

入院血糖对经 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型 心肌梗死患者预后价值的 Meta 分析

稿振选¹ 刘洋¹ 王丹利¹ 吴雷¹ 韩文杰¹ 刘恒亮¹

【摘要】目的:探讨高入院血糖对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者早期和晚期死亡风险的预后作用。**方法:**通过检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library 和中国生物医学文献数据库(CBM)获取相关文献,使用固定效应模型或随机效应模型合并各研究的死亡相对危险度(RR)及其可信区间(CI)。**结果:**7 篇文献报告了早期或晚期死亡率。Meta 结果显示,高入院血糖组的早期死亡风险是低入院血糖组的 2.00 倍(95%CI:1.40~2.86)。高入院血糖组的晚期死亡风险(基于早期生存者)仍然稍高于低入院血糖组(RR=1.24,95%CI:0.63~2.43),但并没有统计学意义。**结论:**在 PCI 时代,既往糖尿病史合并高入院血糖的 STEMI 患者,其早期死亡风险显著高于入院血糖非增高组,入院血糖可以作为短期预后的评价因素;但其基于早期生存者的晚期死亡风险与低血糖组并无显著性差异,其预后意义需谨慎对待。

【关键词】 ST 段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入治疗;糖尿病;死亡风险

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.008

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

Admission glucose in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: a Meta-analysis

HAO Zhenxuan LIU Yang WANG Danli WU Lei HAN Wenjie LIU Hengliang

(Department of Cardiology, the People's Hospital of Zhengzhou, Southern Medical University, Zhengzhou, 450000, China)

Corresponding author: LIU Hengliang, E-mail: liuhengliang66@163.com

Abstract Objective: For diabetic patients, impaired admission glucose (AG) is thought to significantly increase risk on both early and late death with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) following by percutaneous coronary intervention (PCI); however, some reports contradict these relationships. We therefore

¹南方医科大学郑州人民医院心内科(郑州,450000)
通信作者:刘恒亮,E-mail:liuhengliang66@163.com

- [11] WIVIOTT S D, BRAUNWALD E, MCCABE C H, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2007, 357: 2001-2015.
- [12] TRENK D, STONE G W, GAWAZ M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 2159-2164.
- [13] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1045-1057.
- [14] CHEN Z M, JIANG L X, CHEN Y P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2005, 366: 1607-1621.
- [15] GIUSTI B, GORI A M, MARCUCCI R, et al. Relation of cytochrome P450C19 loss of function polymorphism to occurrence of drug eluting coronary stent thrombosis [J]. Am J Cardiol, 2009, 103: 806-811.
- [16] BELLEMAIN-APPAIX A, BRIEGER D, BEYGUI F, et al. New P2Y12 Inhibitors Vs Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 2: 1542-1551.
- [17] SILBER S, ALBERTSSON P, AVIL? S FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2005, 26: 804-847.

(收稿日期:2014-10-13)

conducted a systematic literature review and meta-analysis to evaluate such relationship. **Method:** Pubmed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library databases and China Biology Medicine disc (CBM) were systematically searched to identify all related prospective cohort studies. The unadjusted and adjusted relative risks (RRs) with their 95 % confidence interval (CI) were pooled quantitatively using random-effects or fixed-effect models as appropriate. **Result:** 7 articles were identified to report the early outcome events and late outcome events. The pooled unadjusted relative risks of early outcome events indicated patients who had glucose concentrations had a 2.00-fold (95% CI, 1.40-2.86) higher early mortality. The pooled unadjusted relative risk of late outcome events indicated patients who had glucose concentrations had a 1.24-fold (95% CI 0.63- 2.43) higher late mortality based on in-hospital or 30-day survivors. **Conclusion:** In the era of PCI, for patients with previous history of diabetes, the present meta-analysis demonstrates that impaired admission glucose may be an effective prognostic marker of significantly increased risk on early death. In terms of long-term outcomes based on early survival, high admission glucose has no significant increase on risk of death.

