

非糖尿病急性前壁心肌梗死患者左心室功能与应激性高血糖的关系

史卫国¹, 孙学玉¹, 牟晓雯², 于春艳¹

(青岛市第八人民医院 1 心内科, 2 特检科, 山东省青岛市 266100)

[关键词] 应激性高血糖; 急性心肌梗死; 心力衰竭

[摘要] 目的 探讨非糖尿病急性前壁心肌梗死患者入院随机血糖与住院期间左心室功能的关系。方法 对 123 例非糖尿病急性前壁心肌梗死患者的入院随机血糖及超声心动图参数进行分析。依据入院第一次随机血糖分为 3 组, G1 组 (52 例): $< 7.8 \text{ mmol/L}$; G2 组 (38 例): $7.8 \sim 11.0 \text{ mmol/L}$; G3 组 (33 例): $> 11.0 \text{ mmol/L}$ 。入院血糖与心功能指标之间关系采用直线相关分析。采用 Logistic 逐步回归法分析心衰发生的危险因素。结果 与血糖正常组 (G1 组) 相比, G2 组、G3 组 Killip 分级 $\geq \text{II}$ 级的发生率增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 左心室舒张期末容积指数 ($P < 0.05$)、左心室收缩期末容积指数 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$) 增大, 左心室射血分数 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$) 降低。入院血糖与肌酸激酶 MB 型同工酶峰值、左心室舒张期末容积指数、左心室收缩期末容积指数呈正相关 (r 值分别为 $0.251, 0.181, 0.232, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与左心室射血分数呈负相关 (r 值为 $-0.263, P < 0.01$)。入院血糖水平是非糖尿病急性前壁心肌梗死患者发生心衰的预测因素 (相对危险度为 $1.201, P = 0.006$)。结论 应激性高血糖是非糖尿病急性前壁心肌梗死患者住院期间心衰发生的预测因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association between Left Ventricular Function and Stress Hyperglycemia after Acute Anterior Myocardial Infarction in Non-diabetic Patients

SHI WeiGuo, SUN XueYu, MU XiaoWen, and YU ChunYan

(Department of Cardiology, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266100, China)

[KEY WORDS] Stress Hyperglycemia, Acute Myocardial Infarction, Heart Failure

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum glucose concentration and left ventricular dysfunction after acute anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. **Methods** A total of 123 non-diabetic patients diagnosed with acute anterior myocardial infarction was studied with admission glucose and echocardiography. According to admission glucose level, 123 patients were divided into 3 groups: group 1 (G1), $< 7.8 \text{ mmol/L}$, 52 cases; group 2 (G2), $7.8 \sim 11.0 \text{ mmol/L}$, 38 cases; group 3 (G3), $> 11.0 \text{ mmol/L}$, 33 cases. Correlation between admission glucose level and parameters of echocardiogram was obtained using linear regression analysis, and the logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of heart failure. **Results** Compared with G1, the incidences of Killip class $\geq \text{II}$ was significantly higher in G2 and G3 ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). Left ventricular end-diastolic volume index (EDVI) ($P < 0.05$) and left ventricular end-systolic volume index (ESVI) ($P < 0.05$ to $P < 0.01$) were increased but left ventricular ejection fraction (EF) ($P < 0.01$) was lowered. Correlation analysis showed that admission glucose was positively correlated with creatine kinase-MB (CK-MB), EDVI and ESVI ($r = 0.251, 0.181, 0.232, P < 0.05$ to $P < 0.01$), but inversely correlated with EF ($r = -0.263, P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that the admission glucose level was an independent prognostic factor for heart failure ($OR = 1.201, P = 0.006$). **Conclusion** Hyperglycemia on admission is an independent predictor of heart failure during hospitalization after acute anterior myocardial infarction in non-diabetic patients.

