

[文章编号] 1007-3949(2010)18-08-0643-04

• 临床研究 •

新诊 2型糖尿病患者血清总胆红素与 外周动脉内膜中膜厚度的关系

荣光^{1,2}, 唐炜立¹, 周智广¹

(1. 中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所, 湖南省长沙市 410011; 2 广东省东莞市石龙人民医院内分泌科)

[关键词] 2型糖尿病; 血清总胆红素; 内膜中膜厚度

[摘要] 目的 初步探讨新诊 2型糖尿病患者血清总胆红素与外周动脉内膜中膜厚度的关系。方法 357例新诊 2型糖尿病患者, 根据是否有外周动脉内膜中膜增厚分为内膜中膜增厚组(178例)和内膜中膜正常组(179例), 比较两组血清总胆红素浓度; 根据患者血清总胆红素浓度由低到高将患者分为四组: 低胆红素组、较低胆红素组、较高胆红素组、高胆红素组, 比较四组患者外周动脉内膜中膜厚度; 采用 Logistic 回归分析法分析新诊 2型糖尿病患者外周动脉内膜中膜厚度增厚的危险因素。结果 内膜中膜增厚组血清总胆红素浓度比内膜中膜正常组降低, 两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。根据血清总胆红素浓度进行分组的四组患者, 外周动脉内膜中膜厚度低胆红素组高于高胆红素组, 差异有显著性($P < 0.01$)。Logistic 回归分析显示, 血清总胆红素、年龄和收缩压进入回归方程。结论 低血清总胆红素可能是新诊 2型糖尿病外周动脉内膜中膜增厚的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between Serum Total Bilirubin and Artery Intima Medial Thickness in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients

RONG Guang, TANG Weili, and ZHOU Zhiguang

(The Metabolism and Endocrinology Research Institute, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Type 2 diabetes, Serum Total Bilirubin, Intima Medial Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between the concentration of serum total bilirubin and artery intima medial thickness (MT) in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **Methods** 357 newly diagnosed type 2 diabetes patients (age 35~70, duration ≤ 1 year) were recruited. 178 patients with higher MT and 179 patients with normal MT, and then clinical feature and serum total bilirubin were compared in the two groups. Based on the concentration of serum total bilirubin these patients were divided into four groups: lowest bilirubin group, lower bilirubin group, higher bilirubin group, highest bilirubin group, and patients' common carotid artery (CCA)-MT, common iliac artery (CIA)-MT, femoral artery (FA)-MT and the incidence rate of plaque were compared in four groups. Serum total bilirubin and other factors related to diabetic subclinical atherosclerosis were analyzed by multiple stepwise Logistic regressive analysis. **Results** The concentration of serum total bilirubin of the MT thickening group was significantly lower than that of the MT normal group ($P < 0.05$). Among the four groups which were divided based on the concentration of serum total bilirubin, the lowest bilirubin group's CCA-MT, CIA-MT, FA-MT, the incidence rate of plaque and higher MT was the highest in the four groups and was significantly higher than highest bilirubin group's ($P < 0.01$). To define the independent association between serum total bilirubin and diabetic artery MT, the multiple stepwise Logistic regressive analysis was used. Serum total bilirubin, but not other parameters, was related independently and significantly with higher MT, so did age and systolic hypertension. **Conclusion** The study suggested that serum total bilirubin was probably an independent risk factor for higher MT in newly diagnosed type 2 diabetes.

