

初诊2型糖尿病早期动脉硬化指标检测 及其与糖化血红蛋白相关性

朱旅云 王志强 杨少玲 胡丽叶 李晓玲 王广宇 单巍

摘要 目的 通过对初诊2型糖尿病早期动脉硬化指标进行检测,并探讨其与血糖水平和糖化血红蛋白的相关性。方法 125例初诊2型糖尿病患者,根据HbA1c水平分为HbA1c < 8.5%组、HbA1c 8.5% ~ 10.0%组和HbA1c > 10%组,另选41例健康人作为正常对照组。所有受试者均测定空腹血糖,糖负荷后2h血糖、总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、HDL-C及HbA1c。同时测定颈动脉搏波速度(cf-PWV)、踝臂血管指数(CAVI)、和踝臂指数(ABI)。比较不同HbA1c分组之间及其与正常对照组间上述指标的而变化,分析cf-PWV、CAVI和ABI与HbA1c的关系。**结果** 不同HbA1c分组中总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、空腹血糖、餐后2h血糖、HbA1c、cf-PWV和CAVI均显著高于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且随HbA1c升高呈升高趋势,HDL-C和ABI显著低于正常对照组($P < 0.05$),随HbA1c升高呈降低趋势。上述指标在不同HbA1c分组中具有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。对初诊2型糖尿病患者的单因素相关分析显示,cf-PWV和CAVI与HbA1c具有显著正相关($R = 0.612, P < 0.01$ 和 $R = 0.537, P < 0.01$),ABI与HbA1c具有显著负相关($R = -0.442, P < 0.05$)。**结论** 初诊2型糖尿病cf-PWV、CAVI和ABI等动脉硬化指标出现异常,与HbA1c水平显著相关。

关键词 2型糖尿病 动脉硬化 糖化血红蛋白 脉搏波速度 踝臂血管指数

Study on the Measurement and the Association of Early Arteriosclerosis with HbA1c in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Zhu Lüyun, Wang Zhiqiang, Yang Shaoling, Hu Liye, Li Xiaoling, Wang Guangyu, Shan Wei. Department of Endocrinology and Metabolism, Bthune International Peace Hospital, Hebei 050082, China

Abstract Objective To study the measurement and the association of early arteriosclerosis with HbA1c in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. **Methods** Totally 125 newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) were divided into HbA1c < 8.5% group, HbA1c 8.5% - 10.0% group and HbA1c > 10% group. 41 health persons were as normal control group. Fasting plasma glucose, plasma glucose of the 120 min after 75g oral glucose tolerance, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), HbA1c, carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) were measured and evaluated in all newly diabetes mellitus and normal control subjects. The relationship between cf-PWV, CAVI and ABI and HbA1c were analyzed. **Results** Total cholesterol, triglyceride, LDL-C, fasting plasma glucose, two hours plasma glucose, HbA1c, cf-PWV and CAVI were significantly higher ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) and HDL-C and ABI were lower ($P < 0.05$) in newly diagnosed diabetes mellitus than normal control subjects ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). And they were increased with the increasing of HbA1c. There was significant difference among the three different HbA1c groups also ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The correlation analysis showed that cf-PWV and CAVI were positively correlated with HbA1c ($R = 0.612, P < 0.01$ and $R = 0.537, P < 0.01$) and ABI was negatively correlated with HbA1c ($R = -0.442, P < 0.05$). **Conclusion** The cf-PWV, CAVI and ABI were abnormal in newly diagnosed diabetes mellitus and significantly correlated with HbA1c.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Arteriosclerosis; HbA1c; Pulse wave velocity; Cardio-ankle vascular index

心脑血管并发症是糖尿病患者致残、致死的主要原因,而糖尿病大血管病变的病理基础是以动脉粥样硬化为典型特征的动脉血管结构和功能的病变,对其

早期检测并积极干预治疗,可有效避免或减少血管事件带来的严重后果,及时挽救患者生命^[1]。近年来踝臂指数(ankle-brachial index, ABI)和脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)作为评估动脉硬化的主要指标,正日益受到重视^[2]。另一项新的诊断动脉硬化的指标,踝臂血管指数(cardio-ankle vascular index, CAVI)以其测定方法简单、快捷、重复性

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(C2009001352)

