文章编号:1000-5404(2010)09-0967-04

论著

2型糖尿病多因素干预与心肌缺血相关性分析

赵 婕[1],张忠辉[1],黄定德[2],李前伟[2],陈 兵[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:内分泌科[1],核医学科[2])

[摘要] **目的** 观察新诊断2型糖尿病患者多因素干预与心肌缺血的关系。**方法** 新诊断2型糖尿病患者120例经血糖、血脂、血压强化干预8年后,采用腺苷负荷下心肌核素显像(myocardial perfusion imaging,MPI)评估心肌缺血,统计分析多因素控制达标情况与MPI阳性率之间的关系。**结果** 本组患者心肌缺血阳性率为25%,Logistic分析示有胸闷史($OR=49.963$,95% $CI=9.525\sim262.067$,$P=0.000$),高血压超过130/85 mmHg($OR=4.684$,95% $CI=1.064\sim20.239$,$P=0.032$),总胆固醇超过4.66 mmol/L($OR=7.297$,95% $CI=1.247\sim42.691$,$P=0.027$),糖化血红蛋白超过7%($OR=4.640$,95% $CI=1.064\sim20.239$,$P=0.041$)4项因素均为发生糖尿病性心肌缺血的高危因素。**结论** 4项危险因素控制不良的2型糖尿病患者心肌缺血发生率高。全面、严格控制危险因素,尽可能提高治疗达标率才可能减少心肌缺血的发生。

[关键词] 2型糖尿病;强化干预;心肌缺血;核素心肌灌注显像;危险因素
[中图法分类号] R181.32; R542.202; R587.1 **[文献标志码]** A

Correlation between intervention of multiple risk factors and myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes

Zhao Jie[1], Zhang Zhonghui[1], Huang Dingde[2], Li Qianwei[2], Chen Bing[1] ([1]Department of Endocrinology, [2]Department of Nuclear Medicine, Southwest Hospital, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To observe the correlation between intervention of multiple factors and myocardial ischemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Methods** Myocardial ischemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (duration≤1 year) was assessed 8 years after intensified intervention of their blood sugar, lipid and pressure using adenosine load myocardial nuclide perfusion image. Correlation between multiple factor analysis results using SPSS 13.0 and positive rate of adenosine load myocardial nuclide perfusion image was observed. **Results** The positive rate of myocardial ischemia in patients included in this study was 25%. Logistic analysis showed that history of chest distress ($OR=49.963$, 95% $CI=9.525$ to 262.067, $P=0.000$), blood pressure >130/85 mmHg ($OR=4.684$, 95% $CI=1.064$ to 20.239, $P=0.032$), total cholesterol >4.66 mmol/L ($OR=7.297$, 95% $CI=1.247$ to 42.691, $P=0.027$) and mean glycosylated hemoglobin >7% ($OR=4.640$, 95% $CI=1.064$ to 20.239, $P=0.041$) were the high risk factors for myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes. **Conclusion** Poor control of the 4 factors is the high risk factor for myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes. Overall and effective control of such risk factors can decrease the incidence of myocardial ischemia and improve its treatment.

[Key words] type 2 diabetes; intensive control; myocardial ischemia; radio nuclide myocardial perfusion imaging; risk factor

Supported by the "Eleventh Five-year Plan" for National Key Technology R&D Program (2006BA702B01). Corresponding author: Chen Bing, Tel: 86-23-68754138, E-mail: chenbing3@medmail.com.cn

心肌缺血是2型糖尿病患者的第一大死因[1]。糖尿病患者的心肌缺血常无临床症状,待出现症状时其心脏病理变化已较严重[2]。美国糖尿病学会(american diabetes association, ADA)指南指出无症状心肌缺血的筛查标准是糖尿病患者合并2个冠心病危险因素[3],但危险因素的确定范围众说纷纭,而对糖尿病相关性心肌缺血的临床分层指标鲜有报道。

美国心脏病学会、美国心脏学会、美国核心脏病学会(American College of Cardiology/American Heart Association/American Society of Nuclear Cardiology, ACC/

[基金项目] "十一五"国家科技支撑计划(2006BA702B01)
[通信作者] 陈 兵,电话:(023)68754138,E-mail:chenbing3@medmail.com.cn

