

## 上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**刘 芳** 博士

教授、主任医师、博士生导师

ORCID ID: 0000-0002-8395-9350

**LIU Fang**

M.D, Ph.D

Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0002-8395-9350

**刘 芳** (1973—), 1999 年 7 月获上海医科大学 (现复旦大学上海医学院) 博士学位。2002 年 1 月起先后在复旦大学附属第五人民医院和上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科任副主任医师。2009 年 7 月被聘为附属第六人民医院内分泌代谢科主任医师、行政副主任。2010 年 7 月—2011 年 9 月在美国匹兹堡大学医学中心做访问学者。2015 年 12 月获聘上海交通大学医学院教授。现任国际糖尿病联盟糖尿病足病组委员, 中华医学会糖尿病分会神经并发症学组副组长、糖尿病足病学组委员, 上海医学会内分泌分会委员等, 担任 *Acta Pharmaceutica Sinica*、*Chinese Medical Journal* 等近 10 个期刊评审。

• 主要从事糖尿病及其神经血管病变和足病研究。以第一作者或通信作者在 *Diabetes*、*Scientific Report*、*European Journal of Epidemiology* 等期刊发表 SCI 收录论文 32 篇, 其研究得到国家自然科学基金等 10 余项基金支持。2010 年入选上海市科委“白玉兰”计划, 2015 年入选上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。2012 年获美国糖尿病协会糖尿病足病专场学者海外旅行奖, 2016 年获上海医学科技奖二等奖。

**LIU Fang** born in 1973, received her Ph.D and M.D from Shanghai Medical University (Shanghai Medical College, Fudan University at present) in 1999. She worked as a associate chief physician successively in The Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University and The Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University since Jan. 2002. In Jul. 2009, she was promoted as a chief physician, and the deputy director of Department of Endocrinology and Metabolism in The Sixth People's Hospital. Then she continued her researches in University of Pittsburgh Medical Center as a visiting scholar from Jul. 2010 to Sep. 2011. In Dec. 2015, she was honored as a professor of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She is the committee member of Academic group on diabetic foot of International Diabetes Federation, the committee member and vice leader of Academic group on diabetic foot, macrovascular disease and diabetic neuropathy of Chinese Diabetes Association, Shanghai Diabetes Association and the committee member of Shanghai Endocrinology Association. Moreover, she serves as a peer reviewer for various journals, such as *Acta Pharmaceutica Sinica*, *Chinese Medical Journal*, etc.

• Prof. LIU mainly concentrates on researches of diabetes and its complications, diabetic foot, macrovascular disease and diabetic neuropathy. She has published 32 research papers as the first author or corresponding author in several high influential journals, such as *Diabetes*, *Scientific Report*, and *European Journal of Epidemiology*. Her study has been supported by more than 10 grants such as National Natural Science Foundation of China. She was enrolled into “Magnolia Plan of Shanghai Municipal Science and Technology Committee” in 2010 and “Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support” in 2015. Furthermore, she was awarded “Travel Scholar” of Diabetic Foot Session at American Diabetes Association annual meeting in 2012 and second prize of “Shanghai Medical Science and Technology Progress Award” in 2016.



论著·临床研究

## 下肢动脉超声筛查对 2 型糖尿病患者冠状动脉病变的提示价值

华笑寒, 刘颖丰, 曾 辉, 赵俊功, 赵 璐, 刘 芳, 贾伟平

上海市糖尿病临床医学中心, 上海市“重中之重”代谢病临床医学中心, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海 200233

