

• 临床研究 •

冠心病合并糖尿病患者血清超敏 C 反应蛋白水平与
冠脉病变特点关系分析

孙晋亮 贾永平 吕吉元 范春雨 高宇平

【摘要】 目的 探讨冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉病变与血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的相关性。方法 经冠状动脉造影确诊冠心病患者,并根据既往或入院后 OGTT 试验结果分为合并 2 型糖尿病组和非糖尿病组,检测其 hs-CRP、血糖、血脂水平及平均动脉压,并对合并 2 型糖尿病组冠状动脉病变程度与 hs-CRP、血糖、血脂水平、平均动脉压、性别及吸烟史等因素作 Logistic 回归分析。结果 冠心病合并 2 型糖尿病组 hs-CRP 水平及冠脉病变程度明显高于非糖尿病组(均 $P < 0.05$)。Spearman 秩相关分析表明,冠心病合并 2 型糖尿病组及非糖尿病组 hs-CRP 水平与冠状动脉病变支数均呈正相关(无糖尿病组 $r = 0.827, P < 0.01$;合并糖尿病组 $r = 0.897, P < 0.01$)。Logistic 回归分析表明,年龄、吸烟史、hs-CRP、血糖、低密度脂蛋白及总胆固醇等是冠心病合并 2 型糖尿病患者冠脉病变严重程度的危险因素(均 $P < 0.05$),且 hs-CRP 是其中最重要的危险因素;而性别、甘油三酯、高密度脂蛋白及平均动脉压不是冠心病合并 2 型糖尿病患者冠脉病变严重程度的危险因素(均 $P > 0.05$)。结论 冠心病合并 2 型糖尿病组炎症反应水平明显强于非糖尿病组,且患者炎症反应水平与冠脉损伤正相关;糖尿病可能通过炎症反应促进冠心病的发生及发展。监测冠心病合并 2 型糖尿病患者血清 hs-CRP 水平,对预测其冠状动脉粥样硬化病变的严重程度有一定意义。

【关键词】 糖尿病,2 型;冠状动脉疾病;C 反应蛋白质

Relationship between plasma high-sensitivity C reactive protein
level and coronary arterial lesion in patients with coronary
heart disease complicated with type 2 diabetes mellitus

SUN Jinliang, JIA Yongping, Lü Jiyuan, et al

Cardiovascular Department, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between plasma high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) level and coronary arterial lesion in patients with coronary heart disease complicated with type 2 diabetes mellitus (DM). Methods Coronary heart disease patients diagnosed by coronary angiography were divided into two groups: coronary heart disease(CHD) with DM group (A) and CHD without DM group (B), according to the OGTT results. The average blood pressure and the concentrations of plasma hs-CRP, blood glucose and blood lipids were measured. The relationship between the coronary arterial lesion and the age, the sex, the history of smoking, the average blood pressure, the levels of plasma hs-CRP, the concentrations of blood glucose and blood lipids was analysed. Results The concentrations of plasma hs-CRP and the extent of coronary arterials lesion of group A were higher than those of group B ($P < 0.05$). The plasma hs-CRP levels were positively correlated with the extent of coronary arterial lesions in both groups (group A $r = 0.897, P < 0.01$; group B $r = 0.827, P < 0.01$). Logistic regression analysis indicated that age, history of smoking, levels of plasma hs-CRP, blood glucose, total cholesterol, low density lipoprotein were risk factors for the extent of coronary arterial lesions in coronary heart disease patients with type 2 DM ($P < 0.05$), and hs-CRP was the most important risk factor for the extent of coronary arterial lesion. However, sex, average blood pressure and concentrations of high density lipoprotein and triglyceride were not the risk factors for the extent of coronary arterial lesions in coronary heart disease patients with type-2DM ($P > 0.05$). Conclu-

收稿日期:2007-11-19

作者单位:030001 太原市,山西医科大学第一医院心内科

作者简介:孙晋亮,男,1981 年 2 月出生,山西晋城市人,医学硕士,医师

通讯作者:贾永平, Tel:13509717129, E-mail:jiayongping6010@yahoo.com.cn

sion Level of inflammatory reaction in patients with coronary heart disease and type 2 DM was higher than that in patients with coronary heart disease without type 2 DM, and the level of inflammatory reaction was positively correlated with the extent of coronary arterial lesions. It suggests that monitoring the plasma concentrations of hs-CRP in patients with coronary heart disease complicated with type 2 DM is important for predicting the extent of coronary arterial lesion.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; coronary heart disease; C reactive protein

冠心病严重危害人类健康,而糖尿病患者冠心病发生率较非糖尿病患者明显增高。炎症反应是导致粥样硬化斑块发生发展及血栓形成的重要原因^[1,2]。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一个非特异性炎症标志,是参与急性时相反应的主要蛋白,能反映炎症的程度^[3]。本研究主要观察 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)并发冠心病患者血清超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平的变化及冠脉病变特点,从而探讨 T2DM 与冠心病炎症反应及冠脉病变的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2006 年 7 月至 2007 年 8 月山西医科大学第一医院心血管科冠心病住院患者 676 例,符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断分型标准确诊的合并 T2DM 患者 218 例,其中男 140 例,女 78 例,平均年龄(63.4±1.3)岁,不伴 T2DM 患者 458 例,其中男 297 例,女 161 例,平均年龄(64.2±2.1)岁。在此期间所有冠心病疑似患者均行冠脉造影术,入组患者均确诊冠心病,诊断标准为至少一支冠脉血管狭窄>50%。

