

论著·临床研究

2 型糖尿病患者血清超氧化物歧化酶与颈动脉内中膜厚度的相关性*

韩 杨¹, 蒋知新^{2△}

(1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515; 2. 中国人民解放军第 305 医院中心实验室, 北京 100017)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清超氧化物歧化酶(SOD)水平与颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的关系。方法 收集 T2DM 住院患者共 165 例, 根据 CIMT 值分为内膜正常组 59 例, 增厚组 51 例, 斑块组 55 例, 记录 3 组患者的年龄、性别、糖尿病病程、吸烟史、高血压史、体质量指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、血清超氧化物歧化酶(SOD)水平, 并进行统计学分析。结果 正常组血清 SOD 水平 $[(158.51 \pm 12.02) \text{ U/mL}]$ 及增厚组血清 SOD 水平 $[(152.00 \pm 15.04) \text{ U/mL}]$ 较斑块组 $[(145.24 \pm 10.30) \text{ U/mL}]$ 增高, 且增厚组血清 SOD 水平高于斑块组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示, 血清 SOD 水平与年龄、低密度脂蛋白(LDL)和 CIMT 呈负相关($r = -0.26, -0.16, -0.32, P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 血清 SOD 是 T2DM 患者颈动脉粥样硬化保护因素($OR = 0.938, P = 0.003$)。血清 SOD 诊断 T2DM 患者颈动脉病变的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)曲线下面积为 $0.717[95\%CI(0.638, 0.797)]$, 最佳截断点为 159.9 U/mL , 灵敏度为 79.2% , 特异度为 52.5% , 阳性预测值为 74.5% , 阴性预测值为 60.8% 。结论 T2DM 患者血清 SOD 水平随颈动脉粥样硬化病变程度加重而降低, 是 CIMT 增厚的保护因素, 同时对合并颈动脉病变早期筛查提供一定的指导价值。

关键词: 糖尿病, 2 型; 超氧化物歧化酶; 颈动脉内膜中层厚度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.013 中图法分类号: R587.1

文章编号: 1673-4130(2019)14-1717-04 文献标识码: A

Association of serum superoxide dismutase level and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus*

HAN Yang¹, JIANG Zhixin^{2△}

(1. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Central Laboratory, 305 Hospital of PLA, Beijing 100017, China)

Abstract: Objective To discuss the relationship between serum superoxide dismutase (SOD) level and carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetes mellitus patients. **Methods** One hundred and sixty-five type 2 diabetic patients were enrolled in this study. According to CIMT, there were 59 patients with normal, 51 patients with thickening, and 55 patients with plaque. Anthropometric measures and various biochemical parameters including SOD were assessed. **Results** Serum SOD in the normal group $[(158.51 \pm 12.02) \text{ U/mL}]$ and the thickening group $[(152.00 \pm 15.04) \text{ U/mL}]$ were higher than that in the plaque group $[(145.24 \pm 10.30) \text{ U/mL}]$, thickening group serum SOD was higher than plaque group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum SOD level was negatively correlated with age, low density lipoprotein (LDL) and CIMT ($r = -0.26, -0.16, -0.32, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum SOD was a protective factor for carotid atherosclerosis ($OR = 0.938, P = 0.003$). The receiver operating characteristic (ROC) curve of serum SOD showed the area under ROC curve was $0.717[95\%CI(0.638, 0.797)]$, the optimal cut-off was 159.9 U/mL produced a good sensitivity (80.4%) and specificity (52.5%). The positive predictive value and the negative predictive value were 74.5% and 60.8% , respectively. **Conclusion** The decrease of serum SOD level in patients with T2DM is a protective factor for CIMT thickening, and provides a certain guiding value for early screening of carotid artery disease.

Key words: diabetes mellitus, type 2; superoxide dismutase; carotid intima-media thickness

* 基金项目: 军队“十三五”医学科研基金(2013XL010)。

作者简介: 韩杨, 女, 硕士研究生在读, 主要从事动脉粥样硬化临床研究。△ 通信作者, E-mail: 658jzx@163.com。

本文引用格式: 韩杨, 蒋知新. 2 型糖尿病患者血清超氧化物歧化酶与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(14):

