

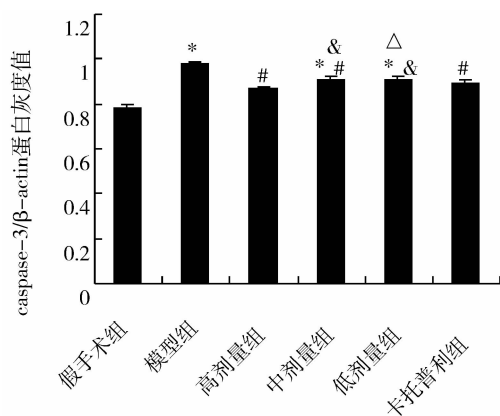


图4 各组大鼠 caspase-3 蛋白表达水平的变化 ($n=3, \bar{x} \pm s$)

与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$; 与高剂量组比较, & $P < 0.05$; 与中剂量组比较, Δ $P < 0.05$

参考文献

- 何居仁, 马丹军. 黄芪注射液治疗充血性心力衰竭作用机理探讨[J]. 上海医药, 2000, 21(1): 25226
- 杨孟考. 单味葶苈子治疗顽固性心衰 23 例[J]. 中国社区医师, 2002, 18(20): 40
- 李刚毅, 苏廷秀. 治疗充血性心功能不全及葶苈子应用之管见[J]. 实用中医内科杂志, 1995, 9(3): 18219
- 薛立新, 冯莉. 芪苈强心胶囊治疗慢性充血性心力衰竭 40 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5): 584, 585
- 孙立平, 张林潮. 芪苈强心胶囊治疗慢性充血性心力衰竭的疗效

- 观察[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(2): 71, 72
 - 郭鹂. 人类疾病的动物模型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 146, 147, 177
 - 张冬颖, 罗羽慧. 冠状动脉结扎与腹主动脉缩窄所致慢性心力衰竭大鼠模型比较[J]. 中国微循环, 2005, 9(3): 171-174
 - Xavier LL, Viola GG, Ferraz AC, et al. A simple and fast densitometric method for the analysis of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area. Brain Res Brain Res Protoc, 2005, 16(1-3): 58-64
 - Francis G. Spinale, Henry H. Holzgrefe, Rupak Mukherjee, et al. Angiotensin in Converting Enzyme Inhibition and the Progressing of Congestive Cardiomypathy: Effect on Left Ventricular and Myocyte Structure and Function. Circulation, 1995, 92: 562-578
 - Kang, P. M. and S. Izumo. Apoptosis in heart: basic mechanisms and implications in cardiovascular diseases. Trends Mol Med, 2003, 9(4): p. 177-182
 - Higuchi, M., B. B. Aggarwal, and E. T. Yeh. Activation of CPP32-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. J Clin Invest, 1997, 99(7): p. 1751-1758
 - Prabhu SD, Wang G. Luo J, et al. Beta-Adrenergic receptor blockade modulates Bcl-X(S) expression and reduces apoptosis in failing myocardium[J]. Mol Cell Cardiol, 2003, 35(5): 483-493
 - Herbeuval JP, Lambert C, Sabido O, et al. Macrophages from cancer patients: analysis of TRAIL, TRAIL receptors, and colon tumor cell apoptosis[J]. Natl Cancer Inst, 2003, 95(8): 611-621
- (收稿: 2009-12-24)

