

应激性高血糖与急性心肌梗死的机制研究

何丽

(天津市职业病防治院体检科,天津 300011)

摘要:应激性高血糖属于机体自我保护机制,在应激状态下可引起非特异性适应性的血糖变化,常见于急性心肌梗死等疾病中。近年来多项研究发现,应激性高血糖可促使急性心肌梗死病情的恶化,对其病情严重程度及患者预后结局均具有不良影响,其作用机制可涉及氧化应激反应、凝血及抗凝系统失衡、血管内皮功能障碍及无复流等。基于此,本文结合急性心肌梗死患者应激性高血糖的发生机制及损伤原理,对其研究进展作一综述,以供临床参考。

关键词:应激性高血糖;急性心肌梗死;氧化应激;胰岛素抵抗;无复流

中图分类号:R542.2+2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.018

文章编号:1006-1959(2022)10-0074-04

Mechanism of Stress Hyperglycemia and Acute Myocardial Infarction

HE Li

(Department of Physical Examination,Tianjin Occupational Diseases Precaution and Therapeutic Hospital,Tianjin 300011,China)

Abstract:Stress hyperglycemia belongs to the body's self-protection mechanism, which can cause non-specific adaptive changes in blood glucose under stress, and is common in acute myocardial infarction and other diseases. In recent years, a number of studies have found that stress hyperglycemia can promote the deterioration of acute myocardial infarction, which has adverse effects on the severity of the disease and the prognosis of patients. Its mechanism can be related to oxidative stress response, imbalance of coagulation and anticoagulation system, vascular endothelial dysfunction and no-reflow. Based on this, this paper reviews the research progress of stress hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction in combination with the mechanism and damage principle of stress hyperglycemia, so as to provide clinical reference.

Key words:Stress hyperglycemia;Acute myocardial infarction;Oxidative stress;Insulin resistance;No reflow

应激性高血糖(stress hyperglycemia, SHG)是机体在应激源作用下出现的暂时性血糖升高现象,若血糖过高可引起炎症反应、水电解质紊乱及内皮损伤等情况,对脑组织及心肌功能均具有较大的危害^[1]。近年来,大量研究发现,SHG与急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)存在密切关联。据流行病学统计显示^[2],在AMI急性期,SHG的发生率可高达25%~50%。对此,有学者认为应激性高血糖是AMI患者病情严重的附带表现,AMI发病后SHG的出现可增加其住院及死亡风险,对其近、远期预后均具有重要影响^[3,4]。Roberts GW等^[5]也得出相似结论,表示SHG是AMI患者死亡的独立预测因子,在非糖尿病患者中更为显著。因此,探究SHG在AMI患者中的发生及损伤机制,强调AMI患者的血糖监测与控制,是改善AMI患者预后质量的重要方向。基于此,本文对SHG与AMI的相关研究作一综述,旨在为该病临床结局的改善提供相关参考。

1 AMI患者应激性高血糖的发生机制

应激性高血糖是一种复杂的病理生理过程,AMI患者SHG的产生机制尚不明确。传统血糖理论认为,高血糖的产生通常是由胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及 β 细胞分泌缺陷共同作用的结果^[6]。但不同于糖尿病机制,AMI患者SHG的发生可能与

神经体液调节系统失衡、炎症反应及胰岛素抵抗等有关。

1.1 神经体液调节系统失衡 AMI引起的应激反应可作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA or HTPA axis)与蓝斑交感肾上腺髓质系统(locus coeruleus-sympathetic-adrenal medulla system, LC-NE),当其受到刺激而强烈兴奋,可引起儿茶酚胺(catecholamine, CA)、生长激素(human growth hormone, hGH)、甲状腺激素(thyroid hormone)、细胞因子等反调节激素(counter-regulatory hormones)分泌的增加,在其共同作用下,神经体液调节系统趋于失衡^[7,8]。同时,以上激素与细胞因子之间存在复杂的前反馈及后反馈机制,其失衡紊乱状态最终可导致胰岛素抵抗及肝脏葡萄糖的过度产生,引发SHG^[9,10]。李欣等^[11]在大鼠实验模型中发现,AMI大鼠的血糖水平存在升高现象,随着缺血时间的延长,其血糖升高越为明显,且促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、生长激素等水平也随之升高。据此推测,大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴被激活,由此引发机体代谢调节紊乱,导致胰岛素抵抗,最终引起血糖升高。除此之外,应激状态下,糖皮质激素(glucocorticoid, GCS)的分泌功能可较平常增强10倍以上,大大提升了蛋白质分解及脂肪动员等作用,在促进糖原分解的同时,可降低人体组织对胰岛素的敏感性,促使葡萄糖利用率下降,引起血糖升高^[12]。可见AMI应激反应引起的神经体液调节系统失衡是引起SHG的重要原因。

