

糖尿病患者血清 N ϵ -羧甲基赖氨酸水平与 颈动脉钙化关系的临床研究

耿跃¹, 杜睿², 赵江波³, 冯国全⁴, 李丽华⁵, 孙振¹, 毛翔¹, 严金川¹, 王中群¹

(江苏大学附属医院 1. 心内科, 2. 超声医学科, 3. 内分泌科, 4. 影像科, 5. 病理科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] 颈动脉钙化; N ϵ -羧甲基赖氨酸; 1 型糖尿病; 2 型糖尿病; 超声; 主要不良心脑血管事件

[摘要] 目的 探究血清 N ϵ -羧甲基赖氨酸(CML)对 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者不同程度颈动脉钙化的影响。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月在江苏大学附属医院就诊患者 506 例,其中 1 型糖尿病 148 例,2 型糖尿病 191 例,无糖尿病患者 167 例,所有患者均行彩色多普勒超声检测双侧颈动脉。将颈动脉钙化严重程度按照 0~8 分予以评估,以 1~4 分为低钙化组,5~8 分为高钙化组。记录患者一般临床资料、体格检查结果、实验室检查结果,并通过酶联免疫吸附实验测量血清 CML 水平。进行多因素 Logistic 回归分析,以确定 1 型糖尿病、2 型糖尿病患者不同程度颈动脉钙化的独立预测因子。随访复测 CML 并追踪主要不良心脑血管事件(MACCE);分析 CML 变化与 MACCE 的关系。结果 在颈动脉高钙化组和低钙化组,糖尿病患者的 CML、颈动脉内膜中膜厚度和低密度脂蛋白胆固醇水平均高于无糖尿病患者($P<0.05$),且 2 型糖尿病患者高于 1 型糖尿病患者($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,CML 是 1 型糖尿病患者颈动脉钙化程度的独立预测因子(OR 2.025, 95% CI 1.368~2.996, $P<0.05$),也是 2 型糖尿病患者颈动脉钙化程度的独立预测因子(OR 2.485, 95% CI 1.481~4.171, $P<0.05$)。随访期 CML 水平明显升高与 MACCE 相关。结论 CML 是 1 型和 2 型糖尿病患者不同程度颈动脉钙化的独立预测因子,并在一定程度上预测糖尿病性心脑血管事件的发生。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Associations between serum level of N ϵ -carboxymethyl lysine and carotid calcification in diabetes mellitus patients: A clinical research

GENG Yue¹, DU Rui², ZHAO Jiangbo³, FENG Guoquan⁴, LI Lihua⁵, SUN Zhen¹, MAO Xiang¹, YAN Jinchuan¹, WANG Zhongqun¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Ultrasound Medicine, 3. Department of Endocrinology, 4. Department of Imaging, 5. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] carotid calcification; N ϵ -carboxymethyl lysine; type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; ultrasound; major adverse cardiac and cerebrovascular event

[ABSTRACT] Aim To investigate the effect of serum N ϵ -carboxymethyl lysine (CML) on different degrees of carotid calcification in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods From January 2016 to June 2017, 506 patients were selected from the Affiliated Hospital of Jiangsu University, including 148 T1DM patients, 191 T2DM patients and 167 patients without diabetes. Color Doppler ultrasound was used to detect bilateral carotid arteries in all patients. The severity of carotid calcification was evaluated according to 0-8 points. The patients were divided into low calcification group (scores: 1-4) and high calcification group (scores: 5-8). The general clinical data, physical examination results and laboratory examination results were recorded, and the serum CML level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to determine

[收稿日期] 2019-12-02

[修回日期] 2020-01-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81770450, 81370408);江苏省“六大人才高峰”项目(WSN-044);江苏省高层次人才“六个一工程”拔尖人才项目(LGY2018092);江苏省青年医学人才项目(QNRC2016836);镇江市心血管病临床医学研究中心项目(SS2018008)