Key words ST-segment elevation myocardial infarction ; percutaneous coronary intervention ; diabetes; death risk

血糖增高是心肌梗死急性期的普遍特征,相比于正常血糖患者,合并高入院血糖的患者更易发生支架内再狭窄、再发心肌梗死、支架内血栓形成和死亡等并发症。血糖升高往往发生在梗死标志物异常之前,因此可以及时为心肌梗死诊疗提供参考依据。然而,很多研究都以常规溶栓治疗为基础,以经皮冠状动脉介入治疗(PCI)为研究基础,评价入院血糖和 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者早期及晚期死亡风险关系的文献尚不多见,且各研究样本量不大,统计效能不高,研究结果不一致^[1-3]。心肌梗死患者合并糖尿病的发生率较高,且糖尿病是影响入院血糖的主要混杂因素,因此本研究仅针对糖尿病患者,采用 meta 分析的方法,对经 PCI 治疗的 STEMI 患者,评价其入院血糖与术后短期和长期死亡风险的关系,从而为临床上评估预后提供依据。

1 对象与方法

1.1 文献筛选

通过检索电子数据库 PubMed、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library 和中国生物医学文献数据库(CBM)获取相关文献,检索文献截止时间为 2014 年 2 月 28 日。英文检索关键词为“glycemic level”OR“glucose level”OR“blood glucose”OR“hyperglycemia”) AND (“percutaneous coronary intervention”OR“stent”OR“revascularization”OR“angioplasty”OR“PCI”OR“stenting”OR“reperfusion”OR“catheterization”OR“myocardial infarction”。中文检索关键词为:血糖 AND (经皮冠状动脉介入术 OR 支架 OR 血管重建 OR 血管成形 OR 再灌注 OR 导管 OR 心肌梗死)。中英数据库均在题目和摘要中检索。此外,检索主要心血管会议的会议记录和摘要。对于没有报告相关数据的文献,尝试联系作者以获得更多信息。检索过程只限于中文和英文文献。两个独立的研究人员通过审阅题目和摘要对文献进行初步的筛选,

交叉核对后,如有分歧,由第 3 位研究员处理。并根据以下纳入和排除标准对剩余文献全文进一步评估,以决定是否纳入研究。筛选标准:队列研究;以接受 PCI 治疗且合并糖尿病的 STEMI 患者为研究对象;研究终点事件为早期死亡(<30 d)或晚期死亡(大于出院后 1 年);文献报告了足够的数据可以计算相对危险度(RR),或者直接报告了 RR 及其置信区间(CI)。

1.2 数据提取

两位研究人员独立提取资料,并进行交叉比对,保证信息的可靠性。所需提取的数据如下:作者,发表年限,研究对象所在国家,样本量,年龄分布,性别比例,疾病基线特征,随访时间,死亡例数,RR 或优势比(OR)值及其 CI,混杂因素等。本研究所关注的终点事件为早期死亡率(小于 30 d)和基于 30 d 生存者的晚期死亡率。

1.3 文献质量评价

Newcastle-Ottawa 评价量表被用于观察性研究的质量评价。为了评估文献质量,两位独立研究人员分别提取相关信息,并且制定文献质量的分级标准。依据 Newcastle-Ottawa 评价量表^[4],满足其 5 条及以上标准的文献质量为“好”;满足其 4 条标准的文献质量为“中”;满足少于 4 条标准的文献质量为“差”。两位研究人员存在分歧时通过讨论或由第 3 人解决。

1.4 统计学处理

相对于低入院血糖组,计算每个研究高入院血糖组的死亡 RR 值。对纳入的研究进行统计学异质性检验,方法为 Q 检验, $P < 0.1$ 为差异有统计学意义, $I^2 > 50\%$ 表示异质性明显。若各研究间无统计学异质性,则使用固定效应模型 Mantel-Haenszel 合并效应量,否则使用 DerSimonian-Laird 随机效应模型。进行敏感性分析和 Meta 回归探讨异质性来源,并且通过 Egger 线性回归法、Begg 秩相关法及绘制漏斗图评估可能存在的发表偏倚。采用

Stata version 8.2 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) 进行统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初次检索之后,共获得 1 245 个相关题录。经过查重并初步审阅题目和摘要后,剩余 89 篇文献,之后下载这些文献全文进行进一步筛查,最终共纳入 7 篇。

2.2 文献特征

7 篇文献中,5 篇^[2,5-8]报道了早期和晚期死亡率,另外两篇^[9-10]仅仅报道了早期死亡率。在所纳入研究中,其合并糖尿病的患者平均年龄 59.3~68.0 岁,男性所占比例 0.58~0.75;3 篇文献以黄种人为研究对象,其余均为白种人。详见表 1。

