

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.017>

## 2型糖尿病患者胱抑素C、血尿酸与颈动脉内膜中层厚度的关系

司玮, 马维青, 吕芳, 王国娟, 胡国平, 张强, 刘皆, 孙春萍, 张伟

(合肥市第一人民医院内分泌科, 合肥 230061)

**[摘要]** 目的: 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者胱抑素C(cystatin C, CysC)、血尿酸(serum uric acid, SUA)与颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)的关系。方法: 选取2017年12月至2018年9月于合肥市第一人民医院内分泌科住院的71例T2DM患者为研究对象, 根据CIMT值将其分为A组(CIMT正常组: CIMT<1.0 mm; 35例)与B组(CIMT增厚组: CIMT≥1.0 mm; 36例), 比较两组患者临床资料及CysC, SUA等生化指标水平, 分析其对CIMT的影响。结果: B组年龄、病程、收缩压、空腹血糖、糖化血红蛋白、CysC、SUA均高于A组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。T2DM患者的CIMT与CysC, SUA呈正相关( $P<0.05$ ), CysC, SUA是影响CIMT的危险因素( $P<0.05$ )。结论: T2DM患者的CysC, SUA水平与CIMT密切相关。

**[关键词]** 2型糖尿病; 胱抑素C; 血尿酸; 颈动脉内膜中层厚度

## Association of cystatin C and serum uric acid with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus

SI Wei, MA Weiqing, LÜ Fang, WANG Guojuan, HU Guoping, ZHANG Qiang, LIU Jie, SUN Chunping, ZHANG Wei

(Department of Endocrinology, First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the relationship between cystatin C (CysC) and serum uric acid (SUA) with carotid intima-media thickness (CIMT) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods:** Seventy-one patients with T2DM hospitalized in the Department of Endocrinology from December 2017 to September 2018 were selected as subjects. According to the CIMT value, they were divided into group A (normal CIMT group: CIMT <1.0 mm;  $n=35$ ) and group B (CIMT thickening group: CIMT ≥1.0 mm;  $n=36$ ). The clinical data, CysC, SUA and other biochemical indexes of the two groups were compared, and the effects on CIMT were analyzed. **Results:** The age, course of disease, systolic blood pressure, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, CysC, SUA in group B were higher than those in group A, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). CIMT was correlated

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-19

通信作者 (Corresponding author): 马维青, Email: maweiqingzr@126.com

基金项目 (Foundation item): 合肥市第五周期重点培育专科建设项目 (2016256)。This work was supported by the Hefei Fifth Cycle Focus on Training Specialist Projects, China (2016256).

with CysC and SUA in patients with T2DM ( $P<0.05$ ). CysC and SUA were risk factors for CIMT ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** The levels of CysC and SUA in T2DM patients are closely related to CIMT.

**Keywords** type 2 diabetes mellitus; cystatin C; serum uric acid; carotid intima-media thickness

目前, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的主要死因是糖尿病大血管病变, 目前认为其病理特征为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。有研究<sup>[1]</sup>表明胱抑素C(cystatin C, CysC)与心血管事件的发生、发展及结局均有明显相关性, 是预测糖尿病心血管事件的一项独立危险因素。也有研究<sup>[2]</sup>显示血尿酸(serum uric acid, SUA)是AS的重要调节因素。但国内关于CysC, SUA与AS相关性的报道较少。本研究旨在探讨T2DM患者CysC, SUA与颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2017年12月至2018年9月在合肥市第一人民医院内分泌科住院的71例T2DM患者, 患者均符合1999年WHO制定的糖尿病诊断标准。根据CIMT值将患者分为两组, CIMT $<1.0$  mm者35例为A组(CIMT正常组), CIMT $\geq 1.0$  mm者36例为B组(CIMT增厚组)。排除标准: 1型糖尿病及其他特殊类型糖尿病、妊娠期糖尿病、糖尿病急性并发症、感染应激、严重心肝肾功能衰竭、甲状腺疾病史、妊娠或哺乳期妇女、恶性肿瘤、使用影响CIMT的药物。本研究已通过合肥市第一人民医院医学伦理委员会批准, 并与患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

