

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.013

胰岛素敏感性与冠状动脉扩张病变的相关性分析*

唐振旺¹, 陈 仲¹, 彭喜意², 葛晨亮¹, 谭小进¹

(1. 南华大学附属第一医院心血管内科, 湖南衡阳 421001;

2. 湖南省衡阳市祁东县人民医院心血管内科 421600)

[摘要] **目的** 分析冠状动脉扩张(CAE)患者胰岛素敏感性与 CAE 病变程度的相关性。**方法** 选取 96 例 CAE 患者作为研究对象,检测稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)指数并作为分组依据,分为冠脉扩张合并胰岛素抵抗(IR-CAE)组(57 例)与冠脉扩张合并胰岛素敏感(IS-CAE)组(39 例)。比较两组的一般指标及生化指标差异性,以及 CAE 病变程度的差异性。应用 Pearson 相关分析 HOMA-IR 指数与 CAE 病变程度的相关性,应用多元 Logistic 回归分析各种指标与 CAE 发生的危险因素。**结果** 与 IR-CAE 组相比,IS-CAE 组患者的 BMI、腹围、收缩压、舒张压、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇、三酰甘油均显著较低($P < 0.05$),而高密度脂蛋白胆固醇显著较高($P < 0.05$)。两组 CAE 病变严重程度差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示 HOMA-IR 指数与 CAE 病变程度呈正相关($r = 0.703, P = 0.025$)。多元 Logistic 回归分析显示, FINS 及 HOMA-IR 指数为 CAE 发生的危险因素($P < 0.05$)。**结论** CAE 患者胰岛素敏感性越差,其 CAE 病变程度越严重。

[关键词] 胰岛素;高胰岛素血症;冠状动脉疾病;胰岛素抵抗**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)14-1912-03

The correlation analysis of insulin sensitive level and the degree of coronary artery ectasia*

Tang Zhenwang¹, Chen Zhong¹, Peng Xiyi², Ge Chenliang¹, Tan Xiaojin¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital, Nanhua University,

Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the People's

Hospital of Qidong County, Hengyang, Hunan 421600, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation of insulin sensitive level and the degree of coronary artery ectasia (CAE) in patients with CAE. **Methods** A total of 96 cases of patients with CAE were collected to research and divided into two groups according to HOMA-IR index, which were IR-CAE group (57 cases) and IS-CAE group (39 cases). The normal and biochemical indexes of two groups were compared and so as to the degrees of CAE. The correlations of HOMA-IR index and the degrees of CAE were evaluated by Pearson correlation analysis. The risk factors of CAE in patients were confirmed by multivariate Logistic analysis. **Results** Compared to IR-CAE group, the indexes of BMI, AG, SBP, DBP, FINS, TC, TG in the IS-CAE group were lower ($P < 0.05$), and the HDL-C of IS-CAE group were higher ($P < 0.05$). There was significant difference in the degree of CAE between two groups ($P < 0.05$). The positive correlations of HOMA-IR index and the degree of CAE were confirmed by Pearson correlation analysis ($r = 0.703, P = 0.025$). Logistic analysis showed that the FINS and HOMA-IR were independent risk factors to the degree of CAE. **Conclusion** The negative correlation of insulin sensitive level and the degree of CAE was confirmed.

[Key words] insulin; hyperinsulinism; coronary artery disease; insulin resistance

冠状动脉(后称冠脉)扩张(coronary artery ectasia, CAE)是指在冠脉内壁顺应性下降、免疫复合物侵袭、遗传易感性及其他基础性疾病等多种因素影响下,冠脉血管壁异常变薄,冠脉发生弥漫性或局部性扩张^[1]。临床研究发现,CAE 不仅与冠脉粥样硬化(AS)具有相同的临床转归,且能诱发 AS 患者冠脉栓塞形成,影响患者预后。目前 CAE 主要通过冠脉造影来临床诊断,其发病机制缺乏权威性研究。近年来,实验研究显示胰岛素及胰岛素敏感性对 CAE 病变有相关性^[2-3],但在临床仍缺乏研究报道,故本研究分析胰岛素抵抗(IR)与胰岛素敏感(insulin sensitive, IS)性 CAE 的病变特点,探讨血浆胰岛素水平(plasma insulin levels, PIL)与 CAE 病变关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在 2012 年 6 月至 2014 年 5 月南华大学附属

