

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.014

2 型糖尿病患者血清胱抑素-C、超敏 C 反应蛋白与颈动脉内中膜厚度的相关性

卢薇,王青,李海英

(贵州省贵阳市第一人民医院内分泌科 550002)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清胱抑素 C(CysC)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与颈动脉内中膜厚度(IMT)的相关性。方法 85 例 T2DM 患者根据 $IMT \geq 0.9$ mm 和 $IMT < 0.9$ mm 分为颈动脉增厚组 43 例和颈动脉正常组 42 例,40 例健康体检者作为对照组,分别测定血清 CysC 和 hs-CRP 水平。并分析其与 IMT 的相关性。结果 IMT 增厚组血清 CysC、hs-CRP、IMT 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IMT 正常组 CysC 较正常对照组升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 组 hs-CRP 较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关分析显示 IMT 与 hs-CRP 呈正相关($r = 0.574, P < 0.05$),与血清 CysC 无相关性($r = 0.104, P > 0.05$)。结论 血清 CysC 水平并不是 T2DM 颈动脉内中膜增厚的预测指标。炎症参与了 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的发生、发展。

关键词:糖尿病,2 型;胱抑素 C;超敏 C 反应蛋白;颈动脉内中膜厚度

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3160-03

Association of serum Cystatin C, hypersensitive C reactive protein level and the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus

Lu Wei, Wang Qing, Li Haiying

(Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Guiyang City, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum Cystatin C(CysC), hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP) level and the carotid intima-media thickness(IMT) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). Methods 85 patients with T2DM were divided into two groups according to IMT level: Normal IMT group and IMT increased group. 40 healthy people were chosen as control. The level of CysC and hs-CRP were measured and IMT of the carotid artery was determined by color Doppler ultrasonography in 85 diabetics and 40 normal subjects. Results The CysC levels in IMT increased group was higher than normal IMT group and control group($P < 0.05$). The hs-CRP level in IMT increased group was higher than that in the normal IMT group and control group($P < 0.01$). The analysis of correlation indicated that the level of hs-CRP had positive correlation with IMT. And there was no association between serum CysC level and carotid IMT($r = 0.104, P > 0.05$). Conclusion There is no definite correlation between serum CysC level and carotid IMT in patients with type 2 diabetes mellitus. Serum CysC level is not predictive index in carotid intima-media thickness of T2DM. Inflammatory play an important role in early carotid atherosclerosis in patients with T2DM.

Key words: diabetes mellitus, type 2; Cystatin C; hypersensitive C-reaction protein; Carotid intima-media thickness

近年来对胱抑素 C(CysC)与糖尿病微血管病变如糖尿病肾病的关系研究较多,一直以来人们认为 CysC 是临床上评价肾小球滤过率较为敏感的指标,而 CysC 与糖尿病大血管病变的关系报道极少。目前,有研究认为 CysC 与冠心病动脉粥样硬化(AS)、血管狭窄有一定关系^[1-2]。而糖尿病大血管病变与心血管疾病如冠心病有共同的病理基础,如动脉粥样硬化、慢性炎症等。颈动脉内中膜厚度(IMT)增厚是诊断颈动脉粥样硬化的重要指标及反映糖尿病大血管病变的指标,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是动脉粥样硬化的炎症标志物之一。本文通过对 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 CysC、hs-CRP 的测定及对颈动脉内 IMT 超声检测并与健康体检者进行对比分析,旨在探讨 CysC、hs-CRP 与糖尿病颈动脉粥样硬化的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 T2DM 患者 85 例,均为本院内分泌科 2012 年 3~10 月住院患者,所有患者符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准。根据病史、辅助检查排除 1 型糖尿病、高血压、感染性疾病、免疫系统疾病、结缔组织疾病、恶性肿

