

# 纤维蛋白原在 2 型糖尿病动脉粥样硬化发生中的作用研究

李新岩<sup>1</sup>, 卢雪玲<sup>2</sup> (1. 新疆医科大学第五附属医院内分泌科, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第二附属医院内分泌科, 乌鲁木齐 830028)

**摘要:**目的 探讨纤维蛋白原(FIB)在 2 型糖尿病动脉粥样硬化发生中的作用。方法 以 FIB 为危险因素,以糖尿病动脉粥样硬化为病例组,以没有动脉粥样硬化的糖尿病为对照组,进行关联研究。结果 病例组年龄、病程、血浆胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤维蛋白原(FIB)及收缩压(SBP)高于对照组,有显著差异( $P < 0.05$ )。年龄、FIB、LDL-C 是 2 型糖尿病颈动脉粥样硬化的危险因素,其中 FIB 对糖尿病颈动脉粥样硬化形成的贡献较年龄、LDL-C 为强。而体重指数(BMI)和病程对 FIB 增高有影响,呈正相关。结论 年龄、FIB、LDL-C 是 2 型糖尿病颈动脉粥样硬化的危险因素。BMI 和病程对 FIB 增高有影响,呈正相关。

**关键词:**纤维蛋白原;糖尿病;动脉粥样硬化;危险因素

中图分类号:R969.4 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2009)13-1184-03

糖尿病的患病率逐年升高,目前已成为世界上第三大危害人类健康的疾患。我国糖尿病患病人数位居世界第二,新疆糖尿病患病率高于全国的平均水平。从 70 年代到 80 年代中大约 15 年的时间里,男性心肌梗塞患者中糖尿病比率从 8.2% 增加到 16.8%,女性从 16.0% 增加到 25.8%。与普通人群相比,2 型糖尿病人群中冠心病发生的危险性增加 2~4 倍<sup>[1]</sup>,在 2 型糖尿病的患者中,接近 65% 患者的死因为包括心血管疾病在内的大血管病变。WHO 资料也表明糖尿病心血管并发症导致的死亡是糖尿病主要的死亡原因<sup>[2]</sup>。因此,预防和有效控制糖尿病大中动脉粥样硬化,成为提高糖尿病患者生活质量及延长寿命的重要举措。但是,糖尿病动脉粥样硬化危险因素是什么,仍然不十分明确。血栓形成在动脉粥样硬化进展过程中起重要作用<sup>[3]</sup>,而纤维蛋白原又在血栓形成中发挥重要作用;纤维蛋白原

升高是糖尿病病人的特征性改变<sup>[4]</sup>。纤维蛋白原

在糖尿病动脉粥样硬化发病中到底起多少作用,成为人们关注的一个问题。阐明纤维蛋白原在糖尿病动脉粥样硬化过程中的作用,有利于对糖尿病动脉硬化的预防。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2003 年 5 月至 2004 年 5 月在新疆医科大学第五附属医院内分泌科住院的糖尿病病人序贯入选 251 人,其中男 150 人,女 101 人,年龄( $55.67 \pm 12.00$ )岁,均符合 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准,住院前未用降脂药及各种抗凝降纤药物,并排除发热、感染、慢性肾炎、糖尿病酮症酸中毒、慢性消耗性疾病、恶性肿瘤等患者。

### 1.2 实验室测量

**1.2.1 纤维蛋白原(FIB)测定** 用 Ac1-Advance 全自动分析仪测定,患者前日清淡饮食,次日采清晨空

作者简介:李新岩,女,硕士,主治医师 Tel:(0991)4817656

E-mail:shanshi303@163.com

腹静脉血,与枸橼酸钠按 1:9混匀,离心 10 min,对血浆进行检测,试剂由上海太阳生物技术有限公司提供。

**1.2.2 糖化血红蛋白(HbA1c)测定** 采随机指血,使用金标仪即可测定,试剂盒均由挪威 Axis-Shield 公司提供,由我科内分泌实验室测定。

**1.2.3 血脂测定** 患者前日清淡饮食,次日采清晨空腹静脉血,由我院中心实验室使用贝克曼全自动生化仪测定:血浆胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白(a)[Apo(a)]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)由公式计算是  $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$  得出。