[作者简介] 耿跃, 硕士研究生, 研究方向为心血管钙化, E-mail 为 gengyue2019@163.com。通信作者王中群, 博士, 副研究员, 博士研究生导师, 主要研究方向为糖尿病大血管并发症(尤其是动脉粥样硬化和血管钙化)的基础与临床, E-mail 为 wangtsmc@126.com。

independent predictors of carotid calcification in T1DM and T2DM patients. During follow-up, CML was retested and major adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE) were followed up. **Results** In the high calcification group and low calcification group, the CML, carotid intima-media thickness and low density lipoprotein cholesterol level of diabetic patients were higher than those of non-diabetic patients ($P<0.05$), and the levels of T2DM patients were higher than levels of T1DM patients ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that CML was an independent predictor of carotid calcification degree in T1DM patients (OR 2.025, 95% CI 1.368-2.996, $P<0.05$), and also an independent predictor of carotid calcification degree in T2DM patients (OR 2.485, 95% CI 1.481-4.171, $P<0.05$). The significant increase of CML during follow-up was correlated with MACCE. **Conclusion** CML is an independent predictor of different degrees of carotid calcification in T1DM and T2DM patients, and to some extent, it can predict the occurrence of diabetic cardiovascular and cerebrovascular events.

2019 年国际糖尿病联盟 (IDF) 地图集的数据显示,全球糖尿病患者已增至约 4.63 亿人^[1],其中中国患者人数已超过其三分之一,是世界糖尿病人口最多的国家^[2],给个人以及公共卫生事业造成沉重负担。动脉粥样硬化是糖尿病大血管病变的主要病理生理变化,其重要晚期并发症血管钙化,因预测心脑血管疾病的发生和预后作用显著而为人瞩目^[3-5]。但目前检测血管钙化方法复杂,成本高昂,难以在广大人群中普及,因此,我们期望找到可准确反应钙化程度且易于推广的检测指标。

国内外及我们前期的一些研究表明 N ϵ -羧甲基赖氨酸 (N ϵ -carboxymethyl lysine, CML) 对血管钙化的形成具有强烈的促进作用^[6-8]。在本研究中,使用与糖尿病性心脑血管疾病关联较大的颈动脉钙化,检测 CML 及其他指标并分析它们之间的关系,以期临床评估不同分型糖尿病血管钙化提供新的检测手段,为有效临床干预提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

采用随机区组法选取自 2016 年 1 月至 2017 年 6 月在江苏大学附属医院就诊的住院患者、门诊患者共计 506 例。其中 1 型糖尿病 148 例,2 型糖尿病 191 例,无糖尿病者 167 例。所有入选患者均行颈动脉超声检查且签署知情同意书。所有糖尿病患者均满足 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。1 型糖尿病患者还需满足以下条件:糖尿病自身抗体免疫检测阳性;胰岛功能完全丧失,需依赖外源胰岛素生存。排除自身免疫性疾病既往史患者,继发性糖尿病患者,现有免疫抑制治疗者,处于妊娠期间妇女,激素替代治疗和恶性肿瘤、严重肝肾功能不全患者,近期使用磷酸盐药物治疗患者,近期使用氨基糖苷类抗生素患者,以及资料不全、失访患者。

1.2 临床资料和实验室检查

基本临床资料包括姓名、年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、高血压病史、吸烟史、糖尿病病程、他汀类药物使用情况。

实验室检查项目:糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 hour postprandial blood glucose, 2hPBG)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、总胆固醇 (cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、尿微量白蛋白 (uric micro-albumin, UMA)、颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)。

1.3 CML 水平测定

使用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 对人体血清 CML 水平进行测量,全部研究对象抽取空腹 12 h 后肘静脉血 5 mL,常规分离血清及血浆。取血清置 -80 ℃ 保存备检。用 CML ELISA 检测试剂盒 (纪宁公司) 进行定量检测。取样 50 μ L,稀释 5 倍;置 37 ℃ 温育 30 min。干燥后,加入酶标试剂 50 μ L,再次温育、洗涤。加入显色剂 50 μ L,震荡混匀,37 ℃ 避光显色 15 min;反应结束后,每孔加终止液 50 μ L,终止反应。调零后,450 nm 波长处依序测量各孔的吸光度 (OD 值)。计算样本中 CML 浓度。

