

本文引用: 李青联, 王瑞旭, 金凤表, 等. 血清 CTRP13 和 UACR 与不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 341-346.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0341-06

· 临床研究 ·

血清 CTRP13 和 UACR 与不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病的相关性研究

李青联¹, 王瑞旭¹, 金凤表², 高宇², 侯瑞田¹

(承德医学院附属医院 1. 心脏电生理科, 2. 内分泌科, 河北省承德市 067000)

[关键词] 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13; 尿微量白蛋白/肌酐比值; 不稳定型心绞痛; 2 型糖尿病

[摘要] 目的 探讨血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 13(CTRP13)及尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)与不稳定型心绞痛(UAP)合并 2 型糖尿病(T2DM)的关系。方法 选取 2019 年 10 月—2020 年 10 月在承德医学院附属医院心内科和内分泌科住院的 150 例患者,根据是否诊断 UAP 和 T2DM 分为 UAP+T2DM 组($n=50$)、UAP 组($n=50$)和 T2DM 组($n=50$),选取同期体检的健康人为对照组($n=50$)。分别测定四组患者的血清 CTRP13 浓度和晨尿 UACR 水平。比较各组间的一般资料及 CTRP13 和 UACR 水平的差异,分析 UAP+T2DM 组 CTRP13 和 UACR 与各指标的相关性;使用倒数 $f[\text{CTRP13}(\text{ng/L})] = 1/[\text{CTRP13}(\text{ng/L})]$ 转换 CTRP13(ng/L),用 ROC 曲线分析 f (CTRP13)和 UACR 单独检测及联合检测对 UAP+T2DM 的预测效能。结果 血清 CTRP13 水平在 UAP+T2DM 组最低,T2DM 组和 UAP 组次之,对照组水平最高($P<0.05$);UACR 水平在 UAP+T2DM 组最高,UAP 组和 T2DM 组次之,对照组最低($P<0.05$)。UAP+T2DM 组 Gensini 评分高于 UAP 组($P<0.05$)。相关性分析显示,在 UAP+T2DM 组,血清 CTRP13 水平与空腹血糖(FPG)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及 Gensini 评分呈负相关,与高密度脂蛋白胆固醇(HDL)呈正相关(均 $P<0.05$);UACR 与腰围、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、hs-CRP 及 Gensini 评分呈正相关(均 $P<0.05$)。ROC 曲线显示, f (CTRP13)、UACR 单独检测及联合检测预测 UAP 合并 T2DM 的曲线下面积(AUC)分别为 0.820(95% CI:0.759~0.882)、0.846(95% CI:0.786~0.905)和 0.876(95% CI:0.820~0.931),其灵敏度分别为 88%、82%和 86%,其特异度分别为 64%、80%和 77.3%。结论 CTRP13 和 UACR 不仅可作为 UAP 合并 T2DM 患者临床诊断的辅助指标,还可用于评估冠状动脉病变的严重程度;二者联合检测对 UAP 合并 T2DM 的诊断价值更高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between serum CTRP13, UACR levels and unstable angina with type 2 diabetes mellitus

LI Qinglian¹, WANG Ruixu¹, JIN Fengbiao², GAO Yu², HOU Ruitian¹

(1. Department of Cardiac Electrophysiology, 2. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] complement-C1q/TNF-related protein 13; urinary microalbumin/creatinine ratio; unstable angina pectoris; type 2 diabetes mellitus

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between complement-C1q/TNF-related protein 13 (CTRP13), urinary microalbumin/creatinine ratio (UACR) and unstable angina pectoris (UAP) with type 2 diabetes (T2DM).

Methods From October 2019 to October 2020, 150 patients who were hospitalized in the Department of Cardiology and Endocrinology of the Affiliated Hospital of Chengde Medical College were divided into UAP+T2DM group ($n=50$), UAP group ($n=50$) and T2DM group ($n=50$) according to whether they were diagnosed with UAP and T2DM. Healthy people who underwent physical examination at the same time were selected as the control group ($n=50$). Serum CTRP13

[收稿日期] 2021-08-04

[修回日期] 2021-11-09

[基金项目] 河北省政府资助专科能力建设和专科带头人培养(2018361008);河北省医学科学研究课题计划(20200180)