不同糖代谢状态与早期动脉粥样硬化相关性研究

窦连军 孙子林 梁军 吴庆强 张彤 司冬芹 赵爱婷 张佳青

摘要 目的 探讨不同糖代谢状态与早期动脉粥样硬化(AS)诊断指标——颈股脉搏波速度(cf-PWV)和颈动脉内膜中层厚度(IMT)之间的关系,并进一步研究其影响因素。**方法** 141例研究对象被分为5组:正常糖耐量组(NGT)、空腹血糖异常组(IFG)、糖耐量异常组(IGT)、IFG+IGT组和初发糖尿病组(PDM),比较各组一般临床资料、各项生化指标、cf-PWV、IMT、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IRI)。**结果** IFG、IGT、IFG+IGT和PDM各组研究对象的cf-PWV和IMT较NGT组均有显著升高($P < 0.01$),IGT组和PDM组的cf-PWV高于IFG组($P < 0.05$),IGT、IFG+IGT和PDM 3组间的cf-PWV值差异无统计学意义,IFG、IGT、IFG+IGT 3组的IMT值逐渐增加,但3组间两两比较差异无统计学意义。多元逐步回归分析显示:年龄、OGTT2h血糖、收缩压、总胆固醇是cf-PWV的独立危险因素;年龄、空腹血糖、FINS、IRI是IMT独立危险因素。**结论** 糖耐量异常人群(包括IFG、IGT、IFG+IGT、PDM)cf-PWV和IMT显著增加,表明AS在糖尿病前期就已经开始。

关键词 糖耐量异常 颈股脉搏波速度 颈动脉内膜中层厚度 动脉粥样硬化

Research of Association of Early Atherosclerosis with Different Glucose Metabolism Status. Dou Lianjun, Sun Zilin, Liang Jun, Wu Qingqiang, Zhang Tong, Si Dongqin, Zhao Aiting, Zhang Jiaqing. Department of Endocrinology, Xuzhou City Centre Hospital, The Affil-

作者单位: 221009 江苏省徐州市中心医院、东南大学医学院附属徐州医院内分泌科(窦连军、梁军、吴庆强、张彤), 血管病变早期检测中心(赵爱婷), 超声检查室(张佳青); 210009 南京, 东南大学医学院附属中大医院内分泌科(孙子林)

iated Xuzhou Hospital of Southeast University Medical College, Jiangsu 221009, China

Abstract Objective To investigate the relationship between different glucose metabolism status and early diagnosis indexes of atherosclerosis(AS)——carotid – femoral pulse wave velocity (cf – PWV) and carotid artery intima – media thickness (IMT), and to further explore their influencing factors. **Methods** 141 subjects were divided into five groups: normal glucose tolerance group (NGT, $n = 22$), impaired fasting glucose group (IFG, $n = 26$), impaired glucose tolerance group (IGT, $n = 35$), IFG + IGT group ($n = 26$) and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus group (PDM, $n = 32$). General clinical data of subjects in each group were collected, and biochemical parameters were measured. Carotid IMT was measured using Philips iU22 mode colorful Doppler ultrasonography, and cf – PWV was measured using the Complior SP (pulse wave velocity determinator). The fasting insulin (FINS) was measured by chemoluminescence technique, and insulin resistance index(IRI) was calculated using homeostasis model assessment. **Results** Both cf – PWV and IMT values increased significantly in IFG, IGT, IFG + IGT and PDM group as compared with NGT group ($P < 0.01$). The cf – PWV value increased in IGT and PDM group as compared with IFG group ($P < 0.05$), and there was no difference among IGT, IFG + IGT and PDM group. With the worsening of abnormal glucose metabolism, from IFG, IGT to IFG + IGT, the IMT values increased gradually, but there was no difference among the three groups. According to multivariate stepwise regression analysis, age, OGTT2h plasma glucose, systolic blood pressure and total cholesterol were found to be independent risk factors of cf – PWV, and age, fasting plasma glucose, FINS and IRI were independent risk factors of IMT. **Conclusion** The cf – PWV and IMT increased significantly in IFG, IGT, IFG + IGT and PDM group, which showed that the change of atherosclerosis might have started since early prediabetes stage.

