

[文章编号] 1671-587X(2025)06-1655-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250621

泛免疫炎症指数对老年冠心病患者PCI术后1年内主要心血管不良事件的预测价值

孙涛, 戴芝银, 李璇, 张朝普, 丁澍, 赵建伟
(江苏大学附属医院心内科, 江苏 镇江 212001)

[摘要] **目的:** 探讨泛免疫炎症指数(PIV)在老年冠心病患者接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后1年内预测主要心血管不良事件(MACE)的临床价值, 阐明炎症反应在冠心病患者术后恢复和预后中的作用。**方法:** 选取2020年7月—2023年8月接受PCI术治疗的150例老年冠心病患者作为研究对象, 依据术后1年内是否出现MACE分为MACE组($n=28$)和未发生MACE组($n=122$), 采集患者基线资料和生化指标, 并计算PIV, 多因素Logistic回归分析老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE的影响因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析PIV对老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE的预测价值。**结果:** 与未发生MACE组比较, MACE组患者总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平及中性粒细胞(NEUT)、血小板(PLT)计数和PIV均明显升高($P<0.05$), 2组患者其他资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素Logistic回归分析, TC(OR=1.571, 95%CI: 1.088~2.270)及LDL-C(OR=32.506, 95%CI: 8.880~118.994)水平和PIV(OR=1.014, 95%CI: 1.010~1.019)均为老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE的影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析, PIV预测MACE的ROC曲线下面积(AUC)值为0.857(95%CI: 0.762~0.951), 灵敏度为0.821, 特异度为0.959, 最大约登指数为0.780, 最佳阈值为778.805($P<0.01$)。**结论:** PIV对老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE具有重要的预测价值。

[关键词] 冠心病; 泛免疫炎症指数; 主要心血管不良事件; 经皮冠状动脉介入; 老年
[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Predictive value of pan-immune-inflammation index for major adverse cardiovascular events within 1 year after PCI in elderly patients with coronary heart disease

SUN Tao, DAI Zhiyin, LI Xuan, ZHANG Chaopu, DING Shu, ZHAO Jianwei
(Department of Cardiology, Affiliated Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the clinical value of pan-immune inflammation index (PIV) in predicting the major adverse cardiovascular events (MACE) within 1 year after percutaneous coronary intervention (PCI) in the elderly patients with coronary heart disease, and to clarify the role of inflammatory response in postoperative recovery and prognosis of the patients with coronary heart disease. **Methods:** A total of

[收稿日期] 2024-11-28 [录用日期] 2025-02-04

[基金项目] 江苏省卫健委医学科研立项项目(ZD2022062)

[作者简介] 孙涛(1976—), 男, 江苏省镇江市人, 副主任医师, 医学硕士, 主要从事冠心病介入治疗方面的研究。

[通信作者] 戴芝银, 副主任医师, 硕士研究生导师(E-mail: 15240288403@163.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

150 elderly patients with coronary heart disease who underwent PCI from July 2020 to August 2023 were selected as the research subjects; according to the occurrence of MACE within 1 year after operation, they were divided into MACE group ($n=28$) and non-MACE group ($n=122$); the baseline data and biochemical indicators of the patients were collected, and PIV was calculated; multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of MACE within 1 year after PCI in the elderly patients with coronary heart disease; receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of PIV for MACE within 1 year after PCI in the elderly patients with coronary heart disease. **Results:** Compared with non-MACE group, the levels of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), neutrophils (NEUT), platelets (PLT) counting and PIV in the patients in MACE group were significantly increased ($P<0.05$); there were no significant differences in other data between two groups ($P>0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the levels of TC (OR=1.571, 95%CI: 1.088–2.270) and LDL-C (OR=32.506, 95%CI: 8.880–118.994) and PIV (OR=1.014, 95%CI: 1.010–1.019) were the influencing factors of MACE within 1 year after PCI in the elderly patients with coronary heart disease ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the ROC curve (AUC) of PIV for predicting MACE was 0.857 (95%CI: 0.762–0.951), the sensitivity was 0.821, the specificity was 0.959, the maximum Youden index was 0.780, and the best cut-off value was 778.805 ($P<0.01$). **Conclusion:** PIV has important predictive value for MACE within 1 year after PCI in elderly patients with coronary heart disease.

