

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.014

血清胱抑素 C 与趋化素对空腹血糖受损人群 亚临床动脉粥样硬化病情的影响

朱海波¹, 李 丽^{2△}

1. 江苏省苏州市中医医院检验科, 江苏苏州 215001; 2. 苏州大学附属第一医院妇产科实验室, 江苏苏州 215001

摘 要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)与趋化素对空腹血糖受损(IFG)人群亚临床动脉粥样硬化病情发生、发展的影响。**方法** 选择 2016 年 4 月至 2019 年 7 月苏州市中医医院收治的 IFG 患者 226 例为研究对象。其中 137 例单纯 IFG 患者为对照组, 89 例 IFG 伴亚临床动脉粥样硬化患者为观察组。分析两组患者的一般临床资料、血清生化指标及趋化素水平, 以及与亚临床动脉粥样硬化的关系。**结果** 两组患者的性别比例、体质指数(BMI), 以及糖化血红蛋白(HbA1c)、清蛋白、空腹血糖(FBG)、C 反应蛋白(CRP)水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者的年龄、收缩压、舒张压、臂踝脉搏波传导速度、三酰甘油(TG)、血清肌酐、Cys-C、趋化素、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均高于对照组患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 观察组患者总胆固醇(TC)、血红蛋白、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平均低于对照组患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的年龄、收缩压、舒张压、臂踝脉搏波传导速度、TG、血清肌酐、Cys-C、趋化素、LDL-C 水平与亚临床动脉粥样硬化呈正相关($r=0.225\ 4, 0.304\ 1, 0.358\ 9, 0.425\ 1, 0.362\ 5, 0.475\ 6, 0.962\ 5, 0.974\ 8, 0.365\ 2, P<0.001$); TC、血红蛋白、HDL-C 水平与亚临床动脉粥样硬化呈负相关($r=-0.413\ 2, -0.365\ 9, -0.421\ 8, P<0.001$); 性别、BMI, 以及 HbA1c、清蛋白、FBG、CRP 水平与亚临床动脉粥样硬化不相关($P>0.05$)。血清 Cys-C 和趋化素是影响 IFG 患者合并亚临床动脉粥样硬化的独立危险因素。**结论** Cys-C 和趋化素水平可能与 IFG 亚临床动脉粥样硬化的发生、发展相关。

关键词: 胱抑素 C; 趋化素; 空腹血糖受损; 动脉粥样硬化

中图法分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)10-1362-04

Effect of serum cystatin C and chemokine levels on subclinical atherosclerosis condition in population with impaired fasting blood glucose

ZHU Haibo¹, LI Li^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Suzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu 215001, China; 2. Obstetrics and Gynecology Laboratory, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215001, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of serum cystatin C (Cys-C) and chemokine levels on the occurrence and development of subclinical atherosclerosis condition in the population with impaired fasting blood glucose (IFG). **Methods** A total of 226 patients with IFG admitted to the Suzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2016 to July 2019 were selected as the study subjects. Among them, 137 cases of simple IFG served as the control group, and 89 cases of IFG complicating subclinical atherosclerosis served as the observation group. The general clinical data and routine serological indicators of the two groups were analyzed, and their relationship with subclinical atherosclerosis was analyzed. **Results** There were no statistically significant differences in the sex ratio, BMI, HbA1c, albumin, FBG and CRP levels between the two groups; the age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, brachial ankle pulse wave velocity, TG, serum creatinine, Cys-C, chemokine and LDL-C levels in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); the levels of TC, Hb and HDL-C were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, brachial ankle pulse wave velocity, TG, serum creatinine, Cys-C, chemokine and LDL-C levels in the two groups were positively correlated with subclinical atherosclerosis ($r=0.225\ 4, 0.304\ 1, 0.358\ 9, 0.425\ 1, 0.362\ 5, 0.475\ 6, 0.962\ 5, 0.974\ 8, 0.365\ 2, P<0.001$), and negatively correlated with TC, hemoglobin and HDL-C levels ($r=-0.413\ 2, -0.365\ 9, -0.421\ 8, P<0.001$), not correlated with the gender, BMI, HbA1c, albumin, FBG and CRP ($P>0.05$). Serum Cys-C and chemokine

were the independent risk factors of complicating subclinical atherosclerosis in the patients with IFG. **Conclusion** Serum Cys-C and chemokine levels may be correlated with the occurrence and development of subclinical atherosclerosis of IFG.