**[摘要]** **目的**·明确下肢动脉疾病超声筛查是否对 2 型糖尿病患者的冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)有提示作用。**方法**·纳入 606 例 2 型糖尿病住院患者, 检测所有患者肝肾功能、糖代谢、肿瘤指标等生化指标, 并进行下肢动脉超声和冠状动脉 CT 血管造影(CTA)检查。根据动脉超声检查结果将患者分为合并糖尿病下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)组( $n=318$ )及不合并 LEAD 组( $n=288$ );根据冠状动脉 CTA 或经皮冠状动脉介入治疗(PCI)史或经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)史, 分为合并冠心病组( $n=280$ )及不合并冠心病组( $n=326$ )。分析不同下肢动脉病变患者的冠心病患病率及其相互关系。**结果**·2 型糖尿病患者冠心病患病率随着下肢动脉病变加重而升高, 其中下肢动脉硬化组冠心病的患病率为 29%, 斑块伴下肢动脉狭窄小于 50% 组冠心病的患病率为 63%, 下肢动脉狭窄大于 50% 或闭塞组冠心病的患病率为 81%, 后 2 组明显高于不合并 LEAD 组( $P=0.021$ ,  $P=0.015$ )。Spearman 相关分析发现年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、血清总胆固醇、下肢动脉病变、股动脉内中膜厚度与冠心病患病率呈正相关, 而高密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率与冠心病患病率呈负相关。Logistic 回归分析进一步发现, 糖尿病病程、下肢动脉病变与冠心病患病率独立相关。校正年龄、糖尿病病程、血脂等影响因素后, 动脉病变与冠心病的 OR 分析显示, 下肢动脉病变患者的冠心病患病风险提高 4.818 倍( $OR=5.818$ , 95%  $CI$  为 2.627 ~ 12.888,  $P=0.000$ )。**结论**·下肢动脉超声显示的下肢动脉病变可提示冠状动脉病变患病风险。

**[关键词]** 糖尿病; 糖尿病血管并发症; 动脉粥样硬化; 下肢动脉病变; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.09.006 **[中图分类号]** R587.2; R543 **[文献标志码]** A

## Indicating value of lower extremity atherosclerotic disease ultrasound screening for cardiovascular diseases in type 2 diabetes patients

HUA Xiao-han, LIU Ying-feng, ZENG Hui, ZHAO Jun-gong, ZHAO Jun, LIU Fang, JIA Wei-ping

Shanghai Clinical Medical Center of Diabetes; Shanghai Key Clinical Center of Metabolic Diseases; Shanghai Institute for Diabetes; Shanghai Key Laboratory of Diabetes; Department of Endocrinology and Metabolism, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** **Objective**·To verify the indicating value of the simple screening of lower extremity atherosclerosis artery disease (LEAD) by lower extremity arterial ultrasound examination for coronary atherosclerotic heart disease (CAD) in patients with type 2 diabetes. **Methods**·A total of 606 type 2 diabetes patients were enrolled. Their clinical data and biochemical parameters (hepatorenal function, glycometabolism, tumor markers) were collected. All patients were undertaken lower extremity vascular ultrasound and CT angiography (CTA) scan for coronary artery disease. According to the results of lower extremity ultrasound, patients were divided into two groups, patients with LEAD group ( $n=318$ ) and patients without LEAD group ( $n=288$ ). According to the history of coronary CTA or percutaneous coronary intervention (PCI) or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), the patients were divided into CAD group ( $n=280$ ) and non-combined CAD group ( $n=326$ ). The prevalence of CAD in different LEAD groups was compared and their relationship was analyzed. **Results**·The degree of LEAD was proportional to the prevalence of CAD. Both of the prevalences of CAD in group with arterial stenosis  $>50\%$  (81%) and group with plaque and stenosis  $<50\%$  (63%) were significantly higher than that in group without plaque (29%) ( $P=0.021$ ,  $P=0.015$ , respectively). Spearman analysis found that age, sex, duration of diabetes, systolic blood pressure, total cholesterol, LEAD, femoral artery intima-media thickness were positively correlated with CAD. However, high density lipoprotein cholesterol and glomerular filtration rate were negatively associated with CAD. Logistic regression analysis revealed that duration of diabetes, existence of LEAD were independent associated factors of CAD. After adjusting the confounding factors, odds ratio risk analysis showed the risk increased 4.818 times in patients with LEAD ( $OR=5.818$ , 95%  $CI$  2.627–12.888,  $P=0.000$ ). **Conclusion**·The evaluation of LEAD by ultrasound has an indicating value for CAD in type 2 diabetes patients.

