

• 综 述 •

糖代谢异常与急性冠脉综合征

张雪莲 综述 陆菊明 审校

糖代谢异常包括糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)和糖尿病(diabetes mellitus, DM), IGR又包括糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)和空腹血糖受损(impaired fasting plasma glucose, IFG),是正常糖代谢和DM之间的中间代谢状态。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由于不稳定斑块的破裂,引起冠状动脉内血栓形成所致心肌缺血的一组进展性疾病谱,是冠心病的一个重要组成部分。临床研究中,ACS分为ST段抬高型(ST elevation-acute coronary syndrome, STE-ACS)及非ST段抬高型(non ST elevation-acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)两类,前者大部分发展为ST段抬高的急性心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI),后者包括无ST段抬高的心肌梗死(non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI)和不稳定心绞痛(unstable angina, UA)。研究发现,大多数ACS患者伴有糖代谢异常,严格控制血糖可以明显改善ACS患者预后。

1 前 言

2型糖尿病是冠心病的独立危险因素,芬兰East-West研究证实2型糖尿病是冠心病的等危症。NAVIGATOR研究(Nateglinide and Valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research)结果表明,在6641名合并ACS史的心血管高危人群中,有高血糖者占65.9%(DM和IGR)。GAMI研究(Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction)发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)时诊断的高血糖,有相当比例是由于代谢紊乱引起的持续性高血糖,而不是由于应激状态引起的一过性高血糖^[1]。

中国心脏调查结果提示,国内冠心病人群中高血糖的比例更高,在所有入组患者(包括慢性稳定型心绞痛、陈旧性心肌梗死和ACS共3513人)中,高血糖人群比例达到80%,其中DM为52.9%,IGR为20.6%^[2]。国内近来的一项相关研究调查了新诊断的糖代谢异常在无DM史的ACS患者中的发病率,调查对象为1328位入院前无DM史且入院血糖<11.1 mmol/L的ACS患者,在这些患者出院前行口服糖耐量试验,结果发现糖代谢紊乱者占总人数的67%,其中新诊断的DM和IGR者分别占22%和45%,说明在无DM史的ACS患者中,糖代谢紊乱十分常见^[3]。此外,对中国心脏调查的数据资料分析表明,对于冠心病患者,如果单纯测空腹血糖将漏诊80%的DM患者和70%的IGR个体。因此认为,冠心病患者应常规接受口服糖耐量试验。我们已知负荷后血糖主要反映的是餐后早相胰岛素分泌功能和外周胰岛素抵抗程度,它较之空腹血糖与心血管疾病有更强的相关性。DECODE研究表明,餐后2h血糖较之空腹血糖水平,是全因死亡率更强的预测指标^[4]。GAMI研究也显示新诊断负荷后高血糖是心肌梗死后预测再次发生心血管事件的重要因素,而在导致支架置入后再狭窄的诸多危险因素中,负荷后高血糖也是引起再狭窄的独立危险因素^[5]。在冠心病患者中常规行口服糖耐量试验可以帮助我们及早发现冠心病人群中的负荷后高血糖者,这一点应当引起临床医生的重视。对于入院的ACS患者,因其可能有应激性高血糖暂不宜行口服糖耐量试验,但可做HbA1c筛查, HbA1c>6.0%提示患者在急性发病前已罹患糖代谢异常,对于这部分患者,可在其病情稳定后(一般1周即可)再行口服糖耐量试验。

2 有DM的ACS患者和无DM的ACS患者的差异

目前,关于有DM的ACS患者和无DM的ACS患者表现特点、治疗和效果的比较研究尚少,全球急性冠脉事件调查是其中之一。调查对象为多个国家的住院ACS患者,其中UA患者5988人,