Key words: cystatin C; chemokine; impaired fasting glucose; atherosclerosis

空腹血糖受损(IFG)是指空腹血糖(FBG)水平比正常值高,但是还没有达到糖尿病的水平,处于糖尿病前期,而餐后 2 h 血糖正常,称之为 IFG。有资料表明,每年有 7%~11% 的 IFG 患者会进展为糖尿病^[1]。这个比例是健康人的 6 倍,因此必须要重视对于糖尿病前期的诊断,尽早进行生活方式和药物的干预,避免发生糖尿病。糖尿病患者更易发生动脉粥样硬化(AS),引起的心血管疾病有较高的致残、致死率。因此,对于动脉粥样硬化的早期诊断显得尤为重要。颈部血管彩超检查是目前诊断动脉粥样硬化最有效的检测手段,而由于临床诊断经验的原因,早期的动脉病变很难识别,特别是处于亚临床状态的前期病变,没有临床表现,更难以诊断,因此,找到其他替代指标极其重要。有研究证实,在动脉粥样硬化发生、发展的全过程中都伴随着炎症反应^[2-3]。血清胱抑素 C(Cys-C)和趋化素等一系列新指标被发现参与炎症反应,但血清 Cys-C 和趋化素与动脉粥样硬化的确切关系尚缺乏临床定论,且在 IFG 患者中的研究鲜见报道。因此,本研究拟探讨 IFG 患者中血清 Cys-C 和趋化素水平与亚临床动脉粥样硬化病变之间的关系,为临床医师对疾病的早期诊断及治疗提供依据,以降低发生心血管疾病的风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 4 月至 2019 年 7 月苏州市中医医院收治的 IFG 患者 226 例为研究对象。其中 137 例单纯 IFG 患者为对照组;89 例 IFG 伴亚临床动脉粥样硬化患者为观察组。纳入标准:(1)根据参考文献[4]诊断标准,即 FBG 为 6.10~6.99 mmol/L;(2)经颈动脉超声检查及臂踝脉搏波传导速度检查的患者,能区分亚临床动脉粥样硬化;(3)未使用药物治疗;(4)年龄 18 岁以上。排除标准:(1)确诊为糖尿病;(2)具有严重的肝、肾功能障碍;(3)有心脑血管病变、肿瘤、妊娠、其他内分泌疾病、近期有感染或做过手术的患者;(4)未能提供完整临床基线资料或实验室检测结果不全的患者。本研究经患者同意并签署知情同意书,且遵循伦理学原则。

1.2 仪器与试剂 仪器为 Olympus(AU2700)全自动生化分析仪,由日本光学株式会社提供。血清 Cys-C 试剂(批号:20160225)来自北京九强生物技术股份有限公司;趋化素试剂盒(批号:RT163125)由上海抚生实业有限公司提供;i-Mark 酶标仪。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 记录患者的性别、年龄,测量血压、体质量、身高等。

1.3.2 生化指标检测 患者禁食 8 h 以上并于次日晨起抽取静脉血,分离血清并于-70℃保存,采用全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)、清蛋白、血红蛋白、空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、血清肌酐、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、C 反应蛋白(CRP)、Cys-C 水平,其中血清 Cys-C 采用化学发光法检测。