**[Key words]** type 2 diabetes; diabetic vascular complication; atherosclerosis; lower extremity atherosclerotic disease; coronary atherosclerotic heart disease

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81270397);上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(20152232)(National Natural Science Foundation of China, 81270397; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152232)。

**[作者简介]** 华笑寒(1989—),女,硕士生;电子信箱: xhhua2009@hotmail.com。

**[通信作者]** 刘 芳,电子信箱: f-liu@sjtu.edu.cn。





糖尿病已成为现代威胁全球人类健康的重要的慢性非传染性疾病。根据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 最新数据显示, 2014 年全世界共有 3.87 亿糖尿病患者, 且其中绝大多数为 2 型糖尿病患者。预计到 2035 年, 糖尿病患者总人数会再增长 55%, 达到 6 亿<sup>[1]</sup>。

糖尿病下肢动脉粥样硬化性病变 (lower extremity atherosclerosis artery disease, LEAD) 是糖尿病大血管并发症的重要组成部分, 表现为下肢动脉硬化, 斑块形成、狭窄或闭塞。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者 LEAD 发生的危险性增加 2 倍以上, 其也是糖尿病患者致残的主要原因<sup>[2]</sup>。Wang 等<sup>[3]</sup>对中国 17 个主要城市 308 例截肢住院患者的回顾性研究结果表明, 糖尿病足引起的截肢占全部截肢患者的 27.3%。Jiang 等<sup>[4]</sup>对中国 15 所三甲医院 669 名糖尿病足溃疡患者的流行病学研究显示, 糖尿病足溃疡患者中总体上截肢率为 19.03%。LEAD 严重威胁了糖尿病患者的生活质量和健康。目前对于 LEAD 的无创筛查和诊断方法以踝肱指数 (ankle brachial index, ABI) 测定和周围血管超声检查最常用。周围血管超声可以实时监测血管壁形态结构及血流动力学情况, 且操作简单、方便、廉价, 已成为主要的外周血管病变检测手段。在糖尿病周围血管病变中, 早期用高频超声即可检测出病变<sup>[5]</sup>。

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD, 简称冠心病) 指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞, 或 (和) 因冠状动脉功能性改变 (痉挛) 导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病的统称。临床上可无特殊临床表现, 或可以胸闷、胸痛、心悸、气急等为主要表现。近年的大样本的糖尿病患者群临床研究发现, LEAD 患者的主要死亡原因就是心血管事件, 在确诊 LEAD 1 年后心血管事件的发生率可高达 21.1%<sup>[6]</sup>。根据糖尿病慢性并发症的回顾性调查数据显示, 糖尿病患者心血管并发症的患病率为 15.9%<sup>[7]</sup>。同时, 中国 2 型糖尿病患者的心血管疾病包括稳定性及不稳定性心绞痛、心肌梗死、冠状动脉狭窄或闭塞等, 患病率为 14.6%<sup>[8]</sup>。而根据我国 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制状况调查数据显示, 2 型糖尿病患者群冠心病的患病率为 10.38%<sup>[9]</sup>。

临床上糖尿病患者合并冠心病时常常无明显的心绞痛等症状, 这给冠心病的诊断带来了一定难度。临床上如何早期诊断冠心病仍是一个值得探索的难题。冠心病及 LEAD 同属 2 型糖尿病患者常见大血管病变, 两者是否有联系呢? 目前尚未完全明确。因此, 本研究旨在探讨 2 型糖尿病患者冠心病的相关危险因素以及下肢动脉病变

