

2 型糖尿病患者血清胆红素与颈动脉内膜中层厚度的关系

丁晓洁, 张永明, 王文平, 邹永红, 宋洁, 撒小军

(安徽省第二人民医院内分泌科, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清胆红素水平与颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的关系。**方法** 将 72 例 T2DM 患者依据 CIMT 值,分为内膜正常组(35 例)、动脉硬化组(37 例),记录患者的年龄、性别、糖尿病病程、吸烟史、体质量指数(BMI)、血压、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、血清胆红素水平,并进行统计学分析。**结果** 动脉硬化组年龄(60.03 ± 9.68)岁、糖尿病病程(7.81 ± 5.63)年,显著高于内膜正常组年龄(52.29 ± 7.46)岁、糖尿病病程(4.47 ± 3.95)年,而动脉硬化组总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)分别为(11.96 ± 4.73) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(8.86 ± 3.61) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,低于内膜正常组的(14.05 ± 3.98) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(10.54 ± 3.17) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清胆红素水平与 CIMT 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** T2DM 患者的胆红素水平变化与颈动脉内膜中层厚度密切相关。

关键词: 糖尿病, 2 型; 胆红素; 颈动脉内膜中膜厚度

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.06.034

Association of serum bilirubin level and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus

DING Xiaojie, ZHANG Yongming, WANG Wenping, ZOU Yonghong, SONG Jie, SA Xiaojun

(Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Anhui, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum bilirubin level and carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetes mellitus patients. **Methods** Seventy-two patients with T2DM were assigned into the normal group (35 cases) and atherosclerotic group (37 cases) according to the value of CIMT. Patients' age, gender, course of diabetes, smoking history, body mass index (BMI), blood pressure, fasting plasma glucose (FBG), HbA1c, lipid profiles and serum bilirubin were measured and analyzed. **Results** In the atherosclerotic group, patients' age was (60.03 ± 9.68) years old and duration of diabetes was (7.81 ± 5.63) years, which were significantly higher than those in the normal group (52.29 ± 7.46) years old and diabetes duration of (4.47 ± 3.95) years. Total bilirubin (TBIL) and indirect bilirubin (IBIL) were (11.96 ± 4.73) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and (8.86 ± 3.61) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ in the atherosclerotic group, which were lower than those in the normal group, (14.05 ± 3.98) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and (10.54 ± 3.17) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. There were significant differences ($P < 0.05$). Serum bilirubin level was negatively associated with carotid intima-media thickness ($P < 0.05$). **Conclusions** The change of serum bilirubin level in patients with T2DM is closely related to the carotid intima-media thickness.

Keywords: Diabetes mellitus, type 2; Bilirubin; Carotid intima-media thickness

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要病因。2 型糖尿病(T2DM)患者的动脉粥样硬化的患病率高、发病早、病情进展快。颈动脉内膜中层厚度(CIMT)增加是动脉粥样硬化的早期征象,可预测心血管事件的发病风险^[1]。近年研究表明氧化应激在 T2DM 患者的动脉粥样硬化的进展中发挥着重要作用^[2],而血清胆红素在人体具有强抗氧化作用,可清除氧自由基,抑制低密度脂蛋白胆固醇的氧化,对心血管事件的发生产生一定的影响^[3-5]。本研究以 T2DM 患者为研究对象,探讨血清胆红素与 CIMT 的关系,了解胆红素在 T2DM 患者大血管病变过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月于安徽省第二人民医院就诊的 T2DM 患者共 72 例,其中男性 46 例,女性 26 例,年龄(56.26 ± 9.45)岁。入选病例符合世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准^[6]。排除标准:1 型糖尿病及其他类型糖尿病、合并糖尿病急性并发症、感染应激、肝肾功能损害、胆道疾病、心功能不全、溶血性疾病、服用影响血脂和胆红素代谢药物以及合并其他自身免疫性疾病或恶性肿瘤者。本研究已通过安徽省第二人民医院医学伦理委员会审核,患者均签署书面知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 所有研究对象均记录:性别、年龄、糖尿病病程、吸烟史、身高、体质量、血压等。计算体质量指数(BMI)。BMI = 体质量(kg) · 身高⁻²(m⁻²)。

