

[文章编号] 1007- 3949(2000) - 01- 0049- 03

•临床研究•

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 QT 离散度与血浆内皮素和胰岛素敏感性的关系

罗 义, 郭南山, 李广镰, 廖 军

(广州市第一人民医院心内科, 广州 510180)

[主题词] 冠状动脉疾病; 心律失常; 内皮素; 胰岛素抵抗; 高胰岛素血症

[摘要] 为探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 QT 离散度与血浆内皮素水平、胰岛素敏感性及其严重室性心律失常的关系, 对 47 例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者和 20 例健康对照者进行口服葡萄糖耐量试验、胰岛素和 C 肽释放试验, 并测定血浆内皮素水平。急性心肌梗死患者糖耐量试验在梗死后第四周进行, 第一天血样本也检测内皮素水平。所有对象在抽血当天同步记录常规 12 导联心电图测算 QT 离散度。以 QT 离散度为因变量, 以 9 个胰岛素敏感性指标和血浆内皮素水平为自变量, 进行逐步回归和/或简单相关分析。结果发现, 冠状动脉粥样硬化性心脏病各亚组内皮素被有效选入回归方程, QT 离散度与内皮素呈显著正相关; 急性心肌梗死组空腹血糖也被有效选入回归方程, 但 QT 离散度与空腹血糖呈负相关; 其它自变量均未被选入方程。急性心肌梗死早期发生严重室性心律失常者第一天内皮素水平 (160.5 ± 23.0 ng/L) 和 QT 离散度 (86 ± 19 ms) 高于未发生严重室性心律失常者 (119.7 ± 15.2 ng/L, 6 ± 13 ms), 也高于正常对照组 (45.0 ± 14.7 ng/L, $P < 0.05$); 此两组 QT 离散度与内皮素呈正相关 (r 分别为 0.94 和 0.84, P 均 < 0.01)。提示冠状动脉粥样硬化性心脏病患者尤其是急性心肌梗死患者血浆内皮素水平增高是 QT 离散度增大的独立相关因素, 可能是引起严重室性心律失常的原因之一。急性心肌梗死患者恢复期空腹血糖水平偏低是 QT 离散度增大的另一独立相关因素。

[中图分类号] R541.402

[文献标识码] A

Relationships between QT Dispersion and Plasma Endothelin Levels, Insulin- Sensitivity in Patients with Coronary Heart Disease

LUO Yi, GUO Nan- Shan, LI Guang- Lian, and LIAO Jun

(Department of Cardiology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China)

MeSH Coronary Artery Disease; Arrhythmia; Endothelins; Insulin Resistance; Hyperinsulinemia

ABSTRACT **Aim** To investigate the relationships between QT dispersion (QTd) and plasma endothelin (ET) levels, insulin- sensitivity, and ventricular arrhythmias in coronary heart disease (CHD). **Methods** Oral glucose tolerance test

was conducted in 27 patients with acute myocardial infarction (AMI), 20 patients with angina pectoris and 20 healthy control subjects (in the fourth week after the onset in AMI patients). Blood samples were analysed for glucose, insulin, C- peptides and ET. Linear and/or stepwise regression analysis were used to assess the correlation between QTd and nine insulin- sensitivity parameters and ET levels. **Results** In patients, QTd was independently, significantly, positively correlated with ET levels. Nevertheless, fasting glucose was an independent, inversely correlated variable in AMI- recovery- period patients. The first- day ET level and QTd were higher in AMI patients with severe ventricular arrhythmias than without (160.5 ± 23.0 ng/L Vs 119.7 ± 15.2 ng/L, $P < 0.01$ for ET; 86 ± 19 ms Vs 69 ± 13 ms, $P < 0.05$ for QTd), and both of them were higher than that in control subjects (44.98 ± 14.74 ng/L, $P < 0.01$). QTd was positively correlated with ET ($r = 0.94$ and 0.84 , respectively, $P < 0.01$). **Conclusions** In CHD, especially in AMI, the increase of plasma ET levels is an important independent factor that causes QTd increasing and might further result in severe ventricular arrhythmias. In the recovery period of AMI, low fasting blood glucose is another independent factor of QTd increase.

[基金资助] 广州市科委基金资助课题(97- Z- 48- 07)

[作者简介] 罗 义, 男, 1963 年 1 月出生, 博士研究生毕业, 现为广州市第一人民医院心内科副主任医师。

胰岛素抵抗和内皮素(endothelin, ET)在冠状动脉粥样硬化性心脏病和高血压病等发病中可能起着重要作用^[1~6]。近年研究发现, 心电图 QT 离散度(QT dispersion, QTd)增大则发生严重心律失常的危