作者单位:050082 石家庄,白求恩国际和平医院内分泌科

通讯作者:朱旅云,博士,主任医师,电子信箱:zhulu_0908@163.com

com

好,不受血压影响以及反映动脉弹性变化的敏感性强等特点,正在开始应用于临床^[3]。本研究旨在检测初诊2型糖尿病患者动脉硬化指标,并探讨其与血糖水平和HbA1c的关系。

资料与方法

1. 研究资料:2010年8月~2011年2月间在笔者医院糖尿病专科门诊及住院的初诊2型糖尿病患者,共计纳入125例,其中男性72例,女性53例,平均年龄 51.2 ± 16.3 岁。糖尿病的诊断符合1999年WHO糖尿病诊断和分型标准,均无严重感染及糖尿病急性并发症,无肝肾功能不全及心脑血管疾病,未接受过口服降糖药及胰岛素治疗。另从本院体检人群中随即抽取41例健康体检者作为正常对照组,男性25例,女性16例,平均年龄 50.7 ± 14.8 岁。

2. 研究方法:(1)血脂、血糖及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)检测:所有入选者均测定空腹血糖,糖负荷后2h血糖、总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、HDL-C及HbA1c。血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,血脂采用德国罗氏全自动生化分析仪测定,HbA1c采用美国伯乐公司高效液相色谱法测定。根据HbA1c水平将初诊2型糖尿病患者分为HbA1c<8.5%组和HbA1c 8.5%~10.0%组和HbA1c>10%组。(2)PWV、CVAI和ABI测定^[4]:应用日本东京福田电子有限公司生产的VaSera™ VS-1000动脉硬化指标测定仪检测PWV、CVAI和ABI 3项指标。目前基于压力感受器测量PWV的方法有颈股脉搏波速度(carotid-femoral PWV, cf-PWV)和臂踝脉搏波速度(brachial-ankle PWV, ba-PWV)两种,本研究检测指标为cf-PWV。测定前受试者静息状态下休息15min,取平卧位,将4个示波血压测定袖带缚于上臂及踝部,上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝2~3cm,袖带松紧适中,下肢袖带气囊标志处位于下肢内侧,袖带下缘距内踝1~2cm,松紧度同上。气垫式膝盖脉搏传感器缚于膝盖上,传感器紧贴肱动脉波动最明显处,连接好心电图肢体导联电极并将心音感应器放置于胸骨左侧第4肋间,输入身高、体重等受检者数据,四肢袖带同时放气,并监测心电图及心音图。自动进行增益分析和质量调节,cf-PWV、CAVI和ABI自动计算并打印。cf-PWV为上述距离除以两个动脉搏动点出现收缩波“足部”的时间差而自动计算得到。并根据连续测定的心电图、心音图以及肱动脉、踝动脉脉搏波形得到的 β 系数计算CAVI,分别以测定的下肢收缩压与上肢收缩压中较高的一侧收缩压相除,所得结果即为双侧ABI。本研究以右侧CAVI和ABI作为分析指标。

3. 统计学方法:采用SPSS 13.0统计软件进行分析。所有计量指标均以平均值 \pm 标准差表示。各组间的两两比较采用方差分析,各动脉硬化指标与HbA1c之间的关系采用Pearson单因素相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组血糖、血脂和HbA1c比较:各组年龄、性别无统计学差异。初诊2型糖尿病患者不同HbA1c分组

中总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、空腹血糖、餐后2h血糖及HbA1c均显著高于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且随HbA1c升高呈升高趋势,HDL-C显著低于正常对照组($P < 0.05$),随HbA1c升高呈降低趋势。上述指标在不同HbA1c分组中具有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2. 各组动脉硬化指标比较:初诊2型糖尿病患者不同HbA1c水平的各组cf-PWV和CVAI均显著高于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),并随HbA1c升高呈升高趋势,HbA1c 8.5%~10%组和HbA1c>10%组分别与HbA1c<8.5%组比较均有统计学差异(P 均 < 0.05),前两组之间差异无统计学意义。ABI在初诊2型糖尿病患者不同HbA1c水平的各组中,随HbA1c升高呈降低趋势,其中HbA1c 8.5%~10%组和HbA1c>10%组与正常对照组比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05),HbA1c>10%组又显著低于HbA1c<8.5%组和HbA1c 8.5%~10.0%组(P 均 < 0.05)。