KEYWORDS Coronary heart disease; Pan-immune inflammation index; Major adverse cardiovascular events; Percutaneous coronary intervention; Elderly

根据世界卫生组织的数据,冠心病年死亡人数超过800万,占全球心血管疾病死亡人数的四分之一^[1]。特别是在老年人群中,60岁以上发病率可达2.8%^[2-3]。尽管经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)可有效改善老年冠心病患者的血流动力学和症状,但术后主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率仍较高。研究^[4-5]显示:老年冠心病患者在PCI术后1年内MACE发生率可高达15%~25%。因此,识别高危因素和进行有效的风险评估尤为重要。炎症反应在动脉粥样硬化和MACE的发展中发挥关键作用^[6]。全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是一种基于中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数评估炎症的一种指标,能更反映机体炎症变化。SAYLIK等^[8]发现:SII指数可以有效预测MACE的发生。研究^[9]显示:SII指数可作为PCI患者发生MACE的潜在预测因子。而泛免疫炎症指数(pan-immune inflammation value, PIV)主要由中性粒细胞(neutrophil, NEUT)计数、血小板(platelet, PLT)计数、单核细胞(monocytes, MONO)计数和淋巴细胞计数得出,由于PIV具有全面揭示全身免疫和癌症相关炎症反应状态的潜在能力,目前

已被视为癌症患者临床结果的可靠预测指标,能够反映机体系统性炎症和免疫情况。但是PIV是否具有PCI患者发生MACE的预测能力尚未完全阐明。本研究旨在探讨PIV对老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE的预测价值,为该病患者临床风险评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年7月—2023年8月于江苏大学附属医院接受PCI术治疗的老年冠心病患者,样本量根据研究变量影响因素来确定,按照样本量是研究变量数的5~10倍进行计算,本研究变量共18个,考虑15%脱落率,需要样本量104~207例,本研究可选取150例患者作为研究对象。纳入标准:①冠心病符合相关诊断标准^[10];②均接受PCI手术治疗;③年龄 ≥ 65 岁;④临床资料完整。排除标准:①有严重的并发症,如肝脏疾病、肾功能不全(肾小管排泄率 $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$)和严重心衰;②患者在最近6个月内接受过心血管手术、介入治疗或心脏植入装置如搭桥手术、支架植入等;③PCI术前服用抗凝或抗血小板药物的时间不足;④术前存在心律失常等急危重症症状;⑤术后1年内出现恶性肿瘤和重大外科手术。依据术后1年是否出现MACE分为MACE组($n=28$)和未

发生MACE组 ($n=122$)。本研究经过伦理委员会审查通过(伦理编号:20203025)

1.2 方法 性别和年龄通过询问研究对象或查阅其病历及个人档案获取;基础疾病史、吸烟史、饮酒史采用问卷调查或查阅病历的方式获取;体质指数(body mass index, BMI)通过测量身高、体质量后经公式 $BMI=体质量(kg)/身高(m)^2$ 计算;收缩压和舒张压使用标准血压计在研究对象安静休息至少5 min后测量上臂血压(通常测量2~3次取平均值);甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)通过采集研究对象空腹静脉血,利用全自动生化分析仪检测获得;MONO、NEUT和PLT计数通过采集静脉血,经全自动血液细胞分析仪行血常规检测获得;并计算PIV^[11], $PIV=NEUT(\times 10^9 L^{-1})\times PLT(\times 10^9 L^{-1})\times MONO(\times 10^9 L^{-1})$ 。

1.3 统计学分析 采用SPSS27.0软件行统计学分析。各组研究对象年龄、BMI、收缩压和舒张压,TC、TG、HDL-C和LDL-C水平,NEUT、

PLT、MONO计数和PIV均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间样本均数比较采用两独立样本 t 检验;各组研究对象性别、高血压史、糖尿病史、高血脂史、吸烟史和饮酒史为计数资料,以 $n(\%)$ 表示,2组间率的比较采用 χ^2 检验,以TC、LDL-C水平和PIV值作为自变量(均为连续型变量,可直接输入),以老年冠心病患者PCI术后1年内是否发生MACE作为因变量(1="MACE", 0="未发生MACE"),多因素Logistic回归分析老年冠心病患者发生MACE影响因素,以PIV作为检验变量,以老年冠心病患者PCI术后1年内是否发生MACE作为状态变量(1="MACE", 0="未发生MACE"),受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析PIV对老年冠心病患者术后1年内发生MACE的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料 与未发生MACE组比较,MACE组患者TC和LDL-C水平及NEUT、PLT计数和PIV均明显升高($P<0.05$),2组患者其他资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 2组患者基线资料