记录研究对象的年龄、性别、有无吸烟史(吸烟诊断标准为持续1年以上, 每天吸烟量 $>1$ 支)、糖尿病病程(确诊不足1年的按病程1年计算)、身高、体重、血压, 并计算体重指数(BMI)。

#### 1.2.2 实验室检查

所有研究对象禁食10~12 h, 次日晨起空腹采集静脉血, 测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血清三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein

cholesterol, LDL-C)、CysC、SUA, 以上生化指标均由美国BECKMAN DXC 800型全自动生化分析仪测定。用免疫散射色谱分析法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。用放射免疫分析法测定空腹C肽(fasting C-peptide, FCP)。

#### 1.2.3 CIMT 测量

使用美国Philips U22飞利浦智能化彩色超声诊断仪, 由B超室专职医师操作, 选取距离颈动脉分叉处1~1.5 mm处测量颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT), 计算CIMT平均值, 以两侧中最大的IMT代表CIMT。CIMT $<1.0$  mm为内膜正常, CIMT $\geq 1.0$  mm为内膜增厚<sup>[3]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较用独立样本 $t$ 检验。计数资料以例表示, 组间比较用 $\chi^2$ 检验。相关分析采用Pearson相关性分析。多因素分析采用多重线性回归。以 $P<0.05$ 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

两组在性别, 吸烟史, BMI, 舒张压, FCP, TG, TC, HDL-C, LDL-C等方面的差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。B组年龄, 病程, 收缩压, FBG, HbA1c, CysC, SUA明显高于A组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 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, 病程, 收缩压, FBG, HbA1c, CysC及SUA与CIMT相关, 且均为正相关( $P<0.05$ , 表2)。

### 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, 收缩压, FBG, HbA1c, CysC, SUA为自变量, 进行多重线性回归分析, 结果显示年龄, 收缩压, HbA1c, CysC, SUA是CIMT的影响因素(表3)。

表1 两组间临床资料和生化指标的比较

Table 1 Comparison of clinical data and biochemical indicators between the two groups

组别	年龄/岁	性别(男/女)	吸烟史(有/无)	糖尿病病程/年	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	收缩压/mmHg
A组	56.00 ± 8.85	19/16	8/27	5.83 ± 3.51	23.73 ± 2.75	130.34 ± 13.11
B组	67.31 ± 10.00	20/16	10/26	10.69 ± 10.29	24.83 ± 3.27	139.53 ± 16.94
<i>t/χ<sup>2</sup></i>	5.038	0.106	0.47	2.652	1.536	2.55
<i>P</i>	<0.001	0.916	0.639	0.01	0.129	0.013

  

组别	舒张压 /mmHg	FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%	FCP/(pmol·mL <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )
A组	82.71 ± 9.31	7.32 ± 1.58	6.69 ± 0.78	0.37 ± 0.14	1.66 ± 1.05
B组	81.69 ± 10.07	9.90 ± 2.97	9.79 ± 1.71	0.41 ± 0.17	2.18 ± 1.63
<i>t/χ<sup>2</sup></i>	-0.443	4.557	9.788	1.142	1.602
<i>P</i>	0.659	<0.001	<0.001	0.257	0.114

  

组别	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	CysC/(mg·L <sup>-1</sup> )	SUA/(μmol·L <sup>-1</sup> )
A组	4.56 ± 1.07	1.07 ± 0.18	2.83 ± 0.95	0.67 ± 0.08	270.64 ± 58.62
B组	4.99 ± 1.27	1.05 ± 0.19	3.07 ± 0.98	1.01 ± 0.16	309.92 ± 69.03
<i>t/χ<sup>2</sup></i>	1.549	-0.452	1.055	11.421	2.581
<i>P</i>	0.126	0.652	0.295	<0.001	0.012

1 mmHg=0.133 kPa.

