

医源性不同胰岛素剂量对中年 2 型糖尿病患者合并冠状动脉事件的作用

王旭开, 杨成明, 王红勇, 付春江, 方玉强, 石伟彬, 张 晔

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科, 重庆市 400042)

[关键词] 内科学; 医源性疾病; 胰岛素; C 肽; 冠状动脉病变; 冠状动脉事件; 2 型糖尿病

[摘要] 目的 探讨医源性胰岛素不同剂量对中年 2 型糖尿病患者合并冠状动脉事件的发生是否存在相关关系。方法 对 53 例使用胰岛素治疗的中年 2 型糖尿病并伴发冠状动脉事件的患者进行血清胰岛素和 C 肽测量, 均行冠状动脉造影检查。分别以病变冠状动脉记分和病变冠状动脉支数为因变量, 血清胰岛素和 C 肽为自变量, 进行单元直线相关分析和多元逐步回归分析。另选 32 例未用胰岛素治疗的 2 型糖尿病病人作为对照组。结果 伴发冠状动脉事件组血清胰岛素水平显著高于对照组, 该组病人日均胰岛素用量多数在 30 IU 以上。冠状动脉事件组胰岛素及 C 肽与病变冠状动脉记分呈显著正相关, 病变冠状动脉支数与血清胰岛素和 C 肽呈正相关, 并有浓度递增关系。逐步回归分析显示血清胰岛素和 C 肽与冠状动脉病变程度独立相关。结论 冠状动脉病变程度与胰岛素及 C 肽呈正相关。血清胰岛素和 C 肽与冠状动脉病变程度独立相关。医源性胰岛素的剂量对 2 型糖尿病合并冠状动脉事件的病理生理急性改变存在显著的相关关系。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Remedy-Given Insulin with Different Dosage on the Trigger Action On Coronary Events in the Middle Aged Type-2 Diabetes Mellitus

WANG Xu-Kai, YANG Cheng-Ming, WANG Hong-Yong, FU Chun-Jiang, FANG Yu-Qiang, SHI Wei-Bing, and ZHANG Ye
(Department of Cardiology, Daping Hospital, Chongqing 400042, China)

[KEY WORDS] Remedy-Given; Acute Coronary Events; Insulin; Different Dosage; Peptic C; Type-2 Diabetes Mellitus

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effects of remedy-given insulin with a different dosage on the onset of coronary events in middle aged type-2 diabetes mellitus. **Methods** 53 middle-aged type-2 diabetes mellitus cases who were received insulin treatment with coronary heart disease were processed with insulin and peptic C measure and angiography. The coronary lesions and involved vessel score were respectively analysed using lineal regression study. And another 32 type-2 diabetes mellitus without insulin regimen were placed in control group. Samples were analyzed with immunoreactive insulin and peptides C. Correlation between these variety scores for coronary lesions and 3 insulin sensitivity parameters was respectively obtained using linear regression analysis, and the stepwise regression analysis was used to assess dependence of associations. **Results** Serum insulin levels in coronary events group was significantly higher than those in control group. Most patients in coronary group consumed insulin more than 30 IU each day. Insulin and peptide C in coronary group was correlated with coronary lesion score or diseased vessel score. And the correlation was still significant with the insulin consumed consistence. Stepwise regression analysis showed that insulin and peptide C were independently correlated with the severity of coronary lesions. **Conclusions** The severity of coronary lesions was positively correlated with insulin and peptide C. Remedy-given hyperinsulinemia is only independently correlated with coronary events trigger in those type-2 diabetes mellitus. There might be certain association in the acute pathophysiology process of coronary lesion events.

