

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.17.011

血尿酸水平与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性

宋冰冰¹, 王 佩², 祖 赛¹, 孟凡江^{3△}

(1. 承德医学院附属医院, 河北承德 067000; 2. 河北省保定市第一中心医院神经内三科 071000;

3. 河北省承德市宽城满族自治县医院内一科 067600)

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血尿酸(SUA)与颈动脉粥样硬化(CAS)之间的关系。方法 选取 2017 年 1—6 月在承德医学院附属医院神经内科住院的 T2DM 患者 86 例,采集患者入院时的基本信息、生化检查指标及颈动脉内膜中层厚度(IMT)等数据。依据 SUA 结果分为正常尿酸组(33 例)与高尿酸血症组(53 例)。结果 高尿酸血症组体质量指数、吸烟史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、IMT、同型半胱氨酸高于正常尿酸组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,体质量指数、SUA 升高、低密度脂蛋白胆固醇是 T2DM 患者 CAS 的独立危险因素。结论 T2DM 患者 SUA 水平与 CAS 呈明显的相关性。临床可通过早期检测 SUA 水平,并给予相关干预,预防或延缓 CAS 及相关性疾病的发生、发展。

关键词:2 型糖尿病; 血尿酸; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中层厚度

中图法分类号:R587

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)17-2564-03

The association between uric acid and disease severity in patients with type 2 diabetes

SONG Bingbing¹, WANG Pei², ZU Sai¹, MENG Fanjiang^{3△}

(1. Department of Neurology, Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China;

2. Department of Neurology, the First Central Hospital of Baoding City, Baoding, Hebei 071000, China;

3. Medical Ward 1, Kuancheng Manchu Autonomous County Hospital, Chengde, Hebei 067600, China)

Abstract:Objective To investigate the associations of serum uric acid in atherosclerosis patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** From January 2017 to June 2017, the clinical data in successive patients but not with acute ischemic stroke were collected, total 86 persons were enrolled. The data including cardiovascular risk factors and Intimate media thickness (IMT) other were measured by this analysis. These patients were divided into three groups according to the results of serum uric acid: the high serum uric acid group and the normal serum uric acid group. **Results** Compared with two groups, these datas about the body mass index (BMI), total cholesterol, LDL-C, the level of homocysteine, the level of serum uric acid were significantly higher than those in the non-atherosclerosis group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the increased uric acid, BMI, as well as LDL-C were independent risk factors to promote carotid atherosclerosis for patients with type 2 diabetes mellitus. **Conclusion** The level of serum uric acid is associated with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Testing uric acid early in clinic could prevent and delay the development of atherosclerosis and related diseases.

Key words: type 2 diabetes mellitus; serum uric acid; atherosclerosis; intimate media thickness

已有研究表明,血尿酸(SUA)可能与肥胖、高血压、高脂血症、糖耐量异常等代谢综合征具有明显的相关性^[1]。2 型糖尿病(T2DM)是我国最常见的内分泌系统疾病,其主要特点是胰岛素抵抗和高胰岛素血症,血糖增高容易造成全身血管尤其是大血管病变等并发症的患病率增加^[2]。颈动脉粥样硬化(CAS)是 T2DM 最常见的并发症,CAS 早期表现为血管内中动脉内膜厚度(IMT)增加及随后的 CAS 斑块形成,且已被认为是 CAS 的一个敏感性标记,与心血管疾病

的风险增加相关联。由于与其他已知心血管危险因素之间的复杂相互关系,IMT 与 SUA 水平之间是否存在独立的关联仍然不明,需进一步研究。有研究显示,SUA 在 CAS 形成过程中表现为促氧化剂引起 CAS 甚至狭窄;但也有研究发现 SUA 在脑梗死急性期可能起保护性作用^[3]。故研究对象需除外急性期脑梗死患者。本研究探讨 SUA 水平与 T2DM 患者 CAS 的关系,为心、脑血管疾病的预防提供可靠的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1—6 月在承德医学院附属医院神经内科住院的 T2DM 患者 86 例,依据 SUA 结果分为正常尿酸组(33 例)与高尿酸血症组(53 例),均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013)》的诊断标准。排除标准:急性期脑梗死患者;严重肝、肾功能不全;近期服用利尿剂、阿司匹林、雌激素、调脂药及影响 SUA 代谢的药物(如降压药钙离子阻断剂等);脑出血、蛛网膜下腔出血、颅内占位性病变及白血病;既往痛风病史及间断痛风发作服用药物者。

