

三酰甘油葡萄糖指数与心血管疾病相关性研究现状

赵丽敏 辛权达 赵兴胜

【摘要】 三酰甘油葡萄糖 (TyG) 指数可用于胰岛素抵抗的评估。研究证实, 胰岛素抵抗与心血管疾病的发生、发展和预后有关。该文介绍 TyG 指数与多种心血管疾病发生、发展、预后的相关性及可能的机制。

【关键词】 三酰甘油 - 葡萄糖指数; 胰岛素抵抗; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.06.006

心血管疾病 (CVD) 包括冠状动脉疾病、心脏病、心律失常和其他类型的血管疾病, 是全世界人口死亡的主要原因^[1]。胰岛素抵抗 (IR) 是指组织对胰岛素的敏感性和反应性降低而导致的代谢紊乱, 主要表现为血糖和血脂代谢异常^[2]。研究表明, IR 在 CVD 发生发展过程中起着至关重要的作用。早期识别 IR 有助于降低 CVD 的疾病负担。

高胰岛素 - 正常血糖钳夹 (HEC) 是评估 IR 的金标准, 但 HEC 为侵入性操作, 操作复杂且价格昂贵, 仅用于学术研究。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 是目前广泛使用的检测 IR 的指标, 但其在接受胰岛素治疗的受试者或 β 细胞功能受损的受试者中价值有限。三酰甘油葡萄糖 (TyG) 指数无上述局限性, 不需要定量检测胰岛素水平, 在所有受试者中均可使用, 是目前最简单、经济、高效的 IR 评估方法^[3]。计算方法为: TyG 指数 = $\ln[\text{空腹三酰甘油 (mg/dL)} \times \text{空腹血糖 (g/dL)} / 2]$ 。研究表明, TyG 与 HEC 和 HOMA-IR 之间存在高度相关性, 甚至在预测某些疾病方面优于 HOMA-IR^[4]。

1 TyG指数与冠状动脉粥样硬化性心脏病

1.1 TyG指数与稳定性冠心病

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 是由冠状动脉硬化引起的慢性 CVD。冠状动脉造影是

冠心病诊断的“金标准”, 可准确评估患者动脉狭窄的数量和程度, 但为侵入性操作。Thai 等^[5]研究发现, 糖尿病患者中较高的 TyG 指数水平与冠状动脉病变数量 ($P=0.04$) 和病变程度相关 ($P<0.005$), 当 TyG 指数水平 ≥ 10 时, 相关性更显著。此外, 该研究在亚组分析中观察到, 在接受他汀类药物或抗血小板治疗的患者中, TyG 指数与冠状动脉狭窄程度 $\geq 70\%$ 有关, 这表明 IR、高 TG 水平可能与心血管残余风险有关。Su 等^[6]研究发现, TyG 指数与冠心病严重程度显著相关。在不同糖代谢状态中, 糖尿病患者的 TyG 指数与冠状动脉多支病变相关, 但糖尿病前期 (即血糖超过正常, 但小于糖尿病诊断的标准) 或血糖正常人群的 TyG 指数与冠状动脉多支病变无关。Wang 等^[7]研究显示, TyG 指数是冠状动脉多支病变的独立危险因素 ($OR=1.355$, $95\%CI: 0.154 \sim 1.591$, $P<0.001$), 亚组分析示 TyG 指数是糖尿病前期人群冠状动脉多支病变的独立危险因素 ($OR=1.367$, $95\%CI: 1.000 \sim 1.867$, $P=0.049$), 这与 Su 等^[6]的研究结论不同。不同糖代谢状态下患者的冠状动脉多支病变与 TyG 指数的相关性还需进一步研究明确。

1.2 TyG指数与急性冠脉综合征

急性冠脉综合征包括不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 和 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)^[8]。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)、冠状动脉旁路移植术 (CABG) 和药物治疗明显改善患者预后, 但部分患者仍存在主要不良心血管事

基金项目: 国家自然科学基金 (82060081)

作者单位: 010110 呼和浩特, 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院 (赵丽敏, 辛权达); 010017 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院心血管内科 (赵兴胜)

