

- dogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(20):2001-2015.
- [7] Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI[J]. N Engl J Med, 2009, 361(24):2318-2329.
- [8] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study[J]. Circulation, 2009, 120(25):2577-2585.
- [9] 马颖艳, 王艳霞, 徐白鸽, 等. 替格瑞洛用于经皮冠状动脉介入治疗术后患者抗血小板治疗短期内的有效性和安全性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(6):380-383.
- [10] Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomized double-blind study[J]. Lancet, 2010, 375(9711):283-293.
- [11] Tantry US, Bliden KP, Wei C, et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFFSET and RESPOND genotype studies[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2010, 3(6):556-566.
- [12] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study[J]. Circulation, 2010, 121(10):1188-1199.
- [13] Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin[J]. Eur Heart J, 2006, 27(9):1038-1047.
- [14] Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. AZD6140[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2007, 16(2):225-229.
- [15] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践 2012[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:156-157.
- 收稿日期: 2014-11-29 修回日期: 2014-12-18 编辑: 王娜娜

· 临床研究 ·

初诊 2 型糖尿病患者静息心率与动脉粥样硬化的相关性研究

张祥芳

洪泽县人民医院内分泌科, 江苏 淮安 223000

摘要: 目的 探讨初诊 2 型糖尿病患者静息心率(resting heart rates, RHR)与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的关系。方法 依据颈动脉内膜中层厚度(carotid intima media thickness, CIMT), 将 92 例初诊 2 型糖尿病患者分为非颈动脉粥样硬化(NCAS)组 47 例和颈动脉粥样硬化(CAS)组 45 例。比较两组患者 RHR 和代谢参数方面的差异, 并使用 Logistic 回归分析探讨影响 AS 发生的危险因素。结果 CAS 组舒张压(DBP)、餐后 2 h 血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤维蛋白原(Fib)和 RHR 水平均显著高于 NCAS 组(P 均 < 0.05), 且年龄、DBP、PPG、Fib、RHR 与 CIMT 呈正相关(P 均 < 0.05); Logistic 回归分析显示年龄、DBP、PPG、Fib 和 RHR 是 AS 发生的危险因素($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论 RHR 增加与初诊 2 型糖尿病患者 AS 发生发展密切相关。

关键词: 2 型糖尿病; 静息心率; 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中层厚度

中图分类号: R 587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0445-03

糖尿病大血管病变是 2 型糖尿病患者的主要并发症之一, 也是 2 型糖尿病患者致死致残的重要原因之一。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是糖尿病大血管病变的基本病理改变, 其病变过程包括炎症反应、氧化应激等多种因素损伤血管内皮功能, 引起脂质沉积和血栓形成, 动脉管壁增厚变硬、弹性下降、管腔缩小, 最终可导致心血管事件发生^[1]。2 型糖尿病

患者 AS 特点为发生早、病变重、预后差^[2], 因此, 对于 2 型糖尿病患者, 早期发现 AS, 早期予以干预具有重要的临床意义。本研究通过观察初诊 2 型糖尿病患者静息心率(resting heart rates, RHR)与动脉内膜中层厚度(carotid intima media thickness, CIMT)的关系, 旨在探讨 RHR 能否作为 2 型糖尿病患者早期 AS 的预测指标, 为临床早期干预治疗提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象 入选 2013 年 1 月至 2013 年 12 月于我院治疗的初诊 2 型糖尿病患者 92 例,其中男性 47 例,女性 45 例;年龄(41.2 ± 11.7)岁。所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,排除糖尿病急性并发症,重症感染,严重心、肝、肾功能不全,以及各种自身免疫性疾病。按 CIMT 水平将患者分为两组:非颈动脉粥样硬化组(non-carotid atherosclerosis, NCAS)47 例; CIMT < 1.0 mm; 颈动脉粥样硬化组(carotid atherosclerosis, CAS)45 例; CIMT ≥ 1.0 mm^[3]。两组年龄、性别比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 研究方法

1.2.1 一般指标的观察 记录受试者的年龄、性别、身高、体重和血压。每例患者均空腹 10 h 时后于次日清晨抽取静脉血检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)血清总胆固醇

