

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.02.007

2 型糖尿病患者趾臂指数与颈动脉及下肢动脉内中膜厚度的相关性研究

唐旂阳¹, 周海成¹, 朱雅琳², 邢 倩¹, 巴 颖¹, 杨 郁^{1△}, 杜建玲¹

大连医科大学附属第一医院:1. 内分泌科;2. 超声二科, 辽宁大连 116011

摘 要:目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)患者趾臂指数(TBI)与外周动脉内中膜厚度(IMT)的相关性及 TBI 降低的危险因素。方法 选择该院内分泌科住院的 T2DM 患者 292 例作为研究对象,分析其 TBI 与颈、股、腘动脉 IMT 的相关性及 TBI 降低的危险因素。结果 TBI 降低组(TBI<0.7)与 TBI 正常组(TBI≥0.7)比较,年龄,DM 病程,收缩压(SBP),颈、股、腘动脉 IMT, DN 患病人数差异均有统计学意义($P<0.05$);TBI 与颈、股、腘动脉 IMT 均呈负相关($r=-0.331, -0.288, -0.350, P<0.001$);TBI 降低的危险因素为年龄($OR=1.060, P<0.001, 95\%CI:1.027\sim1.095$),DM 病程($OR=1.073, P=0.001, 95\%CI:1.027\sim1.121$),SBP($OR=1.021, P=0.018, 95\%CI:1.004\sim1.039$)和吸烟史($OR=2.406, P=0.008, 95\%CI:1.251\sim4.626$)。结论 T2DM 患者 TBI 与颈、股、腘动脉 IMT 均呈负相关,年龄、糖尿病病程、SBP 和吸烟史是 TBI 降低的危险因素。

关键词:2 型糖尿病; 趾臂指数; 外周动脉病变; 动脉内中膜厚度

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)02-0165-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The relationship between toe brachial index and carotid, lower extremity arterial intimal-medial thickness in patients with type 2 diabetes

TANG Yiyang¹, ZHOU Haicheng¹, ZHU Yalin², XING Qian¹, BA Ying¹, YANG Yu^{1△}, DU Jianling¹

1. Department of Endocrinology; 2. Second Department of Ultrasonography,

the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China

Abstract: Objective To evaluate to investigate the relationship between toe arm index (TBI) and arterial intima-media thickness (IMT), as well as the risk factors associated with the reducing of TBI among type 2 diabetes patients. **Methods** A total of 292 inpatients diagnosed for type 2 diabetes in the first Affiliated Hospital of Dalian Medical University were investigated. The risk factors associated with the reducing of TBI was evaluated by Logistic regression. The relationship between TBI and IMT was also evaluated. **Results** The patients with TBI<0.7 defined as low TBI group, whereas the patients with TBI≥0.7 defined as normal TBI group, there were significant difference on age, duration of diabetes, systolic blood pressure (SBP), carotid IMT, femoral arterial IMT, popliteal arterial IMT, rate of diabetic nephropathy between the two groups ($P<0.05$). According to Spearman correlation analysis, TBI negative correlated with carotid IMT, femoral arterial IMT and popliteal arterial IMT ($r=-0.331, r=-0.288, r=-0.350, P<0.001$). Risk factors of reducing of TBI were age ($OR=1.060, P<0.001, 95\%CI:1.027-1.095$), duration of diabetes ($OR=1.073, P<0.001, 95\%CI:1.027-1.121$), SBP ($OR=1.021, P=0.018, 95\%CI:1.004-1.039$) and smoking history ($OR=2.406, P=0.008, 95\%CI:1.251-4.626$). **Conclusion** In type 2 diabetes, TBI and carotid, femoral, popliteal arterial IMT negatively correlated, the risk factors of the reducing of TBI are age, duration of diabetes, SBP and smoking history.

