

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240190

• 短篇论著 •

2 型糖尿病合并外周动脉斑块与凝血功能的相关性

陈 犇, 鲁 瑾*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院内分泌科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨凝血功能与 2 型糖尿病患者合并外周动脉斑块的相关性。**方法** 纳入 2022 年 5—8 月在我院内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病患者 269 例, 分别根据有无颈动脉斑块和有无下肢动脉斑块将患者分为颈动脉斑块组(131 例)和无颈动脉斑块组(138 例)、下肢动脉斑块组(134 例)和无下肢动脉斑块组(135 例)。比较各组患者的一般临床资料及凝血功能指标的差异, 采用 logistic 回归分析评估 2 型糖尿病合并外周动脉斑块的独立影响因素。**结果** 颈动脉斑块组患者的纤维蛋白原水平高于无颈动脉斑块组[3.15 (2.79, 3.79) g/L vs 2.99 (2.66, 3.42) g/L, $P=0.005$]。logistic 回归分析显示, 纤维蛋白原为 2 型糖尿病合并颈动脉斑块的独立危险因素($OR=1.338$, 95% CI 1.061~2.078, $P<0.05$)。下肢动脉斑块组和无下肢动脉斑块组凝血功能指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 2 型糖尿病合并不同部位外周动脉斑块与凝血功能的相关性不同。合并颈动脉斑块的患者纤维蛋白原水平较无颈动脉斑块的患者升高, 且在控制其他混杂因素后纤维蛋白原是颈动脉斑块发生的独立危险因素; 而合并下肢动脉斑块与凝血功能指标无关。

[关键词] 2 型糖尿病; 颈动脉斑块; 下肢动脉斑块; 纤维蛋白原

[引用本文] 陈犇, 鲁瑾. 2 型糖尿病合并外周动脉斑块与凝血功能的相关性[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(9): 1174-1179. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240190.

Correlation between peripheral arterial plaques and coagulation function in patients with type 2 diabetes mellitus

CHEN Ben, LU Jin*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between coagulation function and peripheral arterial plaques in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 269 patients with type 2 diabetes mellitus who were hospitalized in Department of Endocrinology of our hospital from May to Aug. 2022 were enrolled and divided into carotid plaque group (131 cases) and non-carotid plaque group (138 cases), or lower extremity arterial plaque group (134 cases) and non-lower extremity arterial plaque group (135 cases). General data and coagulation function indexes of the patients between groups were compared. Independent influencing factors of type 2 diabetes mellitus complicated with peripheral arterial plaques were evaluated using logistic regression analysis. **Results** Compared with the non-carotid plaque group, the fibrinogen level was significantly higher in the carotid plaque group (3.15 [2.79, 3.79] g/L vs 2.99 [2.66, 3.42] g/L, $P=0.005$). Logistic regression analysis showed that fibrinogen was an independent risk factor of carotid plaque in type 2 diabetes mellitus patients (odds ratio = 1.338, 95% confidence interval 1.061-2.078, $P<0.05$). There was no significant difference in coagulation function indexes between the lower extremity arterial plaque and non-lower extremity arterial plaque groups (all $P>0.05$). **Conclusion** There are different correlations between peripheral arterial plaques in different parts and coagulation function in type 2 diabetes mellitus patients; those with carotid plaque have higher fibrinogen level, and fibrinogen is an independent risk factor for carotid plaque after controlling other confounding factors; however, there is no correlation between lower extremity arterial plaque and coagulation function indexes.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; carotid arterial plaque; lower extremity arterial plaque; fibrinogen

[Citation] CHEN B, LU J. Correlation between peripheral arterial plaques and coagulation function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(9): 1174-1179. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240190.