[作者简介] 李青联,硕士,医师,研究方向为冠心病,E-mail 为 545591707@qq.com。通信作者侯瑞田,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病临床相关研究,E-mail 为 525915174@qq.com。

concentration and morning urine UACR level were measured in four groups. The general data and the differences of CTRP13 and UACR levels were compared among groups, and the correlation between CTRP13, UACR and various indexes was analyzed in UAP+T2DM group; The reciprocal $f(\text{CTRP13}(\text{ng/L})) = 1/(\text{CTRP13}(\text{ng/L}))$ was used to convert CTRP13. The predictive efficacy of $f(\text{CTRP13})$ and UACR on UAP+T2DM was analyzed by ROC curve. **Results**

The level of serum CTRP13 was the lowest in UAP+T2DM group, followed by T2DM group and UAP group, and the highest in control group ($P<0.05$). The level of UACR was the highest in UAP+T2DM group, followed by UAP group and T2DM group, and the lowest in control group ($P<0.05$). The Gensini score of UAP+T2DM group was higher than that of UAP group. Correlation analysis showed that in UAP+T2DM group, the level of serum CTRP13 was negatively correlated with fasting blood glucose (FPG), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and Gensini score, and positively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDL) (all $P<0.05$); UACR was positively correlated with waist circumference, low density lipoprotein cholesterol (LDL), hs-CRP and Gensini score (all $P<0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curve (AUC) of $f(\text{CTRP13})$ and UACR single detection and combined detection of UAP combined with T2DM were 0.820 (95%CI: 0.759 ~ 0.882), 0.846 (95%CI: 0.786 ~ 0.905) and 0.876 (95%CI: 0.820 ~ 0.931) respectively; their sensitivities were 88%, 82% and 86%, respectively; and their specificity were 64%, 80% and 77.3%, respectively (all $P<0.05$). **Conclusions** CTRP13 and UACR may not only be used as auxiliary indicators for clinical diagnosis of UAP complicated with T2DM, but also can be used to evaluate the severity of coronary artery disease. The combined detection of both of them is of higher value in the diagnosis of UAP with T2DM.

我国心血管疾病的患病率和死亡率居高不下,为城乡居民的首要死因,占有死因的40%以上,远高于其他疾病。其中,冠状动脉粥样硬化性心脏病[简称冠心病(coronary heart disease, CHD)]是导致心血管疾病死亡的重要原因,其患病率和死亡率总体仍呈上升趋势,形势十分严峻^[1]。不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)是CHD的一个类型,由于其表面纤维帽较薄易损,在各种急性因素的刺激下易使粥样斑块破裂或糜烂,加之血栓形成、冠状动脉痉挛等可使冠状动脉短时间内进一步狭窄,引起不稳定性心肌缺血,并随时有可能进展为急性心肌梗死^[2]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是UAP的独立危险因素,UAP又是T2DM患者的常见并发症,且更容易发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),这也是T2DM患者预后不良的主要危险因素。因此,及时发现和治疗UAP合并T2DM可有效降低不良心血管结局,具有重要的临床意义。众所周知,动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是UAP发生发展过程中最重要的病理生理改变,而慢性炎症反应、内皮功能障碍和脂质代谢异常在As的启动与进展中起着核心作用^[3]。据报道,补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白13(complement-C1q/TNF-related protein 13, CTRP13)可通过控制炎症反应、抑制脂质摄取和单核细胞黏附、促进巨噬细胞迁移及保护血管内皮,从而抑制As的形成^[4]。尿微量白蛋白/肌酐比值(urinary microalbumin/creatinine ratio, UACR)是早期糖尿病肾病的主要诊断依据^[2],研究表明

UACR增高反映了肾血管损伤和系统性血管内皮功能障碍,可促进血管壁脂质浸润,最终引起As,被认为是As相关疾病发病率与死亡率的独立危险因素^[5-7]。本研究旨在探讨血清CTRP13水平及UACR在UAP合并T2DM患者中的变化及意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2019年10月—2020年10月于承德医学院附属医院心内科及内分泌科接受治疗的218例患者,根据纳入与排除标准,最终入选150例患者,根据是否诊断UAP和T2DM分为UAP+T2DM组($n=50$)、单纯UAP组($n=50$)和单纯T2DM组($n=50$),选取同期体检的健康者为对照组($n=50$)。其中UAP+T2DM组中男性28例、女性22例,UAP组中男性31例、女性19例,T2DM组中男性21例、女性29例,对照组中男性26例、女性24例。本研究经承德医学院附属医院伦理委员会批准,纳入对象知情同意。