Key words: type 2 diabetes; toe brachial index; peripheral arterial disease; intimal-medial thickness

我国成人糖尿病(DM)患病率已达 11% 左右^[1], 越来越大。周围动脉疾病(PAD)是糖尿病的严重并发症。PAD 的主要临床表现为间歇性跛行、缺血性静

息痛、足部溃疡及坏疽,严重 PAD 需要截肢治疗^[2]。常规的检查方法包括核磁共振血管成像(MRA)、电子断层扫描成像(CTA)、数字减影血管造影(DSA)、踝臂指数(ABI)检查等。趾臂指数(TBI)是趾动脉收缩压与上臂肱动脉收缩压的比值,是 PAD 足趾部小动脉病变的指标之一^[3]。动脉内中膜厚度(IMT)增厚是动脉粥样硬化(AS)的早期形态学改变,是全身 AS 的早期标志物^[4-5]。本研究测定 2 型糖尿病(T2DM)患者 TBI 和颈、股、腘动脉 IMT,分析 TBI 与 IMT 的相关性及 TBI 降低的危险因素,为 TBI 早期检测 PAD 提供客观证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 8 月至 2015 年 6 月在大连医科大学附属第一医院内分泌科住院的 292 例 T2DM 患者作为研究对象,DM 诊断标准符合 WHO (1999)诊断标准。合并严重肝肾功能不全、心力衰竭、严重感染、传染性疾病、动脉栓塞及肢体功能障碍等患者除外。

1.2 仪器与试剂 采用日立全自动生化分析仪(7600-020ISE)检测空腹血糖(FPG)、尿酸(SUA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);糖化血红蛋白(HbA1c)测定采用 Afinion AS100 全自动特种蛋白干式免疫散射色谱分析仪,以离子交换高效液相色谱法检测;采用 Canon CR-2 免散瞳数字眼底照相机进行眼底照相;采用激光多普勒血流仪 PF457 探头测量 TBI;采用高分辨率多功能彩色多普勒超声诊断仪(ALT-HDI5000 型,探头频率 5.0~12.0 Hz)测定颈、股、腘动脉 IMT。

1.3 方法 询问入组患者 DM 病程、有无吸烟饮酒史等,测量身高、体质量、腰围、血压。采集清晨空腹血标本检测 FPG、SUA、TC、TG、LDL-C、HDL-C、HbA1c 水平;采集患者中段尿标本检测尿清蛋白/肌酐(ACR)或尿蛋白定量,尿蛋白半定量-~+以下查 3 次 ACR 取平均值;尿蛋白半定量++~++++,测 3 次 24 h 尿蛋白定量取平均值。糖尿病肾病(DN)诊断标准:ACR≥300 mg/g 或 24 h 尿蛋白定量≥150 mg,其他原因导致的蛋白尿除外。患者均进行眼底照相及眼底检查,根据眼底照相结果和(或)眼科医生眼底镜检查确诊是否合并糖尿病视网膜病变(DR),具体诊断标准参考 2016 年由美国眼科协会制定的《糖尿病视网膜病变指南》^[6]。患者平卧,将袖带缠于拇趾,采用激光多普勒血流仪 PF457 探头黏附于拇趾腹侧面皮肤。加压手泵超过 200 mm Hg,电脑程序自动控制减压,报告趾动脉压,连续测量 3 次取平均值。TBI 是趾动脉收缩压与肱动脉收缩压的比值。根据

2011 年 ACCF/AHA 标准,TBI<0.7 提示下肢肢端缺血,认为 TBI 降低^[7],提示可能患有 PAD。本研究将 TBI<0.7 纳入 TBI 降低组(83 例);TBI≥0.7 纳入 TBI 正常组(209 例)。采用高分辨率多功能彩色多普勒超声诊断仪(ALT-HDI5000 型,探头频率 5.0~12.0 Hz)测定颈、股、腘动脉 IMT,取内中膜最厚处进行测量,IMT 取左右两侧最大内中膜厚度的平均值。其中颈部及下肢任一部位 IMT≥1.0 mm 可诊断为 AS。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 *M*(95% *CI*)表示,组间比较采用两独立样本非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析两变量的相关性;采用二元多因素 Logistic 回归分析危险因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TBI 与 IMT 的相关性 采用 Spearman 相关分析 TBI 与颈、股、腘动脉 IMT 的相关性,结果显示,TBI 与颈、股、腘动脉 IMT 均呈负相关(*r*=-0.331、-0.288、-0.350,*P*<0.001),见图 1、图 2、图 3。

