

文章编号: 1005-8982(2015)M20150424-CZ

急性心肌梗死非糖尿病患者冠状动脉粥样硬化与胰岛素抵抗的相关性研究

李耕慧¹, 郭红艳², 曹阳³, 朱贵家³

(1. 内蒙古自治区齐齐哈尔市第一医院 干部病房, 内蒙古 齐齐哈尔 161005; 2. 齐齐哈尔医学院 生物化学教研室, 内蒙古 齐齐哈尔 161042; 3. 哈尔滨医科大学第四附属医院 科室名, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:目的 由于年龄增长、肥胖及运动缺乏等原因, 胰岛素抵抗的发生率越来越高。最新研究证据支持胰岛素抵抗直接促进冠状动脉粥样硬化的形成, 但是临床工作中, 胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的相关性并不确定。该试验主要研究非糖尿病患者中, 胰岛素抵抗是否与冠状动脉粥样硬化形成具有独立的相关性。方法 选取通过冠状动脉造影明确诊断为急性心肌梗死非糖尿病患者 1073 例, 并对其胰岛素抵抗与冠状动脉粥样硬化的相关性进行研究分析。入院研究对象根据胰岛素抵抗指数进行四分位法, 多支血管病变(至少两支血管狭窄程度 $\geq 70\%$ 或者左主干病变 $\geq 50\%$)与胰岛素抵抗的相关性, 并采取二变量和多变量进行分析。研究对象平均年龄为 56 岁, 女性占 28.9%。结果 根据稳态模型评估胰岛素抵抗指数四分位法分为 1、2、3 和 4 组, 其多支血管病变发生率分别为 37.8%、42.3%、47.2%和 48.0%($P=0.009$)。多变量分析中, 同四分位 1 组相比, 四分位 3 组 [RR(95%CI)=1.31(1.07-1.60)] 和 4 组 [RR(95%CI)=1.29(1.03-1.60)] 与多支血管病变具有独立的相关性。研究变量包括人口统计学、临床特征和新陈代谢因子(低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、糖化血红蛋白和超敏 C 反应蛋白)。结论 该研究表明急性心肌梗死非糖尿病患者中, 胰岛素抵抗与多支血管病变具有独立的相关性。(摘要里方法和结果要分开写, 请作者修改中英文摘要)

关键词: 动脉粥样硬化; 胰岛素抵抗; 作者加一个关键词

中图分类号: R541.8

文献标识码:

Insulin Resistance is Associated with Significant Clinical Atherosclerosis in Non-Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction

Geng-hui Li¹, Hong-yan Guo², Yang Cao³, Gui-jia Zhu³

(1. Ward sickroom, Qiqihar First Hospital; 2. Department of Biochemistry, Qiqihar Medical University; 3. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University)

Abstract: [Objectives] The prevalence of insulin resistance is increasing worldwide due to increasing age, obesity, and physical inactivity. Emerging evidence supports a direct pro-atherogenic effect of insulin resistances on the coronary vasculature, but the relation between insulin resistances and angiographic atherosclerosis in a 'real-world' clinical setting is uncertain. In this study, we assessed whether insulin resistances is independently associated with clinically significant angiographic atherosclerosis in non-diabetic patients. [Methods] Approach and Results: We examined the association between insulin resistance and the extent of coronary atherosclerosis determined by angiography in 1073 non-diabetic patients surviving acute myocardial infarction. Patients were divided into quartiles based on the homeostasis model assessment grading of insulin resistances (HOMA-IR), and associations between insulin resistances and multivessel coronary artery disease (MVD), defined as ≥ 2 arteries with $\geq 70\%$ stenosis (or $\geq 50\%$ left main stenosis), were analyzed in bivariate

and multivariable modeling. Overall, the cohort had a median age of 56 years; 28.9% women. The crude prevalence of MVD was 37.8%, 42.3%, 47.2% and 48.0% for HOMA-IR quartiles 1, 2, 3, and 4 respectively ($P=0.009$). In multivariable modeling, compared with quartile 1, both quartile 3 [RR (95% CI) = 1.31 (1.07-1.60)] and quartile 4 [1.29 (1.03-1.60)] were independently associated with MVD. Covariates in the model included patient demographic and clinical characteristics and metabolic factors (LDL-C, HDL-C, triglyceride, HbA1c, and hs-CRP). [Conclusions] We demonstrate an independent association between insulin resistances and MVD in non-diabetic post-MI patients.

Key words: Atherosclerosis; Insulin resistance; 作者补充一个关键词

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是代谢综合征的标志,并且是 2 型糖尿病的病理学基础。虽然,该机制并未完全阐明,但脂肪堆积导致的肥胖可诱导 IR 发生^[1-2]。由于全球肥胖人数的剧增、缺乏锻炼及人口老龄化,导致 IR 发生率急剧增加^[3-5]。目前,全球大约有十亿成年人超重,另有 4.75 亿人肥胖^[6]。此外,学龄儿童中 150 多万超重和 40-50 万人肥胖^[6]。多个大型流行病学研究表明非糖尿病患者中,心血管(cardiovascular, CV)事件与 IR 具有相关性,但该人群中代谢综合征患者只占一小部分^[7-12]。此外,研究已经表明,IR 是导致 CV 事件增加独立于传统因素的危险因素^[13]。新兴的体外研究表明,IR 可直接影响动脉管壁发生粥样硬化,导致一些细胞及斑块发生病变^[14-15]。根据这些实验结果,研究人员报告 IR 和颈动脉内膜中层厚度^[16-19]及冠状动脉钙化^[20-21]之间的独立相关性,IR 作为早期亚临床动脉粥样硬化的指标。