1.4 颈动脉超声检测

采用 Esaote MyLab 60 彩色多普勒超声仪器,高频探头,频率 4~13 MHz,由 2 位具有丰富颈动脉彩色超声检测经验的超声科医师分别为所有患者检测左右颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉,观察动脉走行。

1.5 颈动脉钙化测量

颈动脉钙化在超声下表现为血管壁内或突出

于管腔斑块的高回声。参考 Liu 等^[9]的方法,每条血管截取最严重的钙化病变部位中 4 cm 作为 1 个单位,依据钙化长度 (calcification length, CL) 评分:0 分:无血管钙化;1 分:0.1 cm<CL≤1 cm;2 分:1 cm<CL≤2 cm;3 分:2 cm<CL≤3 cm;4 分:CL>3 cm。取双侧钙化之和累计积分,但如果双侧血管壁同一水平出现的钙化考虑为一处钙化,仅计 1 分。其中,低钙化组为 1~4 分,高钙化组为 5~8 分。

1.6 随访

随访期限为 2 年,对所有患者进行门诊随访,出现严重心脑血管疾病的患者至少每月 1 次随访。分别比较不同组患者预后,观察研究对象的生存率、死亡率,及主要不良心脑血管事件 (major adverse cardiac and cerebrovascular event, MACCE),包括脑卒中及急性冠状动脉综合征。

1.7 统计学分析

所有数据采用 SPSS 21.0 进行分析。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,基线资料中的分类型变量组间比较采用 t 检验;计量资料服从正态分布,则选择单因素方法分析。定性资料采用频数、百分比表示,组间差异

检验采用卡方检验。进行多元 Logistic 回归分析以鉴定颈动脉钙化的独立预测因子。多变量分析中包含的混杂因素的回归系数用于生成列线图,以计算患者颈动脉钙化不同程度发生的概率。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

本研究纳入患者共计 506 名,其中男性为 251 名,占总人数的 49.1%。2 组之间的年龄、性别、高血压、冠心病和吸烟、饮酒无显著差异。2 型糖尿病组患者的 CML、HbA1c、TC、FBG、LDLC 水平高于 1 型糖尿病的相应组。无糖尿病者中,仅 TC 及 LDLC 存在统计学差异 ($P<0.05$)。1 型糖尿病高钙化组与低钙化组间独立样本 t 检验差异分析显示:CML、IMT、HbA1c、FBG、TG、LDLC 存在统计学差异 ($P<0.05$)。在 2 型糖尿病高钙化组和低钙化组之间,CML、IMT、TC、LDLC、BMI 亦存在统计学差异 ($P<0.05$) (表 1)。

表 1. 各组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data in each group

指标	无糖尿病		1 型糖尿病		2 型糖尿病		F	P
	低钙化组 ($n=82$)	高钙化组 ($n=85$)	低钙化组 ($n=74$)	高钙化组 ($n=74$)	低钙化组 ($n=91$)	高钙化组 ($n=100$)		
年龄 (岁)	55.26±8.61	56.52±10.44	59.22±13.39	59.99±12.72	62.7±10.01	64.37±8.48	9.765	0.000
糖尿病史 (年)	—	—	7.03±3.48	7.74±3.49	12.23±7.22	13.54±6.99	26.197	0.000
BMI (kg/m^2)	20.78±3.14	21.02±4.01	21.20±3.99	21.27±4.09	21.90±3.40	22.90±3.32	4.198	0.001
HbA1c (%)	5.63±0.61	5.35±1.30	5.52±1.05	5.80±0.65	6.80±1.61	7.22±1.51	35.926	0.000
BUN (mmol/L)	9.76±4.58	10.02±2.22	10.65±4.49	11.19±4.66	13.49±9.43	17.25±21.68	6.439	0.000
SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	60.67±14.27	65.16±22.14	67.00±19.07	71.79±24.82	78.34±30	77.72±38.39	6.229	0.000
TG (mmol/L)	0.60±0.31	0.67±0.37	0.75±0.31	0.87±0.42	1.19±0.50	1.30±0.58	39.463	0.000
TC (mmol/L)	3.92±0.91	4.36±1.27	4.39±1.12	4.55±1.09	4.83±1.24	5.53±1.01	22.188	0.000
LDLC (mmol/L)	2.21±0.41	2.41±0.83	2.47±0.43	2.65±0.58	2.75±0.37	2.93±0.63	18.503	0.000
HDLC (mmol/L)	1.51±0.22	1.59±0.33	1.48±0.32	1.56±0.29	1.50±0.37	1.56±0.32	1.558	0.170
UMA (mg/L)	114.73±35.19	117.38±36.99	121.17±39.22	123.43±37.41	126.81±43.31	130.67±44.50	1.978	0.080
FBG (mmol/L)	5.91±1.02	5.72±0.75	8.72±1.60	9.45±2.67	9.70±4.10	10.49±4.33	42.678	0.000
CML (mg/L)	14.58±4.12	15.19±5.97	37.79±4.47	56.91±6.47	54.99±5.76	76.12±6.43	1697.584	0.000
IMT (cm)	0.57±0.23	0.55±0.27	0.56±0.19	0.69±0.25	0.75±0.38	0.87±0.45	15.558	0.000

