·临床研究·

2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化与超敏 C 反应蛋白及同型半胱氨酸的关系

陆明雪， 刘红伟， 吴景华

南京市鼓楼区康爱社区卫生服务中心，江苏 南京 210037

摘要：目的 研究 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化与血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及血浆同型半胱氨酸(Hcy)的关系。**方法** 采用回顾性分析方法，随机选择 2014 年 1 月至 2015 年 3 月住院的 2 型糖尿病患者 118 例作为糖尿病组，所有患者均行颈动脉彩色多普勒超声检查，观察颈动脉中膜厚度(IMT)及颈动脉有无斑块；并根据有无斑块情况分为有斑块组 63 例，无斑块组 55 例；随机选择同期健康体检者 50 例作为对照组。检测 3 组对象的血浆 Hcy、血清 hs-CRP 及血脂水平，并分析其与 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化的相关性。**结果** 单因素分析显示，3 组对象间的年龄、TC、TG、LDL-C、hs-CRP、Hcy 检测水平及 IMT 测值按对照组→无斑块组→有斑块组的顺序递升(P 均 <0.01)；HDL-C 水平递降($P<0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示，hs-CRP($OR=2.797$, $P<0.01$)、Hcy($OR=1.233$, $P<0.01$)、LDL-C($OR=4.821$, $P<0.01$)、TC($OR=2.198$, $P<0.01$)水平升高是 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化形成的独立危险因素。**结论** 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化发生率较高，早期监测及干预其 hs-CRP 及 Hcy 水平，可能在预防、延缓 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的发生方面获益。

关键词： 2 型糖尿病；动脉粥样硬化；超敏 C 反应蛋白；同型半胱氨酸；相关性；颈动脉中膜厚度

中图分类号： R 587.2 **文献标识码：** B **文章编号：** 1674－8182(2015)10－1316－03

大血管病变是 2 型糖尿病的常见并发症之一，主要病理特征是动脉粥样硬化[1]，糖尿病人群中动脉粥样硬化性疾病的患病率高，而颈动脉病变情况可以在一定程度上反映全身大血管病变，早期表现是颈动脉中膜厚度(IMT)增加，在动脉粥样硬化的发展过程中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和同型半胱氨酸(Hcy)则发挥了重要的作用[2-3]。本研究通过对 2 型糖尿病患者及健康体检者进行临床资料分析及颈动脉彩色多普勒超声 IMT 的测定和血清 hs-CRP 及血浆 Hcy 水平的检测，分析其相关性，为临床 2 型糖尿病动脉粥样硬化的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析方法，选择 2014 年 1 月至 2015 年 3 月本院住院的 2 型糖尿病患者 118 例作为糖尿病组，其中男性 66 例，女性 52 例；年龄 40～77 岁；所有患者诊断符合 2010 美国糖尿病协会颁布的糖尿病诊断标准[4]。均排除急性感染、恶性肿瘤、高血压、肝肾功能不全及其他内分泌疾病。并选择同期健康体检者 50 例作为对照组，男性 27 例，女性 23 例；年龄 35～78 岁；均排除心、肝、肾脏器疾病，无高血压、糖尿病史。

1.2 资料收集 根据病历和体检记录收集入选对象的身高、体重，并计算体质指数(BMI)，BMI = 体重(kg)/身高(m^2)。

1.3 实验室检测 空腹 12 h，次日晨采集肘静脉血，不抗凝，分离血清，冷藏，用于血清 hs-CRP 和血脂测定；抗凝，分离血浆，冷藏，用于血浆 Hcy 测定。其中 Hcy 测定选用酶循环法，正常值 4.0～15.4 μmol/L；hs-CRP 测定选用干式免疫散射色谱法，正常值为 0～5 mg/L。用奥林巴斯 400 全自动生化检测仪，严格按照说明书操作。并测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)等。

1.4 颈动脉彩色多普勒超声检查 由超声诊断专业技术人员采用 Alota α10 多普勒超声诊断仪，对所有患者进行双侧颈部血管检查。观察血管管壁内膜情况，测定颈动脉 IMT，有无动脉粥样硬化斑块及斑块大小、部位、数目、回声性质。IMT ≤1.0 mm 为血管正常，1.0 mm < IMT ≤1.2 mm 为内膜增厚，IMT > 1.2 mm为斑块形成，内膜形成和增厚均诊断为动脉粥样硬化。根据超声结果分为有斑块组 63 例、无斑块组 55 例。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析处理数据。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，3 组间比较采用单因

DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2015.10.015

素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验;多因素分析采用 Logistic 回归模型,计算比值比及 95% 可信区间。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　3 组对象观察指标的比较　3 组间比较,其年龄及 TC、TG、LDL-C、hs-CRP、Hcy 检测水平及 IMT 测值差异均有统计学意义(P 均 <0.01);且按对照组→无斑块组→有斑块组的顺序递升;HDL-C 水平在 3 组间亦有统计学差异($P<0.01$),且按对照组→无斑块组→有斑块组的顺序递降。3 组间的 BMI 比较无统计学差异($P>0.05$)。提示在单因素分析中,年龄、血脂指标(TC、TG、HDL-C、LDL-C)及 hs-CRP、Hcy 水平均是 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响因素。见表 1。