因此,临床上缺乏 IR 与冠状动脉粥样硬化相关性的资料,并且这种关系是否独立于代谢综合征的其他因素并不明确。本试验研究急性心肌梗死非糖尿病患者 IR 与冠状动脉粥样硬化程度的相关性,并且评估是否独立于代谢综合征的其他因素,与动脉粥样硬化的传统危险因素和炎症标志物的相关性。

1 资料及方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 -2014 年明确诊断为急性心肌梗死患者,患者均为齐齐哈尔市第一医院、哈尔滨医科大学附属第一医院心内科以及黑龙江省医院(与作者单位不符)的门诊和急诊入院。排除标准:既往糖尿病患者、口服降糖药、注射胰岛素、糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 、未行糖化血红蛋白检测者、未行空腹血糖检测者、未行空腹胰岛素检测者及拒绝行冠脉造影患者。糖尿病诊断标准参考 2014 年美国糖尿病协会糖尿病诊断标准^[22]。

1.2 方法

入院研究对象诊断没有糖尿病(diabetes mellitus, DM),具有代谢数据[空腹血糖,空腹血浆胰岛素(fasting plasma insulin, FPI),糖化血红蛋白水平(glycosylated hemoglobin level, HbA1c)],并且具有冠状动脉造影相关数据,空腹血糖和胰岛素值是从位于或靠近出院时采集的血液样品中获得,这是为了最大限度地减少患者在心肌梗死时所造成的肾上腺素瞬时提高带来的代谢改变。FPI 使用化学发光免疫测定法(DPC(作者提供中文名称),洛杉矶,加利福尼亚,美国)测定。HbA1c 采用高效液相色谱法进行测定(Bio-Rad 公司,旧金山,加利福尼亚,美国)。不具有 DM 诊断定义为不服用降血糖药,并 HbA1c $< 6.5\%$ 。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)评估胰岛素抵抗指标,(HOMA-IR:空腹胰岛素($\mu\text{U/L}$) \times 空腹血糖(mmol/L)/22.5)。冠状动脉造影确定冠状动脉狭窄程度,多支血管病变定义为至少两支血管狭窄程度 $\geq 70\%$ 或者左主干病变 $\geq 50\%$ 。

1.3 临床资料

收集变量资料包括年龄、性别、种族、高血压、血脂异常、吸烟、体重指数(body mass index, BMI)、诊断(ST 段抬高型心肌梗死与非 ST 段抬高型心肌梗死)、冠心病家族史、久坐不动生活方式、口服心脏药物、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LAD)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、甘油三酯、HbA1c、与超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。

1.4 统计学方法

采用 SAS V9.3 统计软件进行数据分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。根据 HOMA-IA 用四分位法,连续变量用线性趋势检测,分类变量用 Mantel-Haenszel 检验,鉴于该试验多支血管病变发生人数大于 10%,率比已经确定,用修改 Poisson 回

归和稳健方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入选研究对象年龄为? ~ ? (作者补充年龄段), 平均 56 岁。其中, 女性占 28.9%, 男性占 71.1%。ST 段抬高型心肌梗死 (作者补充英文全称, STEMI) 占 50.2% 和非 ST 段抬高型心肌梗死 (作者补充英文全称, NSTEMI) 占 49.8%。由于性别原因导致 HOMA-IR 差异分布, 性别亦采用四分位法。根据 HOMA-IR 值四分位如下, 四分位距 (interquartile range, Q) Q1: 男性 ≤ 1.35 , 女性 ≤ 1.25 ; Q2: 男性 1.35- ≤ 2.12 , 女性

1.25- ≤ 2.22 ; Q3: 男性 2.12- ≤ 3.99 , 女性 2.22- ≤ 3.63 ; Q4: 男性 > 3.99 , 女性 > 3.63 。基线特征见表 1。可见 IR 明显者 BMI 明显增高, 并且血管紧张素转换酶抑制剂 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻断剂 (Angiotensin receptor blockers, ARB)、他汀类和利尿剂也随之增高。而吸烟却在 IR 较高者偏低。Killip 分级、左室收缩功能、住院时间及 GRACE 评分 6 个月死亡率未见差异。代谢基线特征比较见表 2, 空腹血糖、FPI、甘油三酯、HbA1c、hs-CPR 与 IR 差异有统计学意义。冠状动脉造影结果见表 3。四分位 4 组多支血管病变患

