·老年周围血管疾病治疗专栏·

老年下肢动脉粥样硬化危险因素分析

梁越[1*],张慧文[2],郑月宏[3]
([1] 内蒙古自治区人民医院血管外科,呼和浩特 010017;[2] 内蒙古医科大学药学院生药教研室,呼和浩特 010110;[3] 中国医学科学院北京协和医院血管外科,北京 100730)

【摘 要】 目的 探讨影响老年人下肢动脉粥样硬化疾病(LEAD)的相关危险因素。**方法** 连续性收集 2013 年 5 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日内蒙古自治区人民医院血管外科及北京协和医院血管外科老年 LEAD 患者共 98 例(病例组),同时选取 2 个中心进行体检的老年健康人群 70 名作为对照组。收集 2 组患者基线资料及临床相关指标并进行比较。采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。根据数据类型,组间比较采用独立样本 t 检验或 χ^2 检验。将单因素分析中 $P<0.01$ 的自变量纳入多因素 logistic 回归模型,分析影响老年 LEAD 的相关危险因素。**结果** 病例组患者男性、高血压、吸烟比例及收缩压水平显著高于对照组,舒张压和体质量指数水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。临床指标中,病例组患者空腹血糖(FBG)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素、肌酐和高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平显著高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及踝肱指数(ABI)水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,性别($OR=1.007$, 95% CI 0.201 ~ 1.232)、吸烟($OR=0.181$, 95% CI 0.044 ~ 1.119)、收缩压($OR=0.153$, 95% CI 0.135 ~ 0.198)、FBG($OR=3.226$, 95% CI 1.589 ~ 5.103)、HOMA-IR($OR=2.971$, 95% CI 1.456 ~ 4.716)、胰岛素($OR=1.996$, 95% CI 1.309 ~ 3.311)、HDL-C($OR=0.311$, 95% CI −0.237 ~ 0.515)、hs-CRP($OR=1.058$, 95% CI 0.313 ~ 1.157)和 ABI($OR=-3.011$, 95% CI −4.238 ~ −2.010)是发生 LEAD 的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 患有高血压或糖尿病的老年男性患者要注意 LEAD 的筛查,并积极戒烟,控制血压血糖,强化降脂。

【关键词】 老年人;危险因素;回归分析;下肢动脉粥样硬化
【中图分类号】 R543;R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.08.128

Risk factors for atherosclerosis in the lower extremities in the elderly patients

LIANG Yue[1*], ZHANG Hui-Wen[2], ZHENG Yue-Hong[3]
([1]Department of Vascular Surgery, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Huhhot 010017, China;[2]Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Inner Mongolian Medical University, Huhhot 010110, China;[3] Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 To investigate the risk factors for lower extremity atherosclerosis disease (LEAD) in the elderly people. **Methods** Included as case group were 98 elderly LEAD patients treated in the Vascular Surgery of People's Hospital in Inner Mongolia Autonomous Region and the Vascular Surgery of Peking Union Medical College Hospital from May 1, 2013 to December 31, 2014. At the same time, 70 healthy elderly people were enrolled as the control group who received check-ups at the 2 institutions. The baseline data and clinical indices of the 2 groups were collected and compared. SPSS statistics 19.0 was used for statistical analysis, and independent samples t test or χ^2 test, depending on data type, was used for comparison. The independent variables with $P<0.01$ in univariate analysis were included in a multiple logistic regression model to investigate the risk factors for LEAD in the elderly patients. **Results** The proportion of the male patients, the proportion of the smokers, hypertension rate, and systolic pressure in the case group were significantly higher than those in the control group, but diastolic pressure and body mass index were significantly lower ($P<0.05$). Of the clinical indices, fasting blood glucose (FBG), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), insulin, creatinine and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were significantly higher in the case group than in the control group, but the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and ankle brachial index (ABI) were significantly lower ($P<0.05$). Multiple factor logistic regression showed that sex ($OR=1.007$, 95% CI 0.201 − 1.232), smoking ($OR=0.181$, 95% CI 0.044 − 1.119), systolic pressure ($OR=0.153$,