AHA/ASNC)相关指南充分肯定心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI),认为该方法能精确评估患者负荷和静息状态下的心肌血流灌注情况[4]。本研究旨在利用该方法评估新诊断2型糖尿病患者在8年多因素干预后的心肌缺血情况,观察不同干预效果与心肌缺血之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2002年1-10月我院内分泌科新诊断的2型糖尿病患者,共计120例。其中男性62例,女性58例,年龄30~75岁。纳入标准:按1999年世界卫生组织(WHO)的糖尿病诊断和分型标准新诊断的2型糖尿病患者,愿意参加本研究并签署知情同意书者。排除标准:①其他类型糖尿病患者;②确诊糖尿病病程超过1年者;③确诊时已合并心、脑、肾及外周血管病变者;④已知对腺苷有过敏反应者;⑤严重高血压者(收缩压≥180 mmHg和/或舒张压≥100 mmHg);⑥支气管哮喘者;⑦不签署知情同意书和中途要求退出者。

1.2 方法

1.2.1 干预实施方案 患者入组后开始治疗,治疗控制标准:空腹血糖(FBG)<7.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)<7.0%;收缩压(SBP)<130 mmHg,舒张压(DBP)<85 mmHg;甘油三酯(TG)<150 mg/dl(1.7 mmol/L),总胆固醇(TC)<180 mg/dl(4.66 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)<100 mg/dl(2.59 mmol/L)。治疗方案包括口服降糖药物和/或胰岛素,使患者血糖尽量达标,并控制血压,调节血脂谱达标,每月随访复检1次,共随访8年。

1.2.2 随访和检测方法 患者随访复检时记录患者有无胸闷、胸痛发生情况,袖带法测定血压(BP),达乐牌2208型血糖仪检测空腹末梢血糖(FBG);每3个月测定HbA1c(高效液相亲和层析法),每半年测定1次血脂谱和体质量指数(body mass index, BMI)、腰围、臀围。

1.2.3 MPI 采用$^{99}Tc^m$-MIBI腺苷负荷-静息隔日法进行。受试患者检查前停服β受体阻滞剂、双嘧达莫、地西泮、血管紧张素转换酶抑制剂和钙拮抗剂以及茶、咖啡或其他含茶碱的饮料至少48 h,试验前4 h禁食。腺苷注射液(沈阳光大公司提供)采用微量注射泵输注,输入速度140 μg/(kg·min),总剂量为0.84 mg/kg,时间6 min,第3分钟时从另一静脉通道输注$^{99}Tc^m$-MIBI 925 MBq。输注腺苷过程中监测血压、心电图。出现胸部不适、潮热、心悸、气短、恶心视为轻微不良反应,医师施以安慰可继续试验;出现严重心律失常或急性心梗、Ⅱ度以上房室传导阻滞、心脏骤停、支气管痉挛等严重不良反应时及时停药,并予以治疗。注射$^{99}Tc^m$-MIBI后1 h进行SPECT显像,显像仪器为GE Millennium MPR,采集条件为:矩阵128×128,放大倍数1.33,探头旋转180°,每2.8°采集1帧,共64帧。利用专用心肌断层显像处理软件重建后得到短轴、水平长轴和垂直长轴3个断层图像,2位核医学医师独立进行图像分析,腺苷负荷阳性者第2天再进行静息显像,$^{99}Tc^m$-MIBI剂量及采集条件与负荷显像相同。阳性判定标准:负荷下显像出现放射性分布稀疏或缺损,稀疏或缺损部位至少在2个连续层面出现,且在其他断层的相应部位得到印证,相应部位在静息下无稀疏或缺损。

1.3 统计学分析

使用SPSS 13.0软件系统进行分析。计数资料用χ^2和Fisher检验,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,2组均数间的比较用t检验。使用8年均值判定各项干预指标达标和不达标,据此分层后逐步纳入非条件Logistic回归模型。用比值比(odds ratio, *OR*)及其95%可信区间(confidence interval, *CI*)来估计各危险因素和心肌缺血发生的关联程度。阳性结果视为心肌缺血。

2 结果

2.1 MPI结果

完成腺苷负荷、静息状态下心肌核素扫描120例,发现心肌灌注缺损30例,糖尿病性心肌缺血总体患病率为25%。30例患者中男女各占50%,19例伴有活动后气促、胸闷,11例无任何临床症状。腺苷负荷试验中83%患者出现轻微不良反应(潮红、心悸为主),无1例严重不良反应。

