

论著·临床研究

糖耐量异常人群血清 hs-CRP、Hcy、CysC 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究*

陈 涛,石秀娥,王一萍[△],金 萍,王艳秋,柳 灵
(甘肃省康复中心医院,兰州 730000)

摘要:**目的** 联合检测了三种不同糖耐量人群血清超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(CysC)水平,探讨早期动脉粥样硬化的相关危险因素,寻找预防、评估和治疗动脉粥样硬化的可靠实验室指标。**方法** 选取 40 例糖耐量正常(NGT)者为 NGT 组、50 例糖耐量异常(IGT)患者为 IGT 组、50 例新诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者为 T2DM 组,分别检测了三组人群血清 hs-CRP、Hcy、CysC 水平及生化指标,用彩色多普勒超声仪测定颈动脉内膜中层厚度(IMT)。**结果** 三组人群血清 hs-CRP、Hcy、CysC 水平及颈动脉内膜 IMT 中层厚度逐渐增高,IGT 组、T2DM 组的 Hcy、hs-CRP、CysC 水平均显著高于 NGT 组,且 T2DM 组与 IGT 组比较差异亦有统计学意义($P<0.05$),组间两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析显示,血清低密度脂蛋白(LDL-C)、hs-CRP、Hcy、CysC、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)是颈动脉粥样硬化的独立危险因素。**结论** 血清 hs-CRP、Hcy、CysC 水平在糖代谢异常早期就已经升高,同时并参与了糖尿病动脉硬化的进程。

关键词:2 型糖尿病; 糖耐量异常; 高敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.013 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2018)15-1838-04 **文献标识码:**A

Correlation of serum hs-CRP, Hcy, CysC level with carotid atherosclerosis in populations of different glucose tolerance*

CHEN Tao, SHI Xiu'e, WANG Yiping[△], JIN ping, WANG Yanqiu, LIU Ling
(Gansu Rehabilitation Center Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: Objective To detect the a combination of three different glucose tolerance crowd hypersensitive serum c-reactive protein(hsCRP), homocysteine(Hcy), cystatin C(CysC)level, to explore the related risk factors of early athero sclerosis, looking for prevention, assessment and treatment of atherosclerosis and reliable laboratory indexes. **Methods** To choose 40 cases with normal glucose tolerance(NGT) for NGT group, 50 cases of patients with abnormal glucose tolerance for IGT group, 50 cases of patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus(T2DM) group, three groups respectively to detect the serum hs-CRP, Hcy, CysC level and biochemical indicators, using color doppler ultrasound instrument determination of carotid intima-media thickness(IMT). **Results** Three groups of serum hs-CRP, Hcy, CysC level and IMT of carotid artery lining thickness gradually increased, IGT group, the T2DM group of Hcy, hs-CRP, CysC level were significantly higher than that of NGT group, and T2DM with IGT group comparative differences are statistically significant ($P<0.05$) between two groups to compare difference was statistically significant ($P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that serum LDL-C, hs-CRP, Hcy, CysC, insulin resistance index (Homa-IR) and independent risk factors for carotid atherosclerosis. **Conclusion** Serum hs-CRP, Hcy, CysC levels have been elevated in the early stage of glucose metabolism, and have been involved in the process of diabetic atherosclerosis.

Key words: type 2 diabetes; abnormal glucose tolerance; high sensitivity C-reactive protein; homocysteine; cystatin C

颈动脉内膜中层厚度(IMT)增厚是动脉粥样硬化的早期标志^[1],血清胱抑素 C(CysC)水平已成为预

* 基金项目:甘肃省循证康复研究中心——“百千万”工程康复人才科研专项基金(GSXZKF-2016-01)。
作者简介:陈涛,男,副主任技师,主要从事代谢病、肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:gebizi@sina.com。
本文引用格式:陈涛,石秀娥,王一萍,等.糖耐量异常人群血清 hs-CRP、Hcy、CysC 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(15):1838-1841.

