

· 论 著 ·

老年 2 型糖尿病患者急性心肌梗死早期血糖变异对冠状动脉病变的影响

徐幼桥¹, 李伟求¹, 江时森², 宫剑滨², 陈一天², 刘挺松²

[摘要] **目的** 探讨老年 2 型糖尿病患者急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)早期不同糖代谢状态对冠状动脉病变的影响。**方法** 采用连续血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)连续跟踪 88 例老年 2 型糖尿病 AMI 患者入院后 72 h 血糖波动情况,比较不同糖代谢状态患者冠状动脉损害严重程度的差异。**结果** 所有患者依动态血糖监测结果分为:血糖波动正常组(NGF)18 例(20.4%);轻微血糖波动组(MGF)30 例(34.1%);严重血糖波动组(SGF)40 例(45.5%)。和 NGF 组及 MGF 组比较,SGF 组患者三支血管病变比例显著升高($P < 0.01$)、单支血管病变比例显著降低($P < 0.01$);Gensini 积分在 Q1 及 Q2 比例显著降低($P < 0.01$),Q3 及 Q4 比例显著升高($P < 0.01$)。**结论** 老年 2 型糖尿病患者 AMI 早期严重血糖波动患者,冠脉病变的程度明显加重,表现为病变血管增多且程度较重。

[关键词] 老年;血糖波动;急性心肌梗死;冠状动脉造影

[中图分类号] R587.1;R542.22 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.02.008

Relationship of glycemic fluctuations to coronary atherosclerosis in elderly type 2 diabetic patients hospitalized for acute myocardial infarction

XU You-qiao¹, LI Wei-qiu¹, JIANG Shi-sen², GONG Jian-bin², CHEN Yi-tian², LIU Ting-song². 1. Outpatient Clinic, Joint Logistics Department of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu, 210002, China; 2. Department of Cardiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu, 210002, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between blood glucose fluctuations and coronary atherosclerosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus during early phase of acute myocardial infarction(AMI). **Methods** 88 diabetic patients hospitalized for AMI underwent continuous glucose monitoring via CGMS. Extent of coronary atherosclerosis of patients with different severity of glycemic fluctuations were evaluated by selective coronary angiography. **Results** All patients were divided into three groups according to MAGE: 18 patient (20.4%) with normal glycemic fluctuations, 30 patients (34.1%) with mild glycemic fluctuations and 40 patients (45.5%) with severe glycemic fluctuations. Compared to patients with normal and mild glycemic fluctuations, patients with normal glycemic fluctuations were more likely to have triple-vessel involvement ($P < 0.01$), less likely to have single-vessel disease decrease ($P < 0.01$), lower rate of Q1 and Q2 ($P < 0.01$) and higher rate of Q3 and Q4 ($P < 0.01$) in Gensini score. **Conclusion** Elderly type 2 diabetic patients with severe glycemic fluctuations during early phase of AMI are associated with more intensive coronary artery lesions taking form of diffuse and multi-vessel involvement.

[Key words] elderly; glycemic fluctuation; acute myocardial infarction; coronary angiography

随着中国社会老年化程度的日渐提高,饮食结构的改变,老年 2 型糖尿病发病率逐年高发^[1-2],已成为危害国人健康的严重的慢性非传染病之一。通过对以血糖异常波动为代表的糖代谢失稳定状态的研究发现,波动性高血糖较持续性高血糖更具危害性^[3]。笔者前期研究发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)早期部分患者血糖水平呈强烈波动趋势^[4-5],老年 2 型糖尿病患者心肌梗死早期

亦极易出现血糖异常波动。本研究拟通过动态血糖监测技术(continuous glucose monitoring system, CGMS)量化老年 2 型糖尿病患者 AMI 早期的血糖波动异常,比较 AMI 早期不同糖代谢状态患者冠脉病变程度的差异,为预防此类患者并发症的发生和预后提供指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2008 年 1 月-2012 年 1 月因 AMI 住院的老年 2 型糖尿病患者(≥ 60 岁)88 例,其中男 50 例,女 38 例,年龄(68.66 ± 5.36)岁。排除标准:①1 型糖尿病;②严重感染及重度肝、肾功能

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目(201150M1570)
作者单位: 1. 210002 江苏南京,南京军区联勤部门门诊部;2. 210002 江苏南京,南京军区南京总医院心脏内科
通讯作者: 刘挺松, E-mail: liutingsong@yahoo.com.cn