1.2.2 实验室检查 所有研究对象晚餐后禁食10~12 h,次日清晨空腹采取静脉血,测定空腹血糖(FBG)、血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),以上生化指标均由HITA-CHI7600-020全自动生化分析仪以酶法测定。用高效液相色谱法(美国BIO-RAD分析仪)测定糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.3 颈动脉内膜中层厚度测量 采用GEvid7型多功能彩色多普勒超声诊断仪,患者取仰卧位,充分暴露颈部,探头放置于胸锁乳突肌前缘或后缘,从颈总动脉起始处开始滑行至颈内动脉入颅段,选取距离颈动脉分叉处1~1.5 mm位置测量内膜中层厚度(IMT),计算CIMT平均值,以两侧中最大的IMT代表CIMT。根据2009年《血管超声检查指南》标准^[7]:CIMT<1 mm为正常;CIMT≥1 mm为内膜增厚;局限性CIMT增厚≥1.5 mm为斑块。发现CIMT增厚和(或)斑块即为动脉粥样硬化。

1.2.4 分组 根据CIMT分为:CIMT<1 mm为正常组;CIMT≥1 mm和(或)斑块为动脉粥样硬化组。

1.3 统计学方法 所有数据均采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对于非正态分布数据经对数转换为正态分布,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以例表示,组间比较采用 χ^2 检验。变量相关分析采用Pearson相关分析。多因素分析采用多重线性回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料和生化指标比较 两组患者在性别、吸烟史、BMI、血压、FBG、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C比较,均差异无统计学意义($P>0.05$)。动脉粥样硬化组的年龄、糖尿病病程均明显大于正常组,而TBIL、IBIL较正常组低,均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 CIMT与各项指标的Pearson相关分析 对各项指标与CIMT进行相关分析,结果显示年龄、糖尿病病程以及血清胆红素水平与CIMT相关,其中年龄、糖尿病病程为正相关,胆红素则呈负相关($P<0.05$)。见表2。

表1 2型糖尿病72例临床资料和生化指标比较/ $\bar{x} \pm s$

项目	正常组 (<i>n</i> =35)	动脉硬化组 (<i>n</i> =37)	<i>t</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
年龄/岁	52.29±7.46	60.03±9.68	-3.785	<0.001
性别(男/女)/例	23/12	23/14	(0.098)	0.754
糖尿病病程/年	4.47±3.95	7.81±5.63	-2.926	0.005
吸烟史/年	7.49±10.74	10.41±12.76	-1.052	0.299
BMI/kg·m ⁻²	24.90±3.04	24.88±2.41	0.022	0.982
SBP/mmHg	130.4±16.77	131.57±15.12	-0.31	0.757
DBP/mmHg	81.51±9.62	77.59±9.54	1.735	0.087
FBG/mmol·L ⁻¹	8.81±3.23	8.50±2.96	0.419	0.677
HbA1c/%	8.57±2.31	8.10±1.74	0.993	0.324
TG/mmol·L ⁻¹	2.02±1.31	2.08±1.21	-0.913	0.843
TC/mmol·L ⁻¹	4.69±1.00	4.53±1.14	0.641	0.524
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.74±0.88	2.87±1.03	-0.582	0.562
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.21±0.24	1.13±0.22	1.475	0.145
TBIL/ μ mol·L ⁻¹	14.05±3.98	11.96±4.73	2.018	0.047
DBIL/ μ mol·L ⁻¹	3.51±1.05	3.07±1.29	1.585	0.118
IBIL/ μ mol·L ⁻¹	10.54±3.17	8.86±3.61	2.082	0.041

表2 2型糖尿病72例Pearson相关分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.381	0.001
糖尿病病程	0.355	0.002
TBIL	-0.299	0.011
DBIL	-0.261	0.027
IBIL	-0.299	0.011

2.3 多重线性回归分析 CIMT的影响因素 以CIMT为因变量,年龄、病程、胆红素为自变量,采用逐步筛选法进入方程,进行多重线性回归分析,结果发现年龄与TBIL是CIMT的影响因素。见表3。

表3 2型糖尿病72例多重线性回归分析

因素	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.013	0.004	0.002
TBIL	-0.019	0.008	0.024

3 讨论

糖尿病大血管病变是糖尿病严重的并发症,可累及心脑血管和周围大血管,导致患者死亡率增加,其主要病理基础为动脉粥样硬化。颈动脉作为动脉粥样硬化好发部位,硬化病变出现早于脑血管和冠状动脉,因此CIMT可以用来评价患者早期动脉粥样硬化损伤^[8]。

研究认为,年龄、吸烟、高血糖、高血压、血脂异常、高尿酸血症、肥胖、动脉粥样硬化家族史、CIMT

等为 T2DM 患者心血管疾病的危险因素^[9-11], 其中部分危险因素是致动脉粥样硬化的独立危险因素。本研究通过对 T2DM 患者临床资料的比较, 显示动脉粥样硬化组的年龄、糖尿病病程显著大于正常组, 而在吸烟史、BMI、血压、血糖、HbA1c、血脂等比较差异无统计学意义。相关分析则显示年龄、糖尿病病程与 CIMT 呈正相关, 其他临床指标如血糖、血脂等无显著相关性。造成上述结果的原因主要考虑与患者改善生活方式、使用降糖、降压药物有关。

