

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.015

## 糖化血红蛋白和内皮素变化与冠状动脉粥样硬化的关系

周秀军,何乐,刘玉洁<sup>△</sup>  
(天津市胸科医院心内科 300222)

**摘要:**目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)和内皮素(ET)水平与冠状动脉粥样硬化之间的关系及其测定的临床意义。方法 连续入选住院患者 572 例,根据血糖水平和冠状动脉造影结果将研究对象分为 4 组:阴性对照组 40 例、单纯糖尿病(DM)组 50 例、单纯冠心病(CHD)组 262 例、DM 合并 CHD 组 220 例。比较 4 组之间 HbA1c 水平及 ET 水平的差异,并通过 Logistic 回归分析,探讨其与冠状动脉粥样硬化的关系。结果 HbA1c 水平:对照组、单纯 CHD 组 < 单纯 DM 组 < DM 合并 CHD 组,对照组与单纯 CHD 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );ET 水平:对照组 < 单纯 CHD 组、单纯 DM 组 < DM 合并 CHD 组,单纯 CHD 与单纯 DM 组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ET 为 CHD 发病独立危险因素,而 HbA1c 与 CHD 发病无明显相关。结论 ET 较 HbA1c 与 CHD 有更好的相关性,但 DM 患者会对结果判定造成偏倚,综合检测 HbA1c 与 ET,有利于 CHD 合并 DM 更准确的诊断。

**关键词:**冠心病;糖尿病;糖化血红蛋白;内皮素

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3163-02

## Correlation between coronary artery disease and levels of glycosylated hemoglobin and endothelin

Zhou Xiujun, He Le, Liu Yujie<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

**Abstract: Objective** To analysis the correlation between coronary atherosclerosis and levels of glycosylated hemoglobin(HbA1c) and endothelin(ET), furthermore to explore the clinical significance of the two indexes in the department of cardiology. **Methods** 572 inpatients were divided into four groups according to the blood glucose level and coronary angiography results: negative control group with 40 patients, simplex DM group with 50 patients, simplex CHD group with 262 patients, CHD+DM group with 220 patients. The HbA1c and ET levels in the four groups were monitored, and the correlations between the two indexes and coronary atherosclerosis were analysed by Logistic regression analyses. **Results** HbA1c level: control group and CHD group < DM group < CHD+DM group. No significant differences were observed between control group and CHD group( $P > 0.05$ ). ET level: control group < CHD group and DM group < CHD+DM group. No significant differences were observed between CHD group and DM group( $P > 0.05$ ). After adjusted the potential risk factors such as age, sex, body mass index, smoking, the history of hypertension and blood glucose levels with binomial Logistic regression analysis the content of ET was relevant to the onset of CHD, however HbA1c not. **Conclusion** ET has obviously correlation with coronary atherosclerosis, however the simplex DM may cause false positive interferences. Combined determination of HbA1c and ET is beneficial in the preliminary diagnosis of CHD and DM.

**Key words:** coronary heart disease; diabetes mellitus; glycosylated hemoglobin; endothelin

心血管疾病是危害人类健康的严重疾病。其中,冠心病(coronary heart disease, CHD)占重要比例,糖尿病(diabetes mellitus, DM)被认为是 CHD 的等危症,DM 患者大多并发 CHD,由于斑块破裂以及血栓形成,增加致死性冠脉事件的发生。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)是指血红蛋白糖基化,可以反映糖尿病患者取血前 2~3 个月的平均血糖水平。有实验证明 HbA1c 与冠脉血管并发症相关,但也有学者由病例统计对其提出异议<sup>[1-2]</sup>。内皮素(endothelin, ET)是由内皮及血管平滑肌细胞产生的强效血管收缩肽,亦是血管内皮功能障碍最具有代表性的循环标志物之一。在心脏内科临床,CHD 患者合并 DM 占很大比例,对于此类患者,如何寻找便捷有效的标记物检测指导临床初筛、诊断具有非常切实的意义。本研究通过比较 CHD、DM 及 CHD 合并 DM 患者之间 HbA1c 及 ET 的差异,探讨 HbA1c 及 ET 测定的临床意义及其与冠状动脉粥样硬化之间的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2010 年 5 月至 2012 年 11 月连续入选天津市胸科医院心内科住院患者 572 例,经既往病史、临床生化检查及冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查结果确诊/排除 CHD 及 DM,并记录患者年龄、性别、体质量指数、高血压史、吸烟史、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(P2hPG)。