作者简介:何丽(1980.12-),女,天津人,本科,主治医师,主要从事内科疾病的诊治工作

1.2 炎症反应 炎症反应在冠状动脉粥样硬化及AMI血栓形成过程中具有重要作用。其中,AMI坏死心肌可作为一种强烈致炎物质,进一步加重局部及全身的炎症反应^[13]。在此基础上,AMI应激状态下,机体免疫细胞及C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)及瘦素(leptin)等细胞因子可引起SHG^[14]。以上细胞因子可刺激机体神经内分泌系统,促使胰岛素拮抗激素的大量分泌,同时干扰胰岛素信号的传导,引起胰岛素抵抗,导致血糖升高,引发SHG^[15,16]。据骆晓蓉等^[17]研究显示,SHG患者的TNF- α 、IL-6水平高于健康对照组,且血糖与TNF- α 、IL-6水平呈正相关。分析认为TNF- α 、IL-6可与胰岛素作用的靶细胞表面受体相结合,抑制胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)酪氨酸磷酸化,刺激IRS丝氨酸磷酸化途径,阻断胰岛素信号通路,抑制脂肪细胞葡萄糖转运体4(glucose transporter 4, GLUT4),减少葡萄糖的转运与利用,促使血糖升高。此外,TNF- α 、IL-6还可激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS),促使肾上腺素、儿茶酚胺等升糖激素的增加,最终引发SHG。AMI炎症反应机制是引起SHG的重要因素^[18]。

1.3 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗可促进脂肪分解代谢,引起血液中游离脂肪酸堆积,导致靶器官胰岛素信号转导系统受损,促使血糖上升。在细胞因子及应激反应的作用下,胰岛素抵抗还可引起内皮细胞功能障碍,进一步加剧细胞因子的产生,导致炎症反应加重,形成恶性循环,促使血糖不断升高^[19,20]。徐杰等^[21]研究发现,TNF- α 诱导表达的I型11 β -羟基类固醇脱氢酶(11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)可促使胰岛素抵抗产生,引起血糖上升,是SHG发生的独立危险因素。可见胰岛素抵抗在SHG的发生过程中具有重要作用。

2 应激性高血糖合并AMI的损伤机制

AMI发病过程中,应激性高血糖的出现可对其预后结局造成较大影响,导致心血管不良事件的增加。SHG合并AMI的损伤机制多与氧化应激反应、凝血及抗凝系统失衡、血管内皮功能障碍及无复流等方面有关。

2.1 氧化应激反应 氧化应激是冠状动脉粥样硬化的重要危险因素。SHG可通过多种途径产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),诱发氧化应激反应,促使体内细胞因子浓度的急剧上升,加重炎症反应,促进动脉硬化发展,进而影响心肌细胞血供,导致心功能恶化^[22,23]。研究发现^[24],急性高血糖可引起血液IL-6、TNF- α 等炎症因子水平的升高,而TNF- α 可

诱导核转录因子(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)途径的激活,促使心肌细胞的凋亡。但当血糖降至正常后,其炎症因子水平也随之下降。由此说明,急性血糖升高可引起氧化应激反应加重其炎症状态,但并不属于持续性高血糖状态。除此之外,SHG引起的胰岛素抵抗及高游离脂肪酸水平,可进一步促进ROS的产生,加剧氧化应激。据Kitano D等^[25]研究证实,应激性高血糖可增加患者的氧化应激,加速动脉粥样硬化,不利于患者预后改善。以上研究可知,SHG可诱发氧化应激反应促使炎症反应加剧,推进AMI病情进展。

2.2 凝血及抗凝系统失衡 凝血与抗凝系统失衡是AMI血栓形成的关键因素,SHG的出现可促使炎症反应加剧,引起促凝因子大量释放,同时降低抗凝物质活力,增加血液黏滞度,导致微循环缺血及心肌缺血缺氧的加重,扩大梗死范围,引起血栓形成^[26,27]。分析认为,高血糖可激活血小板,缩短纤维蛋白原半衰期,增加凝血因子VII(coagulation factor VII)与纤维蛋白肽A(fibrinopeptide-A, FPA)的合成与激活,导致纤溶减少,同时增加纤溶酶原激活物抑制剂水平,引起高凝状态^[28]。另一方面,高凝状态可引起血红蛋白携氧能力下降,导致血氧浓度降低,大大加重了心肌缺血缺氧程度,促使心肌功能损伤加剧。同时,高凝状态还易造成细胞膜极化障碍,增加心律失常的发生风险^[29]。谭春月等^[30]研究发现,AMI合并SHG患者的小血小板计数明显高于正常AMI者,其聚集能力显著更强。Su H等^[31]在AMI大鼠模型实验中也有类似发现,其研究认为,高血糖可引起自由基损伤作用加剧,同时活化促凝血因子,导致斑块不稳定及破溃加重,促使心肌梗死面积增大,同时引起相关并发症的发生风险。由此说明,SHG可引起凝血机制改变,导致凝血及抗凝系统失衡,促使高凝状态出现,进而加重AMI进程。