动脉粥样硬化作为 2 型糖尿病(T2DM)患者最常见的并发症,是引起心脑血管疾病主要病因,其发病机制极其复杂,尚未完全阐明。DONG 等^[1]研究表明 T2DM 患者动脉粥样硬化与机体长期高糖状态所致活性氧簇(ROS)过度产生有关。超氧化物歧化酶(SOD)是机体内天然存在的 ROS 清除因子,在生物体内起到重要的抗动脉粥样硬化作用^[2]。由于临床常用颈动脉内中膜厚度(CIMT)反映动脉粥样硬化发生、程度及范围,故本研究通过探讨 T2DM 患者血清 SOD 与 CIMT 的关系,了解 SOD 在动脉粥样硬化发生发展中的作用,为糖尿病大血管并发症提供早期监测与预防^[3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2018 年 5 月于解放军 305 医院就诊的 T2DM 患者共 165 例,其中男 124 例,女 41 例,年龄为(57.31±9.52)岁。入选病例符合 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的 2 型糖尿病诊断与分型标准^[4]。排除自身免疫性疾病、感染、恶性肿瘤、妊娠、肝肾功能不全患者。采用 Philips IE33 彩色多普勒超声诊断仪进行颈动脉检测。根据《血管和浅表器官超声检查指南 2011》,内膜增厚:CIMT≥1.0 mm;斑块:局限性 CIMT≥1.5 mm 或病变厚度增加 0.5 mm 或比周围颈动脉内膜中层厚度增加 50%。T2DM 患者参照 CIMT 结果分为 3 组:正常组 59 例(CIMT<1.0 mm)、增厚组 51 例(CIMT≥1.0 mm)、斑块组 55 例(局限性 CIMT≥1.5 mm)。记录研究对象的年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、身高、体质量,计算体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。本研究已通过解放军 305 医院医学伦理委员会审核,研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象禁食 10 h 以上,与次日清晨空腹抽取静脉血,空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清 SOD 等指标由 Beckman AU5822 全自动生化分析仪测定。FBG 和 TC 检测采用酶法;TG 检测采用磷酸甘油氧化酶-过氧化物酶偶联法(GPO-PAP);HDL 和 LDL 检测采用直接法;HbA1c 检测采用胶乳增强免疫比浊法;SOD 检测采用邻苯三酚自氧化法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验。偏态分布计量资料以中位数(四分位间距)[*M*(*Q*)]表示,多组间比较用 Kruskal-Wallis *H* 检验,两组间比较采用 Bonferroni 检验。计数资料各组间采用 χ^2 检验。血清 SOD 与其他指标的相关性使用 Spearman 相关分析。应用二分类 Logistic 回归分析 CIMT 危险因素。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)评价血清 SOD 预测 T2DM 合并颈动脉粥样硬化患者的灵敏度及特异度。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料及生化指标比较 各组间性别、年龄、病程、吸烟史、高血压史、TC 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。与正常组比较,增厚组 BMI、FPG、HbA1c 显著升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),增厚组 HDL 显著减少,差异有统计学意义(*P*=0.007),斑块组 BMI、FBG、HbA1c、TG、LDL 升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 各组临床资料及生化指标比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	高血压史 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
正常组	59	43/16	56.53±10.05	8.89±4.91	25(42.4)	19(32.2)	25.22±2.67
增厚组	51	37/14	58.14±10.44	9.90±6.68	13(25.4)	22(43.1)	26.88±2.71*
斑块组	55	43/12	60.13±9.18	11.15±7.48	21(38.2)	30(54.5)	27.46±3.18*

续表 1 各组临床资料及生化指标比较

组别	FBG [mmol/L, <i>M</i> (<i>Q</i>)]	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG [mmol/L, <i>M</i> (<i>Q</i>)]	HDL (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
正常组	5.88(1.40)	6.18±0.86	4.16±0.87	1.39(1.15)	1.01±0.24	2.44±0.73
增厚组	6.60(1.43)*	6.72±0.93*	4.36±0.91	1.69(1.08)	0.94±0.23*	2.60±0.73
斑块组	6.87(1.67)*	6.87±0.89*	4.50±0.88	1.77(1.34)*	0.9±0.16	2.84±0.79*

注:与正常组比较,**P*<0.05

2.2 各组血清 SOD 水平比较 斑块组、增厚组、正常组血清 SOD 水平分别为(145.24±10.30)、(152.00±15.04)、(158.51±12.02)U/mL,斑块组、增厚组血清 SOD 水平较正常组降低,差异有统计学意义($P<0.05$);增厚组血清 SOD 水平高于斑块组,差异有统计学意义($P=0.006$)。见图 1。

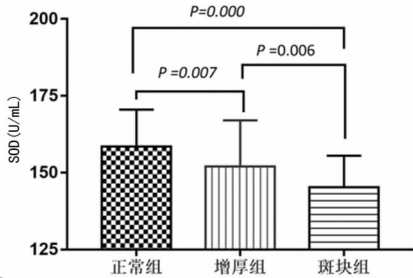


图 1 各组血清 SOD 水平比较

2.3 Spearman 相关分析血清 SOD 与其他指标关系 血清 SOD 水平与年龄、LDL 和 CIMT 呈负相关($r=-0.26$ 、 -0.16 、 -0.32 , $P<0.05$),与性别、病程、吸烟史、高血压史、BMI、FBG、HbA1c、TC、TG 及 HDL 不相关。