(LEAD) 与冠心病患病之间的关系, 以明确 LEAD 筛查对冠状动脉病变是否有提示价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在上海市糖尿病临床医学中心住院的 2 型糖尿病患者, 采集既往史以及现病史, 并排除以下情况: ①其他类型糖尿病。②合并急性糖尿病并发症及有严重神经病变。③合并严重糖尿病足溃疡。④肝功能异常、肾功能异常及严重的慢性阻塞性肺病。⑤严重的心律失常及急性心功能不全。⑥自身免疫性疾病。⑦有肿瘤病史及新近诊断肿瘤。⑧合并妊娠。⑨严重精神疾病史。该研究经上海交通大学附属第六人民医院伦理委员会批准, 所有研究对象均签署书面知情同意书。

按照上述标准纳入病例共 606 例。其中男性 312 例, 女性 294 例, 平均年龄 ( $59.6 \pm 10.58$ ) 岁, 平均病程 ( $10.38 \pm 6.64$ ) 年。并按照超声检查结果分为: 合并下肢动脉病变组 318 例 (男 164 例, 女 154 例) 及不合并下肢动脉病变组 288 例 (男 148 例, 女 140 例); 根据冠状动脉 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 或经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 史或经皮冠状动脉腔内血管成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 史, 分为合并冠心病组 280 例 (男 159 例, 女 121 例) 及不合并冠心病组 326 例 (男 153 例, 女 173 例)。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料采集和人体参数测量** 记录每位患者年龄、糖尿病病程、身高、体质量、体质量指数 (BMI)、血压。血压包括收缩压及舒张压, 测量 3 次, 取平均值。

**1.2.2 实验室检查** 利用葡萄糖氧化法测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG) 和餐后 2 h 血糖 (2hPG), 酶法测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triacylglycerol, TAG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐 (creatinine, Cr)。采用高效液相法 (美国 Bio-Rad 公司 Variant II 型糖化血红蛋白分析仪) 测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c), 免疫酶法测定糖化血清白蛋白 (glycated albumin, GA), 以及放射免疫法测定空腹 C 肽 (fasting C-peptide, FCp) 及餐后 2 h C 肽 (2hCp)。超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive

protein, hsCRP) 测定采用散射比浊法。肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 测定采用 <sup>99m</sup> 锝 (<sup>99m</sup>Tc) - 二 乙 烯 三 胺 五 乙 酸 (diethylenetriaminepentaacetic acid, DTPA) 清除率测定法。

**1.2.3 收集记录患者并发症详情** 使用 Philips iE33 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 5.0 MHz, 测定下肢血管。根据彩超结果将动脉粥样硬化分为 0 ~ 3 级: 0 级, 血管正常; 1 级, 血管壁硬化; 2 级, 血管壁存在斑块同时狭窄小于 50%; 3 级, 血管狭窄大于 50% 或闭塞。血管超声显示 2 ~ 3 级诊断为 LEAD<sup>[10]</sup>。测定双侧股动脉内中膜厚度 (intima-media thickness, IMT), 分别测定 3 次, 取平均值作为最终研究对象的 IMT 值。

**1.2.4 冠心病诊断** 所有患者进行 GE 64 排 CT 仪 CTA 检查。根据检查结果, 在前降支、回旋支或右冠状动脉及其分支中或左主干存在大于 50% 直径狭窄或阻塞性病变, 或有明确冠状动脉支架置入或冠状动脉旁路移植术病史诊断为冠心病。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。定量资料正态分布参数以  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态参数以中位数 (25% ~ 75% 四分位数间距) 表示。2 组间比较正态分布参数使用 *t* 检验, 非正态分布参数采用 Mann-Whitney *U* 检验。危险因素分析采用 Logistic 逐步回归法, 相对风险分析采用二元 Logistic 回归法。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料的比较

共纳入 606 例 2 型糖尿病患者, 比较合并冠心病组和不合并冠心病组的各项临床指标。结果发现, 2 组患者年龄、病程、收缩压、BMI、TC、HDL-C、LDL-C、Cr、GFR 的差异有统计学意义 (表 1)。