通信作者: 赵兴胜, E-mail: zhaoxs1121@163.com

件 (MACE) 高风险^[9]。确定 MACE 的危险因素对于急性冠脉综合征临床管理至关重要。

TyG 指数可作为患或不患糖尿病的急性冠脉综合征患者危险分层和预后判断的指标。Karadeniz 等^[10]的研究纳入 1 694 例急性心肌梗死 (AMI) 患者,在对患者随访 60 个月后发现, TyG 指数 ≥ 8.65 是 AMI 患者 MACE 的独立预测因子。TyG 指数 ≥ 8.65 的 STEMI 患者发生 MACE 的风险增加 2.40 倍 ($HR=2.40, P<0.001$), NSTEMI 患者增加 2.83 倍 ($HR=2.83, P<0.001$)。Pang 等^[11]的研究纳入了 515 例接受 PCI 的 NSTEMI 患者,发现 PCI 后 2 年内 TyG 指数与 MACE 风险增加呈正相关 ($HR=5.31, 95\%CI: 2.75\sim 10.24$)。在全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分中加入 TyG 指数,可提高对 MACE 的预测能力。Zhang 等^[12]在对 1 655 例无糖尿病且低密度脂蛋白胆固醇水平 $<1.8\text{ mmol/L}$ 的急性冠脉综合征患者的分析中发现,较高水平的 TyG 指数与较高的 AMI 发生率、较大的梗死面积和较高的血运重建发生率相关。此外,高 TyG 指数患者在随访期间易患糖尿病及冠状动脉多支病变,血运重建率增加。该研究提示 TyG 指数可能是风险相对较低的急性冠脉综合征患者早期分层的有效指标。

1.3 TyG 指数与支架内再狭窄

PCI 是 CAD 患者主要的血运重建策略。尽管药物洗脱支架 (DES) 已广泛使用,但支架内再狭窄 (ISR) 仍然是 PCI 后的主要挑战,早期识别具有 ISR 高风险的患者具有重要的临床意义。Zhu 等^[13]的研究纳入 1 574 例因急性冠脉综合征入院并成功接受 DES 的 PCI 患者,发现 TyG 指数升高与 ISR 的发生呈独立正相关。Wu 等^[14]研究也发现, TyG 指数与急性冠脉综合征患者的 ISR 呈独立正相关 ($OR=1.766, 95\%CI: 1.055\sim 2.957, P<0.05$)。上述 2 项研究均是针对急性冠脉综合征患者进行的研究,不能代表所有需行 PCI 的患者,后续仍需进行多中心、大规模的临床研究来验证 TyG 指数对 ISR 的预测价值。

1.4 TyG 指数与冠状动脉钙化

冠状动脉钙化 (CAC) 与冠心病的发病率和死亡率密切相关,是冠心病的有效标志物,可预测 MACE。除了基线冠状动脉钙化积分 (CACS) 和传统的心血管危险因素外, CAC 进展被认为是全因死亡率的强预测因子^[15],早期确定 CAC 进展具

有重要意义。

Park 等^[16]研究发现, TyG 指数是 CAC 进展的独立预测因子, TyG 指数升高与 CAC 进展风险增加有关,但研究中未考虑受试者基线 CACS 的情况。随后, Won 等^[17]的研究纳入了无症状的健康成年人,也发现 CAC 进展与 TyG 指数存在显著关联。Song 等^[18]发现 TyG 指数是冠心病低风险人群中 CAC 进展的独立预测因子,同时也是 CACS 升高的独立因素,提示在传统的危险因素基础上加入 CACS 和 TyG,将有益于冠心病低风险人群的一级预防。上述研究是基于韩国健康人群的研究,并不代表所有 CAC 患者。

2 TyG 指数与其他心血管疾病

2.1 TyG 指数与高血压

高血压发病年龄呈年轻化趋势^[19],糖脂代谢紊乱是常见的病理生理特征,而 IR 广泛参与该生物学过程。IR 引起的高胰岛素血症可增加肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的活性,导致血压升高^[20]。IR 还能刺激交感神经系统,诱导肾上腺素和去甲肾上腺素分泌,引起血管平滑肌细胞肥大和内皮功能障碍,导致心输出量和外周血管阻力增加,血压升高^[21]。关注高血压患者 IR 水平并建立适当的 IR 管理方法具有重要意义。

