

- 点及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1080-1084.
- [2] 赵林双, 廖玉华, 向光大, 等. 糖尿病肾病合并高血压患者的抗血管紧张素 II 受体 1 型自身抗体[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(10): 785-788.
- [3] 李平, 丁琼. 硝苯地平控释片联合缬沙坦治疗对 2 型糖尿病肾病合并高血压患者血清学指标的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(25): 99-102.
- [4] 李志玲, 徐新伟, 柴萍, 等. 缬沙坦联合叶酸治疗老年高血压肾病的疗效研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(4): 123-125.
- [5] 谭昕, 刘新文, 魏文娟. 厄贝沙坦氢氯噻嗪与坎地沙坦西酯对高血压患者炎症因子及临床疗效的比较[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(6): 100-102.
- [6] 孙金栋, 於华敏, 史明娟, 等. 氨氯地平联合厄贝沙坦治疗透析高血压的疗效观察[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 73-75.
- [7] 沈琪, 欧阳小林, 黄献文, 等. 抗高血压类药物治疗 IgA 肾病的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(3B): 904-910.
- [8] 宋海宁, 赖海燕, 李茜. 依那普利或厄贝沙坦联合氢氯噻嗪治疗中重度高血压的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1563-1565.
- [9] 赵林双, 向光大, 廖玉华, 等. 抗 $\alpha 1$ 受体自身抗体阳性的糖尿病肾病合并高血压患者哌唑嗪治疗的疗效观察[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(6): 499.
- [10] 赵林双, 廖玉华, 向光大, 等. 缬沙坦治疗抗血管紧张素 II 1 型受体自身抗体阳性的高血压合并糖尿病肾病的疗效[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(6): 469-472.
- [11] 罗国荣, 陈卫, 陈箭. 大剂量缬沙坦治疗老年高血压合并肾病患者的疗效及对肾功能相关指标、电解质的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(10): 2381-2382.
- [12] 王延震, 甘义荣, 张铁峰, 等. 硝苯地平缓释片联合厄贝沙坦治疗老年冠心病合并高血压的效果及对肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(16): 4650-4651.
- [13] 汪佑诚. 厄贝沙坦联合氨氯地平治疗老年高血压伴 2 型糖尿病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1770-1772.

收稿日期: 2016-09-30 修回日期: 2016-10-20 编辑: 周永彬

· 临床研究 ·

股动脉超声及 sLRP1、Hcy 水平检测在 2 型糖尿病合并心肌梗死中的应用价值及其相关性

刘逸群¹, 王怡¹, 周洋², 韩卓笑³

1. 秦皇岛市第一医院超声二科, 河北 秦皇岛 066000; 2. 秦皇岛市第一医院儿科, 河北 秦皇岛 066000;
3. 秦皇岛市第一医院内分泌科, 河北 秦皇岛 066000

摘要: **目的** 探讨下肢股动脉超声检查联合可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (sLRP1)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平检测在 2 型糖尿病 (T2DM) 合并心肌梗死 (AMI) 中的应用价值及其相关性。 **方法** 选取秦皇岛市第一医院 2013 年 3 月至 2015 年 3 月入院的单纯 T2DM 患者 (单纯 T2DM 组, 155 例)、T2DM 合并急性心肌梗死患者 (T2DM 合并 AMI 组, 120 例) 为研究对象, 并选取同期健康体检者作为对照 (对照组, 130 例)。全部受试对象均进行下肢股动脉超声检查, 测量其股动脉内-中膜厚度 (IMT), 观察股动脉血管硬化情况, 并按照检查结果分为 IMT 正常组、IMT 增厚组、不稳定斑块组 (软斑块与混合斑块)、稳定斑块组 (硬斑块); 全部受试对象均测定血浆中 sLRP1、Hcy、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的水平, 并进行比较。 **结果** 单纯 T2DM 组、T2DM 合并 AMI 组患者 TC、TG、sLRP1、Hcy 水平及 IMT 值较对照组显著升高, HDL-C 水平下降, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 单纯 T2DM 组与 T2DM 合并 AMI 组 TC、TG、HDL-C 水平比较无统计学差异 (P 均 > 0.05); T2DM 合并 AMI 组 sLRP1、Hcy 水平及 IMT 值较单纯 T2DM 组升高, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。根据超声结果对股动脉硬化程度进行分组, 其中 IMT 增厚组、不稳定斑块组、稳定斑块组中 Hcy、sLRP1 水平均高于 IMT 正常组 ($P < 0.05$), 且 Hcy 水平在四组间呈逐渐升高趋势 ($P < 0.05$), sLRP1 水平在不稳定斑块组最高 ($P < 0.05$)。 **结论** 股动脉血管硬化严重程度与 sLRP1、Hcy 水平升高与 T2DM 患者并发急性心肌梗死具有相关性, 可为 T2DM 患者发生心血管疾病的早期预防、诊断及治疗提供临床依据。