表 1 基线特征

组别	年龄 / 岁	性别 例 (%)		BMI	血脂异常 / 例 (%)	高血压 / 例 (%)	目前吸烟 / 例 (%)	冠状动脉疾病家族史 / 例 (%)	既往心肌梗死 / 例 (%)	既往经皮冠状动脉介入治疗 / 例 (%)
		男性	女性							
胰岛素抵抗基线 (HOMA-IA)										
Q1 (n=270)	58.3 ± 12.7	192 (71.7)	78 (28.7)	25.8 ± 4.4	101 (37.4)	141 (52.2)	141 (52.2)	6 (2.2)	43 (15.9)	36 (13.3)
Q2 (n=265)	58.1 ± 13.0	189 (71.3)	76 (28.7)	27.8 ± 4.9	114 (43.0)	138 (52.1)	122 (46.2)	8 (3.0)	32 (12.1)	47 (17.7)
Q3 (n=269)	56.2 ± 11.6	190 (70.6)	79 (29.4)	30.3 ± 6.3	112 (41.6)	164 (61.0)	116 (43.3)	6 (2.2)	47 (17.5)	47 (17.5)
Q4 (n=269)	56.6 ± 12.8	192 (71.4)	77 (28.6)	30.6 ± 6.0	124 (46.1)	149 (55.4)	113 (42.2)	7 (2.6)	53 (19.7)	56 (20.8)
P 值	0.04	0.99		<0.001	0.07	0.18	0.18	0.89	0.10	0.03

P 值具体到小数点 3 位数

P 值具体到小数点 3 位数

续表 1

组别	既往冠状动脉旁路移植术 / 例 (%)	慢性肾脏病 / 例 (%)	锻炼 / 例 (%)	ACEI/ARB/β 阻滞剂 / 例 (%)	他汀类 / 例 (%)	利尿剂 / 例 (%)	左室收缩功能 / 例 (%)				
							正常	轻度	中度	重度	
胰岛素抵抗基线 (HOMA-IA)											
Q1 (n=270)	15 (5.6)	9 (3.3)	101 (37.4)	55 (20.4)	58 (21.5)	57 (21.1)	34 (12.6)	165 (61.1)	58 (21.5)	28 (10.4)	19 (7.0)
Q2 (n=265)	21 (7.9)	4 (1.5)	90 (34.0)	69 (26.0)	54 (20.4)	70 (26.4)	47 (17.7)	178 (67.2)	50 (18.9)	23 (8.7)	14 (5.3)
Q3 (n=269)	25 (9.3)	8 (3.0)	88 (32.8)	67 (24.9)	79 (29.4)	72 (26.8)	54 (20.1)	169 (62.8)	53 (19.7)	33 (12.3)	24 (5.2)
Q4 (n=269)	23 (8.6)	9 (3.3)	120 (45.1)	79 (29.4)	83 (30.9)	82 (30.5)	60 (22.3)	183 (68.0)	41 (15.2)	28 (10.4)	17 (6.3)
P 值	0.16	0.53	0.10	0.03	0.002	0.02	0.003	0.48			

P 值具体到小数点 3 位数

P 值具体到小数点 3 位数

续表 1

组别	Killipe 分级 / 例 (%)				住院时间 / d	诊断 / 例 (%)		GRACE 评分 6 个月死亡率 / %
	I	II	III	IV		STEMI	NSTEMI	
胰岛素抵抗基线 (HOMA-IA)								
Q1 (n=270)	256 (95.2)	12 (4.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	4.8 ± 4.9	144 (53.3)	126 (46.7)	96.1 ± 28.7
Q2 (n=265)	243 (92.7)	17 (6.5)	2 (0.8)	0 (0.0)	4.5 ± 5.4	133 (50.2)	132 (49.8)	91.7 ± 28.9
Q3 (n=269)	247 (92.2)	17 (6.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	4.9 ± 4.1	141 (52.4)	128 (47.6)	92.8 ± 26.0
Q4 (n=269)	249 (93.6)	14 (5.3)	3 (1.1)	0 (0.0)	4.9 ± 5.0	121 (45.0)	148 (55.0)	94.0 ± 30.8
P 值	P 值具体到小数点 3 位数			0.29	0.52	0.09		0.49

注: P 值表示连续变量用线性趋势检测, 分类变量用 Mantel-Haenszel 检验 (表格中 P 值要求提供小数点后 3 位的数据, 请作者补充数据)

病率分别为 37.8%、42.3%、47.2%和 48.%($P=0.009$)。

对传统动脉硬化危险因素、心脏药物、代谢综合征组成成分、糖化血红蛋白和 hs-CRP 校正后,IR 与多支血管病变有独立的相关性(见图 1)。作为 IR 的 Q1 相比,Q3 组 MCV 发生率更高[RR(95%CI)-1.31

(1.07-1.60)],Q4 亦如此[RR(95%CI)-1.29(1.03-1.60)]。单独分析表明,针对 $HbA1c < 6.0$ ($n=851$)患者,HOMA-IR 仍与多支血管病变有独立相关性[Q3 vs Q1:RR1.38(1.09-1.73);Q4 vs Q1:RR1.38(1.09-1.74)](见图 2)。另外,针对 $HbA1c < 6.5\%$ 和空腹血糖 <

表 2 代谢基线特征 ($\bar{x} \pm s$) 请作者加单位

组别	空腹血糖	空腹胰岛素	HbA1c	hs-CRP	WBC 计数	肌酐	总胆固醇	LDL	HDL	甘油三酯
胰岛素抵抗基线 (HOMA-IR)					请补充单位					
Q1($n=270$)	4.3 ± 0.6	4.0 ± 1.7	5.6 ± 0.4	3.0 ± 4.0	10.3 ± 3.7	1.1 ± 0.9	3.02 ± 0.69	1.88 ± 0.59	0.82 ± 0.21	1.27 ± 0.64
Q2($n=265$)	4.5 ± 0.6	7.7 ± 1.4	5.6 ± 0.4	2.7 ± 3.6	10.2 ± 3.4	1.1 ± 0.9	3.15 ± 0.68	1.9 ± 0.59	0.80 ± 0.19	1.39 ± 0.69
Q3($n=269$)	4.7 ± 0.6	12.3 ± 2.5	5.7 ± 0.4	3.8 ± 4.7	10.5 ± 4.1	1.1 ± 0.6	3.18 ± 0.70	1.98 ± 0.57	0.78 ± 0.24	1.62 ± 0.79
Q4($n=269$)	5.7 ± 1.3	39.8 ± 40.1	5.6 ± 0.4	4.0 ± 5.3	10.3 ± 3.7	1.2 ± 1.1	3.14 ± 0.75	1.92 ± 0.64	0.80 ± 0.21	1.57 ± 0.94
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.71	0.35	0.36	0.34	0.22	<0.001

