

探讨低血糖与心律失常的关系

王光宇 张庆勇

摘要 随着糖尿病患者越来越多,在降糖治疗过程中发生低血糖事件的频率也逐渐增加,低血糖增加了心脏猝死风险。在细胞水平,低血糖改变了心肌组织电生理功能。低血糖抑制了复极化 K^+ 电流,延长 QT 间期,而 QT 间期延长与尖端扭转型室性心动过速密切相关。低血糖引起的交感神经兴奋本身也增加了心律失常发生风险,交感神经兴奋引起的 Ca^{2+} 超载也参与了心律失常的发生。因此,低血糖被公认为是致心律失常的因素之一。

关键词 低血糖 交感神经 钾离子 钙离子 心律失常

[中图分类号] R3 [文献标识码] A

据估计,到 2030 年全球糖尿病患者将达到 4.39 亿^[1]。严格控制血糖是糖尿病患者共同目标。但是有研究表明,与传统的降糖疗法相比,严格控制血糖增加了严重低血糖的发生率^[2]。通过胰岛素规格的改善、胰岛素泵的使用以及连续血糖监测系统的完善,提高了糖尿病患者的生存质量,减少了传统胰岛素治疗的不良反应。众所周知,高血糖对人体有害,然而,低血糖的危害却鲜为人知。在糖尿病患者中,胰岛素引起的低血糖致患者死亡比例高达 10%^[3]。胰岛素剂量使用过量导致的死亡和睡眠死亡综合征密切相关^[4]。最近 ORIGIN 的研究报告指出,低血糖引起的恶性心律失常病死率增加了 77%^[5]。越来越多的临床证据表明,低血糖能引起各种心律失常,包括室性心动过速、室性逸搏、窦性心动过缓等,反映在心电图上就是 QT 间期延长、校正 QT 间期 (QTc) 延长、T 波低平或倒置^[2]。目前关于低血糖引起心律失常的具体机制还没有清楚阐明,但是有多种机制表明参与了低血糖引起的心律失常。

一、低血糖、交感神经系统与心律失常

在最近的研究中,Reno 等^[6]用血糖钳控制血糖浓度,观察低血糖情况下大鼠心脏电活动,该实验证实室性期前收缩和室性心动过速在此情况下很常见,用 β 受体阻滞剂可以降低病死率和减少心律失常的发生率,实验表明低血糖情况下交感神经兴奋和室性心律失常密切相关,进一步研究发现低血糖引起 QT 间期延长。Lee 等^[7]在低血糖条件下使用阿替洛尔显著减少延长的 QTc 间期高峰期 (448 vs 413ms)。

Chow 等^[2]研究推测低血糖引起的窦性心动过缓及相关心律失常是由于副交感神经过度代偿所致,此外还发现夜间低血糖发生的频率明显高于白天。这些研究表明低血糖引起的神经系统兴奋参与心率失常的发生。值得注意的是,糖尿病患者的后期阶段也有神经系统的病变,也可以导致 QT 间期的延长,所以不能一味地认为 QT 间期延长都是由于低血糖引起的。

二、低血糖、血钾与心律失常

临床上,不论血钾高 ($>5.5\text{mmol/L}$) 还是低 ($<3.5\text{mmol/L}$),对心脏传导系统都能产生抑制作用。大量的临床证据显示,发生低血糖时,血钾降低^[8,9]。目前认为血钾降低有以下两个原因:①高胰岛素血症;② β 肾上腺素能受体兴奋^[8,10]。Zhang 等^[11]研究发现,低血糖抑制复极化 K^+ 离子通道,延长动作电位时程,导致 QT 间期延长,进一步研究发现低血糖抑制 HERG K^+ 离子通道,一种快速复极化的 K^+ 离子通道。Zhang 等^[11]发现低血糖时 I_{HERG} 电流强度为 $35.4 \pm 3.0 \text{ pA/pF}$,而正常血糖时 I_{HERG} 为 $88.5 \pm 7.4 \text{ pA/pF}$,两者相差近 2 倍。究其原因是低血糖引起内源性 ATP 合成减少。先天性的 HERG 编码基因缺陷导致的心源性猝死率大大增加^[12]。Reno 等^[6]研究表明,在低血糖条件下外源性的补充 K^+ 可以降低病死率。前期的研究表明,通过调节血钾维持在正常范围可以减少心律失常的发生^[13]。然而,也有相关报道发生低血糖时,QT 间期延长,心率 38 次/分,此时血钾浓度在正常范围^[14]。糖尿病患者大多都有外周神经病变,发生低血糖时由于个体之间的差异,维持血钾平衡的能力也就有所差异。这也从另一方面说明低血糖时仅仅依靠低血钾不能引起 QT 间期延长,还有其他的因素参与其中协同促进 QT 间期延长,导