测 2 型糖尿病(T2DM)合并早期心血管疾病的一项重要指标,而血清超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、血清 CysC 水平联合检测与糖耐量异常(IGT)患者颈动脉粥样硬化的关系研究的文献报道较少。本通过探讨血清 hs-CRP、Hcy、CysC 水平与不同糖耐量患者颈动脉粥样硬化的相关性,从而为不同糖耐量人群大血管病变的早期诊断和一级预防提供可行的预测方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择了 140 例于 2014 年 5 月至 2017 年 7 月来甘肃省康复中心医院内分泌科住院患者、门诊就诊患者及健康体检者,根据以下标准将 140 例研究对象分为三组,其中 40 例糖耐量正常(NGT)者为 NGT 组,年龄 36~75 岁;50 例 IGT 者为 IGT 组,年龄 35~72 岁;50 例新诊断 T2DM 患者为 T2DM 组,年龄 38~71 岁;各组均除外糖尿病急性代谢紊乱、严重心肝肾脑等疾病患者、严重的高血脂、高血压、接受任何影响糖脂代谢药物者及恶性肿瘤和各种发热患者。葡萄糖耐量试验(OGTT)分组标准:所有患者待病情平稳(起病>2 周)后均行简化 OGTT,根据 2006 年世界卫生组织(WHO)关于 IGT 和 T2DM 的诊断标准进行诊断:75 g OGTT 中,FPG≥7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖(2 hPG)≥11.1 mmol/L 者诊断为 T2DM;FPG<7.0 mmol/L,2 hPG≥7.8 mmol/L 且<11.1 mmol/L 者诊断为 IGT;FPG<6.1 mmol/L 且 2 hPG<7.8 mmol/L 者诊断为 NGT。颈动脉 IMT 是目前公认的衡量早期颈动脉粥样硬化的指标^[2],经颈动脉彩色超声检查判断 IMT 正常、增厚及斑块形成,颈动脉粥样硬化判断指标参考文献^[3],本课题已经医院医学伦理委员会批准,并签署患者知情同意书。

1.2 分组 根据上述标准将 131 例患者分为:NGT 组 41 例,IGT 组 47 例,T2DM 组 43 例。FPG<6.1 mmol/L,OGTT 2 h 血糖<7.8 mmol/L 为正常糖耐量组(NGT);FPG<6.1 mmol/L,且 7.8 mmol/L≤OGTT 2 h 血糖<11.1 mmol/L 为 IGT 组;FPG≥7.0 mmol/L 和(或)OGTT 2 h 血糖≥11.1 mmol/L 为 T2DM 组,全部患者均未经药物治疗,并排除继发性 T2DM 的可能。

1.3 方法 所有受试者行口服葡萄糖耐量(OGTT)试验,分别抽取空腹及 OGTT 2 h 静脉血测定 FPG、空腹胰岛素(FINS)、血脂、hs-CRP、Hcy、CysC 水平及 2 hPG 和糖化血红蛋白(HbA1c)浓度。并同时测量体质量、血压、身高,计算体质量指数(BMI)。血糖、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)均为氧化酶法,hs-CRP、CysC 检测采用颗粒增强透射免疫比浊法,Hcy 采用循环酶法,所有校准品、试剂盒均北京利德曼生物科学技术有限公司提供,质控品为英国朗道