Zhu 等^[22]研究发现,在我国老年人群中, TyG 指数与高血压显著相关,且优于单纯的血糖或血脂指标,认为 TyG 指数检测可作为筛查和管理高血压更有效和简单的方法。Lee 等^[23]研究发现,较高的 TyG 指数与健康个体血压升高的风险呈正相关,表明 TyG 指数可作为高血压的潜在预测因子。1 项前瞻性研究显示, TyG 指数与高血压患者动脉硬化进展显著相关,与高血压前期人群动脉硬化无关^[24],提示高血压与 IR 的相互作用可能导致动脉硬化进展,高血压患者应密切关注 IR 指标。

2.2 TyG 指数与动脉硬化

动脉硬化是血管老化过程中早期出现的功能性损伤,可造成动脉弹性降低和脉压增加,直接影响心血管系统。近年来, TyG 指数与动脉硬化的关系受到重视。Guo 等^[25]证明 TyG 指数是健康个体高肱踝脉搏波传导速度 (baPWV) 的独立危险因素,且与未来 10 年 CVD 发生风险呈正相关。1 项队列研究报道青少年高血压人群中基线 TyG 指数水平升高和 TyG 指数长期轨迹升高与动脉硬化发生风险独立相关^[26],即监测 TyG 指数的即时

水平和长期轨迹可能有助于早期发现动脉硬化的高风险个体,从而实现早期预防。上述研究提示 TyG 指数在预测动脉硬化方面具有潜在价值。

2.3 TyG 指数与心力衰竭

心力衰竭(心衰)是多种 CVD 的终末期,是 CVD 死亡的主要原因^[27-28]。研究表明,IR 与心衰的预后密切相关。IR 会影响葡萄糖和脂质代谢,导致能量供求不匹配、神经体液因子失调、RAAS 活性增加、线粒体功能障碍等,从而导致心衰进展^[29]。Guo 等^[30]研究显示, TyG 指数与心衰患者的预后呈正相关。TyG 指数越高,患者心衰所致心血管死亡和再住院的风险越大。Yang 等^[31]发现 TyG 指数是心衰患者住院死亡的独立危险因素(HR=2.01, 95%CI:1.03~4.01),且与心肌纤维化呈正相关,这提示 IR 可能是心肌纤维化的重要危险因素, Han 等^[32]发现 TyG 是预测心衰患者住院死亡的潜在独立指标,且与是否患 2 型糖尿病及冠心病无关。在接受指导-心衰(GWTG-HF)模型中加入 TyG 指数,可提高模型预测心衰患者住院死亡率的能力。Xu 等^[33]对研究中无高血压及心血管疾病的参与者随访 8 年发现, TyG 指数与心衰发病风险之间存在显著的 J 形相关,有助于识别心衰高危人群。

3 TyG 指数预测 CVD 的潜在机制

TyG 指数是 CVD 的 2 个危险因素即脂质相关因素和葡萄糖相关因素组成的指标,可反映 IR。IR 参与 CVD 的发病:(1) IR 激活炎症反应并干扰内膜细胞的胰岛素信号转导,从而导致不同程度内皮功能障碍^[34],影响血管重构,导致 CVD。(2) IR 通过影响血小板活化和聚集,引发血栓前状态^[35],导致内源性纤溶紊乱^[36],引发心血管病变。(3) IR 可促进泡沫细胞和易损斑块形成,通过诱导巨噬细胞内质网应激和细胞凋亡,导致晚期动脉粥样硬化斑块坏死破裂^[37]。(4) IR 可加重血脂异常、糖尿病、吸烟等因素对 CVD 的影响。因此 TyG 作为评估 IR 的指标,可预测 CVD 的发生和发展。

4 小结

IR 是 CVD 的重要危险因素,还会影响 CVD 预后。TyG 指数是 IR 可靠且方便的评估方法,可优化心血管疾病风险的预测结果。将 TyG 指数添加到临床诊断模型中可能有助于完善心血管危险分层。