收稿日期: 2017 − 05 − 03; **修回日期**: 2017 − 06 − 23
基金项目: 内蒙古自然科学基金(2017MS0842);内蒙古医科大学科技百万工程(联合)项目[KD2016KJBW(LH)033];内蒙古自治区人民医院院内基金(2016030)
通信作者: 梁越, E-mail: nmgliangyue@126.com

95% *CI* 0.135 – 0.198), FBG (*OR* = 3.226, 95% *CI* 1.589 – 5.103), HOMA-IR (*OR* = 2.971, 95% *CI* 1.456 – 4.716), insulin (*OR* = 1.996, 95% *CI* 1.309 – 3.311), HDL-C (OR = 0.311, 95% *CI* – 0.237 – 0.515), hs-CRP (*OR* = 1.058, 95% *CI* 0.313 – 1.157) and ABI (*OR* = – 3.011, 95% *CI* – 4.238 – – 2.010) were independent risk factors for LEAD (*P* < 0.05). **Conclusion** Screening for LEAD should be emphasized in the elderly men with hypertension or diabetes, and they should be advised to quit smoking, control blood pressure and glucose, and reduce lipid.

【**Key words**】 aged; risk factors; regression analysis; lower extremity atherosclerosis

This work was supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2017MS0842), *the Million Project* (*Joint*) *of Science and Technology of Inner Mongolia Medical University* [KD2016KJBW(LH)033], *and the Foundation of People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region* (2016030).

Corresponding author: *LIANG Yue*, *E-mail*: *nmgliangyue@126.com*

下肢动脉粥样硬化疾病(lower extremity atherosclerosis disease, LEAD)是指下肢动脉节段性狭窄并闭塞,导致下肢组织出现缺血的一类疾病,是中老年患者中最常见的一类动脉粥样硬化疾病[1]。该疾病特征表现为动脉内膜的纤维发生增生,并产生退行性变化;同时动脉壁变厚变硬,使动脉腔狭隘或者闭塞,最终导致下肢因供血不足而发生溃疡,最严重时发生坏疽而截肢。该病是在生活习惯、饮食、慢性炎症、免疫功能异常、脂类代谢、遗传以及表观遗传等各种因素相互作用下而发生的一种心血管病变。其发病机制一直是心血管疾病研究的重点。其中吸烟、糖尿病、高血压和脂质代谢紊乱等风险因素方面的研究较多[2],但目前尚无定论。本研究通过收集并比较 LEAD 患者及正常健康人群的一般资料及相关临床指标,分析影响 LEAD 的相关危险因素,为预防 LEAD 的发生或延缓 LEAD 进展提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2013 年 5 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日内蒙古自治区人民医院血管外科及北京协和医院血管外科老年 LEAD 患者 98 例。LEAD 诊断标准为:(1)下肢有间歇性跛行、下肢静息痛、足温低、毛发少或足部皮肤紫绀等症状,足背动脉或胫后动脉搏动减弱或消失;(2)静息踝肱指数(ankle brachial index, ABI) < 0.90,或趾肱指数(toe brachial index, TBI) < 0.60,或运动后 ABI 下降 20%;(3)超声多普勒检查或其他影像学检查(计算机断层扫描血管造影、磁共振血管造影或数字减影血管造影)显示下肢动脉硬化狭窄或闭塞性病变。另选取上述 2 个研究中心同期正常体检者 70 名作为对照组。排除患有急性冠脉综合症、急性脑血管事件、心脏衰竭及 1 型糖尿病者。

1.2 方法

采集所有患者入院时的基本临床信息,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、清晨基础血压、既往病史、吸烟史及饮酒情况等。所有参与者在晨起空腹状态时,抽取 3 ml 静脉血,立即 1500 转/min 离心 10 min,血清放在 – 80℃冰箱保存备用。吸烟者定义为目前吸烟或 5 年内戒烟。高血压定义为有高血压病史、接受降压治疗,或者收缩压≥140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)或舒张压≥90 mmHg。糖尿病定义为空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)≥7.0 mmol/L,或者接受降糖治疗。常规测定患者血液多项指标包括快速血糖、肝肾功能、血脂、凝血功能、心肌酶谱、高敏 C – 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。在全自动生化仪上测定血清胰岛素并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析 $P < 0.01$ 的自变量纳入多因素 logistic 回归模型,分析与 LEAD 相关的危险因素。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料比较