1.3.3 趋化素检测 趋化素采用酶联免疫吸附法检测,选择 450 nm 波长用 i-Mark 酶标仪测量各吸光度值(A 值),经计算换算出血清趋化素水平。

1.3.4 颈动脉内中膜厚度(IMT)和臂踝脉搏波传导速度检查 采用 BP-203RPEⅢ型动脉硬化检测仪检测,由苏州市中医医院彩超经验丰富的专业医师检查,观察 IMT 及有无斑块,将厚度小于 1.1 mm 定义为未发生动脉粥样硬化。臂踝脉搏波传导速度采用动脉硬化检测仪检测,记录脉搏波形,计算双侧平均值臂踝脉搏波传导速度,亚临床动脉粥样硬化诊断标准为 ≥ 1700 cm/s^[5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 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;亚临床动脉粥样硬化与各指标之间的关系采用 Pearson 相关性分析,影响亚临床动脉粥样硬化的因素先采用单因素 Logistic 回归分析,输入为模型 1,再运用多因素 Logistic 回归分析,输入为模型 2;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关资料比较 两组患者的性别、体质量指数(BMI),以及 HbA1c、清蛋白、FBG、CRP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者的年龄、收缩压、舒张压、臂踝脉搏波传导速度、TG、血清肌酐、Cys-C、趋化素、LDL-C 水平均高于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);TC、血红蛋白、HDL-C 水平均低于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 影响 IFG 患者亚临床动脉粥样硬化的 Logistic 回归分析和 Pearson 相关性分析 Logistic 回归分析结果显示血清 Cys-C 和趋化素水平是影响 IFG 患者合并亚临床动脉粥样硬化的独立危险因素。见表 2。对两组患者的各项指标进行 Pearson 相关性分析,显示两组患者的年龄、收缩压、舒张压、臂踝脉搏波传导速度、TG、血清肌酐、Cys-C、趋化素、LDL-C 水平与亚临床动脉粥样硬化呈正相关($r = 0.2254, 0.3041$ 、

0.358 9、0.425 1、0.362 5、0.475 6、0.962 5、0.974 8、
0.365 2, $P<0.001$);TC、血红蛋白、HDL-C 水平与亚
临床动脉粥样硬化呈负相关($r=-0.413\ 2$ 、
-0.365 9、-0.421 8, $P<0.001$);性别、BMI,以及
HbA1c、清蛋白、FBG、CRP 水平与亚临床动脉粥样硬
化无相关性($P>0.05$)。

表 1 观察组与对照组患者基础资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	BMI (kg/m ²)	臂踝脉搏波 传导速度(cm/s)
对照组	137	72/65	41.32±6.85	124±10	75±6	25.63±2.69	1 389±132
观察组	89	47/42	49.65±6.78	136±12	83±7	26.1±2.85	2 010±213
χ^2 或 t		1.579	8.924	8.099	9.120	1.247	26.934
P		0.225	<0.001	<0.001	<0.001	0.221	<0.001

组别	n	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	清蛋白 (g/L)	血红蛋白 (g/L)	FBG (mmol/L)
对照组	137	5.39±0.25	4.82±0.15	1.79±0.12	45.62±2.31	152.3±5.6	6.55±0.12
观察组	89	5.45±0.31	4.63±0.17	1.86±0.09	45.25±2.24	142.6±5.2	6.58±0.13
χ^2 或 t		1.594	-8.781	4.686	-1.185	-12.616	1.768
P		0.112	<0.001	<0.001	0.250	<0.001	0.083

组别	n	血清肌酐 (μmol/L)	Cys-C (mg/L)	CRP (mg/L)	趋化素 (mg/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	137	88.5±8.6	7.5±2.0	81.3±12.5	341±12	1.98±0.22	1.52±0.16
观察组	89	97.6±9.5	9.5±2.1	83.6±13.4	375±13	2.32±0.23	1.26±0.15
χ^2 或 t		7.420	7.167	1.307	20.038	11.096	-12.171
P		<0.001	<0.001	0.194	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 影响 IFG 患者亚临床动脉粥样硬化的 Logistic 回归分析