Key words Impaired glucose metabolism; Carotid – femoral pulse wave velocity; Carotid intima – media thickness; Atherosclerosis

糖尿病(diabetes mellitus, DM)大血管并发症在糖尿病前期就已经出现,大血管病变的病理基础是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),其发生与发展可能与血糖升高、高血压、中心型肥胖、血脂异常、高胰岛素血症和胰岛素抵抗等密切相关。本研究应用 AS 的早期诊断指标脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)和颈动脉内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)来评价不同糖代谢状态对 AS 的影响,探讨它们与各种代谢指标之间的相关关系。

对象与方法

1. 对象:收集我院健康体检中心及内分泌科门诊年龄在 35 ~ 70 岁之间的研究对象 141 例(男性 73 例,女性 68 例),既往无糖尿病及心脑血管疾病史,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 5.6 mmol/L,进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。根据 1999 年 WHO 关于 DM 的诊断标准,将研究对象分为以下 5 组:① A 组:正常糖耐量组(normal glucose tolerance, NGT),FPG < 6.1 mmol/L,OGTT2h 血糖(2hPG) < 7.8 mmol/L,22 例,其中男性 12 例,女性 10 例;② B 组:空腹血糖异常组(impaired fasting glucose, IFG), 6.1 mmol/L $\leq$ FPG < 7.0 mmol/L,且 2hPG < 7.8 mmol/L,26 例,其中男性 12 例,女性 14 例;③ C 组:糖耐量异常组(impaired glucose tolerance, IGT),FPG < 6.1 mmol/L,且 7.8 mmol/L $\leq$ 2hPG < 11.1 mmol/L,35 例,其中男性 18 例,女性 17 例;④ D 组:IFG + IGT 组, 6.1 mmol/L $\leq$ FPG < 7.0 mmol/L,且 7.8 mmol/L $\leq$ 2hPG < 11.1 mmol/L,26 例,其中男性 14 例,女性 12 例;⑤ E 组:初发 DM 组(PDM 组),FPG ≥ 7.0 mmol/L 和(或)2hPG ≥ 11.1 mmol/L,32 例,其中男性 17 例,女性 15 例。全部患者均未经药物治疗,并排除继发性 DM 的可能。

2. 方法:(1)资料收集:所有研究对象均进行体格检查及询问年龄、既往史、家族史和吸烟史等。清晨空腹测量身高、体重、腰围、坐位血压,并计算体重指数(body mass index, BMI)。(2)在清晨空腹状态下抽取静脉血,用全自动生化分析仪检测 FPG、2hPG、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL – C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL – C)。(3)空腹胰岛素(fasting insulin, FINS):空腹静脉血,用化学发光法检测。(4)胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI):计算采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA – IR), $HOMA - IR = (FPG \times FINS) / 22.5^{[1]}$ 。(5)颈动脉搏波速度(cf – PWV)和 IMT 的测量:按文献报道,应用法国 Artech – medical 公司研制生产的 PWV 测定仪—专家型康普乐(Complior SP)测定 cf – PWV,使用荷兰 Philips iU22 型彩色多普勒超声诊断仪测量颈动脉 IMT。

3. 统计学方法:使用 SPSS13.0 软件包进行统计分析,计数资料以构成比表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用单因素 ANOVA 检验,各组间两两比较时,方差具有齐性采用 Dunnett 检验和 LSD 检验,方差不具有齐性采用 Tamhane's T_2 检验。两变量相关分析使用 Pearson(正态分布数据)或 Spearman(非正态分布数据)相关分析;多因素使用多元逐步线性回归模型进行。

结 果

1. 一般资料、血糖、血脂、IRI 的比较:5 组研究对象的一般资料匹配良好,详见表 1 和表 2。

2. 各组研究对象 cf – PWV 的比较:各组研究对象 cf – PWV 值间差异有统计学意义($P < 0.01$),其中 A 组研究对象 cf – PWV 与其他各组两两比较有显著性差异($P < 0.01$),B 组与 C 组、E 组两两比较差