[收稿日期] 2024-03-27

[接受日期] 2024-08-20

[作者简介] 陈 犇, 硕士生. E-mail: 384402252@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161394, E-mail: lujin-sh@139.com

动脉粥样硬化及其导致的心血管事件是目前2型糖尿病患者的主要死亡原因^[1]。据估计,2017年全球糖尿病流行影响着4亿多成年人,预计到2045年将增加至6.9亿人^[2]。相关研究证明糖尿病患者发生心血管疾病的风险是非糖尿病患者的2~4倍^[3],并且常同时累及多支动脉。动脉粥样硬化是心血管事件形成的必然阶段,早期发现和及时干预有利于改善糖尿病患者的预后及生活质量。

动脉粥样硬化是一个复杂的过程,被认为是对损伤的炎症反应,涉及多种细胞类型与脂肪条纹形成的相互作用^[4-6]。斑块的形成是内皮损伤、氧化应激、免疫炎症及凝血功能异常等多方面因素共同作用所导致的,凝血功能异常是其中的重要机制。2型糖尿病患者由于慢性炎症常存在血液内高凝状态,易形成血管内斑块。凝血因子如纤维蛋白原、D-二聚体等在动脉粥样硬化的形成过程中起了至关重要的作用^[7]。既往的临床研究多聚焦于心血管事件中的凝血功能改变,对于凝血功能与动脉斑块的相关性尤其是下肢动脉斑块的研究少有提及。本研究通过分析2型糖尿病患者凝血功能指标来探究不同部位外周动脉斑块的产生是否与凝血功能相关。

1 资料和方法

1.1 研究对象及资料收集 本研究为横断面研究,纳入2022年5—8月在我院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者269例。排除标准:(1)1型糖尿病及其他特殊类型糖尿病患者;(2)正在使用易影响血糖的药物(如糖皮质激素等);(3)患有恶性肿瘤或其他恶性疾病;(4)入院时伴有严重的急性并发症(如高渗昏迷等);(5)一般临床资料不完整;(6)有抗血小板药物使用史。收集入组患者的年龄、性别、BMI、肝功能(白蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶)、肾功能(血尿素氮、血肌酐、估计的肾小球滤过率)、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、空腹胰岛素、空腹C肽、空腹血糖、馒头餐试验结果(餐后2h胰岛素、2h C肽、2h血糖)、凝血功能指标(纤维蛋白原、血小板、D-二聚体、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间和国际标准化比值)及外周动脉超声检查结果。

1.2 诊断标准 糖尿病诊断标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》定义的标准^[8]。身高、体重、BMI以入院时首次测量结果为准。馒头餐试验:空腹至少10h后抽取静脉血3mL测量空腹血糖、胰岛素及C肽;然后予受检者100g标准馒头,从吃第1口馒头开始计时,10min内吃完馒头,分别在吃完馒头后2h再次抽取静脉血3mL测量血糖、胰岛素和C肽。外周动脉斑块由我院超声科通过颈动脉、股动脉超声检查,依据曼海姆共识^[9]进行诊断:局部浸润动脉管腔至少0.5mm,或动脉内中膜厚度局灶性增厚大于周围区域的50%,或动脉内中膜厚度 ≥ 1.5 mm,满足其中一项条件即为存在动脉斑块。

1.3 统计学处理 应用SPSS 26.0软件进行数据分析。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。通过多因素logistic回归分析筛选2型糖尿病患者合并外周动脉斑块的独立影响因素。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 2型糖尿病合并颈动脉斑块与凝血功能的相关性 269例2型糖尿病患者按照超声结果是否有颈动脉斑块分为颈动脉斑块组(131例)及无颈动脉斑块组(138例),两组间年龄、BMI、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、血尿素氮、估计的肾小球滤过率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。颈动脉斑块组与无颈动脉斑块组凝血功能指标中仅纤维蛋白原差异有统计学意义($P = 0.005$),而血小板、D-二聚体、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及国际标准化比值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

以是否出现颈动脉斑块为因变量,纳入上述7个组间差异有统计学意义的变量(年龄、BMI、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、血尿素氮、估计的肾小球滤过率、纤维蛋白原)和其他凝血功能指标进行多因素logistic回归分析,结果显示年龄($OR = 1.092$, 95% CI 1.059~1.127, $P < 0.001$)、纤维蛋白原($OR = 1.338$, 95% CI 1.061~2.078, $P < 0.05$)是2型糖尿病患者合并颈动脉斑块的独立危险因素。