作者单位:200236 上海交通大学附属第六人民医院心内科

通讯作者:张庆勇,电子邮箱:yeakcardio@yahoo.com.cn

致心脏复极化延长,增加了心律失常的发生率和病死率^[6]。

三、低血糖、血钙与心律失常

心肌细胞内的 Ca^{2+} 超载,可以触发细胞膜上的 $\text{Na}-\text{Ca}$ 交换体,当其驱动力足够大时,引起非传导性的动作电位和室性心动过速的发生^[15]。最近的 Nordin 等^[10]的一项研究指出,低血糖时, β 肾上腺素能受体兴奋引起细胞内的钙离子超载。 Ca^{2+} 超载同样也增加了室颤发生率^[16]。Chow 等^[2]发现严重的低血糖可以导致心肌缺血,缺血又可以引起细胞内 Ca^{2+} 超载。当然缺血本身就可以引起动作电位延长和心律失常的发生。最近的基础研究发现, β 肾上腺素受体激活和 Ca^{2+} 超载可以引起细胞凋亡和坏死,低血糖本身也可以引起细胞死亡^[17]。上述的研究都建立在观察性实验基础之上,还缺乏具体的信号传导机制的阐述。这就需要更深入的研究低血糖与血钙的关系及 Ca^{2+} 超载与心律失常的联系。

四、低血糖、心肌缺血与心律失常

当发生低血糖时,交感神经系统兴奋引起血流动力学改变,此时血管钙化,柔韧性降低,附着在血管壁上的钙化脂质就会脱落阻塞远端的微血管。心肌细胞缺血坏死就会导致瘢痕愈合,电信号传导就会发生障碍,形成了心律失常的解剖学基础。最近 Chow 等^[2]发现低血糖和心肌缺血相关,包括 T 波低平,QTc 间期增加及各种心律失常。Desouza 等^[18]研究 19 位有冠状动脉疾病的糖尿病患者,连续 72h 的 Holter 检测和血糖检测,他们观察到 54 次低血糖记录,其中 10 次发生了胸痛症状,6 次 ST 段明显压低。这都提示低血糖期间发生了心肌缺血。Markel 等^[19]早期研究也发现低血糖和 T 波倒置及 ST 段压低相关,却没有心肌梗死相关证据。Libby 等研究表明,低血糖时的心肌梗死面积明显高于正常血糖时梗死面积。重要的是,增加的那部分心肌损伤和坏死并没有因为使用普莱洛尔而抵消,这表明这部分心肌损伤并不主要由于 β 受体兴奋所致。最近也有相关的临床报道糖尿病患者发生低血糖时引起了心肌缺血症状,如心前区疼痛、肌钙蛋白 I 增高及左束支传导阻滞等。因此,不论从临床还是基础研究都表明低血糖能够引起心肌缺血症状,但是具体的机制还是不清楚。

五、低血糖、应激反应与心律失常

最近的研究表明,急性低血糖时,促进炎性因子活化、抗纤溶系统激活、血小板聚集及血栓形成等,同时加快了动脉粥样硬化病程进展^[5]。复发性的低血糖

事件可以改变血液黏滞度,促进血液形成高凝状态,从而减少心肌微血管灌注。这一系列变化都提示低血糖与应激反应相关,但是具体的介导机制尚不清楚。

综上所述,低血糖引起的心律失常机制是多种因素参与形成,不能用单一机制加以解释。临床上,尽量避免低血糖事件的发生,在某种程度上,低血糖的危害性比高血糖更严重。最近的一项 Meta 分析指出,低血糖不仅增加心血管疾病的病死率,而且也增加了心血管疾病的发生率,所以临床医生要重视低血糖事件的发生。在以后的基础研究中,需要探索低血糖条件下其他可能的机制参与心率失常的发生,为临床上发生低血糖事件提供治疗对策。

参考文献

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14
- Chow E, Bernjak A, Williams S, *et al.* Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk [J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1738-1747
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, *et al.* Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(2): 298-305
- Tanenbergh RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(2): 244-248
- Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, *et al.* Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(40): 3137-3144
- Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, *et al.* Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3570-3581
- Lee SP, Harris ND, Robinson RT, *et al.* Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(7): 1269-1272
- Laitinen T, Lyyra - Laitinen T, Huopio H, *et al.* Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2008, 13(2): 97-105
- Nordin C, Kohli A, Beca S, *et al.* Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients [J]. *J Electrocardiol*, 2006, 39(2): 199-205
- Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(1): 5-14
- Zhang Y, Han H, Wang J, *et al.* Impairment of human ether-a-go-go-related gene (HERG) K⁺ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(12): 10417-10426 (下转第 172 页)