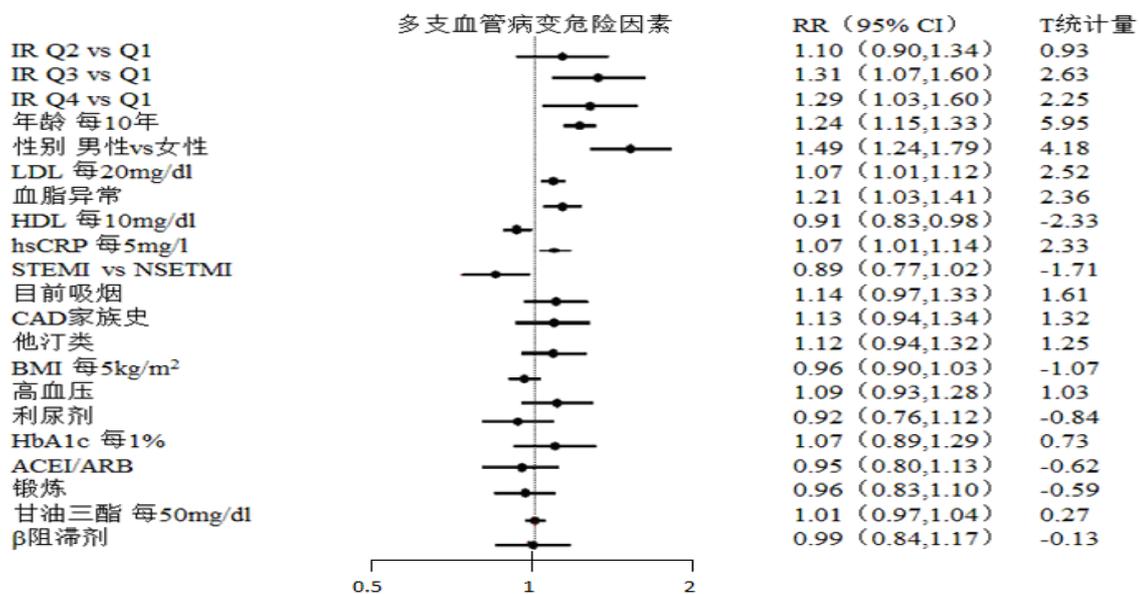
注:P 值表示连续变量采用线性趋势检测,分类变量采用 Mantel-Haenszel 检验

P 值具体到小数点 3 位数

表 3 冠状动脉造影结果特征 例(%)

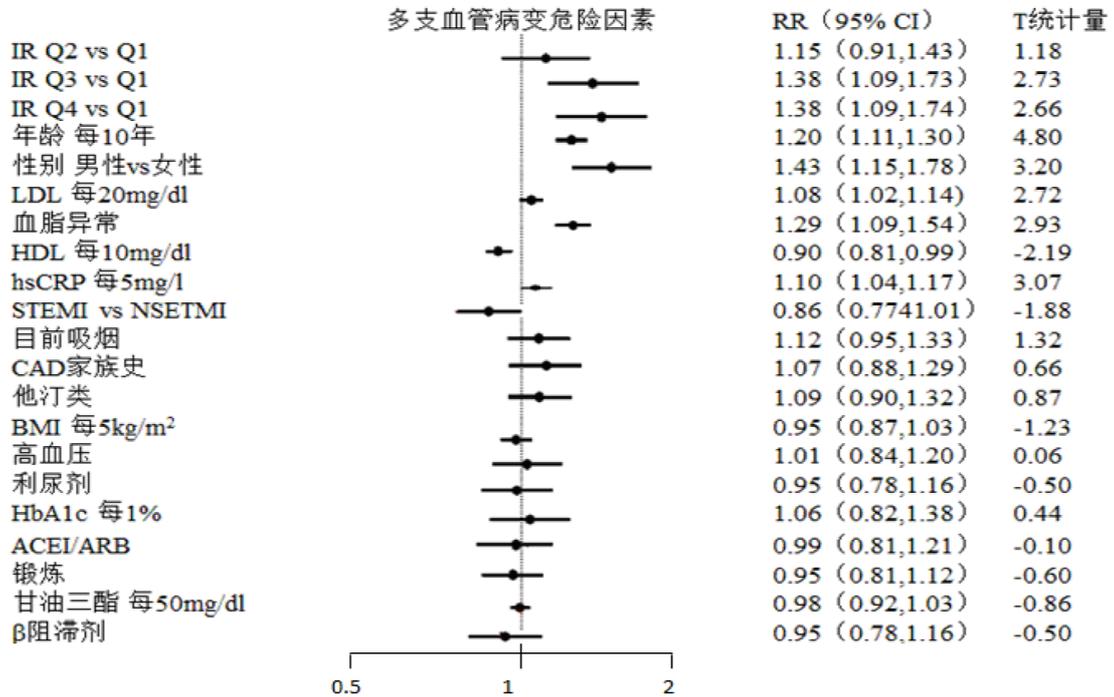
组别	多支血管病变	病变支数				左主干病变	左前降支近段	静脉桥
		0	1	2	3			
胰岛素抵抗基线 (HOMA-IR)								
Q1($n=270$)	102(37.8)	31(11.5)	137(50.7)	57(21.1)	45(16.7)	15(5.6)	24(8.9)	9(3.3)
Q2($n=265$)	112(42.3)	27(10.2)	126(47.5)	63(23.8)	49(18.5)	17(6.4)	25(9.5)	12(4.5)
Q3($n=269$)	127(47.2)	28(10.4)	114(42.4)	79(29.4)	48(17.8)	15(5.6)	29(10.8)	11(4.1)
Q4($n=269$)	129(48.0)	22(8.2)	118(43.9)	79(29.4)	50(18.6)	20(7.4)	35(13.0)	15(5.6)
P 值	0.009	0.04				0.47	0.10	0.26