表 1 颈动脉斑块组与无颈动脉斑块组 2 型糖尿病患者的临床资料比较

指标	无颈动脉斑块组 $N=138$	颈动脉斑块组 $N=131$	P 值
年龄/岁, $M(Q_L, Q_U)$	49 (40, 59)	61 (53, 68)	<0.001
男, $n(\%)$	94 (68.12)	72 (54.96)	0.916
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$), $M(Q_L, Q_U)$	25.95 (23.30, 28.40)	24.68 (22.40, 27.20)	0.017
LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $\bar{x}\pm s$	2.98 ± 0.88	3.00 ± 0.97	0.810
甘油三酯/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	1.51 (1.02, 2.17)	1.60 (1.12, 2.29)	0.514
白蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	42 (40, 45)	42 (40, 44)	0.125
球蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	26 (23, 28)	26 (23, 29)	0.905
总胆红素/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	12.4 (9.2, 16.3)	11.1 (9.2, 14.6)	0.118
直接胆红素/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	3.8 (2.8, 5.1)	3.3 (2.5, 4.6)	0.046
ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	26 (17, 41)	20 (15, 34)	0.010
AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	20 (16, 26)	18 (14, 24)	0.192
γ -GT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	29 (20, 49)	26 (19, 39)	0.332
BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	5.3 (4.4, 6.2)	5.6 (4.9, 6.8)	0.003
血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	62 (53, 74)	65 (52, 78)	0.478
eGFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot[1.73\text{ m}^2]^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	115.6 (97.8, 140.2)	107.5 (89.9, 129.3)	0.008
血小板/(L^{-1} , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	207 (171, 236)	202 (171, 249)	0.971
D-二聚体/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	0.33 (0.28, 0.40)	0.35 (0.29, 0.44)	0.066
FIB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	2.99 (2.66, 3.42)	3.15 (2.79, 3.79)	0.005
PT/s, $M(Q_L, Q_U)$	12.8 (12.5, 13.3)	12.8 (12.5, 13.2)	0.829
APTT/s, $\bar{x}\pm s$	34.54 ± 2.76	35.11 ± 3.34	0.131
INR, $M(Q_L, Q_U)$	0.96 (0.93, 1.00)	0.96 (0.93, 1.00)	0.822
空腹胰岛素/($\text{mIU}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	6.68 (3.42, 12.71)	5.86 (3.22, 10.95)	0.278
空腹C肽/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	1.66 (1.03, 2.43)	1.73 (1.00, 2.42)	0.888
空腹血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	7.3 (5.4, 9.1)	7.1 (5.7, 9.8)	0.557
餐后 2 h 胰岛素/($\text{mIU}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	18.95 (10.97, 33.92)	19.34 (9.10, 31.24)	0.848
餐后 2 h C肽/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	3.60 (2.38, 5.38)	3.93 (2.12, 5.84)	0.954
餐后 2 h 血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $\bar{x}\pm s$	14.86 ± 3.57	15.89 ± 3.62	0.066
HbA1c/%, $M(Q_L, Q_U)$	9.4 (7.7, 10.9)	9.4 (7.9, 11.3)	0.672

BMI:体重指数;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶;BUN:血尿素氮;eGFR:估计的肾小球滤过率;FIB:纤维蛋白原;PT:凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血活酶时间;INR:国际标准化比值;HbA1c:糖化血红蛋白; $M(Q_L, Q_U)$:中位数(下四分位数,上四分位数)。

2.2 2 型糖尿病合并下肢动脉斑块与凝血功能的相关性 269 例 2 型糖尿病患者按照超声结果是否有下肢动脉斑块分为下肢动脉斑块组 (134 例) 及无下肢动脉斑块组 (135 例), 两组间年龄、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、血肌酐、估计的肾小球滤过率差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。下肢动脉斑块组与无下肢动脉斑块组各凝血功能指标差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 2。

以是否出现下肢动脉斑块为因变量, 纳入上述 6 个组间比较差异有统计学意义的变量 (年龄、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血尿素氮、血肌酐、估计的肾小球滤过率) 和凝血功能指标行多因素 logistic 回归分析, 结果显示年龄 ($OR=1.061$, 95% CI 1.026~1.096, $P<0.001$)、血尿素氮 ($OR=1.266$, 95% CI 1.015~1.580, $P=0.037$) 是 2 型糖尿病患者出现下肢动脉斑块的独立危险因素, 而凝血功能指标不存在统计学意义。

