·临床研究·

老年急性冠脉综合征患者胰岛素抵抗与冠状动脉钙化积分及预后的关系

李韶南,刘 震*,黄慧芳,陈平安,雷晓明
(广州市第一人民医院心内科,广州 510180)

【摘 要】 **目的** 探讨老年非ST段抬高型急性冠脉综合征(ACS)患者胰岛素抵抗(IR)与冠状动脉钙化严重程度的关系及对患者临床预后的影响。**方法** 入选2013年6月至2014年6月广州市第一人民医院心内科收治的非ST段抬高型ACS的老年患者(年龄≥60岁)150例。采用稳态模型方法(HOMA)计算IR指数(HOMA-IR),并根据HOMA-IR,将所有患者分为两组:IR组(HOMA-IR>5.0;n=80)和非IR组(HOMA-IR≤5.0;n=70)。入选患者行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)前均接受螺旋CT心脏冠脉成像检查,计算冠状动脉钙化积分(CCS)。PCI术后对两组患者进行12个月的随访,记录主要心脏不良事件(MACE)的发生情况。**结果** 两组患者的空腹血糖、空腹胰岛素、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)和同型半胱氨酸(Hcy)间均具有显著性差异(P<0.05)。Spearman相关分析显示老年ACS患者HOMA-IR和CCS呈正相关(r=0.393,P<0.01)。随访12个月,多因素logistic回归分析显示HOMA-IR>5.0,CCS>400、纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ~Ⅳ级和糖尿病是老年ACS患者PCI术后MACE发生的独立危险因素;Kaplan-Meier生存分析显示IR组患者累积生存率显著低于非IR组(Log-rank=4.755,P=0.029)。**结论** 存在IR的老年非ST段抬高型ACS患者冠状动脉钙化更为严重,IR及CCS对接受PCI术的老年非ST段抬高型ACS患者临床预后有预测价值。

【关键词】 胰岛素抵抗;冠状动脉疾病;钙质沉着症
【中图分类号】 R541.4 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.142

Correlation of insulin resistance with coronary calcium score and prognosis in elderly patients with acute coronary syndrome

LI Shao-Nan, LIU Zhen*, HUANG Hui-Fang, CHEN Ping-An, LEI Xiao-Ming
(Department of Cardiology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship of insulin resistance (IR) with the severity of coronary calcification and determine the effect of IR on prognosis in the elderly patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTACS). **Methods** A total of 150 consecutive elderly patients (≥60 years old) with NSTACS admitted in our department from June 2013 to June 2014 were enrolled in this study. Based on their IR index measured by homeostasis model assessment (HOMA), they were divided into the IR group (HOMA-IR>5.0, n=80) and non-IR group (HOMA-IR≤5.0, n=70). All patients received 320-detector row computed tomography scanning to calculate coronary calcium score (CCS) before percutaneous coronary intervention (PCI). These patients were followed up for 12 months, and the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) were recorded. **Results** The levels of fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) had significant discrepancies between the patients of IR and non-IR groups (P<0.05). Spearman correlation analysis showed that HOMA-IR was positively correlated with CCS in the elderly NSTACS patients (r=0.393, P<0.01). In 12 months of follow-up, multivariate logistic regression analysis showed that HOMA-IR>5.0, CCS>400, New York Heart Association (NYHA) classification grade Ⅲ-Ⅳ and diabetes were independent risk factors for MACE in the elderly NSTACS patients after PCI (P<0.05). Kaplan-Meier survival analysis indicated that the cumulative survival rates was significantly lower in the IR group than in the non-IR group (Log rank=4.755, P=0.029). **Conclusion** The elderly ACS patients with IR have more serious coronary calcification. IR and CCS are of predictive value for the prognosis in the elderly NSTACS patients undergoing PCI.

收稿日期:2015-12-28;**修回日期**:2016-02-01
基金项目:广州市科技计划项目民生科技重大专项(2012Y2-00025)
通信作者:刘 震,E-mail:LZ71826@163.com

【Key words】 insulin resistance; coronary disease; calcinosis
This work was supported by the Major Project of People's Livelihood Science and Technology of Guangzhou Sci & Tech Plan (2012Y2-00025).
Corresponding author: *LIU Zhen*, *E-mail*: *LZ71826@163.com*

冠状动脉严重钙化是老年急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者冠状动脉病变的重要特征之一[1],可增高患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术风险[2]。研究发现[3],有相当一部分老年冠心病患者伴有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和代谢综合征,IR不仅是代谢综合征的核心,而且是许多心血管疾病的始动因素和致病基础。本研究旨在探讨老年ACS患者IR与冠状动脉钙化严重程度的关系,以及分析PCI术后发生主要心脏不良事件(major adverse cardiac event, MACE)的危险因素