2.2 1 型糖尿病和 2 型糖尿病颈动脉钙化多因素分析

以 CML、IMT、HbA1c、FBG、TG、LDLC 为自变

量,多因素 Logistic 回归分析显示 CML 水平是 1 型糖尿病颈动脉钙化的独立预测因子 (OR 2.025, 95% CI 1.368~2.996, $P<0.05$; 表 2)。在 2 型糖尿

病患者中,以 CML、IMT、TC、LDLC、BMI 为自变量,发现 CML 也是 2 型糖尿病颈动脉钙化的独立预测因子(OR 2.485,95% CI 1.481~4.171, $P<0.05$;表 3)。无糖尿病者中,未发现颈动脉钙化的独立预测因子。

表 2. 多因素 Logistic 回归分析 1 型糖尿病颈动脉钙化的相关预测因素

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis of predictors of carotid calcification in type 1 diabetes mellitus

项目	B	S. E.	Wald	Sig.	OR	95% CI
HbA1c	0.413	0.761	0.295	0.587	1.512	0.340~6.718
TG	-1.331	1.615	0.680	0.410	0.264	0.011~6.257
LDLC	0.570	1.115	0.262	0.609	1.769	0.199~15.728
FBG	0.216	0.257	0.704	0.401	1.241	0.749~2.055
CML	0.705	0.200	12.440	0.000	2.025	1.368~2.996
IMT	0.170	2.217	0.006	0.939	1.185	0.015~91.424
常数	-36.994	10.762	11.815	0.001	0.000	-

表 3. 多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病颈动脉钙化的相关预测因素

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of predictors of carotid calcification in type 2 diabetes mellitus

项目	B	S. E.	Wald	Sig.	OR	95% CI
BMI	0.259	0.155	2.799	0.094	1.296	0.956~1.757
TC	-0.113	0.411	0.075	0.784	0.893	0.399~1.999
LDLC	0.236	0.763	0.096	0.757	1.267	0.284~5.650
CML	0.910	0.264	11.884	0.001	2.485	1.481~4.171
IMT	1.847	1.427	1.674	0.196	6.340	0.386~104.011
常数	-66.714	19.540	11.657	0.001	0.000	-

构建个体化预测 1 型糖尿病、2 型糖尿病患者中钙化的列线图模型,详见图 1、图 2。根据上述多因素 Logistic 回归分析结果,对应刻度 0~100,即可得到该因素相对应的得分。应用该列线图预测风险概率时,对各项因素的得分相加获得总分,再向下投射,就可得到相对应的颈动脉钙化预测值。列线图模型显示:随着 CML 增加,列线图模型相应风险增加,相对应的颈动脉钙化上升。

