

· 综述 ·

极化液治疗急性心肌梗死研究的进展

徐小凤¹, 李卫华¹, 黄峥嵘²

摘要: 极化液 (GIK) 作为调节代谢的一种溶液组合, 最早是由 Sodi-Pallares 等人提出用来保护缺血心肌的。有实验证实 GIK 可降低急性心肌梗死 (AMI) 患者死亡率, 也有实验表明 GIK 对 AMI 患者毫无作用, 甚至增加早期 AMI 患者死亡率。本文就 GIK 在 AMI 中的作用做一篇综述。

关键词: 心肌梗塞; 死亡率; 极化液

文章编号: 1008-0074 (2012) 04-450-03

中图分类号: R542.2209

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2012.04.37

极化液 (GIK) 是含胰岛素-葡萄糖-钾的静脉输入液体, 作为调节代谢的一种溶液组合, 最早是由 Sodi-Pallares 等^[1]提出用来保护缺血心肌的。在他们的研究中, 认为 GIK 可以减少室性心律失常的发生, 从而提高急性心肌梗死 (AMI) 患者的早期存活率, 但由于缺乏临床和实验的有力支持, 其疗效长期存在争议, 仅作为一种可有可无的辅助治疗。

1997 年 Fath-Ordoubadi 等^[2]对 30 年来的临床进行了荟萃分析, 结果显示, 应用 GIK 可使住院 AMI 患者的病死率减少 28%。这个病死率的降低可比得上溶栓治疗, 并建议心肌缺血的代谢保护和再灌注同等重要。后来的临床实验^[3], 也说明胰岛素强化治疗, 可提高糖尿病合并 AMI 病人的至少 3.5 年内的生存率。1998 年拉丁美洲心血管研究 (ECLA) 对极化液进行溶栓治疗心梗时代最大规模的临床实验^[4], 共入选患者 407 例, 发现用 GIK 治疗组患者, 严重心衰、死亡率、非致死性心室颤动发生率下降 40%, 且表明 AMI 患者接受 GIK 治疗越早, 疗效越明显, 并且 GIK 治疗组患者无血容量或血糖、血钾水平异常。2008 年胡群^[5]等对 286 例冠心病并心功能不全的患者的临床试验, 发现极化液对慢性心肌缺血患者具有良好的心肌保护作用。2009 年一项临床实验^[6]也表明, 强化极化液治疗可提高心肌梗死患者急性期和近期治疗效果。2010 年韩建伦^[7]等对 128 例 AMI 患者观察发现极化液能显著降低心梗患者心律失常的发生率并改善心功能。极化液可以通过降低血管阻力指数改善心肌功能, 还能改善心肌重构^[8]。

1 GIK 在治疗 AMI 患者中的有益作用

1.1 GIK 保护缺血心肌的理论基础

GIK 治疗心肌缺血最早、最经典的机制是极化与代谢学说^[1,9], 基础理论是: (1) 缺血心肌处于缺血、缺氧状态, 糖酵解增强, 乳酸增加, (H⁺) 增加, Na⁺-H⁺ 交换增加, 细胞内 Na⁺ 超负荷, 从而使 Na⁺-Ca²⁺ 交换增加造成细胞

内 Ca²⁺ 超载。而胰岛素可促进缺血心肌摄取葡萄糖, 摄取更多能量, 降低游离脂肪酸 (FFA) 及 Ca²⁺ 超载, 从而改善心肌功能并限制梗死区心肌膨胀; (2) 胰岛素可激活心肌细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶, 恢复细胞膜离子转运, 使细胞内钾浓度增加, 恢复细胞极化状态, 并改善缺血心肌电生理改变, 使 AMI 患者早期心电图上移的 ST 段回到基线, 最终减少心律失常的发生^[10]。胰岛素明显抑制缺血、再灌注心肌细胞的凋亡, 表明 GIK 可通过抗凋亡作用保护缺血、再灌注心肌。