关键词: 超声检查; 2 型糖尿病; 急性心肌梗死; 可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1; 同型半胱氨酸

中图分类号: R 587.1 R 542.22 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0196-04

2000 年,据世界卫生组织(WHO)统计,全球成人 2 型糖尿病(T2DM)的患病率为 2.8%,到 2030 年将增至 4.4%,患病人数将从 17 000 万增至 36 000 万。T2DM 主要并发症包括大血管病变及微血管病变,其中心肌梗死、脑梗死作为糖尿病患者的严重大血管并发症,已成为糖尿病患者致死、致残的主要原因之一。股动脉粥样硬化作为全身动脉硬化的局部表现,与冠状动脉粥样硬化之间具有相似的风险因素及病理改变,股动脉病理改变可在一定程度上反映冠状动脉的病变情况^[1]。因股动脉超声检查方法无创、方便且易于重复,临床上常用来评估、预测冠心病发生风险及进展情况。目前研究表明 T2DM 患者体内胰岛素抵抗及炎症因子的共同作用下,可导致其外周血管并发症的发生发展。同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸的代谢产物,已被证实可以通过直接或间接作用致使血管内皮细胞损伤,从而导致血管平滑肌细胞增殖,增强血小板功能,促使血栓形成,与冠状动脉粥样硬化密切相关^[2]。可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(sLRP1),作为低密度脂蛋白受体(LDLR)家族的成员之一,具有抗炎及保护血管壁完整性的作用^[3]。本研究旨在通过对 T2DM 患者下肢动脉硬化程度及炎症因子的检测,及时准确的判断 T2DM 患者心血管病变的情况,帮助临床有效的干预病程发展,从而减少病死率。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取秦皇岛市第一医院 2013 年 3 月至 2015 年 3 月住院就诊的 T2DM 患者 275 例作为研究对象,其中男性 135 例,女性 140 例;年龄(46.4 ± 9.3)岁。将研究对象分为单纯 T2DM 组、T2DM 合并急性心肌梗死(AMI)组。T2DM 组 155 例,其中男性 75 例,女性 80 例,年龄(44.7 ± 6.7)岁;T2DM 合并 AMI 组 120 例,其中男性 60 例,女性 60 例,年龄(46.8 ± 5.6)岁。另选取同期健康体检者 130 例作为对照组,年龄(52.0 ± 11.4)岁。上述 T2DM 合并 AMI 患者均于入院后行冠脉造影、心电图及心肌酶谱动态检查。

1.2 入选与排除标准 入选标准:T2DM 患者均符合 1999 年 WHO 诊断标准,即符合下述条件之一:(1)具有典型症状,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/l;(2)无典型症状,仅空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/l,再重复 1 次仍达以上值者;(3)无典型症状,仅空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/l 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/l 或糖耐量 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/l 者。急性心肌梗死患者的诊

断标准符合 2013 年美国心脏病学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)制定的急性心梗死(AMI)治疗指南,并发心肌梗死者均为首次发病,且发病至入院时间 ≤ 24 h,诊断均符合 2012 年中国经皮冠状动脉介入治疗指南,所有患者均接受了介入治疗。排除标准:冠脉造影阴性,入院前 2 周内出现休克、感染、肿瘤、合并有明显肝、肾功能衰竭、心肌炎、心肌病、风湿免疫系统疾病史、严重的心力衰竭(纽约心脏病协会分级 IV 级)、发病前有手术或创伤者、再次心梗患者以及近 1 个月内他汀类药物服用史者。