模型	变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
模型 1	性别	0.865	0.214	0.825	0.374	0.568	0.386~3.265
	年龄	0.330	0.102	4.025	0.048	1.392	1.014~1.568
	收缩压	0.375	0.056	5.830	0.020	1.461	1.325~3.659
	舒张压	0.456	0.022	5.247	0.023	1.016	1.265~2.854
	体质量指数	0.644	0.170	1.124	0.262	1.145	1.019~1.865
	臂踝脉搏波传导速度	1.254	0.254	5.225	0.027	1.568	0.725~1.998
	HbA1c	0.845	0.256	2.072	0.372	1.012	1.005~2.723
	TC	-1.024	0.251	3.852	0.045	1.025	0.985~3.758
	TG	2.325	0.521	4.036	0.048	1.125	1.035~1.568
	清蛋白	1.202	0.201	1.815	0.191	1.021	1.012~1.254
	血红蛋白	-2.028	0.254	3.956	0.049	1.056	1.032~1.126
	FBG	1.365	0.524	1.965	0.381	1.034	1.015~8.154
	血清肌酐	2.031	0.562	4.425	0.040	1.125	1.062~3.956
	Cys-C	4.568	2.015	7.418	0.008	4.569	1.254~8.659
	CRP	0.928	0.228	2.704	0.100	2.074	1.154~7.895
模型 2	趋化素	3.265	1.023	7.915	0.007	4.654	1.016~9.870
	LDL-C	0.875	0.123	3.915	0.046	1.358	0.457~2.303
	HDL-C	-1.618	0.124	5.025	0.030	1.862	0.175~4.921
	Cys-C(mg/L)	4.625	2.151	7.965	0.007	4.856	1.255~8.665
	趋化素(mg/L)	3.526	1.235	8.362	0.006	5.321	1.022~9.930
	常量	-8.632	8.532	0.856	0.315	<0.001	

3 讨 论

IFG 处于糖尿病的过渡态,是从正常的 FBG 成为糖尿病患者中间的阶段,所以在此阶段一定要注意饮食控制,增加运动量,进行有氧运动,血糖可能会恢复正常,否则就会转化为糖尿病。动脉粥样硬化是糖尿病引起的主要病变之一,其引起的心血管并发症对人类身体健康产生较大威胁,已成为近年关注的热点。而亚临床动脉粥样硬化早期阶段缺乏明显症状使检测比较困难,且发生动脉狭窄时容易被忽视,因此,寻找合适的检测方法对预防心血管疾病的发生极其重要。近年研究发现血清 Cys-C 和趋化素与动脉粥样硬化的发生密切相关^[6-7]。Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,其水平受肾小球滤过率决定,可以非常灵敏地反映肾小球受损情况,目前主要作为肾小球滤过率的替代指标,用于诊断亚临床及临床肾病。研究发现在许多心血管系统疾病的发生、发展过程中都能检测到 Cys-C,主要是 Cys-C 能激活中性粒细胞的活性,促使炎症反应的发生,从而诱导动脉粥样硬化的发生、发展^[8-9]。趋化素是一种脂肪因子,主要在肝、肾、肺、胰及脂肪等表达。研究表明,趋化素通过募集炎症细胞、氧化应激、参与糖脂代谢,与一些代谢性疾病及炎症反应密切相关^[10]。

