

## 2 型糖尿病患者颈动脉粥样斑块与血清 25 羟 维生素 D<sub>3</sub>、hs-CRP 水平相关性分析

孙树果, 孔艳

(山东省日照市中心医院内分泌科, 山东 日照 276800)

**摘要:**目的 探讨 2 型糖尿病患者颈动脉斑块与血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub>[25-(OH)D<sub>3</sub>]浓度的相关性。方法 选取 210 例 2 型糖尿病患者, 超声测量颈动脉内膜的斑块, 根据斑块大小、性质分为: 无斑块组 ( $n=70$ )、小斑块组 ( $n=74$ )、中大斑块组 ( $n=66$ )。检测空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、血脂超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 浓度、血压、体重指数 (BMI) 等指标, 采用电化学发光法测定血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 浓度, 分析 2 型糖尿病患者颈动脉斑块与血清 25-羟维生素 D<sub>3</sub> 的相关性。结果 颈动脉中大斑块组中年龄、hs-CRP 浓度显著高于小斑块组和无斑块组 ( $P<0.05$ ); 中大斑块组中血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 浓度显著低于小斑块组和无斑块组 ( $P<0.01$ ); 小斑块组中血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 浓度显著高于无斑块组 ( $P<0.05$ ); 相关分析显示颈动脉斑块与年龄、BMI、HbA<sub>1c</sub>、hs-CRP、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 呈正相关 ( $P$  均  $<0.05$ ), 与 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 浓度呈负相关 ( $P<0.05$ ); Logistic 回归分析显示年龄、BMI、LDL-C、25 羟维生素 D<sub>3</sub> 浓度、hs-CRP 是颈动脉斑块形成的独立影响因素 ( $P<0.05$ )。结论 低水平血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 是 2 型糖尿病患者颈动脉斑块形成的独立影响因素, 适当补充维生素 D<sub>3</sub> 有可能可以预防 2 型糖尿病患者颈动脉斑块的发生。

**关键词:** 糖尿病 2 型; 颈动脉斑块; 骨化二醇; C 反应蛋白质; 糖尿病血管病变

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2020)03-0317-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.03.012

### Relationship between carotid atherosclerosis plaque and serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and hs-CRP levels in patients with type 2 diabetes

Sun Shuguo, Kong Yan

(Department of Endocrinology, Rizhao Central Hospital, Rizhao 276800, Shandong, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between carotid atherosclerosis plaque and serum level of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 210 patients with type 2 diabetes were selected. Ultrasound was used to measure carotid intima plaques, and patients were divided into non-plaque group ( $n=70$ ), small plaque group ( $n=74$ ) and medium/big plaque group ( $n=66$ ) according to the size and nature of the plaques. The indexes of fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin A (HbA<sub>1c</sub>), blood lipids, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) concentration, blood pressure, body mass index (BMI) were detected. Serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentration was determined by electrochemiluminescence. The correlation between carotid atherosclerosis plaque and serum level of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with type 2 diabetes was analyzed. **Results** The concentration of hs-CRP in the medium/big plaque

group was significantly higher than those in the small plaque group and the non-plaque group ( $P < 0.05$ ). The serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration in the medium/big plaque group was significantly lower than that in the small plaque group and the non-plaque group ( $P < 0.01$ ). The serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration in the small plaque group was significantly higher than that in the non-plaque group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that carotid artery plaque was positively correlated with age, BMI, HbA1c, hs-CRP, and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (all  $P < 0.05$ ), and negatively correlated with 25-hydroxyvitamin D3 concentration ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that age, BMI, LDL-C, 25-hydroxyvitamin D3 concentration and hs-CRP were independent influencing factors for the development of carotid plaques ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low serum 25-hydroxyvitamin D3 is an independent influencing factor for carotid plaque development in patients with type 2 diabetes, and appropriate vitamin D3 supplementation may prevent the occurrence of carotid plaque in patients with type 2 diabetes.