1.2 实验室 hs-CRP 测定 所有血标本均空腹 12 h 后于晨起采集肘静脉血 4ml,柠檬酸钠抗凝,常温

3000rpm 离心 10min 分离血清,即刻测定 hs-CRP。hs-CRP 测定采用微粒子增强透射免疫分析法,仪器为日立 7170 自动生化仪。

1.3 血糖、血脂的测定 由医院检验中心完成。

1.4 平均动脉压 用水银柱血压计于入院时床旁测定血压,并用舒张压+1/3 脉压计算得平均动脉压。

1.5 统计学处理 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 差表示,所有数据用统计软件包 SPSS11.5 处理。计数资料用 χ^2 分析、计量资料成正态分布的用 t 检验、多个样本均数间多重比较用方差分析和 LSD- t 检验、等级资料相关性用 Spearman 秩相关分析,多分类变量与各种因素相互关系用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及 hs-CRP 水平 两组年龄及男女比例无显著性差异($P > 0.05$),合并 T2DM 组比无 T2DM 组 hs-CRP 水平升高($P < 0.05$;表 1)。

2.2 两组患者冠脉病变特点 合并 T2DM 组左主干病变及三支病变较无 T2DM 组发生率明显升高,单支病变较无 T2DM 组发生率明显减低(均 $P < 0.01$),双支病变两组无明显差异($P > 0.05$;表 2)。

表 1 两组患者 hs-CRP 水平

组别	例数(例)	男/女	年龄(岁)	hs-CRP 水平(mg/L)
无 T2DM 组	458	297 / 161	64.2±2.1	2.77±2.10
合并 T2DM 组	218	140 / 78	63.4±1.3	3.42±2.39
统计值	—	$\chi^2 = 0.025$	$t = 0.072$	$t = 2.137$
P 值	—	0.873	0.471	0.038*

注:与无 T2DM 组比较,* $P < 0.05$

表 2 两组患者冠脉病变特点

组别	单支病变	双支病变	三支病变	左主干病变
无 T2DM 组	208	138	112	41
合并 T2DM 组	55	70	93	36
统计值	25.32	0.272	23.171	8.368
P 值	0.000*	0.602	0.000*	0.004*

注:与无 T2DM 组比较,* $P < 0.01$

2.3 不同冠脉病变组 hs-CRP 水平 无 T2DM 组与合并 T2DM 组 hs-CRP 水平均为双支病变组高于单支病变组 ($P<0.01$), 三支病变组高于双支病变组 ($P<0.01$)。Spearman 秩相关分析表明, hs-CRP 与冠状动脉病变支数呈正相关 (无 T2DM 组 $r=0.827, P<0.01$; 合并 T2DM 组 $r=0.897, P<0.01$, 表 3)。

表 3 无 T2DM 组与合并 T2DM 组不同冠脉病变情况下 hs-CRP 水平

组别	例数	hs-CRP(mg/L)
无 T2DM 组		
单支病变	208	1.34±0.80
双支病变	138	2.94±0.77
三支病变	112	4.74±1.29
合并 T2DM 组		
单支病变	55	1.48±1.32*
双支病变	70	3.47±1.94*
三支病变	93	4.98±1.03*

注: LSD-*t* 检验各组间比较, * $P<0.001$

2.4 合并 T2DM 组冠脉病变程度与各种危险因素 Logistic 回归分析 年龄、吸烟史、hs-CRP、血糖、低密度脂蛋白及总胆固醇等是冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素 ($P<0.05$); 性别、甘油三酯、高密度脂蛋白及平均动脉压不是冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素 ($P>0.05$; 表 4)。

3 讨论

随着经济发展、人口老龄化等, 冠心病发病率日益增高, 越来越成为严重威胁人类健康的心血管疾病。有研究表明, 糖尿病患者中冠心病发病率较无

糖尿病人群明显升高^[4,5]。炎症反应是导致粥样硬化斑块发生发展及血栓形成的重要原因^[1,2]。CRP 是一个非特异性炎症标志, 是参与急性时相反应的主要蛋白, 能反映炎症的程度, 在已提出的动脉粥样硬化炎症假说中^[3], CRP 被认为是致动脉粥样硬化的一个危险因素。CRP 可能是心血管事件的危险预测因子, 并独立于血脂等传统指标^[6]。而且, CRP 可加重动脉血栓形成的过程, 因其具有激活补体和单核细胞、巨噬细胞的功能, 后者释放多种组织因子, 参与低密度脂蛋白的摄取^[7]。Liuzzo 等^[8]发现血清 hs-CRP 值 $<5\text{ mg/L}$ 时冠状动脉事件发生的危险性较小, 而入院时 $\text{CRP} \geq 3\text{mg/L}$ 的不稳定性心绞痛患者心绞痛的复发、心肌梗死和心源性死亡等心血管事件发生率较高。Ridker 等^[2]发现, hs-CRP 较其他检测指标如总胆固醇、低密度脂蛋白、白介素-6、同型半胱氨酸等对心血管事件有更强的预测作用。hs-CRP 升高但低密度脂蛋白下降者仍存在于心血管事件的高风险, hs-CRP 是较低密度脂蛋白更强的心血管事件预示因子。CRP 影响冠心病的机制可能有如下几个方面: (1) 诱导补体系统, 造成血管内膜损伤; (2) 调整内皮细胞一氧化氮 (NO) 的表达与合成; (3) 诱导细胞黏附因子的表达; (4) 氧化低密度脂蛋白胆固醇^[9]。