2.3 入院血糖和早期死亡风险

在早期的随访中,进行合并分析的 6 个研究共 1 949 例患者,其中死亡 170 例,入院血糖高于截止点的死亡 132 例,占总人数的 10.58%;入院血糖低于截止点的死亡 38 例,占总数的 5.4%。高血糖组的未调整 RR 均大于 1,但仅 2 篇文献的结果具有统计学意义。异质性检验显示,6 篇文献无统计学异质性 ($P=0.267, I^2=22.2\%$),因此采用固定效应模型进行合并效应量。如图 1 所示,Meta 分析结果显示,入院血糖增高组患者 PCI 术后短期死亡率较入院血糖非增高组高,其合并未调整 RR 为 2.00 (95% CI: 1.40~2.86),具有统计学意义。有 2 个研究报告了高入院血糖组的调整 RR^[1,7],其结果均显示高入院血糖组的早期死亡风险高于入院血糖非增高组,且均具有统计学意义。倒漏斗图分析结果大致对称(图 2a), Egger 检验 ($P=0.151$) 和 Begger 检验 ($P=0.133$) 结果均不支持存在发表偏倚。

2.4 入院血糖和晚期死亡风险

5 篇文献报告了合并糖尿病的 STEMI 的晚期死亡率,将其全部转化为基于早期生存者的晚期死亡率后,高入院血糖组的未调整 RR 均没有统计学意义。异质性检验结果显示各研究间存在统计学异质性 ($P=0.025, I^2=64.1\%$),故采用随机效应模型进行合并,其 meta 分析结果显示,入院血糖增高组的基于早期生存者的死亡风险仍然稍高于低入院血糖组(未调整 RR=1.24, 95% CI: 0.63~2.43),但是并没有统计学意义(图 3)。其结果同 Hoebbers^[1]所报告的调整 RR 相似。为进一步探究各研究间异质性的来源,进行敏感性分析、亚组分析和 Meta 回归分析(表 2)。敏感性分析结果并没有发现排除任一研究后对总的效应量有较大影响。Meta 回归分析没有显示随访时间、种族、男性比例、截止点等对合并效应量有显著影响。倒漏斗图大致对称(图 2b), Egger 检验 ($P=0.819$) 和 Begger 检验 ($P=1.000$) 的结果均不支持存在发表偏倚。

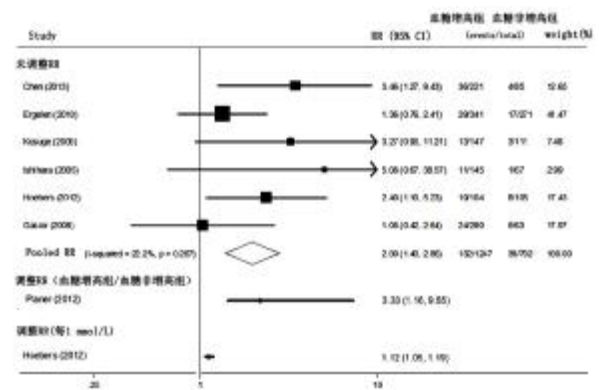


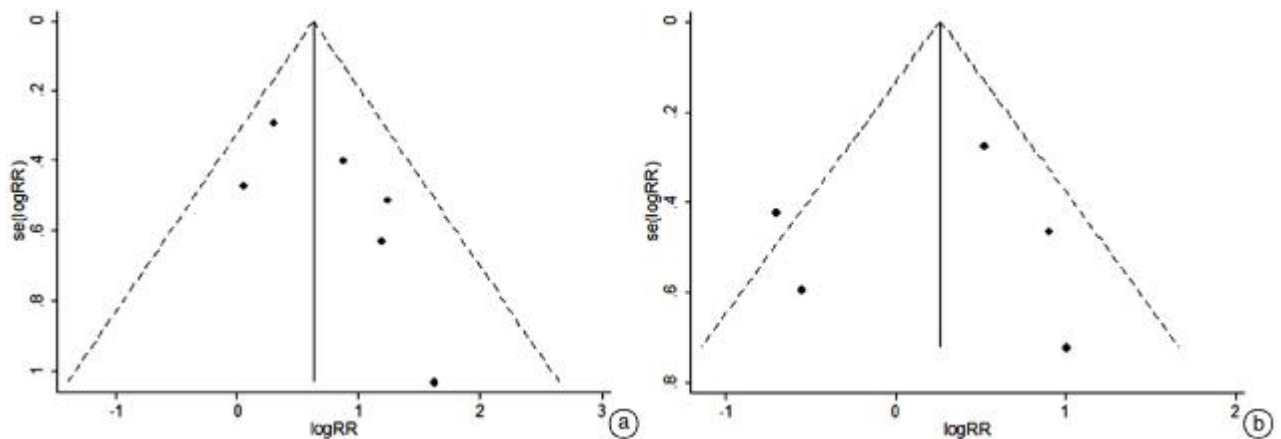
图 1 入院血糖对早期死亡风险影响的森林图

Figure 1 Forest plot of RR and 95% CI for admission glucose and early death risk

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Characteristics of the cohort studies