2.4 Logistic 回归分析 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的影响因素 以 CIMT 为应变量(分类变量赋值为 0 正常,1 异常),以性别、年龄、病程、吸烟史、高血压史、BMI、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL、HDL 及血清 SOD 为自变量,行二分类 Logistic 分析,结果显示吸烟史、BMI、FBG、HbA1c、TC、LDL 及血清 SOD 是 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的相关因素。其中血清 SOD 保护因素,吸烟史、BMI、FBG、HbA1c、TC、LDL 为危险因素。见表 2。

表 2 Logistic 回归分析血清 SOD 对 CIMT 的影响

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
吸烟史	1.436	0.552	6.768	0.009	4.206(1.425,12.412)
BMI	0.302	0.094	10.348	0.001	1.353(1.125,1.627)
FBG	0.837	0.271	9.573	0.002	2.310(1.359,3.926)
HbA1c	0.778	0.299	6.749	0.009	2.176(1.210,3.912)
TC	0.679	0.302	5.077	0.024	1.973(1.092,3.563)
LDL	0.661	0.328	4.063	0.004	1.937(1.018,3.685)
SOD	-0.064	0.021	9.127	0.003	0.938(0.900,0.978)

2.5 血清 SOD 诊断 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的价值 以血清 SOD 作为评价指标,绘制 ROC 曲线,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.717[95%CI(0.638,0.797)],最佳截断点为 159.9 U/mL,灵敏度为 79.2%,特异度为 52.5%,阳性预测值为 74.5%,阴性预测值为 60.8%。见图 2。

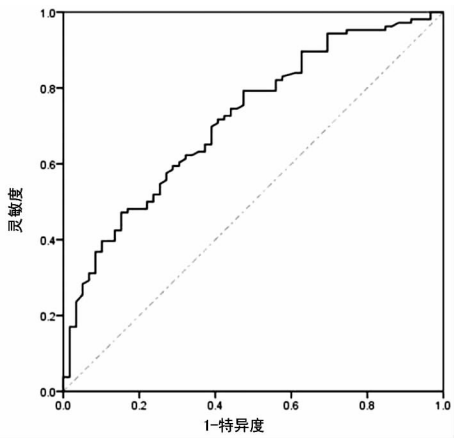


图 2 血清 SOD 诊断 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的 ROC 曲线

3 讨论

糖尿病大血管病变是 T2DM 患者致残、致死的首位原因,其病理基础改变为动脉粥样硬化^[5]。颈动脉硬化病变出现早于脑血管和冠状动脉,因此 CIMT 可以用来评价患者早期动脉粥样硬化。大量研究表明氧化应激参与其中^[6-7],机体内过量积累的 ROS 可能从以下机制促进 T2DM 患者动脉粥样硬化发生发展:(1)刺激内皮细胞分泌多种炎症因子,诱导单核细胞转化成巨噬细胞;(2)将 LDL 氧化修饰为 ox-LDL 后被清道夫受体摄取,形成泡沫细胞^[8];(3)直接脂质过氧化细胞膜,致膜通透性增加及组织损伤;(4)抑制 NO 产生,破坏血管舒张功能^[9]。SOD 作为机体一种常见的抗氧化酶,可以催化超氧阴离子(O_2^-)歧化为过氧化氢和分子氧^[10],阻止 ROS 对细胞及组织的损伤,进而抑制动脉粥样硬化的发展^[11]。SOD 根据分布位置不同,分为 3 种异构体,第 1 种是位于细胞基质中的 Cu-Zn-SOD,第 2 种是存在于线粒体中的 Mn-SOD,第 3 种是位于细胞外的 SOD,血清中的 SOD 占细胞外 SOD 活性的 70%^[12],且易于检测,是临床常用的实验室检测项目。

然而有关血清 SOD 活性的报道并不一致。一些研究人员报道 T2DM 患者血清 SOD 活性较正常对照组升高,可能是机体 ROS 产生过多,致血清 SOD 代偿性增多造成^[13-14]。一些研究人员报道 T2DM 患者血清 SOD 活性降低,一方面可能是由于脂质过氧化和 H_2O_2 等其他氧化应激产物与 SOD 发生反应,另一方面可能是 SOD 的糖化所致。根据实验室血清 SOD 正常参考范围(129~216 U/mL)^[2,15]。本研究中,T2DM 患者血清 SOD 水平处于正常范围,与一些研究结果一致,可能是由于现阶段实验所入组的研究对象近期 FBG 波动较小且 HbA1c 控制较佳,血中 ROS 水平正常,致血清 SOD 处于正常范围内^[16-17]。

