

2 型糖尿病合并下肢动脉闭塞症危险因素分析

许建萍 肖新华 冯宝玉

摘要 目的 研究糖尿病合并下肢动脉闭塞症患者发病的危险因素。**方法** 选取 2002 年 1 月~2016 年 12 月在北京协和医院血管外科行手术治疗的 2 型糖尿病合并下肢动脉闭塞症的患者为病例组,并以同期就诊的 2 型糖尿病且无下肢动脉病变的患者为对照组,对比患者年龄、病程、体重指数,监测血压、血糖和血脂,探讨糖尿病患者发生下肢动脉闭塞的相关危险因素。**结果** 本研究共纳入病例组 54 例,对照组 52 例,两组患者在性别、年龄上比较差异无统计学意义。病例组患者的体重指数显著低于对照组。病例组患者病程显著长于对照组。两组患者空腹血糖比较,差异无统计学意义,早、午、晚三餐后 2h 血糖病例组显著高于对照组。病例组患者的收缩压显著高于对照组,而两组的舒张压比较,差异无统计学意义。两组患者胆固醇和甘油三酯水平差异无统计学意义,而病例组高密度脂蛋白胆固醇较对照组降低更加显著。*Logistic* 回归分析显示,随着病程的延长、早餐后血糖增高、高密度脂蛋白水平下降和体重指数的下降,糖尿病患者合并下肢动脉闭塞的风险增高。**结论** 2 型糖尿病合并下肢动脉闭塞症患者的病程较长,血糖控制较差,且以餐后血糖升高为主,同时收缩压增高更加明显,高密度胆固醇水平降低。预防糖尿病下肢动脉闭塞症需要降糖、降压及调节血脂的综合治疗。

关键词 2 型糖尿病 下肢动脉闭塞症 病程 血糖 血脂

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.009

Analysis of Influencing Factors of Type 2 Diabetes Complicated with Lower Extremity Arterial Occlusive Disease. Xu Jianping, Xiao Xinhua, Feng Baoyu. Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, The Ministry of Health Key Laboratory of Endocrinology, Beijing 100730, China

Abstract Objective To study the risk factors for the onset of diabetic lower extremity arterial occlusive disease. **Methods** Patients with type 2 diabetes mellitus with lower extremity arterial occlusive disease who underwent surgery in the Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital from 2002 to 2016 were selected as the study group. The patients with type 2 diabetes mellitus and no lower extremity arterial disease were selected as the control group. We monitored the patients' blood pressure, blood sugar and blood lipids, and explored the risk factors associated with lower extremity arterial occlusion in diabetic patients. **Results** A total of 54 patients in the study group and 52 patients in the control group were included in the study. There were no significant differences in gender, age. Body mass index of study group was lower than the control group. The course of the patients in the case group was significantly longer than that in the control group. There was no significant difference in fasting blood glucose between the two groups. The blood glucose of case group was significantly higher than the control group at two hours after breakfast, lunch and dinner. The systolic blood pressure of case group was significantly higher than the control group, but there was no significant difference in diastolic blood pressure. There were no significant differences in cholesterol and triglyceride levels between the two groups, and higher density cholesterol was lower in the study group than in the control group. Logistic regression analysis showed that the risk of lower extremity arterial occlusion in diabetic patients increased with the prolongation of the course of disease, the increase of blood sugar after breakfast, the decrease of high density lipoprotein level and body mass index. **Conclusion** Patients with type 2 diabetes mellitus complicated with lower extremity arterial occlusive disease had longer duration of diabetes, poor glycemic control, and mainly postprandial hyperglycemia. Systolic blood pressure increased more significantly. The level of high density cholesterol in the lesion group was significantly lower. The prevention of diabetic lower extremity arterial occlusion requires comprehensive treatment of lowering blood sugar, lowering blood pressure and regulating blood lipids.

Key words Type 2 diabetes; Lower extremity arterial occlusive disease; Course of disease; Blood sugar; Blood lipids

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570715,81870579)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院内分泌科、国家卫生健康委员会内分泌重点实验室(许建萍、肖新华);100071 北京市丰台区疾病预防控制中心(冯宝玉)

通讯作者:肖新华,主任医师,电子邮箱:xiaoxinhua@medmail.com.cn

糖尿病大血管病变是严重危害患者生命的慢性并发症之一。下肢动脉硬化性闭塞症是动脉粥样硬化累及下肢动脉导致动脉狭窄或闭塞而引起肢体缺血症状的慢性疾病,是全身动脉硬化性疾病在下肢的