表2 CIMT与各因素Pearson相关分析

Table 2 Pearson correlation analysis of CIMT and various factors

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.599	<0.001
糖尿病病程	0.351	0.003
收缩压	0.347	0.003
FBG	0.339	0.001
HbA1c	0.600	<0.001
CysC	0.653	<0.001
SUA	0.262	0.027

表3 CIMT影响因素多重线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of CIMT influencing factors

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄	0.001	<0.001	0.256	2.295	0.025
收缩压	<0.001	<0.001	0.224	2.657	0.010
HbA1c	0.005	0.001	0.402	3.343	0.001
CysC	0.023	0.013	0.207	0.010	0.022
SUA	9.092E-5	<0.001	0.262	2.255	0.027

### 3 讨论

糖尿病大血管病变是T2DM常见并发症之一, AS是大血管病变的主要病理变化, 其发生早, 进展快, 预后差, 已得到医患双方的重视, 但临床上对糖尿病大血管病变的早期重视不足。

CIMT与全身大血管病变的发生有显著的相关性<sup>[4]</sup>, 可以评价患者早期AS损伤<sup>[5]</sup>, 可预测心血管事件的发生风险<sup>[6]</sup>。因此, 本研究选取T2DM患者, 分为A组(CIMT<1.0 mm)和B组(CIMT≥1.0 mm)进行比较分析, 探讨T2DM患者CysC, SUA与CIMT的关系。

CysC是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 参与细胞内外蛋白水解调控。有核细胞均存在CysC, 其表达表现为长期性、持续性、恒定性的特点<sup>[7]</sup>。目前, CysC参与AS的具体机制仍不清楚, 在各种致病因素的作用下, 体内CysC水平和组织蛋白酶活性失衡, 导致胶原分解, 弹性纤维断裂, 细胞外基质重塑, 血管壁重构, 促进了AS的发生、发展<sup>[8]</sup>。有研究<sup>[9]</sup>发现CysC在AS发生时起重要的调控作用。周春亭<sup>[10]</sup>研究发现: AS组的患者血清CysC高于非AS组, 认为CysC是T2DM并AS的独立危险因素。刘颖等<sup>[11]</sup>研究发现CysC、

SUA、总胆红素是颈AS的重要因素。但也有报道<sup>[12]</sup>认为CysC与颈动脉病变无关,血清CysC不能作为预测指标。Rodondi等<sup>[13]</sup>研究结果显示血清CysC水平与CIMT不存在相关性。本研究结果显示CIMT增厚患者的CysC明显高于CIMT正常患者,相关分析显示CysC与CIMT呈正相关,多重线性回归分析显示除年龄、收缩压、HbA1c外,CysC也是CIMT的影响因素,但是否为影响CIMT的独立危险因素仍需进一步证实。

尿酸是一种体内嘌呤代谢的终末产物。Alderman等<sup>[14]</sup>研究发现高尿酸血症与血管性疾病相关。宋冰冰等<sup>[15]</sup>研究表明SUA与颈AS呈明显相关性。SUA既是抗氧化剂,也是强氧化剂<sup>[16]</sup>。抗氧化剂可以延缓动脉硬化进程。而强氧化剂会导致细胞内皮功能障碍,减少N<sub>2</sub>O生物利用度,增加氧化应激反应<sup>[17]</sup>。刺激血管平滑肌细胞增殖,扰乱细胞内皮功能,加速AS<sup>[18]</sup>。SUA可能在AS的过程中扮演不同角色<sup>[19]</sup>,这取决于化学微环境<sup>[20]</sup>。而本研究结果显示CIMT增厚患者的SUA高于CIMT正常患者,相关分析显示SUA与CIMT正相关,多重线性回归分析显示SUA是CIMT的影响因素。

综上所述,本研究证实T2DM患者的CysC,SUA水平与CIMT密切相关,因此,临床工作中对于CysC,SUA的检测需要引起更多重视及思考。联合检测CysC和SUA可用于对T2DM患者大血管的预测与评估,早期发现糖尿病大血管病变并早期干预治疗。但本研究的不足之处在于样本量较少,未长期随访,尚需大量样本进一步研究来提供更多依据。

