

[文章编号] 1007-3949(2009)17-11-0925-04

· 临床研究 ·

冠心病血糖异常患者炎症因子与糖化血红蛋白的关系

张元春, 罗常有, 尹庆, 吴家宽, 孙金玲

(中山大学附属东华医院心血管内科, 广东省东莞市 523110)

[关键词] 糖尿病; 糖调节异常; 炎症因子; 糖化血红蛋白; 冠心病

[摘要] 目的 探讨冠心病血糖异常患者炎症因子特点及其与糖化血红蛋白的关系。方法 对经临床和冠状动脉造影确诊为冠心病的 203例患者全部行糖耐量试验, 然后按血糖水平分成糖尿病组(68例)、糖调节异常组(80例)及血糖正常组(55例)。分析比较三组血白细胞、纤维蛋白原和 C 反应蛋白水平及其与糖化血红蛋白的关系。结果 糖尿病组和糖调节异常组患者血白细胞、纤维蛋白原和 C 反应蛋白水平均较血糖正常组升高(均 $P < 0.05$)。血清糖化血红蛋白水平与血白细胞 ($R^2 = 0.1589, P < 0.05$)、血清 C 反应蛋白 ($R^2 = 0.2285, P < 0.05$) 和纤维蛋白原 ($R^2 = 0.3024, P < 0.05$) 水平呈正相关趋势。结论 糖尿病和糖调节异常冠心病患者合并更严重的系统性炎症反应。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relation Between Glycosylated Hemoglobin A1c and Inflammatory Factors in Patients with Coronary Heart Disease

ZHANG Yuan-Chun, LUO Chang-You, YIN Qing, WU Jia-Kuan, and SUN Jin-Lin

(Department of Cardiology, the Affiliated TungWah Hospital, Sun Yat-sen University, Dongguan 523110, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus, Impaired Glucose Homeostasis, Inflammatory Factors, Glycosylated Hemoglobin A1c, Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To approach the relationship between inflammatory factors and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 203 consecutive patients with CHD was recruited and took oral glucose tolerance test(OGTT). 68 cases suffered from diabetes mellitus (DM), 80 from impaired glucose homeostasis (IGH) and 55 were with normal glucose. White blood cell(WBC), fibrinogen(FIB), and C-reactive protein(CRP) were compared among the three groups. The relation between WBC, FIB, CRP and HbA1c was analyzed.

Results Patients with DM or IGH had a higher level of WBC ($P < 0.05$), FIB ($P < 0.05$) and CRP ($P < 0.05$) compared with the normal glucose. There was statistic positive relation between WBC ($R^2 = 0.1589, P < 0.05$), CRP ($R^2 = 0.2285, P < 0.05$), FIB ($R^2 = 0.3024, P < 0.05$) and HbA1c.

Conclusion Patients of CHD with DM and IGH suffer a more severe system inflammation.

与血糖正常患者相比, 糖尿病、糖调节异常容易导致更严重的冠状动脉粥样硬化, 表现为多支血管病变、弥漫性病变^[1]。有学者提出糖尿病是一种炎症反应^[2]。本研究主要从患者血白细胞、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 和 C 反应蛋白 (CRP) 着手, 探讨冠心病患者血糖异常与炎症的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2006年 8月 1日至 2008年 10月 1日期间在中

山大学附属东华医院住院并接受冠状动脉造影(经皮冠状动脉介入)明确诊断为冠心病患者, 排除合并胰腺炎、严重肝肾功能受损患者 4例, 入院至死亡时间太短不能完成冠状动脉造影、糖耐量试验共 7例, 不愿接受冠状动脉造影 20例, 有明确感染病灶患者如皮肤化脓性感染 2例、泌尿系感染 4例及肺部感染 6例, 和纽约心功能分级达 4级的 14例, 最终纳入该研究的共 203例。在入院后第 7天行简易糖耐量试验, 按血糖水平分成糖尿病组(68例)(之前已接受降糖治疗者直接纳入该组)、糖调节异常组(80例)及血糖正常组(55例)。

1.2 冠状动脉造影及诊断评价标准

所有研究对象均采用经股动脉的 Judkins 法, 行左右冠状动脉常规体位投照。采用西门子自动冠状动脉分析软件, 以冠状动脉(包括 ≥ 2 mm 的分支血管)狭窄程度 $\geq 50\%$ 作为纳入研究对象。采用

[收稿日期] 2009-06-17 [修回日期] 2009-11-03

[基金项目] 东莞市科学技术局资助项目(2007105150053)

[作者简介] 张元春, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病发病机制及防治, Email为 Yuanchunzhang@21cn.com。罗常有, 医师, 研究方向为冠心病和糖尿病的诊治, Email为 changyoulu@yahoo.com.cn。尹庆, 副主任医师, 研究方向为冠心病的介入诊治。