### 1.3 人体测量

测量安静坐位血压 3 次,取平均收缩压(SBP)、舒张压(DBP);测量身高、体重,并计算出体重指数(BMI) = 身高/体重<sup>2</sup>。

### 1.4 颈动脉粥样硬化斑块测量

用 GE vivid7 型彩色多普勒超声仪,频率为 7.5 ~ 12 MHz 的探头,常规检查双侧颈总动脉,颈动脉分叉处,颈外动脉,颈内动脉颅外段血管,沿血管走行作纵切扫查。将局部颈动脉内膜中层厚度(IMT)  $\geq 1.3$  mm 定义为粥样硬化斑块形成。由我院彩超室医师测定。

### 1.5 统计学处理

使用 SPSS 11.0 统计软件包进行数据处理。组间均数显著性检验,方差齐时采用 *t* 检验,方差不齐时采用 *t'* 检验;用 logistic 回归分析糖尿病颈动脉粥样硬化危险因素;用多元线性回归分析纤维蛋白原增高的危险因素。

**表 2** 糖尿病颈动脉粥样硬化的危险因素的 logistic 分析

	回归系数	标准误(SE)	标准回归系数	$\chi^2$ 值	P 值	优势比(OR)	OR 的 95.0% C. I	
							上限	下限
常数项	-5.792	1.526		14.404	0.000			
年龄	0.037	0.014	0.008	7.078	0.008	1.037	1.014	1.067
FIB	0.744	0.156	1.839	22.904	0.000	2.105	1.575	2.876
LDL-C	0.364	0.149	0.859	5.969	0.015	1.439	1.063	1.853

回归方程为  $Y(\text{糖尿病动脉粥样硬化}) = -5.792 + 0.037(\text{年龄}) + 0.744(\text{FIB}) + 0.364(\text{LDL-C})$  ( $F = 60.592, P = 0.000$ ), 有统计学意义。

### 2.3 纤维蛋白原增高的危险因素

采用多元线性回归法,筛选方法为后退法,以 FIB 为应变量,年龄、病程、BMI、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Apo(a)、SBP、DBP 为自变量建立回归方程,结果见表 3。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基本资料

将 251 例糖尿病病人,按颈动脉彩色多普勒检查有无动脉粥样硬化分为糖尿病颈动脉粥样硬化的病例组与非颈动脉粥样硬化的对照组。分别对两组间年龄、病程、BMI、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FIB、Apo(a)、SBP、DBP 进行组间比较,见表 1。其中年龄、病程、TC、LDL-C、FIB、SBP 组间有统计学差异,病例组均高于对照组。

**表 1** 两组患者基线资料及检验

变量	对照组	病例组
例数	133	118
年龄/岁	52.52 ± 1.10	59.63 ± 0.94 <sup>1)</sup>
性别(男/女)	81/52	69/49
病程/年	5.25 ± 0.47	7.53 ± 0.60 <sup>1)</sup>
BMI/kg · m <sup>-2</sup>	26.58 ± 3.66	26.25 ± 3.87
HbA1c/%	8.79 ± 0.19	8.79 ± 0.21
TC/mmol · L <sup>-1</sup>	4.72 ± 0.17	4.64 ± 0.10 <sup>1)</sup>
TG/mmol · L <sup>-1</sup>	2.72 ± 0.26	2.96 ± 0.84
LDL-C/mmol · L <sup>-1</sup>	2.25 ± 0.10	2.58 ± 0.08 <sup>1)</sup>
HDL-C/mmol · L <sup>-1</sup>	1.05 ± 0.05	1.11 ± 0.39
FIB/g · L <sup>-1</sup>	3.93 ± 0.14	4.56 ± 0.15
Apo(a)	202.65 ± 16.32	236.24 ± 16.65
SBP/mmHg	130.45 ± 1.61	134.15 ± 2.17 <sup>1)</sup>
DBP/mmHg	82.94 ± 1.08	80.21 ± 1.09

注:与对照组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$

### 2.2 糖尿病颈动脉粥样硬化的危险因素

用非条件 logistic 多元回归法,变量入选标准  $P \leq 0.05$ ,以糖尿病颈动脉粥样硬化化为应变量,以年龄、病程、TC、LDL-C、FIB 及 SBP 为自变量建立回归方程,结果见表 2。

**表 3** 影响纤维蛋白原危险因素的 logistic 回归分析

	回归系数	标准误(SE)	标准化回归系数	T 值	P 值
常数项	-31.429	18.535		-1.696	0.091
BMI	1.164	0.669	0.110	1.741	0.083
病程	1.150	0.413	0.117	2.785	0.006

