

# 糖基化蛋白检测与糖尿病患者冠状动脉介入治疗围术期预后的关系\*

刘丽丽(海军总医院航空潜水医学专科中心,北京 100048)

**【摘要】 目的** 对接受冠状动脉介入治疗的冠心病合并 2 型糖尿病患者术前进行血糖及糖基化蛋白水平的检测,了解其与介入治疗围术期预后的关系。**方法** 连续选取住院接受冠状动脉介入治疗的 2 型糖尿病患者 165 例,根据是否出现围术期心绞痛、心肌梗死及死亡分为观察组和对照组;观察两组心血管病术前临床危险因素、血糖、糖基化蛋白(糖化血红蛋白、糖化血清蛋白)及超敏 C 反应蛋白水平的差异,评价各组术前危险因素、糖代谢及炎症反应指标的差异。**结果** 观察组与对照组相比,年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压及高脂血症发病率、用药情况以及糖化血红蛋白水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );空腹血糖、糖化血清蛋白以及超敏 C 反应蛋白水平明显增高( $P < 0.01$ );以  $220 \mu\text{mol/L}$  为界值,糖化血清蛋白升高患者出现围术期心肌梗死的风险明显增加( $OR = 2.69, 95\% CI: 1.32 \sim 5.48, P < 0.01$ )。**结论** 糖基化产物中,术前糖化血清蛋白水平增高可能是糖尿病患者冠状动脉介入治疗围术期不良预后的危险预测指标。

**【关键词】** 糖尿病; 冠心病; 经皮冠状动脉介入; 糖化血红蛋白; 糖化血清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)01-0015-03

**Relationship between glycosylated proteins levels and perioperative prognosis in T2DM patients with percutaneous coronary intervention\*** LIU Li-li(Centre for Naval Aviation and Diving Medicine, Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the blood glucose and glycosylated proteins levels in the patients with coronary heart disease complicating type 2 diabetes mellitus(T2DM) treated with percutaneous coronary intervention before operation for understanding its relationship with perioperative prognosis. **Methods** 165 T2DM inpatients receiving percutaneous coronary intervention were consecutively selected and divided into the observation group and the control group according to whether appearing perioperative angina, myocardial infarction and death. The preoperative risk factors, fasting blood glucose, glycosylated proteins of HbA1c and glycosylated serum protein(GSP) and hyper sensitivity-C reactive protein(Hs-CRP) before operation were observed and compared between two groups. **Results** There were no differences of age, gender, body mass index, history of smoking, incidences of hypertension and hyperlipidemia, medication, levels of HbA1c between two groups; the observation group had higher levels of fasting blood glucose, GSP and Hs-CRP compared with the control group( $P < 0.01$ ). The risk of complicating perioperative myocardial infarction in the patients with higher GSP levels( $> 220 \mu\text{mol/L}$ ) was significantly increased( $OR = 2.69, 95\% CI: 1.32 \sim 5.48, P = 0.005$ ). **Conclusion** Elevated GSP level before PCI may be a risk factor of perioperative poor prognosis in the patients with diabetes complicating coronary heart disease treated with percutaneous coronary intervention.

**【Key words】** diabetes; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; HbA1c; glycosylated serum protein

糖尿病患者非酶糖基化蛋白水平明显增高,临床常用的糖基化蛋白检测指标包括糖化血红蛋白(HbA1c)和糖化血清蛋白(GSP),为了解糖基化蛋白水平升高能否作为糖尿病患者冠状动脉介入术后并发症的预测指标,本研究对 2010~2012 年就诊本院接受冠状动脉介入治疗的 2 型糖尿病(T2DM)合并冠心病的患者的空腹血糖(FPG)、HbA1c、GSP、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等的水平进行检测,探讨 GSP 对糖尿病患者冠状动脉介入术后不良预后危险度分层的意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2011 年 1 月至 2012 年 12 月于本科室住院拟

