baseline analysis showed differences in cystatin C, preoperative HbA_{1c}, mean HbA_{1c}, calcium channel blockers, oral hypoglycemic agent, insulin use, drinking status, history of stroke, and numbers of stents. Multivariate analysis showed that increased HbA_{1c} variability was independently associated with higher risk of ISR. HR(per 1-SD) was 1.73 (95%CI: 1.14 - 2.62), 1.77 (95%CI: 1.17 - 2.68), 1.73 (95%CI: 1.14 - 2.61). **Conclusion:** Increased HbA_{1c} variability is independently associated with higher risk of ISR after coronary stent implantation in type 2 diabetic patients.

Key words type 2 diabetes; glycosylated hemoglobin variability; in-stent restenosis; percutaneous coronary intervention

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是治疗冠心病的重要手段,但是支架内再狭窄(ISR)严重影响患者预后^[1]。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生 ISR 的风险更高^[2]。有研究发现,PCI 术前糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平过高或过低均与术后发生心血管死亡风险增加有关^[3]。然而,Beck 等^[4]的研究表明,单独使用 HbA_{1c} 评估糖尿病患者血糖控

制情况可能并不准确。

HbA_{1c} 变异性是指 HbA_{1c} 在一段时间内的波动,表示血糖的长期变异性^[5]。近年来有研究发现 HbA_{1c} 变异性与动脉粥样硬化有关^[6]。一项队列研究表明,长期血糖变异性是冠状动脉(冠脉)斑块快速进展的独立危险因素^[7]。然而,长期血糖变异性与糖尿病患者 PCI 术后发生 ISR 的关系尚不清楚,相关的临床研究有限。因此,本研究试图探究 HbA_{1c} 变异性与 2 型糖尿病患者 PCI 术后发生 ISR 风险之间的关系。

¹ 郑州大学第一附属医院心血管内科(郑州,450002)
通信作者:陈魁, E-mail: fccchenk@zzu.edu.cn

1 对象与方法

1.1 对象

连续收集2017年9月—2021年3月在郑州大学第一附属医院心内科确诊为冠心病合并2型糖尿病患者并行PCI术的患者共1140例,纳入、排除标准及分组详见图1。ISR定义为二次血管造影时发现支架节段内或与支架近端或远端5 mm管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ ^[8]。

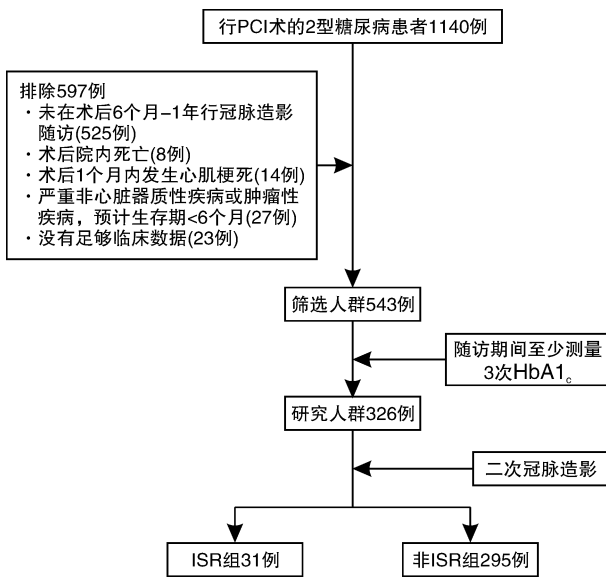


图1 入选病例流程图

Figure 1 Flow chart of selection procedure

1.2 资料收集

收集患者的基本临床特征,包括年龄、性别、血压、糖尿病病程、脑卒中史、吸烟、饮酒状态、药物使用等。实验室资料包括:HbA_{1c}、血肌酐(SCr)、胱抑素C、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等。超声心动图的数据包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末容积(LVEDV)。

所有患者均于本院导管中心接受冠脉造影及PCI术。由2名资深介入心脏病专家判读冠脉造影结果及选择支架植入,手术操作按照当前操作指南进行。按照血管病变情况分为单支血管病变和多支血管病变,后者指发生在两支或两支以上血管直径狭窄 $\geq 50\%$ 。