表 2 下肢动脉斑块组与无下肢动脉斑块组 2 型糖尿病患者的临床资料比较

指标	无下肢动脉斑块组 N=135	下肢动脉斑块组 N=134	P 值
年龄/岁, $M(Q_L, Q_U)$	51 (41, 60)	61 (50, 66)	<0.001
男, $n(\%)$	81 (60.00)	85 (63.43)	0.563
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$), $M(Q_L, Q_U)$	25.8 (23.1, 28.0)	24.8 (22.7, 28.5)	0.143
LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $\bar{x}\pm s$	2.93 $\pm$ 0.85	3.05 $\pm$ 0.99	0.300
甘油三酯/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	1.51 (1.10, 2.15)	1.58 (1.08, 2.28)	0.754
白蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	42 (40, 45)	42 (40, 44)	0.416
球蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	25 (23, 28)	26 (23, 29)	0.644
总胆红素/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	11.6 (9.2, 15.9)	11.1 (9.1, 14.6)	0.248
直接胆红素/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	3.7 (2.8, 5.0)	3.3 (2.5, 4.9)	0.099
ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	28 (18, 48)	20 (14, 29)	<0.001
AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	21 (16, 32)	18 (14, 23)	0.002
γ -GT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	30 (21, 49)	25 (19, 37)	0.052
BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	5.2 (4.3, 6.1)	5.8 (5.0, 6.9)	<0.001
血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	61 (50, 73)	67 (57, 78)	0.001
eGFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot[1.73\text{ m}^2]^{-1}$), $\bar{x}\pm s$	123.7 $\pm$ 36.0	107.1 $\pm$ 33.1	<0.001
血小板/(L^{-1} , $\times 10^9$), $M(Q_L, Q_U)$	205 (167, 242)	202 (172, 245)	0.913
D-二聚体/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	0.33 (0.28, 0.39)	0.35 (0.28, 0.45)	0.070
FIB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	3.02 (2.68, 3.45)	3.15 (2.76, 3.77)	0.097
PT/s, $M(Q_L, Q_U)$	12.8 (12.4, 13.2)	12.9 (12.5, 13.3)	0.373
APTT/s, $\bar{x}\pm s$	34.66 $\pm$ 3.09	34.97 $\pm$ 3.03	0.400
INR, $M(Q_L, Q_U)$	0.96 (0.92, 1.00)	0.96 (0.93, 1.00)	0.493
空腹胰岛素/($\text{mIU}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	6.17 (3.44, 11.98)	6.48 (3.19, 11.34)	0.931
空腹C肽/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	1.64 (0.89, 2.45)	1.74 (1.23, 2.42)	0.551
空腹血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	7.1 (5.6, 9.6)	7.3 (5.4, 9.4)	0.573
餐后 2 h 胰岛素/($\text{mIU}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	21.48 (12.93, 33.45)	16.80 (8.46, 31.82)	0.332
餐后 2 h C 肽/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	3.94 (1.95, 5.73)	3.46 (2.23, 5.68)	0.860
餐后 2 h 血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $\bar{x}\pm s$	15.39 $\pm$ 3.55	15.12 $\pm$ 3.72	0.548
HbA1c/%, $M(Q_L, Q_U)$	9.5 (7.8, 11.3)	9.4 (7.8, 10.9)	0.893

BMI: 体重指数; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶; BUN: 尿素氮; eGFR: 估计的肾小球滤过率; FIB: 纤维蛋白原; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; INR: 国际标准化比值; HbA1c: 糖化血红蛋白; $M(Q_L, Q_U)$: 中位数(下四分位数, 上四分位数)。

3 讨论

本研究根据外周动脉超声检查结果将 2 型糖尿病患者分为合并颈动脉斑块和无颈动脉斑块两组后, 发现年龄、BMI、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、尿素氮、估计的肾小球滤过率、纤维蛋白原在两组间差异有统计学意义, 进一步 logistic 回归分析结果显示年龄、纤维蛋白原是 2 型糖尿病患者出现颈动脉斑块的独立危险因素, 提示在 2 型糖尿病患者中颈动脉斑块的形成与凝血功能相关。