质控血清,以上指标均在日本东芝(120-RT)全自动生化分析仪上检测;FINS 用化学发光法检测。判定标准:Hcy>15 μmol/L、CysC>0.5 mg/L、hs-CRP>6 mg/L 为异常标准。颈动脉彩色超声检查:所有患者均采用东芝彩色多普勒超声仪检查颈动脉 IMT,探头频率为 7 MHz,由专人操作,IMT<0.9 mm 者为正常;IMT≥0.9 mm 为颈动脉内中膜增厚,将 IMT≥1.3 mm 或局限性回声结构突出管腔其高度超过周围 IMT 的 50%定义为斑块。胰岛素抵抗以稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)表示。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间均数比较采用方差分析,多因素分析采用 Logistic 回归分析,相关性分析采用 Pearson 方法,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 三组糖代谢人群组间 BMI、性别、年龄、血压比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。IGT 组、T2DM 组的 HbA1c、FPG、2 hPG、TC、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均显著高于 NGT 组,而 HDL-C 显著低于 NGT 组,且 T2DM 组与 IGT 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05),IGT 组与 T2DM 组患者 HDL-C、LDL-C、TC、TG 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。三组人群的血清 hs-CRP、Hcy、CysC 水平及颈动脉 IMT 依次升高,组间两两比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),三组人群白细胞比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 三组糖代谢人群一般临床资料及生化指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	NGT 组 (<i>n</i> =40)	IGT 组 (<i>n</i> =50)	T2DM 组 (<i>n</i> =50)
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	22/28	28/22	26/24
年龄(岁)	55±8	56±9	58±7
BMI(kg·m ⁻²)	22.5±2.1	23.2±2.9	23.8±2.8
收缩压(mm Hg)	125±10	127±8	128±9
舒张压(mm Hg)	77±8	80±7	79±9
TG(mmol/L)	1.17±0.35	2.68±1.07*	2.81±1.08*
TC(mmol/L)	3.4±1.1	5.2±1.0*	5.3±1.2*
LDL-C(mmol/L)	2.1±0.7	3.2±0.8*	3.3±0.9*
HDL-C(mmol/L)	1.5±0.12	1.2±0.15*	1.1±0.16*
FPG(mmol/L)	5.10±0.6	5.6±1.2*	9.6±1.1*△
餐后 2 h 血糖(mmol/L)	6.6±1.02	8.6±1.2*	13.6±1.9*△
FINS(mU/L)	8.42±3.68	11.27±3.71	12.05±5.45
HOMA-IR	2.6±0.8	3.3±0.7*	4.7±0.9*△
糖化血红蛋白(%)	5.4±1.1	6.6±1.3*	8.8±1.4*△
白细胞(×10 ⁹ /L)	5.7±0.6	5.5±0.7	5.8±0.7

注:与 NGT 组比较,**P*<0.05;与 IGT 组比较,△*P*<0.05

2.2 三组糖代谢人群血清 Hcy、hs-CRP、CysC 水平与 IMT 比较 IGT 组、T2DM 组的 Hcy、hs-CRP、CysC 水平均显著高于 NGT 组,且 T2DM 组与 IGT 组比较差异亦有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组糖代谢人群血清 Hcy、hs-CRP、CysC 水平与 IMT 比较($\bar{x}\pm s$)

项目	NGT 组 (<i>n</i> =40)	IGT 组 (<i>n</i> =50)	T2DM 组 (<i>n</i> =50)
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	10.54 $\pm$ 3.74	20.35 $\pm$ 4.98*	30.35 $\pm$ 5.74* Δ
hs-CRP(mg/L)	3.81 $\pm$ 1.13	9.97 $\pm$ 2.42*	17.9 $\pm$ 2.72* Δ
CysC(mg/L)	0.85 $\pm$ 0.18	1.25 $\pm$ 0.24*	1.45 $\pm$ 0.32* Δ
IMT(mm)	0.65 $\pm$ 0.12	1.15 $\pm$ 0.27*	1.27 $\pm$ 0.32* Δ

注:与 NGT 组比较,* $P<0.05$;与 IGT 组比较, $\Delta P<0.05$

2.3 直线相关分析结果 Pearson 直线相关分析结果见表 3,平衡性别、年龄后的偏相关分析显示,颈动脉 IMT 与 Hcy、CysC、hs-CRP、TC、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR、2 hPG($r=0.722$ 、 0.687 、 0.727 、 0.282 、 0.281 、 0.498 、 0.511 、 0.451 , $P<0.05$)呈正相关。Cy-

sC 与 hs-CRP、Hcy、TC、HbA1c、HOMA-IR、2 hPG、FPG($r=0.640$ 、 0.638 、 0.225 、 0.401 、 0.598 、 0.382 、 0.349 , $P<0.05$)呈正相关。

2.4 不同糖耐量的 140 例动脉硬化指标与各项相关代谢指标的 Logistic 回归分析 见表 4。以颈动脉 IMT <0.9 mm 者为 IMT 正常。IMT ≥ 0.9 mm 者为颈动脉粥样硬化,将是否为颈动脉粥样硬化作为因变量,年龄、性别、HOMA-IR、BMI、HbA1c、FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C,血清 Hcy、CysC、hs-CRP、收缩压和舒张压作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析显示,HOMA-IR、LDL-C、血清 Hcy、CysC 和 hs-CRP(OR 分别为 4.247、2.641、1.482、1.429 和 1.341,95%CI 1.072~20.140、1.023~6.411、1.212~1.853、1.112~1.847 和 1.104~1.632, P 分别为 0.035、0.045、0.004、0.005 和 0.003),提示 HOMA-IR、LDL-C、Hcy、CysC、hs-CRP 是颈动脉粥样硬化的独立危险因素。