1.3 股动脉超声检查 使用 GE Logiq9 彩色多普勒超声诊断仪器进行检查,采用频率为 5~10 MHz 的线阵探头。嘱受检者仰卧位并充分暴露下肢,采用高频超声连续观察 3 组患者双侧股总动脉、股总动脉分叉处内中膜厚度(IMT)及血管硬化情况(包括动脉内膜厚度及斑块的性质、数量、位置等), $IMT \geq 1.0$ mm 定义为内中膜增厚,局限性 $IMT \geq 1.5$ mm 定义为斑块^[4]。并根据超声特征将斑块分类,软斑:斑块呈中等或弱回声,形态规则或不规则,内部结构均匀或不均匀;硬斑:斑块呈强回声,可伴有声影,形态不规则,表面粗糙。将全部受试对象按上述诊断标准,分为内中膜正常组、内中膜增厚组、不稳定斑块组(软斑与混合斑块)和稳定斑块组(硬斑)。

1.4 实验室检查 所有受试者均空腹 8~12 h,清晨空腹采静脉血样,采用微粒子酶免分析法测定血浆 Hcy 水平;sLRP1 测定选用 96 孔检测试剂盒(Corning Inc, Corning, NY, USA);甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平采用酶法及日立 7170A 全自动生化分析仪测定。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析,计量资料以多样本均数间比较采用单因素方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组股动脉超声检查结果比较 单纯 T2DM 组及 T2DM 合并 AMI 组股动脉斑块数目及不稳定斑块例数均明显高于对照组(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 3 组血脂、炎症因子水平及 IMT 比较 单纯 T2DM 组、T2DM 合并 AMI 组与对照组相比,TC、TG、sLRP1、Hcy 水平及 IMT 值均显著升高,HDL-C 水平下降,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);T2DM 合并 AMI 组与单纯 T2DM 组相比,TC、TG、HDL-C 水平无统计学差异($P > 0.05$);sLRP1、Hcy 水平及 IMT 值明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 股动脉血管不同硬化程度组间病例数、Hcy 及 sLRP1 水平比较 根据超声检查对股总动脉 IMT 以及斑块性质的分级,将全部受试对象分为内膜正常组、内膜增厚组、不稳定斑块组及稳定斑块组 4 个亚组,分别比较 4 组间病例数、Hcy 及 sLRP1 水平。IMT 增厚组、不稳定斑块组、稳定斑块组中 Hcy、sLRP1 水平均高于 IMT 正常组 ($P < 0.05$),且 Hcy 水平在 4 组间呈逐渐升高趋势 ($P < 0.05$),提示随着 Hcy 水平增高,IMT 逐渐增厚,尤其在稳定斑块组中 Hcy 水平达最高,说明高 Hcy 水平与斑块数量及性质呈正相关; sLRP1 水平在不稳定斑块组最高 ($P < 0.05$),提示

sLRP1 参与斑块形成过程,加剧斑块的不稳定性。血浆 Hcy 及 sLRP1 水平升高可以促进 T2DM 患者外周血管动脉粥样硬化进展,进而导致血管结构的改变。见表 3。

表 1 3 组患者股动脉超声检查结果比较

组别	例数	斑块数目 ($\bar{x} \pm s$)	斑块性质(个)		
			软斑	混合斑	硬斑
对照组	130	0.68 ± 1.09	15	10	30
单纯 T2DM 组	155	2.33 ± 1.38*	29	43	45
T2DM 组合并 AMI 组	120	2.81 ± 1.81**	40	52	32

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组比较,** $P < 0.05$ 。

表 2 3 组患者血脂、炎症因子及 IMT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	sLRP1 ($\mu\text{g/ml}$)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	IMT (mm)
对照组	130	4.66 ± 0.52	1.76 ± 0.36	1.87 ± 0.56	7.53 ± 0.90	14.57 ± 3.02	0.81 ± 0.13
单纯 T2DM 组	155	5.45 ± 0.92*	2.48 ± 0.52*	1.35 ± 0.47*	8.10 ± 1.05*	16.90 ± 5.04*	1.06 ± 0.21*
T2DM 组合并 AMI 组	120	6.33 ± 0.80*	3.03 ± 0.52*	1.01 ± 0.38*	18.20 ± 1.21**	19.51 ± 7.17**	1.13 ± 0.11**