瘤患者,同时要求肝肾功能正常。其中,男 41 例,女 44 例,平均年龄(62.66±10.75)岁,明确糖尿病史 4~15 年,平均(4.72±4.97)年。所有患者以彩色多普勒超声诊断仪检测双侧颈动脉,根据超声 IMT 分为两组,即 $IMT < 0.9$ mm 为颈动脉正常组, $IMT \geq 0.9$ mm 为颈动脉增厚组。选择同期年龄、性别、身高、体质量相匹配的 40 例健康体检者作为正常对照组进行对比分析。

1.2 方法 所有受试者采集清晨空腹静脉血,分别测空腹血糖(FPG)、血脂、肝肾功能、血清 CysC 和 hs-CRP。CysC 采用免疫比浊法(药盒由北京利德曼生化股份有限公司提供),hs-CRP 采用乳胶增强透射比浊法(药盒由美国 Backman 公司提供),肝、肾功、空腹血糖、血脂采用全自动生化分析仪测定,糖化血红蛋白(HbA1c)采用高压液相反相阳离子交换层析法(日本爱科来 HA-8180 型),操作严格按说明书进行。IMT 检测均采用日立医疗集团生产的 ALOKA F57 彩色多普勒超声检测仪。患者取平卧位,颈动脉窦以下 1 cm 处颈总动脉后壁内膜-管腔分界线到中-外膜分界线的距离为 IMT,以 ≥ 0.9 mm

表 1 3 组间一般临床及实验室参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	病程(年)	体质量指数(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	40	63.47±9.27	—	24.05±1.75	5.17±0.54	5.32±0.40
IMT 正常组	42	62.90±10.52	4.68±5.05	24.36±1.92	9.48±2.96*	8.54±2.12*
IMT 增厚组	43	62.42±11.09	4.84±4.96	23.95±1.99	9.69±4.07*	8.89±2.52*

—:此项无数据。

续表 1 3 组间一般临床及实验室参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IMT (mm)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	SCr (μmol/L)	CysC (mg/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	40	0.63±0.13	4.27±0.46	1.51±0.44	1.37±0.28	2.32±0.46	66.61±13.28	0.78±0.17	0.58±0.54
IMT 正常组	42	0.68±0.12	4.36±1.05	2.29±2.01*	1.15±0.34*	2.46±0.86	66.50±14.47	0.85±0.23	0.84±0.62*
IMT 增厚组	43	1.33±0.34*△	5.07±1.09*△	2.58±2.15*	1.08±0.24*	2.93±0.89*△	70.65±16.36	0.96±0.36*△	2.01±0.92*△

*:P<0.05,与对照组比较;△:P<0.05,与 IMT 正常组比较。

诊断为 IMT 增厚,<0.9 mm 为正常 IMT,测量 3 次,取平均值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用方差分析,其两两比较采用 LSD 法,不同指标之间用 Pearson 直线相关分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组间一般临床及实验室参数比较 IMT 增厚组与对照组比较,FPG、HbA1c、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、CysC、hs-CRP、IMT 均明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低,差异有统计学意义(P<0.05)。IMT 正常组与对照组比较,FPG、HbA1c、TG、hs-CRP 升高(P<0.05),HDL-C 降低,CysC、IMT 差异无统计学意义(P>0.05)。IMT 增厚组与 IMT 正常组比较,TC、LDL-C、CysC、hs-CRP、IMT 均明显升高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 2 IMT 与 hs-CRP、Cys-C 及其他资料的相关分析

变量	IMT 正常组		IMT 增厚组	
	r	P	r	P
年龄	0.247	0.113	0.198	0.202
病程	0.280	0.072	0.012	0.941
体质量指数	0.170	0.283	0.209	0.306
Scr	0.143	0.367	0.112	0.473
HbA1c	0.001	0.994	0.079	0.616
TC	0.311	0.045	0.363	0.017
TG	0.101	0.525	0.285	0.064
LDL-C	0.131	0.407	0.326	0.033
HDL-C	-0.158	0.316	-0.074	0.635
CysC	0.120	0.449	0.104	0.508
hs-CRP	0.411	0.007	0.574	0.000