择期行冠状动脉介入治疗的 2 型糖尿病合并冠心病患者共 165 例,年龄 45~86 岁,平均(68±11)岁,所有患者均排除可能会影响 GSP 水平的以下伴随疾病:肝、肾功能不全,低蛋白血症,异常血红蛋白血症,溶血性贫血,缺血性心肌病。因患者均拟择期行冠状动脉介入治疗,故入院时心肌酶异常者亦未纳入本研究;其中冠心病诊断符合 2007 年美国心脏病学会与美国心脏协会指南,T2DM 符合 2009 年美国糖尿病协会诊断标准。患者接受冠状动脉介入治疗后于术后 24、72 h 行心肌酶检测并观察术后 1 周内心绞痛发生情况;根据是否出现术后不良事件(心绞痛、心肌梗死及死亡)将患者分为观察组(出现不

\* 基金项目:海军后勤部科研课题(BHJ09JD08)。 作者简介:刘丽丽,女,主治医师,医学硕士,主要从事代谢综合征方面的研究。

良预后事件)及对照组(无不良预后事件)。

**1.2 流行病学指标采集** 入院时采用问卷形式,进行一般情况及心血管病危险因素采集,包括:年龄、性别、身高、体重、相关疾病史(高血压、高脂血症史)、吸烟史(>5支/日,持续5年以上)、用药情况(胰岛素、β受体阻滞剂、他汀、ACEI/ARB)等。

**1.3 空腹血糖、糖基化蛋白、炎症指标及心肌酶检测** 于入院后次日晨起空腹采集静脉血标本检测患者 FPG、HbA1c、GSP、hs-CRP、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等;于术后 24、72 h 抽取静脉血标本,检测 CK-MB 水平;介入术后心肌梗死定义为术后 CK-MB 升高至正常值上限 3 倍以上。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间计数资料比较采用  $\chi^2$  分析,计量资料的平均值比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学

意义。

**2 结 果**

**2.1 两组流行病学指标比较** 由表 1 可见,行介入治疗的糖尿病合并冠心病的患者中,共有 43 例出现围术期不良事件,其中 26 例出现介入术后心绞痛,16 例出现介入术后心肌梗死,1 例死亡;约占本试验人群的 26%,观察组与对照组相比,其年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压及高脂血症发病率、采用胰岛素治疗比例及主要合并用药情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 两组糖代谢、炎症指标及介入治疗相关指标比较** 由表 2 可见,通过对两组糖代谢以及炎症指标的比较,结果发现与对照组相比,发生介入术后院内不良事件的糖尿病合并冠心病患者,其 HbA1c 水平无明显差异,晨起 FPG、GSP 以及 hs-CRP 水平明显增高(均  $P < 0.01$ )。

表 1 两组患者流行病学指标比较

项目	n	男性 [n(%)]	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ )	既往史[n(%)]			降糖治疗胰岛素 [n(%)]	合并用药[n(%)]		
					高血压	高脂血症	吸烟		β受体阻滞剂	他汀	ACEI/ARB
对照组	122	73(60)	67±10	25.9±6.3	85(70)	84(69)	40(33)	26(21)	43(35)	83(68)	85(70)
观察组	43	25(58)	70±11	26.1±5.9	30(73)	28(65)	13(30)	11(26)	14(32)	27(63)	29(67)
P			0.11	0.85	0.99	0.65	0.76	0.56	0.75	0.53	0.79

表 2 两组糖代谢、炎症指标及介入治疗相关指标比较

项目	n	糖代谢指标( $\bar{x} \pm s$ )			hs-CRP (mg/L)	靶病变位置[n(%)]			人均植入支架 数目( $\bar{x} \pm s$ )	合计支架 长度( $\bar{x} \pm s$ , mm)
		FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	GSP ( $\mu$ mol/L)		前降支	回旋支	右冠状动脉		
对照组	122	6.4±2.6	7.2±1.5	209.3±52.2	2.1±1.7	63(52)	43(35)	49(40)	2.2±0.8	36.9±10.2
观察组	43	7.8±2.3	7.7±2.3	261.4±66.2	3.1±2.6	24(56)	17(40)	20(47)	2.5±1.2	40.1±9.8
P		0.002	0.11	<0.001	0.005	0.63	0.61	0.47	0.067	0.076