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组比较,** $P < 0.05$ 。

表 3 股动脉血管不同硬化程度组间病例数、Hcy 及 sLRP1 水平比较

组别	例数	硬化程度			Hcy 水平 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	sLRP1 水平 ($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)
		对照组 ($n = 130$, 例)	单纯 T2DM 组 ($n = 155$, 例)	T2DM 合并 AMI 组 ($n = 120$, 例)		
内膜正常组	108	73	26	9	14.56 ± 3.02	6.85 ± 0.82
内膜增厚组	103	28	48	27	15.36 ± 4.58 ^{ab}	7.71 ± 1.01 ^{ab}
不稳定斑块组	102	11	37	54	19.70 ± 7.24 ^a	19.74 ± 1.31 ^a
稳定斑块组	92	18	44	30	22.66 ± 6.46 ^{ab}	16.04 ± 4.57 ^{ab}

注:与内膜正常组比较,^a $P < 0.05$;与不稳定斑块组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病是公认的冠心病高危因素,多伴随脂类代谢紊乱、血液黏滞度增加,从而诱发血管病变^[5],心血管疾病是 T2DM 的常见并发症,研究表明急性心肌梗死是由多种因子参与的以冠状动脉粥样硬化改变为基础的危险性疾病,资料显示糖尿病患者与非糖尿病患者相比更容易诱发心肌梗死,且其大面积、多部位梗死,无痛性梗死的比例明显高于非糖尿病患者^[6],临床表现及预后明显不同于非糖尿病急性心肌梗死患者^[7],死亡率也明显高于非糖尿病患者^[8]。超声检查具有便捷无创、动态观察等优点,被公认为是判断动脉粥样硬化病变的辅助检查手段,能够为临床提供早期动脉粥样硬化的客观依据。因此,常利用下肢动脉超声检查作为糖尿病患者血管粥样硬化病变筛查及诊断的方法^[9]。

本研究结果显示 3 组间 IMT、斑块数目及斑块性质比较均有统计学差异,斑块数目及不稳定斑块比例在 T2DM 合并 AMI 组中均达到最高,表明 T2DM 患者发生急性心肌梗死与股动脉内膜增厚、斑块数量及性质有着重要关联。在股动脉斑块超声影像学表现

中,股动脉软斑及混合斑常为中等弱回声,表面多不光整,以斑块边缘部位尤为明显,此类斑块较易破裂出血,引起急性血栓形成,促使急性冠脉综合征发生,危及生命。由此可见,实时有效地监测股动脉血管变化情况在早期预防及诊治 T2DM 患者突发心血管疾病中有着重要的临床价值。有研究表明,Hcy 作为人体内含硫氨基酸的重要代谢中间产物,是心血管疾病发病的一个独立性危险因素^[10]。本研究发现在 T2DM 合并 AMI 组患者中 Hcy 水平在 IMT 正常组、IMT 增厚组、不稳定斑块组及稳定斑块组中呈逐步升高趋势,且组间比较均有统计学差异,表明 Hcy 与股动脉硬化程度密切相关,可促使、加剧斑块的形成。目前认为 Hcy 导致血管内皮损伤的机制主要有以下几种:(1)Hcy 对血管平滑肌增殖的刺激作用^[10],随着 Hcy 增高可加速泡沫细胞的形成,致使血管壁增厚、闭塞性血管的发生;(2)Hcy 对血管内皮的毒性作用^[11-12],较高 Hcy 水平可引起内皮功能受损,加重血管动脉粥样硬化形成;(3)Hcy 对凝血机制的影响可促进凝血;(4)影响脂类代谢。有研究发现 Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病发生风险则升高 32%;Hcy 每降低 5 $\mu\text{mol/L}$ 缺血性心脏病风险会降

低 16%^[13]。Hcy 水平与心血管事件风险呈正相关, 没有发现正常下限^[14], 这与本研究结果相一致, 表明联合股动脉超声检查及 Hcy 测定能够更加准确地反映血管硬化程度, 亦可间接提示 T2DM 患者发生急性心肌梗死事件的风险。