Tab. 1 Baseline data of patients in two groups

Group	<i>n</i>	Gender (Male/Female)	Age (year) ($\bar{x}\pm s$)	BMI(kg·m ⁻²) ($\bar{x}\pm s$)	Hypertension [<i>n</i> ($\eta/\%$)]	Diabetes mellitus [<i>n</i> ($\eta/\%$)]	High blood lipids [<i>n</i> ($\eta/\%$)]		
Non-MACE	122	97/25	73.11±1.15	24.73±2.11	76(62.30)	45(36.89)	21(17.21)		
MACE	28	20/8	72.75±1.08	24.82±2.05	17(60.71)	9(32.14)	3(10.71)		
<i>t</i> / χ^2		0.866	1.510	0.205	0.024	0.222	0.716		
<i>P</i>		0.352	0.133	0.838	0.876	0.637	0.398		
Group	<i>n</i>	Smoking [<i>n</i> ($\eta/\%$)]	Drinking [<i>n</i> ($\eta/\%$)]	SBP (<i>P</i> /mmHg) ($\bar{x}\pm s$)	DBP (<i>P</i> /mmHg) ($\bar{x}\pm s$)	TC [<i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)] ($\bar{x}\pm s$)	TG [<i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)] ($\bar{x}\pm s$)	HDL-C [<i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)] ($\bar{x}\pm s$)	LDL-C [<i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)] ($\bar{x}\pm s$)
Non-MACE	122	27(22.13)	15(12.30)	126.23±20.71	81.25±11.15	4.03±1.25	1.65±0.67	0.93±0.24	7.22±0.56
MACE	28	10(35.71)	5(17.86)	130.94±21.68	83.14±12.02	4.67±1.12	1.72±0.65	0.88±0.28	7.95±0.81
<i>t</i> / χ^2		2.261	0.610	1.076	0.797	2.489	0.501	0.963	5.681
<i>P</i>		0.133	0.435	0.284	0.427	0.014	0.617	0.337	<0.001
Group	<i>n</i>	NEUT($\times 10^9 L^{-1}$)($\bar{x}\pm s$)		PLT($\times 10^9 L^{-1}$)($\bar{x}\pm s$)		MONO($\times 10^9 L^{-1}$)($\bar{x}\pm s$)		PIV($\bar{x}\pm s$)	
Non-MACE	122	7.02±0.78		218.98±15.85		0.68±0.14		679.31±19.76	
MACE	28	8.73±1.05		240.76±16.16		0.81±0.12		934.79±26.68	
<i>t</i>		9.764		6.534		4.543		57.532	
<i>P</i>		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

2.2 多因素 Logistic 回归分析老年冠心病患者 PCI 术后 1 年发生 MACE 的影响因素 多因素 Logistic 回归分析结果显示: TC (OR=1.571, 95%CI: 1.088~2.270) 及 LDL-C 水平 (OR=

32.506, 95%CI: 8.880~118.994) 和 PIV (OR=1.014, 95%CI: 1.010~1.019) 均为老年冠心病患者 PCI 术后 1 年发生 MACE 的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析老年冠心病患者 PCI 术后 1 年发生 MACE 的影响因素

Tab. 2 Multivariate Logistic regression analysis of MACE in elderly patients with coronary heart disease 1 year after PCI

Independent variable	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TC	0.452	0.188	5.805	0.016	1.571	1.088-2.270
LDL	3.481	0.662	27.650	<0.001	32.506	8.880-118.994
PIV	0.014	0.002	46.217	<0.001	1.014	1.010-1.019

2.3 PIV 对老年冠心病患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 的预测价值 ROC 曲线分析显示: PIV 预测老年冠心病患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值为 0.857 (95%CI: 0.762~0.951), 灵敏度为 0.821, 特异度为 0.959, 最大约登指数为 0.780, 最佳阈值为 778.805 ($P < 0.01$)。见图 1。

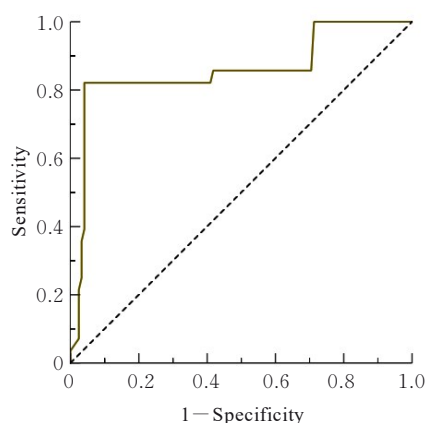


图 1 PIV 预测老年冠心病患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of PIV in predicting MACE in elderly patients with coronary heart disease within 1 year after PCI