表现。我国 50 岁以上合并至少 1 种心血管危险因素的患者中,1/5 左右的患者合并下肢动脉硬化^[1]。有症状的下肢动脉硬化性闭塞症发生率达 0.6%~9.2%^[2]。造成糖尿病患者下肢动脉闭塞的病因是多种多样的,本研究针对糖尿病合并下肢动脉闭塞症患者的血糖、血压、血脂、病程、BMI 等方面进行横断面调查,拟发现导致下肢动脉闭塞的主要危险因素。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2002 年 1 月~2016 年 12 月在北京协和医院血管外科住院行手术治疗的糖尿病下肢动脉闭塞症患者为病例组,并以同期门诊就诊的 2 型糖尿病且无下肢动脉病变的患者为对照组,分析患者的年龄、性别、病程、体重指数、血糖、血压、血脂等指标对患病的影响。

入组标准:根据 WHO(1999 年)诊断标准确诊糖尿病^[1]。病例组为经住院行血管造影或影像学检查及外科治疗确诊的 2 型糖尿病合并下肢动脉闭塞症患者。对照组为 2 型糖尿病并明确排除下肢动脉闭塞的患者,确诊方法为临床否认下肢发凉、疼痛及间歇性跛行等症状,并经下肢动脉彩超证实无血管闭塞。排除标准:①1 型糖尿病患者;②合并有严重心脏、肝脏、肾脏疾病及恶性肿瘤的糖尿病患者;③合并糖尿病酮症酸中毒、感染等急性并发症者。本研究经北京协和医院医学伦理学委员会批准。

2. 研究方法:两组患者均采集入院或门诊就诊时的身高、体重、血压,测定血脂,以及空腹血糖,早、午、晚三餐后 2h 的血糖,进行比较。血糖的测定使用罗

氏血糖仪测定指尖毛细血管血。采空腹静脉血测定总胆固醇(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)。

3. 统计学方法:使用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,年龄、体重指数、LDL-C, t 检验。空腹及餐后血糖、HDL-C、TG 经过对数转化后, t 检验进行。使用 Logistic 回归计算 OR 值及其 95% 置信区间。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:病例组和对照组患者的年龄、性别等基线情况差异无统计学意义。病例组患者的体重指数低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。病例组患者的平均病程显著长于对照组。病例组患者的收缩压显著高于对照组,而两组的舒张压比较差异无统计学意义(表 1)。

2. 血液指标的比较:两组患者的血糖、空腹血糖差异无统计学意义,早、午、晚餐后 2 小时血糖均为合并动脉闭塞组显著高于对照组。对比血脂的研究结果显示总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇两组患者水平差异无统计学意义,而病例组患者的高密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组,差异有统计学意义(表 2)。

3. 糖尿病合并下肢动脉闭塞症患者危险因素分析:单因素分析结果显示,共 7 个因素有统计学意义,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示随着病程延长、早餐后血糖增高、HDL-C 下降,糖尿病合并下肢动脉闭塞的患病风险增高。随着 BMI 的下降,糖尿病下肢动脉闭塞的风险增高(表 3)。

表 1 糖尿病合并下肢动脉闭塞症组及对照组患者的基本资料 ($\bar{x}\pm s$)

组别例数	<i>n</i>	男性	女性	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)	平均 BMI (kg/m ²)	平均收缩压 (mmHg ^Δ)	平均舒张压 (mmHg)
对照组	52	33	19	63.0 $\pm$ 9.8	7.7 $\pm$ 5.9	24.8 $\pm$ 2.4	128.3 $\pm$ 14.7	77.6 $\pm$ 10.5
病例组	54	34	20	65.2 $\pm$ 8.8	12.2 $\pm$ 7.1**	23.5 $\pm$ 1.9*	140.6 $\pm$ 23.0**	74.4 $\pm$ 10.5
<i>P</i>		0.958		0.226	<0.001	0.033	0.001	0.077

^Δ1mmHg=0.133kPa

表 2 糖尿病合并下肢动脉闭塞症组及对照组患者血糖及血脂比较 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	FBG	早餐后 2h 血糖	午餐后 2h 血糖	晚餐后 2h 血糖	总胆固醇	甘油三酯	HDL-C	LDL-C
对照组	8.03 $\pm$ 1.84	9.32 $\pm$ 1.84	9.17 $\pm$ 2.05	8.90 $\pm$ 1.97	4.69 $\pm$ 1.03	1.37 $\pm$ 1.65	1.16 $\pm$ 1.28	2.83 $\pm$ 0.94
病例组	7.97 $\pm$ 2.39	11.06 $\pm$ 3.18	10.82 $\pm$ 3.53	9.98 $\pm$ 3.28	4.65 $\pm$ 1.20	1.37 $\pm$ 1.69	0.99 $\pm$ 1.23	2.89 $\pm$ 0.89
<i>P</i>	0.896	0.000	0.004	0.042	0.843	0.980	0.000	0.751