2 型糖尿病已经被证实存在长期的慢性炎症并损害血管内皮细胞, 而血管内皮细胞受损进一步导致了内源性凝血异常。因为持久的高血糖状态使机

体内的内源性凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅺ、Ⅻ活化, 并全面将蛋白激酶 C 激活, 从而刺激血小板分泌血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)。vWF 能够刺激巨噬细胞分泌 TNF、IL-1, 并诱导内皮细胞产生凝血素及抑制抗凝血蛋白 C 旁路活性, 导致凝血因子 Xa 及凝血酶水平升高^[10]。

纤维蛋白原在凝血过程中起着重要作用, 其不仅可以通过提升血黏度方式加速斑块的形成, 也可以通过结合血小板膜蛋白Ⅱb/Ⅲa受体引起血小板聚集从而促进斑块的形成。既往一项针对不同人群纤维蛋白原浓度的临床研究发现, 2 型糖尿病患者的纤维蛋白原浓度比其他人群明显增高; 进一步比较患有外周动脉疾病人群的纤维蛋白原浓度发现,

合并2型糖尿病患者的纤维蛋白原浓度亦明显增高^[11]。在微血管病变方面,既往研究表明纤维蛋白原水平与糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病密切相关^[12]。在大血管病变方面,对823名既往无心血管疾病的美国印第安人的研究发现,纤维蛋白原可用于预测死亡率和心血管疾病风险^[13]。本研究发现2型糖尿病患者中,合并颈动脉斑块的患者血浆纤维蛋白原水平高于无颈动脉斑块的患者。既往研究结果显示,纤维蛋白原水平是2型糖尿病患者心血管死亡的独立影响因素^[14]。纤维蛋白原的升高可以诱导IL-1等炎症细胞因子和趋化因子释放,而在2型糖尿病患者中由于其长期慢性炎症作用,血浆内的促炎细胞因子明显增多,两者共同作用导致了2型糖尿病患者动脉粥样硬化及斑块的形成速度较其他人群明显增快。一项前瞻性队列研究发现,在心血管疾病事件的预测模型中加入纤维蛋白原后,其模型的拟合度及准确度都得到了不同程度的提升,同时虽然纤维蛋白原预测心血管疾病导致死亡的AUC无明显改善,但其始终与结局呈正相关^[15]。

纤维蛋白原参与的纤溶系统的异常对外周动脉斑块具有一定的影响。由于2型糖尿病患者体内的高糖环境,纤维蛋白原易发生高糖基化,相关研究发现纤维蛋白原高糖基化后存在明显的抗纤溶酶特性,导致斑块的溶解时间延长^[16]且更易聚集,从而进一步诱导心血管疾病的发生。同时,纤维蛋白原除了作为重要的凝血功能指标之一,也是一个炎症标志物,纤维蛋白原与白蛋白的比值(fibrinogen-to-albumin ratio, FAR)已被证实与心血管事件密切相关^[17-19]。在一项针对2型糖尿病患者的研究中发现,高FAR与较差的心血管事件预后及高死亡率相关^[20]。因此,早期进行纤维蛋白原相关指标的监测具有重要的临床意义。

在下肢动脉斑块方面,本研究未发现凝血功能指标与2型糖尿病患者下肢动脉斑块的发生存在相关性。既往有研究提示,在2型糖尿病患者中下肢动脉的舒张功能相较于颈动脉明显受限或缺乏,出现下肢动脉硬化闭塞症的患者其舒张压明显升高^[21]。这提示血管舒张功能在下肢动脉斑块的形成中起着更重要的作用,相较于凝血功能指标,血流动力学因素可能是形成下肢动脉斑块的主要原因。这可能是本研究中凝血功能指标与2型糖尿病

合并下肢动脉斑块无关的原因。

本研究也存在局限性,所选取的入组病例均为我院住院患者,样本选取范围相对较窄,同时共入组269例患者,总样本量不足可能导致部分凝血功能指标存在相关变化趋势但分析后不存在统计学意义的情况。后续将进一步扩大样本量,同时拓展样本选取范围进一步研究。

本研究中,按有无颈动脉斑块分组的患者BMI差异有统计学意义,但logistic回归分析发现BMI为混杂因素,不存在统计学意义。而年龄无论是在颈动脉斑块还是下肢动脉斑块中都是2型糖尿病患者合并动脉斑块形成的独立危险因素,提示年龄在2型糖尿病患者外周动脉斑块的产生中起着至关重要的作用。