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发生明显高于

非糖尿病病人, 而且发生早、进展快、预后差, 因此预防 As 是糖尿病防治的最主要目标。而 As 发病早期往往没有任何临床症状的, 只有血管内膜中膜厚度 (intima media thickness, MT) 增加和 (或) 动脉斑块形成, 糖尿病 As 的原因目前尚不完全清楚。国内外研究表明, 血清胆红素具有抑制低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 氧化修饰的作用, 与 As 病变程度显著负相关, 并认为低血清胆红素可能是冠心病的独立危险因素^[1-4]。本研究分析了 357 例新诊 T2DM 患

[收稿日期] 2010-07-06 [修回日期] 2010-08-15

[基金项目] 国家十五科技攻关项目 (2001BA702B01, 2001BA702B04)

[作者简介] 荣光, 主治医师, 研究方向为糖尿病大血管病变, E-mail: rongguang_1011@163.com。通讯作者唐炜立, 硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为糖尿病教育和糖尿病血管病变, E-mail: weilitang@hotmail.com。周智广, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为自身免疫糖尿病和糖尿病血管病变, E-mail: zhouzg@hotmail.com。

者的血清总胆红素 (total bilirubin, TB) 水平, 并对大血管病变的各相关危险因素行 Logistic 回归分析, 旨在探讨新诊 T2DM 患者血清 TB 与外周动脉 MT 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

357例年龄在 35~70 岁之间、病程在 1 年以内的新诊 T2DM 患者, 系 2002 年 1 月至 2008 年 1 月在中南大学湘雅二医院内分泌科门诊确诊为 T2DM 的患者, 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 并经 GAD2Ab、IA22Ab 自身抗体检测排除成人迟发型自身免疫性糖尿病, 且 2 个月未服用降脂、降压、抗氧化、抗凝药以及雌激素等药物。合并有肝胆实质性疾病、脂肪肝、心功能不全、血液系统疾病、肾脏疾病、肿瘤、慢性消耗性疾病、严重感染、酮症酸中毒或其他应激情况者均除外。根据是否有外周动脉 MT 增厚分为 MT 增厚组 (178 例) 和 MT 正常组 (179 例)。

1.2 生物化学指标检测

受试者均经 10 h 空腹过夜, 晨起抽静脉血测肝功能、TB、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、LDL-C、空腹血糖 (FBS)、糖化血红蛋白 (glycated haemoglobin, HbA_{1c})、空腹胰岛素 (fasting insulin, FIN); 早餐后 2 h 抽取静脉血测餐后血糖 (postprandial blood sugar, PBS)。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法; HbA_{1c} 测定采用高效液相色谱法; 胰岛素检测采用放射免疫法, 试剂盒购自山东潍坊市开发区三维生物工程有限公司, 使用 XH-6010 型 7 放射免疫计数仪。胰岛素抵抗指数 (insulin resistance, IR) 采用稳态模型评估法中的 HOMA-IR 公式来估测, 即 $HOMA-IR = [FBS (mmol/L) \times FIN (mU/L)] / 22.5$ 。血清 TB 采用重氮苯磺酸法, 血脂采用标准酶法, 均用日立牌 7600 型全自动生化仪检测。

1.3 内膜中膜厚度增厚的判断

大血管彩超测量颈总动脉 (common carotid artery, CCA)、髂总动脉 (common iliac artery, CIA) 或股动脉 (femoral artery, FA) MT 均匀增厚 ≥ 1.0 mm 和 (或) 三个部位测量区域内任一处出现斑块均属于 MT 增厚; 三个部位 MT 均 < 1.0 mm 为正常。

1.4 统计学分析

符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的资料用中位数及四分位数间距表示, 计数资

料用例数或率表示。符合正态分布的计量资料比较采用成组设计的 t 检验, 非正态分布资料采用秩和检验, 计数资料的比较用 χ^2 检验, 多个样本均数比较和样本均数间的多重比较采用单向方差分析; 进行多变量偏相关分析和 Logistic 逐步回归分析。 $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 内膜中膜厚度增厚组与内膜中膜厚度正常组患者一般资料及生化指标比较

MT 增厚组与 MT 正常组性别、年龄、吸烟史、体质指数 (body mass index, BMI)、腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR)、收缩压、舒张压等一般临床资料以及糖代谢指标、HOMA-IR 及脂代谢指标等差异均无显著性 ($P > 0.05$)。MT 增厚组患者的血清 TB 浓度低于 MT 正常组患者 ($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 两组患者一般临床资料和生化指标的比较

