

• 临床研究 •

2型糖尿病患者心肌梗死发病昼夜节律探讨

李静 华琦 谭静

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病患者急性心肌梗死发病的昼夜节律变异。方法 自1994年1月至2007年6月连续收集268例因发作急性ST段抬高心肌梗死而收入CCU的2型糖尿病患者的资料。另选268例非糖尿病心肌梗死患者作为对照组。两组间年龄、性别匹配。将1d以6h为单位分为4个时间段,统计两组患者各时段内例数,并比较两组间差异。结果 在糖尿病组,第1~4时段的患者例数分别为60、73、64、71例,各时段间发病例数无显著差异。对照组分别为55、90、62、61例,第2时段发病例数显著高于其他时段($P < 0.01$)。两组间比较,糖尿病组和对照组间发病例数的分布存在统计学差异。结论 非糖尿病患者心肌梗死发病时间存在昼夜节律性,而2型糖尿病患者心肌梗死发病的昼夜节律消失。

【关键词】 心肌梗死;昼夜节律;糖尿病

Circadian variation on onset of acute ST segment myocardial infarction in diabetic patients

LI Jing, HUA Qi, TAN Jing

Cardiovascular Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective To examine the circadian rhythms of acute myocardial infarction (AMI) in patients with type 2 diabetes. Methods From January 1994 to June 2007, 268 consecutive type 2 diabetes patients admitted to a coronary care unit with acute ST elevation myocardial infarction were studied. Another 268 age and sex matched AMI patients without type 2 diabetes were taken as controls. Admission numbers were calculated at 6-hour interval within a day (circadian rhythm). The data were compared between the 2 groups. Results In diabetic group, number of patients in the first to fourth quarters was 60, 73, 64, 71 respectively, with no significant difference between different quarters. That in control group was 55, 90, 62, 61 respectively, with significant difference between the second quarter and other quarters ($P < 0.01$). The difference between diabetic group and control group was significant. Conclusion There is significant circadian variation in the onset of AMI in the patients without diabetes, but there is no significant circadian variation in the onset of AMI in diabetic patients.

【Key words】 myocardial infarction; rhythms, circadian; diabetes mellitus

研究发现,急性心肌梗死的发作存在昼夜节律性,多数报道证实,心肌梗死于早晨6点至中午12点为发病高峰,其余时段处于相对较低水平,但也有研究报道,晚间可能存在一个发病的次级高峰^[1]。这一节律是人体病理生理过程昼夜节律的反映。

病程较长的1型或2型糖尿病患者,糖尿病神经病变的发生率为16%~50%^[2]。其表现为单一神经病变或多发神经病变,周围神经或自主神经均可受累。糖尿病神经病变可以导致自主神经系统活动的正常昼夜节律缺失^[3],从而引起某些与

自主神经系统相关的生理过程的节律改变^[4]。Zarich等^[5]发现一般糖尿病患者心肌缺血的发作依然存在昼夜节律,早晨为高发时段。但是合并严重自主神经失调的糖尿病患者则无此节律,全天内各时段发病比例相当,提示植物神经系统平衡失调可能对心血管事件发病的昼夜节律模式产生影响。然而,对于上述推测并无一致的观点。本研究通过2型糖尿病和非糖尿病患者急性心肌梗死发病时间的对比,探讨国人糖尿病对急性心肌梗死发病昼夜节律的影响。

收稿日期:2008-12-18

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7072032)

作者单位:100053北京市,首都医科大学宣武医院心脏科

通讯作者:华琦, Tel:13911469619, E-mail: huaqi5371@medmail.com.cn

1 资料与方法

1.1 资料 研究资料来自于首都医科大学宣武医院,时间为1994年1月至2007年6月。总共有268例2型糖尿病患者因发作急性ST段抬高心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)收入CCU。每入选1例糖尿病患者,选择1例性别相同、年龄相似的非糖尿病的STEMI患者作为对照,共268例。