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2013年6月至2014年6月广州市第一人民医院心内科收治的非ST段抬高型ACS老年患者(年龄≥60岁)150例,其中男性90例,女性60例。非ST段抬高型ACS的诊断标准符合2007年中华医学会心血管病学分会制定的《不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》[4]。所有研究对象均排除严重感染、肝肾功能衰竭、血液病、恶性肿瘤等疾病。

1.2 方法

患者入院后均接受标准的ACS强化药物治疗(抗凝、抗血小板、强化降脂、抗心肌缺血)及PCI术,若无禁忌证,患者术后及随访期间均接受双联抗血小板治疗(阿司匹林0.1 g/d;氯吡格雷75 mg/d),以及继续使用β受体阻滞剂、他汀类降脂药和血管紧张素转换酶抑制剂等。所有患者于入院第2天清晨采取隔夜空腹外周静脉血(采血前6 h停止静脉滴注葡萄糖及含葡萄糖的溶液),采血当天清晨均暂未使用胰岛素和口服降糖药物治疗,分别测定患者的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素水平(fasting insulin, FINS)、高敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)等指标。采用稳态模型方法(homeostasis model assessment, HOMA)计算IR指数(HOMA-IR)为:HOMA-IR = [FINS(mU/L) × FPG(mmol/L)]/22.5。依据HOMA-IR,将所有患者分为两组:IR组(n=80)和非IR组(n=70)。

入选ACS患者行PCI术前均接受荷兰Philips公司Brilliance320层螺旋CT扫描,采用Agatston自动分析软件计算总冠状动脉钙化积分(coronary calcium score, CCS)[5]。

出院后通过住院病历记录、门诊及电话随访共12个月,记录新发生的MACE,包括死亡、非致命性再次心肌梗死、缺血性心绞痛发作、恶性心律失常、心力衰竭等。

1.3 统计学处理

采用SPSS13.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验,相关性采用Spearman相关分析。采用Kaplan-Meier分析估算累计生存率。多因素logistic回归分析可能影响预后的多个变量,筛选出MACE发生的独立危险因素。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料的比较

经计算,150例患者HOMA-IR的均值为5.0,因此将HOMA-IR>5.0的患者作为IR组(n=80),将HOMA-IR≤5.0的患者作为非IR组(n=70)。两组患者的基线资料无显著性差异($P>0.05$;表1)。

2.2 两组患者血液生化学指标比较

两组患者的空腹血糖、空腹胰岛素、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、hs-CRP和Hcy间均具有显著性差异($P<0.05$;表2)。

2.3 HOMA-IR与冠状动脉钙化程度的相关性

IR组患者的CCS显著高于非IR组患者[(288.72±48.72) *vs* (243.63±45.85)分,$P<0.01$]。采用Spearman相关分析对CCS与HOMA-IR进行相关性分析,结果显示CCS与HOMA-IR存在显著正相关(r=0.393, $P<0.01$)。

2.4 PCI术后发生MACE的危险因素分析

术后随访12个月,IR组发生MACE事件14例(17.50%),非IR组患者发生MACE事件4例(5.71%),两组比较,差异有显著统计学意义($P<0.05$)。

以性别、吸烟、高血压、糖尿病、心功能、LDL-C、FPG、HDL-C、hs-CRP、HOMA-IR>5.0、CCS>400、

表1 两组患者临床基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	IR group (n=80)	Non-IR group (n=70)	P value
Male[n(%)]	49(61.25)	41(58.57)	0.74
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	68.85±5.47	69.78±5.03	0.28
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	23.42±3.25	22.82±3.95	0.62
Smoker[n(%)]	22(27.50)	11(15.71)	0.11
Hypertension[n(%)]	42(52.50)	35(50.00)	0.87
Diabetes[n(%)]	38(43.75)	23(32.85)	0.09
Hyperlipidemia[n(%)]	35(43.75)	24(32.86)	0.25
NSTEMI[n(%)]	15(18.75)	9(12.86)	0.38
Multi-vessel lesion[n(%)]	43(53.75)	28(38.57)	0.10
B2/C type lesion[n(%)]	40(50.00)	30(42.86)	0.42
Complete revascularization[n(%)]	71(88.75)	59(84.28)	0.48

IR: insulin resistance; BMI: body mass index; NSTEMI: non-ST segment elevation myocardial infarction

表2 两组患者血液生化指标比较

Table 2 Comparison of blood biomarkers between two groups

($\bar{x}\pm s$)