表 1 合并和不合并冠心病的 2 型糖尿病患者临床特征比较  
Tab 1 Comparisons in clinical characteristics between CAD and non-CAD subjects with type 2 diabetes (T2D)

项目	冠心病患者	不合并冠心病患者	<i>P</i> 值
例数 / <i>n</i>	280	326	—
性别 (男 / 女) / <i>n</i>	159/121	153/173	0.551
年龄 / 岁	64.21 ± 9.18	55.66 ± 10.10	0.000
病程 / 年	12.71 ± 6.59	8.39 ± 6.03	0.000
收缩压 / mmHg	137.18 ± 22.82	134.29 ± 20.81	0.004
舒张压 / mmHg	81.48 ± 12.45	82.61 ± 13.45	0.320

(续表 1)

项目	冠心病患者	不合并冠心病患者	<i>P</i> 值
BMI / (kg/m <sup>2</sup> )	25.45 ± 3.33	25.00 ± 3.52	0.006
TC / (mmol/L)	4.05 ± 1.24	4.25 ± 1.13	0.000
TAG / (mmol/L)	1.72 ± 1.27	1.70 ± 1.33	0.762
HDL-C / (mmol/L)	1.01 ± 0.24	1.05 ± 0.27	0.001
LDL-C / (mmol/L)	2.65 ± 0.88	2.45 ± 0.93	0.000
Cr / (μmol/L)	66.95 ± 25.54	57.29 ± 27.23	0.000
GFR / [mL / (min · 1.73m <sup>2</sup> ) ]	87.19 ± 25.53	97.44 ± 24.99	0.000
CRP / (mg/L)	1.99 ± 3.08	2.23 ± 1.52	0.263
FPG / (mmol/L)	7.89 ± 2.66	8.11 ± 2.74	0.231
2hPG / (mmol/L)	13.36 ± 4.64	13.42 ± 4.65	0.684
FCp / (ng/mL)	2.01 ± 1.30	1.98 ± 1.44	0.433
2hCp / (ng/mL)	4.62 ± 3.13	4.63 ± 3.15	0.811
HbA1c / %	8.92 ± 2.38	8.75 ± 2.19	0.272
GA / %	22.76 ± 6.06	23.05 ± 7.16	0.335

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 下肢动脉超声显示的不同程度下肢动脉病变亚组冠心病患病率

根据患者下肢动脉超声结果, 将下肢动脉病变分为 4 组: 下肢动脉正常 (*n*=117), 下肢动脉硬化 (*n*=171), 存在斑块同时下肢动脉狭窄小于 50% (*n*=230), 下肢动脉狭窄大于 50% 或闭塞 (*n*=88)。比较 4 组冠心病患病率的结果发现, 4 组中冠心病患病率分别为 14% (*n*=16)、29% (*n*=49)、63% (*n*=144)、81% (*n*=71), 与正常组比较差异有统计学意义 (*P*=0.015, 狭窄大于 50% 组 vs 正常组; *P*=0.021, 狭窄小于 50% 组 vs 正常组; *P*=0.043, 硬化组 vs 正常组)。

2.3 冠心病危险因素的 Spearman 相关分析

对冠心病及各临床指标进行 Spearman 相关分析发现, 年龄、性别、病程、收缩压、TC、LDL-C、Cr、超声提示下肢动脉病变、股动脉 IMT 与冠心病患病率呈正相关, 而 HDL-C、GFR 与冠心病患病率呈负相关 (表 2)。

2.4 冠心病危险因素的 Logistics 多元逐步回归分析

进一步以冠心病患病率为自变量, 以上述与冠心病相关的临床指标为因变量进行 Logistic 多元逐步回归分析, 结果发现, 糖尿病病程 (*P*=0.000) 及超声提示下肢动脉病变 (*P*=0.000) 是冠心病的独立相关因素 (表 3)。



表 2 2 型糖尿病患者冠心病风险因素的 Spearman 相关分析  
Tab 2 Spearman correlation analysis of CAD risk factors in subjects with T2D