3 讨论

老年冠心病患者通常伴有多种并发症, 如高血压、糖尿病和慢性肾病等, 上述基础疾病明显增加了 MACE 的风险^[12]。其次老年冠心病 PCI 术后患者的血管壁弹性降低, 动脉粥样硬化进程加快, 使得支架内再狭窄及血栓形成的风险增加^[13]。此外, 炎症反应在老年患者中更加明显, 导致心血管系统的稳定性下降。MACE 的发生对冠心病 PCI 术后

患者具有重要影响, 不仅直接增加了死亡率和再住院率, 还明显降低了患者的生活质量, 影响患者的日常活动能力和心理状态^[14]。因此, 及时预测老年冠心病患者 PCI 术后 1 年 MACE 具有重要意义。

本研究结果显示: PIV 为老年冠心病患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 的影响因素, 提示 PIV 作为炎症标志物的重要性。PIV 是一种基于全血细胞计数的综合性免疫炎症生物标志物, 包括 NEUT 计数、PLT 计数、MONO 计数和淋巴细胞计数。NEUT 是白细胞的一种, 主要负责吞噬和消灭细菌及真菌等病原体, 通过释放抗菌酶和产生自由基来杀灭病原, 并能通过趋化作用迅速迁移到感染或炎症部位, 此外, NEUT 还参与炎症反应的调节, 能够分泌多种细胞因子, 影响其他免疫细胞的功能, 常被用作评估机体炎症状态和感染风险的指标^[15]。NEUT 通过释放多种炎性介质, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6), 不仅促进局部炎症反应, 还可引起全身性炎症反应, 导致内皮细胞功能障碍, 而内皮损伤会增加血管通透性和血栓形成的风险, 从而引发急性冠脉事件^[16-17]。其次, PLT 在动脉粥样硬化中同样起重要作用, 受损的内皮细胞会促进 PLT 激活和聚集, 形成血栓并导致血流阻塞。高水平的 PLT 活动被认为是 MACE 的独立预测因子。张翥等^[18]发现: PLT 聚集率、平均 PLT 体积/PLT 计数比值均与老年冠心病患者 MACE 的发生存在密切关联, 患者住院期间可通过评估上述指标预测老年冠心病患者 MACE。MONO 作为炎症反应中的重要细胞, 能够迁移至炎症或损伤部位, 分化为巨噬细胞, 进而吞噬坏死细胞和清除斑块内的脂质。该过程虽然在一定程度上有助于斑块稳定, 但过度的 MONO 活化则会导致斑块的不稳

定,增加MACE风险。DREGOESC等^[19]发现:中值MONO百分率与MACE呈正相关关系,且调整了年龄、收缩压和左心室射血分数后,中值MONO百分率仍然与结果独立相关。进一步证实MONO与冠心病MACE有关。因此,PIV升高可视为机体长期炎症的指标,而慢性炎症状态不仅促进了动脉粥样硬化的形成和进展,也伴随着心血管病患者预后不良的风险增加。

本研究结果显示:TC和LDL-C水平升高是老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE的影响因素。LDL-C水平升高与脂质代谢紊乱密切相关,被视为心血管疾病的关键危险因素,LDL-C在动脉内形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化进展,并增加斑块破裂及心血管事件的风险^[20]。此外,LDL-C激活内皮细胞增加炎症反应,而TC水平升高可能与遗传和代谢因素有关,导致血液黏稠度上升和血栓形成风险增大^[21]。因此,监测和管理术后LDL-C和TC水平对于降低心脏风险尤为重要。

本研究结果显示:PIV预测老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE的AUC值为0.857,灵敏度为0.821,特异度为0.959,提示PIV在预测老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE方面具有良好的预测能力。高AUC值表示模型具有较高的准确性,而较高的灵敏度和特异度则进一步提示其临床应用的价值较高。

综上所述,PIV在老年冠心病患者PCI术后1年内发生MACE具有较高的预测价值。本研究存在单中心且样本量有限、观察性研究可能有未控混杂因素和PIV仅单次测量缺乏动态长期影响等局限性。因此,未来需开展多中心和大样本的前瞻性研究,以验证本研究结果并探索PIV及其他炎症指标在MACE预测中的综合价值。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

孙涛参与研究设计和论文撰写,戴芝银和李璇参与临床数据收集,张朝普参与数据统计学分析,丁澍参与研究设计,赵建伟参与论文审校。

[参考文献]

[1] DUGGAN J P, PETERS A S, TRACHIOTIS G D, et al. Epidemiology of coronary artery disease[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(3): 499-516.