3. 各动脉硬化指标与HbA1c的相关性:对所有初诊2型糖尿病患者行相关分析,cf-PWV和CVAI均与HbA1c具有显著正相关($R = 0.612, P < 0.01$ 和 $R = 0.537, P < 0.01$),ABI与HbA1c具有显著负相关($R = -0.442, P < 0.05$)。

讨 论

动脉僵硬指动脉容积随压力变化的比值,可反映动脉结构和功能的变化,又称动脉弹性或动脉顺应性。各种心血管危险因素通过血管内皮损伤导致周围和冠状动脉内膜脂质沉积,内膜灶状纤维化,粥样斑块形成,管腔狭窄,管壁结构成分改变,僵硬程度增高,动脉壁是动脉硬化的始发部位,其功能或结构改变成为筛查早期血管病变的重要靶点。早期检出于动脉僵硬增高期的亚临床血管病变,并对动脉僵硬增高的人群采取更为积极地和有针对性的干预措施(包括生活方式和药物治疗),才能从根本上降低血管事件发病率和病死率。因此,使用无创手段检测动脉僵硬成为目前国内外研究的热点^[5,6]。

PWV测定方法简单、可靠、重复性好,可良好地反映大动脉的扩张性,脉搏波传导速度越快,动脉的扩张性越差,僵硬程度越高,弹性越差。其中cf-PWV目前研究最为广泛,它可直接反映主动脉僵硬程度,且临床相关性最好,大多数动脉僵硬度的病理生理学效应均表现于此。已证实cf-PWV对心脑血管事件有预测价值^[7]。与PWV相比,CAVI检测更为简单,其

检测结果的可靠性受操作者熟练程度的影响较小,因此结果更具有准确性,为一项新的不依赖血压的动脉硬化评价指标,现已逐渐在临床开始广泛应用。ABI是目前无创检测外周动脉疾病最常用的方法,多用于反映下肢动脉硬化性阻塞。研究表明下肢动脉病变与冠状动脉和脑血管病变并存,ABI异常时心、脑血管事件和病死率的强有力的预测因子,并且是评估患者预后的可靠指标^[8]。有研究表明,在动脉硬化性疾病及其高危人群中,cf-PWV和CAVI密切相关,ABI随cf-PWV和CAVI增高而降低^[9]。

目前已有研究表明,动脉弹性的下降与血糖水平密切相关,高血糖可加速动脉粥样硬化的发生^[10,11]。HbA1c每升高1%,1型和2型糖尿病患者的冠心病相对危险性分别增加15%和18%^[12]。本研究对初诊2型糖尿病根据HbA1c分组后检测结果发现,无论糖尿病诊断时血糖水平如何,均出现动脉硬化指标的异常,且随着血糖和HbA1c水平的升高,cf-PWV和CAVI进一步升高,ABI明显降低,与国外研究结果相同,同时相关分析也表明,PWV、CAVI和ABI均与HbA1c相关,提示高血糖加速动脉硬化的发生。

有研究认为动脉硬化的发生可能与高血糖潜在的病理生理改变相关,如氧化应激,山梨醇旁路代谢异常激活,反应性晚期糖基化终末产物及其前体的产生,大量炎症因子的产生等,均将导致血管内皮功能紊乱从而加速动脉硬化的发展,同时高血糖使得与血液凝固有关的因子被激活,血循环中细胞间黏附分子1浓度增加,黏附分子、促进单核细胞与血管内皮之间相互作用,使单核细胞黏附并进入血管内膜,启动动脉硬化的病理过程^[13]。

本研究还发现,随着血糖和HbA1c水平的升高,总胆固醇、三酰甘油、LDL显著升高,HDL进一步降低。血脂异常与血管内皮功能障碍密切相关,后者是动脉硬化的早期重要标志,血脂控制达标可显著降低亚临床动脉硬化的相对危险度,因此表明,血脂异常也是导致动脉硬化的重要危险因素。随着血糖的升高,脂代谢紊乱进一步加剧,通过激活体内氧化应激反应,产生氧化LDL增多,循环中游离脂肪酸浓度增加,使血管内皮依赖性舒张功能受损,启动动脉粥样硬化发生的中心环节,促进动脉粥样硬化病变的形成。