本研究结果显示,IFG 伴亚临床动脉粥样硬化患者的年龄、收缩压、舒张压、臂踝脉搏波传导速度、TG、血清肌酐、Cys-C、趋化素、LDL-C 水平均高于单纯 IFG 患者,TC、血红蛋白、HDL-C 水平均低于 IFG 患者。符杰等^[10]的研究结果中显示糖尿病伴随亚临床动脉粥样硬化患者的 Cys-C 和趋化素水平明显高于单纯糖尿病患者,说明 Cys-C 和趋化素水平与动脉粥样硬化有关,与本研究结果一致。经 Pearson 相关分析,发现两组患者的年龄、收缩压、舒张压、臂踝脉搏波传导速度、TG、血清肌酐、Cys-C、趋化素、LDL-C 水平与亚临床动脉粥样硬化呈正相关($r=0.225\ 4, 0.304\ 1, 0.358\ 9, 0.425\ 1, 0.362\ 5, 0.475\ 6, 0.962\ 5, 0.974\ 8, 0.365\ 2, P<0.001$);TC、血红蛋白、HDL-C 水平与亚临床动脉粥样硬化呈负相关($r=-0.413\ 2, -0.365\ 9, -0.421\ 8, P<0.001$);性别、BMI,以及 HbA1c、清蛋白、FBG、CRP 水平与亚临床动脉粥样硬化不相关($P>0.05$)。且 Logistic 回归分析显示血清 Cys-C 和趋化素是影响 IFG 患者合并亚临床动脉粥样硬化的独立危险因素。表明对血清 Cys-C 和趋化素水平的监测可作为 IFG 人群亚临床动脉粥样硬化诊断的生物学标志物,与文献^[11-12]的研究结果一致。

综上所述,本研究重点观察了血清 Cys-C 和趋化

素水平在 IFG 患者中变化的意义,发现其水平可以反映出 IFG 患者合并亚临床动脉粥样硬化病变,证明了血清 Cys-C 和趋化素水平升高与亚临床动脉粥样硬化的发生、发展有关,是 IFG 合并亚临床动脉粥样硬化的独立危险因素,对预测 IFG 患者动脉粥样硬化的发病具有一定的临床应用价值。但本研究也存在一定的局限性,未对入选患者进行跟踪随访,对患者预后的相关性缺乏研究。

参考文献

- [1] 方凯,马爱娟,李航,等.北京市 40~79 岁居民糖尿病与空腹血糖受损流行病学现状及其危险因素研究[J].中国全科医学,2018,22(9):1007-1009.
- [2] 郭心蕊,曹正宇,田野.程序性坏死与晚期动脉粥样硬化[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(9):963-967.
- [3] 马元婧,邱润泽,袁冬平,等.动脉粥样硬化中炎症免疫反应的研究进展[J].现代免疫学,2017,37(6):509-512.
- [4] 贾伟平,陆菊明.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)编写说明[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):1674-1676.
- [5] CHUNG Y K, LEE Y J, KIM K W, et al. Serum cystatin C is associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a retrospective study[J]. Diab Vasc Dis Res, 2018, 15(1): 24-30.
- [6] 郭茜,曹树刚,夏明武,等.胱抑素 C 与心脑血管疾病[J].国际脑血管病杂志,2016,24(8):1673-1675.
- [7] 黄绍湘,范文静,屈顺林.胱抑素 C 在心血管疾病中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(2):165-168.
- [8] 骆瑜,熊玮,董少红,等. ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化进程中趋化素表达的变化及意义[J].解剖学杂志,2017,40(6):1001-1003.
- [9] 刘彦君,梁君蓉,庞晓宁.血清趋化素及 hs-CRP 水平对 2 型糖尿病患者无症状亚临床动脉粥样硬化诊断的临床意义[J].现代检验医学杂志,2017,32(2):36-40.
- [10] 符杰,邓红艳,胡曼丽,等.血清胱抑素 C 及趋化素水平与 2 型糖尿病亚临床动脉粥样硬化的关系[J].中华医学杂志,2019,99(4):307-311.
- [11] KANEKO R, SAWADA S, TOKITA A, et al. Serum cystatin C level is associated with carotid arterial wall elasticity in subjects with type 2 diabetes mellitus: a potential marker of early-stage atherosclerosis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 139(139): 43-51.
- [12] 高华,陈枫,王玉玲.血浆胱抑素 C、同型半胱氨酸水平与大动脉粥样硬化型脑梗死的相关性[J].检验医学与临床,2017,14(21):3222-3224.

(收稿日期:2019-10-09 修回日期:2020-02-25)