收稿日期:2007-03-26

作者单位:100853 北京市,解放军总医院内分泌科

作者简介:张雪莲,女,1976年12月生,河北省秦皇岛市人,医学博士,医师

通讯作者:陆菊明, E-mail: lujm@medmail.com

NSTEMI 患者 4725 人,STEMI 患者 5403 人。结果发现所有患者中约 1/4 有 DM 史,有 DM 史者年龄更高,多为女性,常有更多合并症,且较之无 DM 的 ACS 患者,前者更少得到有效的心脏病治疗,发生 ACS 的 DM 患者住院期间发生不良事件的风险更高,包括心衰、肾衰、心源性休克以及死亡等。在对潜在影响预后的混杂因素进行调节后,差别依然存在。结论认为 ACS 患者中有很大一部分比例患有 DM,并且与无 DM 的 ACS 患者相比,出现不良结果的风险更高^[6]。国外的另一项相关研究同样发现,DM 患者在发生 ACS (包括 STE-ACS 和 HSTE-ACS) 的急性期死亡率是非 DM 患者的 2 倍。美国的 OPUS-TIMI 16 试验(Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes- TIMI 16 trial)结果证明,ACS 时的高血糖是长期死亡率的独立预测因子并与预后显著相关^[7]。尽管目前专门研究 ACS 的 DM 患者的临床试验较少,但若干相关试验也都一致显示出与无 DM 患者相比,在治疗 ACS 时的药物疗法在有 DM 的患者中可以引起更大程度的相对风险度的减小。并且因为有 DM 的患者的绝对风险较无 DM 者更高,所以对于有 DM 者,治疗所带来的绝对利益也更大^[8]。这个事实更加强调了对所有 ACS 患者实施已知有效的治疗方法的重要性,特别是对于 DM 患者。

3 ACS 合并 DM 患者的治疗

3.1 AMI 合并 DM 患者的治疗 尽管近些年来 AMI 的治疗方面已经取得了令人瞩目的进展,DM 患者依旧存在 AMI 高发率与死亡率。临床实践中,相对于无 DM 的 AMI 患者,合并 DM 的 AMI 患者无论在具体治疗措施的选择和预后上都有其值得关注的点。首先,一些重要的临床试验都提示,对于伴有 DM 的 AMI 患者,急性期严格控制血糖对于改善其预后有更为显著的意义。一些临床试验提示,以胰岛素治疗为基础的强化血糖控制方案有助于有 DM 的急性心梗患者的血糖控制。至于强化血糖控制的具体目标值,在早期一些研究中并不十分清楚,如在 DIGAMI 试验中是 12.0 mmol/L,而在比利时危重症患者研究中是 6.1 mmol/L,一般考虑在急性心梗期,由于需要谨慎的尽量避免低血糖的出现,在没有确切证据之前,应当采用较适中的血糖控制目标。国外的一项相关研究应用了持续血糖监测系统来评价以非持续血糖监测结果为参考调整重症患者胰岛素强化治疗时的血糖控制效果,

结果发现,长达 48h 的持续血糖监测时间中,血糖达标时间比例仅占 22%,血糖 >140 mg/dl 的时间占到 39%,血糖 <60 mg/dl 占 5%,显然非持续血糖监测指导下的血糖控制效果远不理想。另外,该研究证明皮下注射胰岛素的患者比静脉输注患者更多的血糖监测结果高于目标值;体重指数是血糖控制不好的独立风险因素;DM 状态、感染性休克、连续性器官衰竭评分、糖皮质激素的应用是胰岛素应用剂量的独立决定因素;持续血糖监测系统监测结果读数与动脉血糖值相关性良好且适用性较好。结论认为,以持续血糖监测系统监测结果指导胰岛素强化治疗是否能改善患者治疗结果值得进一步研究^[9]。

另外,急性心梗期的血运重建十分重要,包括抗凝溶栓,初期介入治疗等。因为有 DM 的冠心病患者其冠脉介入术后再狭窄的发生率高于无 DM 者,选用药物释放支架对于有 DM 的冠心病患者也就更为重要。

当然,所有心梗患者(包括 STEMI 和非 NSTEMI)都应给予阿司匹林、硝酸酯、 β -受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂。对于所有心梗患者发生心梗后的长期药理学管理都是相同的,并不考虑初期表现。抗血小板药,血管紧张素转换酶抑制剂, β -受体阻断剂,降脂药的应用以及血糖控制对于降低长期死亡率都是有效的。

已知合并 DM 的心梗患者的死亡率是无 DM 者的 1.5~2 倍,大型临床试验证明,最大限度地应用这些治疗方法可以有效降低合并 DM 心梗患者的高死亡率。相反,一些临床医师担忧这些心脏治疗方法对于合并 DM 的心梗患者有潜在的不利作用,从而导致在治疗 DM 心梗患者的临床实践中,许多心脏疗法使用不足。

