

空腹血糖与心肌梗死后左室射血功能障碍的相关性分析

裘佳培 刘俊

【摘要】 目的:探讨空腹血糖与心肌梗死后左室射血功能障碍及左室结构改变的相关性。 方法:768 例心肌梗死患者根据空腹血糖四分位数进行分组,采用广义线性模型比较各组间左室结构参数和射血分数的均数差值,以空腹血糖四分位数的均值作为连续性变量,计算左室射血分数降低和结构改变的线性趋势。 结果:在校正年龄、性别、生活方式、血脂水平和肾功能等各种危险因素后,空腹血糖四分位数最高组与四分位数最低组相比,左室射血分数降低 1.66% (95% CI: -3.06 ~ -0.26, $P_{\text{trend}} = 0.02$),左室舒张末期期内径增加 1.14 mm (95% CI: 0.07 ~ 2.22, $P_{\text{trend}} = 0.04$),左室收缩末期期内径增加 1.21 mm (95% CI: 0.13 ~ 2.30, $P_{\text{trend}} = 0.03$)。 结论:空腹血糖升高可导致心肌梗死后左室收缩功能不良。

【关键词】 空腹血糖;左室射血功能障碍;心肌梗死;心力衰竭;糖尿病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.06.012

Correlation analysis between fasting plasma glucose (FPG) and left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction QIU Jiapei, LIU Jun. Department of Cardiac Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China

【Abstract】 Objective: To explore the correlation between fasting plasma glucose (FPG) and left ventricular ejection dysfunction and left ventricular structure changes after myocardial infarction.

Methods: A total of 768 patients with myocardial infarction were divided into groups according to FPG quartile. We compared left ventricular structural parameters and ejection fraction among different groups by generalized linear model, and the linear trend were calculated.

Results: After the adjustment of age, gender, lifestyle, serum lipid and serum creatinine, the average left ventricular ejection fraction was 1.66% lower (95% CI: -3.06 ~ -0.26, $P_{\text{trend}} = 0.02$), with an increase of 1.14 mm (95% CI: 0.07 ~ 2.22, $P_{\text{trend}} = 0.04$) in left ventricular end-diastolic diameter and 1.21 mm (95% CI: 0.13 ~ 2.30, $P_{\text{trend}} = 0.03$) in left ventricular systolic dimension in the lowest quartile group than those in the highest quartile group. **Conclusions:** Increase of FPG may lead to poor left ventricular systolic function after myocardial infarction.

【Key words】 Fasting plasma glucose; Left ventricular systolic dysfunction; Myocardial infarction; Heart failure; Diabetes mellitus

随着心肌梗死病死率的大幅降低,心力衰竭逐渐成为动脉粥样硬化性心血管疾病的主要并发症^[1-2]。心肌梗死后心力衰竭的早期阶段会出现左室射血功能障碍(left ventricular systolic dysfunction, LVSD),左室收缩能力降低^[3-4]。早期识别 LVSD 的危险因素有助于建立心肌梗死后心力衰竭的预警模型,从而改善预后。

糖尿病是心血管疾病的独立危险因素^[5]。糖尿病患者的心力衰竭和死亡率较非糖尿病患者显著增高,提示控制血糖是心力衰竭防治策略中的重要组成部分^[6]。但在非糖尿病人群中,空腹血糖能否预测心肌梗死的预后尚不可知。本研究探讨空腹血糖与心肌梗死后并发 LVSD 和左室结构异常的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续纳入 2008 年 1 月至 2012 年 12 月于瑞金医院心血管内、外科就诊的 768 例初发心肌梗死患者,

平均年龄(60.3±0.34)岁。患者多为上海本地居民,主要为中国汉族人群。依据美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)相关指南^[7-8],结合患者临床表现、肌钙蛋白升高和心电图的动态变化进行心肌梗死的诊断^[9]。采用 Judkins 技术对所有患者进行冠状动脉造影检查,纳入至少有 1 支主要冠状动脉狭窄>50%或者冠状动脉有血栓形成者^[10]。对于急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,在患者胸痛症状发生 12 h 内行经皮冠状动脉介入术。排除标准:既往有冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌病变、先天性心脏病、肺心病、心脏瓣膜病、严重感染、自身免疫性疾病和肿瘤病史者。本研究经过上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理会批准。所有患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

