文章编号:1000-5404(2010)07-0725-03

短篇论著

胰岛素抵抗在急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后再狭窄中的作用

许官学[1],石 蓓[1],沈长银[1],赵然尊[1],彭格红[2] (563003 贵州 遵义,遵义医学院附属医院:心血管内科[1],功能科彩超室[2])

[摘要] **目的** 探讨胰岛素抵抗与非糖尿病患者急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)后再狭窄(restenosis,RS)的关系。**方法** 非糖尿病急性心梗患者62例,据是否存在胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)分为IR组($n=38$)和非IR组(NIR组,$n=24$),均行PCI,每例患者植入1~2枚药物洗脱支架。采集清晨空腹静脉血,检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FBI)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、甘油三酯(TG)。用自我平衡模型分析法计算胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index,ISI)。计算患者体质量指数(BMI)。术后6~8个月再次冠脉造影。测定冠脉病变长度和术前、支架植入后及复查造影时血管最小内径,计算RS发生率、血管管腔直径丢失值和血管内径丢失指数。**结果** 2组患者在年龄、性别构成比、高血压患病率、BMI、血TC、TG、HDL-c、LDL-c、冠脉病变长度、支架术前最小管腔直径、支架术后即刻最小管腔直径和术后即刻管腔残留狭窄程度差异皆无统计学意义。IR组FBG、FBI及ISI在IR组皆高于NIR组($P<0.05$,$P<0.01$)。IR组有5例(13.2%)患者出现RS,NIR组1例(4.2%)出现RS,2组间比较有统计学差异($P>0.05$)。IR组管腔丢失值和丢失指数皆大于NIR组($P<0.01$)。ISI与管腔丢失值和丢失指数呈明显正相关($r=0.811$、$r=0.821$;$P<0.01$)。**结论** 非糖尿病急性心肌梗死患者IR程度与急诊PCI后冠脉支架内RS有关。

[关键词] 急性心肌梗死;胰岛素抵抗;冠状动脉支架术;再狭窄
[中图法分类号] R542.22; R540.46; R587.102 **[文献标志码]** A

急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者住院期间血浆胰岛素水平与血糖浓度呈正相关[1]。而高胰岛素血症是缺血性心脏病独立危险因子[2,3]。研究[4,5]显示胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)是冠状动脉支架置入术后早期再狭窄(restenosis,RS)的独立预测因子。然而,IR与急性心肌梗死急诊经皮腔内冠状动脉介入治疗成形术(percutaneous coronary intervention,PCI)后支架内RS的关系研究尚少。因此,本研究探讨AMI行急诊PCI后患者住院期间IR程度与随访过程中RS的关系,为该类患者临床治疗的选择提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2002年12月至2008年12月入住我院的首次AMI患者62例,其中前壁AMI 46例,下壁AMI 16例,合并Ⅲ度房室传导阻滞6例,合并右室AMI 2例,合并左心衰1例。根据AMI发病入院是否存在IR,将患者分为IR组($n=38$)和非胰岛素抵抗组(NIR组,$n=24$)。AMI的诊断符合2001年我国心血管病学分会制定的急性心梗诊断标准。所有患者经冠状动脉造影支持AMI,梗死相关血管皆为完全闭塞或次全闭塞,累及左前降支46例、右冠状动脉13例、左回旋支3例。所有患者成功行急诊PCI,每例成功置入药物洗脱支架1~2枚(乐普,乐普医疗器械股份有限公司;火鸟,微创公司)。PCI成功标准为术后残余狭窄小于20%。术后均服用阿司匹林、依那普利或氯沙坦、美托洛尔、阿托伐他汀及氯比格雷,加强冠心病二级预防;所有患者术后6~8个月再次冠脉造影。除外慢性心功能不全、心源性休克、糖尿病、肝功能异常、甲状腺功能异常、胰腺炎等患者。

1.2 生化检测

患者皆于AMI发病后次晨(禁食12 h后)采集空腹外周静脉血,分离血清。采用全自动生化分析仪(Olympus,AU 5400,日本)测定总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)。酶联免疫分析法检测其空腹胰岛素(FBI)水平,人胰岛素放射免疫测定盒由北京海科锐生物技术中心提供。胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index,ISI)采用自我平衡模型分析法(homeostasis model assessment of insulin resistance,HOMA-IR):IR=FPG(mmol/L)×FPI(μU/ml)/22.5;HOMA-IR结果≥2.0为IR,<2.0为NIR[6]。