病例组患者男性、高血压、吸烟比例及收缩压水平显著高于对照组,舒张压和 BMI 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者年龄、糖尿病、饮酒等比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

2.2 2 组患者临床指标比较

病例组患者 FBG、HOMA-IR、胰岛素、肌酐和 hs-CRP 水平显著高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及 ABI 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者其他指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

表1 2组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between 2 groups

Item	Control group (n=70)	Case group (n=98)	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	63.2±10.8	64.9±11.2	0.120
Gender(male/female, n)	43/27	80/18	0.004
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	25.23±3.26	24.30±3.41	0.030
Smoking[n(%)]	27(38.57)	63(64.29)	0.001
Drinking[n(%)]	22(31.43)	31(31.63)	1.000
Hypertension[n(%)]	34(48.57)	63(64.29)	0.003
Diabetes[n(%)]	24(34.29)	34(34.69)	0.956
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	125.3±12.3	131.7±17.6	0.006
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	74.4±8.6	72.0±10.2	0.020

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

表2 2组患者临床指标比较

Table 2 Comparison of clinical indices between 2 groups

($\bar{x}\pm s$)

Item	Control group (n=70)	Case group (n=98)	P value
HbA1c(%)	7.60±1.85	7.84±1.71	0.690
FBG(mmol/L)	5.63±1.03	6.18±1.55	0.009
HOMA-IR	1.69±0.41	2.72±0.78	<0.001
Insulin(mU/L)	6.81±1.23	10.04±2.39	<0.001
TC(mg/dl)	159.8±67.0	172.7±48.0	0.110
TG(mg/dl)	186.8±156.8	160.2±176.7	0.880
HDL-C(mg/dl)	41.65±11.29	37.59±10.39	0.003
LDL-C(mg/dl)	108.1±34.1	101.1±30.9	0.240
Cr(μmol/L)	77.80±17.74	87.80±44.91	0.020
hs-CRP(mg/L)	2.36±3.94	10.48±24.44	<0.001
ABI	1.13±0.07	0.67±0.12	<0.001
ADP(μg/ml)	13.98±11.95	13.50±13.49	0.440

HbA1c: hemoglobin A1c; FBG: fasting blood glucose; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Cr: creatinine; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; ABI: ankle brachial index; ADP: adiponectin

2.2 下肢动脉粥样硬化危险因素的多因素分析

将P<0.01的变量纳入多因素logistic回归模型,结果显示,性别、吸烟、收缩压、FBG、HOMA-IR、胰岛素、HDL-C、hs-CRP和ABI是LEAD的独立危险因素(P<0.05;表3)。

3 讨 论

ABI是公认的下肢血管疾病早期筛查方法,亦是所有检测下肢动脉闭塞症中对环境要求最低,操作最简单并且高效的方法[3]。本研究结果发现病例组患者ABI显著低于对照组(P<0.001),进一步验证了其可靠性。

本研究显示病例组男性比例显著高于对照组,这可能与男性睾酮水平有关。因老年睾酮水平降低,低睾酮水平可降低血管内皮功能,从而促进动脉粥样硬化发生[4]。另外,性别差异亦可能与男性吸烟比例高、精神压力大等因素有关。有研究发现,大量LEAD患者正在吸烟或者有过吸烟史[5],而吸烟是LEAD一个重要且独立的风险因素[6]。文献报道其可能的机制如下。(1)烟草中尼古丁及焦油等物质能刺激肾上腺素和去甲肾上腺素分泌增多,促进血管收缩,使血管压力升高,直接或间接导致血管内皮损伤;(2)吸烟可抑制前列环素抗血小板聚集作用,促进血小板聚集;(3)烟草和一氧化碳共同刺激血小板释放生长因子,导致血管平滑肌增生;(4)尼古丁会升高血清游离脂肪酸和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平,降低HDL水平,导致动脉粥样硬化;(5)长期吸烟导致可溶性E-选择素和可溶性细胞间黏附分子水平升高,促进单核细胞摄取胆固醇变为泡沫细胞,从而导致脉粥样硬化的炎症过程[7]。