多项研究表明, 高糖血症是急性心肌梗死患者常见的伴随现象, 并与死亡率增高独立相关。无论是否施行再灌注治疗, 应激性高血糖均为急性心肌梗死后死亡的危险因子, 并可削弱再灌注治疗的效

果。高血糖及其伴随的代谢紊乱可导致再灌注前后心肌损害加重和心功能障碍的发生发展^[1]。本研究探讨应激性高血糖对非糖尿病急性前壁心肌梗死患者住院期间心功能的影响。

[收稿日期] 2009-06-29

[修回日期] 2009-09-15

[作者简介] 史卫国, 主任医师, 教授, 主要研究方向为冠心病、心衰的诊治, E-mail为 shi_wg177@126.com。孙学玉, 主治医师, 研究方向为冠心病介入治疗。牟晓雯, 主治医师, 研究方向为心脏超声诊断。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2006 年 1 月至 2008 年 10 月住院的首次

发生非糖尿病急性前壁心肌梗死患者 123 例。根据入院第一次随机血糖分为 3 组^[2,3]。G1 组: 血糖 < 7.8 mmol/L, 52 例; G2 组: 血糖为 7.8~11.0 mmol/L, 38 例; G3 组: 血糖 > 11.0 mmol/L, 33 例。G1 组为血糖正常组, G2 组、G3 组为血糖升高组。所有患者均具备以下特点: 符合现行临床前壁心肌梗死心电图诊断标准及实验室酶学诊断标准; ④无糖尿病史及降糖药物应用史; 病史不明确者在住院期间不用降糖药物, 1 周内血糖降至糖尿病诊断标准以下者; ④既往无心肌梗死病史及接受经皮冠状动脉介入治疗术史; 既往无心力衰竭史; 心力衰竭诊断: Killip 分级 Ⅲ级以上^[4], 胸片显示心胸比例大于 0.5 有肺淤血表现、胸腔积液、端坐呼吸、奔马律等左心衰竭临床表现; 不伴有其他严重肝、肾、胰腺等疾病。

1.2 血糖检测

入院后即刻采集静脉血, 采用葡萄糖氧化酶法测定血糖浓度, 使用德国宝灵曼公司试剂盒, 应用全自动生化分析仪测定。入院后头 2 天每 8 h 以连续监测法检测肌酸激酶 MB 型同工酶 (CK-MB) 1 次, 取最高值为峰值。同时记录患者的危险因素如高血压、高脂血症、吸烟史等。

1.3 冠状动脉造影、急诊介入治疗及术后用药

所有患者均经股动脉穿刺途径以 Judkin 法完成。造影术前在急诊均给予氯吡格雷 300 mg, 阿司匹林 300 mg 一次口服。明确冠状动脉病变后给予肝素 100 U/kg 介入治疗按常规方法。仅处理梗死相关血管, 123 例患者共植入 146 枚支架。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后冠状动脉造影前向血流 TMI 3 级者为正常血流; 前向血流 ≤ TMI 2 级并且无内膜下撕裂、管壁夹层、血栓栓塞、痉挛等机械梗阻存在者为无再流现象。

1.4 心电图分析

所有患者分析术前、术后 2 h 记录的心电图。心电图 ST 段判断: ST 段测量以 TP 段为等电位线, J 点后 20 ms 定为 ST 段值, 单位以 mm 表示。前壁心肌梗死测定 iv、avL 以及 V₁ 至 V₆ 导联。分别计算再灌注治疗前及再灌注治疗后 2 h 时心电图相关导联 ST 段抬高振幅总和 (ΣSTE)。以后者 ΣSTE 与前者相比明显下降 ≥ 50% 为 ST 段迅速回落, 下降 < 50% 为 ST 段回落不良。

1.5 心脏超声检查

所有患者于 PCI 后 24~48 h 内行心脏超声检查, 采用 Toshiba Powervision 6000 彩色多普勒超声心动图仪, 探头频率 2.0~5.0 MHz, 于心尖四腔和

两腔观采用双平面 Simpson 法测定左心室舒张期末容积 (EDV)、收缩期末容积 (ESV), 以体表面积校正, 获得左心室舒张期末容积指数 (end diastolic volume index, EDVI)、左心室收缩期末容积指数 (end systolic volume index, ESVI)。计算左心室射血分数 (ejection fraction, EF)。取心尖四腔观将脉冲多普勒取样门置于二尖瓣瓣尖, 声束方向与血流方向平行, 记录二尖瓣舒张期血流流速曲线, 取得 E 波峰速 (E)、A 波峰速 (A)、E 波与 A 波峰速比值 (E/A 比值)。

1.6 统计学处理

以 SPSS 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数的比较采用 *t* 检验及方差分析, 组间计数资料的分析采用 χ^2 检验。采用直线相关分析入院血糖与 CK-MB 及心功能指标之间的关系。采用多因素 Logistic 逐步回归法分析心衰 (Killip 分级 ≥ Ⅲ级) 发生的预测因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料的比较