表 3 平衡性别、年龄后的颈动脉 IMT 与以下因素的相关性分析

统计值	Hcy	CysC	hs-CRP	TC	LDL-C	HbA1c	HOMA-IR	2 hPG
<i>r</i>	0.722	0.687	0.727	0.282	0.281	0.498	0.511	0.451
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	0.034	0.036	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 不同糖耐量的 140 例动脉硬化指标与各项相关代谢指标的 Logistic 回归分析

统计值	HOMA-IR	LDL-C	Hcy	CysC	hs-CRP
OR	4.247	2.641	1.482	1.429	1.341
95%CI	1.072~20.14	1.023~6.411	1.212~1.853	1.112~1.847	1.104~1.632
<i>P</i>	0.035	0.045	0.004	0.005	0.003

3 讨论

动脉粥样硬化系全身性病变,颈动脉是动脉粥样硬化发生的好发部位,是反映全身动脉粥样硬化病变程度的一个窗口,已成为预测发生心脑血管疾病的证据之一^[4]。对 IGT 人群是否已发生动脉粥样硬化的研究目前报道较少,而且结论不一。文献报道 IGT 人群动脉粥样硬化性疾病的发病率明显高于 NGT 的人群^[5],但美国 IRAS 报道 IGT 人群动脉粥样硬化发生率与健康人群无统计学差异。糖尿病是导致动脉粥样硬化发生的危险因素之一,也是导致糖尿病患者死亡和致残的主要原因,但 IGT 人群是否已经开始了动脉硬化的进程尚无明确定论,目前针对 IGT 早期血管病变的研究很少。目前国内外上述单项指与动脉粥样硬化关系的研究报道较多。而上述 IGT 患者多种代谢指标(Hcy、CysC、hs-CRP)联合检测与动脉粥样硬化的相关性研究目前国外未见相同报道,且国内也缺乏有关中国人的资料,因而探讨 IGT 人群动脉硬化

发生机制及相关危险因素,特别是寻找 IGT 亚临床患者早期动脉粥样硬化的相关危险因素和可靠的实验室诊断指标,对早期防治 IGT 动脉硬化至关重要,因此有必要进行进一步的研究。

有研究提示 CysC 水平与心脑血管疾病的发生发展有着较为密切的关系^[6]。CysC 是能够抑制组织蛋白酶的內源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,在细胞外基质生成和降解的动态平衡中发挥着重要的作用,而组织蛋白酶与 CysC 表达失衡是动脉粥样硬化进展的重要原因^[7],金启辉等^[8]研究报道血清 CysC 是初诊 T2DM 患者颈动脉 IMT 增厚的独立危险因素。张安吉等^[9]报道血清 CysC 水平与冠状动脉狭窄程度的关系非常密切,提示 CysC 是预测冠状动脉粥样硬化的非常可靠的新指标,本课题研究提示,IGT 组及 T2DM 组与 NGT 组相比患者颈动脉 IMT 和血清 CysC 水平均呈明显增加趋势,经相关的统计学分析提示颈动脉 IMT 值与血清 CysC 水平呈显著的正相

关关系,多元 Logistic 回归分析说明血清 CysC 是颈动脉粥样硬化的独立危险因素,进一步提示血清 CysC 水平在 IGT 阶段就已升高,并参与了糖尿病早期动脉粥样硬化的发展进程,CysC 水平可以预测脑梗死脉粥样硬化的发生及发展,也可以作为判断动脉粥样硬化程度的指标。