收集患者年龄、性别、吸烟饮酒史、既往有无高血压和糖尿病等信息^[11]。高血压定义为收缩压≥140 mmHg,舒张压≥90 mmHg,或正在使用降压药物。糖尿病定义为空腹血糖 ≥7.0 mmol/L,随机血糖≥11.1 mmol/L,或正在接受降糖治疗。

1.3 检测指标

采集患者空腹血,检测血糖、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a、肌酐、尿素和尿酸水平,计算估计的肾小球滤过率(eGFR)^[12]。所有患者在入院 48 h 内接受超声心动图检测,对左心功能和结构进行评估^[13-14]。

1.4 统计学分析

基线资料比较采用方差分析。根据患者空腹

血糖四分位数进行分组:四分位组 1(空腹血糖 3.3~4.6 mmol/L)、四分位组 2(空腹血糖 4.7~5.0 mmol/L)、四分位组 3(空腹血糖 5.1~5.6 mmol/L)、四分位组 4(空腹血糖 5.7~22.9 mmol/L),以四分位数最低组作为参照组。采用广义线性模型比较各组间左室结构参数和射血分数的均数差值。以空腹血糖四分位数的均值作为连续性变量,计算左室射血分数降低和结构改变的线性趋势。所有模型校正年龄、性别、吸烟饮酒史、高血压史、糖尿病史、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a、尿素、尿酸和 eGFR。为检测模型稳健性,进行敏感性分析。考虑到高血压和慢性肾功能不全可能与心肌梗死和心力衰竭密切相关,糖尿病药物(如二甲双胍等)有潜在的心血管获益,故在敏感性分析中分别排除有高血压史、eGFR<30 mL/(min·1.73m²)、有糖尿病史的心肌梗死患者。采用 STATA11.0 软件进行统计学分析,P<0.05 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

采用方差分析比较临床基线资料发现,随着空腹血糖升高,4 组间三酰甘油水平、左房内径、室间隔厚度和左室后壁厚度的差异有统计学意义(P 均<0.05)。在空腹血糖升高的心肌梗死患者中,有高血压和糖尿病史者更多。

表 1 心肌梗死患者基线特征比较

项目	四分位 1 组 (n=206)	四分位 2 组 (n=192)	四分位 3 组 (n=192)	四分位 4 组 (n=178)	P 值
空腹血糖/mmol·L ⁻¹	3.3~4.6	4.7~5.0	5.1~5.6	5.7~22.9	
年龄/年	60.4±10.1	59.2±9.40	60.7±9.47	61.2±9.11	0.23
男性/例(%)	166(80.58)	143(74.47)	148(77.08)	136(76.40)	0.53
三酰甘油/mmol·L ⁻¹	1.57±0.82	1.87±1.54	1.81±1.18	2.00±1.15	<0.01
总胆固醇/mmol·L ⁻¹	4.33±0.91	4.45±0.94	4.44±0.90	4.56±0.97	0.13
高密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	1.22±0.29	1.22±0.44	1.17±0.30	1.15±0.26	0.11
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	2.52±0.76	2.59±0.82	2.74±1.98	2.67±0.77	0.29
脂蛋白 a/g·L ⁻¹	0.20±0.18	0.20±0.18	0.19±0.16	0.19±0.17	0.88
eGFR/mL·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²	87.9±19.72	86.2±17.93	85.0±19.14	83.5±20.42	0.16
高血压/例(%)	123(59.70)	133(69.27)	130(67.71)	133(74.72)	0.02
糖尿病/例(%)	9(4.36)	5(2.60)	16(8.33)	60(33.71)	<0.01
吸烟/例(%)	88(42.72)	6(3.13)	56(29.17)	57(32.02)	0.02
饮酒/例(%)	37(17.96)	3(1.56)	29(15.10)	24(13.48)	0.75
主动脉根部内径/mm	33.7±3.04	34.2±3.12	33.6±3.04	34.0±3.13	0.19
左房内径/mm	37.8±5.55	38.4±4.66	38.1±5.14	39.8±4.87	<0.01
左室舒张末期内径/mm	48.8±4.39	49.2±5.00	49.3±4.64	49.9±5.40	0.69
左室收缩末期内径/mm	30.8±4.32	31.0±5.11	31.2±4.32	32.0±5.52	0.13
室间隔厚度/mm	9.78±2.70	9.48±1.43	9.53±1.35	10.1±1.75	<0.01
左室后壁厚度/mm	9.12±1.31	9.08±1.23	9.05±1.16	9.54±1.44	<0.01

