

· 临床研究 ·

强化血糖控制对急性心肌梗死合并应激性高血糖患者的预后影响

贾志^{1,2}, 郭牧², 宋昱^{2△}, 张云强², 梁海青²

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 泰达国际心血管病医院 CCU, 天津 300457)

摘要:目的 探讨强化血糖控制能否给急性心肌梗死(AMI)合并应激性高血糖患者带来更大益处。方法 将 224 例 AMI 合并应激性高血糖入院患者随机分为两组, 分别给予常规降糖治疗组(A 组)和强化降糖治疗组(B 组), 比较院内不良事件及 6 个月随访情况。结果 两组治疗后空腹血糖均逐渐下降, B 组于治疗 24、72 h、1 周时空腹血糖均低于 A 组。在院期间 B 组心绞痛及严重心律失常均少于 A 组($P=0.038, P=0.021$), 但低血糖反应较 A 组增多($P=0.032$); 再梗死、心力衰竭、院内死亡及心脏主要不良事件两组差异无统计学意义($P>0.05$)。6 个月内随访, 心绞痛、心肌梗死、全因死亡及再住院两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 AMI 合并应激性高血糖的患者采用强化血糖控制早期仍有临床意义, 但远期无明显获益。

关键词:心肌梗死; 应激性高血糖; 胰岛素治疗; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-0954-02

Effect of intensive blood glucose control in patients with acute myocardial infarction complicated with hyperglycaemia

Jia Zhi^{1,2}, Guo Mu², Song Yu^{2△}, Zhang Yunqiang², Liang Haiqing²

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. TEDA International Cardiovascular Hospital, TEDA, Tianjin 300457, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effectiveness of intensive blood glucose control in acute stage of patients with acute myocardial infarction (AMI) complicated with hyperglycaemia. **Methods** 224 non-diabetic patients with AMI accompanied by hyperglycaemia were randomly divided into 2 groups: conventional treatment group and intensive control group, which respectively received conventional controls and tight controls of blood glucose. The clinical effectiveness was compared between the groups. **Results** The fasting blood glucose remained reduced at various time points in both groups, however, the intensive control group got lower. Angina and malignant arrhythmia rate in intensive control group were lower than those in conventional treatment group (15.9% vs 27.4%, 40.2% vs 55.6%, $P=0.038$ and 0.021 , respectively), while hypoglycemia rate increased in intensive control group (15.9% vs 6.8%, $P=0.032$). For re-infarction, heart failure, mortality and major adverse cardiac events, no statistical difference was found between the two groups ($P>0.05$). During 6 months follow-up period, no statistical difference was found in angina, myocardial infarction, total mortality and re-hospitalization ($P>0.05$). **Conclusion** Hospitalization insulin intensification therapy could raise therapeutic effect on AMI complicated with hyperglycaemia.

Key words: acute myocardial infarction; stress hyperglycemia; intensive insulin therapy; prognosis

急性心肌梗死(AMI)时常伴有血糖水平升高, 非糖尿病患者发生应激性高血糖比例为 3%~71%, 发生充血性心力衰竭和心源性休克相对危险度为 3.1^[1]。而持续高血糖水平增加住院并发症的危险, 影响患者的预后。专家共识, 在合并急性冠状动脉综合征的高血糖患者中, 血浆葡萄糖大于 10 mmol/L 应考虑强化血糖控制^[2]。部分研究认为, 更低水平血糖控制可更好地改善预后。本文通过对 224 例 AMI 住院患者进行不同血糖水平的干预, 旨在明确胰岛素强化治疗能否给 AMI 合并应激性高血糖患者带来更大益处。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 3 月至 2010 年 7 月住院 AMI 合并应激性高血糖患者 224 例^[3], 以空腹血糖大于 7.0 mmol/L 或随机血糖大于 11.1 mmol/L 且既往无糖尿病史者入选, 所有病例均符合 WHO AMI 诊断标准, 且发病 48 h 以内, 入院心功能 Killip I~III 级, 并排除伴有严重肝、肾功能障碍者。入院 1~2 周查口服葡萄糖耐量试验(OGTT)排除新发糖尿病。入院后随机分为常规降糖治疗组(A 组)和强化降糖治疗组(B 组)。

1.2 治疗方法 入院后所有病例常规使用抗凝、抗血小板聚集、他汀及硝酸酯、血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体阻断剂等药物治疗。两组适合早期血运重建病例立即采用相应的血运