表1 各组血糖、血脂和HbA1c比较

组别	n	年龄	总胆固醇	三酰甘油	HDL-C	LDL-C	空腹血糖	餐后2h血糖	HbA1c
	(男性/女性)	(岁)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(%)
正常对照组	41(25/16)	50.7±14.8	4.6±0.49	1.4±0.35	1.5±0.10	2.7±0.25	4.9±0.78	6.4±1.2	5.4±0.49
HbA1c <8.5%	32(18/14)	49.7±17.5	5.5±0.60**	1.9±0.44**	1.4±0.19	3.0±0.69*	7.6±1.1*	11.5±1.6**	7.7±0.61*
HbA1c 8.5%~10.0%	54(30/24)	51.4±16.9	5.7±0.74**△	2.3±0.58**△	1.2±0.12*	3.0±0.56*	9.5±1.9**△	12.7±1.7**	9.1±0.42**△
HbA1c >10%	39(24/15)	51.6±15.6	5.8±0.85**△	2.5±0.62**△△	1.1±0.15**△	3.1±0.32*	11.7±1.4**△▲	15.4±2.1**△▲	11.8±1.2**△▲

与正常对照组比较,*P<0.05,**P<0.01;与HbA1c<8.5%组比较,△P<0.05,△△P<0.01;与HbA1c 8.5%~10.0%组比较,▲P<0.05

表2 各组动脉硬化指标比较

组别	n(男性/女性)	年龄(岁)	cf-PWV(m/s)	CAVI	ABI
正常对照组	41(25/16)	50.7±14.8	9.22±1.45	7.12±0.79	1.09±0.13
HbA1c <8.5%组	32(18/14)	49.6±17.5	10.69±2.34*	8.25±1.23*	1.04±0.12
HbA1c 8.5%~10.0%组	54(30/24)	51.4±16.9	12.27±3.05**△	9.33±1.56**△	0.97±0.15*
HbA1c >10%组	39(24/15)	51.8±15.6	12.63±2.11**△	9.67±0.98**△	0.88±0.13**△▲

与正常对照组比较,*P<0.05,**P<0.01;与HbA1c<8.5%组比较,△P<0.05;与HbA1c 8.5%~10.0%组比较,▲P<0.05

参考文献

- Ghazanfar Q, Richard B, Louis S, et al. Relationship between aortic atherosclerosis and non-invasive measures of arterial stiffness [J]. *Atherosclerosis*, 2007,195(2):190-193
- 夏小琦,杨成明. 无创动脉僵硬度检测对早期诊断心血管病的意义[J]. *心血管病学进展*,2009,30(30):476-479
- Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardil-ankle vascular index (CAVI)[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2006,13(2):101-107

- Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, et al. Changes in cardio-ankle index in smoking cessation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010,17(5):517-525
- Cohn JN. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2006,113(5):601-603
- 王显,赵建功,胡大一. 中国脉搏波传导速度评价动脉硬化的参数及流行病学研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2008,14(4):303-306

(下转第97页)

受到抑制,故此可以得出小儿肺炎患者的免疫系统受到抑制。与轻症组相比,重症组、中症组的 CD14⁺ 和 CD14⁺/HLA - DR⁺ 细胞含量都降低 ($P < 0.05$),说明重症组、中症组免疫抑制程度更严重;重症组与中症组相比,CD14⁺/HLA - DR⁺ 细胞百分率降低有显著性差异,而 CD14⁺ 细胞无显著性差异,外周血中的单核 - 吞噬细胞的含量没有显著差异,而活化的单核 - 吞噬细胞却有显著差异,可以在一定程度上说明外周血单核细胞数量在小儿患该病时会减少,但减少到一定值后就趋于稳定。

从表 1 和表 2 可以看出,小儿肺炎患者的外周血 CD14/HLA - DR 的表达从一开始就下降,说明该病患儿免疫系统在早期就受到一定程度的抑制,这也许与小儿免疫功能不完善有关。随着病情的加重,单核 - 吞噬细胞的活性受到抑制的程度也加重,提示 CD14⁺/HLA - DR⁺ 的百分比可以用来反映小儿肺炎的严重程度,可以作为本病严重程度的辅助诊断。文强等^[4]发现肝移植的患者 CD14⁺/HLA - DR⁺ 的变化,对判断机体免疫功能十分重要。Lekkou 等^[8]研究认为 CD14⁺ 单核细胞 HLA - DR 表达不仅是入院时早期预后指标,也是动态评价指标。实验提示,CD14⁺/HLA - DR⁺ 的百分比对小儿肺炎的预后诊断也具有较大价值。