Gensini积分系统对冠状动脉血管狭窄程度进行定量评价。积分方法为将病变血管分为左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉,对每支血管病变程度进行定量评定,50%~75%计1分,76%~90%计2分,91%~99%计3分,100%计4分,最终积分为各支积分之和。上述评估由两位医师执行,对血糖情况设盲。多支血管病变定义为病变血管 ≥ 2 支或(和)为主干病变。

1.3 简易葡萄糖调节试验

空腹状态下(停止进食至少8h)抽静脉血测血糖,记录空腹血糖值,在3~5min内口服葡萄糖75g第120min抽静脉血测血糖并记录。试验前3天,不控制饮食,每天饮食碳水化合物含量不少于150g。根据2003年ADA标准(血浆测定),糖尿病定义为OGTT(2h血糖) ≥ 11.1 mmol/L和(或)空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L;糖调节异常(包括糖耐量异常和空腹血糖受损)定义为OGTT(2h血糖)7.8~11.1mmol/L或FBG5.6~7.0mmol/L;血糖正常定义为OGTT(2h血糖) < 7.8 mmol/L且FBG < 5.6 mmol/L。

1.4 炎症因子及糖化血红蛋白检测

所有受检者须经空腹抽上肢静脉血,取全血进行外周血白细胞计数。CRP采用Beckman Coulter公司Array 360型全自动特定蛋白分析,用免疫速率散射比浊法测定。FIB检测采用法国STAGO公司生产的STAG2R全自动血凝仪,试剂为STAGO公司提供的原装配套试剂。HbA_{1c}用上海奥普生物技术公司生产的多功能全定量金标仪Nycocard Reader II检测,试剂为该公司提供。

1.5 基本资料收集

所有病人详细询问病史并行体格检查,记录患者性别、年龄、体质指数;高危因素如高血压、吸烟、高血脂、中风史、既往心肌梗死、外周动脉粥样硬化病变及家族史;入院前药物使用情况如阿司匹林、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物和降血糖药。检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平。

1.6 统计学分析

应用SAS9.0软件包进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验。计数资料以率表示,两组比较采用 χ^2 检验。相关分析采用线性回归分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

符合纳入标准的203例患者中,男142例,女61例。按血糖水平分成糖尿病组(68例)、糖调节异常组(80例)及血糖正常组(55例)。糖尿病组进一步分成之前诊断(32例)和新诊断(36例)两个亚组。多数患者入院前并没有接受规范治疗,使用率较高药物为钙离子拮抗剂(表1)。

表1 研究对象的一般资料

基线资料	糖尿病组 (n=68)	糖调节异常组 (n=80)	血糖正常组 (n=55)
男女(例)	48/20	54/26	40/15
年龄(岁)	59.04 \pm 15.32	58.47 \pm 12.89	60.4 \pm 13.88
BMI(kg/m ²)	26.8 \pm 3.0	25.9 \pm 2.9	25.2 \pm 3.1
吸烟(例)	38(55.9%)	46(57.5%)	31(56.4%)
高血压(例)	43(63.2%)	50(62.5%)	35(63.6%)
高血脂(例)	41(60.3%)	49(61.3%)	33(60.0%)
中风(例)	6(8.8%)	5(6.3%)	4(7.3%)
心肌梗死(例)	4(5.9%)	4(3.2%)	3(5.5%)
外周动脉病变(例)	7(10.3%) ^a	5(5.7%) ^a	3(5.5%)
家族史(例)	3(4.4%)	3(3.8%)	2(3.6%)
TC(mmol/L)	5.09 \pm 1.03	4.96 \pm 0.94	4.92 \pm 0.94
TG(mmol/L)	2.56 \pm 1.04	2.53 \pm 0.89	2.48 \pm 0.90
HDL(mmol/L)	1.18 \pm 0.38	1.12 \pm 0.42	1.22 \pm 0.45
LDL(mmol/L)	3.10 \pm 0.67	3.03 \pm 0.65	3.07 \pm 0.60
药物治疗情况			
阿司匹林(例)	23(33.8%)	26(32.5%)	20(36.4%)
β 受体阻滞剂(例)	21(30.9%)	23(28.7%)	17(30.9%)
钙离子拮抗剂(例)	32(47.1%)	37(46.2%)	25(45.5%)
他汀类药物(例)	21(30.9%)	26(32.5%)	17(30.9%)
ACEI类药物(例)	26(38.2%)	28(35%)	20(36.4%)

a为 $P < 0.05$ 与血糖正常组比较。

2.2 白细胞、C反应蛋白、纤维蛋白原和糖化血红蛋白水平

糖尿病组白细胞计数、CRP和FIB明显较血糖正常组升高(均 $P < 0.05$);同样,糖调节异常组白细胞计数($P < 0.05$)、CRP($P < 0.05$)和FIB($P < 0.01$)亦明显较血糖正常组升高(表2)。血清糖化血红蛋白水平与血白细胞($R^2 = 0.1589$, $P < 0.05$)、血清CRP($R^2 = 0.2285$, $P < 0.05$)和FIB($R^2 = 0.3024$, $P < 0.05$)水平呈明显正相关(图1~图3)。