**1.1.1 排除标准** 合并有肝胆系统疾患、血液系统疾患、其他出血性疾患和严重心力衰竭(NYHA 心功能分级 III~IV 级)、肝肾功能衰竭及急性感染性疾病者。

**1.1.2 诊断标准** CAG 结果示至少 1 支血管内径狭窄大于或等于 50% 诊断为 CHD。DM 诊断标准:根据 1999 年世界卫生组织(WHO)、国际糖尿病联盟(IDF)公布,同年得到中华医学会糖尿病学会等认同,并建议在中国执行的 DM 诊断标准:(1)具有典型症状, FPG  $\geq 7.0$  mmol/L 或 P2hPG  $\geq 11.1$  mmol/L;(2)没有典型症状,仅 FPG  $\geq 7.0$  mmol/L 或 P2hPG  $\geq$

表 1 各组患者一般情况比较

组别	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女, $n$ )	体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	高血压史 (有/无, $n$ )	吸烟史 (有/无, $n$ )	FPG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	P2hPG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)
对照组	59.20 ± 7.62	19/21	25.72 ± 3.22	29/11	16/24	5.05 ± 0.49	6.89 ± 1.22
DM 组	59.80 ± 6.74	21/29	25.57 ± 2.72	40/10	23/27	6.85 ± 1.76	12.97 ± 3.39
CHD 组	61.55 ± 8.16	136/126	25.58 ± 3.24	184/78	133/129	5.22 ± 0.73	8.31 ± 2.14
DM+CHD 组	61.46 ± 8.49	101/119	25.80 ± 3.32	161/59	100/120	7.84 ± 2.45	13.30 ± 3.95
$\chi^2/F$	1.532	2.671	1.245	2.130	2.434	104.870	58.469

表 2 各组患者 HbA1c、ET 的比较

项目	对照组	DM 组	CHD 组	DM+CHD 组	F	q							
	①	②	③	④		① vs. ②	① vs. ③	① vs. ④	② vs. ③	② vs. ④	③ vs. ④		
HbA1c (%)	5.72 ± 0.45	7.29 ± 1.04	5.92 ± 0.60	7.97 ± 1.40	173.689▲	10.615▲	1.688	18.766▲	12.709▲	6.221▲	31.931▲		
ET (pg/mL)	26.11 ± 7.38	51.42 ± 30.65	45.75 ± 26.56	68.01 ± 40.68	28.705▲	5.243▲	5.077▲	10.705▲	1.612	4.650▲	10.615▲		

▲:  $P < 0.01$ .

11.1 mmol/L 应再重复一次, 仍达以上值者, 可以确诊为 DM; (3) 没有典型症状, 仅 FPG  $\geq 7.0$  mmol/L 或 P2hPG  $\geq 11.1$  mmol/L, 糖耐量实验 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L 者可以确诊为 DM。

**1.2 分组** 根据 CAG 结果及血糖测定值将所有研究对象分为对照组、单纯糖尿病组 (DM 组)、单纯冠心病组 (CHD 组) 和糖尿病合并冠心病组 (DM+CHD 组)。

4 组患者之间年龄、性别、体质量指数、高血压史、吸烟史等一般情况比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), FPG、P2hPG 水平比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**1.3 检测指标** 研究对象入院第 2 天 (其中急性心肌梗死患者发病 12 ~ 72 h 之内) 测定 HbA1c、ET。HbA1c 采用 TOSOH G7 糖化血红蛋白分析仪, 采用高效液相色谱法, 使用优尼乐公司糖化血红蛋白试剂盒。生化指标测定采用 OLYMPUS AU5400 生化分析仪。ET 采用放射免疫分析法测定, ET 放射免疫分析药盒由北京北方生物技术研究所生产。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析, 计量资料均行正态性检验, 符合正态分布的指标以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 多组计量资料间比较采用单因素方差分析, 并进行方差齐性检验。符合正态分布的指标之间相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法, 影响因素行 Logistic 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组 HbA1c 与 ET 水平比较** HbA1c 水平比较: 对照组、单纯 CHD 组  $<$  单纯 DM 组  $<$  DM+CHD 组 ( $P < 0.01$ ), 对照组与单纯 CHD 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。ET 水平比较: 对照组  $<$  单纯 CHD 组、单纯 DM 组  $<$  DM+CHD 组 ( $P < 0.01$ ), 单纯 CHD 与单纯 DM 组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.2 HbA1c、ET 与 CHD 的关系** 将是否诊断 CHD 作为因变量, 以 HbA1c、ET 以及年龄、性别、体质量指数、高血压史、吸烟史、FPG、P2hPG 作为自变量, 作多元二项式 Logistic 回归分析, 结果显示 ET 是 CHD 发生的危险因素, 见表 3。