(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和纤维蛋白原(Fib)水平。

1.2.2 RHR 的测量 受试者在清晨安静环境下休息 10 min,采用 12 导联心电图机记录标准 12 导联心电图,选择 II 导联作为描记对象,描记 10 个心动周期,用平均 RR 间期计算出 RHR。

1.2.3 CIMT 测量 采用荷兰飞利浦 HD15 彩色多普勒超声仪,探头频率为 3.5 MHz。患者取仰卧位,充分暴露颈部,在同步心电图记录的 R 波顶端冻结患者颈内、颈外动脉分叉处颈总动脉的二维超声图像,分别测量双侧颈总动脉前、后壁共 3 个心动周期的 CIMT,测量 3 次取其均值。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;两个变量间相关分析采用 Pearson 相关分析;多因素分析采用多元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 男/女 (例) | 年龄 (岁) | BMI (kg/m ²) | SBP (mm Hg) | DBP (mm Hg) | FPG (mmol/L) | PPG (mmol/L) |
|------------------|------------|-----------------|-----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| CAS 组($n=45$) | 23/22 | 43.7 \pm 10.3 | 25.1 \pm 2.5 | 150.1 \pm 17.8 | 88.1 \pm 10.3 | 8.7 \pm 1.5 | 14.7 \pm 2.9 |
| NCAS 组($n=47$) | 24/23 | 40.9 \pm 11.7 | 24.7 \pm 2.2 | 146.3 \pm 16.2 | 82.5 \pm 9.7* | 8.3 \pm 1.3 | 12.3 \pm 2.2* |

| 组别 | HbA1c (%) | TC (mmol/L) | TG (mmol/L) | LDL-C (mmol/L) | HDL-C (mmol/L) | Fib (g/L) | RHR (次/min) |
|------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|-----------------|
| CAS 组($n=45$) | 8.9 \pm 1.3 | 4.9 \pm 1.0 | 3.1 \pm 0.6 | 3.7 \pm 0.5 | 1.0 \pm 0.2 | 4.3 \pm 0.7 | 78.9 \pm 7.5 |
| NCAS 组($n=47$) | 8.3 \pm 1.1* | 4.6 \pm 0.8 | 2.9 \pm 0.5 | 3.4 \pm 0.4* | 1.1 \pm 0.3 | 3.9 \pm 0.5* | 72.7 \pm 5.8* |

注:与 CAS 组比较,* $P < 0.05$;1 mm Hg = 0.133 kPa。

2 结果

2.1 NCAS 组与 CAS 组患者临床资料比较 CAS 组患者的舒张压(DBP)、PPG、HbA1c、LDL-C、Fib 和 RHR 均明显高于 NCAS 组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);两组患者年龄、BMI、收缩压(SBP)、FPG、TC、TG 和 HDL-C 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 2 型糖尿病患者 CIMT 与各变量间的单因素分析 对 2 型糖尿病患者 CIMT 与年龄、BMI、SBP、DBP、FPG、PPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Fib、RHR 等变量的关系进行 Pearson 相关分析,结果显示 CIMT 与年龄($R = 0.37, P < 0.05$)、DBP($R = 0.29, P < 0.05$)、PPG($R = 0.23, P < 0.05$)、Fib($R = 0.31, P < 0.05$)和 RHR($R = 0.42, P < 0.05$)呈正相关。

2.3 2 型糖尿病患者 AS 危险因素的多元 Logistic 回归分析 以 2 型糖尿病患者是否合并 AS 作为因变量,以单因素分析有统计学意义的 13 个变量:年龄、BMI、SBP、DBP、FPG、PPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、

HDL-C、Fib、RHR 等作为自变量,进行多元 Logistic 回归分析,结果发现年龄、DBP、PPG、Fib 和 RHR 是影响 AS 发生的危险因素($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 型糖尿病患者 AS 影响因素的多元 Logistic 回归分析

| 危险因素 | 偏回归系数 | Wald 值 | OR(95% CI) | P 值 |
|------|-------|--------|----------------------|-------|
| 年龄 | 0.113 | 9.723 | 1.459(1.027 ~ 1.891) | 0.009 |
| DBP | 0.320 | 11.642 | 1.580(1.153 ~ 2.007) | 0.001 |
| PPG | 0.357 | 6.903 | 1.213(1.007 ~ 1.419) | 0.012 |
| Fib | 0.121 | 3.377 | 1.267(1.032 ~ 1.502) | 0.036 |
| RHR | 0.373 | 13.164 | 1.649(1.108 ~ 2.191) | 0.003 |

3 讨论

糖尿病大血管病变作为 2 型糖尿病的主要并发症之一,严重影响患者生活质量,威胁患者生命,给社会和家庭带来沉重的负担。英国前瞻性糖尿病研究(the United Kingdom prospective diabetes study, UKPDS)发现,2 型糖尿病患者发病 9 年后,AS 发生率高达 20%,大血管病变占有 2 型糖尿病患者死亡原

因的 59%^[4]。2 型糖尿病大血管病变具有发生时间早、起病隐匿、病变程度重、预后差等特点,而早期发现糖尿病大血管病变,早期予以干预可有效延缓病情进展,提高患者生活质量,改善预后^[5]。颈动脉作为全身中动脉的一个窗口,常最先受累,而通过颈动脉彩超这种无创而有效的方法可对颈动脉病变进行早期定性和定量诊断^[6]。多项研究证实,CIMT 增加是 2 型糖尿病大血管病变的早期表现,可作为反映全身 AS 的早期指标,同时也是心脑血管事件的独立危险因素,可预测心血管患病率和病死率^[7-8]。