1.2 方法 记录 2 组患者的身高、体质量、吸烟、饮酒、体质量指数;检测总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、SUA、同型半胱氨酸等结果;测量 IMT 水平。

1.2.1 SUA 检测 患者入院次日清晨抽取空腹肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 高速离心机离心 10 min,离心半径 7 cm。应用日本日立系列 7600 全自动生化分析仪进行检测,方法采用尿酸酶法。

1.2.2 IMT 检测 患者入院后 3 d 内采用彩色多普

勒超声诊断仪进行检查。探头频率 12 MHz,仪器从横向及纵切面扫描双侧颈总动脉、颈动脉分叉、颈内动脉颅外段、颈外动脉、椎动脉,测量血管 IMT,并取 IMT 平均值作为 IMT 的测量值。根据《超声医学》诊断标准:颈动脉内膜厚度(cIMT)≥1.0 mm 为 CAS。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。检验连续性资料是否符合正态分布,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验;呈偏态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以百分数表示,组间比较应用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析危险因素,并计算优势比(OR)和 95% 可信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料结果比较 2 组患者的体质量指数、吸烟、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、SUA、同型半胱氨酸等比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者各指标检测结果比较

组别	例数 (n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	男/女 (n/n)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	吸烟 [n(%)]	饮酒 [n(%)]	基线收缩压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)
正常尿酸组	33	57.41±5.23	15/18	23.41±2.38	23(69.70)	21(63.64)	141±15.33
高尿酸血症组	53	61.61±4.82	30/23	27.71±2.92	45(84.91)	39(73.58)	153±16.35
t/χ^2		— 1.65	1.45	2.94	1.82	0.88	0.07
P		0.071	0.122	<0.001	0.018	0.618	0.032

组别	例数 (n)	基线舒张压 ($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	IMT ($\bar{x} \pm s$,mm)	同型半胱氨酸 ($\bar{x} \pm s$,μmol/L)
正常尿酸组	33	87±11.49	4.36±0.87	2.79±0.76	1.73±0.39	8.84±3.76	11.31 ± 2.07
高尿酸血症组	53	94±13.52	7.56±0.85	3.01±0.81	1.32±0.28	19.39±5.21	16.54 ± 2.19
t/χ^2		0.52	— 3.98	1.02	1.25	3.61	4.21
P		0.231	0.027	0.09	0.002	<0.001	<0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析 将表 1 中差异有统计学意义的变量作为自变量,是否患有 CAS 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,体质量指数(OR=2.63,95%CI:1.23~5.87, $P=0.031$)、SUA(OR=0.304,95%CI:0.147~0.798, $P=0.028$)、同型半胱氨酸(OR=1.71,95%CI:0.530~4.690, $P=0.039$)是 CAS 的独立危险因素。

3 讨论

SUA 主要是体内黄嘌呤、次黄嘌呤代谢的终末产物。高尿酸血症的产生是由于体内尿酸代谢不平衡—SUA 的生成增多与排泄减少。SUA 在不同的疾病及疾病发生、发展中具有不同的生理作用。一些研究表明,SUA 在急性缺血性卒中急性期可能发挥一定的抗氧化作用,可改善脑梗死患者的预后。但在脑

梗死形成前期及脑梗死后非急性期,SUA 在 CAS 的形成过程中起促氧化剂的作用,从而引起颈动脉硬化甚至狭窄^[4]。CAS 形成过程的病理特点为身体内脂质代谢异常,以及在炎症因子和氧化应激产物作用下血管内皮发生的损伤,实质则为脂蛋白氧化反应导致的大中动脉内膜的慢性炎性过程,而 SUA 可进一步通过该氧化应激、炎症反应、脂质代谢等过程致使内皮损伤加重。本研究结果表明,正常尿酸组与高尿酸血症组比较,高尿酸血症组 IMT 远高于正常尿酸组($P < 0.05$),提示 T2DM 患者颈部血管内膜与 SUA 水平明显相关。

