·临床研究·

合并微量白蛋白尿的老年糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的变化分析

张荣先*,奚雪梅,宋晓玲,吴建华,林钟华
(成飞医院心血管内科,成都 610091)

【摘 要】 **目的** 探讨伴有微量白蛋白尿(MAU)的老年2型糖尿病(T2DM)患者颈动脉内膜中层厚度(C-IMT)的变化情况。**方法** 入选成飞医院心血管内科的老年T2DM患者180例,依据是否合并MAU分为两组:MAU组($n=60$)和非MAU组($n=120$)。检测并对比两组患者的临床资料及相关指标。**结果** 与非MAU组相比,MAU组患者的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、斑块发生率、C-IMT、血管阻力指数(RI)和血管博动指数(PI)均显著增高,而肾小球滤过率、管腔内径、颈动脉收缩期峰值血流速度(PSV)和舒张末期血流速度(EDV)均显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。随着采用硬化斑块指数(CAS)分期的增高,患者MAU水平呈递增趋势($F=29.874$, $P<0.001$)。多元线性回归分析结果表明,合并MAU老年T2DM患者的C-IMT与MAU呈正相关。**结论** 伴有MAU的老年T2DM患者C-IMT与MAU密切相关,检测T2DM患者的MAU可以对其心脑血管病变进行早期诊断。

【关键词】 微量白蛋白尿;老年人;2型糖尿病;颈动脉内膜中层厚度
【中图分类号】 R592; R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.05.084

Alteration of carotid intima media thickness in elderly diabetes patients complicated with microalbuminuria

ZHANG Rong-Xian*, XI Xue-Mei, SONG Xiao-Ling, WU Jian-Hua, LIN Zhong-Hua
(Department of Cardiology, Chengfei Hospital, Chengdu 610091, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the alteration of carotid artery intima media thickness (C-IMT) in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and trace albumin in the urine (microalbuminuria, MAU). **Methods** A total of 180 elderly T2DM patients hospitalized in our department were recruited in this study. According to complication of MAU or not, they were divided into MAU group ($n=60$) and non-MAU group ($n=120$). Their clinical data and related indices were detected and compared between the 2 groups. **Results** Compared with the non-MAU group, the MAU group had significantly higher triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid (UA), serum creatinine (Scr), incidence of plaque, C-IMT, resistance index (RI) and pulsatility index (PI), but obviously lower glomerular filtration rate (GFR), lumen diameter, carotid peak systolic blood flow velocity (PSV) and end diastolic velocity (EDV) (all $P<0.05$). The level of MAU was increased with the increase of sclerotic plaque index ($F=29.874$, $P<0.001$). Multiple linear regression analysis indicated that C-IMT was positively correlated with the MAU level in the elderly T2DM patients complicated with MAU. **Conclusion** C-IMT and MAU are closely associated in the elderly T2DM patients complicated with MAU. Detection of MAU is of value in the early diagnosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases in these patients.

【**Key words**】 microalbuminuria; aged; type 2 diabetes mellitus; carotid intima media thickness

Corresponding author: *ZHANG Rong-Xian*, *E-mail*: *cdzsrys@163.com*

2型糖尿病是临床常见的内分泌疾病,多发生于中老年人。随着病情的进展,老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)患者可出现周围神经病变、肾脏病变、眼底病变等多种并发症,严重威胁预后。颈动脉粥样硬化是老年T2DM患者较为常见的并发症类型,可影响血液的正常流动,减少其对重要组织和器官的血流灌注,引起心、脑等重要器官缺血,进而导致心脑血管不良事件的发生[1]。动脉粥样硬化的临床特征为大、中动脉斑块内膜增厚,但初期并无特异性不适症状,患者一般不会主动检查颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness,C-IMT),且C-IMT需要由专业的超声科医师检

收稿日期:2016-12-05;**修回日期**:2017-01-16
通信作者:张荣先,E-mail:cdzsrys@163.com

测,费用较高。近年来,一些研究发现老年T2DM患者的C-IMT与微量白蛋白尿(micro albumin uria, MAU)密切相关,将MAU作为C-IMT的一项提示性指标不失为一种廉价便捷的好方法[2]。本研究探讨了伴有MAU的老年T2DM患者的C-IMT变化情况,现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选成飞医院心血管内科的老年T2DM患者180例,依据是否合并MAU分为两组:MAU组(n=60)和非MAU组(n=120)。入选标准:(1)≥60岁;(2)签署知情同意书。排除标准:(1)功能性蛋白尿、体位性蛋白尿、原发性肾脏疾病、高血压;(2)合并急慢性感染、免疫性疾病;(3)其他引起肾功能损害的疾病。