2.2 糖尿病合并心肌缺血临床指标比较

MPI阳性者出现不典型症状的比例明显高于阴性者($P=0.000$)。MPI阳性者其余临床指标略高于阴性者,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。若以本研究要求的强化标准来看,MPI阴性者HbA1c、TC、LDL-C均在达标范围内,而SBP、DBP、FBG、BMI、TG均值也比MPI阳性者低(表1)。

2.3 糖尿病控制达标分层与MPI阳性分析

120例患者中,61%患者合并有高血压,50%患者合并有高甘油三酯血症,76%患者合并有高胆固醇血症,65%患者合并有高低密度脂蛋白胆固醇血症,其MPI阳性率分别是23%、22%、31%、28%。进一步将有合并症患者分为控制达标和不达标2组,合并有高TG、LDL-C、BP的患者不达标比达标患者心肌缺血发生率显著增高($P<0.05$);将HbA1c分为控制好(<6.5%)、良好(6.5%~7%)、差(>7%)3个层次,控制得越差,MPI阳性率越高($P=0.025$)。见表2。

表1 2型糖尿病患者不同MPI结果的临床指标比较

指标	例数	年龄(岁)	男性[例数(%)]	吸烟[例数(%)]	BMI(kg/m²)	腰臀比	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	不典型症状[例数(%)]
总体	120	58.0±8.0	62(52)	30(25)	24.2±3.0	0.93±0.05	7.12±1.51	6.56±0.95	1.58±0.89	4.57±0.69	2.49±0.50	123.57±12.50	75.46±8.40	24(20)
MPI阳性	30	58.9±8.0	14(47)	5(17)	24.9±2.9	0.93±0.06	7.26±1.69	6.74±0.99	1.66±1.00	4.77±0.67	2.60±0.46	125.33±9.95	76.13±9.04	19(63)
MPI阴性	90	57.8±8.0	48(53)	25(27)	23.9±3.0	0.93±0.06	7.07±1.45	6.50±0.93	1.56±0.85	4.51±0.69	2.45±0.51	122.98±13.22	75.23±8.23	5(6)
*P*值		0.549	0.536	0.330	0.120	0.97	0.564	0.239	0.587	0.085	0.170	0.373	0.614	0.000

表2 2型糖尿病患者控制指标达标情况的MPI阳性率比较

控制指标	达标情况	例数	MPI阳性[例数(%)]	*P*
高BP(mmHg)	达标	50	7(14)	0.015
	不达标	23	10(43)	
高TG(mmol/L)	达标	15	0(0)	0.026
	不达标	45	13(29)	
高TC(mmol/L)	达标	34	6(18)	0.029
	不达标	57	22(39)	
高LDL-C(mmol/L)	达标	46	9(20)	0.038
	不达标	32	13(41)	
HbA1c(%)	好	50	8(16)	0.025
	良	30	6(20)	
	差	40	16(40)	

2.4 糖尿病性心肌缺血主要危险因素筛查

以有无心肌缺血为因变量,将临床指标如吸烟、年龄、性别和HbA1c、TC、TG、LDL-C、BP控制指标达标情况,以及有无活动后气促乏力、胸闷病史不典型症状逐一输入非条件Logistic模型,筛选出心肌缺血危险因素共4项(表3):HbA1c均值超过7%的患者心肌缺血发生率是控制在6.5%以下患者的4.64倍;血压未控制在130/85 mmHg内的患者同样心肌缺血事件发生率是血压达标者的4.68倍;TC超过4.66 mmol/L以上的患者发生心肌缺血事件是TC达标患者的7.3倍,TC是3项血脂指标中唯一一项与心肌缺血呈正相关,最具有显著意义的指标;有活动后胸闷史则是早期糖尿病患者发生心肌缺血危险性最高的指标(*OR* = 49.963, 95% *CI* = 9.525 ~ 262.067, *P* = 0.000)。

表3 2型糖尿病患者心肌缺血危险因素Logistic回归分析

因素	B	SE	*OR*	95% *CI*	*P*
HbA1c	1.535	0.751	4.640	1.064 ~ 20.239	0.041
TC	1.987	0.836	7.297	1.247 ~ 42.691	0.027
BP	1.544	0.720	4.684	1.064 ~ 20.239	0.032
不典型症状	3.911	0.846	49.963	9.525 ~ 262.067	0.000