3.2 有 DM 的 NSTEMI-ACS 患者的治疗 NSTEMI-ACS 是一个重要的临床问题。约 25% 的 ACS 患者,特别是较为年轻的、女性、或吸烟者,斑块侵蚀是主要的病理学机制。内皮的改变、炎症或者脂质核的暴露导致转移因子、血小板激活因子等物质释放。随之引起血小板激活和聚集、纤维帽形成最终动脉血栓形成。多种因子如循环中的儿茶酚胺、LDL 水平、血糖水平和系统性血栓形成因子都能够影响血栓的范围和稳定性。NSTEMI-ACS 的治疗在于直接阻断破裂斑块周围的预血栓形成环境。因此,抗血小板物质如阿司匹林、氯吡格雷、糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,以及抗凝剂如肝素成为早期治疗的主要

方法。

国外的 CRUSADE 试验对有 DM 和无 DM 的 NSTE-ACS 患者治疗过程中对 ACC/AHA NSTE-ACS 治疗指南的依从性及治疗效果进行了比较。研究对象为来自美国 413 所医院的 46 410 例 ACS 患者,这些患者被分为无 DM 者,口服药治疗的 DM 者以及胰岛素治疗的 DM 者。结果发现,胰岛素治疗的 DM 者比无 DM 者更少使用阿司匹林、 β -受体阻断剂、肝素、血小板糖蛋白 II b/II a 受体拮抗剂,并且更少得到发病 48h 内的冠脉介入治疗。与非 DM 患者相比,所有 DM 患者接受冠脉搭桥术治疗的比例更高,住院期间死亡率更高且出院后 30d 和 1 年死亡率更高,在对混杂因素进行调整后,胰岛素治疗的 DM 者死亡风险依然最高。结论认为,内科医生在治疗合并 DM 患者时对 ACC/AHA NSTE-ACS 指南的依从性较差,心血管治疗措施以及胰岛素强化治疗均应用不足,这是导致 DM 患者比无 DM 的患者死亡率明显升高的重要原因之一^[10]。另外,Berger 等^[11]的临床试验也证实了 DM 患者,特别是那些正在应用胰岛素的 DM 患者更少能够得到阿司匹林或 β -受体阻断剂的治疗以及接受血管重建术。这些研究都显示了临床实践中对特别针对合并 DM 的 ACS 患者的预防和治疗策略的需求,以试图尽量改善预后。

先前的研究提示,这些较新的抗血小板和抗凝疗法在 DM 者中的低应用有可能是因为这部分患者合并症和(或)禁忌证较多^[12]。相反,在该研究中对这类变量进行控制后,药物治疗(如阿司匹林或 β -受体阻断剂等)和心血管治疗措施在 DM 和无 DM 者中的应用差别依然显著。

3.3 对伴有 DM 的 ACS 患者进行综合代谢干预

对伴有 DM 的 ACS 患者进行代谢干预时,游离脂肪酸浓度是一个重要方面。以游离脂肪酸摄取和利用的增加以及糖利用的减少作为应激和缺血时的能量来源促使 DM 患者对于心肌缺血的敏感性增加,并在缺血程度相同时较之无 DM 的冠心病患者有更明显的心肌功能下降表现。国外相关研究指出,游离脂肪酸氧化抑制剂曲美他嗪改善静息期的心肌代谢,增加心肌对缺血的抵抗力并因此减少了冠心病患者(包括有和无 DM 者)因慢性低灌注和心肌缺血重复发作而致的左室功能下降,并且减少了有 DM 的冠心病患者无痛和有症状的心肌缺血事件的发生率^[13]。