2.2 Pearson 直线相关分析 颈动脉 IMT 与 TC、LDL-C、hs-CRP 呈正相关(r 分别为 0.363、0.326、0.574,P<0.05),与 CysC 无明显的相关性(r=0.104,P>0.05)。见表 2。

3 讨 论

糖尿病是一种全身系统疾病,其大血管并发症是患者致残

和死亡的主要原因。T2DM 的病因与发病机制尚未完全明确。CysC 是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,因其不受肌肉、体质量、感染、蛋白排泄率影响,一直以来被认为是评价肾小球滤过率较为敏感的指标^[3-5]。近来研究发现其与心血管疾病如 AS 的发生、发展有关^[6-7]。但也有不同结论^[8-10]。Arpegard 等^[6]发现外周动脉粥样硬化患者血清 CysC 较健康对照组高,并提出血清 CysC 升高除与肾功能相关外,还能作为动脉粥样硬化疾病的标志。Rodondi 等^[8]对 523 例年龄 35~64 岁中年人进行血清 CysC 水平与 IMT 相关性研究,结果显示血清 CysC 水平与 IMT 无相关性。国内杨静等^[9]检测 138 例原发性高血压患者,结果显示血清 CysC 与颈动脉 IMT 无确切关联。Bui 等^[10]研究采用交叉设计法检验 CysC 与颈动脉 IMT 的关系,研究结果显示 CysC 水平与 IMT 不存在独立相关性。本研究结果显示 T2DM 患者 IMT 正常组 CysC 较对照组无明显升高(P>0.05),IMT 增厚组 CysC 较正常对照组及 IMT 正常组升高(P<0.01,P<0.05),且 IMT 同 hs-CRP、TC、LDL-C 正相关,提示糖尿病无颈动脉 IMT 增厚时 CysC 无明显升高。随着高脂毒性以及体内非特异炎症反应动脉硬化形成,血管内膜及管壁损伤而导致 CysC 升高。CysC 升高也可能与患者除颈动脉硬化外还合并动脉硬化、肾小球滤过率降低有关。血清 CysC 水平与 IMT 无明显相关关系(r=0.104,P>0.05)提示血清 CysC 水平并不是 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的预测指标。

T2DM 与 AS 均属一种慢性炎症疾病,目前有研究证实炎症因子 hs-CRP 与 AS 发生有关,提示其可能参与 AS 的病理生理过程^[11]。早期 AS 病变主要在内膜层,颈动脉是 AS 最常累及的部位,因此,IMT 不仅反映颈动脉局部 AS,也是全身 AS 的早期评价指标。本研究显示 T2DM 组(包括 IMT 增厚及正常组)血清 hs-CRP 较对照组明显升高(P<0.01),且 IMT 增厚组较 IMT 正常组升高(P<0.01),相关分析显示 hs-CRP 与 IMT 呈正相关,同卢曙芳等^[12]研究结果一致,表明炎症参与了 T2DM 患者 AS 的发生、发展。有学者认为体内血清 CysC 水平较稳定,不受炎症影响^[13],也有研究表明血清 CysC 具有抗炎作用,可影响中性粒细胞的迁移,参与 AS 伴随的炎症过程^[14-15]。本研究 T2DM 随动脉硬化发生 hs-CRP 增高,CysC 也有增高趋势,但 CysC 与慢性炎症的确切关系还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Imai A, Komatsu S, Ohara T, et al. Serum cystatin C is associated with early stage coronary atherosclerotic plaque morphology on multidetector computed tomography[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(7): 350-355.
- [2] Deo R, Shlipak MG, Ix JH, et al. Association of cystatin C with ischemia in patients with coronary heart disease[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(11): E18-22.
- [3] Roos JF, Doust J, Tctt SE, et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-a meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(5-6): 383-391.
- [4] 李莉, 刘凌云, 赵之明, 等. 测定血清胱抑素 C 在肾脏疾病中的诊断价值[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(3): 457-458.
- [5] 邓庆梅, 李飞, 刘秀霞. 血清胱抑素 C 评价肾小球滤过率的临床意义[J]. *安徽医学*, 2013, 34(3): 325-327.
- [6] Arpegard J, Ostergren J, de Faire U, et al. Cystatin C-a marker of peripheral atherosclerotic disease? [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 397-401.
- [7] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasmic concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(2): 321-327.
- [8] Rodondi N, Yerly P, Gabriel A, et al. Micro albuminuria, but not cystatin C, is associated with carotid atherosclerosis

in middle-aged adults[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(4): 1107-1114.