项目	r 值	P 值
年龄	0.399	0.000
性别	0.098	0.015
病程	0.324	0.000
收缩压	0.131	0.030
舒张压	0.023	0.597
TC	0.266	0.000
HDL-C	-0.116	0.005
TAG	0.045	0.277
LDL-C	0.230	0.000
Cr	0.342	0.000
GFR	-0.380	0.000
FPG	0.073	0.076
2hPG	0.009	0.832
FCp	-0.025	0.542
2hCp	-0.011	0.784
HbA1c	0.057	0.180
GA	0.019	0.652
下肢动脉病变	0.451	0.000
股动脉 IMT	0.455	0.015

表 3 2 型糖尿病患者冠心病风险因素的 Logistic 回归分析  
Tab 3 Logistic regression analysis of CAD risk factors in subjects with T2D

项目	OR (95% CI)	P 值
年龄	0.992 (0.956 ~ 1.030)	0.347
性别	0.778 (0.388 ~ 1.559)	0.520
病程	1.023 (1.084 ~ 1.163)	0.000
收缩压	1.006 (0.994 ~ 1.018)	0.181
TC	1.563 (0.946 ~ 2.581)	0.056
HDL-C	0.944 (0.709 ~ 1.327)	0.094
LDL-C	1.007 (0.547 ~ 1.852)	0.125
Cr	1.000 (0.986 ~ 1.015)	0.872
GFR	0.996 (0.100 ~ 1.015)	0.105
下肢动脉病变	5.241 (3.584 ~ 7.665)	0.000
股动脉 IMT	2.441 (2.049 ~ 3.543)	0.064

2.5 超声提示下肢动脉病变与冠心病的 OR 分析

以无周围血管病变的冠心病风险为参考 (1.0), 分析超声提示周围血管病变患冠心病的 OR。结果发现, 在未校正模型中, 2 型糖尿病患者在合并下肢动脉病变时, 冠心病患病风险无统计学意义。在超声提示的不同程度下肢动脉病变中, 未校正模型中, 存在下肢动脉硬化患者冠心病

风险提高 1.535 倍 (OR=2.535, 95% CI 为 1.360 ~ 4.727, P=0.003)。校正了年龄、糖尿病病程、血脂水平等混杂因素后, 存在下肢动脉斑块患者冠心病风险提高 4.818 倍 (OR=5.818, 95% CI 为 2.627 ~ 12.888), 而存在下肢动脉狭窄的患者冠心病风险提高 12.666 倍 (OR=13.666, 95% CI 为 5.288 ~ 35.313) (均 P=0.000, 表 4)。

表 4 不同程度下肢动脉病变与冠心病 OR 分析  
Tab 4 OR analysis in different grades of CAD and LEAD

下肢动脉病变	未校正		校正后 *	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
下肢动脉正常	1	—	1	—
下肢动脉硬化	2.535 (1.360 ~ 4.727)	0.003	1.368 (0.642 ~ 2.913)	0.417
下肢动脉狭窄 小于 50%	10.570 (5.852 ~ 19.090)	0.000	5.818 (2.627 ~ 12.888)	0.000
下肢动脉狭窄 大于 50% 或 闭塞	26.364 (12.489 ~ 55.652)	0.000	13.666 (5.288 ~ 35.313)	0.000