异均有统计学意义($P < 0.05$),而 C、D、E 3 组之间 两两比较差异无统计学意义(表 2)。

表 1 各组研究对象基本情况($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别(男性/女性)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
A	22	12/10	49.6 ± 10.6	24.3 ± 2.1	84.4 ± 7.2	129.0 ± 11.6	77.8 ± 9.6
B	26	12/14	50.7 ± 8.9	25.3 ± 1.9	85.5 ± 6.8	130.2 ± 14.2	80.4 ± 11.7
C	35	18/17	53.7 ± 8.4	25.1 ± 2.0	86.2 ± 5.8	132.2 ± 15.3	79.3 ± 9.4
D	26	14/12	52.8 ± 7.5	25.7 ± 2.8	87.1 ± 7.3	130.6 ± 13.7	78.9 ± 8.3
E	32	17/15	51.8 ± 9.7	25.9 ± 4.1	86.9 ± 5.3	126.5 ± 18.0	80.3 ± 11.2

表 2 各组研究对象代谢指标、胰岛素抵抗指数、颈动脉内膜中层厚度及颈股脉搏波速度($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG	2hPG	TC	TG	lnTG
A	5.25 ± 0.57	6.01 ± 0.76	5.54 ± 1.37	2.11 ± 2.22	0.49 ± 0.62
B	6.51 ± 0.43 [△]	6.70 ± 0.83 [*]	6.45 ± 1.62	2.56 ± 1.99	0.76 ± 0.54
C	5.48 ± 0.41	9.38 ± 0.80 [△]	6.45 ± 1.47	2.17 ± 1.23	0.66 ± 0.46
D	6.51 ± 0.23 [△]	9.47 ± 0.71 [△]	6.85 ± 2.26 [*]	2.63 ± 2.08	0.79 ± 0.52
E	9.08 ± 2.23 [△]	15.74 ± 4.04 [△]	6.06 ± 2.42	2.91 ± 3.04	0.67 ± 0.86

组别	HDL - C	LDL - C	FINS(mU/L)	IRI	cf - PWV (m/s)	IMT(mm)
A	1.14 ± 0.25	3.29 ± 0.88	8.49 ± 3.75	1.99 ± 0.94	8.21 ± 0.84	0.71 ± 0.10
B	1.16 ± 0.20	3.91 ± 0.93	9.64 ± 2.27	2.78 ± 0.64 [*]	9.26 ± 0.82 [△]	0.80 ± 0.11 ^{*#}
C	1.16 ± 0.19	3.52 ± 0.84	12.07 ± 3.76 [*]	2.94 ± 0.95 [△]	10.13 ± 1.26 ^{△▲}	0.82 ± 0.12 ^{△☆}
D	1.18 ± 0.18	3.61 ± 0.97	12.99 ± 5.76 [*]	3.78 ± 1.73 [△]	10.02 ± 1.33 [△]	0.85 ± 0.15 [△]
E	1.08 ± 0.27	3.35 ± 1.23	12.02 ± 5.48 [*]	4.82 ± 2.33 [△]	10.30 ± 1.45 ^{△▲}	0.90 ± 0.15 [△]

与 A 组比较, ^{*} $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$; 与 B 组比较, [▲] $P < 0.05$; 与 E 组比较, [☆] $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$; FPG、2hPG、TC、TG、lnTG、HDL - C、LDL - C 的单位为 mmol/L

3. 各组研究对象 IMT 的比较:各组研究对象 IMT 值间差异有统计学意义($P < 0.01$),其中 A 组研究对象 IMT 值与 B 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与其他各组(C、D、E 组)两两比较有显著性差异($P < 0.01$);B、C、D、E 4 组之间两两比较:除 B 组和 E 组($P < 0.01$)、C 组与 E 组($P < 0.05$)差异有统计学意义外,余各组两两比较差异均无统计学意义(表 2)。

