

· 老年人心血管疾病与代谢相关性疾病专栏 ·

急性冠脉综合征患者高血糖的相关性研究

高松涛¹, 陈淑燕¹, 潘国忠^{2*}

(¹河北联合大学, 唐山 063009; ²中国煤炭总医院心内科, 北京 100028)

【摘要】随着对心血管疾病研究的不断深入, 急性冠脉综合征(ACS)患者血糖升高的现象逐渐引起人们的重视。在一些血糖升高的患者中通常存在糖尿病或糖耐量受限。这种情况说明他们或多或少的存在潜在的胰岛素抵抗或胰岛β细胞功能不全, 从而通过其他机制产生不良预后。相比来说, 关于ACS时出现的高血糖报道还不是很多见。本文综合近年相关研究结果, 对于ACS伴发急性高血糖的发病率、原因及对心血管系统的不良影响以及预后进行相关综述。

【关键词】急性冠脉综合征; 高血糖

【中图分类号】 R592; R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00071

Correlation of hyperglycaemia with acute coronary syndrome: a systematic review

GAO Song-Tao¹, CHEN Shu-Yan¹, PAN Guo-Zhong^{2*}

(¹Hebei United University, Tangshan 063000, China; ²Department of Cardiology, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China)

【Abstract】 Along with the deepening of the research on cardiovascular disease, the elevation of blood glucose in patients with acute coronary syndrome (ACS) has aroused some attention. The patients with elevated blood glucose usually have diabetes or impaired glucose tolerance, suggesting that they may, more or less, have the potential of insulin resistance and islet beta cell insufficiency. Thus, they have poor prognosis through other mechanisms. However, there were not many reports about ACS accompanied with high blood glucose. In this paper we reviewed the incidence, causes, and adverse effects on the cardiovascular system and the prognosis of ACS accompanied by acute high glucose after our comprehensive review of related studies in recent years.

【Key words】 acute coronary syndrome; hyperglycaemia

1 流行病学

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征, 包括不稳定型心绞痛, 非ST段抬高型心肌梗死和ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)等一系列临床病征。持续性高血糖是指在症状发作后持续至少24h的血糖 ≥ 8.9 mmol/L。急性和持续性的高血糖, 并不是潜在的“糖尿病状态”。有关糖尿病的欧洲心脏调查发现, 急诊收入院的ACS患者行葡萄糖耐量试验后, 22%的患者存在既往未诊断的糖尿病, 此外尚有3%的患者存在糖调节受损。高血糖是很强的预测不良生存率及患者住院期间并发症发生风险增

加的因素。与血糖控制正常的糖尿病患者相比, 合并高血糖的糖尿病患者住院期间死亡率明显升高。737例非糖尿病患者ACS发作后对其进行50个月(中位数)的随访发现, 入院血糖浓度每增加1mmol/L死亡风险就会增加4%。急性高血糖可以表现为一过性入院血糖升高, 也可以是高血糖持续存在。无论其是否患有糖尿病, 入院时升高的血浆葡萄糖和糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平已被证实亦是ACS院内和长期预后不良的预测因子^[1]。在STEMI中, 入院血糖已成为院内充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)和死亡的主要独立预测因子^[2]。而空腹血糖比入院随机血糖对预测早期死亡率更为准确。多项研究均表明在既往无糖尿病的ACS患者中糖代谢异常高达54%~67%。而且, 如果仅以空腹高血糖来确认糖代谢紊乱的话竟会漏

诊20%~30%的餐后高血糖患者,因此强调ACS治疗过程中进行全程的动态血糖监测^[3-5]。

2 发生急性高血糖的原因

2.1 应激学说

该观点认为非糖尿病患者ACS早期血糖升高是应激反应所致,是机体的神经内分泌状态发生改变引起的。动物实验和临床研究表明,机体对于ACS早期最主要为神经应激反射,其反应为交感-肾上腺髓质轴和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋,肾上腺素、去甲肾上腺素、糖皮质激素、生长激素、胰高血糖素等分泌均增多,促进糖原分解和糖原异生,同时抑制胰岛素分泌,由此导致高血糖。Esposito等^[6]认为应激性血糖升高对ACS的恶化作用是由于急性高血糖引起循环白细胞介素-18等炎症因子水平升高的结果。非糖尿病患者ACS早期血糖应激性增高的水平可以反映应激性反应的强烈程度。