1.3 HbA_{1c}变异性的定义

在2次冠脉造影期间至少每隔3个月测定1次HbA_{1c},计算HbA_{1c}的平均值和变异性。鉴于目前还没有衡量HbA_{1c}变异性的金标准,我们采用3种HbA_{1c}变异性指标进行分析以尽可能包含HbA_{1c}变异性的不同方面:①每个个体所有HbA_{1c}测量值的标准差(SD);②HbA_{1c}的变异系

数(CV),由HbA_{1c}的标准差除以其平均值计算得来;③考虑患者随访测量HbA_{1c}次数不同,应用校正后的HbA_{1c}标准差(AdjSD)^[9],计算公式为:
$$\frac{SD}{\sqrt{\frac{n}{n-1}}}$$
其中n代表每个个体测量的HbA_{1c}的次数。

1.4 统计学处理

符合正态分布的连续变量,用 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组间差异采用独立样本t检验;偏态分布的连续变量,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验在两组间进行比较。分类变量以例(%)表示,采用卡方检验或者Fisher精确检验进行组间比较。选择传统临床危险因素、基线变量在两组分布不均衡、单因素回归中 $P < 0.05$ 和HbA_{1c}变异性指标纳入多因素Cox回归模型进行分析。计算危险比(HR)和95%可信区间(95%CI),除特殊说明外,HR以1-SD增量报告。每项HbA_{1c}变异性指标均建立4个模型,依次校正上述混杂因素。使用R中Survival::cox.zph包检验上述Cox回归模型的风险比例假设。使用Harrell的一致性指数(C-index)衡量Cox回归模型的拟合优度。为进一步探讨HbA_{1c}变异性对发生ISR的影响,按照不同基线特征(年龄、性别、糖尿病病程、胰岛素治疗、吸烟状态、前降支病变、胱抑素C、术前HbA_{1c}水平)分为8个亚组进行分析,并分析各亚组与HbA_{1c}变异性之间的交互作用。双侧P值 < 0.05 为差异有统计学意义。所有数据用R 4.1.0进行分析。

2 结果

2.1 基本特征

表1~2示ISR组患者胱抑素C水平较非ISR组患者高,置入支架数量更多,应用CCB更少,发生脑卒中更少(均 $P < 0.05$)。在饮酒状态方面,仅已戒酒组和从未饮酒组、目前饮酒组之间在发生ISR上存在统计学差异(均 $P < 0.01$)。在降糖药物方面,ISR组患者胰岛素的使用频率较高,应用OHA的频率较少(均 $P < 0.05$)。两组患者在其他基线资料的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 HbA_{1c}变异性对发生ISR风险的影响

多因素分析结果显示依次校正多个混杂因素后,HbA_{1c}变异性的3个指标均为ISR发生的独立影响因素(均 $P < 0.01$,表3)。

以HbA_{1c}变异性指标的平均值将研究人群分为高、低HbA_{1c}变异性两组,进一步评估HbA_{1c}变异对发生ISR风险的影响。在未校正的模型和完全校正的模型中,高SD组发生ISR的风险分别是低SD组的2.43倍、2.68倍(均 $P < 0.05$,表4)。使用其他两个HbA_{1c}变异性指标进行分析,结果类似。