## 参考文献

1. Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, et al. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circ J*, 2009, 73(9): 1669-1673.
2. Mallamaci F, Testa A, Leonardi 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.
3. 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(11): 911-920.  
Branch of Ultrasound Physicians, Chinese Medical Association. Guidelines for ultrasound examination of blood vessels[J]. *Chinese Journal of Ultrasound Imaging*, 2009, 18(11): 911-920.
4. Garipey J, Denarie N, Chironi G, et al. Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 153(1): 139-145.
5. 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 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.  
Branch of Endocrinology and Metabolism, Chinese Medical Association. Expert consensus on noninvasive examination of early macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2014, 29(3): 167-171.
6. van den Oord 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.
7. 刘俊鹏, 刘勇. 老年2型糖尿病患者IL-18、CRP、CysC及颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(3): 619-620.  
LIU Junpeng, LIU Yong. The relationship between IL-18, CRP, CysC and carotid intima-media thickness in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2016, 36(3): 619-620.
8. Cheng XW, Huang Z, Kuzuya M, et al. Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis-based vascular disease and its complications[J]. *Hypertension*, 2011, 58(6): 978-986.
9. Li W, Sultana N, Siraj N, et al. Autophagy dysfunction and regulatory cystatin C in macrophage death of atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1664-1672.
10. 周春亭. 2型糖尿病患者血清LDL-C CysC水平与动脉粥样硬化的相关性分析[J]. *基层医学论坛*, 2017, 21(14): 1812-1814.  
ZHOU Chunting. Analysis of the correlation between serum LDL-C CysC level and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *The Medical Forum*, 2017, 21(14): 1812-1814.
11. 刘颖, 牟世伟, 高金娥. 老年病人胱抑素 C、尿酸、总胆红素与最大颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2017, 39(2): 133-140.  
LIU Ying, MOU Shiwei, GAO Jin'e. Study on the correlation between cystatin C, serum uric acid, total bilirubin and maximum carotid intima-media thickness in elderly patients[J]. *Journal of Inner Mongolia Medical University*, 2017, 39(2): 133-140.
12. 杨静, 张晓红, 李从圣, 等. 胱抑素C与高血压颈动脉IMT的关系研究[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(2): 211-212.  
YANG Jing, ZHANG Xiaohong, LI Congsheng, et al. Study on the relationship between cystatin C and carotid IMT in patients with hypertension[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2012, 10(2): 211-212.
13. Rodondi N, Yerly P, Gabriel A, et al. Microalbuminuria, but not cystatin C, is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged adults[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2007, 22(4): 1107-1114.
14. Alderman M, Aiyyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(3): 369-379.

15. 宋冰冰, 王佩, 祖赛, 等. 血尿酸水平与2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(17): 2564-2566.  
SONG Bingbing, WANG Pei, ZU Sai, et al. The correlation between serum uric acid level and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2018, 15(17): 2564-2566.
16. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease[J]. J Clin Invest, 2010, 120(6): 1791-1799.
17. Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease[J]. Heart, 2013, 99(11): 759-766.
18. Bosevski M, Lazarova-Trajkovska E. Carotid artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. Angiol Sosud Khir, 2015, 21(3): 17-26.
19. Wijnands JM, Boonen A, Dagnelie PC, et al. The cross-sectional association between uric acid and atherosclerosis and the role of low-grade inflammation: the CODAM study[J]. Rheumatology(Oxford), 2014, 53(11): 2053-2062.
20. 赵含章, 朱芳, 丁明岩, 等. 2型糖尿病患者血尿酸与颈动脉硬化关系研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(1): 49-52.  
ZHAO Hanzhang, ZHU Fang, DING Mingyan, et al. The relationship between serum uric acid and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical Military Medicine, 2017, 45(1): 49-52.

**本文引用:** 司玮, 马维青, 吕芳, 王国娟, 胡国平, 张强, 刘皆, 孙春萍, 张伟. 2型糖尿病患者胱抑素C、血尿酸与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 565-569. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.017

**Cite this article as:** SI Wei, MA Weiqing, LÜ Fang, WANG Guojuan, HU Guoping, ZHANG Qiang, LIU Jie, SUN Chunping, ZHANG Wei. Association of cystatin C and serum uric acid with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 565-569. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.017