本研究中病例组高血压比例显著高于对照组,差异有统计学意义(P=0.003)。研究证实高血压是LEAD的一个重要风险因素[8]。血压升高会加重动脉壁的压力和损伤,导致动脉硬化,加速LEAD的形成。LEAD患者与健康人群对比,其收缩压显著升

表3 下肢动脉粥样硬化多因素logistic回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of factors in lower extremity atherosclerosis

Factor	B	SE	$Wald$	P value	OR(95% CI)
Gender	0.689	0.244	7.411	0.005	1.007(0.201-1.232)
Smoking	0.571	0.263	4.524	0.017	0.181(0.044-1.119)
SBP	0.505	0.233	4.004	0.034	0.153(0.135-0.198)
FBG	2.163	0.549	17.211	0.000	3.226(1.589-5.103)
HOMA-IR	0.963	0.300	10.325	0.000	2.971(1.456-4.716)
Insulin	0.702	0.219	7.531	0.001	1.996(1.309-3.311)
HDL-C	0.622	0.194	6.665	0.007	0.311(-0.237-0.515)
hs-CRP	0.550	0.171	5.898	0.020	1.058(0.313-1.157)
ABI	-3.187	0.614	22.187	0.000	-3.011(-4.238--2.010)

ABI: ankle brachial index; FBG: fasting blood glucose; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; SBP: systolic blood pressure

高,且动脉收缩压升高与动脉顺应性呈负相关[9],提示在收缩压增高的高血压患者和 LEAD 患者中,动脉壁的结构改变会造成动脉壁顺应性降低。而动脉结构变化是大动脉为了适应血压升高所引起的血液动力学变化,是自身调节的结果。因此,动脉壁的结构改变与动脉壁顺应性降低互为因果,一方改变即引起另外一方改变,从而形成恶性循环。同样,糖尿病亦为发生 LEAD 的一个危险因素。且与糖尿病相关的指标 FBG、胰岛素和 HOMA-IR 在病例组患者中均显著升高($P < 0.01$),分析原因可能与血糖过高造成内皮细胞损伤、使血管通透性增加、同时糖类代谢紊乱导致血管斑块形成有关。有研究称糖尿病是外周动脉疾病(LEAD 为其中常见类型)一个主要的风险因素,糖尿病可使 LEAD 的发病风险增加 2 ~ 4 倍。

HDL-C 作为一种保护性蛋白,将胆固醇逆向运输至肝脏降解,可降低机体胆固醇水平,从而抵抗动脉粥样硬化。HDL-C 降低会致使血管内皮细胞中胆固醇积聚,加速动脉粥样硬化的形成与发展[10]。而本研究病例组患者 HDL 明显低于对照组($P = 0.003$),这与上述结论是一致的。另外,病例组患者 hs-CRP 水平显著高于对照组($P < 0.001$)。C - 反应蛋白是机体在损伤和感染后急速升高的一类急性蛋白质,其生物学作用为激活补体、刺激细胞吞噬、结合血小板激活因子和促进清除病原微生物及凋亡坏死的细胞。研究证实,冠状动脉斑块、主动脉瘤和失败的静脉冠状动脉旁路均会产生 C - 反应蛋白,表明 C - 反应蛋白的产生可能代表血管损伤的常见反应,同时亦说明血管 C - 反应蛋白可能有助于斑块发展[11]。而与动脉粥样硬化最相关的是 hs-CRP。Cainzos-Achirica等[12]研究发现,随着 ABI 的降低,下肢动脉疾病组患者颈动脉粥样硬化斑块分级程度和 hs-CRP 水平均显著升高,提示颈动脉粥样硬化和 hs-CRP 可用于预测下肢动脉疾病,而降低 hs-CRP 水平可能减慢疾病的发生发展[13]。

综上所述,性别、吸烟、收缩压、FBG、HOMA-IR、胰岛素、HDL-C、hs-CRP 和 ABI 可能是 LEAD 的独立危险因素。LEAD 的发生可能与上述因素相关。因此,控制这些危险因素对减缓 LEAD 的发生和发展极为重要。但本研究尚存在以下局限性。(1)本研究选取样本量较小,可能使结果产生一定偏倚;(2)本研究患者均选自中国人群,其结果可能不能广泛适用于其他种族人群。我们有待增加样本量,选取更多种族的人群进行深入研究。

【参考文献】

[1] Hiramoto JS, Teraa M, de Borst GJ, *et al*. Interventions for lower extremity peripheral artery diseases[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(6): 332 - 350. DOI: 10.1038/s41569-018-0005-0.