1.2 诊断标准 入选患者年龄为18~75岁,因胸痛入急诊室或者心内科病房。急性心肌梗死诊断标准如下:胸痛症状持续时间≥30min;心电图显示至少相邻两个以上导联出现ST段抬高(胸前导联≥0.2mV,肢体导联≥0.1mV),血清生化标志物(CKMB或TnI)升高超过正常上限2倍以上。上述三条标准满足两项即可诊断为急性STEMI。

若患者既往有糖尿病史或者正在接受降糖药治疗或符合WHO糖尿病诊断标准,即被认定为糖尿病患者。

1.3 统计分析 将1d以每6h为单位分为4个时间段,即0:00~5:59、6:00~11:59、12:00~17:59和18:00~23:59,分别统计糖尿病组和对照组各个时段所占比例,并比较各时段间差异;比较两组间同一时段发病的差异。两组内各时段比较以及两组间比较采用χ²检验,所有统计分析使用SPSS 11.5软件。

2 结果

2.1 基线资料 共有268例2型糖尿病患者因首

次发作STEMI入选,另外268例同期入院的非糖尿病STEMI患者作为对照,两组中性别比例一致,分别为男性165例(61.4%),女性103例(38.6%)。糖尿病组患者年龄范围38~83岁,平均为(65.1±10.7)岁,对照组年龄范围37~84岁,平均为(64.4±12.3)岁,两组年龄无统计学差异。两组患者血清肌酐水平、左心室射血分数和服用β受体阻滞剂的比例均无统计学差异,糖尿病组空腹血糖显著高于对照组(表1)。

2.2 两组各时段发病例数的比较 见图1。对照组发病呈明显节律性分布,其中高峰为第二时段(6:00~11:59),该时段例数显著高于其他时段(P<0.01),并高于糖尿病组该时段的发病例数。糖尿病组各时段分布较为平均,未见明显发病高峰时段。两组间比较,发病时间规律存在显著不同(P<0.02)。

3 讨论

目前已经证实,一些心脑血管疾病的发作存在昼夜节律,如急性心肌梗死、心源性猝死、脑卒中等。心肌梗死发作的晨峰与人体的一些日常节律有关。清晨觉醒后交感神经系统活性升高同时迷走神经系统兴奋性降低,血浆儿茶酚胺、肾素、皮质醇水平升高。其结果是心率加快、血压升高、冠状动脉张力增加、血小板聚集性增加以及纤溶活性轻度降低。上述变化导致冠状动脉血流剪切力增加从而可能引起斑块破裂,发生不稳定性心绞痛或急性心肌梗死。所以清晨是心脑血管事件的高发时段。

表1 人群特征

组别	年龄(岁)	肌酐(μmol/L)	左心室射血分数(%)	服用β阻滞剂(%)	空腹血糖(mmol/L)
糖尿病组(n=268)	65±11	115±44	56±11	46(17.0)	6.3±0.5*
对照组(n=268)	64±12	106±44	57±12	53(19.6)	3.9±0.1

注:与对照组比较,*P<0.001

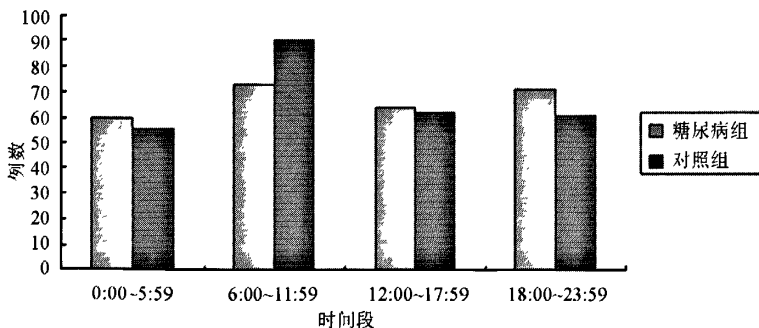


图1 发病时间分布

然而,一项包括 4796 例患者的临床研究首次发现,急性心肌梗死发病的昼夜节律性可以因为某些特殊的临床情况而改变,如糖尿病、吸烟、心力衰竭和服用 β 受体阻滞剂等。此后一些研究证实了上述结论^[6]。然而也有一些研究得出了相反的结论,并未发现糖尿病可以引起急性心肌梗死发病昼夜节律的改变^[7]。有人推测上述差异可能与研究人群种族差异有关。本研究对中国汉族人群进行分析,结果显示,糖尿病组心肌梗死发作的晨峰消失,对照组则存在明显的晨峰(6:00~12:00),两组患者年龄、性别、射血分数以及服用 β 受体阻滞剂的比例相当,从而排除了干扰因素的影响。