**Key words:** diabetes mellitus, type 2; carotid plaque; calcifediol; C-reactive protein; diabetic angiopathy

大血管病变是 2 型糖尿病患者致残、致死的主要原因,其主要病理变化为动脉粥样硬化。颈动脉内膜斑块是一种特殊的炎症反应,超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)作为重要的炎症因子,是机体非特异性炎症反应的敏感标记物之一。维生素 D3 是一种脂溶性维生素,除了经典的调节钙磷代谢功能外,还具有参与炎症反应、免疫调节及糖脂代谢等病理生理过程<sup>[1]</sup>。维生素 D3 浓度与动脉粥样硬化、糖尿病等多种疾病密切相关<sup>[2]</sup>。本研究通过测定 2 型糖尿病患者颈动脉内膜斑块大小,血清 25 羟维生素 D3、hs-CRP 浓度,探讨颈动脉粥样硬化的危险因素。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 2019 年 7 月—2019 年 11 月在日照市中心医院诊治的 2 型糖尿病患者 210 例,其中男 110 例,女 100 例,平均年龄(60.30±5.21)岁。符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断和分型标准<sup>[2]</sup>。排除标准:入选患者均无糖尿病酮症或酮症酸中毒、高血糖高渗状态等急性并发症,无肝、肾功能障碍,骨质疏松史及其他骨代谢异常等病史,排除感染、结缔组织病及肿瘤等疾病,近期末服用维生素 D3 及影响维生素 D3 代谢的药物、钙剂等,无日光暴晒史。本研究经日照市中心医院医学伦理委员会批准,均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料采集 记录所有受试者性别、年龄、糖尿病病程、吸烟史、高血压病史,测量血压、身高、体重,计算体重指数  $BMI (kg/m^2) = \text{体重}(kg) / \text{身高}(m^2)$ 。

1.2.2 实验室检查 应用德国西门子公司全自动生

化仪测定空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐、钙、磷等;采用电化学发光法测定血清 25 羟维生素 D3 [25-(OH)D3]浓度,免疫比浊法测定 hs-CRP 浓度(试剂盒均由罗氏诊断产品有限公司提供)。

1.2.3 颈动脉斑块测定与分组 采用美国 GE 公司 LOGIQE9 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 7.5~12 MHz,患者仰卧休息 5 min 后,测定双侧颈动脉、颈内动脉及颈总动脉内斑块部位、大小、性质,探测颈动脉血流。颈动脉斑块分级标准:0 级:无斑块;1 级:多个小斑块,单个斑块面积  $< 10 \text{ mm}^2$ ;2 级:中等斑块,单个斑块面积  $> 10 \text{ mm}^2$ ;3 级:大斑块,存在血流动力学改变,颈动脉收缩期峰值流速(SPV)  $> 1.2 \text{ mm/s}$ <sup>[3]</sup>。根据上述标准将 210 例患者分组为:无斑块组 70 例;小斑块组 74 例;中大斑块组 66 例。每个受试者的颈动脉斑块均由同一检查医师重复测量 3 次,选取平均值并记录。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Spearman,与颈动脉斑块相关的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组间不同变量数值的比较 三组中年龄、BMI、hs-CRP、LDL-C、HbA1c 以及 25-(OH)D3 比较,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 1。

表 1 三组间单因素方差分析结果

变量	无斑块组 ( <i>n</i> = 70)	小斑块组 ( <i>n</i> = 74)	中大斑块组 ( <i>n</i> = 66)	<i>F</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄/岁	55.20 ± 5.54	59.78 ± 4.00	62.63 ± 4.13	45.291	<0.001
性别(男/女)	35/35	39/35	36/30	0.286	0.867
BMI/(kg · m <sup>-2</sup> )	23.95 ± 1.28	24.64 ± 0.99	25.44 ± 0.85	33.879	<0.001
SBP/kPa	17.41 ± 1.73	17.53 ± 1.64	17.28 ± 1.82	0.360	0.698
DBP/kPa	8.89 ± 0.77	8.80 ± 0.73	9.02 ± 0.91	1.255	0.287
hs-CRP(mg/L)	3.06 ± 0.39	3.38 ± 0.35	3.93 ± 0.58	64.373	<0.001
TG/(mmol · L <sup>-1</sup> )	1.52 ± 0.49	1.50 ± 0.47	1.51 ± 0.50	0.030	0.970
TC/(mmol · L <sup>-1</sup> )	4.90 ± 0.54	4.85 ± 0.59	5.00 ± 0.76	1.013	0.365
LDL-C/(mmol · L <sup>-1</sup> )	2.39 ± 0.78	2.84 ± 0.91	3.79 ± 0.59	56.961	<0.001
HDL-C/(mmol · L <sup>-1</sup> )	1.51 ± 0.47	1.48 ± 0.48	1.57 ± 0.49	0.575	0.563
FPG/(mmol · L <sup>-1</sup> )	7.13 ± 0.64	7.32 ± 0.68	7.29 ± 0.69	1.652	0.194
HbA1c/%	6.66 ± 0.54	7.37 ± 0.78	7.86 ± 1.07	36.968	<0.001
25-(OH)D3/(ng · ml <sup>-1</sup> )	11.08 ± 1.75	12.88 ± 1.74	14.72 ± 1.99	67.127	<0.001