本研究的另一个相关检测因子 sLRP1, 是一种炎症相关蛋白, 可在慢性炎症疾病中显著增高, 而 sLRP1 本身也可能具有一定的炎症调控作用^[15]。在对照组、单纯 T2DM 组及 T2DM 合并 AMI 组的比较中, sLRP1 水平逐渐升高, 提示 sLRP1 参与了动脉粥样硬化的形成过程; 在股动脉血管不同硬化程度分组比较中, sLRP1 水平在 IMT 正常组、IMT 增厚组、不稳定斑块组中逐渐升高, 在稳定斑块组有所降低, 提示 sLRP1 水平与不稳定斑块联系密切, 其水平升高可能加剧了斑块的不稳定性, 而目前研究认为心肌细胞缺血性坏死发生的主要机制是动脉粥样硬化斑块的不稳定性乃至破裂, 引起了局部血小板粘附、聚集, 从而导致血栓形成^[16]。因此本研究表明 sLRP1 水平升高与不稳定斑块形成具有一定相关性, 可以作为反映 AMI 炎症状态的一个重要指标。

动脉粥样硬化形成的病理生理过程包括脂质沉积、炎症因子介入、内皮功能紊乱、平滑肌增殖和不稳定斑块及血栓形成等^[17], 血浆 Hcy 及 sLRP1 水平测定在单纯 T2DM 组及 T2DM 合并 AMI 组患者中明显升高, 其生物学意义在于反映机体的炎症状态, 这与王韶屏等^[15] 研究结果相一致; 而 sLRP1 水平在不稳定斑块组中达到最高, 可以更有效的预测 AMI 的发生。

综上所述, 股动脉血管硬化严重程度与 sLRP1、Hcy 水平升高与 T2DM 患者并发急性心肌梗死具有相关性, 为 T2DM 患者发生心血管风险的早期预防及诊治提供可靠的临床依据。

参考文献

[1] Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects; predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(9): 1310-1315.

[2] Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. Hyperhomocysteinemia and the presence of cardiovascular disease are associated with kynurenic

acid levels and carotid atherosclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(6): 704-709.

- [3] Wang S, Subramanian V, Lu H, et al. Deficiency of receptor-associated protein attenuates angiotensin II-induced atherosclerosis in hypercholesterolemic mice without influencing abdominal aortic aneurysms [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 375-380.
- [4] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18(10): 911-920.
- [5] 郑丽, 徐涛. 糖尿病研究进展 [J]. *生命科学*, 2012, 24(7): 606-610.
- [6] 钟耀彬, 杨伟民. 心肌梗死合并 2 型糖尿病的临床及冠脉病变特点分析 [J]. *心血管病防治知识(学术版)*, 2012(3): 15-17.
- [7] 王红梅. 43 例糖尿病并发急性心肌梗死患者临床特点分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(6): 745-746.
- [8] 魏国茜, 曹宏春. 2 型糖尿病合并急性心肌梗死患者的临床分析 [J]. *中国临床医生*, 2012, 40(5): 38-39.
- [9] 易蕊, 牛会敏, 刘军, 等. 彩色多普勒超声在颈动脉狭窄外科治疗中的价值 [J]. *中国临床医生*, 2010, 38(8): 29-31.
- [10] Rasouli ML, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 181(1): 159-165.
- [11] Arcaro G, Fava C, Dagradi R, et al. Acute hyperhomocysteinemia induces a reduction in arterial distensibility and compliance [J]. *J Hypertens*, 2004, 22(4): 775-781.
- [12] Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction [J]. *Stroke*, 2004, 35(2): 345-347.
- [13] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on stroke; co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline [J]. *Circulation*, 2006, 113(10): e409-e449.
- [14] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes [J]. *JAMA*, 1995, 274(13): 1049-1057.
- [15] 王韶屏, 廖玮, 王健, 等. 冠心病患者可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 的表达变化及临床意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(4): 30-32.
- [16] 刘海波, 高润霖, 陈纪林, 等. C-反应蛋白与冠心病患者冠状动脉斑块形态的关系 [J]. *中国循环杂志*, 2002, 17(2): 130-132.
- [17] 张代民, 刘志华. 他汀类药物在治疗心血管疾病中的多重效应 [J]. *国际心血管病杂志*, 2008, 35(1): 42-45.

收稿日期: 2016-10-16 修回日期: 2016-11-10 编辑: 王娜娜