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 在动脉粥样硬化和高血压病发病中起着重要作用, 在临床工作中也发现医源性高胰岛素血症与 2 型糖尿病合并冠状动脉事件发生有关, 我们通过对持续 3 年以上使

用胰岛素的 2 型糖尿病患者进行观察和分析以探讨它们之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2000 年 6 月至 2004 年 8 月住我科明确 2 型糖尿病诊断并连续使用胰岛素治疗 3 年以上的 2 型糖尿病患者 (有或无合并急性心脏事件), 共 85 例, 34

[收稿日期] 2004-08-21 [修回日期] 2005-02-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助课题 (30170384)

[作者简介] 王旭开, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为胰岛素对血管平滑肌细胞增殖调控和胰岛素对 ACS 介入治疗的预后影响, 联系电话为 023-68757266, E-mail 为 wangxuk@163.com。

~ 54 岁(平均 44 岁), 男女不限, 将 85 例患者分为冠状动脉事件组和对照组。冠状动脉事件组 53 例, 合并急性心脏事件, 其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 32 例(男 22 例, 女 11 例), 心绞痛 21 例(7 例有陈旧性心肌梗死; 男 11 例, 女 10 例)。冠心病诊断标准: 临床症状、心电图和血清心肌酶均符合肯定的 AMI; ④有心肌梗死史, 目前心电图显示有定位意义的病理性 Q 波; ④有典型心绞痛症状, 心电图有心肌缺血证据和(或)冠状动脉造影显示至少 1 支冠状动脉有 50% 以上的狭窄。对照组 32 例, 无急性心脏事件, 有 2 型糖尿病史但未使用胰岛素治疗, 仅靠口服降糖药控制血糖, 其中 7 例因胸痛行冠状动脉造影均正常。所有对象均无胰腺疾病史, 常规肝、肾功能正常, 均无高血压病史, 有血脂异常, 主要以甘油三酯增高为主。使用胰岛素的患者均采用三餐前 0.5 h 用短效胰岛素, 睡觉前用 30/70 混合的胰岛素针剂。经统计学分析, 两组间年龄构成和体质指数均具可比性。

1.2 标本收集

所有测试对象均于入院后次日晨抽空腹血 6 mL, 取 2 mL 进行离心, 提取上清液; 另取 2 mL 抗凝离心, 取血浆, 存于 -20℃ 冰箱中; 剩余 2 mL 血液进行取血浆冷藏准备待测胰岛素及 C 肽。

1.3 胰岛素、C 肽和血糖的测定

采用化学发光分析仪(美国 DPC 公司)测定^[1]胰岛素及 C 肽水平。采用全自动生物化学分析仪(美国 Beckman 公司生产)酶促反应法测定餐后 2 h 血糖水平。血标本处理及检测分析操作步骤均严格按药盒说明书进行。各检测试剂盒内标准批内变异系数均 < 10%, 批间变异系数均 < 15%。

1.4 冠状动脉造影及评定

冠状动脉事件组和 7 例对照组胸痛患者均行冠状动脉造影检查。病变冠状动脉支数: 造影示腔内直径狭窄 ≥ 50% 的病变累及左前降支、左回旋支或右冠状动脉的支数。④病变冠状动脉记分: 按狭窄程度分级计分: ≤ 25% 狭窄为 1 分; 26% ~ 50% 狭窄为 2 分; 51% ~ 75% 狭窄为 3 分; > 75% 狭窄为 4 分。若一支血管有多处狭窄, 则以最狭窄病变的分数作为该支血管狭窄分数。若多支血管有狭窄, 则将各支血管狭窄分数累加即为该患者病变冠状动脉记分。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 8.0 软件包进行数据处理。各指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均数比较采用 *t* 检验。以病变冠状动

脉支数、支数计分、病变数计分为因变量, 以胰岛素、血糖及 C 肽指标为自变量, 进行单元线性相关分析及多元逐步回归分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 胰岛素使用量与冠状动脉事件病例数的比较

从 2 型糖尿病患者的胰岛素使用量与冠状动脉事件的关系来看, 胰岛素日用量为 15 至 25 IU 的 2 型糖尿病患者发生冠状动脉事件者有 6 例, 胰岛素日用量为 26 至 35 IU 的有 8 例, 胰岛素日用量为 36 至 46 IU 的有 11 例, 胰岛素日用量超过 46 IU 的病例数最多, 达 22 例。说明随着胰岛素使用量的增加, 冠状动脉事件的发生病例也随着增加。