注: \* 校正了包括年龄、病程、血脂水平等其他可能的混杂因素。

3 讨论

本研究发现周围血管超声显示的下肢动脉病变, 尤其是狭窄性病变, 对冠心病患病有提示价值。

糖尿病大血管病变是常见的并发症。血管内皮功能紊乱、应激、胰岛素抵抗等各种因素均与动脉粥样硬化的发生进展密切相关。同时 2 型糖尿病患者伴有长期高血糖状态及脂代谢紊乱情况, 可进一步加重周围血管斑块形成, 同时另一些炎性因子如 CRP、IL-18 等也参与了动脉粥样硬化的形成与发展<sup>[11]</sup>。冠心病作为糖尿病常见并发症, 有研究发现在糖耐量受损及糖尿病前期就已经使冠心病发病的风险提高<sup>[12-13]</sup>。对于糖尿病患者伴有冠心病者, 需要早期筛查、及早干预, 减少心血管事件的发生。但冠心病因其早期临床症状不典型, 为诊断带来很大难度。而冠心病是糖尿病患者重要的死亡原因之一, 据统计有 50% 以上的糖尿病患者死于冠心病<sup>[14]</sup>。

那么, 下肢动脉病变是否与心血管病变有联系呢? 本研究通过对不同程度的下肢动脉病变的 2 型糖尿病患者冠心病的患病率比较和患病风险分析发现, 随着下肢动脉病变程度的加重, 冠心病的患病率升高; 在下肢动脉狭窄大于 50% 组, 冠心病患病率高达 81%, 揭示下肢动脉粥样硬化疾病对于 2 型糖尿病患者冠心病的患病具有提示作用。Tanaka 等<sup>[15]</sup>通过对日本糖尿病患者研究发现周围血管斑块发生与冠心病病变呈正相关, 特别是颈部动脉斑块对冠心病患病率的预测的敏感度为 71.6%, 而特异度为 85%。

Kotsis 等<sup>[16]</sup>也研究发现,动脉彩超检查中的 IMT 可以作为冠心病的独立相关因素,IMT 会随着血脂、血糖等糖尿病常见危险因素的增加而增加,同时 IMT 越高,则冠心病的患病率风险也会明显提高。Cicorella 等<sup>[17]</sup>通过对 1 337 例住院患者同时进行周围血管超声及冠状动脉造影检查后发现,颈动脉斑块是冠状动脉病变的独立影响因素且提示价值较强。值得注意的是我们通过 Spearman 相关分析可以发现股动脉 IMT 与冠心病显著正相关,然而再进行多元线性回归分析后发现这种正相关关系消失,表明股动脉 IMT 对冠心病的诊断价值在与其他因素共同作用时会大大下降。另外,本研究发现血糖评估的指标(例如 FPG 以及 2hPG 等)与 2 型糖尿病患者冠心病风险因素无明显相关性。可能由于本研究为单中心研究且局限于住院患者,存在一定入院率偏倚;同时,本研究中也纳入大量血糖控制比较理想、病程较长同时合并明显并发症的患者。因此导致血糖相关指标和 2 型糖尿病冠心病发生风险无明显相关。关于长病程且有相关并发症患者,强化降糖是否能降低其死亡率仍有争议。例如百普乐和达美康控释片对 2 型糖尿病患者血管事件影响的临床研究(ADVANCE)发现,强化降糖反而增加糖尿病心血管事件死亡率<sup>[18]</sup>。

同时本研究也分别统计不同组别冠心病患病率,发现随着下肢动脉病变程度加重,冠心病患病率随之升高。且发现存在下肢动脉斑块时其冠心病患病风险提高 4.818 倍,而存在下肢动脉狭窄时冠心病患者风险提高 12.666

倍。而高改英等<sup>[19]</sup>也发现,2 型糖尿病患者下肢动脉病变对冠心病有提示价值,因为下肢动脉病变与冠心病有相关的危险因素及发病机制。耿斌等<sup>[20]</sup>通过对 135 例冠心病患者临床数据进行统计研究发现,外周动脉粥样硬化与冠心病密切相关,通过对外周动脉粥样硬化的范围和程度进行总体评估,可以预测冠状动脉粥样硬化的程度及心血管疾病发生的风险。黎雅清等<sup>[21]</sup>对 200 名住院 2 型糖尿病患者的周围血管病变和冠心病的关系分析也发现,周围动脉粥样硬化 $\geq 2$  级均对冠心病有提示价值。本研究与国内关于颈动脉和/或下肢动脉病变与冠状血管病变关系研究的结果<sup>[15-16, 19-20]</sup>基本一致,提示下肢动脉超声筛查的动脉病变对冠心病患病率有提示价值,下肢动脉病变程度与冠心病患病风险呈正比,且存在严重下肢动脉病变患者的冠心病患病风险可提高 12.666 倍。故需对糖尿病患者进行下肢动脉超声的监测,对有下肢动脉病变的患者尤其是存在血管狭窄者需注意检查和防治冠心病,从而减少心脑血管疾病发生。