研究提示,高 Hcy 血症是颈动脉内膜增厚和斑块形成的又一个独立的危险因素^[10]。有研究提示,高 Hcy 血症可加速和造成动脉粥样硬化性血管病的发生和发展。Hcy 水平的升高加速了血管内皮细胞的损伤,导致血管血小板发生聚集和平滑肌增生,进一步形成动脉粥样硬化及斑块。本研究结果提示:颈动脉 IMT 值及血清 Hcy 水平在 IGT 组及初诊 T2DM 组患者中均存的显著的升高,相关统计学分析提示颈动脉 IMT 值与血清 Hcy 水平呈显著正相关,多元 Logistic 回归分析显示血清 Hcy 水平是颈动脉粥样硬化的独立危险因素,同时说明早在 IGT 阶段血清 Hcy 水平就呈明显的上升趋势,提示 Hcy 升高与动脉粥样硬化的形成具有一定相关性,在动脉粥样硬化的发生、发展中起到促进作用。

近年文献报道炎性因子学说在动脉粥样硬化的病因及发生机制中的作用成为一个新热点^[11]。文献报道 C 反应蛋白(CRP)促进了巨噬细胞的吞噬功能、刺激单核细胞表面的组织因子表达等机制参与了动脉粥样硬化的发生与发展进程^[12],说明 hsCRP 是动脉粥样硬化进展的独立危险因素。本课题研究提示,IGT 组及 T2DM 组与 NGT 组相比患者颈动脉 IMT 和血清 hs-CRP 水平均呈显著升高,说明 IGT 人群与糖尿病患者一样已处于亚临床炎症的危险之中。

本文对不同糖耐量的 140 例动脉硬化指标与 HOMA-IR, LDL-C, Hcy, CysC, hs-CRP 指标的 Logistic 回归分析,因范围过大,应该按糖代谢水平对患者分组,再在 NGT、IGT 和 T2DM 患者中进行各指标的相关性分析和 logistic 分析,在以后研究中进一步细化指标进行相关分析。

4 结 论

总之,本课题探讨了不同糖代谢状态异常人群血 Hcy、CysC、hs-CRP 多指标联合检测水平与动脉粥样硬化诊断指标 IMT 之间的关系,比较各组人群一般临床资料、各项生化指标、FINS、胰岛素抵抗指数的水平及该课题重点实验室观察指标 Hcy、CysC、hs-CRP 水平的变化与动脉粥样硬化的发生发展的关系,并进一步研究其相关危险因素,为积极地治疗及预防因动脉粥样硬化而导致的各种心脑血管疾病的发生提供

可靠的实验室诊断依据。

参考文献

- [1] 陈涛,王一萍,王应良,等. 血浆胱抑素 C、同型半胱氨酸、D-二聚体及超敏 C 反应蛋白检测在急性脑梗死诊治中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(23): 3168-3170.
- [2] NIKIC P, SAVIC M, JAKOVLJEVIC V, et al. Carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis and carotid intima-media thickness in patients with ischemic cerebral disease: Is there any link[J]. Exp Clin Cardiol, 2006, 11(2): 102-106.
- [3] OATES C P, NAYLOR A R, HARTSHORNE T, et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 37(3): 251-261.
- [4] 金萍,陈涛,石秀娥,等. 外周血指标检测在动脉粥样硬化性脑梗死中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 143-145.
- [5] 王敏. 糖耐量减低与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 医学诊断, 2015, 5(1): 1-5.
- [6] 陈涛,王应良,王一萍,等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白和 D-二聚体联合检测动脉粥样硬化性脑梗死的临床意义[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(5): 562-565.
- [7] 李辉,陆海芬,姜亚军,等. 血浆半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与缺血性卒中患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. 国际脑血管病杂志, 2013, 21(10): 759-763.
- [8] 金启辉,鲍晓峰,谷卫. 胱抑素 C 与早期 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(1): 29-31.
- [9] 张安吉,王海昌,李成祥. 血清胱抑素 C 水平与冠状动脉狭窄度的关系研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(30): 3943-3945.
- [10] TOWFIGHI A, MARKOVIC D, OVBIAGELE B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study [J]. J Neurol Sci, 2010, 298(1/2): 153-157.
- [11] TSAI H T, WANG P H, TEE Y T, et al. Imbalanced serum concentration between cathepsin B and cystatin C in patients with pelvic inflammatory disease[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2): 549-555.
- [12] 谭安隽,李天荣,李红. 老年 2 型糖尿病、糖耐量减低患者 CRP、TNF- α 与颈动脉粥样硬化及胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(14): 3878-3880.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-03-26)