作者	平均年龄	例数	男性 /%	死亡结局		支架置入 /%	多支血管病变 /%	心肌梗死病史 /%	TIMI 3 级	截点值 / (mmol · L ⁻¹)	文献质量评价
				早期	晚期						
Ergelen (2010)	59.3	1 870	74	住院期间	NR	77	35	14	80	11.0	好
Kosuge (2005)	66	258	71	住院期间	NR	76	20	16	88	11.0	好
Hoebbers (2012)	68	209	64	30 d	3 年	73	48	23	89	11.0	好
Gasior (2008)	61.75	352	58	住院期间	1 年	73	61	23	89	7.8	好
Planer (2012)	64.5	566	74	30 d	3 年	NR	NR	17	NR	13.6	好
Ishihara (2005)	64.1	212	75	30 d	3 年	NR	50	14	87	11.0	好
Chen (2013)	>60	306	>70	住院期间	>2 年	NR	NR	NR	NR	10.6	好



a: 早期死亡风险; b: 基于早期生存者的晚期死亡风险。

图 2 死亡风险的漏斗图

Figure 2 Funnel plots for death risk

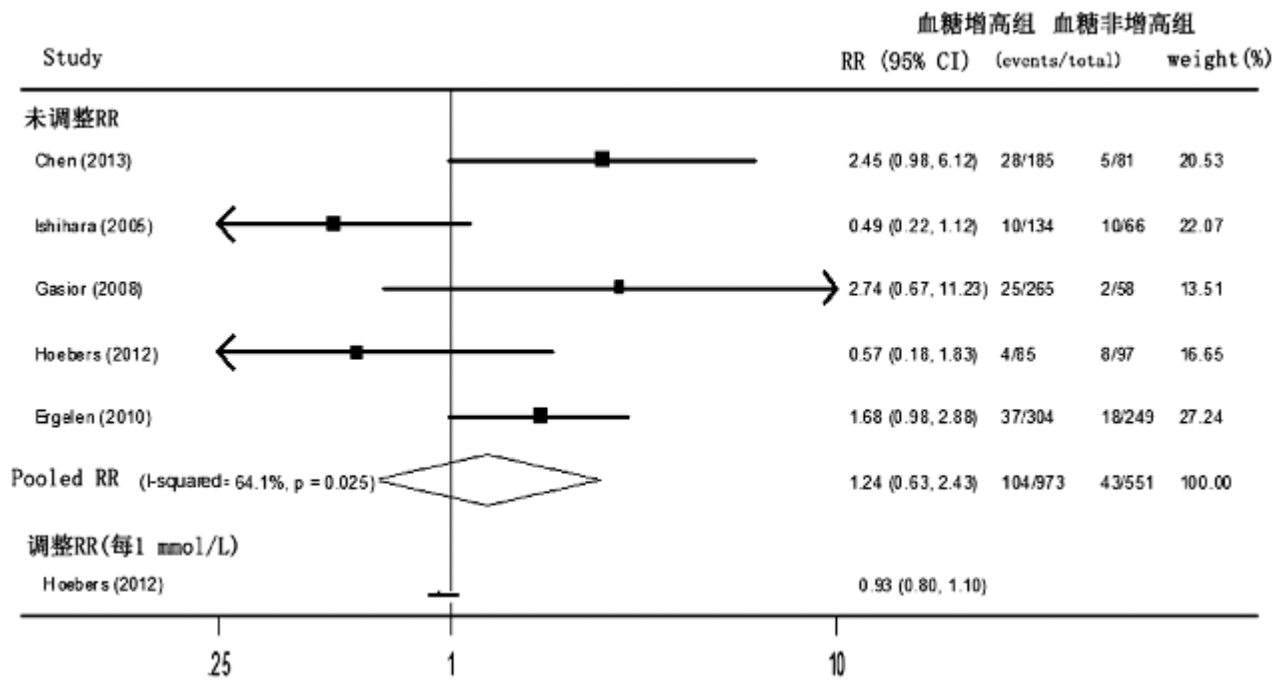


图 3 入院血糖对基于早期生存者的晚期死亡风险影响的森林图

Figure 3 Forest plot of admission glucose and late death risk based on in-hospital or 30-day survivors