2.2　2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化斑块影响因素的 Logistic 回归分析　以 2 型糖尿病合并颈动脉硬化为因变量,年龄、LDL-C、TC、hs-CRP、Hcy 为自变量,行 Logistic 回归分析,结果显示,hs-CRP、Hcy、LDL-C、TC 水平升高是 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化形成的独立危险因素(P 均 <0.01)。见表 2。

表 1　3 组患者观察指标的比较　($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 ($n=50$)	无斑块组 ($n=55$)	有斑块组 ($n=63$)	P 值
年龄(岁)	60.54 ± 9.78	64.54 ± 8.81[a]	66.96 ± 7.43[a]	<0.01
BMI(kg/m^2)	25.05 ± 2.49	25.35 ± 3.13	25.80 ± 2.39	>0.05
TC(mmol/L)	3.45 ± 0.85	4.47 ± 0.68[a]	5.40 ± 0.68[ab]	<0.01
TG(mmol/L)	1.45 ± 0.46	1.46 ± 0.47	1.92 ± 0.38[ab]	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.32	1.23 ± 0.42	0.98 ± 0.50[ab]	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.01 ± 0.42	2.49 ± 0.32[a]	2.81 ± 0.48[ab]	<0.01
hs-CRP(mg/L)	5.52 ± 1.00	8.95 ± 1.98[a]	14.02 ± 2.97[ab]	<0.01
Hcy(μmol/L)	8.92 ± 2.36	13.32 ± 2.67[a]	15.60 ± 3.86[ab]	<0.01
IMT(mm)	0.59 ± 0.13	0.85 ± 0.12[a]	1.19 ± 0.12[ab]	<0.01

注:与对照组比较,[a]$P<0.01$;与无斑块组比较,[b]$P<0.01$。

表 2　2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化斑块 Logistic 回归分析

变量	β	P 值	OR 值	95% CI	
				下限	上限
hs-CRP	0.184	0.000	2.797	1.951	4.009
Hcy	0.063	0.001	1.233	1.090	1.395
年龄	0.023	0.110	1.038	0.992	1.086
LDL-C	0.523	0.000	4.821	2.448	5.005
TC	0.409	0.000	2.198	1.681	6.257

3　讨　论

颈动脉超声是目前诊断颈动脉病变的简单、有效、经济的手段之一,颈动脉粥样硬化可以间接反映冠状动脉及全身动脉粥样硬化的程度,而颈动脉 IMT 是颈动脉粥样硬化的重要观测指标,颈动脉粥样硬化程度越重,全身动脉粥样硬化也越重,颈动脉粥样硬化可作为反映冠状动脉及全身动脉粥样硬化的一个“窗口”[5]。在动脉粥样硬化的形成观测中,粥样硬化斑块更能直接证明动脉粥样硬化的存在[6]。有研究指出,颈动脉 IMT 与年龄、TC、TG 及 LDL 水平呈正相关[7],本研究结果与相关资料基本相符。本研究结果发现 2 型糖尿病患者血清 hs-CRP 及 Hcy 的水平高于正常健康人群,而有斑块组患者的 hs-CRP、Hcy 水平又高于无斑块组,与既往研究相似。

动脉粥样硬化的发生与内皮损伤、炎症反应及脂质浸润有关。现已肯定炎症、免疫反应在胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的发病中起关键作用,动脉粥样硬化是一种免疫介导的炎症性疾病的概念已广为接受。炎症反应已被公认为动脉粥样硬化形成的病理基础[8]。CRP 是一种经典的急时相反应蛋白,当组织发生损伤、感染或细胞因子诱导,CRP 水平会显著增加。CRP 可作为动脉粥样硬化的预测指标,同时也直接参与动脉粥样硬化的形成。机制可能是 CRP 激活补体,产生炎症介质,释放自由基,引起血管组织损伤,研究表明动脉粥样硬化不仅仅是脂质聚积的过程,更是一个低水平的慢性炎症过程[9],新近研究表明 CRP 可能通过激活 NF-kB 信号传导途径,在 MRNA、蛋白及分泌水平诱导内皮细胞产生 IL-8,从而发挥致炎作用[10]。在动脉粥样硬化的进展过程中,CRP 可以促进巨噬细胞摄取 LDL,同时刺激巨噬细胞表达组织因子和细胞因子,对其他炎症介质致动脉粥样硬化作用有放大作用[11]。随着颈动脉 IMT 的增加,hs-CRP 的水平也逐渐增加,说明 hs-CRP 与颈动脉硬化的程度也有一定的相关性。