Item	IR group (n=80)	Non-IR group (n=70)	P value
FPG(mmol/L)	5.93±0.83	5.48±1.16	0.009
FINS(mU/L)	14.65±3.31	12.18±2.92	0.002
LDL-C(mmol/L)	3.36±0.80	3.15±0.58	0.012
hs-CRP(mg/L)	3.29±0.62	2.71±0.73	0.010
Hcy(μmol/L)	22.15±3.96	20.25±4.78	0.020

IR: insulin resistance; FPG: fasting plasma glucose; FINS: fasting insulin; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; Hcy: homocysteine

Hcy 等多个因素为候选自变量,以术后随访期内是否发生 MACE 为因变量,采用后退法进行变量筛选,检验标准为 $\alpha=0.05$,得到 logistic 回归方程。结果显示 HOMA-IR > 5.0,CCS > 400、纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)功能分级Ⅲ~Ⅳ级和糖尿病是老年 ACS 患者 PCI 术后 MACE 发生的独立危险因素(表3)。

表3 PCI 术后发生 MACE 危险因素的 logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of the risk factors for MACE after PCI

Factor	B	S	P value	OR	95% CI
HOMA-IR>5.0	2.32	0.52	0.011	1.74	1.32-3.21
CCS>400	3.16	0.66	0.002	2.15	1.62-4.02
Diabetes mellitus	2.91	0.50	0.008	1.92	1.45-4.23
NYHA Ⅲ-Ⅳ	1.02	0.46	0.014	1.44	1.15-2.43

PCI: percutaneous coronary intervention; MACE: major adverse cardiac event; CCS: coronary calcium score; HOMA: homeostasis model assessment; IR: insulin resistance; NYHA: New York Heart Association

2.5 生存曲线

采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,发现两组患者随访期间生存函数差异有统计学意义(Log-rank = 4.755, P=0.029;图1)。

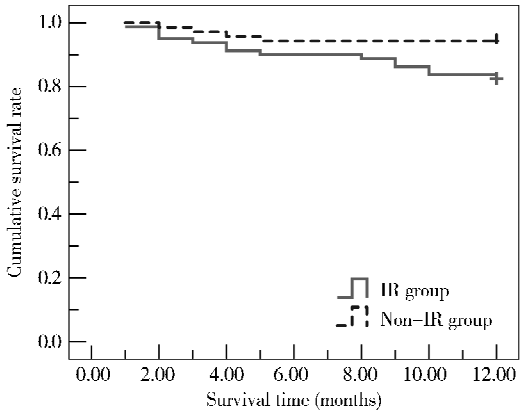


图1 两组患者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of the two groups

3 讨 论

IR 是指胰岛素作用的靶器官组织(如肝脏、肌肉、脂肪组织等)对一定量胰岛素的生物学反应低于正常水平,从而使胰岛素的生理功能受损,出现代偿性的高胰岛素血症,以维持血糖水平。IR 与动脉粥样硬化性疾病尤其是冠心病有密切的关系[6]。老年 ACS 起病急、病情危重、死亡率高,且相当一部分患者合并代谢功能紊乱,以致 IR 的发生率显著升高。近年来,多层螺旋 CT 的出现使冠心病的无创诊断上了一个新的台阶,尤其是可通过检测冠状动脉钙化对冠心病进行预测。研究发现[7],老年 ACS 患者冠状动脉钙化更为严重,CCS > 400 分提示患者冠状动脉病变更为严重,导致 PCI 手术操作难度增大、操作时间延长、并发症的发生率增加。

目前,对于 ACS 患者 IR 与患者冠状动脉钙化严重程度关系的研究报道甚少。在一项包括 5464 例无心血管疾病佐证研究对象的前瞻性研究中发现[8],HOMA-IR > 4 的研究对象与 HOMA-IR ≤ 4 的

研究对象相比,冠状动脉钙化发生率明显增高、继后进展程度明显增快。本研究结果发现,IR组患者的CCS显著高于非IR组,表明存在IR的老年ACS患者冠状动脉钙化更为严重。研究显示[9],炎症、高血糖、高胰岛素血症、血流的机械应力损伤等因素可通过不同的细胞传导途径诱导钙化细胞向成骨细胞表型分化,成骨表型的细胞可通过调节成骨相关蛋白及转录因子的表达,调节钙磷无机复合物在血管壁基质中沉积,从而导致血管钙化的形成及进展。本研究亦发现,IR组患者的炎症生化指标包括hs-CRP、Hcy及血糖、空腹胰岛素均显著高于非IR组,差异有统计学意义,且HOMA-IR与CCS呈正相关,表明IR组患者较非IR组患者存在更多的致血管钙化的危险因素,因此更容易发生冠状动脉血管钙化及加剧钙化进展程度。