2.2 两组患者临床资料比较 见表 1。TBI 降低组与 TBI 正常组患者比较,年龄、DM 病程、收缩压(SBP)、DN 患病人数、颈、股、腘动脉 IMT 差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

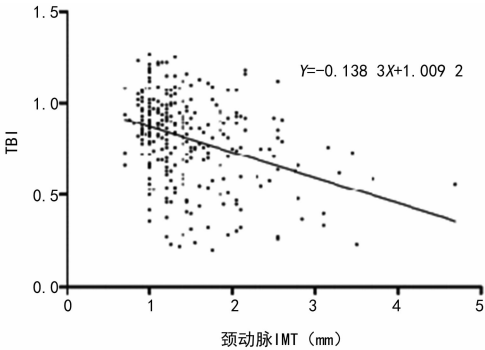


图 1 TBI 与颈动脉 IMT 线性回归分析

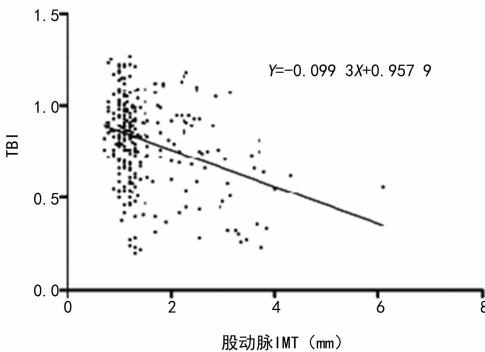


图 2 TBI 与股动脉 IMT 线性回归分析

表 1 两组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	DM 病程 [<i>M</i> (95% <i>CI</i>),年]	腰围 ($\bar{x}\pm s$,cm)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	SBP [<i>M</i> (95% <i>CI</i>),mm Hg]	DBP [<i>M</i> (95% <i>CI</i>),mm Hg]
TBI 正常组	209	113/96	57.03±12.95	8.00(2.65~21.05)	94.34±11.53	26.75±5.51	130(113~160)	80(60~100)
TBI 降低组	83	50/33	68.23±10.85	15.00(0.20~30.00)	95.25±9.02	25.72±3.29	140(110~170)	80(70~100)
<i>P</i>		0.334	<0.001	<0.001	0.516	0.113	<0.001	0.655

组别	<i>n</i>	HbA1c ($\bar{x}\pm s$,%)	FPG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TG [<i>M</i> (95% <i>CI</i>),mmol/L]	LDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	颈动脉 IMT [<i>M</i> (95% <i>CI</i>),mm]
TBI 正常组	209	9.44±2.16	9.08±3.38	5.00±1.28	1.67(0.50~6.05)	2.89±0.92	1.15±0.28	1.20(1.00~2.36)
TBI 降低组	83	9.27±2.54	8.65±3.45	4.98±1.41	1.64(0.74~4.93)	2.90±0.95	1.16±0.33	1.45(0.90~3.17)
<i>P</i>		0.581	0.328	0.903	0.877	0.923	0.796	<0.001

组别	<i>n</i>	股动脉 IMT [<i>M</i> (95% <i>CI</i>),mm]	腘动脉 IMT [<i>M</i> (95% <i>CI</i>),mm]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	DR [<i>n</i> (%)]	DN [<i>n</i> (%)]
TBI 正常组	209	1.15(1.00~2.55)	1.00(1.00~1.56)	75(35.9)	64(30.6)	129(61.7)	117(56.0)
TBI 降低组	83	1.30(0.80~3.82)	1.20(0.80~2.27)	41(49.4)	18(21.7)	58(69.9)	57(68.7)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.333	0.125	0.190	0.046