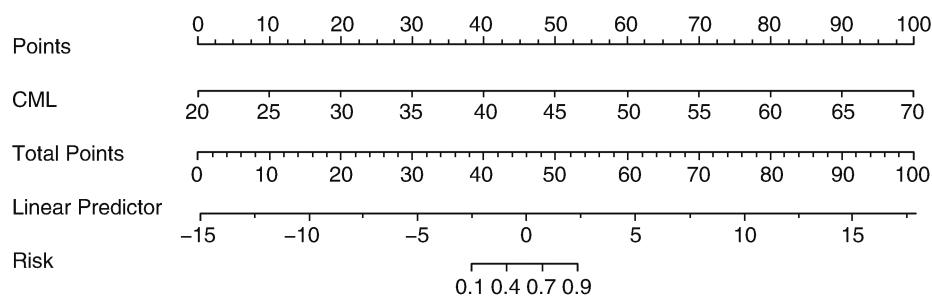


图 1. 预测 1 型糖尿病颈动脉钙化的列线图

Figure 1. Nomogram for predicting carotid calcification in type 1 diabetes mellitus

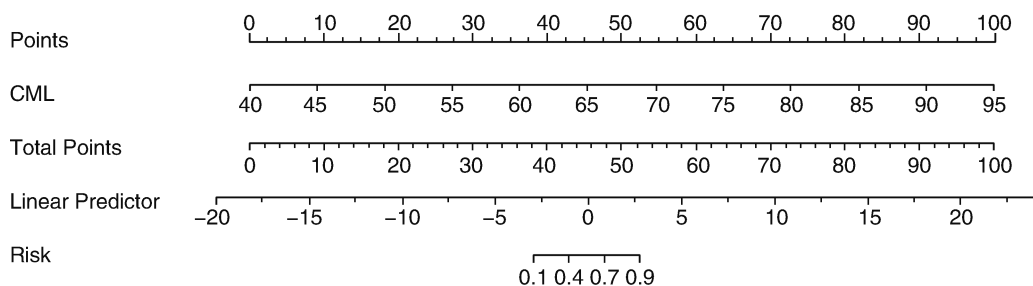


图 2. 预测 2 型糖尿病颈动脉钙化的列线图

Figure 2. Nomogram for predicting carotid calcification in type 2 diabetes mellitus

2.3 随访

随访复测了患者血清 CML 水平并追踪了 MACCE。随访期间,患者死亡 5 例,其中 2 型糖尿病高钙化组 4 例,2 型糖尿病低钙化组 1 例。脑卒

中患者 62 例,其中 2 型糖尿病高钙化组 30 例,1 型糖尿病高钙化组 9 例,2 型糖尿病低钙化组 11 例,1 型糖尿病低钙化组 7 例,无糖尿病高钙化组 4 例,无糖尿病低钙化组 1 例。急性冠状动脉综合征患者

25 例,其中 2 型糖尿病高钙化组 11 例,1 型糖尿病高钙化组 6 例,2 型糖尿病低钙化组 4 例,1 型糖尿病低钙化组 2 例,无糖尿病高钙化组 2 例。

随访期间复测 CML,发现 2 型糖尿病高钙化组

CML 水平最高且增长最快,MACCE 发生率最高,其后依次为 2 型糖尿病低钙化组、1 型糖尿病高钙化组、1 型糖尿病低钙化组(表 4)。

表 4. 各组 CML 复测水平及 MACCE 比较

Table 4. Comparison of CML retest level and MACCE in each group

指标	无糖尿病		1 型糖尿病		2 型糖尿病		F/χ^2	P
	低钙化组	高钙化组	低钙化组	高钙化组	低钙化组	高钙化组		
CML 复测(mg/L)	13.14±7.41	15.19±9.96	39.19±12.63	60.56±15.23	59.66±12.15	88.14±6.53	579.655	0.000
CML(mg/L)	14.58±4.12	15.19±5.97	37.79±4.47	56.91±6.47	54.99±5.76	76.12±6.43	1548.524	0.000
CML 增长比率	-0.07±0.48	-0.04±0.45	0.06±0.37	0.08±0.31	0.09±0.23	0.17±0.12	5.437	0.000
MACCE[例(%)]	5(6.1)	6(7.8)	10(13.5)	20(27.0)	17(18.7)	45(48.9)	11.775	0.000