2.3 血管内皮功能障碍 血管内皮功能障碍是促进心血管疾病发生发展的重要参与因素。而SHG的出现可降低内皮细胞对乙酰胆碱的反应性,引起内皮细胞舒张功能障碍,进一步加重AMI患者血管内皮损伤,引发内皮细胞功能紊乱^[32]。同时,SHG可诱导线粒体产生超氧阴离子,影响血管内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性,抑制血管舒张作用,导致血管内皮功能损伤^[33]。除此之外,氧化应激可促使ROS产生,用以灭活一氧化氮,由此可导致内皮细胞舒血管因子(endothelium-derived relaxing factor)生物利用度下降,引起血管内皮功能紊乱。徐文静等^[34]研究显示,应激性高血糖与血管内皮生长因子、内皮细胞特异性分子-1、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、超敏C反应蛋白、及近期主要

心血管不良事件发生率呈正相关。提示 SHG 可导致血管内皮功能障碍,诱发炎症反应,增加近期主要心血管不良事件的发生风险,不利于 AMI 患者预后。

2.4 无复流现象 无复流现象(no-reflow phenomenon)常见于 AMI 患者,是指局部血管严重阻塞且行血管再通后,缺血区无法得到充分血流灌注的现象,其发生机制与白细胞聚集、血小板激活、冠状动脉微血管结构破坏、微血栓、氧自由基等因素有关^[35]。而 SHG 在以上机制中均具有重要的参与作用,是形成其致病因素的重要原因之一,可促使无复流的发生。杨颖等^[36]研究显示,SHG 并 AMI 患者急诊 PCI 术中的无复流发生率明显高于非 SHG 的 AMI 患者。可见 SHG 可增加 AMI 患者的无复流发生风险,对其左心室重构及预后具有重要影响。

3 总结

AMI 多伴有应激性高血糖现象的出现,其发生机制可能与神经体液调节系统失衡、炎症反应及胰岛素抵抗等原因有关。其中应激反应可引起神经体液调节系统失衡,导致各种反调节激素及细胞因子的产生,造成胰岛素抵抗,促使血糖上升;同时,胰岛素抵抗及细胞因子的大量释放可加剧炎症反应,形成恶性循环,引发应激性高血糖。另一方面,AMI 合并应激性高血糖可促使病情进一步恶化,其损伤机制可涉及氧化应激反应、凝血及抗凝系统失衡、血管内皮功能障碍及无复流等方面,对患者病情进展及预后质量具有重要影响。因此,临床需重视应激性高血糖的早期预测与防治,进一步改善 AMI 患者的预后结局。

参考文献:

[1] 单米亚,陈璐楠.评估应激性高血糖对急性 ST 段抬高心肌梗死患者不良心血管事件发生和远期预后的影响[J].中国医院药学杂志,2019,39(18):1860-1864.
[2] 张瑞.应激性高血糖与急性心肌梗死患者短期预后的相关性研究[J].济南:山东大学,2016.
[3] Koracevic GP. Proposal of a New Approach to Study and Categorize Stress Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction [J]. J Emerg Med, 2016, 51(1): 31-36.
[4] 杨浩,崔博豪,胡青林,等. LDL-C 与急性心肌梗死合并应激性高血糖相关风险分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(3): 297-299.
[5] Roberts GW, Quinn SJ, Nyoli V, et al. Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): 4490-4497.
[6] 魏显敬,谢莲娜. 应激性高血糖对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者院内转归及预后的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2019, 46(3): 170-175.
[7] 夏智丽,高程洁,高亚洁,等. 应激性血糖升高比值对急性心肌梗死患者预后的评估价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(3): 309-315.