表1 基线特征

项目	Table 1 Baseline characteristics		例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$
	非ISR组(295例)	ISR组(31例)	
女性	118(40.0)	9(29.0)	0.318
年龄/岁	59.93±9.12	61.94±9.03	0.244
收缩压/mmHg	133.00(123.00,145.00)	133.00(125.50,140.50)	0.877
舒张压/mmHg	78.00(71.00,86.00)	84.00(71.00,86.50)	0.530
糖尿病病程/年	8.00(4.00,14.00)	9.00(2.00,15.00)	0.944
LVEF/%	60.00(54.00,63.00)	61.00(56.50,63.00)	0.991
LVEDV/mm	47.00(44.00,50.00)	47.00(45.00,53.00)	0.234
术前HbA _{1c} /%	7.60(6.65,8.55)	8.00(7.40,8.80)	0.051
末次HbA _{1c} /%	7.70(6.90,8.10)	7.70(7.00,8.05)	0.517
平均HbA _{1c} /%	7.68(6.93,8.25)	7.83(7.37,8.38)	0.183
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	128.18±16.38	132.92±15.67	0.124
中性粒细胞绝对值/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	4.45(3.42,5.87)	4.50(3.14,5.04)	0.314
TC/(mmol·L ⁻¹)	3.74(3.06,4.60)	3.46(2.91,4.09)	0.146
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.87(1.35,2.68)	1.41(1.08,2.26)	0.065
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.94(0.79,1.12)	0.96(0.78,1.10)	0.683
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.12(1.60,2.79)	2.06(1.73,2.36)	0.538
谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	23.00(16.00,35.50)	21.00(17.00,26.50)	0.272
SCr/(μmol·L ⁻¹)	69.00(58.00,84.00)	69.00(61.50,83.50)	0.764
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	293.00(238.00,350.50)	286.00(241.00,354.00)	0.991
胱抑素C/(mg·L ⁻¹)	0.98(0.84,1.13)	1.05(0.94,1.23)	0.044
NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)	492.00(157.52,1175.50)	705.00(189.50,1209.00)	0.502
阿司匹林	291(98.6)	30(96.8)	0.395
P ₂ Y ₁₂ 受体拮抗剂	283(95.9)	29(93.5)	0.631
β受体阻滞剂	243(82.4)	28(90.3)	0.383
ACEI	86(29.3)	6(19.4)	0.340
ARB	101(34.2)	13(41.9)	0.511
CCB	114(38.6)	1(3.2)	<0.001
利尿剂	66(22.4)	9(29.0)	0.539
他汀	292(99.0)	30(96.8)	0.331
OHA	269(91.2)	24(77.4)	0.025
胰岛素	69(23.4)	13(41.9)	0.041
OHA联合胰岛素	33(11.2)	5(16.1)	0.383
高血压	181(61.4)	17(54.8)	0.608
脑卒中史	139(47.1)	3(9.7)	<0.001
吸烟状态			0.146
从未吸烟	158(53.6)	11(35.5)	
目前吸烟	109(36.9)	16(51.6)	
已戒烟	28(9.5)	4(12.9)	
饮酒状态*			0.008
从未饮酒	170(57.6)	14(45.2)	
目前饮酒	93(31.5)	7(22.6)	
已戒酒	32(10.8)	10(32.3)	

注:1 mmHg=0.133 kPa;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;CCB:钙通道阻滞剂;OHA:口服降糖药物;* :进一步两两比较,从未饮酒与目前饮酒 $P=0.99$,从未饮酒与已戒酒 $P=0.005$,目前饮酒与已戒酒 $P=0.009$ 。

表2 手术特征

项目	非ISR组(295例)	ISR组(31例)	P值
支架数量/个	2.00(1.00,3.00)	3.00(2.00,4.00)	0.002
支架直径/mm	3.00(2.75,3.25)	2.88(2.72,3.12)	0.384
支架长度/mm	25.33(21.50,29.25)	26.00(22.08,29.80)	0.595
多支病变	91(30.8)	11(35.5)	0.744
左主干病变	12(4.1)	2(6.5)	0.631
前降支病变	172(58.3)	21(67.7)	0.409
回旋支病变	93(31.5)	9(29.0)	0.935
右冠病变	116(39.3)	10(32.3)	0.566

表3 HbA_{1c}变异性对发生ISR的单因素和多因素Cox回归分析

项目	HR(95%CI)	P	C-index
单因素分析			
SD	1.58(1.23~2.04)	<0.001	—
CV	1.47(1.12~1.93)	0.006	—
AdjSD	1.56(1.21~2.03)	0.001	—
模型1			
SD	1.61(1.25~2.07)	<0.001	0.678
CV	1.50(1.13~1.99)	0.005	0.672
AdjSD	1.58(1.23~2.06)	<0.001	0.676
模型2			
SD	1.97(1.42~2.74)	<0.001	0.907
CV	1.99(1.37~2.88)	<0.001	0.910
AdjSD	1.97(1.41~2.74)	<0.001	0.908
模型3			
SD	1.83(1.25~2.67)	0.002	0.907
CV	1.87(1.27~2.74)	0.001	0.910
AdjSD	1.81(1.24~2.65)	0.002	0.907
模型4			
SD	1.73(1.14~2.62)	0.009	0.912
CV	1.77(1.17~2.68)	0.007	0.912
AdjSD	1.73(1.14~2.61)	0.010	0.911