注:P 值表示连续变量采用线性趋势检测,分类变量采用 Mantel-Haenszel 检验



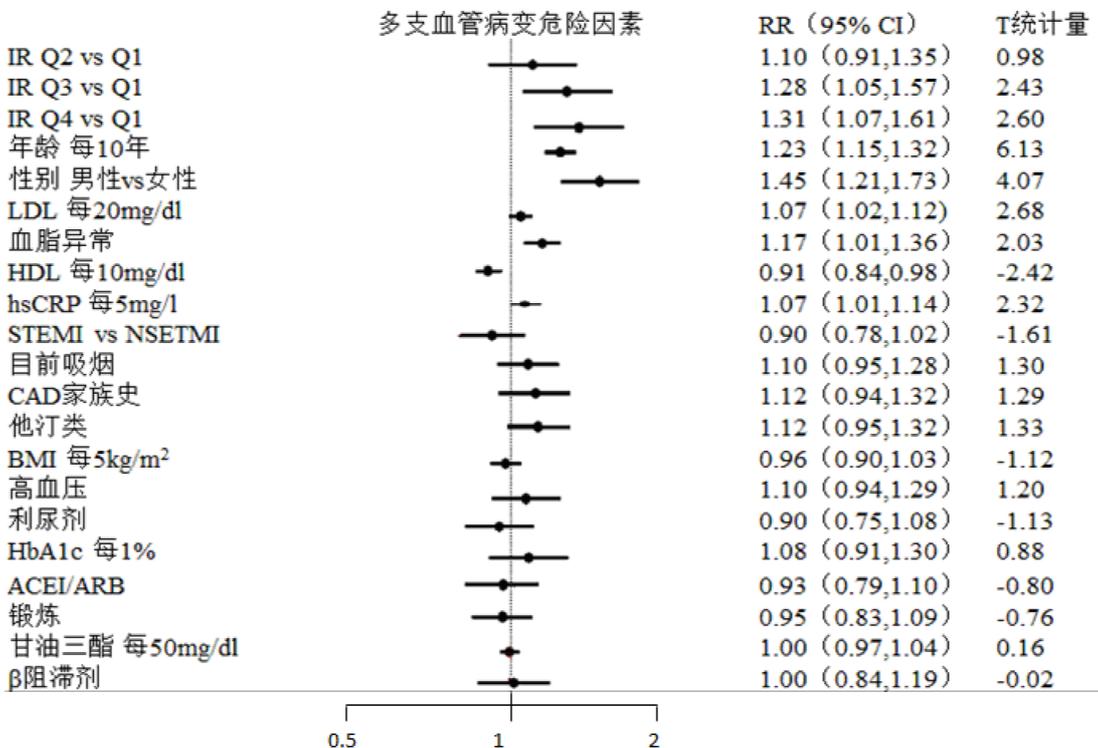
RR: 相对风险;CI: 置信区间;IR: 胰岛素抵抗;hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白;STEMI: ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死;CAD: 冠心病;BMI: 身体质量指数;HbA1c: 糖化血红蛋白;ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂;ARB: 血管紧张素受体阻断剂

图 1 基于 Poisson 回归模型,采用稳态模式评估法判断冠脉造影多支病变与胰岛素抵抗的相关性



RR: 相对风险; CI: 置信区间; IR: 胰岛素抵抗; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死; NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死; CAD: 冠心病; BMI: 身体质量指数; HbA1c: 糖化血红蛋白; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂

图 2 基于 Poisson 回归模型, 采用稳态模式评估法判断非糖尿病患者 (HbA1c < 6.0%), 冠脉造影多支病变与胰岛素抵抗的相关性



RR: 相对风险; CI: 置信区间; IR: 胰岛素抵抗; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; STEMI: ST 段抬高型心肌梗死; NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死; CAD: 冠心病; BMI: 身体质量指数; HbA1c: 糖化血红蛋白; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体阻断剂