123 例患者中, Killip 分级 iv 级 151 例、Ⅲ级 10 例、Ⅱ级 8 例、Ⅰ级 5 例。与 G1 组比较, G2、G3 组急诊 PCI 术前 0 级血流、ST 段回落不良、Killip 分级 ≥ Ⅲ级比例增高, CK-MB 峰值、入院血糖水平升高 (P < 0.05 或 P < 0.01; 表 1)。

表 1 各组临床指标比较 (例, %)

项目	G1 组	G2 组	G3 组
例数	52	38	33
年龄 (岁)	57.96 ± 10.69	59.50 ± 9.76	63.76 ± 10.03 ^a
男性	28 (53.8)	21 (55.3)	20 (60.6)
高血压	27 (51.9)	17 (44.7)	20 (60.6)
高脂血症	23 (44.2)	21 (55.3)	12 (36.4)
吸烟	21 (40.4)	20 (52.6)	17 (51.5)
Killip 分级 ≥ Ⅲ级	4 (7.7)	9 (23.7) ^a	10 (30.3) ^b
PCI 术前 0 级血流	22 (42.3)	25 (65.8) ^a	23 (69.7) ^a
ST 段回落不良	7 (13.5)	13 (34.2) ^a	15 (46.9) ^b
CK-MB (U/L)	105.13 ± 97.27	146.34 ± 93.73	164.70 ± 122.00 ^a
入院血糖 (mmol/L)	6.03 ± 0.97	8.91 ± 1.35 ^b	15.37 ± 2.64 ^b

a 为 P < 0.05, b 为 P < 0.01 与 G1 组比较。

2.2 各组心功能超声指标比较

与 G1 组比较, G2、G3 组 EDVI、ESVI 增大, EF 降低 (P < 0.05 或 P < 0.01; 表 2)。

表 2 各组超声指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EDV I (mL/m ²)	ESV I (mL/m ²)	EF (%)	E/A
G1组	52	58.35 ± 10.64	25.44 ± 7.26	54.96 ± 6.73	0.96 ± 0.22
G2组	38	62.08 ± 11.59	29.95 ± 6.93 ^a	50.55 ± 8.56 ^a	0.99 ± 0.19
G3组	33	64.70 ± 12.13 ^a	33.39 ± 10.36 ^b	47.45 ± 9.45 ^b	1.08 ± 0.23

a为 $P < 0.05$ b为 $P < 0.01$ 与 G1组比较。

2.3 入院血糖与肌酸激酶 MB 型同工酶及心功能指标的相关分析

入院血糖与 CK-MB 峰值、EDV I、ESV I 呈正相关 (r 值分别为 0.251、0.181、0.232, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 与 EF 呈负相关 (r 值为 -0.263, $P < 0.01$), 与 E/A 不相关 (r 值为 0.121, $P > 0.05$)。

2.4 多因素 Logistic 逐步回归分析

入院血糖水平升高、ST 段回落不良、急诊 PCI 术前 0 级血流与 Killip 分级 $\geq$ Ⅲ级独立相关, 而年龄、性别、高血压、高脂血症、吸烟、CK-MB 峰值与 Killip 分级 $\geq$ Ⅲ级的发生无相关关系 (表 3)。

表 3 心衰发生的多因素 Logistic 回归分析

项 目	Wald 检验	P 值	相对危险度	95% 可信区间
男性	0.028	0.867	1.192	0.153~7.298
年龄	0.111	0.739	1.012	0.945~1.084
高血压	0.027	0.871	0.857	0.133~3.521
高脂血症	0.045	0.832	1.256	0.154~5.268
吸烟	0.062	0.803	0.798	0.135~4.713
急诊 PCI 术前 0 级血流	4.144	0.042	4.081	2.054~10.804
入院血糖	7.697	0.006	1.201	1.055~1.367
CK-MB 峰值	0.425	0.515	1.003	0.995~1.011
ST 段回落不良	6.069	0.014	5.264	2.404~9.734

3 讨论

近十余年来尽管心肌灌注治疗的普及使得急性心肌梗死后心力衰竭的发病率有所下降, 但其发生率仍然超过了 45%^[5]。应激性高血糖可增加心肌梗死后心力衰竭和死亡的风险, 而且这种现象在非糖尿病患者中更加明显^[6]。急性心肌梗死发生心功能损害既与梗死面积大小也与是否发生早期重构 (指急性心肌梗死后 72 h 内心室腔的扩大) 密切相关。左心室扩张和重构在前壁透壁性心肌梗死患者较常见, 且在发病后数小时内即可开始出现^[7]。本研究显示, 随着血糖水平的升高, 非糖尿病急性前壁心肌梗死患者 Killip 分级 $\geq$ Ⅲ级的发生率随之增加, 而且入院血糖升高与 CK-MB 升高、左心室重构及心功能指标相关, 提示应激性高血糖与大面积心