**2.3 GSP 升高对 T2DM 合并冠心病患者发生介入术后院内不良预后事件风险的影响** 本研究将 T2DM 患者的 GSP 值以 10  $\mu$ mol/L 分层,发现 GSP>220  $\mu$ mol/L 时,T2DM 患者发生冠状动脉介入围术期不良预后事件的相对风险明显升高;GSP>220  $\mu$ mol/L 的患者行冠状动脉介入治疗共 63 例,其中 24 例(38%)出现围术期不良预后事件,GSP≤220  $\mu$ mol/L 的患者共 102 例,其中 19 例(19%)出现预后不良事件,以 GSP=220  $\mu$ mol/L 作为分界点,GSP 升高患者发生不良预后事件的相对风险(OR)为 2.69( $\chi^2 = 7.66, 95\% CI: 1.32 \sim 5.48, P = 0.005$ )。

**3 讨 论**

糖尿病患者血糖浓度持续升高,常常导致体内葡萄糖与各种蛋白发生非酶糖化反应,形成非酶糖基化产物,也叫做 Amadori 产物,其中包括 HbA1c 和 GSP。Amadori 产物再通过一系列反应最终生成晚期糖基化终末产物(AGEs),一方面,AGEs 和 Amadori 产物会加速炎症过程;另一方面,氧化应激和炎症的增加也会诱导糖尿病患者体内产生更多的 AGEs,从而形成恶性循环,导致加速糖尿病患者血管并发症的发生和进展<sup>[1-3]</sup>。

糖尿病合并冠心病患者接受冠状动脉介入治疗,与无糖尿病的患者相比,其手术相关的并发症发生率明显增加,术后近期及远期预后明显变差<sup>[4-5]</sup>。有研究发现,血糖控制不佳可能是预后不良的危险因素,围术期加强血糖控制有助于改善患者预后<sup>[6-8]</sup>。本研究发现,接受冠状动脉介入治疗出现围术期不良预后事件的糖尿病患者,其 FPG 明显升高,HbA1c 水平虽存在差异,但差异却没有统计学意义( $P > 0.05$ ),而 GSP 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由于 GSP 的波动与近期(2~3 周)血糖变化有关,而 HbA1c 反映过去 2~3 个月的血糖平均水平,此结果提示,与慢性血糖控制不良因素相比,短期血糖波动可能是更能诱发急性冠状动脉斑块不稳定的危险因素。炎症活动同样也能够导致短期的血糖波动,本研究同时发现,出现不良预后的患者也存在炎症指标的明显升高,也不排除由于体内急性炎症活动频繁,诱发不良事件的同时导致应激性血糖波动,导致两组 FPG 及 GSP 水平出现明显差异,这仍有待于进一步研究证实。

对糖尿病合并冠心病的患者接受冠状动脉介入治疗术前进行危险分层很有必要,有利于对高危患者采取更积极的治疗。本研究发现出现不良预后事件的患者 FPG 及 GSP 均

明显升高,但 FPG 由于受到饮食、疾病等因素影响,波动性大,重复性不佳,而 GSP 是血清中蛋白质与葡萄糖发生非酶促反应的产物,反映糖尿病患者 2~3 周内的平均血糖水平,其指标较稳定,不受前一天饮食等因素的影响,较 FPG 更适于作为危险分层的指标。本研究将 T2DM 患者的 GSP 值以 10 μmol/L 分层,发现 GSP>220 μmol/L 时,T2DM 患者接受冠状动脉介入治疗围术期出现不良预后事件的例数明显增加;其相对风险为 GSP≤220 μmol/L T2DM 患者的 2.69 倍。所以,在对糖尿病合并冠心病的患者进行冠状动脉介入治疗之前,临床医师可将 GSP 作为危险度分层指标,尽早筛查高危患者,根据病情给予强化治疗,达到改善患者预后的目的。