CAS 形成的重要环节为炎症反应和脂质代谢异常,SUA 对炎症反应及脂质代谢均有调控作用。血糖控制不佳,使肾脏处于超负荷状态,导致尿酸排泄

异常。由于 SUA 升高后可诱导多种炎性因子产生且使 C 反应蛋白上升,从而加重内皮细胞损伤,高水平 SUA 可损伤血管内膜,导致脂质沉积在血管内膜壁上,诱发炎症反应,增加氧自由基生成,从而致使 IMT 增厚和斑块形成。SUA 促进细胞内皮功能障碍的产生,减少一氧化二氮的生物利用度,增加氧化应激反应的进一步发生^[5]。同时,SUA 为弱酸性物质,当 SUA 水平达到一定水平时,易形成尿酸结晶析出并沉积于血管壁上,加速氧化应激和炎症反应,增加对血管内膜的损伤。高尿酸也会刺激血管平滑肌细胞增殖,扰乱细胞内皮功能,加速 CAS^[6]。以上机制均可能参与 T2DM 患者 CAS 的病变过程。而且,SUA 被认为是早发性类风湿关节炎的有效心脑血管的危险因子,可能与传统的心脑血管疾病的危险因子相关^[7]。SUA 水平升高可能会引起患者的胰岛素抵抗和高血压等多种代谢性综合征,且加重糖尿病患者的病情,同时还会增加大、中血管病变及微血管并发症的发生风险^[8]。一项基于家庭的研究表明,SUA 水平与 SLC2A9 多态性的 T 等位基因呈剂量-依赖性的相关,而 T 等位基因与 CIMT 内径相关,所以 SUA 是 CAS 年龄依赖性风险的重要修饰剂^[9]。

有研究结果显示,尿酸可以通过核转录因子(NF- κ B),启动肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)等其他炎性因子的表达,进而加重动脉内膜及粥样斑块内的炎症反应,加速粥样硬化病程^[10]。SUA 不仅与 T2DM 患者的颈部血管斑块相关,还可加重糖尿病本身的病变及其他并发症的发生及发展。KIM 等^[11]研究发现,高尿酸能够诱导激活巨噬细胞 NLRP3,促进糖尿病肾病的发生及发展。有 Meta 分析显示,SUA 水平每升高 0.1 mmol/L,糖尿病发生血管并发症的风险就会增加 28%^[12]。

综上所述,SUA 水平与 T2DM 患者颈部血管斑块密切关系,并且 SUA 水平升高是 T2DM 患者 CAS 及相关疾病发生、发展的独立危险因素。临床可通过早期检测 SUA 水平并给予相关干预,预防或延缓 CAS 及相关性疾病的发生、发展。

参考文献

- [1] LIN X L,XUE H D. Serum uric acid levels are associated with hypertension and metabolic syndrome but not atherosclerosis in Chinese inpatients with type 2 diabetes[J]. Journal of Hypertension,2015,33(3):482-490.
- [2] KIM B J,CHO S H,CHO K I,et al. The combined impact

of neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetic mellitus on significant coronary artery disease and carotid artery atherosclerosis[J]. J Cardiovasc Ultrasound,2016,24(2):115-122.

- [3] YU X Y,SHI J J,JIANG C L,et al. Association study of serum uric acid levels with clinical outcome and hemorrhagic transformation in stroke patient with rt-PA intravenous thrombolysis[J]. National Medical Journal of China,2015,95(29):2351-2354.
- [4] QIN L,YANG Z,GU H,et al. Association between serum uric acid levels and cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. BMC Cardiovasc Disord,2014,14(3):26-28.
- [5] KANBAY M,SEQAL M,AFSARF B,et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease[J]. Heart,2013,99(11):759-766.
- [6] BOSEVSKI M,LAZAROVA-TRAJKOVSKA E. Carotid artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. Angiolosud Khir,2015,21(3):17-26.
- [7] CHAVAN V U,RAMAVATARAM D,PATEL PA,et al. Evaluation of serum magnesium, lipid profile and various biochemical parameters as risk factors of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Diagn Res,2015,14(6):BC01-BC05.
- [8] KIM B J,CHO S H,CHO K I,et al. The combined impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetic mellitus on significant coronary artery disease and carotid artery atherosclerosis [J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2016,24(2):115-122.
- [9] MALLAMACI F,TESTA A,LEONARDIS D,et al. A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness; a family-based study[J]. Am J Kidney Dis,2015,65(2):294-302.
- [10] SALOMON C,SCHOLZ-ROMERO K,SARKER S,et al. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation ACROSS gestation[J]. Diabetes,2016,65(3):598-609.
- [11] KIM S M,LEE S H,KIM Y G,et al. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2015,308(9):F993-F1003.
- [12] XU Y,ZHU J,GAO L,et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients; a meta-analysis[J]. PLoS One 2013,24(10):e78206.