3 讨论

本课题组腺苷负荷核素心肌显像120例糖尿病患者8年来整体代谢指标控制良好[HbA1c = (6.56 ± 0.95)%, LDL-C = (2.49 ± 0.50) mmol/L],除24例患者出现活动后气促、乏力、偶感胸闷不典型临床症状外,其余均无冠心病的临床症状和心电图依据。利用MPI检测出25%糖尿病患者发生无痛性心肌缺血,和DIAD研究报道的无痛性心肌缺血22%的发生率相似[5]。

强化血糖治疗对于预防糖尿病患者心血管事件的利弊还存在争论。UKPDS研究组对新诊断2型糖尿病患者强化降糖治疗10年后心肌梗死发生危险下降39%[6];相反,ACCORD研究由于入选患者病程长,合并微血管和大血管并发症多,实施强化3.5年后反而死亡率明显高于对照组[7]。结果相悖的原因可能是研究对象不同、强化干预早晚不同。本试验结果支持UKPDS的研究,将HbA1c控制在7%以内,强化干预8年,控制好、中、差占总体比为42%、25%、33%,糖化血红蛋白控制得差(HbA1c ≥ 7%)的患者发生心肌缺血危险是控制得好(HbA1c < 6.5%)的4.64倍(*OR* = 4.64, *P* < 0.05)。高血糖毒性不仅本身促进大动脉粥样硬化的形成,还引起血脂和血压的紊乱[8]。本课题组超过50%患者合并有高血压和/或血脂紊乱。STENO-2研究显示较早期降低多危险因素风险可使糖尿病患者获得心血管方面良好的临床转归[9]。国内一项回顾性分析也显示2型糖尿病患者心肌梗死发生率与治疗效果相关[10]。本研究将患者血压控制在130/85 mmHg以内,TC控制在4.66 mmol/L以内,总体达标率分别为78%、52.5%,不达标患者发生心肌缺血的危险性比达标患者高(BP: *OR* = 4.684, TC: *OR* = 7.297, *P* < 0.05)。

糖尿病性心肌缺血患者特点为无明显胸痛症状,冠脉缺血弥漫、广泛,常伴左心室功能降低,对血管成形术反映不太理想(需要反复多次的介入和搭桥术),患者生存率低[2]。因此,对糖尿病无症状心肌缺血早期诊断很有必要。MPI是用于评价心肌细胞摄血功能,诊断冠心病特异度91% ~ 100%,灵敏度83% ~ 92%[11,12]。而关于MPI预测能力,一项META分析示:MPI呈中、重度异常的患者年心脏死亡或心梗发生率为5.9%[13]。929例糖尿病患者前瞻性随访2.5年,MPI表现为2个以上可逆性分布区域灌注缺损的患者心血管事件发生率8.6%[11]。腺苷是体内的能量代谢物,能迅速扩张冠脉,弥补运动平板试验无法达到的心脏耗氧极限,所以本试验选用腺苷负荷下心肌灌注显像,既保证糖尿病患者无症状性心肌缺血的准确诊断,又无创、安全、经济。

目前国内外鲜有报道糖尿病性心肌缺血,特别是无症状心肌缺血的预测因素。有研究报道糖尿病病程超过10年,女性患者是危险因素,而常规临床指标并不能预测心肌缺血[14]。本试验发现胸闷史、总胆固醇超标、高血压、糖化血红蛋白超标能够预测心肌缺血,而性别、年龄、吸烟史、静息下心电图在本研究中并不是预测因子,与文献[14]结果不同的原因可能是我们采用严格的强化指标作为分层依据以及使用8年患者临床指标均值,而非某一时间点的数据。这和DIAD实验结果异曲同工,DIAD发现利用MPI诊断的早期心肌缺血患者3年后有79%转归和该类患者在第1次诊断后进行更多的冠心病危险因素的强化治疗有关[15]。

总之,本研究证明早期、多因素、严格强化治疗能良好的控制糖尿病患者代谢紊乱,实施严格强化血糖、总胆固醇、血压措施后指标不达标是糖尿病患者心肌缺血的高危因素。患者若出现活动后气促胸闷或是合并有2个以上代谢指标不达标提示临床医师应该进行心肌摄血功能检测,提高无症状心肌缺血的诊断率,为临床治疗方案提供科学依据。

参考文献:

[1] National Institutes of Health. Third Report Of The National Cholesterol Education Pogram (NCEP) Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatmentof High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel Ⅲ) final report[J]. Circulation, 2002, 106(25): 3143 - 3421.