注: BMI 为体质量指数; DBP 为舒张压。

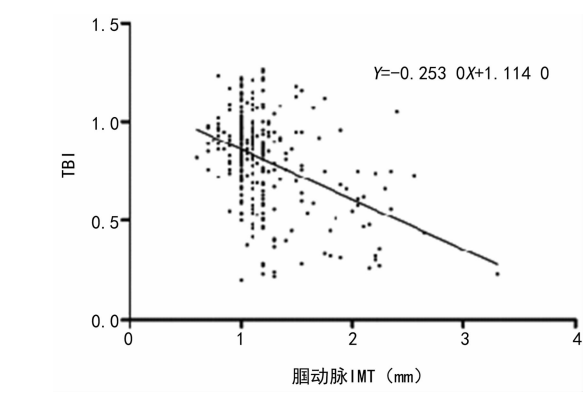


图 3 TBI 与 腘动脉 IMT 线性回归分析

2.3 TBI降低的危险因素分析 见表2。首先进行二元单因素 Logistic 回归分析,选取差异有统计学意义的因素,其中包括腘动脉 IMT、颈动脉 IMT、股动脉 IMT、吸烟史、DM 病程、年龄、SBP,以是否出现 TBI 降低作为因变量,以上述变量作为协变量,行二

元多因素 Logistic 回归分析,结果显示,TBI降低的危险因素为年龄($OR=1.060$ 、 $P<0.001$ 、95% $CI:1.027\sim1.095$)、DM 病程($OR=1.073$ 、 $P=0.001$ 、95% $CI:1.027\sim1.121$)、SBP($OR=1.021$ 、 $P=0.018$ 、95% $CI:1.004\sim1.039$)和吸烟史($OR=2.406$ 、 $P=0.008$ 、95% $CI:1.251\sim4.626$)。

2.4 颈动脉粥样硬化危险因素分析 见表3。在是否出现颈动脉粥样硬化与其他变量之间,采用二元单因素 Logistic 回归分析得出差异有统计学意义的因素为年龄、DM 病程、体质量、SBP、TBI。以是否出现颈动脉粥样硬化作为因变量,上述变量作为协变量,行二元多因素 Logistic 回归分析。颈动脉粥样硬化的危险因素为年龄($OR=1.116$ 、 $P<0.001$ 、95% $CI:1.065\sim1.169$)、DM 病程、体质量、SBP、TBI 未进入方程。

表 2 TBI 降低的危险因素 Logistic 回归分析结果

因素	Regression coefficient β	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.058	12.932	<0.001	1.060	1.027~1.095
吸烟史	0.878	6.928	0.008	2.406	1.251~4.626
DM 病程	0.070	10.122	0.001	1.073	1.027~1.121
SBP	0.021	5.610	0.018	1.021	1.004~1.039
颈动脉 IMT	0.377	1.028	0.311	1.458	0.704~3.021
股动脉 IMT	-0.202	0.325	0.568	0.817	0.409~1.634
腘动脉 IMT	1.313	3.553	0.059	3.718	0.949~14.567
常量	-10.674	42.805	<0.001	<0.001	—

注:—表示无数据。

表 3 颈动脉粥样硬化危险因素 Logistic 回归分析结果

因素	Regression coefficient β	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.110	21.375	<0.001	1.116	1.065~1.169
DM 病程	0.080	3.077	0.079	1.083	0.991~1.184
SBP	0.014	1.110	0.292	1.014	0.988~1.040
体质量	0.016	0.833	0.362	1.016	0.981~1.053
TBI	-0.953	0.474	0.491	0.386	0.026~5.809
常量	-10.674	42.805	<0.001	<0.001	—