纳入标准:①UAP的诊断参考《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》^[8];②T2DM的诊断参考《中国2型糖尿病防治指南(2017版)》^[9]。

排除标准:①合并陈旧性心肌梗死、严重心力衰竭、既往行冠状动脉旁路移植术及支架置入术患者;②1型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病及糖尿病急性严重代谢紊乱患者;③合并感染性疾病、

自身免疫性疾病、恶性肿瘤及重要脏器严重功能不全患者;④器官移植患者及研究资料不完整者。

1.2 基本资料收集

记录受试者性别、年龄、身高、体质量、腰围、吸烟史、合并高血压病史;入院次日抽取入选对象的空腹静脉血 2 mL,采用日立自动 7600 生物化学分析仪行全血细胞分析及血脂、肾功能、血糖、高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 等指标检测。并于入院后次日留取晨尿,采用全自动尿液干化学法分析仪 AX-4030 检测 UACR。于超声科行心脏超声检查。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定患者 CTRP13 水平,试剂盒购自上海酶联有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 冠状动脉病变程度判定

血管造影结果由心脏内科两位经验丰富的介入医师判读。采用国际公认的 Gensini 评分系统计算受试者病变评分,首先根据冠状动脉病变部位进行评分:左主干为 5 分,左前降支近段、中段、远段分别为 2.5 分、1.5 分、1 分,第一对角支为 1 分,第二对角支为 0.5 分,左回旋支近段、中远段、后侧支分别为 2.5 分、1 分、0.5 分,右冠状动脉近段、中段、远端各为 1 分,后降支及其他小分支均为 0.5 分;其次根据冠状动脉狭窄程度进行评分:狭窄程度 $\leq 25\%$ 为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 4 分,76%~90%为 8 分,91%~99%为 16 分,完全闭塞为 32 分;最后将各个冠状动脉病变部位评分 \times 相应部位狭窄程度评分相加即为 Gensini 评分;评分值越大病变越严重。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件处理数据。计量资料符合

正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Tamhane's T2 检验;偏态分布采用中位数及四分位数表示,组间比较采用 Kruskal Wallis H 检验。计数资料采用例数(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素相关性分析,连续数值型正态资料采用 Pearson 相关分析,偏态资料采用 Spearman 秩相关分析;使用倒数 $f[\text{CTRP13}(\text{ng/L})] = 1/[\text{CTRP13}(\text{ng/L})]$ 转换 CTRP13,采用 ROC 曲线评价 $f(\text{CTRP13})$ 、UACR 和 $f(\text{CTRP13}) + \text{UACR}$ 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

经两两比较分析发现,UAP+T2DM 组、UAP 组和 T2DM 组的体质指数 (body mass index, BMI) 和 hs-CRP 均高于对照组 (均 $P < 0.05$);与对照组相比,UAP+T2DM 组的高血压病史、腰围、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$);T2DM 组的腰围和 FPG 高于对照组 (均 $P < 0.05$);UAP 组的腰围、FPG 和 hs-CRP 高于 T2DM 组 (均 $P < 0.05$);UAP+T2DM 组的 hs-CRP 高于 T2DM 组,腰围、FPG 和 Gensini 评分高于 UAP 组 (均 $P < 0.05$);四组在性别、年龄、吸烟史、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、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)、尿酸、肌酐和左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$;表 1)。

表 1. 四组临床资料的比较

Table 1. General clinical data of the four groups

项目	UAP+T2DM 组	UAP 组	T2DM 组	对照组	检验值	P 值
男性/[例(%)]	28(56.00)	31(62.00)	21(42.00)	26(52.00)	4.255	0.235
年龄/岁	58.36 \pm 7.74	56.44 \pm 7.07	56.44 \pm 8.24	54.52 \pm 7.35	2.119	0.099
吸烟/[例(%)]	16(32.00)	17(34.00)	15(30.00)	8(16.00)	4.960	0.175
高血压/[例(%)]	23(46.00) ^a	14(28.00)	17(34.00)	8(16.00)	10.940	0.012
腰围/cm	90.78 \pm 5.90 ^{ac}	80.72 \pm 4.49 ^b	89.60 \pm 7.12 ^a	79.26 \pm 10.40	32.984	<0.001
BMI/(kg/m ²)	25.05 \pm 2.44 ^a	24.79 \pm 2.66 ^a	25.39 \pm 3.06 ^a	23.18 \pm 2.17	7.109	<0.001
TC/(mmol/L)	4.13(2.95,4.74)	3.84(3.27,4.30)	3.96(3.47,4.93)	3.63(3.27,4.30)	3.916	0.271
TG/(mmol/L)	2.10(1.49,2.75) ^a	1.63(0.91,2.37)	1.65(1.14,2.57)	1.42(1.06,1.84)	16.220	0.001
HDLC/(mmol/L)	1.01(0.82,1.15)	0.98(0.86,1.16)	1.01(0.84,1.58)	1.11(0.92,1.28)	7.169	0.067
LDLC/(mmol/L)	2.64(2.03,2.96)	2.26(1.71,2.82)	2.31(1.95,2.84)	2.27(1.89,2.75)	4.652	0.199