本研究存在一定的局限性,样本量较少,只研究了来自上海地区的 2 型糖尿病患者,同时未对入组患者进行随访及分时段多次的外周超声检查。仅对入组患者进行随机的外周血管超声检查,且患者糖尿病病程较长,年龄偏大,血脂、血压等各项参数差异较大等,可能会对结果造成一定的偏倚影响。故需扩大样本量,控制入组患者的各项生物学及代谢指标后进行进一步验证。

## 参 考 文 献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas[M]. 7 ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
- [2] 陈敏华. 彩色多普勒超声对糖尿病下肢动脉病变的诊断价值[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(23): 3112-3113.
- [3] Wang A, Xu Z, Mu Y, et al. Clinical characteristics and medical costs in patients with diabetic amputation and nondiabetic patients with nonacute amputation in central urban hospitals in china[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2014, 13(1): 17-21.
- [4] Jiang Y, Ran X, Jia L, et al. Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in china[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2015, 14(1): 19-27.
- [5] 牛海杰, 严励, 聂如琼, 等. 彩色多普勒血流成像和数字减影血管造影评估糖尿病外周血管病变的符合率[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(12): 735-737.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会慢性并发症调查组. 1991—2000 年全国住院糖尿病患者慢性并发症及相关大血管病回顾性分析[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(5): 447-451.
- [8] Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3b approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. Am J Med, 2013, 126(10): 925. e11-e22.
- [9] Ji LN, Lu JM, Guo XH, et al. Glycemic control among patients in china with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables[J]. BMC Public Health, 2013, 13: 602.
- [10] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (tasc II)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33 (Suppl 1): S1-S75.
- [11] Bosevski M, Bosevska G, Stojanovska L. Influence of fibrinogen and c-rp on progression of peripheral arterial disease in type 2 diabetes: a preliminary report[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 29.
- [12] Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals[J]. Hypertension, 1992, 20(1): 38-45.
- [13] 苏海燕, 潘长玉, 刘敏, 等. 空腹血糖与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(4): 193-196.
- [14] Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the heart and soul study[J]. Circulation, 2007, 115(2): 173-179.
- [15] Tanaka H, Nishino M, Ishida M, et al. Progression of carotid atherosclerosis in japanese patients with coronary artery disease[J]. Stroke, 1992, 23(7): 946-951.
- [16] Kotsis VT, Pitiriga V, Stabouli SV, et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(5 Pt 1): 601-606.
- [17] Cicorella N, Zanolla L, Franceschini L, et al. Usefulness of ultrasonographic markers of carotid atherosclerosis (intima-media thickness, unstable carotid plaques and severe carotid stenosis) for predicting presence and extent of coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10(12): 906-912.
- [18] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2014, 371(15): 1392-1406.
- [19] 高改英, 师玉, 师顺平. 2 型糖尿病患者颈动脉和下肢动脉粥样硬化斑块超声检查及影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(20): 2266-2268.
- [20] 耿斌, 曹铁生, 段云友. 外周动脉超声检查预测冠状动脉粥样硬化性心脏病的探讨[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(11): 14-17.
- [21] 黎雅清, 张家俊, 林健才. 颈动脉及下肢动脉硬化在预测 2 型糖尿病合并冠心病中的作用[J]. 医学综述, 2011, 17(22): 3486-3488.

[收稿日期] 2017-03-16

[本文编辑] 崔黎明