参 考 文 献

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9):e139-e596.
- [2] Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):122.
- [3] Placzowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, et al. Indirect insulin resistance detection: current clinical trends and laboratory limitations[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2019, 163(3):187-199.
- [4] Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira MDS, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(3):e98-e100.
- [5] Thai PV, Tien HA, Van Minh H, et al. Triglyceride glucose index for the detection of asymptomatic coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):137.
- [6] Su JY, Li Z, Huang MN, et al. Triglyceride glucose index for the detection of the severity of coronary artery disease in different glucose metabolic states in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):96.
- [7] Wang X, Xu W, Song Q, et al. Association between the triglyceride-glucose index and severity of coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):168.
- [8] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Glob Heart*, 2012, 7(4):275-295.
- [9] Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8):618-628.
- [10] Karadeniz FÖ, Sancaktepe EA, Karadeniz Y. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute coronary syndrome in long-term follow-up[J]. *Angiology*, 2023, 74(2):139-148.
- [11] Pang S, Miao GR, Zhou YH, et al. Addition of TyG index to the GRACE score improves prediction of adverse cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:957626.
- [12] Zhang Y, Ding XS, Hua B, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor cardiovascular outcomes in nondiabetic patients with ACS with LDL-C below 1.8 mmol/L[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(2):268-281.
- [13] Zhu Y, Liu KS, Chen ML, et al. Triglyceride-glucose index is associated with in-stent restenosis in patients with acute

- coronary syndrome after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):137.
- [14] Wu YL, Du LJ, Fan MN, et al. Association between oral infections, triglyceride-glucose index, and in-stent restenosis[J]. *Oral Dis*, 2022 Nov 2. [Epub ahead of print].
- [15] Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(12):1229-1236.
- [16] Park K, Ahn CW, Lee SB, et al. Elevated TyG index predicts progression of coronary artery calcification[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8):1569-1573.
- [17] Won KB, Park EJ, Han DH, et al. Triglyceride glucose index is an independent predictor for the progression of coronary artery calcification in the absence of heavy coronary artery calcification at baseline[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):34.
- [18] Song S, Choi SY, Park HE, et al. Incremental prognostic value of triglyceride glucose index additional to coronary artery calcium score in asymptomatic low-risk population[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):193.
- [19] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》关于中国高血压流行和防治现状[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(30):3715-3720.
- [20] Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(3):497-499.
- [21] da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5):671-682.
- [22] Zhu BR, Wang J, Chen K, et al. A high triglyceride glucose index is more closely associated with hypertension than lipid or glycemic parameters in elderly individuals: a cross-sectional survey from the Reaction Study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):112.
- [23] Lee DH, Park JE, Kim SY, et al. Association between the triglyceride-glucose (TyG) index and increased blood pressure in normotensive subjects: a population-based study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1):161.
- [24] Wu ZY, Zhou D, Liu Y, et al. Association of TyG index and TG/HDL-C ratio with arterial stiffness progression in a non-normotensive population[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):134.
- [25] Guo W, Zhu WF, Wu J, et al. Triglyceride glucose index is associated with arterial stiffness and 10-year cardiovascular disease risk in a Chinese population[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:585776.
- [26] Yan Y, Wang D, Sun Y, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: results from Hanzhong Adolescent Hypertension Cohort Study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):33.
- [27] Ma LY, Chen WW, Gao RL, et al. China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17(1):1-8.
- [28] Gager GM, Gelbenegger G, Jilma B, et al. Cardiovascular outcome in patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: a meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:691907.
- [29] Hattori Y. Insulin resistance and heart failure during treatment with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: proposed role of ketone utilization[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(3):403-408.
- [30] Guo WQ, Zhao LY, Mo FR, et al. The prognostic value of the triglyceride glucose index in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes: a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 177:108786.
- [31] Yang SM, Du YX, Liu ZW, et al. Triglyceride-glucose index and extracellular volume fraction in patients with heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:704462.
- [32] Han S, Wang CH, Tong F, et al. Triglyceride glucose index and its combination with the Get with the Guidelines-Heart Failure score in predicting the prognosis in patients with heart failure[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:950338.
- [33] Xu LL, Wu MY, Chen SH, et al. Triglyceride-glucose index associates with incident heart failure: a cohort study[J]. *Diabetes Metab*, 2022, 48(6):101365.
- [34] de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1):97-105.
- [35] Moore SF, Williams CM, Brown E, et al. Loss of the insulin receptor in murine megakaryocytes/platelets causes thrombocytosis and alterations in IGF signalling[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1):9-19.
- [36] Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition[J]. *J Intern Med*, 2007, 262(2):157-172.
- [37] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3):341-355.

(收稿:2023-03-01 修回:2023-08-10)

(本文编辑:胡晓静)