不全者;③入院时静脉输注含葡萄糖液体者;④在围治疗期因其他疾病需糖皮质激素(如泼尼松、地塞米松等)治疗及患有其他影响糖代谢的疾病及治疗措施者;⑤合并甲状腺功能亢进症、库欣综合征等影响糖代谢等其他疾病者;⑥伴发经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)及冠状动脉旁路移植术(coronary artery by passgrafting, CABG)治疗的急性心肌梗死患者;⑦各种原因导致资料不完整者。所有患者入院后即遵循目前急性心肌梗死治疗指南给予相应规范化治疗,统一安排膳食,并避免静脉输注含有葡萄糖的液体。每位患者均接受动态血糖仪连续 72 h 监测血糖。

1.2 仪器设备 快速血糖测定采用美国强生公司 Lifescan 稳步型微量血糖仪及血糖试纸。连续血糖监测系统(CGMS)使用美国 Minimed 公司产品,包括血糖记录器、连接线、信号提取器、CGMS 分析软件等。冠脉造影采用全数字化平板心血管造影系统(GE Innova 3100, 配备 Advantage Workstation 软件工作站)。

1.3 血糖测定 使用微量血糖仪测定所有患者空腹、早餐后 2 h、晚餐前、睡前(即 6:00、9:00、17:00、21:00)等时间点指尖毛细血管全血葡萄糖水平,并输入 CGMS。根据 CGMS 数据计算平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE),将所有老年 2 型糖尿病心肌梗死患者分为 3 组:血糖波动正常组($MAGE \leq 2.2$);轻微血糖波动组($2.2 < MAGE \leq 5.0$)和严重血糖波动组($MAGE > 5.0$)。

1.4 冠脉造影检查 对入选患者行冠状动脉造影检查,根据病情必要时行经皮腔内冠状动脉成形术及冠脉内支架植入术。依据病变血管管腔丢失,记为冠状动脉狭窄处管径比狭窄近心端减少的百分比。按狭窄累及的血管名称分为左主干(left main artery, LM)狭窄、左前降支(left anterior descending artery, LAD)狭窄、左回旋支狭窄(left circumflex artery, LCX)及右冠状动脉(right coronary artery, RCA)狭窄。按狭窄所累及的血管支数分为单支血管病变(single-vessel disease, SVD)、两支血管病变(double-vessel disease, DVD)、三支血管病变(triple-vessel disease, TVD)以及左主干病变。心外膜下 3 条冠状动脉及其大分支任何一段直径狭窄 $\geq 50\%$ 即为有意义病变;若三支主干无狭窄,其主要分支直径狭窄 $\geq 50\%$ 的视作等同病变,累及左主干时以同时累及左前降支和左回旋支计算。并采用 Gensini 评分^[6]系统对各支冠状动脉狭窄病变程度进行定量分析,管腔狭窄 $\leq 25\%$ 记为 1 分、26%~50%记为 2 分、51%

~75%记为 4 分、76%~90%记为 8 分、91%~99%记为 16 分、100%记为 32 分。然后所得评分乘以所在血管节段不同权重系数(左主干病变:得分 $\times 5$;左前降支病变:近端 $\times 2.5$ 、中段 $\times 1.5$;对角支病变:第一对角支 $\times 1$ 、第二对角支 $\times 0.5$;左回旋支病变:近端 $\times 2.5$ 、远端 $\times 1$;后降支 $\times 1$ 、后侧支 $\times 0.5$;右冠状动脉病变:近、中、远和后降支均 $\times 1$),每例患者冠状动脉病变总积分为各节段积分之和。根据 Gensini 评分的四分位数,将冠状动脉病变的严重程度划分为四个水平, Q1: 2~22 分、Q2: 23~40 分、Q3: 41~58 分、Q4: 59~148 分。

1.5 患者分组 根据 MACE 将患者分为三组,血糖波动正常组(NGF)18 例(20.4%)、轻微血糖波动组(MGF)30 例(34.1%)和严重血糖波动组(SGF)40 例(45.5%),血糖波动异常者合计 70 例(79.6%)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析。分类变量以百分比(率)的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同血糖波动患者病变血管支数比较 和 NGF 组以及 MGF 组相比,SGF 组三支病变比例显著升高($P < 0.01$)、单支病变比例显著降低($P < 0.01$,表 1)。