1.2 GIK 增加缺血心肌葡萄糖摄取

GIK 中主要成分胰岛素是怎样提高葡萄糖摄取与利用的呢? 心肌细胞膜葡萄糖转运因子 (GLUT) 是调节心肌葡萄糖摄取的重要物质。葡萄糖通过细胞质膜是心肌代谢的第一步, 而葡萄糖经过细胞质膜的通过率与 GLUT 数量有关。正常心肌可以通过糖、乳酸和游离脂肪酸获取能量, 缺血心肌能量代谢发生许多改变。缺血心肌能量来源主要依赖于葡萄糖氧化磷酸化, 而葡萄糖进入细胞质膜是糖利用的第一步。有研究发现^[11]胰岛素能使在体犬缺血心肌 GLUT 由细胞器膜移向细胞质膜, 使更多的葡萄糖被有效摄入细胞内, 提高缺血心肌细胞利用胞外葡萄糖的能力。摄入的外源性葡萄糖通过柠檬酸循环, 生成更多 ATP, 从而减少缺血后脂肪酸氧化与有害作用, 有助于缺血后心肌功能的恢复。

1.3 GIK 对缺血心肌胰岛素抵抗的抑制作用

AMI 患者通常并发应激性高血糖, 持续性高血糖可加重缺血心肌细胞的坏死, 扩大梗死范围, 并增加心肌耗氧和降低心肌收缩力而加重泵衰竭, 并促进严重心律失常, 死亡

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81170090); 福建省自然科学基金杰出青年基金 (2009D015); 厦门市杰出青年科技人才创新计划项目 (3502Z20116009); 厦门市科技局科研基金 (3502Z20094006)
作者单位: 1. 福建医科大学第一临床医学院, 福建 厦门 361000; 2. 厦门大学

通讯作者: 李卫华, E-mail: liweiham@hotmail.com

率明显增加^[3]。已有研究表明^[12], 应激性高血糖对胰岛 B 细胞胰岛素第一相分泌有抑制作用, 最终可能导致胰岛素抵抗。近年一些研究也证实, 胰岛素抵抗水平与 AMI 患者病情呈正相关, 改善患者胰岛素抵抗水平, 有可能降低患者病死率^[13,14]。有研究发现控制血糖可降低糖尿病小鼠缺血再灌注损伤^[15]。如在应激初期^[12], 将应激性高血糖控制在“正常”水平, 去除其对胰岛 B 细胞的“不良作用”, 在应激反应消失时机体可以恢复正常血糖调节功能。但是这个“正常”血糖水平尚无统一标准。王少波^[16]等研究发现, 良好的血糖控制可明显降低心肌梗死患者并发症的发生率和病死率, 对 AMI 合并应激性高血糖的患者应早期利用胰岛素将血糖控制在“正常”水平, 以减少梗死面积的扩大和并发症的发生, 降低病死率。

1.4 GIK 对心肌凋亡的抑制作用

在 AMI 患者的梗死灶可观察到细胞坏死和凋亡共存, 而梗死早期以细胞凋亡为主, 提示在 AMI 早期给予抗凋亡处理, 可能有效保护缺血心肌, 进而减少迟发性心肌细胞坏死。已知心肌是一种典型的胰岛素靶细胞, 其细胞上存在大量的胰岛素受体, 胰岛素可以通过 PI3K—丝氨酸—苏氨酸激酶 (AKT) 和 Kas—丝分裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 两条途径发挥其代谢、促进细胞生长等生物学效应。胰岛素对缺血心肌有显著抗凋亡作用。这种作用与 P38—MAPK 无明显关系, 胰岛素通过 PI3K 途径激活 AKT 是上述作用的关键环节^[17]。通常在生理情况下, 细胞有序而协调的激活凋亡诱导基因 (Fas) 等和凋亡抑制因子 (Bcl2) 等, 维持细胞的正常生长于代谢。Bcl2 定位在细胞外膜, 通过阻止细胞色素 C 从线粒体释放, 从而抑制半胱氨酸天冬氨酸—3 激活, 而抑制细胞凋亡。Fas 通过与 FasL 结合诱导细胞凋亡。再灌注早期给予 GIK^[18], 家兔心肌缺血、再灌注过程中细胞凋亡指数下降, Fas 表达下降, Bcl2 增高。表明 GIK 能抑制心肌缺血、再灌注过程中细胞凋亡的发生, 胰岛素能提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 减少细胞内钙超载, 胰岛素激活 Bcl2 蛋白, 抑制细胞凋亡。