单核细胞表面的 HLA - DR 分子与外来抗原形成的复合物,由 CD4⁺ T 辅助细胞识别并启动免疫应答和增殖。其中 CD4⁺ Th1 细胞的主要效应功能是增强吞噬细胞介导的抗感染免疫。实验中,CD14⁺/HLA - DR⁺ 的表达下降表明单核 - 吞噬细胞的抗原递呈能力下降,可能导致治疗前 CD4⁺ T 辅助细胞减少。而 CD4⁺ T 辅助细胞的减少,又反过来影响单核

细胞 CD14⁺/HLA - DR⁺ 的表达。治疗后 CD14⁺/HLA - DR⁺ 的表达上升,CD4⁺ T 辅助细胞也增多,可进一步说明它们间的相关性。在治疗前 CD8⁺ T 细胞数量明显高于治疗后,可能因为细胞毒 T 细胞的增殖活化,抑制了机体的免疫功能,导致 CD14⁺/HLA - DR⁺ 表达、CD4⁺ T 细胞显著减少。

综上所述,小儿肺炎患者的免疫系统在早期就受到抑制,抑制程度与病情的严重程度呈一定的正相关性,且 CD14⁺/HLA - DR⁺ 的表达可以用来反映小儿肺炎的严重程度,可作为本病严重程度的辅助诊断。

参考文献

- 1 朱景明. 小儿反复肺炎的临床分析[J]. 中国实用医药,2009,4(3):116-117
- 2 王慕逊. 儿科学[M]. 5版,北京:人民卫生出版社,2003:311-316
- 3 吴晓林,黄成姣,周小勤,等. 80例小儿难治性肺炎临床病因分析[J]. 武汉大学学报(医学版),2010,31(1):125-128
- 4 文强,苏磊,刘志锋,等. 肝移植术后 CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原表达率的变化及其意义[J]. 实用医学杂志,2009,25(14):2251-2253
- 5 周静,周苏明,程蕴琳. 白细胞抗原 - DR 的表达和年龄及感染的关系[J]. 中华老年医学杂志,2005,24(8):634-636
- 6 王晓东,李维勤,虞文魁,等. 创伤患者单核细胞表面人白细胞抗原 - DR 表达变化及其临床意义[J]. 中华创伤杂志,2006,22(8):570-573
- 7 林洪远,郭旭生,姚咏明,等. CD14(+)单核细胞人类白细胞抗原 - DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究[J]. 中国危重病急救医学,2003,15(3):135-138
- 8 Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, et al. Cytokine Production and monocyte HLA - DR expression as predictors of outcome for patients with community - acquired severe infections [J]. Clin Diagn Lab Immunol,2004,11(1):161-167

(收稿:2011-02-16)

(修回:2011-03-07)

(上接第 45 页)

- 7 Mattace - Raso FU, Van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study[J]. Circulation, 2006,113(5):657-663
- 8 Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al. The ankle - brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: The Framingham study[J]. Arch Intern Med, 2003,163(16):1939-1942
- 9 王宏宇,卢娜,李丽红,等. 脉搏波传导速度,心 - 踝血管指数和踝臂指数评价血管早期病变[J]. 中国民康医学,2009,21(9):953-957
- 10 Tomiyama H, Hashimoto H, Hirayama Y, et al. Synergistic accelera-

tion of arterial stiffening in the presence of raised blood pressure and raised plasma glucose[J]. Hypertension, 2006,47(1):180-188

- 11 Chen YH, Huang Y, Li XY, et al. Association of arterial stiffness with HbA1c in 1000 type 2 diabetic patients with or without hypertension[J]. Endocr, 2009,36:262-267
- 12 Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association[J]. Circulation, 2007,115(1):114-126
- 13 董学勤,安艳荣,都伟,等. 糖耐量异常与颈动脉血管壁弹性的关系及相关因素分析[J]. 临床荟萃,2010,25(5):377-379

(收稿:2011-03-07)