技术应用于临床已成为可能,对传统诊疗模式造成巨大冲击,在不远的未来,将最终促成传统外科向微创外科转变。

参考文献

- 1 Nakanuma Y, Terada T, Tanaka Y, *et al.* Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related a morphological study of 12 cases of hepatolithiasis is associated with cholangiocarcinoma [J]. *Surg Oncology*, 2008, 47 (7): 98 – 103
- 2 宋惠雯,蒋义贵,张生君,等.血清 CA199 与胆管结石及胆管炎的关系[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(12): 1267 – 1268
- 3 Kim MJ, Mitchell DG, Ito K, *et al.* Biliary dilatation: differentiation of benign from malignant causes – value of adding conventional MR imaging to MR cholangio – pancreatography [J]. *Radiology*, 2000, 214: 173 – 181
- 4 Stephen JW, Doris NR, Xue JY, *et al.* Virtual hepatic resection using three – dimensional reconstruction of helical computed tomography angio – portograms [J]. *Ann Surg*, 2001, 233(2): 221 – 226
- 5 Qian NS, Liao YH, Cai SW, *et al.* Comprehensive application of modern technologies in precise liver resection [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(3): 244 – 250
- 6 程红岩.肝内胆管结石的影像学表现[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(34): 3329 – 3331
- 7 陈晓鹏,崔巍.精准外科时代胆管结石的诊断与治疗[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2012, 24(5): 353 – 355
- 8 Fan ST. Precise hepatectomy guided by the middle hepatic vein [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 16(4): 430 – 434
- 9 夏永红.腹腔镜胆囊切除术和开腹胆囊切除术后并发症发生率的

- 比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(8): 1010 – 1012
- 10 郑刚,李云.腹腔镜胆囊切除术中转开腹的影响因素分析[J]. *肝胆外科杂志*, 2013, 21(6): 459 – 460
- 11 郝立校,王坚,焦成文.内镜下乳头气囊扩张术后并发胰腺损伤的高危因素分析[J]. *中国内镜杂志*, 2012, 18(3): 233 – 236
- 12 Yang XM, Hu B, Pan YM, *et al.* Endoscopic papillary large – balloon dilation following limited sphincterotomy for the removal of refractory bile duct stones: experience of 169 cases in a single Chinese center [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(3): 125 – 131
- 13 Zhang WJ, Wu GR, Wu GZ, *et al.* Laparoscopic exploration of common bile duct with primary closure versus T – tube drainage: a randomized clinical trial [J]. *J Surg Res*, 2009, 157(1): E1 – E5
- 14 陈安平,山长星,李波,等.腹腔镜胆总管探查术一期缝合胆总管的指征及临床应用[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2011, 16(7): 496 – 499
- 15 田开亮,朱立新,谢坤,等. LC 联合 ERCP/LCBDE 治疗胆囊结石 – 胆总管结石疗效 Meta 分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(10): 881 – 886
- 16 申海军,陈广瑜.三种手术方法治疗胆囊结石并胆总管结石的临床疗效分析[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2012, 24(1): 33 – 35
- 17 李相成,姚爱华,成峰,等.微创化技术在精准肝切除中的应用 [J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(21): 1616 – 1619
- 18 韦杨年,黄海,莫世发,等.精准肝切除在肝胆管结石病的临床应用 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(1): 67 – 72
- 19 Tian J, Li JW, *et al.* Laparoscopic hepatectomy with bile duct exploration for the treatment of hepatolithiasis: an experience of 116 cases [J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(6): 493 – 498

(收稿日期:2014 – 06 – 09)

(修回日期:2014 – 06 – 14)

(上接第 159 页)

- 12 Vandenberg JJ, Perry MD, Perrin MJ, *et al.* hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3): 1393 – 1478
- 13 Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, *et al.* Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin – induced hypoglycemia [J]. *Diabetes*, 2003, 52(6): 1469 – 1474
- 14 Bolognesi R, Tsialtas D, Bolognesi MG, *et al.* Marked sinus bradycardia and QT prolongation in a diabetic patient with severe hypoglycemia [J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25(5): 349 – 351
- 15 Fedida D, Noble D, Rankin AC, *et al.* The arrhythmogenic transient inward current i_{Ti} and related contraction in isolated guinea – pig ventricular myocytes [J]. *J Physiol*, 1987, 392(523 – 542)
- 16 Zaugg CE, Wu ST, Barbosa V, *et al.* Ventricular fibrillation – in-

duced intracellular Ca^{2+} overload causes failed electrical defibrillation and post – shock reinitiation of fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(11): 2183 – 2192

- 17 Ghatnekar GS, Barnes JA, Dow JL, *et al.* Hypoglycemia induced changes in cell death and cell proliferation in the organogenesis stage embryonic mouse heart [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(3): 121 – 131
- 18 Desouza C, Salazar H, Cheong B, *et al.* Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1485 – 1489
- 19 Markel A, Keidar S, Yasin K. Hypoglycaemia – induced ischaemic ECG changes [J]. *Presse Med*, 1994, 23(2): 78 – 79

(收稿日期:2014 – 05 – 18)

(修回日期:2014 – 06 – 05)