近年来,大量的研究发现血浆 Hcy 浓度也与 2 型糖尿病大血病变的发生率密切相关[12]。Hcy 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要产物,主要经肝肾代谢,自身营养缺乏(低叶酸、低维生素 B_6 和低维生素 B_{12})、先天遗传因素及药物因素会导致高 Hcy,其是一种反应性微血管损伤性氨基酸。2 型糖尿病可诱发或加速动脉粥样硬化,而体内 Hcy 升高是动脉硬化的另一个重要危险因素[13-16]。正常情况下 Hcy 会被酶降解,当代谢出现问题时,Hcy 会在血管堆积进而引发高 Hcy 血症。Hcy 水平增高可对血管内皮的功能产生损害,导致胆固醇和脂蛋白在血管壁沉积。有研究认为 Hcy 在体内代谢过程中所特需的叶酸、维生素 B_{12} 缺乏导致其水平异常升高,从而导致心脑血管病变的发病危险增加,而补充 B 族维生素(叶酸,维生素 B_6,维生素 B_{12})可有效降低血浆 Hcy 水平,预防其血管并发症的发生[17-18]。高 Hcy 促进动

脉粥样硬化的进程并不十分明确,心、脑血管疾病及血栓疾病形成的基础是血管内皮功能失调,高 Hcy 促使血管内皮功能失调[19],目前认为高 Hcy 使一氧化氮的合成和生物活性受抑制,促使氧自由基生成,对血管内皮产生毒性作用,刺激血管平滑肌细胞增殖,引起动脉粥样硬化,同时可影响脂质代谢,促进动脉粥样硬化的形成[20]。

综上所述,2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的发病率高,hs-CRP、Hcy 水平升高与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化形成密切相关,早期监测及干预其 hs-CRP 及 Hcy 的水平,可能在预防、延缓 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的发生方面获益。同时应做好传统危险因素的预防,更好地强化糖尿病患者血管病变的一级及二级预防。

参考文献

[1] Ko GT, Chow CC, Leung G, et al. High rate of increased carotid intima-media thickness and atheroselerotic plaquesin Chinese asymptomatic subjects with central obesity[J]. Int J Cardiovase Imaging, 2011, 27(6): 833.

[2] Sakurai S, Kitamura A, Cui R, et al. Relationships of soluble E-selectin and high-sensitivity C-reactive protein with carotid atherosclerosis in Japanese men[J]. J Atheroscler Thromb, 2009, 16(4): 339 – 345.

[3] Jeong SK, Seo JY, Cho YI. Homocysteine and internal carotid artery occlusion in ischemic stroke[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(9): 963 – 969

[4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33: S11.

[5] 血脂治疗现状调查协作组. 我国血脂异常治疗现状的调查[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(1): 15 – 17.

[6] 郁志明, 洪侃, 杨传高, 等. 瘦素、脂联素之比和颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(9): 643 – 644.

[7] 张益峰, 陈苏宁. 2 型糖尿病患者颈动脉病变的超声研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2011, 32(2): 66 – 68.

[8] Kingenberg R, Luscher TF. Inflammation in coronary artery disease and acute myocardial infarction-is the stage set for novel therapies?[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(28): 4358 – 4369.

[9] Song IU, Kim YD, Kim JS, et al. Can high-sensitivity C-reactive protein and plasma homocysteine levels independently predict the prognosis of patients with functional disability after first-ever ischemic stroke?[J] Eur Neurol, 2010, 64(5): 304 – 310.

[10] 李昊, 王涛. 颈动脉粥样硬化斑块与微生物感染[J]. 中华神经外科杂志, 2010, 26(8): 761.

[11] Cook NR. The case for C-reactive protein as a risk marker for coronary heart disease[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(6): 406.

[12] Huang T, Ren J, Huang J. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach[J]. BMC Genomics, 2013, 14: 867.

[13] 张素荣, 陈志刚, 吕风华, 等. 血浆同型半胱氨酸、内皮素与冠脉病变关系的研究[J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(5): 360 – 361.

[14] 倪敏, 张永青. 2 型糖尿病伴高血压患者颈动脉内膜中层厚度与同型半胱氨酸的关系[J]. 中国临床研究, 2013, 26(10): 1041 – 1043.

[15] 吴乃君 魏剑芬 金秀平, 等. 2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸和脂联素水平的变化及相关性研究[J]. 中国基层医药, 2014, 21(13): 1940 – 1942.

[16] 罗翔. 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. 中国基层医药, 2013, 20(18): 2800 – 2801.

[17] 刘梅, 丁晓梅. 急性冠脉综合征合并糖尿病患者血清同型半胱氨酸与高敏 C 反应蛋白的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12(3): 268 – 270.

[18] VITATOPS Trial Study Group. B Vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAmins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(9): 855 – 865.

[19] Baszczuk A, Kopczyński Z, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia[J]. Pospety Hig Med Dosw(Online), 2014, 68: 91 – 100.

[20] Rasouli ML, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Plasma Homocysteine predicts progression of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2005, 181(1): 159 – 165.

收稿日期:2015 – 04 – 02 **修回日期**:2015 – 05 – 15 **编辑**:石嘉莹