肌损害相关联。非糖尿病的急性心肌梗死患者的随机血糖水平与心肌损害及应激状态的程度有关, 只有在严重的应激状态下才会达到糖尿病的血糖水平, 尤其是前壁心肌梗死患者。其形成原因, 一是应激, 二是一些患者合并未诊断的糖尿病。Norhammar 等^[8]对既往无糖尿病史的急性心肌梗死患者进行口服葡萄糖耐量试验, 40% 存在糖耐量异常, 25% 合并未诊断的糖尿病。国内的针对急性冠脉综合征患者糖代谢异常的状况调查显示, 无糖尿病病史的患者血糖调节异常和新诊断糖尿病的比例也分别达 40% 和 22%^[9]。

本研究显示, 患者入院后经急诊 PCI 治疗使病情迅速缓解, 以及饮食清淡、食欲减退等因素使血糖水平不同程度的降低, 但是未降至糖尿病诊断标准以下者均除外。发病后一周内空腹血糖检测表明, 约 36% 的患者为空腹血糖受损 ($6.1 \text{ mmol/L} \leq$ 空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol/L}$)。目前认为, 应激性高血糖系急性心肌梗死早期随着心血管应激反应的增强, 反射性地使儿茶酚胺类、生长激素、糖皮质类激素等释放增加, 促进肝脏糖原分解、糖异生作用和胰高血糖素的分泌而致血糖升高。此时, 患者多存在 β 细胞功能的受损和/或胰岛素抵抗等代谢异常情况, 上述血糖升高反应进一步明显加强, 引起血糖水平的持续升高。应激性高血糖使心肌对缺血缺氧的敏感性增加, 并增加心肌耗氧, 增加左心室舒张期末容积, 致使左心室重塑、心功能减退^[10]。

本研究显示, 随着血糖水平的升高, PCI 术前 TMI 0 级血流急性心肌梗死患者的比率逐渐增加, 可见血糖水平升高对冠状动脉血流的不良影响在急诊 PCI 术前就已经显现, 而且术前 TMI 0 级血流与心力衰竭的发生独立相关。随着血糖水平的升高, PCI 术后 TMI 血流未达 3 级及心电图 ST 段回落不良的发生率随之增加, 甚至部分患者 PCI 术后已达 TMI 3 级者, ST 段仍然回落不良, 表明即使成功灌注, 但是未达组织水平上的有效灌注, 同时 ST 段回落不良者心衰发生率明显增高。目前认为, 即使成功的急诊介入治疗使冠状动脉血流恢复, 仍有部分患者 (30% 左右) 心肌本身并没有得到充分的再灌注, 心肌梗死较彻底, 提示心外膜血流即使恢复至 TMI 3 级也并非表示心肌组织完全再灌注^[11]。ST 段的迅速回落比 TMI 血流能更准确地反映心肌再灌注情况, 是血管再通后心肌有效灌注的更好的实用指标^[12]。Feldman 等^[13]研究了急性心肌梗死急诊介入成功心外膜血流达到 TMI 3 级人群的 Σ ST 段的下降情况, 并与冠状动脉内多普勒流速测定

相比较,认为 Σ ST段不能很快下降是缘于微循环障碍。业已证实,无再流与急性心肌梗死后的左心室重塑密切相关,这是由于无再流损伤了缺血心肌组织的微血管,使心肌组织水平血流减少,梗死或濒临坏死的心肌范围更加广泛,心肌损害更加严重,更易发生左心室扩张和左心室重构,因此无再流的发生可增加主要不良心脏事件发生率,从而影响其急诊PCI的效果及预后^[14]。Timmer等^[15]研究认为,在ST段抬高心肌梗死患者中,与血糖正常的患者相比,急性高血糖可使介入治疗前TMI 3级血流减少,并且是冠状动脉灌注疗效的最重要的预测指标。患者是否存在无再流,与入院前糖化血红蛋白水平和糖尿病状态无关,提示急性(而不是慢性)高血糖是影响急性心肌梗塞患者冠状动脉微循环功能的主导因素。本研究显示,反映心肌未达到有效灌注的指标——心电图ST段回落不良的发生率随着血糖水平的升高而增加,而且两者均与心力衰竭的发生独立相关,表明入院血糖水平及ST段回落不良均为ST段抬高心肌梗死患者住院期间发生心力衰竭的重要的独立预测指标。