糖尿病的诊断依据《中国糖尿病防治指南》[3],满足下述任何一点即可诊断:(1)空腹血糖≥7.0 mmol/L;(2)随机血糖≥11.1 mmol/L;(3)口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h血糖≥11.1 mmol/L。MAU的诊断:MAU_{24h}≥30 mg为阳性。

1.2 方法

留取患者24 h尿,记录尿量,取10 ml标本送检。采用全自动特定蛋白分析仪,免疫散射比浊法检测MAU。抽取患者空腹静脉血,采用全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血尿酸(uric acid, UA)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、血肌酐(srum creatinine, Scr)等指标。

采用彩超检测颈动脉血流指标:患者取平卧位,充分暴露颈前,选择彩超探头频率为7~10 mHz,依次检查双侧颈总动脉、颈外动脉,观察血管结构、走行形态,记录颈动脉收缩期峰值血流速度(peak systolic blood flow velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic velocity, EDV)、血管阻力指数(resistance index, RI)、血管博动指数(pulsatility index, PI)、管腔内径、斑块发生率。C-IMT指腔内膜交界面至中膜外表面之间的垂直距离。

采用硬化斑块指数(carotid atherosclerosis, CAS)衡量动脉粥样硬化程度。(1)0期:颈动脉内膜光滑、无增厚。(2)Ⅰ期:内膜不光滑,C-IMT<0.9 mm。(3)Ⅱ期:0.9 mm≤C-IMT<1.2 mm。(4)Ⅲ期:C-IMT≥1.2 mm。(5)Ⅳ期:有≥2个斑块形成,C-IMT≥1.2 mm。

1.3 统计学处理

采用SAS9.3统计软件进行统计学分析。计量资料用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以百分率表示,两组间比较采用χ^2检验。采用多元线性回归分析相关性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料比较

MAU组中,男性33例,女性27例,年龄60~89(76.2±6.8)岁,糖尿病病程7~22(14.3±5.9)年,其中合并吸烟史17例。非MAU组中,男性72例,女性48例,年龄60~89(75.1±6.3)岁,糖尿病病程6~20(13.8±6.0)年,其中合并吸烟史30例。两组患者以上基线资料间的差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 两组患者生化指标比较

与非MAU组相比,MAU组患者的TG、TC、LDL-C、UA和Scr均显著增高,而GFR显著降低,差异均具有统计学意义(P<0.05;表1)。

表1 两组患者生化指标比较

Table 1 Comparison of biochemical indices between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Index	MAU group (n=60)	Non-MAU group (n=120)	t	P value
FBG (mmol/L)	8.83±1.44	8.58±1.25	0.871	0.452
TG (mmol/L)	5.82±0.85	5.17±0.76	5.197	<0.001
TC (mmol/L)	1.84±0.37	1.53±0.40	3.682	0.002
LDL-C (mmol/L)	3.18±0.69	2.51±0.72	5.967	<0.001
UA (mmol/L)	428.95±78.51	369.61±80.33	4.683	<0.001
SBP (mmHg)	132.9±12.5	128.5±10.3	1.148	0.452
DBP (mmHg)	75.9±9.3	73.8±10.4	1.283	0.117
GFR ($ml\cdot min^{-1}\cdot 1.73m^{-2}$)	89.9±13.8	104.2±15.7	3.287	0.020
Scr (μmol/L)	98.4±16.7	63.8±13.0	5.984	<0.001

FBG: fasting blood glucose; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; UA: uric acid; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; GFR: glomerular filtration rate; Scr: serum creatinine

2.3 两组患者颈总动脉相关指标比较

与非 MAU 组相比，MAU 组患者的管腔内径、PSV 和 EDV 均显著降低，而斑块发生率、C-IMT、PI 和 RI 均显著增高，差异均具有统计学意义（$P<0.05$；表 2）。

2.4 不同颈动脉粥样硬化程度的糖尿病患者 MAU 水平比较

依据 CAS 将 180 例患者分为 0～Ⅳ期，例数分别为 58、32、36、46 和 8，MAU 分别为（4.75±2.14）、（12.04±6.75）、（27.53±8.97）、（51.32±14.08）和（87.39±18.30）mg/24 h，结果显示，随着 CAS 分期的增高，患者 MAU 水平呈递增趋势（$F=29.874$，$P<0.001$）。

以 MAU 值作为因变量，TG、TC、LDL-C、UA、管腔内径、C-IMT、PSV、EDV、PI 和 RI 作为自变量，采用向前回归法，得到回归方程为 C-IMT = 0.418 + 0.402（UA）+0.473（MAU）+0.371（RI）+0.362（Scr）−0.482（GFR）。