Pickup 等^[10]研究发现 CRP 水平的增高与胰岛素抵抗关系密切。还有研究发现, T2DM 可以增加糖化终产物的合成, 而糖化终产物可以活化巨噬细胞并增加氧化应激和 IL-6 的合成, 进而促进 CRP 合成。

本研究结果显示, 冠心病合并 T2DM 组 hs-CRP 水平及冠脉病变程度明显高于非糖尿病组 (均 $P<0.05$)。Spearman 秩相关分析表明, 冠心病合并 T2DM 组及非糖尿病组 hs-CRP 水平与冠状动脉

表 4 合并 T2DM 组冠脉病变程度与各种危险因素 Logistic 回归分析

	年龄(岁)	性别(男/女)	吸烟史(吸/不吸)	hs-CRP(mg/L)	GLU(mol/L)
计量值	63.94±2.62	140/78	67/151	3.42±2.39	6.51±2.14
回归系数	-2.859	-0.185	-2.397	-4.734	-1.514
wald χ^2	5.841	0.020	3.274	29.310	12.390
P 值	0.016①	0.886②	0.041③	0.000④	0.000⑤
	HDL(mol/L)	LDL(mol/L)	TG(mol/L)	TC(mol/L)	平均动脉压(mmHg)
计量值	1.07±0.32	2.41±0.68	2.40±1.14	4.21±1.01	92.96±12.88
回归系数	-1.916	-2.693	0.465	-2.224	-0.040
wald χ^2	0.664	8.597	0.932	5.016	0.992
P 值	0.415⑥	0.003⑦	0.334⑧	0.019⑨	0.319⑩

注: ①③④⑤⑦⑨ $P<0.05$, 年龄、吸烟史、hs-CRP、血糖 (GLU)、低密度脂蛋白 (LDL) 及总胆固醇 (TC) 等冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素; ②⑥⑧⑩ $P>0.05$, 性别、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL) 及平均动脉压不是冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素

病变支数均呈正相关(无 T2DM 组 $r=0.827$, $P<0.01$; 合并 T2DM 组 $r=0.897$, $P<0.01$)。Logistic 回归分析表明,年龄、吸烟史、hs-CRP、血糖、低密度脂蛋白及总胆固醇等是冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素(均 $P<0.05$),且 hs-CRP 是其中最重要的危险因素;而性别、甘油三酯、高密度脂蛋白及平均动脉压不是冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素(均 $P>0.05$)。本研究提示,冠心病合并 T2DM 组炎症反应水平明显强于非糖尿病组,且患者炎症反应水平与冠脉损伤呈正相关;糖尿病可能通过炎症反应促进冠心病的发生及发展。监测冠心病合并 T2DM 患者血清 hs-CRP 水平,对预测其冠状动脉粥样硬化病变的严重程度有一定意义。笔者通过较大规模的临床病例研究,客观地证实了 hs-CRP 对冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变的作用,为冠心病临床诊断及危险评估提供了一定的参考。

参考文献

- [1] Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340: 115-119.
- [2] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation are the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, 342: 836-840.
- [3] Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, et al. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2001, 33: 309-312.
- [4] Annel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*, 1979, 241: 2053-2058.
- [5] Siamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, 16: 434-444.
- [6] Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *Br Med J*, 2000, 321: 199-203.
- [7] Daniel G, Hackam MD, Sonia S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA*, 2003, 290: 932-938.
- [8] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994, 331: 417-424.
- [9] Ridker PM, Morrow D. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol*, 2003, 92 (Suppl): 17-22.
- [10] Pickup JC, Crook MA. Is type 2 diabetes mellitus a disease of the immune system? *Diabetologia*, 1998, 41: 1241-1244.
- [3] Szokodi I, Tavi P, Fldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ. *J Circ Res*, 2002, 91: 434-440.
- [4] Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, et al. Apelin has *in vivo* inotropic effects on normal and failing hearts. *J Circ*, 2004, 110: 187-193.
- [5] Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*, 2004, 118: 119-125.
- [6] Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *J Endocrinol*, 2005, 146: 1764-1771.
- [7] Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *J Regul Pept*, 2005, 130: 7-13.
- [8] Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1796-1808.
- [9] Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, et al. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe? *J Mol Cell Endocrinol*, 2005, 245: 7-9.

(上接第 378 页)