2.3 冠状动脉病变程度

糖尿病组和糖调节异常组患者无论是在多支病变率($P < 0.05$)还是在Gensini评分($P < 0.05$)上

均较血糖正常组升高,提示糖尿病和糖调节异常患者冠状动脉粥样硬化更严重(表 3)。

表 2 各组白细胞、C 反应蛋白、纤维蛋白原和糖化血红蛋白水平比较

指标	糖尿病组 (n=68)	糖调节异常组 (n=80)	血糖正常组 (n=55)
WBC(×10 ⁹ /L)	9.25±1.87 ^a	8.23±1.53 ^a	5.13±1.50
CRP(mg/L)	21.0±14.0 ^a	18.0±8.0 ^a	8.0±6.0
FIB(g/L)	4.40±0.42 ^a	3.98±0.41 ^a	3.11±0.53
HbA1c	9.92%±0.63% ^a	8.59%±0.86% ^a	4.15%±0.35%

a为 P<0.05 与血糖正常组比较。

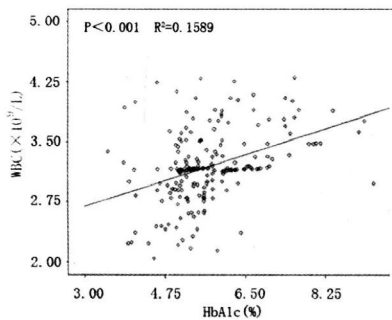


图 1. 糖化血红蛋白与白细胞的关系

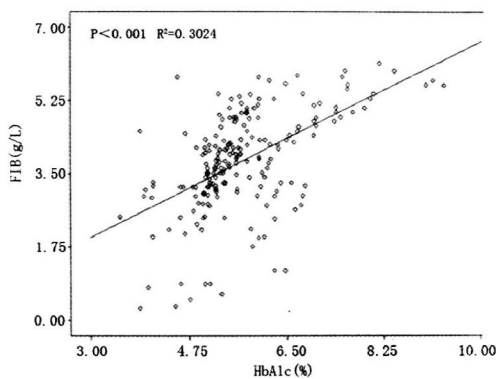


图 2. 糖化血红蛋白与纤维蛋白原的关系

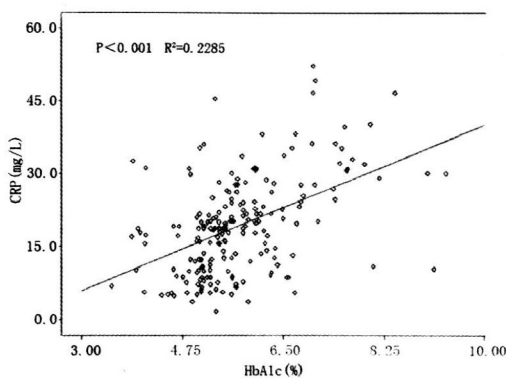


图 3. 糖化血红蛋白与 C 反应蛋白的关系

表 3 糖尿病组、糖调节异常组与血糖正常组冠状动脉病变程度比较

冠状动脉病变程度	糖尿病组 (n=68)	糖调节异常组 (n=80)	血糖正常组 (n=55)
Gensini评分	7.80±0.69 ^a	7.30±0.58 ^a	3.50±0.74
多支血管病变(例)	46(67.6%) ^a	56(70.0%) ^a	21(47.7%)

a为 P<0.05 与血糖正常组比较。

2.4 新诊断糖尿病组与之前诊断糖尿病组各项指标对比

新诊断糖尿病组(36例)与之前诊断糖尿病组(32例)在白细胞计数[(9.27±1.89)×10⁹/L比(9.21±1.91)×10⁹/L, P>0.05]、CRP(20.8±15.0mg/L比21.3±15.3mg/L, P>0.05)和FIB(4.48±0.48g/L比4.37±0.53g/L, P>0.05)相似;并且在多支血管病变(66.5%比68.1%, P>0.05)和Gensini评分(7.30±0.74比8.00±0.79, P>0.05)上两组差异无统计学意义。