表 1 不同血糖波动患者病变血管支数的比较[支(%)]

病变血管支数	NGF	MGF	SGF
SVD	12(66.7)	20(66.7)	4(10.0)*
DVD	5(27.8)	8(26.8)	9(22.5)
TVD	1(5.5)	2(6.7)	27(67.5)*
LM	1(5.5)	2(6.7)	3(7.5)

注:与 NGF 组和 MGF 组比较,* $P < 0.01$

2.2 不同血糖波动患者 AMI 病变血管分布比较 三组患者在导致 AMI 病变血管的分布方面无统计学差异($P > 0.05$,表 2)。

表 2 不同血糖波动患者 AMI 病变血管分布比较[支(%)]

病变血管	NGF	MGF	SGF
LAD	11(61.1)	19(63.3)	25(62.5)
LCX	2(11.1)	4(13.3)	5(12.5)
RCA	5(27.8)	7(23.4)	10(25.5)
LM	0	0	0

2.3 不同血糖波动患者冠脉病变 Gensini 积分比较 和 NGF 组及 MGF 组比较,SGF 组冠状动脉

病变 Gensini 积分在 Q1 及 Q2 比例显著降低 ($P < 0.01$)、Q3 及 Q4 比例显著升高 ($P < 0.01$, 表 3)。

表 3 不同血糖波动患者冠脉病变 Gensini 积分比较[例(%)]

Gensini 积分	NGF	MGF	SGF
Q1 (2 ~ 22 分)	7 (38.9)	11 (36.7)	5 (12.5) *
Q2 (23 ~ 40 分)	6 (33.3)	9 (30.0)	7 (17.5) *
Q3 (41 ~ 58 分)	3 (16.7)	6 (20.0)	17 (42.5) *
Q4 (59 ~ 148 分)	2 (11.1)	4 (13.3)	21 (52.5) *

注:与 NGF 组和 MGF 组比较, * $P < 0.01$

3 讨 论

血糖变异为糖代谢紊乱的重要因素,与糖尿病慢性并发症的发生和预后相关并日益受到关注,老年 2 型糖尿病患者 AMI 早期糖代谢紊乱更为常见。在本实验中,和血糖波动正常的患者比较,轻微血糖波动的患者在病变血管数目以及左主干受累比例方面无明显差异;严重血糖波动患者较其他两者,三支血管病变比例显著升高同时单支血管病变比例显著降低。结果表明,老年 2 型糖尿病 AMI 伴发轻微血糖波动的患者,冠脉病变仍是以单支血管为主,和血糖波动正常的患者无异;而在 AMI 血糖严重波动的患者冠脉病变则以多支血管损害为主,冠脉病变呈现弥漫的趋势。诸多研究表明,糖尿病严重血糖波动患者较血糖波动正常者,冠脉造影显示冠脉病变广泛而严重,多支血管病变或同一血管多处病变的发生率明显高于单纯冠心病,而单支病变、局限性狭窄相对较少^[7-8]。

通过冠脉造影检查发现,在导致此次急性心肌梗死的病变血管——梗死相关血管的解剖位置分布方面,三组之间未发现任何具有统计学意义的差异,提示血糖波动程度对于冠脉的损害无明显的血管选择性。在既往一些糖尿病冠脉病变特点临床研究中,冠脉病变血管按受累的频率依次是左前降支、左回旋支、右冠状动脉和左主干。对于糖尿病患者血糖波动对于冠脉病变的影响,有报道^[9]右冠状动脉或回旋支更易受高血糖的影响,而 Mak 等^[10]则发现左冠状动脉受损几率较高,可见在解剖位置上是存在争议的。冠状动脉左主干提供心肌绝大部分血液供应,若其闭塞即导致极大面积心肌梗死,患者往往在送至医院抢救前已死亡,丧失了行冠脉造影及介入治疗的机会,这可能是三组患者中均未见致病血管为左主干者的原因。