日本的一项调查极低密度脂蛋白和 IGR 在

ACS 中的分布状况的研究结果发现,sd-LDL 存在于 50% 无 DM 病史的 ACS 患者和 60% 有 DM 病史的 ACS 患者中。在 429 名 ACS 患者中 IGT 占 44%,DM 占 28%(新诊断的 DM 患者占 ACS 总人数的 22%,这些患者的糖化血红蛋白水平在正常范围内),并且极低密度脂蛋白在 IGR 者中比在糖耐量正常者中明显更普遍(61%与 42%)。由此可以看出 IGR 与致动脉粥样硬化的 sd-LDL 亦有紧密联系^[14]。在 1994 年斯堪地那维亚辛伐他汀生存研究(Scandinavian Simvastatin Survival Study, 4S)拉开了他汀革命的序幕之后,对高危人群(冠心病及其等危症)或极高危患者(包括 ACS,DM 合并心肌梗死,心肌梗死合并代谢综合征等)的血脂调节逐渐成为了继续研究的焦点。2005 年 IDEAL 试验结果的公布则提示我们对高危患者进行强化调脂的时代已经来临,有关文献也对于强化降脂的对象、目标、安全管理做了具体阐述^[15]。

国内 ACS 治疗指南已明确指出,ACS 合并 DM 属极高危患者,其 LDL 目标值应 $< 80\text{mg/dl}$ (2.08mmol/L)。

综上所述,对于 ACS,高血糖是一种常见现象。ACS 时的高血糖与患者的短期和长期预后密切相关。加强各种心脏治疗措施的临床实施和坚持严格的血糖控制对于改善合并 DM 的 ACS 患者的预后十分重要。应当加强内分泌科医师与心脏科医师的沟通和协作,加强对相应人群的筛查,对合并有 IGR 和 ACS 的患者实现最优治疗。

参考文献

- [1] Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, et al. Abnormal glucose tolerance — a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med*, 2004, 4: 288-297.
- [2] 中国心脏调查组. 中国住院冠心病患者糖代谢异常研究—中国心脏调查. *中国内分泌代谢杂志*, 2006, 22: 7-10.
- [3] 闫明珠, 胡大一, 余金明, 等. 无糖尿病病史的 ACS 患者新诊断糖代谢异常的研究. *中华医学杂志*, 2006, 86: 1256-1259.
- [4] The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 397-405.

- [5] Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance; an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2004, 25; 1990-1997.
- [6] Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2004, 164; 1457-1463.
- [7] Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, et al. Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Am J Cardiol*, 2006, 97; 1573-1577.
- [8] Yan RT, Yan AT, Tan M, et al. Underuse of evidence-based treatment partly explains the worse clinical outcome in diabetic patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2006, 152; 676-683.
- [9] De Block C, Manuel -Y-Keenoy B, Van Gaal L, et al. Intensive insulin therapy in the intensive care unit; assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2006, 29; 1750-1756.
- [10] Brogan GX Jr, Peterson ED, Mulgund J, et al. Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Diabetes Care*, 2006, 29; 9-14.
- [11] Berger AK, Breall JA, Gersh BJ, et al. Effect of diabetes mellitus and insulin use on survival after acute myocardial infarction in the elderly (The Cooperative Cardiovascular Project). *Am J Cardiol*, 2001, 87; 272-277.
- [12] Szygula-Jurkiewicz B, Wilczek K, Osuch M, et al. 12-Month outcomes of diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndromes assigned to early invasive treatment strategy. *Pol Arch Med Wewn*, 2004, 112; 1075-1082.
- [13] Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2006, 146; 346-356.
- [14] Ban Y, Koba S, Tsunoda F, et al. Predominance of small dense low-density lipoproteins and abnormal glucose regulation in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*, 2006, 70; 393-401.
- [15] Wiviott SD, Cannon CP. The safety and efficacy of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with high dose statin therapy. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 17; 626-630.

(上接第 428 页)

参考文献

- [1] 童晓明, 姜克勤. 主动脉夹层瘤. *心血管病学进展*, 1999, 3; 170-171.
- [2] 张建青, 张远慧. 主动脉夹层诊治进展. *心血管病学进展*, 1999, 5; 300-302.
- [3] 王洪斌, 杨辰祖. 主动脉夹层治疗进展. *中华胸心血管外科杂志*, 2002, 18; 111-113.
- [4] 马建中, 项美香. 主动脉夹层动脉瘤诊治. *中华急诊杂志*, 2001, 10; 51.
- [5] 张源明, 周立英, 何秉贤, 等. 主动脉夹层 106 临床分析. *中华心血管病杂志*, 2005, 33; 536-538.
- [6] 秦小奎, 刘晓芳. 113 例主动脉夹层的危险因素报告及文献综合分析. *中华心血管病杂志*, 2006, 34; 527-529.