3 讨论

早期的前瞻性研究表明,白细胞参与了冠状动脉粥样硬化的病理生理过程,白细胞计数是急性冠状动脉综合症的预测因子^[3]。应用免疫组织化学技术进一步证实,存在于斑块破裂部位的巨噬细胞和T淋巴细胞都是已经被激活的^[4]。而近期研究又发现CRP是心血管事件危险最强有力的预测因子之一^[5],以致于冠状动脉粥样硬化被认为是由细胞免疫介导的慢性炎症反应。

冠心病患者中,糖代谢异常患者高达40%,因而糖调节异常与炎症关系成为目前关注的焦点。从我们的研究结果看,无论是糖尿病组还是糖调节异常组,患者的外周血白细胞计数、FIB和CRP均较血糖正常组升高,这与NHANES III(national health and nutrition examination survey III)报道一致^[6]。有研究表明,糖尿病患者糖化蛋白水平与冠心病发生及病变严重程度显著相关,是并发冠心病的独立危险因素^[7]。作为血糖异常失控严重程度的一个重要参考指标,尽管R²值都不大,但冠心病患者中HbA1c仍与白细胞、FIB及CRP存在明显正相关关系,因此可以认为糖尿病和糖调节异常患者炎症水平较血糖正常组严重,从解剖学上看也完全支持这一点。糖尿病合并冠心病患者冠状动脉组织有更丰富的粥样斑块、更大的脂核、更容易出现覆壁血栓和巨噬细胞浸润。更多炎症细胞浸润除了提示炎症在急性冠状动脉综合症中的角色外,同时表明糖尿病

患者存在更严重的炎症反应^[8]。另外,从冠状动脉造影结果看,糖调节异常和糖尿病患者无论是在多支血管病变还是在 Gensini评分上均较血糖正常组升高,这也与糖尿病或糖调节异常患者炎症反应增高相对应。

进一步分析显示,之前诊断糖尿病和新诊断糖尿病两亚组间 WBC、CRP和 FIB水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。另外,从冠状动脉造影结果看,两亚组在多支血管病变和 Gensini评分上亦无统计学差异,这与 Ito等^[9]报道不一致。考其原因,在我们的研究中之前诊断糖尿病患者主要以接受单纯降糖治疗为主,其他如阿司匹林、他汀类和 ACEI相对应用较少,而单纯严格降糖治疗仍不能完全减轻炎症反应。临床上在血脂正常的糖尿病患者加用他汀类调脂药治疗,可进一步降低临床事件^[10],提示糖尿病不单纯是血糖问题,以致美国糖尿病学会提出,对于糖尿病不管血脂水平是否“正常”都应该降脂治疗^[11]。

综上所述,与血糖正常患者相比,糖调节异常与糖尿病相似,合并更严重的系统炎症反应。糖化血红蛋白与炎症因子 WBC、CRP和 FIB呈明显正相关,但非唯一决定因素,提示糖尿病和糖调节异常不单纯是降血糖的问题,要在控制炎症水平上综合治疗,如规范阿司匹林、他汀类和 ACEI^[12-13]的应用。

[参考文献]

- [1] Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, et al. Quantitative coronary angiographic studies of patients with angina pectoris and impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Care*, 2005, **28** (9): 2217-2222
- [2] Zhang L, Zaleski A, Liu Y, et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries [J]. *Circulation*, 2003, **108** (4): 472-478
- [3] Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study [J]. *JAMA*, 1992, **267**(9): 1253-256
- [4] Kolodgie FD, Vamani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque [J]. *Heart*, 2004, **90** (12): 1385-391
- [5] Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC Study [J]. *Circulation*, 2003, **108** (2): 317-322
- [6] McMillan DE. Increased levels of acute phase serum proteins in diabetes [J]. *Metabolism*, 1989, **38** (11): 1042-046
- [7] 丁风华, 陆林, 蒲里津, 等. 糖化白蛋白与糖尿病并发冠心病的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (2): 138-140
- [8] 刘长青, 许丹, 卢峰, 等. 冠心病合并糖尿病患者冠状动脉造影分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (5): 389-391
- [9] Ito S, Suzuki T, Katoh O, et al. The influence of diabetes mellitus on plaque volume and vessel size in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Jpn Heart J*, 2004, **45** (4): 573-580
- [10] Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the west of Scotland coronary prevention study [J]. *Circulation*, 2001, **103**: 357-362
- [11] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008 [J]. *Diabetes Care*, 2008, **31** (Suppl 1): S12-54
- [12] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) on cardiovascular events in high-risk patients: The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators [J]. *N Engl J Med*, 2000, **342** (3): 145-153
- [13] 林丛, 周野, 孙晓冬. 氟伐他汀对糖尿病合并急性冠脉综合征病人炎症因子的影响 [J]. *心脑血管病防治*, 2006, **3** (6): 177-179
(此文编辑 许雪梅)