糖尿病患者急性心肌梗死发作的昼夜节律性消失的原因尚不明确,可能与自主神经系统有关。自主神经功能失调的患者会出现生理节律紊乱,而自主神经系统在心血管活动昼夜节律的调节中起着重要作用。糖尿病患者血管张力变化的昼夜节律异常可能导致了心血管事件发作的节律变化^[8~11]。一项研究^[12]发现,25.3%的 1 型糖尿病患者和 34.3%的 2 型糖尿病患者在 6 项自主神经功能检查中至少有 2 项异常。另一项研究发现,1 型糖尿病患者中自主神经病变的发生率为 16.6%^[13]。

发生自主神经病变后,交感-迷走平衡的节律性变化明显减弱。糖尿病自主神经病变的患者,清晨血小板聚集性、纤维蛋白原激活物抑制因子 1 和 von Willebrand 因子的水平均失去了正常的昼夜节律变化^[14],而且糖尿病患者的血压昼夜节律变化也不明显^[15]。Yamamoto 等^[16]报道,糖尿病自主神经病变患者正常的心率变异性显著受损。但一些研究得出了相反的结论,Behar 等^[17]报道糖尿病患者的晨峰依然存在。Jamal 等^[18]报道病史 <5 年的 2 型糖尿病患者,存在心肌梗死发作的昼夜节律,而病史 5 年以上的 2 型和 1 型糖尿病患者昼夜节律减弱。在笔者的研究中证实,急性心肌梗死晨峰消失与糖尿病病程无关。事实上,虽然糖尿病神经病变的临床症状通常在糖尿病确诊以后的较长时间才逐渐出现,但是自主神经功能的损害却在糖尿病确诊之初已经发生。亚临床型的自主神经病变在 2 型糖尿病发生 1 年内或者 1 型糖尿病发生 2 年内已经出现,也就是说在血糖升高以后的很短时间甚至在血糖还未明显升高时,自主神经功能失调即已发生^[19,20]。笔者的结论间接支持上述推论。

因此对于糖尿病人群,根据急性心肌梗死发

病昼夜节律性缺失的特点,在采取治疗措施、选择服药时间上要考虑到与非糖尿病患者不同的特殊性^[21]。

参考文献

- [1] Muller JE, Kaufmann PG, Luepker RV, et al. Mechanisms precipitating acute cardiac events; review and recommendations of an NHLBI workshop. Mechanisms Precipitating Acute Cardiac Events Participants. *Circulation*, 1997, 96 :3233-3239.
- [2] Huang YN, Jia ZR, Shi X, et al. Value of sympathetic skin response test in the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Chin Med J*, 2004, 117;1317-1320.
- [3] Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, et al. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens*, 2001, 15;239-246.
- [4] Guo B, Xie SJ, Que KH. Altered circadian rhythm of pulp sensibility in elderly diabetic and hypertensive patients. *Chin Med J*, 2007, 120; 1024-1026.
- [5] Zarich S, Waxman S, Freeman RT. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24;956-962.
- [6] Tanaka T, Fujita M, Fudo T, et al. Modification of the circadian variation of symptom onset of acute myocardial infarction in diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*, 1995, 6;241-244.
- [7] Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI IIIB). *Am J Cardiol*, 1997, 79;253-258.
- [8] Knudsen ST, Poulsen PL, Hansen KW, et al. Pulse pressure and diurnal blood pressure variation; association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens*, 2002, 15;244-250.
- [9] Aronson D. Impaired modulation of circadian rhythms in patients with diabetes mellitus; a risk factor for cardiac thrombotic events? *Chronobiol Int*, 2001, 18;109-121.
- [10] Little AA, Edwards JL, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathies *Pract Neurol*, 2007, 7; 82-92.
- [11] Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007, 115; 387-397.
- [12] Ziegler D, Gries FA, Spuler M, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group; the epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complicat*, 1992, 6;49-57.