血糖波动越大,老年 2 型糖尿病患者并发冠脉病变的危险性越高^[11]。Gensini 积分系统是一套比

较客观、可靠的冠脉狭窄定量评价系统,它科学的结合了冠状动脉血管的解剖形态和循环生理的特点,可以较全面地反映出冠状动脉损害的严重程度。高血糖能在血管形成的各个阶段,抑制侧支循环的建立^[12];实验证明前驱糖尿病与慢性高血糖的对冠脉的危害亦具有相同的机理,都能减弱冠状动脉侧支循环的建立^[13]。糖尿病患者的大血管以多部位、迅速发展的动脉粥样硬化为特点,是其致残和死亡的重要原因。在本研究中,SGF 组与 NGF 组及 MGF 组比较,Gensini 积分在 Q1 及 Q2 比例显著降低 ($P < 0.01$)、Q3 及 Q4 比例显著升高 ($P < 0.01$),表明患者严重血糖波动不但多支血管病变比例更高,整体冠脉病变的程度亦更加严重,呈现出多支、弥漫病变的趋势。

血糖波动是导致糖尿病慢性并发症的重要的病理生理机制之一,提示血糖水平变异对慢性糖尿病并发症危险性的作用可能超过血糖绝对水平的作用。血糖波动可能激发了不同的代谢途径而导致冠脉病变,机理涉及到诸多复杂的细胞和分子层面,包括血管平滑肌细胞异常增殖、血管内皮细胞过度凋亡、载脂蛋白 A-I 降低和细胞粘附分子过表达^[14-16]等,然而机体过度增强的氧化应激反应目前已被公认为其共同核心机制^[17]。血糖波动可诱导细胞内氧化应激反应,使对氧化应激敏感的核因子蛋白激酶 C (PKC) 等多种细胞因子激活,通过启动和调节一些炎性因子释放,如化学趋化因子、金属蛋白酶等介导血管内皮的损伤,导致血管收缩、白细胞黏附、血小板激活,发生血栓形成、血管炎症,最终加速了动脉粥样硬化的发展。Monnier 等^[18]研究显示,机体氧化应激反应程度与血糖波动水平密切相关,氧化应激通过增加内皮细胞凋亡从而导致斑块的腐蚀和激活^[19]。无论处于动脉粥样硬化的何种阶段,氧化应激在冠脉粥样硬化形成和发展中都起到关键作用。

通过冠脉造影检查,可以清楚地看到,老年 2 型糖尿病在急性心肌梗死早期不同糖代谢状态患者中,以严重血糖波动的患者冠脉病变最为严重,且表现为多支血管受累并呈弥漫趋势。

【参考文献】

[1] 王嘉华,黄昭穗,黄胜利,等. 老年 2 型糖尿病体脂状态及其与慢性并发症相关因素的调查分析和健康管理研究[J]. 东南国防医药,2003,5(3):172-174.
[2] 黄昭穗,方 军. 糖尿病教育的现状与展望[J]. 东南国防医药,2003,5(5):392-394.

术后除卧床休息 7 ~ 10 d 外,还应严密观察病情变化,特别是引流管是否通畅。在本组发生胆管感染病例中,多数是由于引流管脱落和阻塞造成,尽早重新放置引流管可避免感染发生^[11]。对于出现呕血、便血患者,通常用内镜止血,包括喷洒止血药物、黏膜下注射 1:10 000 肾上腺素和电凝等方法可成功止血。如患者出现持续性腹痛,腹部透视见膈下游离气体是穿孔的特有表现,应立即内镜下运用钛夹吻合或外科手术^[12]。穿孔修补后还应禁食、胃肠减压、鼻胆管引流、抗感染和静脉营养。早期发现,及时处理并发症是降低病死率的关键。

【参考文献】

- [1] 邵青龙,刘建辉,李全福,等.内镜下乳头括约肌切开治疗胆总管结石的临床应用[J].中国内镜杂志,2010,16(7):657-660.
- [2] 朱建清,蒋丹斌,单际平,等.内镜逆行胰胆管造影十二指肠乳头括约肌切开取石诊治胆总管结石 163 例体会[J].胃肠病学和肝病杂志,2008,17(11):916-917.
- [3] 任粉玉,朴熙续,崔顺子.ERCP 在梗阻性黄疸病因鉴别诊断中的应用[J].世界华人消化杂志,2009,17(28):2955-2957.
- [4] 刘玲,文卫,顾殿华,等.ERCP 术后并发十二指肠穿孔 15

例诊治分析[J].实用临床医药杂志,2009,13(8):91-94.