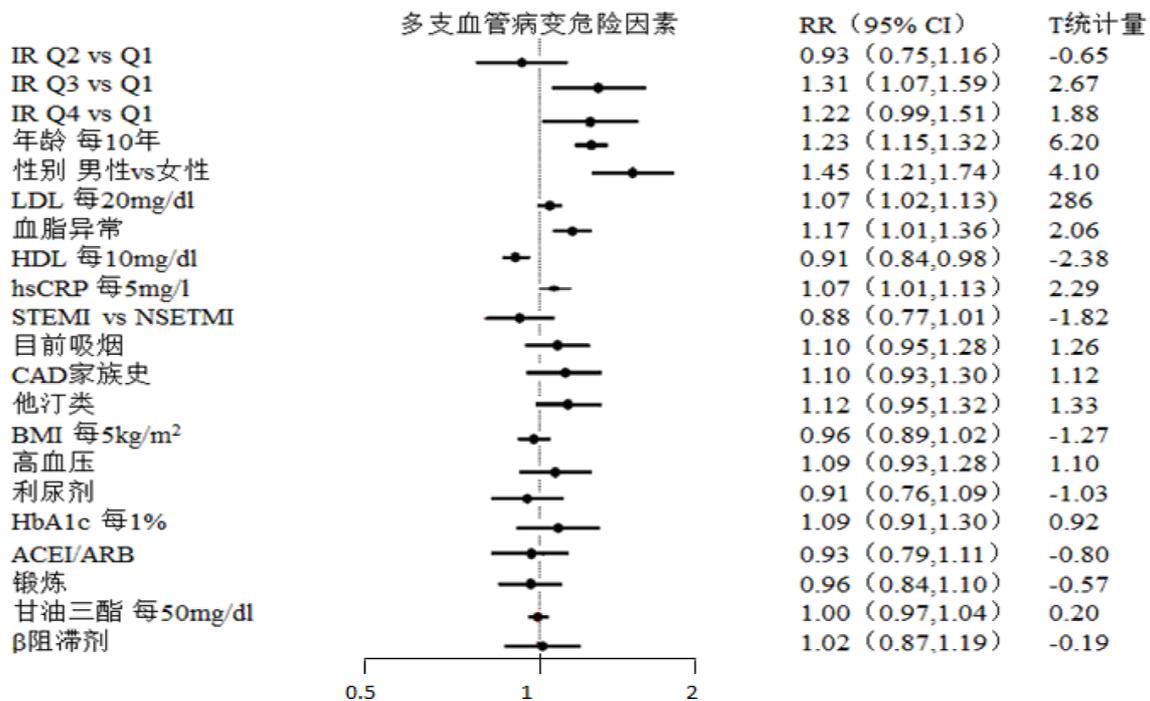
图 3 基于 Poisson 回归模型, 采用稳态模式评估法判断非糖尿病患者 (HbA1c < 6.5%, 空腹血糖 < 126 mg/dl), 冠脉造影多支病变与胰岛素抵抗的相关性

126 mg/dl 患者($n=999$),HOMA-IR 仍与 MVD 有独立的相关性 [Q3 vs Q1:RR=1.28 (1.05-1.57);Q4 vs Q1:RR=1.31(1.07-1.61)](见图 3)。

FPI 已经作为诊断 IR 的常用标准,尤其对于非糖尿病患者。该研究显示 FPI 与 HOMA-IR 有明显相关性($r=0.95, P<0.001$),并且是 MVD 独立危险因素(见图 4)。

与 Q1 的 FPI 相比,Q3 的 MVD 发生率较高[RR (95%CI)-1.31(1.07-1.59)],Q4 也如此[RR (95%CI) -1.22(0.99-1.51)]。然而,HOMA-IR 和 MVD 四分位数之间的关联程度比 FPI 与 MVD 相关性更稳定。另一方面,HOMA-IR 和 HbA1c 之间无相关性($r=$

0.03; $P=0.4$),HbA1c 与 MVD 之间无相关性(见图1)。本研究表明,IR 与 BMI 有明显的相关性(见表 1)。但是 MVD 患者中本研究并没有发现HOMA-IR 与 IBM 有明显相关性(分类交互作用 $P=0.04$),表明在 BMI 亚组中,HOMA-IR 与 MVD 没有实质性关联。采用限制性 3 次样条对 BMI 的线性假设进行评估。BMI 的非线性样条曲线 P 值为 0.89(数值修改为小数点后 3 位),表明与线性关系并没有明显偏差。最后,HS-CRP 与 MVD 有独立的相关性[RR (95%CI)-1.07(1.01-1.14)]。然而,HOMA-IR 与 hs-CRP 之间的相互作用差异无统计学意义($P=0.55$)(数值修改为小数点后 3 位)。



RR: 相对风险;CI: 置信区间;IR: 胰岛素抵抗;hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白;STEMI: ST 段抬高型心肌梗死;NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死;CAD: 冠心病;BMI: 身体质量指数;HbA1c: 糖化血红蛋白;ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂;ARB: 血管紧张素受体阻断剂

图 4 基于 Poisson 回归模型,采用稳态模式评估法判断冠脉造影多支病变与作为 IR 测量标准的 FPI 的相关性

3 讨论

临床工作中,IR 与动脉粥样硬化的相关性并不明确。本研究表明 IR 在非糖尿病患者中,与动脉硬化有明显相关性,并且独立于代谢综合征组成元素、传统动脉硬化危险因素和 hs-CRP,并且这种相关性与 BMI 无关,BMI 各亚组之间也没有明显差异。最后该研究表明,FPI 与冠脉动脉粥样硬化具有独立的相关性。但是这种相关性并无 HOMA-IR 与 MVD 相关性明确,所以流行病学研究中,最好采用