2.2 超声心动图指标比较

广义线性模型提示,空腹血糖与心肌梗死后左室射血分数的降低呈明显的相关性。在校正年龄、性别、生活方式、血脂水平和肾功能后,四分位组 4 较四分位组 1 左室射血分数降低 1.66%(95%CI: -3.06~-0.26, $P_{\text{trend}}=0.02$),见表 2;左室舒张末期内径增加 1.14 mm(95%CI: 0.07~2.22, $P_{\text{trend}}=0.04$),见表 3;左室收缩末期内径增加 1.21 mm (95%CI: 0.13~2.30, $P_{\text{trend}}=0.03$),见表 4。敏感性分析未见显著改变。

表 2 空腹血糖与心肌梗死后左室射血分数变化的相关性

	β 系数 (95%CI)				P_{trend} 值
	四分位组 1	四分位组 2	四分位组 3	四分位组 4	
模型 1	0	-0.09 (-1.35~1.16)	-0.46 (-1.71~0.79)	-1.51 (-2.78~-0.23)	0.01
模型 2	0	-0.11 (-1.38~1.15)	-0.43 (-1.69~0.84)	-1.30 (-2.66~0.06)	0.05
模型 3	0	-0.32 (-1.60~0.96)	-0.71 (-1.99~0.57)	-1.66 (-3.06~-0.26)	0.02
敏感性分析					
模型 4	0	-0.44 (-2.65~1.78)	-1.06 (-3.28~1.16)	-3.15 (-5.64~-0.65)	0.01
模型 5	0	-0.56 (-1.81~0.70)	-0.87 (-2.16~0.41)	-2.37 (-3.82~-0.91)	<0.01
模型 6	0	-0.32 (-1.60~0.96)	-0.76 (-2.05~0.53)	-1.68 (-3.09~-0.27)	0.02

注:模型 1 为校正年龄和性别;模型 2 为在模型 1 的基础上校正吸烟、饮酒、高血压史、糖尿病史;模型 3 为在模型 2 的基础上校正三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a、尿素、尿酸和 eGFR;模型 4 是在模型 3 的基础上排除有高血压病史者;模型 5 是在模型 3 的基础上排除有糖尿病史者;模型 6 是在模型 3 的基础上排除 eGFR<30 mL/(min·1.73m²)者

表 3 空腹血糖与心肌梗死后左心室舒张末期内径变化的相关性

	β 系数 (95%CI)				P_{trend} 值
	四分位组 1	四分位组 2	四分位组 3	四分位组 4	
模型 1	0	0.49 (-0.49~1.47)	0.51 (-0.44~1.47)	1.18 (0.20~2.16)	0.02
模型 2	0	0.50 (-0.48~1.48)	0.53 (-0.44~1.49)	1.18 (0.14~2.22)	0.03
模型 3	0	0.50 (-0.50~1.50)	0.46 (-0.53~1.44)	1.14 (0.07~2.22)	0.04
敏感性分析					
模型 4	0	1.54 (-0.25~3.34)	0.54 (-1.19~2.26)	2.25 (0.28~4.22)	<0.01
模型 5	0	0.35 (-0.64~1.34)	0.25 (-0.74~1.25)	1.08 (-0.05~2.21)	0.07
模型 6	0	0.51 (-0.48~1.51)	0.48 (-0.51~1.47)	1.17 (0.09~2.25)	0.04