3 讨论

急性心肌梗死伴发高血糖在临床上十分常见, 心肌梗死早期机体可产生应激反应, 刺激神经内分泌系统, 产生皮质醇和肾上腺素等儿茶酚胺类物质, 这些激素可以促进糖原分解和脂质代谢, 引起血糖和游离脂肪酸升高, 而糖尿病患者胰岛素分泌不足及与心肌梗死相伴随的胰岛素抵抗使心肌细胞不能利用葡萄糖, 最终导致血糖急性增高^[11]。许多研究证实高血糖与心力衰竭、心律失常等并发症的发生存在正相关关系, 并增加患者的死亡率^[12]。因此将入院血糖水平与临床治疗效果相结合, 可以更加全面、准确地评估糖尿病合并急性心肌梗死患

者的预后。

研究表明, 入院血糖高于某一截点值后, 心肌梗死死亡率会显著提高, 而已确诊糖尿病和非糖尿病患者中, 与短期死亡率相关的血糖水平截点不同, 非糖尿病患者入院随机血糖高于 6.1~6.6 mmol/L 时, 其死亡风险将上升; 而已确诊为糖尿病的患者血糖水平在 11.0 mmol/L 以上时死亡风险才会增加^[3, 13]。本研究所纳入的文献中, 大部分研究的血糖水平截点为 11.0 mmol/L 或其以上, 对短期死亡风险进行的 meta 分析结果与前述研究相符。Capes 等^[13] 分析结果表明, 随机入院血糖 > 6.1 mmol/L 的糖尿病急性心肌梗死患者,

表 2 入院血糖对晚期死亡风险影响的亚组分析和 meta 回归

Table 2 Subgroups and metareg analysis

组别	研究项数	RR(95%CI)	异质性检验		meta 回归 P 值
			P	P	
随访时间					
1 年	1	2.736(0.667~11.228)	NA	NA	0.443
>1 年	4	1.089(0.513~2.311)	0.019	69.8%	
种族					
黄种人	2	1.086(0.220~5.356)	0.010	85.1%	0.785
白种人	3	1.396(0.659~2.955)	0.171	43.3%	
男性比例					
>70%	3	1.273(0.533~3.041)	0.018	75.2%	0.930
≤70%	2	1.187(0.250~5.626)	0.088	65.6%	
截点值					
≥11 mmol/L	4	1.089(0.513~2.311)	0.019	69.8%	0.443
<11 mmol/L	1	2.736(0.667~11.228)	NA	NA	

其短期死亡风险是血糖非增高组的 3.9 倍,入院随机血糖 >10.0 mmol/L 糖尿病患者短期死亡风险比低于此点血糖组增加 70%。

本研究对所纳入的 7 个观察性研究进行 meta 分析同样显示,在行 PCI 治疗合并糖尿病的 STEMI 患者中,高入院血糖可以显著增加早期死亡风险。其机制尚不确定,可能和血小板依赖性血栓形成,内皮细胞功能受损,抑制心肌细胞修复,影响黏附因子的产生等多重因素有关^[14]。有研究表明,随着血糖水平的升高,与心肌梗死相关的炎症因子如白细胞介素、CD8、CD16、C 反应蛋白等也随之增高,加重了炎症反应,损伤心肌细胞膜,降低心肌细胞膜稳定性。而且,血液中的游离脂肪酸会在心肌细胞沉积,引发脂毒性心肌病,同时游离脂肪酸可以损害已缺血心肌的细胞膜,导致钙离子进入心肌细胞内,进一步产生心律失常。动物实验表明,心肌缺血时增加血糖的摄入有利于心功能的恢复,而胰岛素分泌不足限制了心肌细胞利用葡萄糖提供能量,同时游离脂肪酸可以降低心肌收缩力,增加心肌氧消耗,最终使心功能恶化。另一个可能的机制是高血糖可降低 Na-K-ATP 通道功能,使缺血心肌收缩功能受损。

在排除了早期死亡病例之后,meta 分析结果尚不足以证明高入院血糖增加晚期死亡风险。之前的研究也得出过类似的结果。Ishihara^[15]和 Rasoul 等^[16]发现大于 11.0 mmol/L 高血糖只对早期死亡风险有影响,而对长期死亡风险没有影响,与本研究结果一致,但是其研究对象不全是 STEMI。Hoebbers 等^[1]研究发现,高血糖及糖尿病对 SETMI 远期死亡风险均无影响。其可能机制是:糖尿病患者更有可能接受胰岛素治疗,可以减少游离脂肪酸,促进心肌细胞进行糖代谢,并且可以降低 PAI-1 的产生,抑制凝血^[2];PCI 治疗极大降低了 STE-