(下转第 438 页)

见增加。但长期疗效如何及与目前广泛应用的药物洗脱支架相比,再狭窄率及安全性等方面均需进一步的临床试验提供循证医学证据。

经桡动脉行冠状动脉造影具有创伤小、局部血管并发症少、无须中断肝素治疗及术后无体位限制等诸多优点,已成为目前冠脉造影及经皮冠状动脉介入治疗的主要血管入路,但经尺动脉则报道较少。研究发现^[7],桡动脉与尺动脉的平均血管内径及平均血流量均无显著差异,因此理论上经由尺动脉行冠状动脉造影是可行的。Lanspa等^[8]报道了13例经尺动脉冠脉造影,12例成功。Dashkoff等^[9]亦成功报道5例经尺动脉冠脉造影及经皮冠状动脉介入,无并发症发生。本研究中7例均成功穿刺尺动脉,并进行了冠脉造影及介入治疗,提示经尺动脉途径是可行的,值得临床推广应用,且有必要进行大规模临床观察。

参考文献

- [1] Windecker S, Simon R, Lins M, et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization; the TiNOX trial. *Circulation*, 2005, 111:1-6.
- [2] Windecker S, Isabella M, Pasquale GD, et al. Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation*, 2001, 104:928-933.
- [3] Zhang F, Zheng ZH, Chen Y, et al. *In vivo* investigation of blood compatibility of titanium oxide films. *J Biomed Mater Res*, 1998, 42:128-133.
- [4] Iakovou I, Schmidt T, Ge L, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stent. *JAMA*, 2005, 293:2126-2130.
- [5] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007-04-11, online.
- [6] Gotman I. Characteristics of metals used in implants. *J Endourol*, 1997, 11:383-389.
- [7] 姚刚,周芳,章宏伟,等. 正常成人尺、桡动脉供血优越的临床意义. *江苏医药*, 2006,32:223-224.
- [8] Lanspa TJ, Williams MA, Heirigs RL. Effectiveness of ulnar artery catheterization after failed attempt to cannulate a radial artery. *Am J Cardiol*, 2005, 96:1529-1530.
- [9] Dashkoff N, Dashkoff PB, Zizzi JA, et al. Ulnar artery cannulation for coronary angiography and percutaneous coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Intervent*, 2002, 55:93-96.
- [13] Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26:1553-1579.
- [14] Aronson D, Weinrauch LA, D'Elia JA, et al. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type 1 diabetes mellitus with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*, 1999, 84:449-453.
- [15] Poulsen PL, Ebbelohj E, Arildsen H, et al. Increased QTc dispersion is related to blunted circadian blood pressure variation in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes*, 2001, 50:837-842.
- [16] Yamamoto M, Yamasaki Y, Kodama M, et al. Impaired diurnal cardiac autonomic function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22:2072-2077.
- [17] Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H. Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Am J Med*, 1993, 94:395-400.
- [18] Jamal SR, Kenneth JM, Pmorgan J, et al. Circadian variation in the onset of myocardial infarction. *Diabetes*, 2003, 52:1464-1468.
- [19] Toyry J, Niskanen L, Mantysaari M, et al. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM; ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes*, 1996, 45:308-315.
- [20] Carnethon MR, Jacobs Jr, Sidney S, et al. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes; the CARDIA study. *Diabetes Care*, 2003, 26:3035-3041.
- [21] Stephen F, Joseph A, Hugo AM. Absence of circadian variation in the onset of acute myocardial infarction in diabetic subjects. *Heart*, 1995, 74:370-372.

(上接第435页)