续表

项目	UAP+T2DM 组	UAP 组	T2DM 组	对照组	检验值	P 值
FPG/(mmol/L)	8.62±1.43 ^{ac}	5.07±0.29 ^b	8.33±1.76 ^a	5.01±0.26	148.639	<0.001
尿酸/(μmol/L)	294.92±55.87	311.54±89.30	294.70±63.22	282.17±57.43	1.578	0.196
肌酐/(μmol/L)	64.05(54.80,74.53)	59.75(51.18,71.30)	57.45(50.21,64.80)	56.95(50.30,64.05)	6.228	0.101
hs-CRP/(mg/L)	4.83(4.07,6.04) ^{ab}	4.26(2.86,5.54) ^{ab}	2.93(2.49,3.74) ^a	1.58(0.73,2.64)	91.386	<0.001
LVEF/%	64.40±4.14	64.62±4.34	65.38±3.83	65.88±4.92	1.251	0.292
Gensini 评分	19.75(16.50,29.50) ^c	13.00(5.38,29.38)	—	—	-2.676	0.007

注:a 为 $P<0.05$,与对照组相比;b 为 $P<0.05$,与 T2DM 组相比;c 为 $P<0.05$,与 UAP 组相比。“—”表示数据无法获取。

2.2 CTRP13 和 UACR 水平

在四组中,血清 CTRP13 水平在 UAP+T2DM 组最低,T2DM 组和 UAP 组次之,对照组最高($P<$

0.05);血清 UACR 水平在 UAP+T2DM 组最高,UAP 组和 T2DM 组次之,对照组最低,四组两两之间差异具有统计学意义(均 $P<0.05$;表 2)。

表 2. 四组血清 CTRP13 和 UACR 水平的比较

Table 2. Comparison of serum CTRP13 and UACR levels in four groups

项目	UAP+T2DM 组	UAP 组	T2DM 组	对照组	检验值	P 值
CTRP13/(ng/L)	32.14±6.85 ^{abc}	41.62±7.58 ^{ab}	36.26±6.58 ^a	53.23±10.93	62.564	<0.001
UACR/(g/mol)	1.13(0.81,1.37) ^{abc}	0.66(0.50,0.99) ^{ab}	0.47(0.34,0.47) ^a	0.30(0.19,0.41)	98.526	<0.001

注:a 为 $P<0.05$,与对照组相比;b 为 $P<0.05$,与 T2DM 组相比;c 为 $P<0.05$,与 UAP 组相比。

2.3 UAP+T2DM 组中 CTRP13 和 UACR 与临床指标的相关性分析

在 UAP+T2DM 组中,CTRP13 与 HDLC 呈正相关,与 FPG、hs-CRP 和 Gensini 评分呈负相关(均 $P<0.05$);UACR 与腰围、LDLC、hs-CRP 和 Gensini 评分呈正相关(均 $P<0.05$);二者均与高血压病史、BMI、TC、TG 无关(均 $P>0.05$;表 3)。

表 3. UAP+T2DM 组 CTRP13 和 UACR 与临床指标的相关性分析

Table 3. Correlation analysis between CTRP13, UACR and clinical indexes in UAP+T2DM group

指标	CTRP13		UACR	
	r	P	r	P
高血压	0.004	0.977	0.203	0.157
腰围	-0.123	0.394	0.289	0.042
BMI	-0.221	0.123	-0.040	0.785
TC	-0.260	0.068	0.164	0.255
TG	-0.228	0.111	0.186	0.197
HDLC	0.512	<0.001	-0.104	0.474
LDLC	-0.113	0.433	0.316	0.025
FPG	-0.502	<0.001	0.222	0.121
hs-CRP	-0.366	0.009	0.309	0.029
Gensini 评分	-0.459	0.001	0.401	0.004