表 3 糖尿病合并下肢动脉闭塞症患者危险因素的 Logistic 回归分析

变量	预测值	标准误	χ^2	P	OR (95% CI)
年龄	-0.038	0.036	1.125	0.289	0.96(0.90 ~ 1.03)
性别	-0.829	0.667	1.545	0.214	0.44(0.12 ~ 1.61)
病程	0.203	0.062	10.570	0.001	1.23(1.08 ~ 1.39)
体重指数	-2.652	0.731	13.163	0.000	0.07(0.02 ~ 0.30)
高血压	0.498	0.649	0.590	0.443	1.65(0.46 ~ 5.87)
总胆固醇	-0.449	2.047	0.048	0.826	0.64(0.01 ~ 35.25)
高密度脂蛋白胆固醇	1.517	0.635	5.706	0.017	4.56(1.31 ~ 15.82)
低密度脂蛋白胆固醇	-2.028	1.987	1.042	0.307	0.13(0.00 ~ 6.47)
甘油三酯	1.406	1.177	1.428	0.232	4.08(0.41 ~ 40.94)
空腹血糖	-0.248	0.192	1.671	0.196	0.78(0.54 ~ 1.14)
早餐后 2h 血糖	0.423	0.177	5.702	0.017	1.53(1.08 ~ 2.16)
午餐后 2h 血糖	0.113	0.132	0.736	0.391	1.12(0.87 ~ 1.45)
晚餐后 2h 血糖	0.015	0.134	0.013	0.910	1.02(0.78 ~ 1.32)

讨 论

下肢动脉疾病(lower extremity arterial disease, LEAD)是全身性动脉粥样硬化的重要表现,全球超过 2 亿人患有下肢动脉疾病^[3]。2 型糖尿病患者 LEAD 的发生率是普通人群的 2 ~ 4 倍^[4]。LEAD 通常在生命的第 5 个 10 年期间发生,发生率在 65 岁之后呈指数增长。在糖尿病和血管疾病的行动 ADVANCE 研究中,LEAD 的基线发生率(定义为至少一侧的下肢截肢,由动脉功能不全引起的慢性足溃疡,或外周血运重建术)为 4.6%^[5]。当其定义基于踝肱指数(ankle brachial index, ABI)异常时,LEAD 发生率更高,可能超过 20%^[6]。如英国前瞻性糖尿病研究(UK-PDS)所示,LEAD 的发生率随着糖尿病持续时间的延长而增加^[7]。

糖尿病患者微血管和大血管并发症的发生率增加,对缺血的血管生成反应受损,血脂异常相关的炎症和动脉粥样硬化加速。与没有 LEAD 的患者相比,患有 LEAD 的糖尿病患者具有更高的脑血管疾病(cerebral vascular diseases,CVD)风险,心血管疾病和全因病死率^[8]。既往研究表明 LEAD 的风险因素与 CVD 有关,包括年龄、性别、吸烟、收缩压和血脂浓度^[9,10]。微血管疾病,主要是大量白蛋白尿和糖尿病视网膜病变,已被证明是 LEAD 的独立因素^[11]。在 EURO-DIAL 研究中,49% 的糖尿病足患者有 LEAD^[12]。糖尿病下肢动脉闭塞症是 LEAD 的严重阶段,其导致的截肢风险严重影响糖尿病患者的生活质量。

本研究发现,引起 2 型糖尿病患者发生下肢动脉闭塞症的因素是多方面的。病例组的病程显著长于对照组,表明随着患病时间延长,该病的患病机会增

加,而病例组体重低于对照组表明随着 BMI 的下降患病的风险增加。血糖方面,两组患者空腹血糖差异无统计学意义,而病例组三餐后 2h 血糖均显著高于对照组。Logistic 回归分析显示早餐后 2h 血糖是下肢动脉闭塞症发病的独立危险因素。因此预防下肢动脉疾病需要重视患者餐后血糖的控制。

血压控制不良同样是影响血管病变的重要因素。本研究发现病例组的血压显著高于对照组,且以收缩压升高为主。病例组的平均收缩压为 140.6mmHg,未达到 2 型糖尿病指南所要求的血压控制目标,而对对照组平均收缩压为 128.3mmHg,进一步说明了对于 2 型糖尿病患者预防大血管并发症方面血压控制达标的重要意义。

血脂方面的结果显示,由于他汀类药物的广泛应用,两组患者就诊时的 TC 及 LDL-C 控制尚可,差异无统计学意义。但是,病例组的 HDL-C 显著低于对照组,表明 HDL-C 的下降在下肢动脉硬化发生、发展中起到了重要的作用。高胆固醇血症是动脉粥样硬化发生的独立危险因素。高胆固醇血症通过减少内皮衍生松弛因子的合成和释放或使内皮细胞释放的 NO 失活来降低内皮功能^[13]。最新的基于人群的调查研究发现,高强度他汀的应用可以降低 LEAD 患者截肢的风险及病死率^[14]。抗高血压药,降脂药和抗血小板药明显有助于减少主要的心血管不良事件,但评估这些治疗在 LEAD 及其相关不良事件方面益处的随机对照试验很少^[15]。