第一医院行冠脉造影检查 4 800 例患者中,选取确诊为 CAE 的 96 例(2%)患者作为研究对象。其中男 73 例,女 23 例;年龄(38.5~75.4)岁,平均年龄(64.5±4.8)岁;CAE 病程 1.2~4.5 年,平均病程(2.5±1.2)年。根据 HOMA 稳态模型作为诊断 IR 的标准,将 CAE 患者分为两组,分别为:(1)IR-CAE 组,共 57 例,合并高脂血症 16 例(28.07%)、高血压 22 例(38.60%)、糖尿病 16 例(28.07%)、介入治疗 3 例(5.26%);(2)IS-CAE 组,共 39 例,合并高脂血症 15 例(38.46%)、高血压病 7 例(17.95%)、糖尿病 14 例(35.90%)、介入治疗(cypher 支架植入)3 例(7.69%)。两组患者在性别、年龄、病程等基础资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)患者冠脉造影检查结果符合 CAE 诊断标准;(2)口服葡萄糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖 7.8~11.1 mmol/L,空腹血糖(FPG)大于

* 基金项目:湖南省卫生厅科研基金资助项目(B2012-049)。 作者简介:唐振旺(1969—),主任医师,博士,主要从事冠心病心脏介入研究。

6.1 mmol/L;(3)具有 CAE 的典型症状。排除标准:患有川崎病、结缔组织疾病、马凡氏综合征及血管感染性疾病、I 型糖尿病、高血压 3 期、恶性肿瘤,有心胸手术史及临床病案资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 一般指标及生化指标 所有患者均测量身高、体质量、腹围(AG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BMI;采集空腹状态下患者的静脉血 10 mL,放置离心机 15 min(2 500 r/min,5 ℃),分离血清,利用酶联免疫试剂盒(由上海酶联生物研究所提供)测定空腹胰岛素(FINS);利用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特 AU5800)测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.2.2 胰岛素敏感性评估 本研究以稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数作为判断 IR 程度的观察指标。根据 HOMA 稳态模型作为诊断 IR 的标准,具体为 HOMA-IR 指数 = FPG×FINS/22.5^[4]。

1.2.3 CAE 病变评估 本研究通过予以冠脉造影检查诊断 CAE,根据 CAE 病变类型共分为 I~IV 型,I 型:2 支或 3 支冠脉弥漫性扩张;II 型:1 支冠脉弥漫性扩张,混合 1 支冠脉局部性扩张;III 型:单支冠脉弥漫性扩张;IV 型:单支冠脉局部性或节段性扩张。并以冠脉钙化(CAC)评分作为评价 CAE 病变程度,具体为 CAC 评分 = 钙化灶密度积分 × 钙化面积^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 进行统计检验,符合正态分布的计量资料数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,使用 χ^2 检验。采用 Pearson 直线分析方法评估 CAC 评分与 HOMA-IR 指数的相关性,再以 CAE 发生为应变变量,将上述 BMI、AG、SBP、DBP、FINS、TC、TG、HOMA-IR 水平为自变量,应用全模型多元 Logistic 回归分析影响 CAE 发生的危险因素,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床监测指标对比 IR-CAE 组患者的 BMI、AG、SBP、DBP、FINS、TC、TG 均显著高于 IS-CAE 组,HDL-C 显著低于 IS-CAE 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的临床监测指标对比($\bar{x} \pm s$)

指标	IR-CAE 组 (n=57)	IS-CAE 组 (n=39)	<i>t</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	27.3±4.1	23.6±2.4	3.265	0.039
AG(cm)	94.5±6.9	83.6±5.7	2.587	0.042
SBP(mm Hg)	143.9±16.8	122.4±15.5	3.752	0.015
DBP(mm Hg)	90.1±7.8	76.8±5.8	3.276	0.031
FINS(mU/L)	16.08±5.47	9.38±4.98	4.395	0.002
TC(mmol/L)	5.14±0.85	4.85±0.48	3.326	0.026
TG(mmol/L)	2.70±0.45	1.19±0.31	3.667	0.019
HDL-C(mmol/L)	0.96±0.40	1.41±0.11	4.315	0.006