指 标	MT 正常组 ($n = 179$)	MT 增厚组 ($n = 178$)
男/女 (例)	94/85	100/78
年龄 (岁)	53 \pm 8	56 \pm 8
吸烟史 (例)	64	73
BMI (kg/m^2)	24.5 \pm 3.0	24.6 \pm 2.6
腰臀比	0.89 \pm 0.06	0.90 \pm 0.09
收缩压 (mmHg)	119.2 \pm 17.9	124.6 \pm 16.2
舒张压 (mmHg)	76.6 \pm 10.4	77.8 \pm 10.1
FBS (mmol/L)	7.3 (3.7~18.0)	7.3 (3.8~18.9)
餐后血糖 (mmol/L)	12.0 \pm 4.3	12.9 \pm 4.9
HbA _{1c}	7.2% (3.4%~16.0%)	7.6% (4.1%~15.7%)
HOMA-IR	3.89 (0.50~53.7)	3.74 (0.32~54.63)
TG (mmol/L)	1.61 (0.43~15.05)	1.59 (0.31~30.38)
TC (mmol/L)	5.19 \pm 1.06	5.29 \pm 1.39
HDL-C (mmol/L)	1.31 \pm 0.32	1.33 \pm 0.42
LDL-C (mmol/L)	3.01 \pm 0.88	3.16 \pm 0.95
TB (μ mol/L)	15.94 \pm 5.62	12.78 \pm 4.06 ^a

a 为 $P < 0.05$ 与 MT 正常组比较。

2.2 不同血清总胆红素浓度组间一般临床资料和生化指标比较

按所纳入的新诊 T2DM 患者血清 TB 浓度 (3.40~44.2 μ mol/L) 差距的四分位将患者分为四组, 即低胆红素组、胆红素较低组、胆红素较高组和高胆红素组。比较四组患者性别、年龄、吸烟史、BMI、腰臀比、收缩压、舒张压等一般临床资料以及糖代谢指标、HOMA-IR 及脂代谢指标等发现四组间差异均无显著性 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 不同胆红素浓度组患者一般临床资料和生化指标的比较

参 数	低胆红素组 (n= 57)	较低胆红素组 (n= 53)	较高胆红素组 (n= 58)	高胆红素组 (n= 52)
TB (μmol/L)	≤11.1	11.1~13.6	13.6~16.3	>16.3
男/女(例)	43/51	46/41	55/32	50/39
年龄(岁)	56±8	55±8	55±8	54±10
吸烟史(例)	37	34	29	37
BM I(kg/m ²)	24.1±2.7	24.9±3.0	24.9±2.9	24.3±2.6
腰臀比	0.89±0.05	0.89±0.05	0.90±0.11	0.90±0.08
收缩压(mmHg)	120.4±16.1	120.6±17.1	123.2±17.5	122.5±18.2
舒张压(mmHg)	77(50~100)	80(50~110)	80(50~100)	76(56~100)
FBS(mmol/L)	7.3(3.8~14.5)	7.1(4.7~18.9)	7.2(3.7~18.5)	7.5(4.7~18.0)
餐后血糖(mmol/L)	12.9±4.5	11.7±4.7	12.5±4.9	12.9±4.4
HbA1c	8.1%±2.4%	7.8%±2.4%	7.9%±2.7%	7.9%±2.3%
HOMA-IR	4.08(0.33~26.75)	3.73(0.32~23.15)	4.03(0.56~29.82)	3.61(0.75~54.63)
TG(mmol/L)	1.61(0.31~7.81)	1.64(0.42~15.05)	1.55(0.43~30.38)	1.63(0.57~13.72)
TC(mmol/L)	5.26±1.05	5.17±1.03	5.31±1.69	5.23±1.10
HDLc(mmol/L)	1.29±0.30	1.29±0.30	1.39±0.52	1.31±0.33
LDLc(mmol/L)	3.21±0.89	3.00±0.81	3.11±1.07	3.02±0.87