多元线性回归方程为  $FIB = -31.429 + 1.164 \times BMI + 1.15 \times \text{病程}$ , 方程中的常数相为 -31.429, 偏回归系数 BMI 为 1.164, 病程为 1.15。经 *t* 检验,

BMI 和病程的  $P$  值分别为 0.083 和 0.006,按  $\alpha = 0.10$  水平,均有显著性意义。

### 3 讨论

彩超检测表浅动脉如颅外颈动脉粥样硬化是反映全身动脉粥样硬化的可靠标志<sup>[5]</sup>,本研究以高敏感型超声测定颈动脉粥样硬化斑块作为糖尿病动脉粥样硬化的指标,国内研究<sup>[6]</sup>认为  $IMT \geq 0.9$  mm 为增厚,  $IMT \geq 1.3$  mm 为动脉粥样斑块。

众所周知,颈动脉粥样硬化病变在高血压、糖尿病及高血脂患者中发生率高。美国心脏病学会 2004 年科学会议上宣布 88% 的糖尿病和代谢综合征患者其超声心动图显示颈动脉有动脉粥样硬化征象。Wagenknecht 等<sup>[7]</sup>对 1 192 例受试者观察 5 年发现 DM 患者的 IMT 进展是正常人或糖耐量异常 (IGT) 人群的 2 倍,即使调整心血管危险因素的影响之后 DM 患者的 IMT 仍高于非 DM 患者。

笔者对糖尿病颈动脉粥样硬化的危险因素分析表明,年龄、FIB、LDL-C 对糖尿病颈动脉粥样硬化的影响具有统计学意义,且 OR 均  $> 1$ ,说明年龄、FIB、LDL-C 是糖尿病颈动脉粥样硬化的独立危险因素,可认为年龄、FIB、LDL-C 对糖尿病颈动脉粥样硬化形成有贡献。

本研究中糖尿病颈动脉粥样硬化组血浆纤维蛋白原水平 ( $4.56 \pm 0.15$ ) 较非颈动脉粥样硬化组 ( $3.93 \pm 0.14$ ) 明显增高,在 2 型糖尿病研究中 PAI-1、FIB 水平上升与胰岛素抵抗 (IR) 有关,这也可解释为什么 2 型糖尿病患者中肥胖者血管并发症一般较非肥胖者多。2005 年美国糖尿病预防计划研究组对随机入选的 3189 名糖耐量受损者研究也表明<sup>[8]</sup>,BMI 对 CRP 和 FIB 有显著影响;本文通过多元线性回归,对纤维蛋白原增高的危险因素的研究也表明,FIB 与 BMI 和病程之间有直线关系,BMI 和病程对 FIB 增高有影响,呈正相关。

血浆 FIB 水平受多种因素的影响,包括遗传因素和环境因素,遗传因素无法改变。而药物如蝮蛇抗栓酶、降纤酶等降纤药物短期疗效可,但远期疗效不肯定。环境因素中吸烟及 BMI 与 FIB 升高有明确关系,BMI 与 IR 密切相关,研究也表明,减轻体重可改善 IR,进而改善由 IR 引起的 FIB 增高等凝血异常,故合理的运动、膳食等行为方式的改变,使体重减轻、BMI 下降对降低血浆 FIB 水平及预防糖尿病颈动脉粥样硬化具有明显意义。

### 参考文献

- [1] FESKENS E J, KROMHOUT D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study [J]. *J Clin Epidemiol*, 1992, 45(11):1327-1334.
- [2] NATHAN D M. Long-term complications of diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(23):1676-1685.
- [3] JUHAN-VAGUE I, THOMPSON S G, JESPERSEN J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1,500 patients with angina pectoris: The ECAT Angina Pectoris Study Group [J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13(12):1865-1873.
- [4] YUDKIN G S. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(Suppl 3):C25-C30.
- [5] CROUSE J R, TOOLE J F, MCKINNEY W M, et al. Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis [J]. *Stroke*, 1987, 18(6):990-996.
- [6] 邹艳华, 戈晓华. 颈部动脉超声多普勒实用手册 [M]. 北京: 学苑出版社, 1996:13.
- [7] WAGENKNECHT L E, ZACCARO D, ESPEL M A, et al. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(6):1035-1041.
- [8] The Diabetes Prevention Program Research Group. Lipid, lipoproteins, C-reactive protein, and hemostatic factors at baseline in the diabetes prevention program [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(10):2472-2479.

收稿日期:2009-04-24