注：—表示无数据。

3 讨 论

PAD 的总体患病率为 3%~10%^[8],DM 患者与非 DM 患者比较,发生 PAD 的概率高 2 倍^[9]。病变严重的 PAD 会出现下肢缺血溃疡、足部坏疽或因此而截肢,其机制包括炎症反应、内皮功能紊乱、血小板功能异常和氧化应激反应、血管平滑肌功能异常等^[9]。60%的 PAD 患者患有缺血性心脏病,30%的 PAD 患者患有脑血管疾病^[10]。通过 PAD 可以预测心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件发生的风险,及早发现 PAD 或 TBI 降低,进行早期干预,可有效预防或减少心脑血管事件发生,因此,在 DM 患者中早期检测 PAD 十分重要。

PAD 诊断的金标准是 DSA,但 DSA 是有创性检查,临床上常常采用非侵入性检查方法来诊断 PAD。ABI 检查是临床上诊断 PAD 的常用无创性检查方法,相对于造影具有 97%的灵敏度和 100%的特异度。但 DM 是 ABI 检测结果变异性的最大影响因素^[11],老年人和 DM 患者大、中动脉血管中层钙化导致血管弹性变硬,可能出现 ABI 不真实升高的情况^[12],采用测量 ABI 评价 PAD 会造成漏诊率增高。远端动脉钙化发生率低,这时应用 TBI 检查诊断 DM 患者和老年人 PAD 可能更准确。TEHAN 等^[13]研究以超声检查一支或多支动脉狭窄超过 50%作为诊断 PAD 的标准,结果得出,TBI<0.7 诊断 PAD 的灵敏度为 71%,特异度为 78%。国外也有文献报道,TBI 的正常值应≥0.7^[14-15],但仅限于少数研究报道,无确切结论。

本研究发现,TBI 降低的危险因素为年龄、DM 病程、SBP 和吸烟史。70 岁以上人群中患病率上升到 15%~20%^[8]。有研究显示,吸烟患者与不吸烟患者相比更易患 PAD^[16]。PEREIRA 等^[17]研究显示,高血压增加间歇性跛行的危险对于男性和女性分别为 2.5 倍和 4.0 倍,血压越高其危险性越大。PAD 在家族性高胆固醇血症患者中比在正常血脂患者中更常见。本研究中血脂水平与 TBI 降低无关,原因可能与本研究未按照是否应用调脂药物进一步分组,部分入

组患者长期应用调脂药物,血脂得到了一定控制有关。

IMT 是指动脉管腔-内膜界面与中膜-外膜界面之间的距离(即动脉壁内膜与中膜厚度之和),为无创、定量反映动脉结构改变的指标,IMT 增厚是 AS 的早期形态学改变,是全身 AS 的早期标志,是心脑血管疾病发生的重要危险因素和预测因子^[4-5]。目前已有研究证实,动脉 IMT 增厚与大血管病变明显相关,颈动脉 IMT 增厚是全身 AS 的窗口^[18]。本研究中 TBI 降低组与 TBI 正常组颈、股、腘动脉 IMT 之间均有明显差异,进一步分析 TBI 与颈、股、腘动脉 IMT 均呈负相关($r=-0.331$ 、 -0.288 、 -0.350 , $P<0.05$),间接说明 TBI 可能是检测 AS 的重要指标。TBI 是颈动脉 IMT 的相关因素,但不是其独立危险因素,分析其原因可能是:(1)样本例数偏少,需要更大样本量进行研究;(2)可能需要前瞻性研究证实;(3)存在误差;(4)颈动脉 IMT 增厚不能完全反映 AS 情况,可能需要动脉造影证实 AS 更为精确。