3 讨 论

血管钙化为动脉粥样硬化的晚期指征,可使血管壁僵硬增加、顺应性降低,甚至引起斑块破裂及血栓形成,最终导致 MACCE 的发生^[4,10]。有研究表明,点灶状钙化与易损斑块的进展有密切联系^[11],而长期大量钙化沉积必然加重心脏负担,促进心力衰竭^[12]。目前已用于临床实践的血管钙化检测手段包括 CT、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、B 超、X 线片等,其中钙化积分使用平扫 CT 进行钙化的检测,准确度较高,但其主要应用于冠状动脉钙化的评估,尚未在外周大血管钙化的检测中广泛应用^[13];DSA 对钙化检测精确,但它是一种侵袭性检测,且辐射量大,不能在大范围人群中推广^[14];超声及 X 线片对血管钙化检查的部位有限,B 超目前仅适用于浅表血管钙化的探测,对深部血管无能为力;使用 X 线片的钙化积分因其他部位缺乏类似脊椎骨的天然分段标志,仅应用于腹主动脉钙化的计算^[15]。以上种种原因的限制,导致了血管钙化的检查率低,也无法对患者行全身性血管钙化检测进行全方位的评估,这是目前血管钙化检测艰难的临床现状。

本研究中,我们选择了糖尿病患者中发病率最高的颈动脉钙化进行比较分析。颈动脉钙化相较于其他部位的钙化,不仅发病率较高,且发病较早,可以较为准确的反应糖尿病患者的钙化情况^[16-17]。此外,颈部血管钙化容易引发心脑血管等预后不良的突发性疾病,适合进行随访观察^[16,18]。同时,相较于深层血管,我们仅需使用超声诊断即可对颈动脉钙化进行较为准确的测量,减少了医师和患者的

负担。

在基线资料的比较中,患者的性别、年龄、高血压、吸烟史以及糖尿病患者的 HbA1c、空腹及餐后血糖等与颈动脉钙化均无相关性,考虑血管钙化是慢性长期的过程,而本研究为横断面研究,部分指标仅能代表疾病短期内的变化,不能全部反映完整病程的变化。

糖基化终末产物(advanced glycosylation end product, AGE)是体内持续的高糖环境下,蛋白质、脂类及核酸等物质经非酶糖基化反应形成的结构稳定的化合物。CML 为最重要的 AGE 之一,与动脉粥样斑块进展显著相关,但其作用机制尚未完全清楚。本研究结果表明,血清中 CML 水平与颈动脉钙化显示了较高的相关性,这与我们前期的研究结果是一致的。我们前期的研究表明,CML 通过与其受体结合,激发 CML/RAGE 信号,进而通过 ROS-p38MAPK 诱导糖尿病的钙化级联反应^[19];或通过 CML/RAGE 轴诱导巨噬细胞凋亡,继而引起动脉平滑肌细胞成骨分化,促进了糖尿病的动脉粥样硬化钙化^[20]。另外我们也发现,在高钙化组与低钙化组中,2 型糖尿病患者的 CML 水平均高于 1 型糖尿病且差别显著。因此,我们推测 CML 水平与糖尿病的分型有关。

我们同样发现在高、低钙化组中 LDLC 及 IMT 均为危险因素。众所周知,糖尿病引起的脂代谢异常在血管钙化过程中起重要作用。IMT 被证实是检测颈动脉斑块的有效指标,而钙化往往是由动脉粥样硬化斑块演进而成^[21]。

以筛选出的危险因素为自变量,进行 Logistic 回归分析后发现,仅 CML 为颈动脉钙化独立预测因

素,这也说明了 CML 可以作为一种潜在的新指标在颈动脉钙化检测中发挥作用。当然,CML 作为一种全身性的指标,在单独与颈动脉钙化进行相关分析时是存在一定程度误差的。未来,我们计划增加实验样本数量,并争取对患者进行全身性的钙化程度筛查,以便减少其他部位钙化对 CML 水平的影响,减少误差。