注:表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示

2.2 相关性分析结果 Spearman 相关性分析可知, 25 羟维生素 D3、hs-CRP、LDL-C、年龄、BMI、HbA1c 与颈动脉斑块之间有相关性, 其中 25 羟维生素 D3 与颈动脉斑块呈负相关, 其余因素均呈正相关。见表 2。

2.3 颈动脉斑块形成的多因素分析 采用二分类 Logistic 对颈动脉斑块形成的因素进行分析, 以是否有斑块为因变量(有斑块=1, 无斑块=0), 同时将单因素方差分析差异有统计学意义及相关性有统计学意义的变量纳入二分类 Logistic。结果显示 25 羟维生素 D3、hs-CRP、LDL-C、年龄、BMI 是颈动脉粥样硬化斑形成的独立影响因素。其中 25 羟维生素 D3 与颈动脉斑块呈负相关。见表 3。

表 2 各种变量与颈动脉斑块的相关性分析

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄/岁	0.156	0.011
性别(男/女)	-0.021	0.243
BMI/(kg · m <sup>-2</sup> )	0.132	0.029
SBP/kPa	0.002	0.371
DBP/kPa	0.062	0.743
Hs-CRP/(mg · L <sup>-1</sup> )	0.328	0.001
TG/(mmol · L <sup>-1</sup> )	-0.029	0.265
TC/(mmol · L <sup>-1</sup> )	0.072	0.543
LDL-C/(mmol · L <sup>-1</sup> )	0.192	0.004
HbA1c/%	0.163	0.014
25-(OH)D3/(ng · ml <sup>-1</sup> )	-0.248	0.001

表 3 影响颈动脉斑块形成因素的 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald 值	<i>P</i>	OR	OR 的 95% CI
25-(OH)D3	-0.855	0.240	12.703	<0.001	0.425	0.266-0.680
hs-CRP	2.173	0.634	11.753	0.001	8.782	2.536-30.414
年龄	0.186	0.063	8.767	0.003	1.205	1.065-1.363
BMI	-0.282	0.491	32.945	<0.001	0.060	0.023-0.157
LDL-C	1.064	0.467	5.196	0.023	2.898	1.161-7.237
HbA1c	0.512	0.416	1.516	0.218	1.668	0.739-3.768

### 3 讨论

动脉粥样硬化的发生发展与心肌梗死和缺血性脑血管疾病等心脑血管事件密切相关, 是 2 型糖尿病患者死亡的主要原因。斑块形成是动脉粥样硬化最具特征性的表现, 而颈动脉斑块大小和形态是临床中反映全身动脉粥样硬化的一个重要指标, 对心脑血管疾病的预防和诊断具有重要作用。超声测量的颈动脉斑块

面积可以无创定量地反应动脉粥样硬化的负荷<sup>[4-5]</sup>。颈动脉内膜粥样斑块的探测是 2 型糖尿病早期动脉粥样硬化有效检测指标之一, 而且颈动脉粥样硬化程度与冠状动脉粥样硬化相关<sup>[6]</sup>。研究已证明<sup>[7]</sup>, 颈动脉斑块形成的危险因素为高龄, 人类在 50 岁以后, 每增加 10 岁, 脑血管病的发病率就增加一倍。体重指数增加特别是腹部肥胖是缺血性脑血管病的独立危险因

素,可能与肥胖易受血压、脂质代谢紊乱等诸多因素影响有关<sup>[8]</sup>。本研究中发现颈动脉斑块的形成与年龄、体重指数关系密切,与国内的报道相一致<sup>[9]</sup>。LDL-C 经氧化修饰后,一方面导致内皮细胞和平滑肌细胞损伤,另一方面通过上调巨噬细胞集落刺激因子和单核细胞趋化蛋白-1 基因的表达,使炎症反应加重,增加斑块的形成<sup>[10]</sup>。本研究中也发现 LDL-C 水平是颈动脉斑块的形成独立危险因素,且炎症反应的标志物 hs-CRP 增高,说明颈动脉斑块的形成与慢性低度炎症反应有关。这与国内外的报道相符合<sup>[11]</sup>。总之,2 型糖尿病患者的动脉粥样斑块形与血糖、血脂、血压、年龄及吸烟等多种危险因素有密切相关<sup>[12-13]</sup>。