糖尿病合并冠心病患者接受冠状动脉介入治疗时较无糖尿病患者更易发生围术期并发症。在对糖尿病患者接受冠状动脉介入治疗前常规检查血糖及 HbA1c 等指标外,测定 GSP 可能对围术期预后具有危险度分层的作用。

参考文献

[1] Schalkwijk CG, Liew-a-Fa M, van Hinsbergh VW, et al. Pathophysiological role of Amadori-glycated proteins in diabetic microangiopathy[J]. *Semin Vasc Med*, 2002, 2(2):191-197.

[2] Fukushima Y, Daida H, Morimoto T, et al. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome; the JAPAN-ACS Sub-study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:5-10.

[3] Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, et al. Vascular smooth

muscle cell activation by glycated albumin(Amadori adducts)[J]. *Hypertension*, 2002, 39(1):22-28.

[4] Settler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes; collaborative network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2008, 337:1331-1341.

[5] Sato T, Ono T, Morimoto Y, et al. Differences in clinical and angiographic outcomes with different drug-eluting stents in Japanese patients with and without diabetes mellitus[J]. *J Cardiol*, 2012, 60(5):361-366.

[6] Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, et al. Peri-procedural tight glycemic control during early percutaneous coronary intervention is associated with a lower rate of in-stent restenosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8):2862-2871.

[7] Nusca A, Patti G, Marino F, et al. Prognostic role of pre-procedural glucose levels on short-and long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary revascularization[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80(3):377-384.

[8] Zhang QY, Li Y, Guan SY, et al. Incidence and predictors of definite stent thrombosis after coronary stent implantation[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2012, 125(9):1547-1551.

(收稿日期:2013-05-22 修回日期:2013-08-29)

(上接第 14 页)

amino acids[J]. *Antimicrob Agents Chmother*, 1999, 43(5):1085-1090.

[7] Adewoye L, Suherland A, Srikumar R, et al. The mexR repressor of the MexAB-OprM multidrug efflux operon in *Pseudomonas aeruginosa*: characterization of mutations compromising activity[J]. *Bacteriol*, 2002, 184(15):4308-4312.

[8] Kohler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, et al. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of oprD and efflux systems[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(2):424-427.

[9] 于海军. β-内酰胺类抗生素作用机制及头孢菌素发展[J]. *石家庄职业技术学院学报*, 2009, 21(2):12-16.

[10] Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, et al. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(1):147-151.

[11] 多丽波,张联博,栾英,等. 哈尔滨地区铜绿假单胞菌外膜蛋白 D2 与亚胺培南耐药关系研究[J]. *临床检验杂志*, 2010, 28(2):147-148.

[12] Strateva T, Ouzounova-Raykova V, Markova B, et al. Widespread detection of VEB-1-type extended-spectrum β-lactamases among nosocomial ceftazidim-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate in Sofia Bulgaria[J]. *J*

*Chemother*, 2007, 19(2):140-145.

[13] 李红玲,廖康,陈亚岗,等. 碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌外排泵和外膜孔蛋白表达水平的研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8(6):414-418.

[14] Morita Y, Kimura N, Mima T, et al. Roles of Mex-XY and Mex-AB multidrug efflux pumps in intrinsic multidrug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. *J Gen Appl Microbiol*, 2001, 47(1):27-32.

[15] 颜英俊,喻华,周忠华,等. 亚胺培南耐药的铜绿假单胞菌 oprD 基因突变的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(4):451-454.

[16] 何萍,丁云芳. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(8):850-851.

[17] Yoneyama H, Nakae T. Mechanism of efficient elimination of protein D2 in outer membrane of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 37(11):2385-2390.

[18] 吴伟清,李国明. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(22):2812-2815.

[19] 衣美英,刘迎春,王鹏远,等. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌外膜孔蛋白与 β-内酰胺酶研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17(10):1198-1203.

(收稿日期:2013-06-22 修回日期:2013-09-01)