RHR 是人在静息状态下每分钟心跳次数,既往研究认为 RHR 与心血管疾病发生发展密切相关,是心血管事件的独立危险因素,并可预测心血管患病率和病死率^[9]。RHR 加快最直接的原因是交感神经系统激活,体内儿茶酚胺分泌增加,因此,RHR 可间接作为反映交感神经系统激活状态的指标^[10]。无论是糖尿病早期还是晚期均能观察到自主神经功能紊乱,以往的研究证实自主神经功能紊乱参与了糖尿病慢性并发症的发生发展,且自主神经功能受损程度与糖尿病靶器官损害程度成正比^[11]。近年来,人们都在关注糖脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激在糖尿病大血管病变中的作用^[12],而对 RHR 与糖尿病大血管病变之间的关系研究甚少。本研究通过观察初诊 2 型糖尿病患者 RHR 与 CIMT 之间的关系,探讨静息心率能否作为 2 型糖尿病患者早期 AS 的预测指标。

本研究 92 例患者中,CAS 组患者的 DBP、PPG、HbA1c、LDL-C、Fib 均明显高于 NCAS 组,而 DBP、PPG、HbA1c、LDL-C、Fib 升高是导致 AS 的经典危险因素,已被多项研究所证实,此结果与国内外相关报道相一致。同时,我们还发现,CAS 组患者的 RHR 显著高于 NCAS 组,两组差别有统计学意义;Pearson 相关分析显示 RHR 与 CIMT 呈正相关,提示 RHR 增加可能与 AS 发生有关。多元 Logistic 回归分析显示,高龄以及 DBP、PPG、Fib 和 RHR 水平增加是 AS 发生的危险因素。Whelton 等^[13]发现 RHR 加快可增强动脉血流搏动性,产生沿切应力方向的振荡,改变正常血流速度和方向,损伤血管内皮,并从而诱发和加重动脉粥样硬化。动物实验研究发现 RHR 增加可通过增加动脉管壁压力直接加速 AS 进展,而通过降低实验动物的 RHR,可延缓其 AS 发生和发展^[14]。

综上所述,RHR 与 2 型糖尿病患者 AS 发生发展

密切相关,在初诊 2 型糖尿病患者中,通过测量静息心率有助于早期发现 AS,指导临床早期给予干预,延缓 AS 进展,改善患者预后。

参考文献

- [1] Dandona P, Chaudhuri A. Glycaemic control and macrovascular complications of type 2 diabetes[J]. Natl Med J India, 2008, 21(6): 271-274.
- [2] 侯广道,莫新玲. 2 型糖尿病与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(12): 1488-1491.
- [3] Xiong H, Wu D, Tian X, et al. The relationship between the 24 h blood pressure variability and carotid intima-media thickness: a compared study[J]. Comput Math Methods Med, 2014, 2014: 303159.
- [4] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [5] Kashiwagi A. General concept and pathophysiological mechanisms of progression of macrovascular complications in diabetes[J]. Nihon Rinsho, 2010, 68(5): 777-787.
- [6] 王洪科,张小宁,刘培琴,等. 颈动脉超声和经颅多普勒超声联合评价颈动脉狭窄支架治疗的临床价值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(1): 31-34.
- [7] Basu AK, Pal SK, Guha S, et al. Carotid intima media thickness: an independent marker for assessment of macrovascular risk in diabetic patients[J]. J Indian Med Assoc, 2005, 103(4): 234-236.
- [8] 郭晖,邵春香,张小喜,等. 糖尿病患者血糖对心脑血管的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(3): 393-394.
- [9] Kohler A, Muzzarelli S, Leibundgut G, et al. Relationship between the resting heart rate and the extent of coronary artery disease as assessed by myocardial perfusion SPECT[J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142: w13660.
- [10] Fukuba Y, Sato H, Sakiyama T, et al. Autonomic nervous activities assessed by heart rate variability in pre- and post-adolescent Japanese[J]. J Physiol Anthropol, 2009, 28(6): 269-273.
- [11] 贾睿博,詹晓蓉. 2 型糖尿病下肢血管病变研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(22): 10304-10307.
- [12] Hillis GS, Woodward M, Rodgers A, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2012, 55(5): 1283-1290.
- [13] Whelton SP, Blankstein R, Al-Mallah MH, et al. Association of resting heart rate with carotid and aortic arterial stiffness: multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Hypertension, 2013, 62(3): 477-484.
- [14] Dominguez-Rodriguez A, Blanco-Palacios G, Abreu-Gonzalez P. Increased heart rate and atherosclerosis: potential implications of ivabradine therapy[J]. World J Cardiol, 2011, 3(4): 101-104.

收稿日期: 2014-11-02 修回日期: 2014-12-17 编辑: 石嘉莹