2.2 潜在糖代谢紊乱学说

有学者认为ACS早期高血糖是机体的一种重要的保护机制,血糖浓度的适度增高可改善梗死周围组织的能量供应,减少梗死周围的缺血性损伤。此外,也不能排除应激性高血糖和潜在性糖代谢紊乱两种因素同时存在的可能。当出现ACS症状时,使得潜在的高血糖被临床发现。这一观点逐步得到越来越多的动物和人体实验支持。

3 ACS伴发急性高血糖对心血管系统的不良影响

交感-肾上腺髓质的强烈兴奋,儿茶酚胺释放增加,应激性血糖浓度增高,导致胰岛素绝对或相对不足,血浆游离脂肪酸浓度增高,脂肪酸能使受损的心肌耗氧量增高,影响心肌灌注,加重心肌再灌注损伤。升高的血糖水平会引起心脏电生理活动紊乱,甚至出现致命性的心律失常^[7]。高血糖不利于心脏缺血早期再灌注的钙恢复,细胞内大量钙堆积,引起细胞蛋白和脂质代谢紊乱,干扰线粒体氧化、磷酸化过程,导致ATP生成障碍。由于胰岛素缺乏或胰岛素抵抗,葡萄糖的利用率明显降低,脂肪加速降解,产生大量的游离脂肪酸(free fat acid, FFA),后者增多也可以导致QT间期延长。高血糖产生的渗透性利尿作用,导致血容量下降和血流动力学改变,加重心功能不全。ACS患者高血糖可引起炎症反应增强,后者导致心律失常发生率增高,患者预后较差^[8]。

高血糖可导致多种炎性标记物水平增高,包括:C反应蛋白、白细胞介素、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶、NF- κ B等^[9]。而炎症介质水平增高在合并糖尿病或糖耐量异常的ACS患者的血管炎性反应中起着重要作用^[10]。应激性高血糖症与首次无并发症的ACS患者的炎性免疫反应增强有关,并能促使心功能恶化^[11]。Ravid等^[12]将急性心肌梗死患者分为糖尿病高血糖组、非糖尿病高血糖组和正常血糖组,发现前两组患者中最能反映自由基损害程度的脂质过氧化物水平明显升高,提示高血糖能够增加氧化应激反应,加重自由基对心肌细胞的损伤。

ACS后高血糖不仅可以促进血小板激活和聚集,而且还可以促进血液的凝固。急性高血糖变化伴随凝血机制的一系列的变化,包括:纤维蛋白原半衰期缩短、纤维蛋白肽A合成和凝血酶活性增强、VII因子的合成和激活增加,引起纤溶减少和纤溶酶原激活物抑制剂的增加,从而产生血栓^[13]。同时,高血糖引起糖化代谢产物增多,其代谢产物不但损伤血管内皮,还会促进单核细胞和淋巴细胞向受损内皮趋化,加重内皮损伤,打破了舒血管/缩血管比例,促进血管收缩、管腔变窄^[14]。

4 高血糖对ACS预后的影响

人们越来越注意到血糖水平对急性心血管事件的影响。动物实验已证实高血糖对ACS的预后不良有显著的预测作用。Kersten等^[15]阻断狗冠状动脉诱发心肌梗死,发现血糖升高组的心肌梗死区占其相应动脉供血区的(34 ± 4)%,而血糖正常组仅为(24 ± 2)%,说明高血糖可使实验性心肌缺血所致的梗死面积扩大和加重缺血心肌组织的病理损害。大量的临床研究亦表明,在ACS患者中,随着血糖水平增高心力衰竭和心源性休克的发生率明显增加。研究显示快速血糖升高比慢性持久的高血糖产生更强烈的氧化应激反应^[16]。ACS患者血糖水平越高FFA浓度越高,胰岛素抵抗越强,心肌糖利用受损越严重,增加氧耗量,并潜在地加重心肌缺血。空腹血糖和餐后2h血糖升高,即使未达到糖尿病的诊断标准,发生心血管疾病的危险性也明显增加^[17,18]。Timmer等^[19]研究发现对于预测ACS患者长期预后,入院血糖升高比先前存在的长期的糖代谢异常更有意义;Christiansen等^[20]人的研究发现ICU危重患者住院期间的最高血糖与其住院期间死亡、出现并发症、反复感染等不良预后显著相关。Van den Berghe等^[21]研究结果亦提示重症患者血糖控制在4~6.1mmol/L较合适。Svensson等^[22]发现住