险性增大^[7,8]。本文采用口服葡萄糖耐量试验、胰岛素和C肽释放试验,通过对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者QTd与胰岛素敏感性指标和血浆内皮素水平之间进行回归和相关分析,以探讨它们之间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例组 选择无电解质紊乱、未使用抗心律失常药物(β 受体阻滞剂除外,急性心肌梗死早期发生严重室性心律失常者短期应用利多卡因),且无心房颤动、室内传导阻滞及严重记录伪差的47例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者,男性41例,女性6例。平均年龄 60.9 ± 11.6 岁。其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者27例,心绞痛患者20例。冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准:①临床症状、心电图和血清心肌酶均符合肯定的AMI;④有典型心绞痛症状,心电图有心肌缺血证据和/或冠状动脉造影显示至少1支冠状动脉有50%以上的狭窄。

1.1.2 对照组 正常健康者20例,男性15例,女性5例,平均年龄 60.0 ± 9.3 岁。两组间年龄和性别构成无显著性差异。

1.2 口服葡萄糖耐量试验

所有对象均隔夜空腹,次晨口服葡萄糖100 g,按空腹、服糖后0.5 h、1 h、2 h及3 h抽静脉血,检测血糖、胰岛素和C肽,并测定空腹血浆内皮素水平。计算血糖、胰岛素及C肽曲线下面积、空腹血清胰岛素/血糖、血清胰岛素曲线下面积/血糖曲线下面积、胰岛素敏感性指数(insulin-sensitivity index, ISI,即空腹血糖与空腹血清胰岛素乘积的倒数的自然对数)^[9]。AMI患者口服葡萄糖耐量试验在梗死后第四周进行,第一天血样本也检测内皮素水平。

1.3 血样本检测

血糖测定采用氧化酶法,胰岛素、C肽和内皮素测定用放射免疫法。各放射免疫分析批内变异CV<10%,批间变异CV<15%。

1.4 QT离散度测算

所有受试者在抽取血样本当天由同一心电图仪以25 mm/s纸速同步记录常规12导联心电图。QT间期的测量:以T波与等电位线交点作为QT间期终点;若U波明显,则以T波与U波之间的切迹作为QT间期终点^[10];各导联连测3个,取其平均值作为该导联的导联QT;以12导联的导联QT均值作为该

患者的个体QT。为避免获得假性最大或最小导联QT,对T波终点难以确定的导联,其导联QT取其它导联QT的均值,但至少8个导联T波终点能明确判定。为减少测量差异和避免主观因素的影响,全部心电图均由一人测量,测量者对患者的临床资料全盲。QT和RR的计算单位均为ms。QTd的计算:QTd=QT_{max}-QT_{min}。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用t检验。以QTd为因变量,以空腹血糖、胰岛素、C肽及三者曲线下面积、空腹血清胰岛素/血糖、血清胰岛素曲线下面积/血糖曲线下面积、ISI等9个胰岛素敏感性指标和血浆内皮素水平为自变量进行多元逐步回归分析和/或简单相关分析。以上处理均用SPSS软件在计算机上执行。 $P < 0.05$ 为差别有显著性。

2 结果

2.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者QT离散度与胰岛素敏感性指标和内皮素水平逐步回归分析

表1(Table 1)显示,心绞痛无高血压组、心绞痛并高血压组、AMI无高血压组和AMI并高血压组内皮素均被有效选入回归方程,QTd与内皮素呈正相关;AMI无高血压组和AMI并高血压组空腹血糖也被有效选入回归方程,但QTd与空腹血糖呈负相关;其它自变量均未被有效选入方程。心绞痛无高血压组和心绞痛并高血压组空腹血糖(4.7 ± 0.7 mmol/L比 4.7 ± 0.8 mmol/L)、内皮素(69.9 ± 21.6 ng/L比 70.7 ± 18.2 ng/L)及QTd(60 ± 13 ms比 65 ± 16 ms)无显著性差别。AMI无高血压组和AMI并高血压组空腹血糖(4.8 ± 0.8 mmol/L比 4.8 ± 0.7 mmol/L)、内皮素(74.4 ± 19.4 ng/L比 87.3 ± 19.5 ng/L)及QTd(64 ± 16 ms比 66 ± 18 ms)也无显著性差别。

2.2 急性心肌梗死患者早期内皮素水平和QT离散度变化

AMI心律失常组(指在心肌梗死后3天内发生室性心动过速、心室扑动或心室颤动者,共12例)第一天内皮素水平(160.5 ± 23.0 ng/L)显著高于AMI无心律失常组(指在心肌梗死后4周内未发生室性心动过速、心室扑动或心室颤动者,共15例)第一天内皮素水平(119.7 ± 15.2 ng/L),两组均高于对照组(45.0 ± 14.7 ng/L, $P < 0.01$)。AMI心律失常组第一天QTd(86 ± 19 ms)显著大于AMI无心律失常组(69 ± 13 ms, $P < 0.05$)。两组QTd与内皮素显著正相关(r 分别为0.94和0.84, P 均<0.01)。两组第

一天血糖水平(8.2 ± 1.7 mmol/L vs 7.9 ± 1.4 mmol/L)无显著性差别。

表 1. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 QT 离散度与血浆内皮素水平和胰岛素敏感性指标逐步回归分析