SAXENA 等^[2]发现 T2DM 并大血管病变的患者血清 SOD 水平较 T2DM 无大血管病变者低。本实验

结果与其相似,但本实验将研究方案深化,根据 CIMT 数值将入组的研究对象分为 3 组,即正常组、增厚组及斑块组。结果显示正常组和增厚组血清 SOD 高于斑块组,且增厚组血清 SOD 高于斑块组。Spearman 相关分析表明血清 SOD 水平与年龄、LDL 和 CIMT 呈负相关。与 SOLIMAN 等^[18]研究结果一致。各组血清 SOD 水平变化及 Spearman 相关分析结果提示 SOD 可能参与 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的发生发展,且随病变程度加重时,血清 SOD 水平降低。从另一角度支持,血清 SOD 可能是 T2DM 患者颈动脉粥样硬化早期预测指标。行二分类 Logistic 分析,结果显示校正过年龄、性别、高血压、吸烟、BMI、HbA1c、TC 及 LDL 等多种动脉粥样硬化影响因素后,血清 SOD 仍为颈动脉粥样硬化保护因素。

本研究绘制 ROC 曲线,结果显示 AUC 为 0.717 [95%CI(0.638,0.797)],最佳截断点为 159.9 U/mL,灵敏度为 79.2%,特异度为 52.5%。表明单独检测血清 SOD 水平对 T2DM 患者颈动脉病变具有一定诊断价值,灵敏度较理想,但特异度较差,因此需要进一步研究,以确定是否与其他生物标志物联合使用,来提高血清 SOD 水平诊断 T2DM 患者颈动脉粥样硬化病变价值。

4 结 论

综上所述,血清 SOD 水平与颈动脉粥样硬化严重程度呈负相关,并且校正多种动脉粥样硬化影响因素后仍是 CIMT 增厚的保护因素。因此,对血清 SOD 进行动态监测有利于 T2DM 患者大血管病变的早期诊断与治疗。

参考文献

- [1] DONG K, NI H, WU M, et al. ROS-mediated glucose metabolic reprogram induces insulin resistance in type 2 diabetes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4):204-211.
- [2] SAXENA R, MADHU S V, SHUKLA R, et al. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 359(1/2):101-108.
- [3] KATAKAMI N, KANETO H, SHIMOMURA I. Carotid ultrasonography: a potent tool for better clinical practice in diagnosis of atherosclerosis in diabetic patients[J]. *J Diabetes Invest*, 2014, 5(1):3-13.
- [4] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539-553.
- [5] MADONNA R, PIERAGOSTINO D, BALISTRERI C R, et al. Diabetic macroangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 107(1):27-34.
- [6] SRIVATSAN R, DAS S, GADDE R, et al. Antioxidants and lipid peroxidation status in diabetic patients with and without complications[J]. *Arch Iran Med*, 2009, 12(2):121-127.
- [7] MARITIM A C, SANDERS R A, WATKINS J R. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003, 17(1):24-38.
- [8] WU T, PENG Y, YAN S, et al. Andrographolide ameliorates atherosclerosis by suppressing pro-inflammation and ROS generation-mediated foam cell formation[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5):1681-1689.
- [9] LI H, HORKE S, FORSTERMANN U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1):208-219.
- [10] FARACI F M, DIDION S P. Vascular protection: superoxide dismutase isoforms in the vessel wall[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8):1367-1373.
- [11] TIWARI B K, PANDEY K B, ABIDI A B, et al. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus[J]. *J Biomark*, 2013, 20(13):378790.
- [12] ZELKO I N, MARIANI T J, FOLZ R J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(3):337-349.
- [13] AOUACHERI O, SAKA S, KRIM M, et al. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus[J]. *Can J Diabetes*, 2015, 39(1):44-49.
- [14] PALANDUZ S, ADEMOGLU E, GOKKUSU C, et al. Plasma antioxidants and type 2 diabetes mellitus[J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 2001, 109(5/6):309-318.
- [15] KUMAWAT M, SHARMA T K, SINGH I, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy[J]. *N Am J Med Sci*, 2013, 5(3):213-219.
- [16] KESAVULU M M, GIRI R, KAMESWARA R B, et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications[J]. *Diabetes Metabol*, 2000, 26(5):387-392.
- [17] SEKEROGU M R, SAHIN H, DULGER H, et al. The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Biochem*, 2000, 33(8):669-674.
- [18] SOLIMAN G Z. Blood lipid peroxidation (superoxide dismutase, malondialdehyde, glutathione) levels in Egyptian type 2 diabetic patients[J]. *Singapore Med J*, 2008, 49(2):129-136.