- [9] 杨静, 张晓红, 李从圣, 等. 胱抑素 C 与高血压颈动脉 IMT 的关系研究[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(2): 211-212.
- [10] Bui AL, Katz R, Kestenbaum B, et al. Cystatin C and Carotid intima-media thickness in asymptomatic adults; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(3): 389-398.
- [11] 黑雁, 陈改玲, 张虎, 等. 高敏 C 反应蛋白及尿酸水平与高血压合并颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *陕西医学杂志*, 2012, 41(4): 470-472.
- [12] 卢曙芳, 沈建国, 朱麒麟, 等. 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度与细胞间黏附分子、C 反应蛋白的相关性[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(4): 358-359.
- [13] Randers E, Erlandsen EJ. Serum Cystatin C as an endogenous marker of the renal function: a review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 1999, 37(4): 389-395.
- [14] Choe JY, Park SH, Kim SK. Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(1): 42-48.
- [15] Sevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(6): 652-660.

(收稿日期: 2014-02-13 修回日期: 2014-04-15)

(上接第 3159 页)

以清晰而敏感地显示门静脉异常回声的血流灌注, 门静脉癌栓和血栓在超声造影后有显著的特征表现, 即动脉相门静脉血栓无血流灌注呈无增强, 门静脉癌栓有血流灌注呈不同程度的增强, 从而达到准确鉴别癌栓与血栓, 为进一步明确病变的检出、性质、分期、治疗及预后提供可靠参考价值。

参考文献:

- [1] 周永昌, 郭万学. 超声医学[M]. 5 版. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 18-23.
- [2] 何琳, 荣川, 王美杰. 原发性肝癌合并门静脉栓塞患者的肝动脉和门静脉血流变化[J]. *第三军医大学学报*, 2005, 27(23): 2370-2372.
- [3] Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk, factors, screening, management and outcome [J]. *Transplantation*, 2000, 69(9): 1873-1881.
- [4] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus[J]. *Ann Surg*, 2001, 233(3): 379-384.
- [5] Marshall MM, Beese RC, Muiesan P, et al. Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: a prospective study comparing ultrasound, microbubble enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriogra-

phy and surgery[J]. *Clin Radiol*, 2002, 57(5): 377-383.

- [6] 李颀, 李春伶, 高永艳, 等. 肝移植术前门静脉系统栓子超声造影参数成像的临床应用[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(5): 1009-1012.
- [7] Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V, et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(8): 1749-1756.
- [8] 韩国宏, 孟祥杰, 樊代明. 肝癌伴门静脉癌栓的诊断与治疗[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(1): 57-59.
- [9] 周俭, 樊嘉, 肖永胜. 肝细胞癌门静脉癌栓形成机制[J]. *实用肿瘤杂志*, 2009, 24(5): 425-428.
- [10] 杨丽清, 杨学英. 门静脉栓子实时超声造影研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2008, 24(1): 78-80.
- [11] 王浩, 崔冰, 梁雪岭, 等. MSCT 在原发性肝癌合并门静脉癌栓诊断中的价值[J]. *现代医院*, 2009, 9(5): 74-75.
- [12] Atsuo J. Pathological study of hepatocellular carcinoma; a study of tumor thrombus of the portal vein[J]. *Acta Hepatologica Japonica*, 1983, 24(6): 641-648.
- [13] 邓旦, 廖明松, 吴晓波, 等. 门静脉癌栓与血栓的超声造影研究[J]. *中国普外基础与临床研究杂志*, 2008, 15(11): 868-869.

(收稿日期: 2014-01-09 修回日期: 2014-04-08)