- [5] 邓衍部,刘有理,王义文,等.胆总管结石 ERCP 及 EST 术后出血的临床分析[J].中国医药指南,2012,10(13):170-171.
- [6] 宋光,刘连新,杨幼林.内镜与手术治疗胆总管结石的疗效比较[J].世界华人消化杂志,2008,16(26):3009-3011.
- [7] 吴伟东,段雪辉.单纯 EST 和内镜下乳头括约肌切开取石术治疗 1cm 以下胆总管结石的临床疗效对比[J].现代消化及介入诊疗,2011,16(2):137-138.
- [8] Gupta N, Poreddy V, Al-Kawas T. Endoscopy in the management of choledocholithiasis[J]. Gurr. Gastroenterol Rep, 2008, 10(2): 169.
- [9] 王大勇,马建国,王琦.31 例老年人胆总管结石内镜十二指肠乳头括约肌切开术治疗效果分析[J].宁夏医科大学学报,2009,31(1):85-86.
- [10] 沈火剑,季福.肝外胆管结石微创治疗进展[J].肝胆胰外科杂志,2009,21(2):166-168.
- [11] Tlanif F, Ahmed Z, Samie MA, et al. laparoscopic transcystic bile duct exploration; the treatment of first choice for common bile duct ston[J]. Surg Endosc, 2011, 24(7):1552-1556.
- [12] 田正风,申素芳,陈洪,等.ERCP 治疗胆总管结石的临床分析[J].中外医疗,2010,14:18,20.

(收稿日期:2012-11-27;修回日期:2012-12-14)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)

(上接第 124 页)

- [3] Ceriello A, Ihnat MA. Glycaemic variability: A new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting[J]. Diabet Med, 2010, 27(8):862-867.
- [4] 刘挺松,陈一天,江时森,等.急性心肌梗死早期不同糖代谢状态对心功能损害及其恢复的影响[J].中国综合临床杂志,2011,27(2):120-124.
- [5] 刘挺松,陈一天,吴宗贵,等.无糖尿病史急性心肌梗死患者入院早期动态血糖谱[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(5):410-412.
- [6] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3):606.
- [7] 黄占红.冠心病合并 2 型糖尿病冠状动脉造影分析[J].中国实用医药,2010,5(33):133-134.
- [8] 贾淑杰,李敏,米树华,等.冠心病并发糖调节受损患者的冠状动脉病变分析[J].中国介入心脏病学杂志,2010,18(4):203-206.
- [9] Melidonis A, Dimopoulos V, Lempidakis E, et al. Angiographic study of coronary artery disease in diabetic patients in comparison with nondiabetic patients[J]. Angiology, 1999, 50(12):997-1006.
- [10] Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction, GUSTO-I investigators, global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(1):171-179.
- [11] 申虎威,李燕,邢莉,等.血糖波动与糖尿病大血管病变的

相关研究[J].中国病理生理杂志,2010,26(7):1311-1315.

- [12] VanGolde JM, Ruiter MS, Cehper NC, et al. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental[J]. Diabetes, 2008, 57(10):2818-2823.
- [13] 王元兴,曹红兵,周红霞,等.前驱糖尿病对冠心病侧支循环形成的影响[J].东南国防医药,2011,13(4):327-329.
- [14] Sun J, Xu Y, Dai Z, et al. Intermittent high glucose enhances proliferation of vascular smooth muscle cells by upregulating osteopontin[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 313(1-2):64-69.
- [15] 陈晓庆,王毅,张震宇,等.冠心病危险因素单中心临床分析[J].国际心血管病杂志,2012,39(4):236-238.
- [16] LB Y, WB Q, XH L, et al. Intermittent high glucose promotes expression of proinflammatory cytokines in monocytes[J]. Inflamm Res, 2011, 60(4):367-370.
- [17] Ceriello A, Ihnat M. Oxidative stress is, convincingly, the mediator of the dangerous effects of glucose variability[J]. Diabet Med, 2010, 27(8):968.
- [18] Monnier L, Mas E, Ginet 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, 295(14):1681-1687.
- [19] Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, et al. Endothelial dysfunction in acute and chronic coronary syndromes: evidence for a pathogenetic role of oxidative stress[J]. Arch Biochem Biophys, 2003, 420(2):255-261.

(收稿日期:2012-11-21;修回日期:2013-01-21)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)