[2] 彭小珊, 易光辉, 温文慧, 等. 老年患者下肢动脉粥样硬化与心血管疾病的危险因素相关分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(32): 6279 - 6282, 6331. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.016.
Peng XH, Yi GH, Wen WH, *et al*. Correlation between low limb atherosclerosis and risk factors of cardiovascular in elderly patients[J]. Prog Mod Biomed, 2017, 17(32): 6279 - 6282, 6331. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.016.

[3] 厉婷, 陈小敏, 吴秀娟, 等. 臂踝脉搏波传导速度和踝臂指数对下肢动脉粥样硬化的诊断价值[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(11): 1021 - 1024.
Li T, Chen XM, Wu XJ, *et al*. The diagnostic value of BaPWV and ABI to lower extremity atherosclerosis[J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2016, 33(11): 1021 - 1024.

[4] Naftolin F, Mehr H, Fadiel A. Sex steroids block the initiation of atherosclerosis[J]. Reprod Sci, 2016, 23(12): 1620 - 1625. DOI: 10.1177/1933719116674078.

[5] 郑兰兰, 娄迎阁. 彩色多普勒超声对中老年长期吸烟者下肢动脉的检测[J]. 实用医学影像杂志, 2017, 18(5): 415 - 417. DOI: 10.16106/j.cnki.cn14-1281/r.2017.05.017.
Zheng LL, Lou YG. Color Doppler ultrasonography in lower extremity artery of long-term elderly smoker[J]. J Pract Med Imaging, 2017, 18(5): 415 - 417. DOI: 10.16106/j.cnki.cn14-1281/r.2017.05.017.

[6] Li R, Folsom AR, Sharrett AR, *et al*. Interaction of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on risk of lower extremity arterial disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Atherosclerosis, 2001, 154(3): 729 - 738.

[7] 王红柳, 张钟爱, 骆天炯. 下肢动脉粥样硬化性疾病的流行病学及危险因素研究[J]. 吉林中医药, 2012, 32(10): 1006 - 1008. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2012.10.051.
Wang HL, Zhang ZA, Luo TJ. Epidemiology and risk factors of lower extremity atherosclerotic diseases[J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2012, 32(10): 1006 - 1008. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2012.10.051.

[8] Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population-based study[EB/OL]. J Hypertens, 2018[2018 - 07 - 01]. https://insights.ovid.com/pubmed pmid=29939942.

[9] Safar ME, Simon AC, Levenson JA. Structural changes of large arteries in sustained essential hypertension[J]. Hypertension, 1984, 6(Pt 6): Ⅲ117 - 121.

[10] Ren K, Zhu X, Zheng Z, *et al*. MicroRNA-24 aggravates atherosclerosis by inhibiting selective lipid uptake from HDL cholesterol *via* the post-transcriptional repression of scavenger receptor class B type Ⅰ[J]. Atherosclerosis, 2018, 270: 57 - 67. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.045.

[11] Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, *et al*. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events[J]. J Vasc Surg, 2005, 42(2): 243 - 251. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.03.060.

[12] Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, *et al*. The prognostic value of high sensitivity C-reactive protein in a multi-ethnic population after >10 years of follow-up: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Int J Cardiol, 2018, 264: 158 - 164. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.027.

[13] 段友良. 同型半胱氨酸、高敏 C - 反应蛋白、低密度脂蛋白与下肢动脉粥样硬化闭塞症的相关性[D]. 山东大学, 2016.
Duan YL. The correlations between the variety of Hcy, hs-CRP, LDL and arteriosclerosis obliterans[D]. Shandong Univ, 2016.

(编辑: 张美)