近年来流行病学研究也发现,血清维生素 D3 减少与糖尿病动脉粥样斑块形成有关<sup>[14-15]</sup>。国外 Pludowski 等<sup>[16]</sup>研究发现,2 型糖尿病患者 25 羟维生素 D3 降低与大血管病变风险增加有关。国内也有研究发现<sup>[17]</sup>,低维生素 D 减少与糖尿病患者的动脉粥样斑块相关。原因可能是维生素 D3 具有调节炎症反应、免疫等原因有关<sup>[18]</sup>,还能减轻胰岛素抵抗,抑制肾素-血管紧张素系统,对动脉粥样硬化的形成具有一定的作用<sup>[19-20]</sup>。

在本研究中发现,血清 25 羟维生素 D3 浓度在中大斑块组显著低于小斑块组、无斑块组,小斑块组低于无斑块组,且差异有统计学意义。颈动脉斑块的大小与 25 羟维生素 D3 浓度呈负相关,与 hs-CRP 浓度呈正相关。低水平血清 25 羟维生素 D3 是颈动脉粥样斑块形成的独立危险因素。这与以往研究结果相一致。

总之,低水平血清 25 羟维生素 D3 是 2 型糖尿病患者颈动脉斑块形成的独立危险因素之一,适当补充维生素 D3 有可能可以防止 2 型糖尿病患者颈动脉斑块的发生发展。

#### 参考文献:

[1] 祁范范,周慧敏. 维生素 D 与糖尿病的研究进展[J]. 河北医科大学学报,2017,38(9):1099-1103.

[2] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.

[3] 王艳,陈燕,季黎明,等. 不同血清 25-羟维生素 D 水平的 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的变化[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(5):445-447.

[4] Mehravar Rafati, Mehrdad Rafati Rahimzadeh, Hassan Moladoust. Evaluation of atherosclerosis severity based on carotid artery intima-media thickness changes: a new diagnostic criterion[J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2019,45(11):2950-2957.

[5] 吴永梅. 颈动脉彩超用于糖尿病并发缺血性脑血管疾病早期检测的临床价值分析[J]. 右江民族医学院学报, 2015,37(3):447-448.

[6] Johri AM, Behl P, Héту MF, et al. Carotid ultrasound maximum plaque height—A sensitive imaging biomarker for the assessment of significant coronary artery disease [J]. Echocardiography, 2016,33(2):281-289.

[7] 韩佳颖,张庆,孟竹,等. 颈动脉粥样斑块性质和管腔狭窄与年龄的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018,20(5):466-469.

[8] 张丽,高永生,吴成忠,等. 中老年肥胖患者颈动脉斑块检出率及其影响因素分析[J]. 中国医药导报,2017,19(2):124-125.

[9] 何慧晶,曹立春,付娟. 2 型糖尿病患者颈动脉斑块形成的危险因素分析[J]. 西部中医药,2017,30(10):57-60.

[10] 安宁,邹德玲. 小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2019,27(7):639-644.

[11] 金月琴,张晴荣,陶海良,等. 颈动脉斑块超声与血清中血脂、C-反应蛋白水平的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2019,29(12):1466-1468.

[12] 郭晓斌,王鹏,陶立元,等. 颈动脉粥样斑块形成的影响因素研究[J]. 中国全科医学,2018,21(17):2043-2046.

[13] 任丽燕,朱志峰. 糖化血红蛋白对 2 型糖尿病合并高血压患者颈动脉粥样硬化的影响[J]. 右江民族医学院学报,2017,39(5):352-356.

[14] 王艳,陈燕,季黎明,等. 不同血清 25-羟维生素 D 水平的 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的变化[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(5):445-447.

[15] Giovinazzo S, Alibrandi A, Campenni A, et al. Correlation of cardio-metabolic parameters with vitamin D status in healthy premenopausal women[J]. J Endocrinol Invest, 2017,40(12):1337-1343.

[16] Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality: a review of recent evidence[J]. Autoimmun Rev, 2013,12(10):976-989.

[17] Hao Y, Ma X, Luo Y, et al. Additional role of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in atherosclerosis in Chinese middle-aged and elderly men[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014,41(3):174-179.

[18] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017,18(2):153-165.

[19] Song BM, Kim HC, Choi DP, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and insulin resistance in a rural population[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(4):1036-1041.

[20] Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2014,114(2):379-393.

收稿日期:2019-12-15;修回日期:2020-01-20