注:模型 1 为校正年龄和性别;模型 2 为在模型 1 的基础上校正吸烟、饮酒、高血压史、糖尿病史;模型 3 为在模型 2 的基础上校正三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a、尿素、尿酸和 eGFR;模型 4 是在模型 3 的基础上排除有高血压病史者;模型 5 是在模型 3 的基础上排除有糖尿病史者;模型 6 是在模型 3 的基础上排除 eGFR<30 mL/(min·1.73m²)者

表 4 空腹血糖与心肌梗死后左心室收缩末期内径变化的相关性

	β 系数 (95%CI)				P_{trend}
	四分位组 1	四分位组 2	四分位组 3	四分位组 4	
模型 1	0	0.35 (-0.62~1.33)	0.46 (-0.50~1.42)	1.24 (0.25~2.22)	0.01
模型 2	0	0.40 (-0.58~1.39)	0.46 (-0.51~1.42)	1.13 (0.08~2.18)	0.04
模型 3	0	0.42 (-0.58~1.43)	0.47 (-0.52~1.46)	1.21 (0.13~2.30)	0.03
敏感性分析					
模型 4	0	1.20 (-0.62~3.03)	0.64 (-1.12~2.41)	3.10 (1.08~5.11)	<0.01
模型 5	0	0.38 (-0.60~1.36)	0.41 (-0.58~1.40)	1.42 (0.29~2.54)	0.02
模型 6	0	0.43 (-0.58~1.43)	0.50 (-0.49~1.50)	1.23 (1.14~2.32)	0.03

注:模型 1 为校正年龄和性别;模型 2 为在模型 1 的基础上校正吸烟、饮酒、高血压史、糖尿病史;模型 3 为在模型 2 的基础上校正三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a、尿素、尿酸和 eGFR;模型 4 是在模型 3 的基础上排除有高血压病史者;模型 5 是在模型 3 的基础上排除有糖尿病史者;模型 6 是在模型 3 的基础上排除 eGFR<30 mL/(min·1.73m²)者

3 讨论

本研究基于中国南方汉族人群,研究发现,在校正了传统心血管危险因素后,空腹血糖与心肌梗死后左室射血分数降低显著相关,同时伴随左室结构的改变,如左室舒张末期内径和左室收缩末期内径扩大。空腹血糖高的心肌梗死患者面临更高的心力衰竭风险。我们的研究结果提示,空腹血糖不仅与心肌梗死的发生相关,也与心肌梗死的预后相关。

考虑到糖尿病病程和糖尿病药物可能会对心肌梗死并发症的发生产生影响,我们在进行敏感性分析时将患有糖尿病史的患者剔除,结果显示左室射血分数的降低更为显著,提示空腹血糖升高对心肌梗死的危害独立于其糖尿病病程,而糖尿病药物潜在的心血管获益可能使得我们低估了空腹血糖升高的危害。

我们的研究结果符合既往有关糖尿病和心力衰竭的相关性研究。Targher 等^[15]对 6 926 例急性心力衰竭患者进行了为期 1 年的随访,发现糖尿病心力衰竭患者的再住院率、住院死亡率和全因死亡率显著高于非糖尿病患者。在此基础上,我们发现即使在非糖尿病人群中,空腹血糖升高仍然预示着心肌梗死并发 LVSD 的风险增大。

血糖升高将导致心肌游离脂肪酸的摄取和代谢过度增加,线粒体氧化应激增加,可触发心肌内炎症级联反应,导致左室收缩功能和舒张功能障碍。高血糖还会使心肌细胞产生糖基化终末产物,增加氧化应激,破坏胶原蛋白,共同引起心肌肥厚,心肌纤维化和心肌微血管病变,最终导致心脏收缩功能受损^[16]。

本研究采用冠脉造影来明确冠状动脉病变,采用超声心动图测量值来诊断左室射血功能障碍,可防止非动脉粥样硬化性疾病导致的心肌梗死或心力衰竭成为混淆因素。但本研究样本量相对较小,研究人群中女性比例较低(22.7%),因此不能分析 LVSD 的性别差异。研究中未检测糖化血红蛋白,因此可能低估了本人群中未诊断的糖尿病的比例。今后尚需进一步开展前瞻性大样本研究。