HOMA-IR 作为预测动脉硬化的危险因素。越来越多的证据表明 IR 和颈动脉内中膜厚度增加^[16-19]、冠状动脉钙化^[20-21]以及脂质含量的升高和非罪犯冠状动脉病变斑块体积^[21]之间具有相关性。大量临床研究表明,IR 与心血管事件的增加有关系^[7-12],这表明 IR 可能与代谢综合征是同根^[23],也是心血管相关风险的中介者^[13]。

最新生物技术也支持这种相关性,尤其针对 IR 直接导致动脉管壁动脉硬化^[14-15,24]。磷脂酰肌醇 3-

激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, P1-3-K)信号途径对于促进一氧化氮产生、维持血管内皮细胞的正常功能具有重要作用,IR 对该条途径影响并使其作用下调^[25-27]。另一方面,血管内皮和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)内的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通过多种途径促进动脉粥样硬化的形成^[28-31]。此外,IR 对循环单核细胞和巨噬细胞内的胰岛素受体产生作用^[32-33],直接促进一系列决定动脉粥样硬化斑块进展的细胞性活动^[15,34]。IR 激活巨噬细胞内质网应激凋亡途径,导致动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞出现凋亡^[34-35]。IR 甚至会对胞葬作用(吞噬细胞将程序性死亡的凋亡细胞移除的过程)产生影响^[15,36]。因此,病变巨噬细胞的凋亡加上胞葬作用的缺陷可能导致斑块坏死的增加,并最终加速动脉粥样硬化血管疾病的发生^[15]。

本研究的另一个重要发现是,尽管这 HOMA-IR 与 hs-CRP 和冠状动脉粥样硬化将具有独立的相关性,但是这两者之间并没有明显相关性。低度炎症和 IR 是肥胖和 2 型糖尿病交织的两个关键组成部分。既往研究表明健康非糖尿病患者中,HS-CRP 与 IR 呈正相关^[37]。但是对于慢性暴露于炎症和 IR 之间的因果关系并未达成共识。部分实验和流行病学研究表明 CRP 促进动脉粥样硬化病变的发生和 / 或进展^[37]。该研究与既往研究结果相似,但是该研究显示 IR 与 hs-CRP 导致动脉粥样硬化和心血管事件增加的机制可能不同。

本试验局限性:该研究采用 HOMA-IR 对 IR 进行评估,有几个限制^[38]。用于评价 IR 中的最好的方法是在正常血糖 - 高胰岛素钳夹技术,但其复杂性和成本限制了它的使用,尤其是在大量样本研究中。而且,使用 HOMA-IR 模型与血糖钳夹技术在测定胰岛素敏感性方面相似($r=0.88, P<0.0001$)^[39]。入选非糖尿病患者借鉴既往化验结果,并在住院期间使用糖化血红蛋白值。空腹血糖值也被用作确定测试。无论是糖化血红蛋白或空腹血糖的重复测试,都是根据美国糖尿病协会所推荐的,排除实验室误差^[40]。通过对心外膜血管行冠状动脉造影查看病变的支数决定动脉硬化程度并不妥善。此外,对动脉粥样硬化病变并没有更详细的描述(如病变长度、最小管腔直径、钙化或血栓等)。④虽然单个病变的严重程度与破裂的风险相关,但是本研究已经表明未来大部分急性冠状动脉综合征发生粥样硬化斑块并不明显

^[41-43]。⑤β 阻滞剂在本研究人群中大量存在,但是其对血糖的影响无法判断。最后,本研究只针对急性心肌梗死患者,对于其他非心肌梗死患者未采纳,尚需要大量临床研究证实。

急性心肌梗死非糖尿病患者中,IR 与 MVD 的增加具有独立的相关性。这种相关性与既往研究相似,IR 直接对心血管组织产生影响,但没有证明因果关系。临床实践中在预防和治疗动脉粥样硬化方面,IR 的角色尚需要进一步证实。

参 考 文 献:

- [1] KAHN BB, FLIER JS. Obesity and insulin resistance[J]. Clin Invest, 2000, 106(期号): 473-481.
- [2] SAMUEL VT, SHULMAN GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. Cell, 2012, 148(期号): 852-871.
- [3] GRUNDY SM. Metabolic syndrome pandemic [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(期号): 629-636.
- [4] ALEXANDER CM, LANDSMAN PB, GRUNDY SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10 (期号): 246-250.
- [5] HOSSAIN P, KAWAR B, EL NAHAS M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge[J]. N Engl J Med, 2007, 356(期号): 213-215.
- [6] NEILL J, DOUGLAS H, RICHARDSON G, et al. Comparison of radiation dose and the effect of operator experience in femoral and radial arterial access for coronary procedures[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(期号): 936-940.
- [7] ROBINS SJ, LYASS A, ZACHARIAH JP, et al. Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the framingham heart study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(期号): 1208-1214.
- [8] JEPPESEN J, HANSEN TW, RASMUSSEN S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: A population-based study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(期号): 2112-2119.
- [9] BONORA E, KIECHL S, WILLEIT J, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: The bruneck study[J]. Diabetes Care, 2007, 30(期号): 318-324.
- [10] ZETHELIUS B, LITHELL H, HALES CN, et al. Insulin sensitivity, proinsulin and insulin as predictors of coronary heart disease. A population-based 10-year, follow-up study in 70-year old men using the euglycaemic insulin clamp[J]. Diabetologia, 2005, 48(期号): 862-867.
- [11] HEDBLAD B, NILSSON P, ENGSTROM G, et al. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased

- incidence of myocardial infarction and death[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(期号): 470-475.
- [12] WASSEF KARROWNI, YAN LI, PHILIP G. JONES, et al. Insulin resistance is associated with significant clinical atherosclerosis in non-diabetic patients with acute myocardial infarction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(9): 页码.
- [13] REAVEN GM. The insulin resistance syndrome [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2003, 5(期号): 364-371.
- [14] REDDY KJ, SINGH M, BANGIT JR, et al. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: An updated review[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2010, 11(期号): 633-647.
- [15] TABAS I, TALL A, ACCILI D. The impact of macrophage insulin resistance on advanced atherosclerotic plaque progression [J]. *Circ Res*, 2010, 106(期号): 58-67.
- [16] HOWARD G, O'LEARY DH, ZACCARO D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The insulin resistance atherosclerosis study (iras) investigators[J]. *Circulation*, 1996, 93(期号): 1809-1817.
- [17] SUZUKI M, SHINOZAKI K, KANAZAWA A, et al. Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening[J]. *Hypertension*, 1996, 28(期号): 593-598.
- [18] BONORA E, TESSARI R, MICCIOLO R, et al. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and niddm patients. Relationship with insulin resistance [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(期号): 627-631.
- [19] DE PERGOLA G, CICCONE M, PANNACCIULLI N, et al. Lower insulin sensitivity as an independent risk factor for carotid wall thickening in normotensive, non-diabetic, non-smoking normal weight and obese premenopausal women[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24(期号): 825-829.
- [20] QASIM A, MEHTA NN, TADESSE MG, et al. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(期号): 231-236.
- [21] REILLY MP, WOLFE ML, RHODES T, et al. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 110(期号): 803-809.
- [22] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 2014, 卷(Suppl 1): 页码.
- [23] REAVEN GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease[J]. *Diabetes*, 1988, 37(期号): 1595-1607.
- [24] NIGRO J, OSMAN N, DART AM, et al. Insulin resistance and atherosclerosis[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(期号): 242-259.
- [25] ZENG G, NYSTROM FH, RAVICHANDRAN LV, et al. Roles for insulin receptor, pi3-kinase, and akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells[J]. *Circulation*, 2000, 101(期号): 1539-1545.
- [26] KUBOKI K, JIANG ZY, TAKAHARA N, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: A specific vascular action of insulin[J]. *Circulation*, 2000, 101(期号): 676-681.
- [27] FERNANDEZ-H C, ACKAH E, YU J, et al. Loss of akt1 leads to severe atherosclerosis and occlusive coronary artery disease[J]. *Cell Metab*, 2007, 卷(6): 446-457.
- [28] LIU W, LIU Y, LOWE WL JR. The role of phosphatidylinositol 3-kinase and the mitogen-activated protein kinase in insulin-like growth factor-i-mediated effects in vascular endothelial cells[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(期号): 1710-1719.
- [29] MONTAGNANI M, GOLOVCHENKO I, KIM I, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(期号): 1794-1799.
- [30] CUSI K, MAEZONO K, OSMAN A, et al. Insulin resistance differentially affects the pi 3-kinase- and map kinase-mediated signaling in human muscle[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(期号): 311-320.
- [31] JIANG ZY, ZHOU QL, CHATTERJEE A, et al. Endothelin-1 modulates insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Diabetes*, 1999, 48(期号): 1120-1130.
- [32] BAR RS, KAHN CR, KOREN HS. Insulin inhibition of antibody-dependent cytotoxicity and insulin receptors in macrophages [J]. *Nature*, 1977, 265(期号): 632-635.
- [33] ZOPPINI G, GALANTE P, ZARDINI M, et al. Phosphotyrosine protein profiles in monocytes after insulin and igf-1 stimulation [J]. *Eur J Clin Invest*, 1994, 24(期号): 275-278.
- [34] LIANG CP, HAN S, OKAMOTO H, et al. Increased cd36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(期号): 764-773.
- [35] HAN S, LIANG CP, DEVRIES S T, et al. Macrophage insulin receptor deficiency increases er stress-induced apoptosis and necrotic core formation in advanced atherosclerotic lesions[J]. *Cell Metab*, 2006, 卷(3): 257-266.
- [36] TABAS I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 卷(10): 36-46.
- [37] FESTA A, D'AGOSTINO R JR. HOWARD G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The insulin resistance atherosclerosis study (iras)[J]. *Circulation*, 2000, 102(期号): 42-47.
- [38] BONORA E, TARGHER G, ALBERICHE M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(期号): 57-63.
- [39] MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(期号): 412-419.
- [40] 补充作者名称, Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): S67-74.
- [41] AMBROSE JA, TANNENBAUM MA, ALEXOPOULOS D, et al.

- Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1988, 卷(12): 56-62.
- [42] GLASER R, SELZER F, FAXON DP, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention[J]. *Circulation*, 2005, 111 (期号): 143-149.
- [43] STONE GW, MAEHARA A, LANSKY AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(期号): 226-235.