1.3 冠状动脉造影定量分析

用荷兰Philips公司INTEGRIS CV心血管造影机,采取多部位造影,用该造影机的图像处理系统作狭窄定量分析。至少用相互垂直的2个投照体位,PCI术成功的判定标准为残余狭窄<20%和前向血流TIMI 3级。RS的判定标准:复查冠脉造影以支架内或支架邻近血管管腔直径狭窄程度≥50%。测定血管最小内径(minimal luminal diameter,MLD),记录术前、支架植入后及复查造影时MLD(MLD1,MLD2,MLD3),计算血管管腔直径丢失值(管腔丢失=MLD2-MLD3),血管内径的丢失指数(1oss index)=MLD2-MLD3/MLD2-MLD1。所有冠脉造影皆在同一台造影机上进行,使用同一种造影剂,病变测量由同一人执行。

[通信作者] 许官学,电话:(0852)8608251,E-mail:xuguanxue2008@163.com

表1 2组临床资料和各项指标比较

组别	n	年龄(岁)	男/女(例)	复诊时间(d)	高血压(例)	BMI(kg/m^2)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)	LDL-c(mmol/L)	FBG(mmol/L)
IR组	38	62.0±11.5	28/10	202±34	34	24.3±3.3	4.90±1.19	2.28±1.15	1.09±0.40	3.09±0.99	5.22±0.98
NIR组	24	63.0±10.9	18/6	211±29	22	24.4±5.7	4.78±2.34	2.41±1.45	1.11±0.52	3.21±1.54	5.07±0.81[a]

组别	n	FBI(mIU/L)	ISI	支架种类(火鸟/乐普)	冠脉狭窄病变长度(mm)	术前MLD(mm)	术后即刻MLD(mm)	术后残余狭窄程度(%)	RS(例)	管腔丢失(mm)	管腔丢失指数
IR组	38	16.90±8.97	3.92±0.71	26/20	17.1±7.4	0.40±0.20	2.95±0.70	1.5±1.3	5	1.30±1.01	0.36±0.23
NIR组	24	12.38±5.46[b]	1.56±0.44[b]	17/12	17.8±9.5	0.42±0.25	2.90±0.50	2.0±1.6	1	0.55±0.72[b]	0.17±0.21[b]

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$, 与IR组比较

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较使用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;计数资料以构成比表示,两组间比较用 Pearson Chi-square 检验或 Fisher 精确概率法;ISI 与管腔丢失的相关性用 Spearman 相关分析法。

2 结果

具体见表1。2组患者在年龄、性别构成比、高血压患病率、BMI、血TC、TG、HDL-c、LDL-c差异皆无统计学意义($P>0.05$)。冠脉病变长度、术前MLD、支架术后即刻MLD、术后即刻管腔残留狭窄程度、使用支架种类和支架术后再次冠状动脉造影时间差异亦无统计学意义($P>0.05$)。IR组有5例(13.2%)患者出现RS,NIR组仅1例(4.2%)RS,但差异无统计学意义($P>0.05$)。反映胰岛素抵抗程度的指标FBG、FBI及ISI在IR组皆显著高于NIR组($P<0.05$,$P<0.01$)。IR组管腔丢失较NIR组严重,丢失绝对值和丢失指数大于后者,ISI与管腔丢失、丢失指数呈明显正相关($r=0.811$、$r=0.821$,$P<0.01$)。

3 讨论

RS仍然是当前冠脉支架植入术后面临的一个重要问题,其发生机制仍未完全清楚。IR是冠脉支架术后导致和促进RS的全身性危险因素。业已证明,冠心病患者较之正常人存在IR,并且冠脉支架置入术后RS患者,IR程度较之无RS者更为严重[4,5,7,8]。国外学者的报道显示IR程度与AMI急诊PCI后支架RS呈正相关[4,6]。