综上所述,2型糖尿病合并不同部位外周动脉斑块与凝血功能的相关性不同。纤维蛋白原在2型糖尿病合并颈动脉斑块患者中的水平较无斑块患者升高,是2型糖尿病合并颈动脉斑块的独立影响因素;然而2型糖尿病合并下肢动脉斑块与凝血功能指标无关。

[参 考 文 献]

- [1] EINARSON T R, ACS A, LUDWIG C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6.
- [2] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- [3] LEE C H, LEE S W, PARK S W. Diabetes and subclinical coronary atherosclerosis[J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42(5): 355-363. DOI: 10.4093/dmj.2018.0041.
- [4] KOREN O, SPOR A, FELIN J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(Suppl 1): 4592-4598. DOI: 10.1073/pnas.1011383107.
- [5] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585. DOI: 10.1038/nm.3145.
- [6] TANG W H, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17):

- 1575-1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
- [7] 邹细平, 吴丽华, 王长奇, 等. 血清同型半胱氨酸、尿酸和血浆纤维蛋白原水平与2型糖尿病合并脑梗塞相关性研究[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(5): 730-733. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2018.05.032.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [9] TOUBOUL P J, HENNERICI M G, MEAIRS S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011)[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(4): 290-296. DOI: 10.1159/000343145.
- [10] KESSLER L, AZIMZADEH A, WIESEL M L, et al. Effect of insulin on von Willebrand factor release in normal and diabetic subjects: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. Horm Metab Res, 2001, 33(11): 674-680. DOI: 10.1055/s-2001-18686.
- [11] WIECZÓR R, WIECZÓR A M, KULWAS A, et al. Type 2 diabetes and cardiovascular factors contrasted with fibrinolysis disorders in the blood of patients with peripheral arterial disease[J]. Medicina, 2019, 55(7): 395. DOI: 10.3390/medicina55070395.
- [12] RAVI K M, HARSHAVARDHAN L. Fibrinogen levels in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular microvascular complications[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(4): 11-12.
- [13] KIZER J R, KRAUSER D G, RODEHEFFER R J, et al. Prognostic value of multiple biomarkers in American Indians free of clinically overt cardiovascular disease (from the Strong Heart Study)[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(2): 247-253. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.03.026.
- [14] BRUNO G, MERLETTI F, BIGGERI A, et al. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study[J]. Diabetologia, 2005, 48(3): 427-434. DOI: 10.1007/s00125-004-1667-1.
- [15] KENGNE A P, CZERNICHOW S, STAMATAKIS E, et al. Fibrinogen and future cardiovascular disease in people with diabetes: aetiological associations and risk prediction using individual participant data from nine community-based prospective cohort studies[J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(2): 143-151. DOI: 10.1177/1479164112451588.
- [16] MIRSHAHI M, SORIA J, SORIA C, et al. Glycosylation of human fibrinogen and fibrin *in vitro*. Its consequences on the properties of fibrin(ogen)[J]. Thromb Res, 1987, 48(3): 279-289. DOI: 10.1016/0049-3848(87)90440-3.
- [17] YANG Z, HAN B, ZHANG H, et al. Association of lower extremity vascular disease, coronary artery, and carotid artery atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Comput Math Methods Med, 2021, 2021: 6268856. DOI: 10.1155/2021/6268856.
- [18] DUAN Z, LUO C, FU B, et al. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and the presence and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 588. DOI: 10.1186/s12872-021-02400-z.
- [19] LI M, TANG C, LUO E, et al. Relation of fibrinogen-to-albumin ratio to severity of coronary artery disease and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1860268. DOI: 10.1155/2020/1860268.
- [20] WANG P, YUAN D, ZHANG C, et al. High fibrinogen-to-albumin ratio with type 2 diabetes mellitus is associated with poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 46. DOI: 10.1186/s12933-022-01477-w.
- [21] VIGILANCE J E, REID H L. Segmental blood flow and rheological determinants in diabetic patients with peripheral occlusive arterial disease[J]. J Diabetes Complications, 2008, 22(3): 210-216. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2006.11.001.

[本文编辑] 杨亚红