2.2 CAE 病变类型对比 IR-CAE 组与 IS-CAE 组 I 型 CAE 发生率分别为 49.12%、12.82%,II 型 CAE 发生率分别为 31.58%、10.26%,III 型 CAE 发生率分别为 14.04%、

51.28%,IV 型 CAE 发生率分别为 5.26%、25.64%。两组患的 CAE 病变程度差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 CAE 病变类型对比[n(%)]

组别	n	CAE 病变类型			
		I 型	II 型	III 型	IV 型
IR-CAE 组	57	28(49.12)	18(31.58)	8(14.04)	3(5.26)
IS-CAE 组	39	5(12.82)	4(10.26)	20(51.28)	10(25.64)
χ^2		9.654	8.695	9.256	8.247
<i>P</i>		0.008	0.019	0.011	0.026

2.3 CAC 评分与 HOMA-IR 指数的相关分析 应用 Pearson 相关分析显示,CAC 评分与 HOMA-IR 指数呈正相关($r = 0.703, P = 0.025$)。

2.4 多元 Logistic 回归分析 仅 FINS 及 HOMA-IR 为 CAE 的危险因素($OR = 1.498, 1.312, P < 0.05$),见表 3。

表 3 临床指标多元 Logistic 回归分析比较

参数	回归系数	Wald χ^2	标准误	OR	<i>P</i>
FINS	0.404	6.376	0.049	1.498	0.038
BMI	0.004	9.652	0.057	1.004	0.075
AG	0.018	5.872	0.068	1.018	0.056
SBP	0.595	8.897	0.096	1.813	0.062
DBP	0.519	7.803	0.065	1.680	0.058
TC	0.319	6.831	0.021	1.376	0.061
TG	0.374	4.021	0.076	1.454	0.067
HOMA-IR	0.271	4.927	0.082	1.312	0.029

3 讨论

IR 是指机体葡萄糖代谢障碍,胰岛素代偿性分泌增多,多导致高胰岛素血症发生。研究发现,IR 的部分诱发因素与 CAE 的危险因素具有交叉性,如肥胖、高血糖及肿瘤坏死因子等。有研究者分析指出,IR 能介导冠脉内皮细胞损伤、冠脉内壁平滑肌细胞增殖分化及脂质代谢紊乱,促使冠脉内膜纤维化、降低冠脉内壁顺应性及促使脂质沉积于冠脉内壁,进而诱导 CAE 发生、发展^[6-8]。生理学研究证实,生理水平胰岛素在具有血糖代谢调节的基础上,可改善心脏微循环、抑制冠脉内皮细胞凋亡、消除免疫炎症因子及扩张冠脉,从而达到改善 CAD 预后的作用^[9]。而高胰岛素可刺激内皮细胞分泌 NO、抑制环氧酶活性、减少内皮素分泌,从而整体降低 NO/内皮素系统的内皮功能,产生扩张冠脉、激活凝血系统及促进冠脉内壁粥样硬化。

CAE 的主要病理特征为冠脉血管壁受到多种危险因素刺激下,异常变薄并扩张的病理过程,研究发现促进 CAE 发生的危险因素也能直接或间接地促进 AS 进程。由于 IR 可促使高血压、高脂血症的发生,不仅是导致 CAD 的基础,也增加 CAE 病发的风险。同时高胰岛素能导致 TG、LDL-C 循环水平上升,而 HDL-C 循环水平下降。因此推测机体 IS 与 CAE 的病变程度具有一定的相关性,然而目前大多数研究仅限于实验研究,临床报道较少见,因此本研究对此进行探讨。

在本研究中, IR-CAE 组患者的 BMI、AG、SBP、DBP、FINS、TC、TG 均显著高于 IS-CAE 组, 而 IR-CAE 组患者的 HDL-C 显著低于 IS-CAE 组, 提示 IR 可造成肥胖、高血压与脂质代谢紊乱等异常代谢, 增加 CAE 病发的风险。由于高胰岛素参与冠脉中外膜病理结构重构, 加重冠脉内壁硬化程度。本研究中 IR-CAE 组的 I 型、II 型 CAE 发生率显著大于 IS-CAE 组; 而 IS-CAE 组的 III 型、IV 型 CAE 发生率显著大于 IR-CAE 组, 提示 IR 可促进 CAE 恶化发展, 呈多支冠脉弥漫性及(或)局部性扩张, 可作为 CAE 转化为急性期 CAD 的危险因素。HOMA-IR 指数作为评价 IR 程度的指标, 与 FINS 呈正相关; CAC 评分作为评价 CAE 病变程度的指标, 用于预测 CAE 突发栓塞现象的风险^[10]。通过对 CAC 评分与 HOMA-IR 指数的相关程度采用 Pearson 相关性分析, CAC 评分与 HOMA-IR 指数呈正相关。进一步应用多元 Logistic 回归分析影响 CAE 发生的危险因素, 结果也证实为高胰岛素血症及 HOMA-IR 指数。