注:多因素分析包括以下4个模型:模型1校正了性别和年龄;模型2在模型1的基础上校正了CCB、OHA、胰岛素应用、脑卒中史、饮酒、吸烟状态、收缩压、舒张压、TG、LDL-C、SCr、胱抑素C、支架数量;模型3进一步校正了术前HbA_{1c};模型4进一步校正了平均HbA_{1c}。

2.3 亚组分析

图2示除分组变量外校正多个因素后,在年龄≥60岁、女性、糖尿病病程≤5年、未使用胰岛素、目前吸烟、胱抑素C≥0.98 mg/L、包含或不包含前降支病变的患者中HbA_{1c}变异性是ISR发生风险的危险因素(均P<0.05)。在术前HbA_{1c}的亚组中(HbA_{1c}<8%、HbA_{1c}≥8%),HbA_{1c}变异性均为发生ISR的危险因素(均P<0.05)。此外,上述各亚组变量与HbA_{1c}变异系数之间均无显著交互作用(交互作用P>0.05)。分析其他两种HbA_{1c}

变异性指标与发生ISR的风险影响可得到类似结果,但稍有不同。

3 讨论

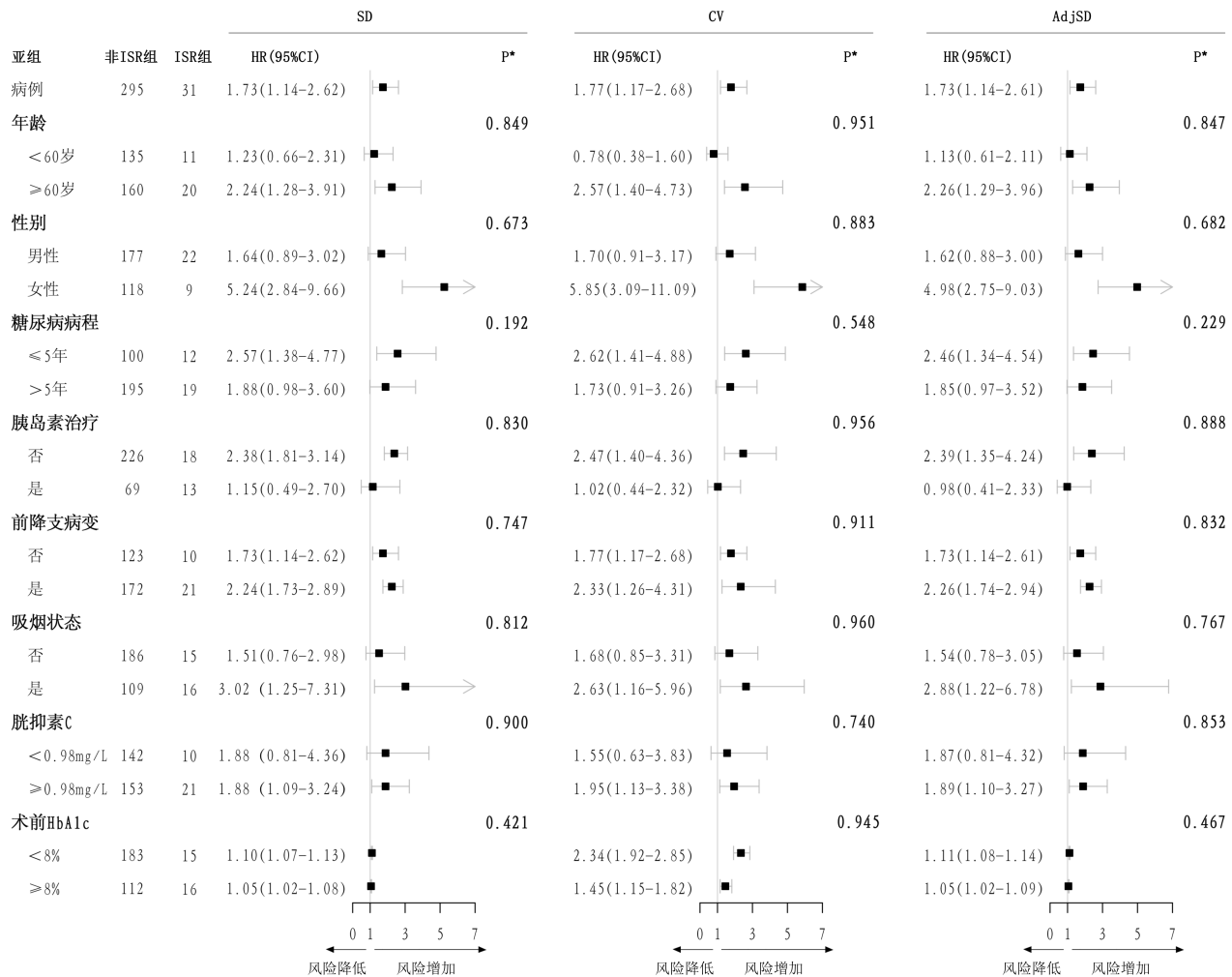
目前临床上主要通过检测HbA_{1c}水平评估糖尿病患者血糖控制情况^[10]。但在临床实践中,我们发现一些HbA_{1c}控制较好的糖尿病患者PCI术后仍会出现ISR。近期多项研究表明,HbA_{1c}变异性是独立于HbA_{1c}水平,与心血管并发症有关^[11-12]。本研究主要发现:①高HbA_{1c}变异性与2型糖尿病患者PCI术后发生ISR的风险增加独立相关;②在PCI术前血糖控制相对良好的患者中,HbA_{1c}变异性对发生ISR的影响更显著;③3种HbA_{1c}变异性指标评估结果一致。