IR表现为外周组织对胰岛素敏感性降低,从而导致外周血胰岛素水平增高籍以维持正常血糖水平。IR常常起病隐匿,Iozzo等[9]发现,甚至在心肌组织,IR可以在显性糖尿病之前存在多年;心血管病患者普遍存在IR。事实上,在无心血管疾病的2型糖尿病患者,仍然存在严重的IR。IR是高血压、冠心病、糖尿病等许多疾病的共同病因或危险因子,与冠心病及冠心病的多个易患因素密切相关。即使在没有临床冠心病的人群,IR也是独立于其他众多冠心病危险因子的冠脉进行性钙化预测因子[10]。胰岛素敏感性降低不仅可直接导致动脉粥样硬化,并且还可以通过影响冠心病的其他易患因素间接影响冠心病的发生和发展。常常导致糖、脂肪代谢紊乱,刺激血管平滑肌细胞生长和增殖,引起高TC、低HDL-c血症、高血压、血管狭窄等。

IR导致的高胰岛素血症可通过引发物质代谢紊乱和非代谢效应促进冠脉支架术后RS的发生和发展。Takagi等[7]通过对高胰岛素血症和冠脉支架内RS相关性的研究,发现冠脉支架置入术后6个月新生内膜厚度指数(neointimal index measured)与空腹血糖和糖负荷后血浆胰岛素水平相关;国内刘海伟等[11]研究显示高浓度胰岛素促进冠脉支架术后RS的形成;王旭辉等[12]以二甲双胍干预非糖尿病患者IR,明显降低患者冠脉支架再狭窄发生率。

本研究中IR组和NIR组患者在年龄、性别构成比、高血压患病率、BMI、血TC、TG、HDL-c和LDL-c等冠心病危险因子和反映冠脉病变复杂程度的冠脉狭窄病变长度和术前MDL,以及反映PCI对病变改善程度的术后即刻MLD和术后残余狭窄程度4项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。而反映IR程度的指标FBG、FBI和ISI在IR患者明显高于NIR患者($P<0.05$,$P<0.01$)。虽然IR组和NIR组患者冠脉支架术后6~8个月RS发生率差异无统计学意义($P>0.05$),但就绝对值而言,IR组为5例,而NIR组仅有1例(4.2%)RS,结果差异无统计学意义,可能与样本量较少有一定关系。PCI术后RS定义为支架内或支架邻近血管管腔直径狭窄程度≥50%。对于狭窄程度不足50%者,不同程度的狭窄同样说明不同程度的血管病变。较之RS发生率更能准确反映支架术后内膜增生的2个指标——管腔丢失值和丢失指数,IR组皆明显大于NIR组,ISI与管腔丢失值和丢失指数呈显著正相关($P<0.01$)。此结果提示,IR程度与AMI急诊冠脉支架植入术后6~8个月支架内RS有关。

参考文献:

[1] Stubbs P J, Laycock J, Alaghband-Zadeh J, *et al*. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission[J]. Clin Sci (Lond), 1999, 96(6): 589-595.

[2] Yanase M, Takatsu F, Tagawa T, *et al*. Insulin resistance and fasting hyperinsulinemia are risk factors for new cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease and normal glucose tolerance [J]. Circ J, 2004, 68(1): 47 – 52.
[3] Gui M H, Qin G Y, Ning G, *et al*. The comparison of coronary angiographic profiles between diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease in a Chinese population[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 85(2): 213 – 219.
[4] Nishio K, Fukui T, Tsunoda F, *et al*. Insulin resistance as a predictor for restenosis after coronary stenting[J]. Int J Cardiol, 2005,103(2): 128 – 134.
[5] Rathore S, Terashima M, Katoh O, *et al*. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients[J]. EuroIntervention, 2009, 5(3): 349 – 354.
[6] Nishio K, Shigemitsu M, Kusuyama T, *et al*. Insulin resistance in nondiabetic patients with acute myocardial infarction[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2006,7(2): 54 – 60.
[7] Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, *et al*. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients: a serial intravascular ultrasound study[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3): 731 – 738.
[8] 蔡琳, 刘汉雄, 燕纯伯, 等. 胰岛素抵抗与冠状动脉狭窄严重程度的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(9): 538 – 541.
[9] Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, *et al*. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance[J]. Diabetes, 2002, 51(10): 3020 – 3024.
[10] Lee K K, Fortmann S P, Fair J M, *et al*. Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification[J]. Am Heart J, 2009, 157(5): 939 – 945.
[11] 刘海伟,韩雅玲,荆全民,等. 胰岛素抵抗中诸多因素与冠状动脉再狭窄的相关性[J]. 中国临床康复, 2004, 8(9): 1652 – 1653.
[12] 王旭辉, 郑欢, 沈艺, 等. 干预非糖尿病患者胰岛素抵抗对冠脉支架植入术后的影响[J]. 心脏杂志, 2008, 20(1): 65 – 67,70.