随访12个月后,Kaplan-Meier生存分析显示IR组患者PCI术后生存率显著低于非IR组患者。多因素logistic回归分析结果表明,HOMA-IR > 5.0,CCS > 400、NYHA Ⅲ ~ Ⅳ级和糖尿病是老年ACS患者PCI术后MACE发生的独立危险因素。研究发现[10],存在IR的患者可引起血管内皮细胞的损伤及内皮功能紊乱,刺激平滑肌细胞增殖,加速动脉粥样硬化斑块的形成。此外,IR状态下脂蛋白脂酶活性下降,使HDL-C升高,引起脂质代谢紊乱。IR时的高胰岛素血症可刺激及加剧血管的氧化应激及炎症反应,并使血小板活性和Von Willebrond因子增加,纤溶酶原激活物抑制物水平增高,进而促进ACS患者易损斑块和易损血液的形成[11]。此外,研究显示ACS患者CCS越高,冠状动脉病变更为复杂,表现为多支病变以及B2/C型病变比例增高,使PCI术中球囊、支架等器械通过性下降、支架贴壁不良及对比剂使用量增多。此外PCI处理钙化斑块时常需应用旋磨、后扩张等介入干预措施,从而导致冠状动脉夹层、血管穿孔,术后对比剂肾病,急性、亚急性支架内血栓等并发症的发生率增加[12]。Mosseri等[13]研究发现冠状动脉钙化严重的冠心病患者PCI术后出现非ST段抬高型心肌梗死的比例增加。

综上所述,老年ACS患者IR与冠状动脉血管的钙化程度有着密切的联系,并对ACS患者PCI术后的临床预后有重要的预测价值。这提示我们在今后ACS的防治策略中,除了积极控制血压、血糖、血脂等危险因素及采取抗栓、介入干预外,也应重视改善患者的胰岛功能,减轻IR,改善胰岛素敏感性。早期发现患者血管钙化并在PCI术前做好充分的准备(器械、策略、心理),将对改善患者的预后有重要的临床意义。

【参考文献】

[1] Opar SP, Short MW, Jorgensen JE, *et al*. Acute coronary syndrome and cardiac arrest: using simulation to assess resident performance and program outcomes[J]. J Grad Med Educ, 2010, 2(3): 404 - 409.

[2] Wilson SR, Lin FY, Min JK. Role of coronary artery calcium score and coronary CT angiography in the diagnosis and risk stratification of individuals with suspected coronary artery disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2011, 13(4): 271 - 279.

[3] Kannan L, Chernoff A. Insulin resistance and atherosclerosis: is it time to measure HOMA-IR to predict coronary artery disease[J]? N Am J Med Sci, 2013, 5(10): 615 - 616.

[4] Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Diagnosis and treatment guidelines for unstable angina pectoris and non-ST segment elevation myocardial infarction[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(4): 295 - 304. [中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295 - 304.]

[5] Genders TS, Pugliese F, Mollet NR, *et al*. Incremental value of the CT coronary calcium score for the prediction of coronary artery disease[J]. Eur Radiol, 2010, 20(10): 2331 - 2340.

[6] Srinivasan MP, Kamath PK, Manjrekar PA, *et al*. Correlation of severity of coronary artery disease with insulin resistance[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(10): 611 - 614.

[7] Peix A, Cabrera LO, Rodriguez L, *et al*. Cardiac outcomes 3 years after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: value of myocardial perfusion imaging and coronary calcium score[J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(2): 156 - 161.

[8] Blaha MJ, DeFilippis AP, Rivera JJ, *et al*. The relationship between insulin rsistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 749 - 751.

[9] Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, *et al*. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implication[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(17): 1703 - 1714.

[10] Panayiotou AG, Kouis P, Griffin M, *et al*. Comparison between insulin resistance indices and carotid and femoral atherosclerosis: a cross-sectionnal population study[J]. Int Angiol, 2015, 34(5): 437 - 444.

[11] Ebron K, Andersen CJ, Aguilar D, *et al*. A larger body mass index is associated with increased atherogenic dyslipidemia, insulin resistance and low-grade inflammation in individuals with metabolic syndrome[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2015, 13(10): 458 - 464.

[12] Rathore S, Matsuo H, Terashima M, *et al*. Rotational atherectomy for fibro-calcific coronary artery disease in drug eluting stent era: procedural outcomes and angiographic follow-up results[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75(6): 919 - 927.

[13] Mosseri M, Satler LF, Pichard AD, *et al*. Impact of vessel calcification on outcomes after coronary stenting[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2005, 6(4): 147 - 153.

(编辑:吕青远)