4. 相关分析:平衡性别、年龄后的偏相关分析显示,PWV 与 BMI、腰围、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、LDL - C、FINS、IRI 存在正相关,与 HDL - C 无相关性(表 3)。IMT 与 BMI、FPG、2hPG、TC、FINS、IRI 存在正相关,与腰围、血压(SBP、DBP)、TG、HDL - C、LDL - C 无相关性(表 3)。PWV 与 IMT 存在显著正相关($r = 0.396, P = 0.000$)。平衡性别、年龄、BMI、腰围、血压(SBP、DBP)、TC、TG、HDL - C、LDL - C 后的偏相关分析显示,PWV 与 FPG、2hPG、IRI 存在正相关(r

值分别为 0.377、0.535、0.313, P 值均为 0.000),与 FINS 无相关性($r = 0.114, P = 0.195$);IMT 与 FPG、2hPG、IRI 存在正相关(r 值分别为 0.371、0.369、0.307, P 值均为 0.000),与 FINS 无相关性($r = 0.106, P = 0.227$);PWV 与 IMT 仍然存在显著正相关($r = 0.377, P = 0.000$)。多元回归分析显示,与 PWV 相关的危险因素有年龄、SBP、2hPG、FINS、IRI(t 值分别为 5.080、3.911、5.255、2.219、-2.227, P 值分别为 0.000、0.000、0.000、0.028、0.028)。与 IMT 相关的危险因素有年龄、FPG、TC、TG(t 值分别为 4.564、2.303、2.441、-2.848, P 值分别为 0.000、0.023、0.016、0.005)。分别以 PWV、IMT 为因变量,以性别、年龄、BMI、WC、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、HDL - C、LDL - C、FINS、IRI 为自变量,进行多元逐步回归分析显示,年龄、2hPG、SBP、TC 可进入 PWV 的回归方程;而年龄、FPG、FINS、IRI 可进入 IMT 的回归方程。

表 3 平衡性别、年龄因素后各危险因素与 PWV、IMT 的偏相关分析

		BMI	腰围	SBP	DBP	FPG	2hPG	TC	TG	HDL - C	LDL - C	FINS	IRI
PWV	<i>r</i>	0.280	0.335	0.267	0.190	0.370	0.496	0.321	0.332	-0.158	0.205	0.363	0.466
	<i>P</i>	0.001	0.000	0.002	0.025	0.000	0.000	0.000	0.000	0.063	0.015	0.000	0.000
IMT	<i>r</i>	0.205	0.130	0.103	0.132	0.374	0.366	0.192	0.041	-0.146	0.136	0.219	0.342
	<i>P</i>	0.015	0.127	0.228	0.122	0.000	0.000	0.024	0.632	0.087	0.110	0.009	0.000

讨 论

糖尿病前期诸如 IGT、IFG 也像 DM 一样患病率逐年增加。新诊断的 IGT 人群约有 40% 的患者存在血管病变。IFG 多见于中年人, 每年约有 20% IFG 者转变为 2 型糖尿病 (T2DM)。IFG 使 AS 表现更明显^[2]。当然也存在不同的观点^[2,3]。DM 大血管病变的病理基础是以 AS 为典型特征的动脉血管结构和功能的病变。AS 最早期的病理改变是颈动脉 IMT 的增加和动脉弹性的改变。PWV 是公认的一种动脉弹性功能的检测方法, 其中 cf - PWV 可直接反映主动脉弹性, 已证实 cf - PWV 和 IMT 对心脑血管事件的预测价值^[4,5]。T2DM 和 IGT 可引起 AS, DM 和 IGT 患者 PWV 较血糖正常者有明显升高^[6], 但 IFG 是否可引起 AS, IGT 与 IFG 并存时, 是否有叠加效应? 目前国内外相关报道极少, 且结论是不一致的。