(**收稿**:2009-12-11;**修回**:2010-01-26)
(编辑 吴培红)

(上接711页)

表1 185株产ESBLs大肠埃希菌的药敏结果及体外抗菌活性

抗菌药物	敏感株	中介株	耐药株	敏感率(%)
头孢美他	172	3	10	92.97
头孢呋辛	2	0	183	1.08
头孢曲松	2	0	183	1.08
头孢他啶	3	0	182	1.62
头孢吡肟	3	0	182	1.62
舒普深	48	66	71	25.95
特治星	149	14	22	80.54
泰能	184	0	1	99.46
美平	182	0	3	98.38
克倍宁	184	0	1	99.46

表2 112株产ESBLs肺炎克雷伯菌的药敏结果及体外抗菌活性

抗菌药物	敏感株	中介株	耐药株	敏感率(%)
头孢美他	59	0	53	52.68
头孢呋辛	0	0	112	0
头孢曲松	1	1	110	0.89
头孢他啶	1	0	111	0.89
头孢吡肟	9	1	102	8.04
舒普深	16	32	64	14.29
特治星	47	16	49	41.96
泰能	109	1	2	97.32
美平	90	5	17	80.36
克倍宁	105	2	5	93.75

3 讨论

ESBLs是由大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌属等肠杆菌科细菌产生的一类水解酶,从TEM-1、TEM-2和SHV-1突变而来,可通过质粒在细菌之间传播。ESBLs不仅能分解1、2代头孢菌素和青霉素类抗菌药物,而且能分解第3代头孢菌素如头孢塞、头孢他啶和单环β-内酰胺类抗菌药物如氨曲南,甚至可以分解第4代头孢菌素如头孢吡肟,但它能被β-内酰胺酶抑制剂抑制[2,3]。ESBLs是革兰阴性杆菌对β-内酰胺类抗菌药物耐药的主要原因之一,因此监测ESBLs日益受到临床重视。本次检测出产ESBLs大肠埃希菌185株,产ESBLs肺炎克雷伯菌检出112株。标本分布主要集中在痰、中段尿和分泌物中,与相关报道基本一致[3-6]。本结果显示,大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌产ESBLs菌株对头孢呋辛、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟均高度耐药;头孢美他、特治星、泰能、美平、克倍宁对产ESBLs大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌均有较高敏感率。其中头孢美他价格较低,能减轻患者经济负担;而且其抗菌活性比同类品种头孢呋辛、头孢曲松、头孢他啶、头孢他啶、头孢吡肟强几十倍,也比舒普深强3倍。提示头孢美他可作为产ESBLs菌株所致感染的首选抗菌药物之一。

参考文献:

[1] 李振江,孙长贵,曾贤铭, 等. 肺炎克雷伯菌医院感染监测及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007, 17(6): 737 – 739.
[2] 刘成伟,李文桂,郑行萍,等. 产超广谱β-内酰胺酶大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2006, 1(6): 404 – 406.
[3] 明德松. 肺炎克雷伯菌β-内酰胺酶的分类和分布研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(4): 378 – 679.
[4] 谭文彬. 细菌耐药的生化机理研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2009, 4(9): 698 – 702.
[5] 党京丹. 细菌耐药机制研究新进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(9): 134 – 135.
[6] 叶惠芬, 刘平, 陈惠玲, 等. 广州地区肺炎克雷伯菌分布和耐药性调查 [J]. 实用医学杂志, 2006, 22(7): 833 – 835.

(**收稿**:2009-10-30;**修回**:2010-01-13)
(编辑 汪勤俭)