Table 1. Stepwise regression analysis on QTd and plasma ET and insulin- sensitivity parameters in CHD patients

Groups	n	F- levels	Variables in equation	F values	MCC
AMINHP	19	4.45	FET	0.63(16.69) ^b	0.79 ^b
			FSG	-12.58(12.76) ^b	
AMIHP	8	5.99	FET	1.35(26.80) ^b	0.96 ^b
			FSG	-10.38(8.95) ^a	
APNHP	10	5.32	FET	0.56(35.29) ^b	0.90 ^b
APHP	10	5.32	FET	0.62(8.54) ^a	0.72 ^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$. $F_{(1,19-1-1)0.05} = 4.45$, $F_{(1,8-1-1)0.05} = 5.99$, $F_{(1,10-1-1)0.05} = 5.32$. MCC: multiple correlation coefficients; AMIAP: AMI with hypertension; AMINHP: AMI without hypertension; APHP: angina pectoris with hypertension; APNHP: angina pectoris without hypertension

3 讨论

临床和流行病学研究表明,胰岛素抵抗和继发于胰岛素抵抗的高胰岛素血症在高血压和动脉粥样硬化性心血管疾病的发病中起着重要作用^[1-5]。糖耐量异常和高胰岛素血症并存是胰岛素抵抗的典型表现。冠状动脉粥样硬化性心脏病患者无论是否合并高血压,其胰岛素敏感性均降低。

心肌细胞的正常复极过程并非完全同步,因而产生了心肌细胞不应期的不均一性,QTd 就是从个体整体上反映心室心肌细胞复极过程不均一性程度的指标。QTd 是指同步记录的标准 12 导联心电图上同一个心搏 QT 间期的极差,QTd 增大则发生严重心律失常的危险性增大^[7,8]。

内皮素是体内最强的缩血管物质,对心肌缺血的发生有重要作用。内皮素收缩冠状动脉导致的心肌缺血和心功能减退与室性心律失常的发生有密切关系,但内皮素尚有不依赖于其缩血管活性的原发性致心律失常作用^[6],其机制可能与内皮素促发早期后除极形成有关^[11]。

本资料显示,心绞痛或 AMI 恢复期患者,无论是否合并高血压,QTd 与血浆内皮素水平独立正相关。心肌梗死早期并发严重室性心律失常者血浆内皮素水平显著高于未并发严重室性心律失常者,前者 QTd 亦显著大于后者,且 QTd 与血内皮素水平显著正相关。这表明内皮素水平增高是 QTd 增大的独立相关因素,可能是导致严重室性心律失常的原因之

一。Festa 等^[12]报道,非糖尿病者心率校正的 QT 间期与超声测得的颈动脉内膜厚度呈正相关。

本文显示,心绞痛患者无论是否合并高血压,QTd 与胰岛素敏感性指标之间无独立相关。AMI 恢复期患者无论是否合并高血压,QTd 与空腹血糖呈独立负相关。我们知道,正常心肌细胞的能量代谢底物以脂肪酸为主,而缺血心肌细胞以葡萄糖为主,空腹血糖水平偏低可能使本已缺血的心肌细胞能量代谢障碍加重,引起细胞电生理改变,正常细胞与缺血细胞不应期的不均一性加剧,以至 QTd 增大。这似乎可解释空腹血糖水平偏低是 AMI 恢复期患者 QTd 较大的另一独立相关因素。

参考文献

- [1] Solymoss BC, Marcil M, Chaour M, et al. Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome and coronary artery disease in men and women[J]. *Am J Cardiol*, 1995, **76**: 1152-1156
- [2] Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease[J]. *Physiol Rev*, 1995, **75**: 473-486
- [3] Psyrriannis AJ, Alexopoulos DK, Kyriazopoulou VE, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in patients with coronary artery disease independent of obesity[J]. *Angiology*, 1998, **49** (8): 607-612
- [4] Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 1999, **84** (1A): 11J-14J
- [5] Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited[J]. *Metabolism*, 1999, **48** (8): 989-994
- [6] 赵学,富维骏,朱鹤年. 内皮素致心律失常作用. 国外医学生理病理科学与临床分册, 1994, **14**: 175-177
- [7] Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 1994, **74**: 550-553
- [8] 陈义汉,龚兰生. QT 离散度[J]. 中华心血管病杂志, 1995, **23**: 307-309
- [9] 李光伟,潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. 中华内科杂志, 1993, **32**: 656-660
- [10] Higham PD, Campbell RW. QT dispersion[J]. *Br Heart J*, 1994, **71**: 508-510
- [11] 黄亚莉,陆彤,蒋文平. 内皮素对豚鼠心室肌细胞触发电活动的影响[J]. 中华心血管病杂志, 1995, **23**: 381-383
- [12] Festa A, D'Agostino R Jr, Rautaharju P, et al. Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects? The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) [J]. *Stroke*, 1999, **30**: 1566-1571

(此文 1999-08-23 收到, 2000-01-10 修回)

(此文编辑 文玉珊)