表 3 HbA1c、ET 与 CHD 行 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald	Exp(B)	95%CI	P
ET	0.024	0.006	14.304	1.025	1.012~1.038	0.000
HbA1c	0.223	0.534	0.175	0.800	0.281~2.278	0.676

## 3 讨论

动脉粥样硬化的形成是多因素共同作用的结果, 吸烟、血脂异常、高凝状态、炎症均可导致动脉粥样硬化, 其中高血糖是较为重要的一个因素。HbA1c 由血红蛋白中 2 条  $\beta$  链的 N 端的缬氨酸与葡萄糖非酶化结合而成, 其比例取决于血糖浓度、血糖与血红蛋白的接触时间和红细胞存活时间, 血糖浓度越高、接触时间越长, HbA1c 的比例就越高。HbA1c 值与血糖浓度呈明显正相关, 可作为糖尿病患者血糖控制情况监测的重要参考<sup>[3]</sup>。有学者提出, 与 FPG 相比, HbA1c 与 DM、心血管疾病以及全因死亡风险的联系更为密切<sup>[4]</sup>, 高水平的 HbA1c 意味着红细胞黏度增高, 流动性变小, 变形能力明显降低; 氧自由基产生增多, 引起内膜细胞功能障碍、增生; 脂质代谢障碍使血脂和血黏度增高, 促进脂质沉着于动脉壁等等。以上均可促进动脉粥样硬化发展<sup>[5]</sup>。但也有数据统计显示, 有效地控制血糖主要有利于减少微血管病变的发生, 但不足以减少冠心病的大血管病变的发生, 即提示除高血糖外尚有其他更重要的因素导致动脉粥样硬化的形成<sup>[6]</sup>。本实验结果中, DM+CHD 组 HbA1c 水平虽然高于单纯 DM 组, 但对比血糖水平可发现, DM+CHD 组的血糖水平也要明显高于 DM 组, 并且单纯 CHD 组与对照组的 HbA1c 水平亦无明显差异, 通过 Logistic 回归分析纠正了血糖影响后, HbA1c 水平与 DM 发病并无明显相关。即证明 DM 患者的高血糖状态较血糖适度控制更易并发冠状动脉粥样硬化, HbA1c 虽与血糖状态有很好的相关性, 却并非 CHD 发病的独立危险因素。

ET 作为内皮源性血管活性因子, 是已知作用最强和效应最持久的内源性血管收缩多肽, 血管内皮通过释放 ET 收缩血管和促进内皮细胞增殖。高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、高脂血症、脑血管痉挛等均可发现内皮功能障碍, ET 释放增加<sup>[7]</sup>。本研究结果也发现: 单纯 DM 患者与单纯 CHD 患者 ET 水平均高于对照组, 而合并 CHD 的 DM 患者 ET 升高更明显, 证明无论原发病因如何, ET 均可很好地反应血管内皮病变情况。与周小毛等<sup>[8]</sup>提出的动脉粥样硬化患者的血浆内皮素水平与动脉粥样硬化血管病变数目和损害程度成正比; 受损血管越多, 狭窄越重, ET 水平越高。本实验在纠正了年龄、高血压、吸烟史、血糖等因素后, 证明 ET 为 CHD 发病的独立危险因素。其机制可能与高 ET 引起冠状动脉舒缩功能障碍, 促进冠状动脉管壁重塑、血小板活化和聚集等有关<sup>[9]</sup>。

高 ET 虽然导致 CHD 风险增加, 但其水平同样会受高血糖、高血脂等因素影响, 即由 ET 诊断 CHD (下转第 3167 页)

生活能力、神经功能缺损程度”无明确关系,而与“家庭关怀”关系密切也支持这一观点。随着脑卒中病程的延长,神经功能恢复程度并没有患者原来预期的理想,患者逐渐认识到神经功能恢复的希望越来越渺茫,其无法继续承担卒中前所承担的社会角色;随着社会功能丧失和家庭地位的下降,患者往往伴有情绪低落、焦虑等。脑卒中后患者工作能力丧失、经济收入减少,顾虑自己将成为家庭负担等;如果家庭经济状况差、社会家庭支持不够,患者承受的心理压力更大,心理应激更剧烈、心理适应能力也就更差;容易导致抑郁症<sup>[12]</sup>。大量研究<sup>[1,3]</sup>也表明,对脑卒中患者进行关心、照顾、支持,使患者感到家庭、社会的温暖能明显减少抑郁产生;也间接支持这一观点。本研究也显示“经济情况差、家庭关怀不良”患者 PSD 发病率更高。