2.4 CTRP13、UACR 对 UAP+T2DM 的诊断价值

使用倒数 $f(\text{CTRP13}) = 1/(\text{CTRP13})$ 转换 CTRP13。与其他三组相比, $f(\text{CTRP13})$ 诊断 UAP+T2DM 的曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.820(95% CI:0.759~0.882),灵敏度和特异度分别为 88%、64%,最佳诊断临界值为 0.257,即 CTRP13 的最佳诊断临界值为 38.945 ng/L。UACR 的 AUC 为 0.846(95% CI:0.786~0.905),灵敏度为 82%,特异度为 80%,最佳诊断临界值为 0.745 g/mol。而将二者联合检测的 AUC 为 0.876(95% CI:0.820~0.931),灵敏度和特异度分别为 86%、77.3%(表 4 和图 1)。

表 4. $f(\text{CTRP13})$ 和 UACR 诊断 UAP+T2DM 的 ROC 曲线分析Table 4. ROC curve analysis of $f(\text{CTRP13})$ and UACR for the diagnosis of UAP+T2DM

指标	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	临界值
$f(\text{CTRP13})$	0.820	0.759~0.882	0.880	0.640	0.257
UACR	0.846	0.786~0.905	0.820	0.800	0.745 g/mol
$f(\text{CTRP13}) + \text{UACR}$	0.876	0.820~0.931	0.860	0.773	—

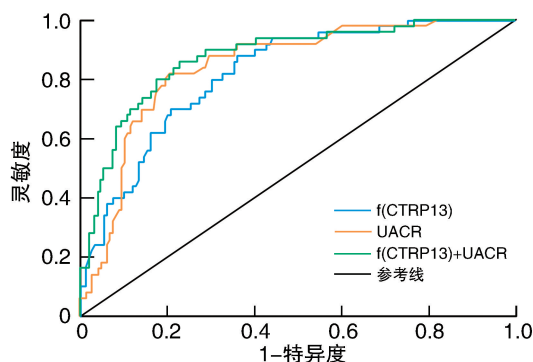


图 1. $f(\text{CTRP13})$ 和 UACR 预测 UAP+T2DM 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve analysis of $f(\text{CTRP13})$ and UACR for the diagnosis of UAP+T2DM

3 讨论

炎症反应与内皮功能障碍是 UAP 和 T2DM 共同的病理机制。慢性炎症反应在 T2DM 的发生发展中起着关键作用,加之 T2DM 本身会引起氧化应激、炎症和脂质代谢异常等,共同引起血管内皮受损,加速 As 的发生与进展,因此, T2DM 和 CHD 常常并存^[10]。由于 UAP 合并 T2DM 患者的心肌缺血症状不典型,易被忽视,发生 MACE 风险高,预后差。因此寻找 UAP 合并 T2DM 的有效标志物,对当前疾病的早期诊断和及时干预具有重要意义。

As 的发病机制与脂质代谢异常、炎症反应、内皮细胞功能障碍等有关^[11]。据报道,CTRP13 是一个脂肪因子,基础研究发现在小鼠体内 CTRP13 通过 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路促进葡萄糖的利用,抑制糖异生酶的表达减少肝糖原的产生,抑制应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)/c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路改善胰岛素抵抗,最终改善脂质代谢^[12]。在糖尿病小鼠体内,CTRP13 可经蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferation activated receptor α , PPAR α) 通路提高 GTP 环水解酶 1 的表达和四氢生物蝶呤的水平,改善内皮型一氧化氮合酶偶联,保护内皮细胞功能^[13]。还可通过抑制氧化型低密度脂蛋白的摄取和阻止巨噬细胞的活化、增殖,减轻炎症反应,减少泡沫细胞的形成和迁移,延缓 As 的形成与进展^[4]。Fadaei 等^[14]将 172 名就诊者分为健康组、T2DM 组、CHD 组和 T2DM 合并 CHD 组四组,发现 CTRP13 与促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 呈负相关,而 BMI、HDLc、胰岛素、糖化血红蛋白和