1.5 GIK 增强缺血心肌收缩功能及预防心律失常

胰岛素明显增加缺血心肌左室收缩压 (LVSP) 和左室内压变化率最大值, 增加心肌收缩功能, 减慢心率, 减少单位时间做功, 增加每次做功强度, 对缺血心肌发挥保护作用^[19]。有研究表明^[20], 胰岛素预处理可显著降低缺血再灌注时室性早搏的发生, 降低缺血时室颤、室速的发生率, 胰岛素对缺血再灌注心肌具有缺血预实验样抗心律失常作用。1962^[21]年 Sodi Pallares 最先报道 GIK 降低病死率可能机制是对心律失常的预防作用, 以后不断有学者证明 GIK 对 AMI 具有挽救濒死心肌^[21]改善梗死边缘区心肌收缩功能, 改善心室晚期电位^[22]以及抗炎和抗纤维蛋白溶解原的作用, 但对心率变异性和 QT 离散度无影响。有研究报道低剂量 GIK 虽能减少缺血事件, 改善左室功能和晚期电位, 但对心率变异性无影响^[22]。高剂量^[23]GIK 预防 AMI 早期尤其是 24h 内恶性心律失常

常的发生起重要作用。高剂量 GIK 可促进心肌细胞对钾的摄取, 抑制循环中的自由脂肪酸水平, 稳定心肌膜电位, 改善心脏稳定性, 可降低 AMI 早期病死率。

从理论上, GIK: (1) 促进缺血心肌葡萄糖的摄取, 为缺血心肌提供能量, 减少脂肪酸的氧化及有害作用; (2) 胰岛素可激活心肌细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶, 恢复细胞膜离子转运, 使细胞内钾浓度增加, 恢复细胞极化状态, 稳定细胞膜; (3) 胰岛素可抑制缺血再灌注心肌细胞的凋亡。并且 1998 年 ECLA^[4]对极化液进行了溶栓治疗心肌梗死时代的最大临床实验研究, 以及随后的一些临床实验和荟萃分析也表明 GIK 可增加 AMI 患者的心室收缩功能, 预防心律失常的发生, 抗细胞凋亡, 减低死亡率, 且效果与溶栓治疗相当。这些都是相当令人振奋的, 使大家对 GIK 的应用前景充满了希望。

2 GIK 在治疗 AMI 患者中的无益作用

2001~2004 年, 加拿大血管中心发起国际多中心评价肝素和 GIK 治疗 AMI 患者的临床研究 (CREATE—ECLA)^[24], 是迄今为止评价 GIK 对 ST 段上移心肌梗塞 (STEMI) 治疗作用中最大的一组临床研究, 全球共选入 20 201 例患者。这项临床实验发现, 用大剂量 GIK 和常规普通治疗患者在死亡率上无差别, GIK 对降低 AMI 患者的死亡率无作用, 且 24h 内 GIK 治疗组血糖高于对照组。在这次实验中极化液唯一的益处是可能降低再缺血的发生率。不稳定型心绞痛干预研究 (OASIS)—6 和 CAEATE—ECLA 对 2300 名 AMI 患者的实验分析, 发现 30d 治疗中 GIK 对 AMI 无任何效果, 进一步发现 GIK 治疗早期会增加心肌梗死后的死亡率, 可能是因为 GIK 增加血糖和血钾水平有关^[25]。GIK 治疗对降低心肌梗死患者住院期间和出院后 1、3、12 个月死亡率无任何显著作用^[26]。GIK 治疗不能减少冠脉搭桥患者术中心律失常术后 AMI 的发生^[27]。对 23 个随机临床实验的分析表明 GIK 对 AMI 病人无治疗作用^[28]。一项对 40 年来的 16 个临床实验, 包括 28 374 名心梗患者的荟萃分析显示, GIK 治疗对降低 STEMI 患者死亡率无作用, 且不推荐将 GIK 作为 AMI 患者的常规治疗^[29]。

3 结 语

总之, GIK 自 1962 年开始用于治疗心肌梗死以来, 其疗效一直存在争议, 有的实验证实 GIK 可以降低 AMI 患者死亡率, 也有实验表明 GIK 对 AMI 患者死亡率无作用, 甚至增加早起 AMI 患者死亡率。但这些大都基于临床实验及荟萃分析, 对 GIK 治疗 AMI 作用机制的探讨很少, 相信在今后会有更多关于作用机制的研究进一步确定 GIK 在 AMI 治疗中的利弊问题。

参考文献:

- [1] Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on

- the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report [J]. *Am J Cardiol*, 1962, 9: 166-181.
- [2] Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials [J]. *Circulation*, 1997, 96 (4): 1152-1156.
- [3] Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group [J]. *BMJ*, 1997, 314 (7093): 1512-1515.
- [4] Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group [J]. *Circulation*, 1998, 98 (21): 2227-2234.
- [5] 胡群, 谭红. 极化液治疗心肌缺血的疗效观察 [J]. *右江医学*, 2008, 36 (2): 146-147.
- [6] 袁芳, 杨永滨, 赵军, 等. 胰岛素强化治疗急性心肌梗死的临床价值探讨 [J]. *医学研究与教育*, 2009, 26 (3): 37-38.
- [7] 韩建伦, 马静, 贺晓丹. 极化液在急性心肌梗死治疗中的临床应用 [J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39 (3): 372-373.
- [8] Li Y, Zhang L, Zhang L, et al. High-dose glucose-insulin-potassium has hemodynamic benefits and can improve cardiac remodeling in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: form a randomized controlled study [J]. *J Cardiovas Dis Res*, 2011, 1 (3): 104-109.
- [9] Opie LH. The glucose hypothesis: relation to acute myocardial ischemia [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1970, (1): 107-115.
- [10] Broomhead CJ, Colvin MP. Glucose, insulin, and the cardiovascular system [J]. *Heart*, 2001, 85 (5): 495-496.
- [11] 殷仁富, 陈金明, 吴宗贵, 等. 胰岛素促进狗缺血心肌葡萄糖转运子 1 移位和葡萄糖摄取 [J]. *基础医学与临床*, 2001, 21 (3): 253-255.
- [12] Rustenbeck I, Wienbergen A, Bleck C, et al. Presensitization of insulin secretion by depolarizing insulin secretagogues [J]. *Diabetes*, 2004, 5 (Suppl 3): s140-s150.
- [13] 王丽霞, 袁芳, 杨永滨, 等. 胰岛素强化治疗对急性心肌梗死患者的治疗作用 [J]. *山西医药杂志 (下半月版)*, 2009, 38 (3): 255-256.
- [14] Løvlien, Schei B, Hole T. Prehospital delay, contributing aspects and responses to symptoms among Norwegian women and men with first time acute myocardial infarction [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2007, 6 (4): 308-313.
- [15] 王汝涛, 王海昌, 廉坤, 等. 胰岛素控制血糖减轻 I 型糖尿病小鼠缺血/再灌注损伤 [J]. *心脏杂志*, 2011, 23 (3): 284-288.
- [16] 王少波, 周善存, 陈以初, 等. 胰岛素强化治疗急性心肌梗死伴应激性高血糖效果评价 [J]. *山东医药*, 2010, 50 (9): 84-85.
- [17] Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, et al. Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45 (3): 630-641.
- [18] 马兰香, 张清, 赵新国, 等. 胰岛素对缺血再灌注心肌超微结构和细胞凋亡的影响 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8 (12): 2248-2249.
- [19] 张博, 王跃氏, 张海锋, 等. 胰岛素对缺血一再灌注心脏的保护作用 [J]. *医学研究生学报*, 2003, 16 (2): 91-96.
- [20] 张宁滨, 赵瑛, 许飒飒, 等. 胰岛素预处理抗心律失常作用的实验研究 [J]. *哈尔滨商业大学学报 (自然科学版)*, 2005, 2 (1): 17-18.
- [21] Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. A randomized evaluation of the effects of glucose insulin-potassium infusion on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy [J]. *Am Heart J*, 2004, 148 (1): e3.
- [22] Türel B, Gemici K, Baran I, et al. Effects of glucose-insulin-potassium solution added to reperfusion treatment in acute myocardial infarction [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2005, 5 (2): 90-94.
- [23] 赵玉娟, 傅世英, 王岚峰, 等. 高剂量极化液对急性心肌梗死早期恶性心律失常的预防作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20 (4): 242-243.
- [24] Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 293 (4): 437-446.
- [25] Diaz R, Goyal A, Mehta SR, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2007, 298 (20): 2399-2405.
- [26] Soltani Z, Samadikhah J, Azarfarin R, et al. Effects of glucose-insulin-potassium solution on myocardial infarction outcome in patients received streptokinase according to Killip classes [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010, 10 (4): 372-375.
- [27] Rabi D, Clement F, Mcalister F, et al. Effect of perioperative glucose-insulin-potassium infusions on mortality and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26 (6): 178-184.
- [28] Puskarich MA, Runyon MS, Trzeciak S, et al. Effect of Glucose-insulin-potassium infusion on mortality in critical care settings: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49 (7): 758-767.
- [29] Mamas MA, Neyses L, Fath-Ordoubadi F. A meta-analysis of glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2010, 15 (2): e20-e24.

(收稿日期: 2012-03-14)