重建措施[包括急诊冠状动脉造影加支架置入手术(percutaneous coronary intervention, PCI)成功(狭窄残余小于 30%、远端血流达 TIMI III 级)或冠状动脉造影显示梗死相关动脉直径狭窄小于 75%及静脉溶栓临床判定再通的患者]; 心肌梗死恢复期两组部分病例接受罪犯血管血运重建和(或)非罪犯血管血运重建。所有病例均使用 Optium 血糖仪进行床边血糖监测, 依据情况给予静脉泵入或皮下注射普通胰岛素或仅控制饮食。A 组目标血糖控制在 7.0~10.0 mmol/L, B 组目标血糖控制在 4.4~6.9 mmol/L。

1.3 研究方法 所有病例于治疗 24、72 h、1 周分别测定空腹血糖。统计院内不良事件(心绞痛、心力衰竭、严重心律失常、再梗死、全因死亡、心脏主要不良事件及低血糖反应)。进行出院至发病 6 个月随访, 随访方式包括门诊、住院或电话, 随访内容为心绞痛、心肌梗死、全因死亡及再住院。严重心律失常的标准: 快速房扑或房颤、室性早搏 Lown 分级 IV 以上、室速、室颤。心力衰竭包括: 入院 Killip III 级无改善者、新进展为 Killip III 级(含)以上者或发生心源性休克(收缩压持续低于 10.66 kPa, 或脉压低于 2.67 kPa 并有休克的临床表现)。心脏主要不良事件包括: 心脏死亡、AMI 及顽固心绞痛。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计学软件计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析,

△ 通讯作者, Tel: (022) 65209847; E-mail: dr.songyu@163.com.

计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组病例一般资料具可比性, 见表 1。两组治疗后空腹血糖情况见表 2。院内不良事件结果见表 3。A 组与 B 组分别有 107 例及 101 例进入 6 个月随访, 其中分别有 10 例与 7 例失访 ($P = 0.525$), 随访结果见表 4。

表 1 两组病例一般资料 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	A 组 ($n=117$)	B 组 ($n=107$)	P
男性	76(65.0)	75(70.0)	0.413
年龄(岁)	55.8±13.8	57.6±11.1	0.308
高血压病史	68(58.1)	57(53.3)	0.465
高血脂史	42(35.9)	50(46.7)	0.100
吸烟史	60(51.3)	60(56.1)	0.472
心肌梗死病史	24(20.5)	28(26.2)	0.317
梗死部位			
前壁	46(39.3)	46(43.0)	0.577
下壁	36(30.8)	30(28.0)	0.654
非 ST 抬高型	35(29.9)	31(29.0)	0.877
心功能(Killip)分级			
Killip I 级	30(25.6)	38(35.5)	0.108

表 3 两组病例院内不良事件 [$n(\%)$]

组别	n	心绞痛	心律失常	再梗死	心力衰竭	全因死亡	心脏主要不良事件	低血糖
A 组	117	32(27.4)	65(55.6)	12(10.3)	20(17.1)	10(8.5)	21(17.9)	8(6.8)
B 组	107	17(15.9)	43(40.2)	7(6.5)	24(22.4)	6(5.6)	10(9.3)	17(15.9)
P		0.038	0.021	0.319	0.315	0.393	0.063	0.032

表 4 两组病例 6 个月随访情况 [$n(\%)$]

组别	n	心绞痛	心肌梗死	全因死亡	再住院
A 组	107	28(26.2)	11(10.3)	8(7.5)	30(28.0)
B 组	101	23(22.8)	13(12.9)	10(9.9)	24(23.8)
P		0.569	0.559	0.534	0.482

3 讨 论

高血糖是心血管病并发症及死亡的独立危险因素。Hadour 等^[4]在局灶性心肌缺血-再灌注动物模型中发现, 高血糖可加重缺血心肌组织的细胞坏死, 扩大梗死灶的范围, 增加病死率。AMI 时, 心肌细胞缺血、缺氧, 葡萄糖无氧酵解加速, 导致血乳酸增高。高血糖时更加重乳酸堆积, 造成局部酸中毒, 引发血管通透性增加。心肌梗死后, 高血糖不仅可促进血小板激活和聚集, 还可促进血液凝固, 这些都增加 AMI 患者无复流现象的发生, 干扰缺血时局部心肌血流的恢复。高血糖能够导致内皮细胞功能异常, 促进炎症因子和缩血管因子的释放^[5]。高血糖还可加重心脏缺血再灌注早期心肌细胞内钙超载^[6], 引起细胞蛋白质和脂质代谢紊乱, 干扰线粒体氧化磷酸化过程, 腺嘌呤核苷三磷酸生成障碍, 导致 QT 间期延长。QT 间期受自律性影响, 可以代表心肌不应期和电稳定性, 是发生恶性室性心律失常的相关因素。