[2] The BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(5): 1122 - 1129.

[3] American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida[J]. Diabetes Care , 1998, 21(9): 1551 - 1559.

[4] Francis J K, Michael G B, Beverly H L, *et al*. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—Executive summary—A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to revise the 1995 guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003,42(7): 1318 - 1333.

[5] Wackers F J, Young L H, Inzucchi S E, *et al*. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study [J]. Diabetes Care, 2004, 27(8): 1954 - 1961.

[6] Holman R R, Paul S K, Bethel M A, *et al*. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1565 - 1576.

[7] Gerstein H C, Miller M E, Byington R P, *et al*. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2545 - 2559.

[8] Giaccari A, Sorice G, Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes-mechanisms and potentials for treatment[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(5): 365 - 377.

[9] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H H, *et al*. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(6): 580 - 591.

[10] 巴俊强, 蒋成燕, 袁立英, 等. 2型糖尿病治疗效果与心肌梗死的关系[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(14): 1387 - 1388.

[11] Shaw L J, Iskandrian A E. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT[J]. J Nucl Cardiol, 2004, 11(2): 171 - 185.

[12] 范中杰, 陈黎波, 李方, 等. 腺苷负荷试验心肌核素显像对冠心病诊断价值的评估[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 112 - 115.

[13] Giri S, Shaw L J, Murthy D R, *et al*. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease[J]. Circulation, 2002, 105(1): 32 - 40.

[14] Berman D S, Kang X, Hayes S W, *et al*. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(7): 1125 - 1133.

[15] Wackers F J, Chyun D A, Young L H, *et al*. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with Type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study[J]. Diabetes Care, 2007, 30(11): 2892 - 2898.

(收稿:2009-12-08;修回:2010-01-12)

(编辑 邓强庭)

(上接966页)

许、患者能够耐受手术,都应按第一单发癌来处理,积极争取手术治疗,尽量行根治性切除[7]。该例患者以胃癌为第一原发灶,按照胃癌治疗规约行根治性全胃切除,符合重复癌的治疗原则。影像学和内窥镜对胃肠道间质瘤的阳性诊断率不高[8]。内镜超声检查除能发现病变外,尚可提供判断良恶性质的参考[9]并推测病灶的病理学变化。虽然该患者术前未有内镜超声检查结果,但通过本病例应该意识到内镜超声在明确胃肠道间质瘤诊断上的优势。同时,应定期对患者进行随访,以延长患者生存期、提高患者生活质量。

参考文献:

[1] 汪燕,宋继伟. 胃-食管重复癌并发胃内重复良性瘤1例[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(22): 2562 - 2563.

[2] 赵明芳,刘云鹏. 四重原发性恶性肿瘤1例及文献复习[J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(3): 325.

[3] Wittekind C, Klimpfinger M, Hermanek P, *et al*. Multiple simultaneous gastric carcinomas [J]. Br J Cancer, 1997, 76(12): 1604 - 1609.

[4] Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, *et al*. Loss of p16 protein defines high-risk patients with gastrointestinal stromal tumors: a tissue microarray study[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(2 Pt 1): 638 - 645.

[5] 沈坤堂,侯英勇,秦新裕,等. 甲磺酸伊马替尼靶向治疗晚期胃肠道间质瘤[J]. 中华胃肠外科杂志, 2005, 8(2): 129 - 131.

[6] 张卫东,吴艳春,王敦英,等. 横结肠癌子宫内膜癌左肾癌回盲部结肠癌四重癌1例[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(3): 131.

[7] 庞学利,肖红,阎晓初,等. 调强放射治疗鼻咽、喉同时多原发癌1例[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(24): 2504.

[8] 黄开红,刘建化,王凌云,等. 胃间质瘤的内镜、临床病理及免疫组织化学特征[J]. 癌症, 2007, 26(11): 1252 - 1256.

[9] 孙思予,刘金钢. 内镜超声对胃肠道间质瘤的诊断价值[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(8): 578 - 580.

(收稿:2010-02-07;修回:2010-04-08)

(编辑 龙 亮)