DM 患者由于胰岛素抵抗和高胰岛素血症,通过自身生长刺激作用或者是刺激其他生长因子,从而诱导动脉平滑肌细胞增殖,引起动脉壁增厚,使成纤维细胞和血管平滑肌细胞中脂质合成增加,同时损伤内皮细胞功能,最后导致内皮抗血栓形成的能力减弱,易发生栓塞和硬化^[19]。远端小血管平滑肌与近端血管相比,肌层薄,管腔直径细,血供少,血流慢,当这些远端小血管发生病变时,局部症状更明显。TBI 是较为敏感的指标,可能能够更好地反映 DM 远端血管的病变及与 AS 的相关性。因此,在 DM 患者中早期检测 TBI,对于早发现、早防治、早干预 PAD,降低 DM 患者发生 PAD 的风险是十分必要的。并且 TBI 检查具有简单易行、与 DSA 相比有价格低廉及无创性的优点,但在我国 TBI 的临床应用并未得到普及和重视,相信未来这一检测技术可在 DM 大血管病变的预测及诊断领域发挥重要作用。

参考文献

[1] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科

- 学:生命科学,2018,48(8):812-819.
- [2] CAMPIA U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, et al. Peripheral artery disease: past, present, and future[J]. Am J Med, 2019, 9343(19): 30435-30438.
- [3] SONTER J, TEHAN P, CHUTER V. Toe brachial index measured by automated device compared to duplex ultrasonography for detecting peripheral arterial disease in older people[J]. Vascular, 2017, 25(6): 612-617.
- [4] BEKWELEM W, JENSEN P N, NORBY F L, et al. Carotid atherosclerosis and stroke in atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study [J]. Stroke, 2016, 47(6): 1643-1646.
- [5] CHEN L Y, LEENING M J, NORBY F L, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA), and the rotterdam study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(5): e002907.
- [6] RAJAVI Z, SAFI S, JAVADI M A, et al. Diabetic retinopathy clinical practice guidelines: customized for iranian population[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2016, 11(4): 394-414.
- [7] HIRSCH A T, HASKAL Z J, HERTZER N R, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease(lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society of Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease)endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(6): 1239-1312.
- [8] DUA A, LEE C J. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2016, 19(2): 91-95.
- [9] BARONE G B, DOBROSIELSKI D A, ALTHOUSE A D, et al. The effect of exercise training on ankle-brachial index in type 2 diabetes [J]. Atherosclerosis, 2013, 230(1): 125-130.
- [10] MORLEY R L, SHAEMA A, HORSCH A D, et al. Peripheral artery disease[J]. BMJ, 2018, 360(1): 1-8.
- [11] CONTE S M, VALE P R. Peripheral arterial disease[J]. Heart Lung Circ, 2018, 27(4): 427-432.
- [12] POTIER L, ROUSSEL R, LABREUCHE J, et al. Interaction between diabetes and a high ankle-brachial index on mortality risk[J]. Eur J Prev Cardiol, 2015, 22(5): 615-621.
- [13] TEHAN P, BRAY A, KEECH R, et al. Sensitivity and specificity of the toe brachial index for detecting peripheral arterial disease: initial findings [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(10): 1737-1743.
- [14] BUNTE M C, JACOB J, NUDELMAN B, et al. Validation of the relationship between ankle-brachial and toe-brachial indices and infragenicular arterial patency in critical limb ischemia[J]. Vasc Med, 2015, 20(1): 23-29.
- [15] TEHAN P E, SANTOS D, CHUTER V H. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease [J]. Vasc Med, 2016, 21(4): 382-389.
- [16] MAILLET A, DESORMAIS I, RIVIERE A B, et al. Peripheral atheromatous arterial disease in the young: risk factors, clinical feature, and prognosis from the COPART cohort[J]. Angiology, 2017, 68(10): 893-898.
- [17] PEREIRA C, MINAME M H, MAKDISSE M R, et al. Peripheral arterial disease in heterozygous familial hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(1): 174-178.
- [18] NEZU T, HOSOMI N, AOKI S, et al. Carotid intima-media thickness for atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(1): 18-31.
- [19] YANG S L, ZHU L Y, HAN R, et al. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2017, 9(2): 133-140.

(收稿日期:2019-06-10 修回日期:2019-10-20)