HDL-C 通过多种机制缓解糖尿病相关的血管并发症。HDL 可以将过量的细胞内胆固醇转移到肝脏而起到反向胆固醇转运蛋白的作用,从而防止动脉粥样硬化。HDL 还可增强 Akt 和 MAP 激酶激活内皮

NO 合成酶,导致 NO 增加,通过激活 Akt 途径抑制内皮细胞凋亡,抑制半胱天冬酶 3 和 9,抑制 LDL 氧化,限制炎症过程,刺激前列环素产生,并上调环氧合酶 2 的表达,导致抗凝和血管舒张。因此,在低 HDL - C 条件下,其保护作用下降,动脉粥样硬化过程逐渐发展甚至闭塞,导致心血管损伤^[16]。因此,治疗血脂异常不仅应重视降低 LDL - C 的水平,还应注重升高 HDL - C 的水平,才能更好地预防下肢动脉闭塞症的发生。低 HDL - C 治疗方面的一项研究显示,给心血管疾病高风险的患者每周 1 次输注人工形式的 HDL (apoAImilano /磷脂复合物)持续 5 周,通过血管内超声检查发现治疗组的动脉粥样硬化体积(- 4.2%)显著降低。

综上所述,糖尿病下肢动脉闭塞症是威胁糖尿病患者生命的严重并发症。其发生与多种因素有关,较长的糖尿病病程,收缩压和餐后 2h 血糖控制不良以及 HDL - C 水平下降是导致该病发生的主要危险因素。因此,预防糖尿病下肢动脉闭塞症应以联合控制血压、血糖和血脂的综合治疗为策略,并且各项指标应控制达标才有利于防止并发症的发生。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病分会. 2017 版中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 64 - 67
- 2 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化性闭塞症治疗指南[J]. 中国实用外科杂志, 2008, 28: 923 - 924
- 3 Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9901): 1329 - 1340
- 4 Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease [J]. *Circ Res*, 2015, 116(9): 1509 - 1526
- 5 Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, *et al.* Presentation of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE - ON study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 129 - 138

- 6 Dormandy JA, Betteridge DJ, Scherthaner G, *et al.* Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes - results from PROactive (PROactive 11) [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 272 - 281
- 7 Adler AI, Stevens RJ, Neil A, *et al.* UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(5): 894 - 899
- 8 Mohammadi K, Woodward M, Zoungas S, *et al.* Absence of peripheral pulses and risk of major vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): 2270 - 2277
- 9 Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, *et al.* Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1796 - 1803
- 10 Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, *et al.* Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass angioplasty revascularization investigation in type 2 diabetes (BARI 2D) Trial [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(5): 1346 - 1352
- 11 Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, *et al.* Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1796 - 1803
- 12 Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, *et al.* High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(1): 18 - 25
- 13 RH Böger. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(11): 1467 - 1472
- 14 Shipra Arya, Anjali Khakharia, Zachary O. Binney, *et al.* Statins have a dose - dependent effect on amputation and survival in peripheral artery disease patients: Arya Statin Intensity Peripheral Artery Disease [J]. *Circulation*, 2018, 137(14): 1435 - 1446
- 15 Mathilde N, Louis P, Laure A, *et al.* Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17: 138 - 152
- 16 Feig JE, Hewing B, Smith JD, *et al.* High - density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies [J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 205 - 213

(收稿日期: 2019 - 05 - 24)

(修回日期: 2019 - 09 - 08)

(接第 47 页)

- 15 Camm AJ, Malik M, Bigger JT, *et al.* Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and electrophysiology [J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 1043 - 1065
- 16 Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system [J]. *Swiss Med Weekly*, 2004, 134(35 - 36): 514 - 522
- 17 杨永学. 脉冲多普勒超声心动图对高原人室性早搏时血液动力学定量研究[J]. 中国超声医学杂志, 1999, 15(8): 20 - 21

- 18 Smith ML, Hamdan MH, Wasmund SL, *et al.* High - frequency ventricular ectopy can increase sympathetic neural activity in humans [J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(4): 497 - 503
- 19 Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, *et al.* Sympathetic response to ventricular extrasystolic beats in hypertension and heart failure [J]. *Hypertension*, 2002, 39(4): 886 - 891
- 20 Salles GF, Ribeiro FM, Guimarães GM, *et al.* A reduced heart rate variability is independently associated with a blunted nocturnal blood pressure fall in patients with resistant hypertension [J]. *J Hypertension*, 2014, 32(3): 644 - 651 (收稿日期: 2019 - 07 - 05)

(修回日期: 2019 - 09 - 02)