院期间连续监测血糖最低值 $> 6.7\text{mmol/L}$ 的ACS患者30天死亡率较最低血糖介于 $3.1\sim 6.7\text{mmol/L}$ 者显著升高46%，且这一作用不受入院时血糖水平的影响。大量的资料整理分析显示，ACS患者不良事件发生率及死亡率均随血糖水平的增高而增加。

5 ACS血糖管理的主要问题

目前，对ACS患者急性高血糖的临床治疗情况，特别是动态血糖监测，还没有大样本的研究，所以很多非糖尿病的高血糖患者的病情并没有得到充分的重视。而这些非糖尿病的高血糖患者其预后往往比糖尿病患者更差，因此将ACS患者的血糖，尤其是非糖尿病ACS患者血糖控制在合理的范围是一个值得关注的问题。HbA1c是评价糖尿病患者血糖控制水平的有用工具，但对ACS患者院内及短期死亡的预测价值有限^[23,24]。有研究表明，即使轻微的血糖升高也对ACS患者具有临床意义^[6]，而影响ACS的预后^[25]。一般来说，对所有既往无明确糖尿病病史且ACS后伴有高血糖的患者，出院前应查HbA1c，至少在ACS起病后4d查空腹血糖。上述检查不应该延长患者的住院时间。如果HbA1c和空腹血糖水平在正常范围内，不必常规行口服葡萄糖耐量试验。治疗方案：（1）ACS入院患者的高血糖（血糖水平高于 11.1mmol/L ）的处理：在避免发生低血糖的前提下，维持血糖水平低于 11.1mmol/L 。开始即可以考虑给予可调节剂量的胰岛素输注，并同时定时监测血糖。（2）对因ACS入院的患者，不常规给予胰岛素强化治疗（静脉输注胰岛素和葡萄糖，同时补钾或不补钾）控制高血糖，是因为尚无证据表明胰岛素强化治疗比常规治疗更有效，相反胰岛素强化治疗费用略微昂贵而且发生低血糖的风险增加。对于一般糖尿病患者，推荐将的HbA1c控制在6.5%~7.0%以下；由于低血糖事件对心血管病高危患者预后可产生显著的不利影响，追求过低的血糖水平可能会显著增加低血糖事件的发生率，而对患者预后产生不良影响，因此对于高龄、糖尿病病史较长、心血管整体危险水平较高、具有严重低血糖事件史、预期寿命较短以及并存多种疾病的患者应采取宽松的治疗策略，并根据其整体危险水平确定个体化的血糖目标。此类患者的血糖一般控制在空腹血糖 $< 7.8\text{mmol/L}$ ，负荷2h血糖 $< 11.1\text{mmol/L}$ ，并应慎重对待低于7%的HbA1c目标值。

尽管临床试验已经证实高血糖对ACS患者预后的不良影响，但具体临床实践中大部分ACS患者的高血糖仍未得到及时合理的处理，而且还有许多问

题待进一步的临床试验和基础研究给予解答。包括：

（1）ACS患者高血糖定义无统一标准。多项大型临床随机研究对ACS患者的高血糖定义有所不同，如何限定合适的高血糖界定值还有待于进一步的研究。（2）强化血糖控制的靶目标无统一标准，对于既往确诊糖尿病或未诊断糖尿病的ACS患者的血糖控制靶目标也可能存在差别。（3）目前住院ACS患者强化控制血糖的具体方法尚无统一认识，其安全性、有效性和可行性尚有待于证实^[26]。