胰岛素不仅能控制血糖水平, 还能降低 AMI 患者的分解代谢水平, 抑制炎症细胞因子的释放^[7]。强化胰岛素治疗, 有效控制血糖能减少并发症、促进疾病的恢复, 改善疾病的预后^[8-9]。对于合并应激性高血糖的患者, 合理的降糖治疗, 使血糖控制在理想水平并保持在稳定的范围, 对于降低心力衰竭的发生率、减少住院患者的病死率有重要意义。但强化降糖治疗对心血管事件影响却颇有争论。UKPDS 证实^[10], 高血糖和发生心血管疾病的危险性呈连续性相关, 糖化血红蛋白(HbA1c)

续表 1 两组病例一般资料 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	A 组 ($n=117$)	B 组 ($n=107$)	P
Killip II 级	64(54.7)	50(46.7)	0.233
Killip III 级	23(19.7)	19(17.8)	0.716
早期血运重建			
直接 PCI	42(35.9)	40(37.4)	0.818
静脉溶栓	6(5.1)	5(4.7)	0.875
延迟血运重建*			
延迟 PCI	26(22.2)	18(16.8)	0.310
CABG	24(20.5)	29(27.1)	0.246
未接受血运重建	22(18.8)	29(27.1)	0.139

* 包括已行早期血运重建但需再次处理罪犯血管或其他病变血管的病例。

表 2 两组病例不同时间空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	治疗 24 h	治疗 72 h	治疗 1 周
A 组*	117	8.20±1.10	6.84±1.29	6.08±1.25
B 组*	107	6.75±1.13 [#]	6.21±1.16 [#]	5.78±1.07 [#]

* : $P < 0.05$, 组内两两比较; [#] : $P < 0.05$, 与 A 组比较。

每降低 1%, 发生 AMI 的危险下降 12%, 出现糖尿病相关终点事件或死亡的危险降低 21%。而 ACCORD 研究随访 3.5 年后^[11], 强化治疗组全因死亡和心血管病死亡明显高于常规治疗, 研究提前 1 年半结束。国内部分研究显示, 危重症患者严格控制血糖, 其住院期间并发症发生率及病死率均无显著差异^[12-13]。美国心脏病协会(AHA)糖尿病委员会的专家共识指出, 正常血糖(4.4~6.1 mmol/L)可以作为参考标值, 但可否带来益处尚不明确。本文与类似研究略有不同^[14], 胰岛素强化降糖治疗近期仅心绞痛及心律失常发生减少, 而严重心衰、院内死亡、心脏主要不良事件无改善。这可能与如下因素有关: (1) 低血糖发生率较高, 低血糖的危害部分抵消了降糖可能带来的益处。有研究显示低血糖是危重高血糖患者死亡的独立危险因素^[15]。(2) 两组血糖控制水平差距较小, 持续时间短。(3) 没有纳入入院 Killip IV 级的病例。同时随访结果提示, 是否采用强化胰岛素治疗应权衡利弊, 尤其在不具备良好的血糖监测条件的情况下。当然, 可靠的结论仍须增大样本含量及延长随访时间。

综上所述, 对于 AMI 合并应激性高血糖的患者, 严格控制血糖能降低住院期间心绞痛及严重心律失常的发生, 而对预后影响不大。临床实践中, 可对该类患者进行强化血糖控制, 若其病情相对稳定, 亦可考虑将血糖控制在相对宽松的范围内。

参考文献:

[1] Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure[J]. JAMA, 2003, 289(7): 871-878.
 [2] Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association (下转第 958 页)

中得出的,原因在于手术患者能方便全面地得到病理标本,并通过手术后的恢复情况来验证假小叶数目:正常肝小叶数目和脾肝体积比的临床意义,对于非手术患者是否能有同样的结论还需要进一步探讨,并且虽然多点取材,仍难以避免抽样误差的存在。