TNF- α 是其独立的负预测因子,CTRP13 也与冠状动脉疾病呈负相关,表明 CTRP13 可抑制炎症反应、改善糖脂代谢,预测 CHD 和 T2DM 的存在。本研究与其相一致的是,血清 CTRP13 水平与 FPG、hs-CRP 呈负相关,与 HDLC 呈正相关,在 UAP+T2DM 组、UAP 组中低于对照组(均 $P < 0.05$)。本研究还进一步发现 UAP+T2DM 组 CTRP13 与 Gensini 评分呈负相关,ROC 曲线显示 $f(\text{CTRP13})$ 诊断 UAP+T2DM 的 AUC 为 0.820,灵敏度和特异度分别为 88%、64%,证实了 CTRP13 作为保护性因子,不仅能在一定程度上抑制炎症反应、改善糖脂代谢、延缓 As 的发生发展,并且对 UAP+T2DM 患者的临床诊断和冠状动脉病变程度具有一定的预测能力。

临床上将 UACR 30 ~ 300 mg/g 定义为微量白蛋白尿,大于 300 mg/g 定义为大量白蛋白尿。在糖尿病患者中,UACR 的诊断价值与 24 h 尿蛋白相当,是糖尿病肾病的早期标志物,主要用于糖尿病肾病的筛查和诊断,并被认为是与心血管疾病的发生风险和死亡率密切相关^[9]。既往多项研究认为,微量白蛋白尿反映了潜在的全身血管异常,尿白蛋白排泄增加和跨毛细血管白蛋白逃逸升高并存提示存在普遍的血管渗漏,而血管渗漏会刺激血管壁发生炎症反应,引起血管内皮通透性增加及内皮功能障碍,促进脂质流入血管壁,从而促进 As 的发生发展,并且微血管的病变明显先于大血管的病变,水平波动的动态微量白蛋白尿先于结构改变的固定白蛋白尿,这就可以解释微量白蛋白尿、心血管疾病及其危险因素如高血压、高血脂和高血糖等之间的关系^[15-17]。已有研究证明 UACR 水平与亚临床 As 呈正相关,并且与 CHD 的危险因素如高血压、糖尿病和高血脂等的患病率呈正相关^[18-19]。本研究中 UACR 的相关性研究结果显示,UACR 与腰围、LDLC、hs-CRP 呈正相关(均 $P < 0.05$),证实了 UACR 与脂质代谢紊乱及炎症反应有关,由此参与 As 的病变过程,但本研究的 UACR 与 FPG 无相关性($P > 0.05$),考虑与样本量少等因素有关。多项研究证明,不管 UACR 是否在正常范围内,UACR 水平越高,发生主要心血管事件和/或全因死亡的风险越高,且这种相关性在伴有心血管疾病危险因素时更为明显,证实了 UACR 是心血管疾病强有力的独立预测因子^[18-21]。本研究发现 UAP+T2DM 组、UAP 组和 T2DM 组的 UACR 水平高于对照组($P < 0.05$),该结果与上述结论一致。Al-Saffar 等^[17]研究表明微量白蛋白尿是冠心病高风险的标志,在 UAP 和非 ST 段抬高型心肌梗死的患者中普遍存在,并与冠状动脉严重程度显著相关,本研究发现在 UAP+T2DM

患者中UACR与冠状动脉的Gensini评分呈正相关,提示UACR可以作为评估UAP+T2DM患者冠状动脉病变严重程度的辅助指标,这与以前的结论类似。然而,近期我国开展的一项多中心研究表明,伴有微量白蛋白尿的T2DM和/或高血压患者的心血管疾病患病率更高,且二者共病显著增加心血管事件,但蛋白尿与心室肥厚或心血管疾病之间没有统计学联系^[22]。国内外关于UACR与心血管疾病的研究主要集中于二者之间的相关性,关于UACR对心血管疾病的预测价值的研究较少,本研究则在以往研究的基础上进行了ROC曲线分析,结果显示UACR诊断UAP+T2DM的AUC为0.846,特异度与灵敏度分别为80%、82%,表明UACR对UAP+T2DM具有较高的预测价值。此外,为了更好地诊断UAP+T2DM,本研究还将CTRP13与UACR进行联合检测,发现二者联合检测的AUC为0.876,说明二者联合检测的预测效果更佳。综上,CTRP13、UACR可能作为UAP+T2DM的辅助预测因子,不论单一指标还是联合检测均对辅助UAP+T2DM患者早期发现与诊断、评估冠状动脉病变程度和结局预测具有重要的临床意义。