2.3 外周动脉彩超结果

低胆红素组 CCA-MT 和 CIA-MT 最大,与高胆红素组比差异有显著性 ($P < 0.01$);低胆红素组 FA-MT 值最大,与较高胆红素组和高胆红素组比差异有显著性 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),其他各组相互比较差异均无显著性。低胆红素组斑块发生率最

高,与较高胆红素组和高胆红素组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。低胆红素组 MT 增厚率也最高,与其他三组比较差异均有显著性 ($P < 0.01$);胆红素水平较低组与高胆红素组比较差异也有显著性 ($P < 0.05$ 表 3)。

表 3 四组患者大血管彩超结果的比较

分 组	CCA-MT(mm)	CIA-MT(mm)	FA-MT(mm)	斑块发生率	MT增厚率
低胆红素组	0.85±0.22	0.98±0.28	0.88±0.24	36.20%	72.30%
较低胆红素组	0.79±0.19	0.93±0.25	0.81±0.22	26.40%	49.4% ^b
较高胆红素组	0.82±0.24	0.92±0.23 ^a	0.79±0.22 ^a	21.8% ^a	44.8% ^b
高胆红素组	0.76±0.14 ^b	0.86±0.22 ^b	0.76±0.18 ^b	19.1% ^a	31.5% ^{cb}

a为 $P < 0.05$ b为 $P < 0.01$ 与低胆红素组比较; c为 $P < 0.05$ 与较低胆红素组比较。

2.4 多变量偏相关分析

新诊 T2DM 患者血清 TB 与外周动脉 MT 增厚的多变量相关分析表明,血清 TB 与外周动脉 MT 的发生呈显著负相关 ($r = -0.309$ $P < 0.001$)。

2.5 新诊 T2DM 患者外周动脉 MT 增厚的危险因素分析

以是否有外周动脉 MT 增厚为应变变量 (Y),以

性别 (X_1)、年龄 (X_2)、吸烟史 (X_3)、血清 TB (X_4)、BM I (X_5)、腰臀比 (X_6)、收缩压 (X_7)、舒张压 (X_8)、FBS (X_9)、餐后血糖 (X_{10})、HbA1c (X_{11})、HOMA-IR (X_{12})、TG (X_{13})、TC (X_{14})、HDLc (X_{15})、LDLc (X_{16}) 等 16 个危险因素作为自变量,进行 Logistic 回归分析,最后血清 TB、收缩压、年龄进入回归方程。常数项为 -1.522 入选变量系数见表 4。

表 4 2型糖尿病外周动脉 MT增厚回归方程入选变量

变量	β 值	Wald 值	P 值	标准回归系数	OR 值
血清总胆红素	-0.161	30.527	0	0.029	0.851
年龄	0.032	4.862	0.027	0.014	1.032
收缩压	0.017	5.851	0.016	0.007	1.017

3 讨论

2型糖尿病大血管病变的病理基础是动脉粥样硬化(As), As早期变化为动脉 MT增厚。As是由多种致病因素引起的疾病,而 LDL发生氧化修饰是 As病变形成的关键步骤。胆红素是血红蛋白分解代谢的产物,以往一直认为胆红素是一种代谢废物,其含量过高则产生毒性,但研究发现胆红素是一种天然的具有抗氧化活性的生物还原剂。Breimer等^[5]研究发现,胆红素是机体内源性生物抗氧化剂,能抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidative low density lipoprotein, ox-LDL)的形成,随着血清胆红素水平的升高,发生缺血性心脏病事件的危险性逐渐降低。Schwertner等^[3]首次提出低血清胆红素可能是冠心病新的危险因素。而且,在一项关于胆红素和心脑血管疾病的前瞻性研究中发现,更高的血清胆红素水平表现出心脑血管疾病、冠心病和心肌梗死的危险性更低^[6]。由此可见,血清胆红素对 As这一病理过程起着某种有益的保护作用。