在糖尿病大血管病变的发生、发展过程中, 氧化应激起到了重要作用, 它通过各种途径造成胰岛素抵抗和胰岛素 β 细胞功能丧失, 而高浓度的葡萄糖可导致血管平滑肌功能受损, 从而增加血管病变的发生率^[2]。胆红素作为体内铁卟啉化合物的主要代谢产物, 具有抗氧化功能^[3-4], 人体血清中各种形式的胆红素可以通过与清蛋白结合, 清除体内自由基, 有效抑制低密度脂蛋白的氧化修饰, 保护血管内皮细胞的功能, 从而阻止和延缓动脉内壁斑块及粥样硬化的形成和发展, 生理范围内胆红素水平与颈动脉斑块大小密切相关^[12-13]。国外研究发现, 给 T2DM 患者服用可使血清胆红素浓度升高的药物后, 反应血管内皮细胞炎症的某项指标较对照组显著降低, 提示血管内皮细胞功能损伤可能随着体内胆红素浓度的升高得到一定程度的缓解^[14]。本研究显示在 CIMT 增厚的 T2DM 患者中, 血清胆红素 (TBIL、IBIL) 水平显著低于 CIMT 正常者, 而 DBIL 无显著变化, 考虑与血清 DBIL 的血液浓度普遍较低以及 DBIL 与清蛋白结合不如 IBIL 紧密有关^[15]。进一步行相关分析显示, CIMT 与血清胆红素水平呈负相关。多重线性回归分析发现, TBIL 为影响 CIMT 的危险因素。提示血清胆红素在动脉粥样硬化过程中对血管具有保护作用。低胆红素水平促进了 T2DM 患者动脉粥样硬化的发展, 从而增加了 T2DM 患者大血管病变的风险, 但其是否是影响 CIMT 的独立危险因素仍需进一步证实。

对于 T2DM 患者, 早发现、早干预动脉粥样硬化非常重要。在肝功能正常情况下, 生理范围内的血清胆红素水平可用于对 T2DM 患者大血管的预测与评估。但本研究的局限性在于样本量较少, 可能导致研究结果出现偏差, 尚需大量样本进一步研究; 导致 T2DM 患者大血管病变是多种危险因素共同作用的结果, 还需对各种影响因素进一步综合评估。

参考文献

- [1] VANDENOORD SC, SIJBRANDS EJ, TEN KATE GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 1-11.
- [2] SELVARAJU V, JOSHI M, SURESH S, et al. Diabetes, oxidative stress, molecular mechanism, and cardiovascular disease — an overview [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2012, 22(5): 330-335.
- [3] SAHIN O, AKPEK M, ELCIK D, et al. Bilirubin levels and the burden of coronary atherosclerosis in patients with STEMI [J]. *Angiology*, 2013, 64(3): 200-204.
- [4] BICKEL C, RUPPRECHT HJ, BLANKENBERG S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17.
- [5] 樊宗成. 炎性细胞、尿酸、胆红素含量与冠脉病变的相关关系探讨 [J]. *安徽医药*, 2014, 18(3): 541-543.
- [6] ALBERTI KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [7] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2009, 18(10): 911-920.
- [8] 宁光, 高润霖, 王卫庆, 等. 2 型糖尿病早期大血管病变无创性检查的专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(3): 167-171.
- [9] 黄伟煌, 张丽菊, 井立鹏, 等. 2 型糖尿病大血管病变风险及其交互作用分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(1): 13-16.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [11] KAWAMOTO R, NINOMIYA D, HASEGAWA Y, et al. Mildly elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with carotid atherosclerosis among elderly persons with type 2 diabetes [J]. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2016, 38(1): 107-112.
- [12] WANG HY, HAN P, ZHANG WH, et al. Serum bilirubin level is negatively correlated with disease progression of peripheral arterial disease: an observational cohort study [J]. *Angiology*, 2012, 63(4): 248-253.
- [13] KAMISAKO T, MASUDA S, TANAKA Y. Relationship between serum bilirubin and remnant lipoprotein cholesterol level [J]. *Clin Lab*, 2013, 59(3/4): 435-438.
- [14] DEKKER D, DORRESTEIJN MJ, PIJNENBURG M, et al. The bilirubin-increasing drug atazanavir improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(2): 458-463.
- [15] FLORCZYK UM, JOZKOWICZ A, DULAK J. Biliverdin reductase: new features of an old enzyme and its potential therapeutic significance [J]. *Pharmacol Rep*, 2008, 60(1): 38-48.

(收稿日期: 2017-01-08, 修回日期: 2018-03-13)