3 讨 论

随着人们饮食结构的改变和生活压力的增加，糖尿病的发病率逐年升高。糖尿病并发症不仅会降低患者生活质量，严重者亦能危及生命。糖尿病患者机体往往并存糖、脂代谢紊乱，血管内皮细胞受损，因而是发生颈动脉粥样硬化的高危人群。血管内膜沉积大量脂质引起内膜增厚，继而形成动脉粥样硬化斑块，影响脑组织供血[4]。老年患者由于血管内皮功能存在不同程度损伤，颈动脉粥样硬化发病率更高[5]，临床中应予以充分重视。

C-IMT 是一项反映早期动脉粥样硬化的指标，可预示大动脉的损害程度。C-IMT 值越高，提示发生心脑血管并发症的风险越高[6]。有研究发现，MAU 不仅是老年 T2DM 患者肾功能损伤的提示性指标，同时也可用来预测缺血性心脑血管并发症的发生[7]。存在 MAU 患者的血管内皮功能损伤、细胞外基质改变等均可导致血管的通透性增加，使脂质进入血管壁，进而促进动脉粥样硬化的进展[8]。因此 MAU 往往提示亚临床的靶器官损害。有研究发现[9]，MAU 与 C-IMT 呈正相关，即微量蛋白水平越高，C-IMT 越厚，动脉粥样硬化程度越严重，心脑血管不良事件的发生风险也就越高。本研究结果表明，MAU 组和非 MAU 组的 FBG 测定值差异无统计学意义，这一结果提示伴有 MAU 和不伴有 MAU 的老年 T2DM 患者的血糖控制情况均良好，这与近年来临床越来越重视糖尿病的预防和治疗有关[10]。MAU 组的 TG、TC、LDL-C 和 UA 值均显著的高于非 MAU 组，提示伴有 MAU 的老年 T2DM 患者机体脂质代谢紊乱程度更严重，肾功能损伤也更严重。这与文献报道的 T2DM 合并 MAU 的值越高血脂变化幅度越大的结果一致[11]。

本研究结果表明，与非 MAU 组相比，MAU 组患者的管腔内径、PSV 和 EDV 均显著降低，而斑块发生率、C-IMT、PI 和 RI 均显著增高，提示伴有 MAU 的老年 T2DM 患者颈动脉内膜的增厚情况更加严重，并影响血流速度和血管博动，对脑组织供血产生不利影响。这一结果与叶颖等[12,13]报道的结果相一致。

本研究还发现，随着 CAS 分期的增高，患者 MAU 水平呈显著递增趋势，提示随着病程的进展，老年 T2DM 患者的 MAU 病情逐步加重。线性相关分析结果表明，合并 MAU 老年 T2DM 患者的 C-IMT 与 MAU 呈正相关。影响蛋白尿的因素较多，尤其是高血压状态及其肾功能水平，本研究中 MAU 组和非 MAU 组的血压测定值间差异无统计学意义，排除了血压状态对尿蛋白结果的影响。MAU 组的 UA 和 Scr 均显著的高于非 MAU 组，这一结果提示伴有 MAU 的老年 T2DM 患者的肾功能损害程度更加严重。

表 2 两组患者颈总动脉相关指标比较

Table 2 Comparison of common carotid artery indices between two groups

Index	MAU group ($n=60$)	Non-MAU group ($n=120$)	t	P value
Lumen diameter (mm, $\bar{x}\pm s$)	6.82±0.69	7.08±0.55	2.740	0.034
Plaque incidence [n(%)]	40(66.67)	14(11.67)	53.434	<0.001
C-IMT (mm, $\bar{x}\pm s$)	1.49±0.20	1.14±0.16	12.701	<0.001
PSV (cm/s, $\bar{x}\pm s$)	53.18±8.26	62.35±11.74	5.414	<0.001
EDV (cm/s, $\bar{x}\pm s$)	13.59±3.72	20.41±5.28	8.950	<0.001
PI ($\bar{x}\pm s$)	2.34±0.62	1.47±0.39	11.496	<0.001
RI ($\bar{x}\pm s$)	1.43±0.49	0.89±0.24	11.453	<0.001

C-IMT: carotid intima-media thickness; PSV: peak systolic blood flow velocity; EDV: end diastolic velocity; PI: pulsatility index; RI: resistance index

综上所述,伴有MAU的老年T2DM患者C-IMT与MAU密切相关。提示临床工作中如发现MAU,应及时进行C-IMT检测,以尽早明确心脑血管病变的风险。

【参考文献】

[1] Yi CJ, Lee JH, Kwak BS, *et al*. Diagnosis of diabetes mellitus using sialic acid expression of erythrocyte and a microfluidic resistive temperature detector (micro-RTD)[J]. Sens Actuators B Chem, 2014, 191(2): 305-312. DOI: 10.1016/j.snb.2013.10.004.