本研究表明,空腹血糖升高可导致心肌梗死后左室射血功能障碍。对于空腹血糖升高的心肌梗死患者应加强血糖的监测和治疗,以预防心力衰竭等并发症的发生。

参 考 文 献

[1] Torabi A, Rigby AS, Cleland JG. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction[J]. J Am Coll

Cardiol, 2009, 55(1):79-81.

[2] Hellermann JP, Jacobsen SG, Gersh BJ, et al. Heart failure after myocardial infarction: a review[J]. Am J Med, 2002, 113(4):324-330.

[3] Armstrong PW. Left ventricular dysfunction: causes, natural history and hopes for reversal [J]. Heart, 2000, 84 (Suppl 1):i15-i17.

[4] Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 20(1):248-254.

[5] Kristensen SL. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial [J]. Circ Heart Fail, 2016, 9 (1):e002560.

[6] Kovacic-Milivojević B, Roediger F, Almeida EA, et al. Focal adhesion kinase and p130Cas mediate both sarcomeric organization and activation of genes associated with cardiac myocyte hypertrophy [J]. Mol Biol Cell, 2001, 12(8): 2290-2307.

[7] Anderson JL, Adam CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2011, 123(18):e426-e579.

[8] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2012, 127(4): e362-e425.

[9] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3):959-969.

[10] Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions [J]. Circulation, 1999, 99 (17):2345-2357.

[11] Wu Z, Sheng H, Chen Y, et al. Copy number variation of the lipoprotein(a) (LPA) gene is associated with coronary artery disease in a southern Han Chinese population [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(10):3669-3677.

[12] Rognant N, Lemoine S, Laville M, et al. Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to

- estimate glomerular filtration rate in diabetic patients[J]. Diabetes care, 2011, 34(6):1320-1322.
- [13] Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American society of echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2004, 17(10):1086-1119.
- [14] Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen [J]. Heart, 2003, 89 (12): 1422-1429.
- [15] Targher G, Dauriz M, Laroche C. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(1):54-65.
- [16] Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetologia, 2014, 57(4):660-671.

(收稿:2017-10-03 修回:2018-10-23)

(本文编辑:白洋)

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会 关于印发《发表学术论文“五不准”》的通知

科协发组字〔2015〕98 号

近年来,我国科技事业取得了长足的发展,在学术期刊发表论文数量大幅增长,质量显著提升。在取得成绩的同时,也暴露出一些问题。今年发生多起国内部分科技工作者在国际学术期刊发表论文被撤稿事件,对我国科技界的国际声誉带来极其恶劣的影响。为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技工作者在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会共同研究制定了《发表学术论文“五不准”》。根据中央领导意见,现将《发表学术论文“五不准”》印发给你们,请遵照执行。

各有关单位要组织深入学习、广泛宣传,结合实际制定和完善相关规定,建立学术不端行为调查处理机制,进一步改革完善科技评价体系,为科技工作者创新创业提供良好的政策和环境保障;要采取切实有效的措施对被撤稿作者开展调查,对违反“五不准”的行为视情节作出严肃处理,并将处理结果报上级主管部门备案。广大科技工作者应加强道德自律,共同遵守“五不准”,认真开展自查,发现存在违反“五不准”的行为要主动申请撤稿,坚决抵制“第三方”学术不端行为。各全国学会(协会、研究会)要发挥科学共同体作用,做好教育引导,捍卫学术尊严,维护良好学风。

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会要加强沟通协调和联合行动,落实“五不准”,督促有关单位对撤稿事件进行调查处理,逐步建立科研行为严重失信记录制度和黑名单信息共享机制,推动科技评价体系改革,规范科研诚信管理,维护科技工作者合法权益。

中国科协 教育部 科技部
卫生计生委 中科院 工程院
自然科学基金会

发表学术论文“五不准”

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。