2.2 各组血清胰岛素、C 肽和餐后 2 h 血糖浓度的比较

冠状动脉事件组的胰岛素和 C 肽均明显高于对照组 ($P < 0.01$), 这可能与对照组未使用胰岛素进行治疗有关。两组餐后血糖的变化经统计学分析差异无显著性, 说明医源性高胰岛素血症是冠状动脉事件发生的重要因素(表 1, Table 1)。

表 1. 各组胰岛素、血糖和 C 肽含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparing the volume of insulin, glucose and peptide C in acute coronary syndrome group with the control group

分 组	胰岛素 (mIU/L)	血糖 (mmol/L)	C 肽 (μg/L)
对照组	10.21 ± 2.01	13.01 ± 2.21	1.39 ± 0.93
冠状动脉事件组	19.21 ± 3.29 ^a	14.99 ± 1.53	3.83 ± 0.51 ^a

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 冠状动脉病变程度与胰岛素用量的相关分析

随着胰岛素用量的增加, 发生病变的冠状动脉的支数也随之增加, 胰岛素日用量在 25 IU 以下的病变冠状动脉支数无差异, 但是与病变冠状动脉记分显著相关, 其中以病变冠状动脉支数相关性最好, 胰岛素日用量在 35 IU 以上的糖尿病患者冠状动脉病变呈弥漫性改变, 有的呈串珠样, 有的血管内膜形成夹层。可以认为, 胰岛素的高日用量可作为独立的冠状动脉事件危险因素而发挥作用。

3 讨论

我国有资料显示冠心病合并糖尿病患者中伴高血压、脑卒中、高脂血症及阳性家族史率较非糖尿病冠心病患者高 2.36 倍。临床上有许多病人血清胰

表 2. 冠状动脉病变程度与胰岛素用量的线性相关分析

Table 2. The line correlated analysis of the coronary lesion score with the insulin daily consumption (r volume)

胰岛素用量	病变冠状动脉支数	病变冠状动脉记分
小于 15 IU/日	0~2	3±1.3
16~25 IU/日	0~2	5±0.78
26~35 IU/日	1~2	7±1.22
36~45 IU/日	2~3	13±1.82
大于 46 IU/日	3	15±1.98

冠状动脉病变支数和病变记分的 r 值显著性检验: $P < 0.01$ 。

胰岛素增高。Solymoss 等^[2]研究发现,血清空腹胰岛素水平最高组的既往心肌梗死发生率和冠状动脉明显狭窄均显著高于血清空腹胰岛素水平最低组。动物实验与基础研究证实胰岛素可致动脉粥样硬化:

胰岛素诱发实验性动脉硬化发生^[3]; ④在超生理浓度下,胰岛素刺激培养的动脉平滑肌细胞增殖和迁移^[4]; ⑤胰岛素刺激血管内皮细胞下胆固醇聚集,以及低密度脂蛋白与动脉平滑肌细胞和单核巨噬细胞的结合^[5,6]; 长期给予外源胰岛素导致脂异常与动脉壁增厚^[7]; 胰岛素输注加速了输注动脉的动脉粥样硬化^[8]。综上所述,胰岛素抵抗及其外源性的高胰岛素血症是冠心病的重要危险因素,胰岛素抵抗或通过直接途径致动脉粥样硬化。故在冠心病的预防和治疗过程中,积极改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症将对冠心病产生有益作用。