[2] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.

[3] SIMANTIRIS S, PAPASTAMOS C, ANTONOPOULOS A S, et al. Oxidative stress biomarkers in coronary artery disease[J]. Curr Top Med Chem, 2023, 23(22): 2158-2171.

[4] ZHU X Y, YANG D D, ZHANG K J, et al. Comparative analysis of four nutritional scores predicting the incidence of MACE in older adults with acute coronary syndromes after PCI[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 20333.

[5] JENAB Y, HEDAYAT B, KARIMI A, et al. Effects of opium use on one-year major adverse cardiovascular events (MACE) in the patients with ST-segment elevation MI undergoing primary PCI: a propensity score matched-machine learning based study[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 16.

[6] DOENST T, HAVERICH A, SERRUYS P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(8): 964-976.

[7] DOLAPOGLU A, AVCI E. Relationship between pan-immune-inflammation value and in major cardiovascular and cerebrovascular events in stable coronary artery disease patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. J Cardiothorac Surg, 2024, 19(1): 241.

[8] SAYLIK F, AKBULUT T. Systemic immune-inflammation index predicts major cardiovascular adverse events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction[J]. Arq Bras Cardiol, 2022, 119(1): 14-22.

[9] ZHANG C Y, LI M H, LIU L, et al. Systemic immune-inflammation index as a novel predictor of major adverse cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of cohort studies[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 189.

[10] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(3):265-273.

[11] YAMANOUCHI K, MAEDA S. The efficacy of inflammatory and immune markers for predicting the prognosis of patients with stage IV breast cancer[J]. Acta Med Okayama, 2023, 77(1): 37-43.

[12] SCHLEIGER A, KRAMER P, DREYSSE S, et al. Coronary interventions in pediatric congenital heart

- disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2022, 43(4): 769-775.
- [13] LIU W Q, YANG W L, QIAN S Y. The mediating effect of self-efficacy on health literacy and social support in young and middle-aged patients with coronary heart disease after PCI[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2023, 19: 341-349.
- [14] SUGIHARTO F, NURAENI A, TRISYANI Y, et al. Barriers to participation in cardiac rehabilitation among patients with coronary heart disease after reperfusion therapy: a scoping review[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2023, 19: 557-570.
- [15] PIZZOLO F, CASTAGNA A, OLIVIERI O, et al. Basophil blood cell count is associated with enhanced factor II plasma coagulant activity and increased risk of mortality in patients with stable coronary artery disease: not only neutrophils as prognostic marker in ischemic heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(5): e018243.
- [16] SREEJIT G, ABDEL LATIF A, MURPHY A J, et al. Emerging roles of neutrophil-borne S100A8/A9 in cardiovascular inflammation[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105212.
- [17] OZILHAN M O, ÇAKMAK KARAASLAN O, ACIKGOZ S K, et al. Systemic inflammation response index is associated MACE in patients with NSTEMI[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(18): 8588-8597.
- [18] 张 翥, 祁建成, 陶亮亮, 等. 血清Lp-PLA2、血小板聚集率、平均血小板体积/血小板计数比值与老年冠心病患者主要不良心血管事件的相关性分析[J]. *海军医学杂志*, 2023(12): 1248-1253.
- [19] DREGOESC M I, ȚIGU A B, BEKKERING S, et al. Intermediate monocytes are associated with the first major adverse cardiovascular event in patients with stable coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2024, 400: 131780.
- [20] 韦 山, 龙曼云, 班华山, 等. 全身免疫炎症指数、SYNTAX评分和脂蛋白a水平对老年冠心病患者PCI术后发生支架内再狭窄的评估价值[J]. *广西医学*, 2024, 46(6): 815-822.
- [21] FU L Y, TAI S, SUN J X, et al. Remnant cholesterol and its visit-to-visit variability predict cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the ACCORD cohort[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(9): 2136-2143.