在复测血清 CML 水平及追踪人群 MACCE 后,我们发现 CML 水平显著升高的患者发生 MACCE 概率最大;而 CML 水平较低的患者中,虽然发生 MACCE 的概率远远小于 CML 高水平的患者,但其增长幅度依然对 MACCE 的发生率有一定影响。如前所述,血管钙化对糖尿病患者发生心脑血管意外是有显著影响的,而 CML 可以反映甚至预测这些事件,间接证明了 CML 为血管钙化的预测指标。所以,我们推荐临床医师需注意 CML 水平高且增长速度快的糖尿病患者,以及时进行干预治疗。

本研究存在一定局限性:(1)未对受试者全身钙化情况筛查,以排除其他部位严重钙化对 CML 水平的影响;(2)因随访时间限制,存在部分删失数据;(3)属于单中心临床研究,样本例数受到一定限制,可能会影响研究的结果和结论。

综上,研究表明,CML 作为一种易于取得且检测经济的标志物,是颈动脉钙化的独立危险因素,且可在一定程度上预测糖尿病性心脑血管事件的发生。我们建议临床医师密切关注 CML 水平高且增长速度快的糖尿病患者,以便及时干预治疗。

[参考文献]

- [1] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107842.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2018) [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 885-893.
- [3] Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: a prospective multicenter study [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(9): 752-758.
- [4] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 191-204.
- [5] Milzi A, Burgmaier M, Burgmaier K, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with a lower fibrous cap thickness but has no impact on calcification morphology: an intracoronary optical coherence tomography study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 152-160.
- [6] Ma WQ, Han XQ, Wang Y, et al. Nε-carboxymethyl-lysine promotes calcium deposition in VSMCs via intracellular oxidative stress-induced PDK4 activation and alters glucose metabolism [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112841-112854.
- [7] Hangai M, Takebe N, Honma H, et al. Association of advanced glycation end products with coronary artery calcification in Japanese subjects with type 2 diabetes as assessed by skin autofluorescence [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10): 1178-1187.
- [8] Saremi A, Howell S, Schwenke DC, et al. Advanced glycation end products, oxidation products, and the extent of atherosclerosis during the va diabetes trial and follow-up study [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): 591-598.
- [9] Liu KH, Chu WC, Kong AP, et al. US assessment of medial arterial calcification: a sensitive marker of diabetes-related microvascular and macrovascular complications [J]. *Radiology*, 2012, 265(1): 294-302.
- [10] Van den Bergh G, Opdebeeck B, D'Haese PC, et al. The vicious cycle of arterial stiffness and arterial media calcification [J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(12): 1487-1500.
- [11] Sun Z, Wang Z, Li L, et al. RAGE/galectin-3 yields intraplaque calcification transformation via sortilin [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(4): 457-472.
- [12] Nakahara T, Dweck MR, Narula N, et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(5): 582-593.
- [13] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification coronary artery calcium using ultrafast computed tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15(4): 827-832.
- [14] Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83(6): E212-E220.
- [15] Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study [J]. *Atherosclerosis*, 1997, 132(2): 245-250.
- [16] 江丽屏, 梁剑波, 王泽彬, 等. 糖尿病腹膜透析患者血清糖化血红蛋白水平与颈动脉钙化及心血管事件的关系 [J]. *广东医学杂志*, 2014, 35(9): 1345-1347.
- [17] 曹艳艳, 张东雯, 蔡志刚, 等. 颈内动脉虹吸部钙化积分与起始部血管狭窄的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(4): 378-382.
- [18] 张雨蒙, 王莉, 曹立平, 等. 颈动脉钙化对缺血性卒中患者预后的影响 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(4): 173-177.
- [19] Wang Z, Li L, Du R, et al. CML/RAGE signal induces calcification cascade in diabetes [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8: 83.
- [20] Wang Z, Jiang Y, Liu N, et al. Advanced glycation end-product Nε-carboxymethyl-lysine accelerates progression of atherosclerotic calcification in diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 387-396.
- [21] Demer L, Tintut Y. The roles of lipid oxidation products and receptor activator of nuclear factor-κB signaling in atherosclerotic calcification [J]. *Circ Res*, 2011, 108(12): 1482-1493.

(此文编辑 曾学清)