本研究证实,连续 3 年使用胰岛素的糖尿病患者其伴发冠状动脉事件的发生率均增高,即医源性高胰岛素血症与冠状动脉事件存在相关关系。用于反映胰岛素敏感性的指标很多^[9]。测定空腹血糖和空腹血胰岛素不是很可靠的胰岛素敏感性指标,而 C 肽受肝代谢因素影响较胰岛素小,故在反映胰岛 β 细胞分泌功能方面 C 肽较胰岛素可能更可靠,但其意义与胰岛素相同^[10,11]。Negri 等^[8]报道冠状动脉病变程度与血浆胰岛素和 C 肽水平呈显著正相关。半定量冠状动脉造影显示,伴高胰岛素血症的冠心病患者冠状动脉狭窄记分高于不伴高胰岛素血症的冠心病患者,其钙化程度前者亦高于后者,而且冠状动脉狭窄记分与口服葡萄糖 75 g 后 2 h 血清胰岛素水平呈线性相关^[12,13]。

本研究以 3 个胰岛素敏感性指标作自变量,对

冠状动脉病变程度作回归和相关分析,结果显示胰岛素及 C 肽是反映冠状动脉病变程度最好的指标,而且与冠状动脉病变程度独立相关。回归相关分析显示与病变冠状动脉记分或冠状动脉病变支数显著相关。本病变冠状动脉支数与胰岛素敏感性指标作回归和相关分析的相关性最大,其次为冠状动脉病变记分。这提示冠状动脉病变程度和范围的指标可靠,与胰岛素及 C 肽的相关性好。胰岛素 C 肽越高,则冠状动脉病变程度越严重,这不但体现在冠状动脉病变的狭窄程度上,还体现在病变的个数或范围上,这提示胰岛素在血中的浓度增高,不仅与冠状动脉狭窄相关联,更重要的是与动脉粥样硬化的发生和发展相关联。医源性胰岛素的剂量对 2 型糖尿病合并冠状动脉事件的病理生理急性改变存在显著的相关关系。

[参考文献]

- [1] 李光伟, 潘孝仁, Lillio JS. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志, 1993, 32: 656-660
- [2] Solymoss BC, Marcil M, Chaour M. Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome, and coronary artery disease in men and women. *Am J Cardiol*, 1995, 76: 1 152-156
- [3] Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*, 1995, 75 (3): 473-486
- [4] 王旭开, 何作云. 高胰岛素血症致微血管病变的机理探讨. 微循环学杂志, 2000, 10 (2): 36-38
- [5] 刘同美, 王家富, 宋秀媛, 丁怡, 段文卓, 王建英, 等. 高糖、高脂、高胰岛素血症对大鼠血管平滑肌细胞功能的影响. 中国病理生理杂志, 2000, 16 (10): 958
- [6] 王宗保, 袁中华, 余坚, 姚峰, 尹卫东. 诱发糖尿病饲料致新西兰兔动脉粥样硬化时血糖、血胰岛素和肝、肾、胰组织结构的变化. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (5): 391-393
- [7] 刘雨清, 张伟栋, 吴洪娟. 高糖血症、高胰岛素血症对血管内皮细胞的影响. 中国糖尿病杂志, 2000, 8 (6): 351
- [8] Negri M, Sheiban, Arigliano PL. Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, peptide C and plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Cardiol*, 1993, 72 (5): 397-401
- [9] Tsuchihashi K, Hikita N, Hase M. Role of hyperinsulinemia in atherosclerotic coronary arterial disease: studies of semi quantitative coronary angiography. *Intern Med*, 1999, 38 (9): 691-697
- [10] 韩勃, 张社华, 李红云. 高胰岛素血症、纤溶酶原激活物抑制物 1 与冠心病关系的初步研究. 中国循环杂志, 2000, 15 (1): 7-9
- [11] Marso SP. Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J Am Col Cardiology*, 2002, 40 (4): 652-661
- [12] Kurbaan AS, Bowker TJ, Ijsley CD, Sigwatl V, Rickards AF. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiology*, 2001, 87 (8): 947-950
- [13] Gerald SW, Barbara MR, Stephan H, Markus F, Hans RF. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eurp Heart J*, 2003, 24 (12): 1 134-142

(此文编辑 朱雯霞)