研究表明,在依次校正多个混杂因素后发现HbA_{1c}变异性是发生ISR的独立危险因素。通过HbA_{1c}变异性指标的平均值将研究人群分为高、低HbA_{1c}变异性两组,进一步分析发现高HbA_{1c}变异性组发生ISR的风险高于低HbA_{1c}变异性组。这与既往研究结果一致^[11]。一项回顾性队列研究分析了来自苏格兰护理信息-糖尿病合作组织(SCI-DC)中的16413例患者。该研究以HVS评分表示HbA_{1c}变异性,结果发现高HbA_{1c}变异性是独立于高HbA_{1c},与糖尿病患者发生心血管事件风险增加相关^[12]。此外,本研究扩展了不同长期血糖变异性指标与发生ISR之间的关系,以校正不同HbA_{1c}测量次数可能带来的偏倚。

亚组分析结果表明HbA_{1c}变异性对发生ISR风险的影响在PCI术前HbA_{1c}控制较好的患者中更为显著。该研究结果提示:对于糖尿病患者除了需要将血糖控制在适当水平外,还应注意血糖控制的稳定性。一项基于退伍军人事务糖尿病试验(VADT)的研究结果表明,与常规血糖控制组的患者相比,在强化血糖控制组的患者中,较高的HbA_{1c}变异性与心血管事件风险增加相关^[13]。然而, Lee等^[14]对因胸痛接受冠脉造影的269例2型糖尿病患者进行了5年随访研究,结果发现仅在平均HbA_{1c}>7%的患者中,HbA_{1c}变异性是冠心病的独立预测因子。

表4 不同HbA_{1c}变异性水平对发生ISR风险的影响
 Table 4 The impact of different HbA_{1c} variability levels on ISR

分组	HR(95%CI)	P	校正的HR(95%CI)	P
低SD	参考	—	参考	—
高SD	2.43(1.20~4.92)	0.014	2.68(1.07~6.70)	0.035
低CV	参考	—	参考	—
高CV	3.21(1.56~6.62)	0.002	4.87(1.94~12.25)	0.001
低AdjSD	参考	—	参考	—
高AdjSD	2.41(1.19~4.88)	0.015	3.23(1.29~8.07)	0.012



注:术前HbA_{1c}亚组中HR以1%增量计算;P*:交互作用P值。

图2 HbA_{1c}变异性对发生ISR影响的亚组分析
 Figure 2 The impact of HbA_{1c} variability on ISR across subgroups