本研究具有一定的局限性:①本研究的样本量较少,未来需要更多的临床试验去验证。②本研究只对CTRP13和UACR进行了一次测量,需要多次测量减小误差。③本研究为观察性研究,不能说明CTRP13和UACR与结局的因果关系及其具体参与机制。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] YANG X, XING Y, XIA K, et al. Relationships between peripheral reactive hyperemia index with coronary plaque burden and prognosis in patients with unstable angina pectoris complicated with type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 655.
- [3] POZNYAK A V, BHARADWAJ D, PRASAD G, et al. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6702.
- [4] WANG C, XU W, LIANG M, et al. CTRP13 inhibits atherosclerosis via autophagy-lysosome-dependent degradation of CD36[J]. FASEB J, 2019, 33(2): 2290-2300.
- [5] REN L, CHEN Y, ZHANG Q, et al. A higher level of serum furin indicates a higher risk of microalbuminuria; results from a longitudinal study in Chinese adults[J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(10): 885-892.
- [6] KIMURA T, UENO T, DOI S, et al. High-normal albuminuria is associated with subclinical atherosclerosis in male population with estimated glomerular filtration rate ≥ 60 mL/(min \cdot 1.73 m²); a cross-sectional study[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0218290.
- [7] MEDINA-URRUTIA A, JUÁREZ-ROJAS J G, POSADAS-SÁNCHEZ R, et al. Microalbuminuria and its association with subclinical atherosclerosis in the Mexican Mestizo population: the GEA study[J]. Rev Invest Clin, 2016, 68(5): 262-268.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [10] WANG C C, HESS C N, HIATT W R. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus-mechanisms, management, and clinical considerations[J]. Circulation, 2016, 133(24): 2459-2502.
- [11] 赵银娇, 姚柳, 张栩, 等. Omega-3多不饱和脂肪酸代谢产物的动脉粥样硬化拮抗机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(6): 461-467.
- [12] WEI Z, PETERSON J M, WONG G W. Metabolic regulation by C1q/TNF-related protein-13 (CTRP13): activation of AMP-activated protein kinase and suppression of fatty acid-induced JNK signaling[J]. J Biol Chem, 2011, 286(18): 15652-15665.
- [13] WANG C, CHAO Y, XU W, et al. CTRP13 preserves endothelial function by targeting GTP cyclohydrolase 1 in diabetes[J]. Diabetes, 2020, 69(1): 99-111.
- [14] Fadaei R, Moradi N, Baratchian M, et al. Association of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) and CTRP13 serum levels with coronary artery disease in subjects with and without type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168773.
- [15] NAIDOO D P. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes[J]. Cardiovasc J S Afr, 2002, 13(4): 194-199.
- [16] ABDELHAFIZ A H, AHMED S, EL NAHAS M. Microalbuminuria: marker or maker of cardiovascular disease[J]. Nephron Exp Nephrol, 2011, 119(1): E6-E10.
- [17] AL-SAFFAR H B, NASSIR H, MITCHELL A, et al. Microalbuminuria in non-diabetic patients with unstable angina/non ST-segment elevation myocardial infarction[J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 371.
- [18] LIU S, NIU J, WU S, et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio levels are associated with subclinical atherosclerosis and predict CVD events and all-cause deaths: a prospective analysis[J]. BMJ Open, 2021, 11(3): e040890.
- [19] LI B, CHEN K, WANG J, et al. Low-grade albuminuria is associated with high cardiovascular risk in CVD-free and normoalbuminuric Chinese adults; results from the REACTION study[J]. J Diabetes, 2021, 13(8): 648-660.
- [20] DEKKERS I A, DE M R, RABELINK T J, et al. Associations between normal range albuminuria, renal function and cardiovascular function in a population-based imaging study[J]. Atherosclerosis, 2018, 272: 94-100.
- [21] KÜHN A, VAN DER GIET M, KUHLMANN M K, et al. Kidney function as risk factor and predictor of cardiovascular outcomes and mortality among older adults[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(3): 386-396.
- [22] REN Q, MA C, WANG J, et al. Albuminuria and other target organ damage in Chinese patients with hypertension and diabetes: a data analysis based on the ATTEND study[J]. J Diabetes Complications, 2020, 34(1): 107470.

(此文编辑 许雪梅)