本研究发现, IFG 组、IGT 组、IFG + IGT 组 和 PDM 组 各 组 研 究 对 象 的 cf - PWV 值 均 显 著 高 于 NGT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), IGT 组和 PDM 组 高 于 IFG 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IGT 组、IFG + IGT 组和 PDM 组 3 组间差异无统计学意义。说明 AS 早在 IFG、IGT 阶段就已经出现, IGT 阶段的患者 AS 的程度要重于 IFG 阶段, 没有发现 IGT 与 IFG 并存时存在叠加效应。PDM 的患者 cf - PWV 高于 IGT 组和 IFG + IGT 组, 但差异无统计学意义, 这可能与糖尿病病程长短、样本量大小及年龄有关。平衡性别、年龄因素后的偏相关分析显示: cf - PWV 与年龄、BMI、腰围、SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、LDL - C、FINS、IRI 存在正相关, 与性别、HDL - C 无相关性。多元逐步回归分析显示: 年龄、2hPG、SBP、TC 是 cf - PWV 的独立危险因素。

本研究还发现: IFG 组、IGT 组、IFG + IGT 组 和 PDM 组 各 组 研 究 对 象 的 IMT 值 均 大 于 NGT 组, 差异有统计学意义; IFG 组、IGT 组、IFG + IGT 组 3 组研究对象 IMT 值随着糖代谢异常加重而增加, 但 3 组间进行两两比较: 差异无统计学意义, 与 Zhang YF 等^[7]报道一致; PDM 组研究对象的 IMT 值大于 IFG 组和 IGT 组, 差异有统计学意义。同样说明 AS 早在 IFG 阶段就已发生, 随着糖代谢异常加重而逐渐加重。IFG +

IGT 组研究对象的 IMT 高于 IFG 组和 IGT 组, IFG 与 IGT 似有叠加效应, 但差异无统计学意义, 需要扩大样本量进行进一步研究。多元逐步回归分析显示: 年龄、FPG、FINS、IRI 是 IMT 独立危险因素。这不同于国内部分研究结论^[7,8], 可能与入选样本年龄构成不同及样本量大小有关。PWV 和 IMT 作为 AS 早期诊断指标, 二者之间存在着良好的正相关。本研究证实: 二者相关性良好。即使平衡性别、年龄因素后的偏相关分析二者仍然具有正相关性。二者均在 IFG 阶段就已经明显增高, 随着糖代谢紊乱的加重而逐渐增高。本研究还证实: FPG、2hPG 均是 AS 独立危险因素, 也就是说早在 IFG、IGT 阶段即糖尿病前期就已经开始出现 AS, 这对 AS 的预防提出了新的思路。应当早期发现 IFG、IGT 并进行积极干预, 从而进一步预防 AS 的发生和发展, 减少大血管病变的发生与发展。

参考文献

- 1 Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, *et al.* Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulinsensitive prediabetic subjects [J]. *Circulation*, 2000, 101: 957 - 980
- 2 刘晓云, 段宇, 刘超. 空腹血糖受损的研究进展 [J]. *医学综述*, 2006, 12 (4): 225 - 226
- 3 Cwynar M, Gasowski J, Gryglewska B, *et al.* Pulse wave velocity in patients with coronary artery disease or type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Cardiol*, 2006, 61 (4): 421 - 426
- 4 Mattace - Raso FU, Van der Cammen TJ, Hofman A, *et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 2006, 113 (5): 657 - 663
- 5 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Carotid - artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (1): 14 - 22
- 6 Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, *et al.* Early manifestation of macrovasculopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 80 (2): 253 - 258
- 7 Zhang YF, Hong J, Zhan WW, *et al.* Hyperglycaemia after glucose loading is a major predictor of preclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64 (2): 153 - 157
- 8 杜锦, 汪寅章, 智光, 等. 颈动脉内 - 中膜厚度与糖代谢异常的关系及影响因素. *中国全科医学*, 2006, 9 (16): 1328 - 1331

(收稿: 2009 - 09 - 16)