需要强调的是,本研究属于观察性研究,因此不能做出因果推断。但是一些潜在的机制可能会解释我们的研究结果。首先,反复波动的血糖会刺激内皮细胞产生活性氧并促进氧化应激,从而导致内皮功能障碍^[15-16]。而一些研究表明ISR与内皮功能障碍有关^[17-18]。其次,在控制血糖水平后的一段时间里,高血糖环境对靶器官产生的不利影响可能会引起表观遗传学改变,由此产生的β细胞功能障碍和胰岛素抵抗会导致不良心血管后果^[19-20]。

此外,血糖变异性会增加低血糖的风险,由此产生的血栓形成倾向、血管收缩等可能会增加心血管疾病发生的风险^[13,21]。

本研究的局限性:首先,作为一项回顾性研究,可能存在潜在的未校正的混杂因素,但是我们通过Cox回归模型尽可能校正已知的混杂因素,并用8个亚组分析证实了我们研究结果的稳健性。其次,由于数据的局限性,我们没有评估低血糖事件对HbA_{1c}变异性的影响^[22]。最后,本研究数据来自

单中心,结论还需多中心、大样本量前瞻性研究证实。

综上,高HbA_{1c}变异性与2型糖尿病患者PCI术后发生ISR的风险增加独立相关。将血糖控制在适当水平并维持稳定,可能会优化2型糖尿病患者PCI术后的管理并降低ISR的发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu Y, Xu C, Fu P, et al. Family history of myocardial infarction as a strong independent predictor of in-stent restenosis in the era of drug eluting stents[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179:55-57.
- [2] Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(8):e3047.
- [3] Funamizu T, Iwata H, Nishida Y, et al. Increased risk of cardiovascular mortality by strict glycemic control (pre-procedural HbA_{1c}<6.5%) in Japanese medically-treated diabetic patients following percutaneous coronary intervention; a 10-year follow-up study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):21.
- [4] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA_{1c} Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8):994-999.
- [5] Kilpatrick ES. The rise and fall of HbA_{1c} as a risk marker for diabetes complications[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8):2089-2091.
- [6] Škrha J, Šoupal J, Škrha J Jr, et al. Glucose variability, HbA_{1c} and microvascular complications[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17(1):103-110.
- [7] Li S, Tang X, Luo Y, et al. Impact of long-term glucose variability on coronary atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes; a 2.3 year follow-up study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):146.
- [8] Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, et al. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries[J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(8):640-651.
- [9] Orsi E, Solini A, Bonora E, et al. Haemoglobin A_{1c} variability is a strong, independent predictor of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(8):1885-1893.
- [10] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets; standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1):S55-S64.
- [11] Yang CD, Shen Y, Lu L, et al. Visit-to-visit HbA_{1c} variability is associated with in-stent restenosis in patients with type 2 diabetes after percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):133.
- [12] Li S, Nemeth I, Donnelly L, et al. Visit-to-visit HbA_{1c} variability is associated with cardiovascular disease and microvascular complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2):426-432.
- [13] Zhou JJ, Schwenke DC, Bahn G, et al. Glycemic variation and cardiovascular risk in the veterans affairs diabetes trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10):2187-2194.
- [14] Lee EJ, Kim YJ, Kim TN, et al. A_{1c} variability can predict coronary artery disease in patients with type 2 diabetes with mean a_{1c} levels greater than 7[J]. *Endocrinol Metab(Seoul)*, 2013, 28(2):125-132.
- [15] Schisano B, Tripathi G, McGee K, et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(5):1219-1226.
- [16] 马雅楠,刘德敏,谷国强. 2型糖尿病与血管衰老研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(9):791-795.
- [17] Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, et al. Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(4):648-655.
- [18] Thanyasiri P, Kathir K, Celermajer D S, et al. Endothelial dysfunction and restenosis following percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 119(3):362-367.
- [19] Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3):443-455.
- [20] Shen Y, Zhou J, Shi L, et al. Association between visit-to-visit HbA_{1c} variability and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(1):125-135.
- [21] Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1):58-65.
- [22] Bonke FC, Donnachie E, Schneider A, et al. Association of the average rate of change in HbA_{1c} with severe adverse events; a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(2):286-293.

(收稿日期:2021-10-06)