综上所述，ACS时伴发高血糖甚为常见，不仅要监测空腹血糖，还要监测餐后血糖，因为越来越多的证据表明，糖耐量受损阶段即存在大血管病变，餐后2h血糖水平与空腹血糖相比可更好地预测心血管疾病和全因死亡^[27]。纠正血糖紊乱有利于纠正机体能量代谢紊乱，并改善神经-内分泌-免疫系统失衡，有利于改善患者预后^[28]。通过上述分析，建议临床工作中严格监测ACS患者的血糖，使住院期间患者血糖得到合理的控制，以改善ACS患者的短期及出院后的长期预后。

【参考文献】

- [1] Capes SE, Hunt D, Malmberg 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.
- [2] Zeller M, Steg P, Ravisy J, *et al.* Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 65(10): 1192-1198.
- [3] 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): 2140-2144.
- [4] Tenerz A, Nilsson G, Norhammar A, *et al.* Diabetes insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previous known diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(10): 2770-2776.
- [5] Meier JJ, Deiflus S, Gallwitz B, *et al.* Influence of impaired glucose tolerance on long term survival after acute myocardial infarction[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2002, 127(21): 1123-1129.
- [6] Esposito K, Nappo F, Marfella R, *et al.* Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress[J]. *Circulation*, 2002, 106 (16): 2067 -2072.

- [7] Gokhroo R, Mittal SR. Electrocardiographic correlates of hyperglycemia in acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 1989, 22(2): 267-269.
- [8] Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, *et al*. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study[J]. *Circulation*, 2005, 111(6): 754-760.
- [9] Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, *et al*. Effect of weight loss on cardiac synchronization and pro-inflammatory cytokines in premenopausal obese women[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 47-52.
- [10] Chazova TE, Masenko VP, Zykov KA, *et al*. The role of inflammation factors in development of acute mellitus and impaired glucose tolerance[J]. *Ter Arkh*, 2007, 79(6): 60-64.
- [11] Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, *et al*. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(11): 3129-3135.
- [12] Ravid M, Rachmani R. Diabetes mellitus: the epidemic of the 21st century[J]. *J Pharm Belg*, 1999, 54(5): 130-134.
- [13] Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, *et al*. Hyperglycemia may determine fibrinopeptide A plasma level increase in humans[J]. *Metabolism*, 1989, 38(12): 1162-1163.
- [14] Falcone C, Nespoli L, Geroldi D, *et al*. Silent myocardial ischemia in diabetic and non-diabetic patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardio*, 2003, 90(2-3): 219-227.
- [15] Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, *et al*. Acute hyperglycemic abolishes ischemic preconditioning *in vivo*. *Am J Physiol*, 1998, 275(2 Pt 2): H721-725.
- [16] Monnier L, Mas E, Ginot C, *et al*. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2006, 29(14): 1681-1687.
- [17] Nakagami T. DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(3): 385-394.
- [18] Lawes CM, Parag V, Bennet DA, *et al*. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region[J]. *Diabetes care*, 2004, 27(12): 2836-2842.
- [19] Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, *et al*. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes[J]. *QJM*, 2006, 99(4): 237-243.
- [20] Christiansen C, Toft P, Jorgensen HS, *et al*. Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients: A prospective study[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(8): 1685-1688.
- [21] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, *et al*. Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [22] Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, *et al*. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(13): 1255-1261.
- [23] Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, *et al*. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(4): 305-310.
- [24] Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, *et al*. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(2): 183-186.
- [25] Rioufol G, Zeller M, Oudot A, *et al*. Predictive value of glycaemia in acute coronary syndromes[J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2004, 97(3): 47-50.
- [26] 胡大一, 郭艺芳, 孙艺红. 稳定性冠心病患者血糖管理的中国专家共识[J]. *心脑血管病防治*, 2010, 10(1): 4-9.
- [27] DECODE Study Group, The European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 1-hour diagnostic criteria[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(3): 397-405.
- [28] 秦 龙, 刘大为. 应激性高血糖及胰岛素强化治疗[J]. *中国临床营养杂志*, 2004, 12(1): 50-54.

(编辑: 胡晓晖)