综上所述, 胰岛素抵抗会促进 CAE 病变发展, 但本研究由于纳入例数较少且为单中心临床研究, 仍需要多中心大样本临床研究来证实。

参考文献

- [1] 郑雪芹, 杨志彩, 王树玲. 冠心病患者糖化血红蛋白水平与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(29): 2691-2693.
- [2] Sun Y, Xiao S, Wang D, et al. Cellular membrane cholesterol is required for porcine reproductive and respiratory syndrome virus entry and release in MARC-145 cells[J]. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(11): 1011-1018.
- [3] Huxley RR, Barzi F, Lam TH, et al. Isolated low levels of

high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region[J]. *Circulation*, 2011, 124(19): 2056-2064.

- [4] Wagner M, Bjerkvig R, Wiig H, et al. Inflamed tumor-associated adipose tissue is a depot for macrophages that stimulate tumor growth and angiogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(3): 481-495.
- [5] 蔡宏, 严玉澄, 陆任华, 等. 腹主动脉钙化评分可预估血液透析患者的冠状动脉钙化程度[J]. 中国血液净化, 2013, 12(4): 189-194.
- [6] 矫杰, 李雅君, 刘群, 等. 胰岛素抵抗与冠状动脉病变的关系分析[J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(7): 416-418.
- [7] 尹朝霞, 洪涛, 蒋捷, 等. 胰岛素抵抗与冠心病危险因素及冠状动脉病变程度的相关分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2003, 11(5): 34-36.
- [8] Owen J, Reisin E. Non-communicable disease: a welcome and long needed addition to the WHO's 2012 World Health Statistics[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(6): 475-477.
- [9] Yamada T, Egashira N, Bando A, et al. Activation of p38 MAPK by oxidative stress underlying epirubicin-induced vascular endothelial cell injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(8): 1285-1293.
- [10] 郑雪芹, 杨志彩, 刘松. 糖化血红蛋白水平对冠状动脉病变程度的预测价值[J]. 山东医药, 2013, 53(12): 54-56.

(收稿日期: 2015-11-18 修回日期: 2016-01-23)

(上接第 1911 页)

- Aledo V, et al. The POSSUM scoring system: an instrument for measuring quality in surgical patients[J]. *Cir Esp*, 2006, 80(6): 395-399.
- [7] Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM)[J]. *Br J Surg*, 2004, 91(9): 1174-1182.
- [8] Ariake K, Ueno T, Takahashi M, et al. E-PASS comprehensive risk score is a good predictor of postsurgical mortality from comorbid disease in elderly gastric cancer patients[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(6): 586-592.
- [9] Hirose J, Taniwaki T, Fujimoto T, et al. Validity of E-PASS system for postoperative morbidity of spinal surgery[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2015, 28(10): E595-600.
- [10] Russell SD, Saval MA, Robbins JL, et al. New York heart association functional class predicts exercise parameters in the current era[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(4 Suppl): S24-30.
- [11] Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, et al. Results

of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study[J]. *Cancer*, 1995, 76(10): 1731-1736.

- [12] Nabi G, Yong SM, Ong E, et al. Is orthotopic bladder replacement the new Gold standard? Evidence from a systematic review[J]. *J Urol*, 2005, 174(1): 21-28.
- [13] Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(4): 778-792.
- [14] Prcic A, Aganovic D, Hadziosmanovic O. Impact of complications and bladder cancer stage on quality of life in patients with different types of urinary diversions[J]. *Med Arch*, 2013, 67(6): 418-422.
- [15] Chen GF, Shi TP, Wang BJ, et al. Efficacy of different resections on non-muscle-invasive bladder cancer and analysis of the optimal surgical method[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015, 29(2): 465-470.

(收稿日期: 2015-11-18 修回日期: 2016-03-28)