本研究显示,新诊 T2DM 患者中 MT增厚组血清 TB浓度比 MT正常组降低。根据血清 TB浓度划分为四组,发现低胆红素组的 CCA-MT、CIA-MT、FA-MT、斑块发生率和 MT增厚率均高于高胆红素组。多变量偏相关分析发现血清 TB与 T2DM 患者外周动脉 MT增厚呈负相关。Logistic回归分析显示,血清 TB对新诊 T2DM 外周动脉 MT增厚呈独立负相关影响,低血清 TB是新诊 T2DM 患者外周动脉 MT增厚的独立危险因素。这与国外多项研究结果相一致^[3,6-8]。

目前认为,胆红素抗 As的作用主要是因为胆红素有抗脂质氧化的作用,特别是可以抑制 LDL氧化修饰形成 ox-LDL。血清胆红素作为一生理性抗氧化剂,能中断 LDL脂质过氧化物增殖链式反应^[9]。当血清中胆红素水平降低,不能有效抑制 LDL的脂质过氧化反应,使 ox-LDL的生成增加,促使 As的形成与发展^[2]。Wu等^[10]发现与 ViC和 ViE比,胆红素为更好的抗氧化剂。而 Mayer等^[11]进一步研究表明,循环中不同类型的胆红素均是有效的抗氧

化物质,如未结合胆红素、结合胆红素、清蛋白结合胆红素和游离胆红素等均可保护人体 LDL以对抗超氧化损伤和清除超氧自由基的损伤。并且国外研究^[2-14]发现胆红素还具有抗炎症、抑制人体细胞内蛋白激酶 C的活性、抑制平滑肌细胞增殖等作用。因此,从理论上讲,胆红素可以通过其抗氧化能力而抑制 ox-LDL的生成,阻止动脉 MT的增加,从而防止 As的形成。

血清胆红素抗 As作用机制复杂,还有待在具体的机制方面作进一步研究。但是认识到血清 TB在 T2DM 动脉粥样硬化的作用,对临床诊断及评价 T2DM 患者 As的发生和发展及寻找新的观察指标、探索新的评价方法以及 T2DM 大血管病变的防治提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Stocker R, Yamamoto M, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance [J]. *Science*, 1987; **235**: 1034-1036
- [2] 陈键. 血清胆红素水平与动脉粥样硬化的关系探讨 [J]. *中华临床医学研究杂志*, 2005; **11** (7): 903-904
- [3] Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease [J]. *Clin Chem*, 1994; **40**: 18-23
- [4] Djousse L, Levy D, Cupples LA, et al. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study [J]. *Am J Cardiol*, 2001; **87**: 196-200
- [5] Breimer IH, Wannanthee G, Ebrahim S, et al. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men [J]. *Clin Chem*, 1995; **41**: 504-508
- [6] Djousse L, Levy D, Cupples LA, et al. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study [J]. *Am J Cardiol*, 2001; **87**: 196-200
- [7] Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996; **16**: 250-255
- [8] Levinson SS. Relationship between bilirubin, apolipoprotein B, and coronary artery disease [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1997; **27**: 185-192
- [9] Zhao B, Zhang Y, Lin B, et al. Endothelial cells injured by oxidized low density lipoproteins [J]. *Am J Hematol*, 1995; **49**: 250-252
- [10] Wu TW, Fung KP, Wu J, et al. Antioxidant of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins [J]. *Biochem Pharmacol*, 1996; **51**: 859-862
- [11] Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease [J]. *Clin Chem*, 2000; **46** (11): 1723
- [12] Vicente AM, Guillin M, Alcaraz M, et al. Participation of hemoxygenase-1 in a model of acute inflammation [J]. *Exp Biol Med*, 2003; **228**: 514
- [13] Taile C, ElBenna J, Lanone S, et al. Mitochondrial respiratory chain and NAD(P)H oxidase are targets for the antiproliferation effect of carbon monoxide in human airway smooth muscle [J]. *Biol Chem*, 2005; **280** (27): 25350-360
- [14] Robert O, Martin B, Anna E, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circulation*, 2005; **112** (7): 1030-039

(此文编辑 许雪梅)