[2] Enomoto Y, Yoshimura S, Yamada K, *et al*. Silent coronary artery disease in Japanese patients undergoing carotid artery stenting[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): 1163-1168. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.013.

[3] 《中国糖尿病防治指南》编写组. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 15-18.
Writing Group of Guidelines for Prevention and Treatment of Diabetes in China. Chinese Diabetes Prevention Guidelines[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2008: 15-18.

[4] 杨轶萍, 杨菊红, 常宝成, 等. 纤维蛋白原是2型糖尿病尿蛋白进展的预测指标[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(9): 726-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.09.008.
Yang YP, Yang JH, Chang BC, *et al*. Fibrinogen is a predictive marker for the progression of proteinuria in type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Endocrinol Metabol, 2012, 28(9): 726-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.09.008.

[5] 胡利梅, 任卫东, 张 斌, 等. 影响2型糖尿病患者动脉硬化的多因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 391-394.
Hu LM, Ren WD, Zhang B, *et al*. Analysis of the factors influencing artery atherosclerosis of type 2 diabetic patients[J]. Chin J Arteriosclerosis, 2014, 22(4): 391-394.

[6] 房 振, 宋书凯, 李敬田. 2型糖尿病合并冠心病患者血浆hs-CRP、IL-6与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 山东医药, 2016, 56(14): 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.14.017.
Fang Z, Song SK, Li JT. Correlation between plasma hs-CRP, IL-6 and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. Shandong Med J, 2016, 56(14): 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.14.017.

[7] 钱红霞, 李新胜, 李佳芮, 等. 尿微量白蛋白与2型糖尿病患者颈动脉内中膜厚度的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(4): 287-288. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2012.04.014.
Qian HX, Li XS, Li JR, *et al*. Study on the correlation between microalbuminuria and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Diabetes, 2012, 20(4): 287-288. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2012.04.014.

[8] 周小爱, 朱 绥, 朱长远, 等. 血管回声跟踪技术检测2型糖尿病肾病患者颈动脉弹性的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 3(8): 657-660. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.08.022.
Zhou XA, Zhu S, Zhu CY, *et al*. Clinical significance of carotid artery elasticity in patients with type 2 diabetic nephropathy by echo tracking technique[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2015, 3(8): 657-660. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.08.022.

[9] 向 勇, 朱建萍, 张 林. 原发性高血压患者MAU和颈动脉内膜厚度的相关性[J]. 中国热带医学, 2014, 14(3): 328-330.
Xiang Y, Zhu JP, Zhang L. Correlation of MAU with carotid intima-media thickness in patients with primary hypertension[J]. China Trop Med, 2014, 14(3): 328-330.

[10] 孙 燕, 张 红, 李 融. 2型糖尿病患者尿微量白蛋白与血糖波动的关系[J]. 山东医药, 2014, 54(36): 81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.36.032.
Sun Y, Zhang H, Li R. Relationship between microalbuminuria and blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Shandong Med J, 2014, 54(36): 81-82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.36.032.

[11] 朱莉莉, 宋海燕, 安盟盟, 等. 2型糖尿病患者血清富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与血脂的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(5): 445-447. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2015.05.018.
Zhu LL, Song HY, An MM, *et al*. Study on the relationship between serum levels of cysteine rich secreted protein and blood lipid in type 2 diabetic patients[J]. Chin J Diabetes, 2015, 23(5): 445-447. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2015.05.018.

[12] 叶 颖, 王晓春, 陈 华, 等. 2型糖尿病患者血尿酸水平与下肢动脉疾病的相关性研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(14): 1762-1764. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.14.030.
Ye Y, Wang XC, Chen H, *et al*. Study on the correlation between serum uric acid and lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chongqing Med, 2015, 43(14): 1762-1764. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.14.030.

[13] 满孝云, 苗秀欣, 宋砚坤, 等. 多重老年综合征对老年2型糖尿病患者生活质量的影响[J]. 中华老年多器官病杂志, 2016, 15(9): 678-682. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.161.
Man XY, Miao XX, Song YK, *et al*. Effects of multiple geriatric syndromes on quality of life in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(9): 678-682. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.161.

(编辑: 吕青远)