参考文献:

- [1] Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordinger B, et al. Accurate measurement of liver, kidney and spleen volume and mass by computerized axial tomography [J]. *Ann Intern Med*, 1979, 90(9):185-191.
- [2] Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside [J]. *J Hepatology*, 2003, 38(6):S38-S53.
- [3] Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6):1670-1681.
- [4] Schneider PD. Preoperative assessment of liver function [J]. *Surg Clin North Am*, 2004, 84(2):355-373.
- [5] Ganne N, Ziol M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases [J]. *Hepatology*, 2006, 44(6):1511-1517.
- [6] Yamaguchi S, Kawanaka H, Yoshida D, et al. Splenic hemodynamics and decreased endothelial nitric oxide synthase in the spleen of rats with liver cirrhosis [J]. *Life Sci*, 2007, 80(22):2036-2044.
- [7] John CH, Felix WW, David LL, et al. A novel, simple method of functional spleen volume calculation by liver-spleen scan [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(10):1745-1755.
- [8] Hoefs Hoers JC, Wang FW, Lilien DI, et al. A novel, sim-

plemethod of functional spleen volume calculation by liver-spleen scan [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(10):1745-1755.

- [9] 涂蓉, 张阳德, 伍保忠, 等. CT 肝硬化定量诊断的临床研究 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2004, 20(1):28-29.
- [10] 孙惠川, 汤敏, 钦伦秀, 等. 余肝体积预测半肝切除耐受性的安全标准 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(6):366-369.
- [11] Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma the modern era with special reference to remnant liver volume [J]. *J Am Coll Surg*, 1999, 188(3):304-309.
- [12] Ogasawara K, Une Y, Nakajima Y, et al. The significance of measuring liver volume using computed tomographic images before and after hepatectomy [J]. *Surg Today*, 1995, 29(12):1705-1713.
- [13] Zhang XJ, Kan amatsu M, Zhou XR, et al. Differentiation of cirrhosis by using 3D hepatic volume ratio of LTM in multi-detector row CTscans and MR imaging [J]. *International Congress Series*, 2005, 1281:1163-1168.
- [14] 蒋鸥, 刘宇, 吴文建, 等. 脾与残肝体积比在肝癌外科中的临床意义 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(5):641-645.
- [15] Groshar D, Slobodin G, Zuckerman E. Quantitation of liver and spleen uptake of (99m)Tc-phytate colloid using SPECT: detection of liver cirrhosis [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(3):312-317.

(收稿日期:2011-11-12 修回日期:2011-12-13)

(上接第 955 页)

- Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism [J]. *Circulation*, 2008, 109(1):14-24.
- [3] 钟世勤, 钟惠娟, 侯维宁. 急性心肌梗死后应激性高血糖诊断标准的探讨 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2005, 3(9):694-695.
- [4] Hadour G, Ferrera R, Sebbag L, et al. Improved myocardial tolerance to ischaemia in the diabetic rabbit [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(9):1869-1875.
- [5] Iijima R, Nakajima R, Sugi K, et al. Improvement of postprandial hyperglycemia has a positive impact on epicardial flow of entire coronary tree in acute coronary syndromes patients [J]. *Circ J*, 2007, 71(7):1079-1085.
- [6] Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, et al. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(2 Pt 2):H721-H725.
- [7] Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients [J]. *Drugs*, 2003, 63(7):625-636.
- [8] Lin J, Lee D, Chase JG, et al. Stochastic modelling of insulin sensitivity and adaptive glycemic control for critical care [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2008, 89(2):141-152.
- [9] Boulkina LS, Braithwaite SS. Practical aspects of intensive

insulinization in the intensive care unit [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(2):197-205.

- [10] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study [J]. *Br Med J*, 2000, 321(7258):405-412.
- [11] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559.
- [12] 于萍, 来晏. 胰岛素强化治疗对急性心肌梗死并应激性高血糖临床结局的影响 [J]. *同济大学学报:医学版*, 2008, 29(5):108-110.
- [13] 程春瑞, 欧书钦, 马渝, 等. 危重患者应激性高血糖胰岛素强化治疗临床观察 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(13):1683-1684.
- [14] Cheung NW, Wong VW, Mclean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4):765-770.
- [15] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(5):449-461.

(收稿日期:2011-11-02 修回日期:2011-12-01)