本研究表明,非糖尿病急性前壁心肌梗死早期左心室功能障碍与血糖水平增高独立相关,表明应激性高血糖是心肌梗死后心衰的重要诱发因素,血糖水平越高,发生心衰的风险越大。应激性高血糖不仅是急性心肌梗死患者大面积梗死及预后恶化的标志物,而且是心功能障碍及死亡的介导者,其机制可能为:高血糖促进心肌细胞中高级糖基化终末产物的形成,促进心肌僵硬增加,导致左心室充盈压升高,是心衰发生发展的重要决定因素之一^[16];④通过损伤微血管内皮、激活血小板并造成白细胞在微循环中聚集,导致微血栓形成^[1,17];⑤激活肾素-血管紧张素系统,使组织的血管紧张素原、血管紧张素 ③ 表达增强和血管紧张素 ③ 1型受体上调,导致心室重构与功能损害^[18,19];⑥通过渗透性利尿干扰Frank-Starling机制,削弱心肌代偿功能^[20]。

综上所述,应激性高糖血症是非糖尿病急性前壁心肌梗死患者早期常见的伴随现象及住院期间发生心力衰竭的独立预测因子之一,其可能通过多种机制部分地促进了心衰的发生发展。

[参考文献]

- [1] 韩雅玲,邓婕,荆全民,等. 急性心肌梗死急诊介入治疗后慢血流-无再流与入院血糖水平的关系[J]. 中国循环杂志, 2006 21(4):

249-252

- [2] American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care* 2004 27(Suppl 1): S11-S14
- [3] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care* 2003 26(Suppl 1): S5-S20
- [4] Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification [J]. *JAMA*, 2003 290(16): 2174-181
- [5] Weir RA, McMurry JJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2006 3(4): 175-180
- [6] 杨黎红. 急性心肌梗塞伴高血糖的临床特点[J]. 临床医学, 2000 20(12): 19-20
- [7] Gehrmann J, Frantz S, Maguire CT, et al. Electrophysiological characterization of murine myocardial ischemia and infarction [J]. *Basic Res Cardiol* 2001 96(3): 237-250
- [8] Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study [J]. *Lancet* 2002 359(9324): 2140-144
- [9] 闫明珠,胡大一,余金明,等. 无糖尿病病史的急性冠脉综合征患者新诊断糖代谢异常的研究[J]. 中华医学杂志, 2006 86(18): 1256-259
- [10] 沈繁华,贾三庆,李宏伟. 血糖对直接经皮冠状动脉介入治疗后患者心肌灌注的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2006 34(2): 138-142
- [11] Zeymer U, Schröder R, Tebbe U, et al. Non-invasive detection of early infarct vessel patency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction: results of the angiographic substudy of the Hindin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 trial [J]. *Eur Heart J*, 2001 22(9): 769-775
- [12] 赵世杰,田文,齐国先,等. 急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗后评价心肌组织再灌注方法的对比研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008 16(11): 902-904
- [13] Fekkan LJ, Coste P, Fubler A, et al. Incomplete resolution of ST-segment elevation is a marker of transient microcirculatory dysfunction after stenting for acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2003 107(21): 2684-689
- [14] 韩雅玲,邓婕,荆全民,等. 急性心肌梗死急诊介入治疗后无再流发生的独立预测因素及对长期预后的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2006 34(6): 483-486
- [15] Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005 45(7): 999-1002
- [16] Hehl C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2007 115(11): 1371-375
- [17] 彭扬,王玉霞,李慧,等. 罗格列酮抑制高糖诱导的内皮细胞黏附作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009 17(3): 185-188
- [18] Nickenig G, Rölzig J, Strehlow K, et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptore gene expression by posttranscriptional mechanisms [J]. *Circulation*, 1998 98(22): 2453-460
- [19] 张棚,赵家军,于文. 高浓度葡萄糖条件下血管紧张素 ③ 对内皮细胞核因子 KB 和单核细胞趋化蛋白1的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004 12(3): 309-312
- [20] Capes SE, Hunt D, Mahberg K, et al. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview [J]. *Lancet* 2000 355(9206): 773-778

(此文编辑 曾学清)