综上所述,PSD 患病率较高,影响因素复杂。本研究虽然提示女性、左侧半球卒中、经济状况差、家庭关怀度差等是 PSD 的高危因素,揭示了一些治疗的干预位点;但由于本研究随访时间短,缺乏多中心、大样本研究,其准确性还有待进一步研究证实。另外,本研究是对卒中后 6 个月内 PSD 的总体发病情况及相关危险因素进行研究,并未对“同一因素在卒中后不同阶段对 PSD 的影响是否有差异”进行研究;是否存在“不同阶段的干预位点也有明显不同”并不清楚,还有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 龙洁,刘永珍,蔡焯基,等.脑卒中后抑郁状态的发生率及相关因素研究[J].中华神经科杂志,2001,34(3):145-148.
- [2] Verdelho A, Henon H, Lebert F, et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study[J]. Neurology, 2004, 62(6): 905-911.
- [3] 王守安,罗韵文,张贵斌,等.初发脑卒中后抑郁患病率及危险因素的随访研究[J].中国神经精神疾病杂志,2009,

35(12):713-716.

- [4] 王小冬,谭钊安,吴祖舜,等.抗抑郁治疗对老年脑卒中后抑郁及康复的影响[J].中华老年医学杂志,2003,22(5):270-273.
- [5] 吕路线,宁景贵,卢红,等.卒中后抑郁状态患者的血浆、脊液单胺类神经递质测定[J].中华精神科杂志,2000,33(3):29-33.
- [6] Bhogal SK, Teasell R, Foley N, et al. Lesion location and post-stroke depression: systematic review of the methodological limitation in the literature[J]. Stroke, 2004, 35(3): 794-802.
- [7] 黄延焱,吴晓琰,朱珍,等.卒中后伴发抑郁障碍患者的脑磁共振波谱分析研究[J].中华精神科杂志,2005,38(5):105-108.
- [8] 张长青,方向华,刘宏军,等.首发脑梗死患者卒中后抑郁与卒中部位的关系[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(3):148-151.
- [9] Singh A, Black SE, Hermann N, et al. Functional and neuroanatomic correlation in post-stroke depression: the sunny brook stroke study[J]. Stroke, 2000, 31(3): 637-644.
- [10] Eriksson M, Asplund K, Glader EL, et al. Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey[J]. Stroke, 2004, 35(4): 936-941.
- [11] 周颖,李宗友,陆景红.中青年脑卒中后抑郁相关因素分析[J].蚌埠医学院学报,2007,25(3):541-543.
- [12] Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, et al. Post stroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits[J]. Stroke, 1999, 30(9): 1875-1880.

(收稿日期:2014-01-08 修回日期:2014-04-11)

(上接第 3164 页)

虽然敏感性尚可,但特异性不足。综合本实验 4 组病例 HbA1c 与 ET 的比较,在心脏内科临床患者经 HbA1c 与 ET 初筛,高 ET 而 HbA1c 正常提示单纯患 CHD 风险较高;而 ET 与 HbA1c 水平均高于正常值较多,则可辅助诊断患者是否为 CHD 合并 DM。

#### 参考文献:

- [1] Yilmaz MB, Erdem A, Yontar OC, et al. Relationship between HbA1c and coronary flow rate in patients with type 2 diabetes mellitus and angiographically normal coronary arteries[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2010, 38(6): 405-410.
- [2] Fumisawa Y, Funase Y, Yamashita K, et al. Systematic analysis of risk factors for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: a matched case-control study[J]. Atheroscler Thromb, 2012, 19(10): 918-923.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): S62-S69.
- [4] Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults[J].

N Engl J Med, 2010, 362(9): 800-811.

- [5] Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, et al. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(2): 75-84.
- [6] Leal J, Hayes AJ, Gray AM, et al. Temporal validation of the UKPDS outcomes model using 10-year posttrial monitoring data[J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1541-1546.
- [7] Ballestshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance[J]. Circulation, 2000, 101(15): 1780-1784.
- [8] 周小毛,丁爱华.冠心病患者高敏 C-反应蛋白与内皮素-1 的相关性研究[J].中国现代医生,2008,46(19):12-13.
- [9] Adlbrecht C, Andreas M, Redwan B, et al. Systemic endothelin receptor blockade in ST-segment elevation acute coronary syndrome protects the microvasculature: a randomised pilot study[J]. Euro Intervention, 2012, 7(12): 1386-1395.

(收稿日期:2014-02-14 修回日期:2014-05-11)