[8] Kim EJ, Jeong MH, Kim JH, et al. Clinical impact of admission hyperglycemia on in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients [J]. Int J Cardiol, 2017, 236: 9-15.
[9] 齐丽梅,谢莲娜,党凤强,等. 应激性高血糖对接受经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者临床预后的影响[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(8): 756-760.
[10] Cheung NW, Wong KYC, Kovoov P, et al. Stress hyperglycemia: A prospective study examining the relationship between glucose, cortisol and diabetes in myocardial infarction [J]. J Diabetes Complications, 2019, 33(4): 329-334.
[11] 李欣,彭怡然,许铁,等. 急性心肌梗死致应激性高血糖大鼠模型的建立[J]. 江苏医药, 2016, 42(10): 1111-1114.
[12] 殷拥军,许勇,黄恺悦,等. 入院应激性高血糖及糖化血红蛋白对非糖尿病急性心肌梗死患者 PCI 术后的影响[J]. 西部医学, 2018, 30(1): 81-83, 88.
[13] Gao S, Liu Q, Ding X, et al. Predictive Value of the Acute-to-Chronic Glycemic Ratio for In-Hospital Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. Angiology, 2020, 71(1): 38-47.
[14] 孟爱亮,武莉芳,孙伯玉,等. 胰岛素强化治疗对急性心肌梗死伴应激性高血糖患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症反应、心功能及主要不良心血管事件的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(1): 75-79.
[15] 唐艺加. 无糖尿病史心肌梗死患者血糖应激性升高对心功能及预后的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(2): 169-171.
[16] 戴功强,肖冬梅,丁怀胜,等. 应激性高血糖对非糖尿病急性 ST 段抬高心肌梗死患者肾功能及临床预后的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(7): 716-718.
[17] 骆晓蓉,于飞,景宏美. 急性心肌梗死患者急性期高血糖与心血管不良事件的相关性研究[J]. 中国心血管病研究, 2020, 10(1): 47-49.
[18] Lee TF, Burt MG, Heilbronn LK, et al. Relative hyperglycemia is associated with complications following an acute myocardial infarction: a post-hoc analysis of HI-5 data [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 157.
[19] 董洁,齐晓勇,董涛,等. 胰岛素抵抗对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗前后血管内皮功能、凝血功能及心肌组织灌注的影响[J]. 中国循环杂志, 2008, 23(5): 336-339.
[20] 李英梅,车在前,丘洪,等. 老年急性心肌梗死患者应激激素和血糖水平变化及其对预后的影响[J]. 上海医学, 2010, 33(9): 853-856.
[21] 徐杰,李国平,唐蔚青,等. I 型 11 β 羟基类固醇脱氢酶在肿瘤坏死因子- α 诱导的胰岛素抵抗中的作用[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(5): 537-542.
[22] 柳湘洁,陈佳,姚弘毅,等. 非糖尿病急性心肌梗死合并与不合并应激性高血糖患者的对比观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(1): 42-44.
[23] 吴雅芳,郭拥军. 血糖代谢对急性心肌梗死临床特征及预后的影响[J]. 中国医药科学, 2018, 8(2): 7-11.
[24] Sigirci S, Yildiz SS, Keskin K, et al. The predictive value of

stress hyperglycemia on thrombus burden in nondiabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Blood Coagulation Fibrinolysis, 2019, 30(6): 270-276.

[25] Kitano D, Takayama T, Nagashima K, et al. A comparative study of time-specific oxidative stress after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16: 102.

[26] 吕新才, 卢家忠. 非糖尿病急性心肌梗死患者发生应激性高血糖的风险列线图模型建立 [J]. 安徽医学, 2021, 42(10): 1109-1114.

[27] 任燕霞, 金小龙, 何胜虎. 应激性高血糖比与非糖尿病患者急性心肌梗死的相关研究 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(7): 684-686, 694.

[28] Goto A, Noda M, Matsushita Y, et al. Hemoglobin a1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan [J]. Medicine, 2015, 94(17): e785.

[29] 孙卫国. 应激性高血糖对急性心肌梗死患者心电图及心律失常的影响 [J]. 上海医药, 2017, 38(17): 32-34.

[30] 谭春月, 张昕. 老年急性心肌梗死患者血小板指标与应激性高血糖 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(6): 596-599.

[31] Su H, Ji L, Xing W, et al. Acute hyperglycaemia enhances oxidative stress and aggravates myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of thioredoxin-interacting protein [J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(1): 181-191.

[32] 汤莉莹, 白玉芝, 王晶, 等. 应激性高血糖及氧化应激产物水平对急性心肌梗死患者预后的评估价值 [J]. 中国急救医学, 2019, 39(1): 57-60.

[33] Marenzi G, Cosentino N, Milazzo V, et al. Prognostic Value of the Acute-to-Chronic Glycemic Ratio at Admission in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Study [J]. Diabetes Care, 2018, 41(4): 847-853.

[34] 徐文静, 杨鸣宇, 何航宇. 应激性高血糖对 STEMI 患者内皮功能及炎症反应的影响分析 [J]. 中华卫生应急电子杂志, 2021, 7(3): 141-145.

[35] 李杰, 王建平, 张志芳. 应激性高血糖对非糖尿病急性 ST 段抬高性心肌梗死患者心功能的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 180-181.

[36] 杨颖, 宋达, 耿巍. 应激性高血糖对急诊冠状动脉介入治疗后无复流现象及预后的影响 [J]. 贵州医药, 2017, 41(3): 301-302.

收稿日期: 2021-11-22; 修回日期: 2021-12-18

编辑/肖婷婷