MI 患者的死亡率,而且糖尿病患者接受 PCI 治疗的成功率与非糖尿病相近,此结果可能与 PCI 获益相关^[9];左室射血分数和梗死相关动脉血流与远期死亡率密切相关,而入院血糖水平与其没有相关关系,不会明显增加远期死亡率^[2];STEMI 患者在急性期存在葡萄糖不耐受,但是随着时间的推移,这种现象逐渐得到了缓解。

本研究所关注的晚期死亡风险是建立在早期生存者基础上的,排除了早期死亡对其的影响,更加有利于反映真实的死亡风险,也有利于临床医师对患者预后进行判断,这是本研究的特点之一。其次,与之前的研究相比,由于具备相同的暴露因素(入院血糖),相同的治疗手段(PCI)以及相同的疾病(STEMI),本次研究减少了所纳入文献间的临床异质性^[13]。最后,亚组分析及 meta 回归的结果显示,其合并结果是稳定的,具备可信度。

本研究具有一定的局限性:① meta 分析固有的缺陷,如发表偏倚,研究间异质性等;②所纳入研究均为观察性研究,由于不能进行随机分组,其结果会受治疗、患者基线特征等混杂因素的影响;③所纳入文献报告调整死亡风险的数量不足,不能进行调整 RR 的合并,未来需要更多地研究来弥补这方面的不足;④所纳入的研究并没有评估糖尿病的严重程度及心肌梗死前血糖状况,因此不能确定高血糖是否由心肌梗死事件引发的,不利于对入院血糖预后意义下准确结论。

根据现有的证据,本 meta 分析可得出下列结论:既往糖尿病史合并高入院血糖的 STEMI 患者,其早期死亡风险显著高于非入院血糖增高组,入院血糖可以作为短期预后的评价因素;但是其基于早期生存者的晚期死亡风险与低血糖组并无显著性差异,其预后意义需谨慎对待。

参考文献

- [1] HOEBERS L P, DAMMAN P, CLAESSEN B E, et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109: 53—59.
- [2] GASIOR M, PRES D, STASIK-PRES G, et al. Effect of blood glucose levels on prognosis in acute myocardial infarction in patients with and without diabetes, undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Cardiol J*, 2008, 15: 422—430.
- [3] KOSIBOROD M, RATHORE S S, INZUCCHI S E, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction; implications for patients with and without recognized diabetes [J]. *Circulation*, 2005, 111: 3078—3086.
- [4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25: 603—605.
- [5] ISHIHARA M, KAGAWA E, INOUE I, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 1674—1679.
- [6] HOEBERS L P C, KIKKERT W, DAMMAN P, et al. Predictive value of plasma glucose level at admission for short and long term mortality in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2010, 311: 896—897.
- [7] PLANER D, WITZENBICHLER B, GUAGLIUMI G, et al. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention; The HORIZONS-AMI trial [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2572—2579.
- [8] CHENP, CHUA S, HUNG H, et al. Admission hyperglycemia predicts poorer short-and long-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 12, 5:80—86.
- [9] KOSUGE M, KIMURA K, KOJIMA S, et al. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2005, 69: 375—379.
- [10] ERGELEN M, UYAREL H, CICEK G, et al. Which is worst in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction? Hyperglycaemia? Diabetes mellitus? Or both? [J]. *Acta Cardiol*, 2010, 65: 415—423.
- [11] 杨风阳. 急性心肌梗死与高血糖关系的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(27): 3021—3022.
- [12] 韩艳,杨朝宽,高传玉. 急性心肌梗死应激性血糖升高对心血管事件影响研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(5): 417—418.
- [13] CAPES S E, HUNT D, MALMBERG K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview [J]. *Lancet*, 2000, 355: 773—778.
- [14] 曾玉梅,王晓燕,揭伟,等. 高血糖对大鼠心肌梗死后心肌组织 SCF 表达的影响[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2008, 17(4): 324—328.
- [15] ISHIHARA M, KAGAWA E, INOUE I, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short-and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99: 1674—1679.
- [16] RASOUL S, OTTERVANGER J P, BILO H J, et al. Glucose dysregulation in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction; acute and chronic glucose dysregulation in STEMI [J]. *Neth J Med*, 2007, 65: 95—100.

(收稿日期:2014-09-27)