

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200826.1647.010.html\(2020-08-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200826.1647.010.html(2020-08-26))

中老年 2 型糖尿病人群 GDF15 水平与颈动脉斑块稳定性的相关性研究*

郭颖¹,李国春¹,李婷婷¹,龚丽娜²,王忆³,巫开文^{1△}

(江苏省南京市中心医院:1. 检验科;2. 物理诊断科;3. 老年科 210018)

[摘要] **目的** 研究中老年 2 型糖尿病(T2DM)人群血清生长分化因子(GDF15)水平与颈动脉斑块形成及斑块稳定性的关系,探索中老年 2 型糖尿病人群 GDF15 与心血管疾病的相关性。**方法** 选取 2017 年 11 月至 2018 年 10 月合格中老年住院人群 90 例作为研究对象,按照颈动脉斑块 B 型超声结果分为无斑块组(30 例)、1 个斑块组(28 例)、>1 个斑块组(32 例);依据 B 型超声观察颈动脉斑块特征,将斑块组分为稳定斑块组(37 例)和不稳定斑块组(23 例),无斑块组 30 例。比较各组之间 GDF15 水平和生化指标差异,采用有序回归及 Logistic 回归分析影响斑块数量和稳定性的因素,计算比值比(OR)和 95% 可信区间(95%CI)。**结果** >1 个斑块组 GDF15 水平[(1 108.95±543.15)pg/mL]均高于 1 个斑块组[(876.02±264.7)pg/mL]和无斑块组[568.81±324.81)pg/mL]($P<0.01$);将 GDF15 四分位分组,以无斑块组为参比,调整相关因素后,25~50 分位、>50~75 分位、>75 分位区段人群与 25 分位以下区段人群比较,颈动脉斑块数量升高一个等级的 OR 值分别为 4.212(95%CI:1.133~15.642)、15.518(95%CI:3.947~61.007)、13.599(95%CI:3.059~60.461);不稳定斑块组 GDF15 水平[(1 244.61±596.17)pg/mL]高于稳定斑块组 GDF15 的 >50~75 分位、75 分位以上区段 GDF15 人群[(848.35±223.71)pg/mL]($P<0.01$),发生不稳定斑块的 OR 值是 25 分位以区段下的 12.277(95%CI:0.937~172.744)和 31.937(95%CI:1.852~550.729)倍($P<0.05$)。**结论** 中老年 T2DM 人群 GDF15 水平与颈动脉斑块数量及斑块稳定性相关,高 GDF15 水平人群颈动脉斑块数量危险性增加,不稳定斑块危险性增加,GDF15 水平可能与中老年 T2DM 并发心血管疾病有关,并可监测心血管意外情况发生。

[关键词] 糖尿病;GDF15;中老年人群;颈动脉斑块;稳定性**[中图分类号]** R446.11**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3387-05

Study on correlation between GDF15 level and carotid arterial plaque stability in middle age and elderly people with type 2 diabetes mellitus*

GUO Ying¹,LI Guochun¹,LI Tingting¹,GONG Lina²,WANG Yi³,WU Kaiwen^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory;2. Department of Physical Diagnosis;

3. Department of Geriatrics, Nanjing Municipal Central Hospital, Nanjing, Jiangsu 210018, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum GDF15 level with carotid arterial plaque formation and plaque stability in middle age and elderly people with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Ninety eligible middle age and elderly inpatients in this hospital from November 2017 to October 2018 were selected as the study subjects and divided into the non-plaque group(30 cases),1 plaque group(28 cases) and >1 plaque group(32 cases) according the B type ultrasonic results of carotid arterial plaques. The plaque groups were divided into the stable plaque group(37 cases) and unstable plaque group (23 cases) according to the characteristics of carotid arterial plaques showed by B type ultrasound. The differences in the biochemical indicators and GDF15 were compared among the various groups. The ordinal regression and Logistic regression were adopted to analyze the plaques number and stability factors. The odds ratio(OR) and 95%CI were calculated. **Results** The GDF15 level in the >1 plaque group was higher than that in the non-

* 基金项目:江苏省干部保健科研课题(BJ16002)。 作者简介:郭颖(1982-),本科,主管技师,主要从事临床检验与生化检验研究。

△ 通信作者,E-mail:2512050892@qq.com。

plaque group and 1 carotid plaque group [(1 108.95 ± 543.15) pg/mL vs. (876.02 ± 264.7) pg/mL vs. (568.81 ± 324.81) pg/mL, $P < 0.01$]. GDF15 was grouped by quartile, the non-plaque group served as the reference, after adjusting the related factors, comparing the population in 25–50 quartile, >50–75 quartile and >75 quartile with the population <25 quartile, the OR values for the number of carotid arterial plaques increasing by 1 grade were 4.212(95%CI: 1.133–15.642), 15.518(95%CI: 3.947–61.007) and 13.599(95%CI: 3.059–60.461) respectively; the GDF15 level of the unstable plaque group was higher than that of the stable plaque group in the intervals of >50–75 and >75 quartile [(1 244.61 ± 596.17) pg/mL vs. (848.35 ± 223.71) pg/mL, $P < 0.01$]. The OR values for unstable plaque occurrence were 12.277(95%CI: 0.937–172.744) and 31.937(95%CI: 1.852–550.729) under the interval of 25 quartile ($P < 0.05$). **Conclusion** The GDF15 level is related to the carotid plaque number and plaque stability in middle age and elderly peoples with T2DM. The risk of plaque number in the population with high GDF level is increased and the risk of unstable plaque is increased. The GDF15 level may be related complicating cardiovascular disease, which can monitor the occurrence of cardiovascular accidents.

[Key words] diabetes mellitus; GDF15; carotid arterial plaque; stability

随着经济水平的发展, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 发病率不断升高, T2DM 人群已发生多种并发症, 且心脑血管意外是严重的并发症之一, 而动脉斑块形成及易损性颈动脉斑块破裂可能造成急性脑血管疾病^[1], 预测预防斑块形成及破裂 T2DM 人群具有重要的临床意义。国内外研究发现, 生长分化因子 (GDF15) 在缺血性卒中急性期升高, 并且与其不良预后相关^[2-3], 而引起缺血性卒中的常见原因——颈动脉斑块易损破裂与 GDF15 水平相关性还鲜见报道。本研究分析 T2DM 人群颈动脉斑块与 GDF15 水平的相关性, 拟探讨 GDF15 在颈动脉斑块形成和颈动脉易损斑块中的价值, 为心血管疾病寻找新的生物预测标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 11 月至 2018 年 10 月在南京市中心医院住院的“基本健康”或“生活能自理”中老年患者 90 例作为研究对象^[4], 年龄 50~70 岁, 中位年龄 62 岁; 高血压患病率为 60% (54 例)。纳入标准: (1) 本院或外院确诊 T2DM 者; (2) 住院期间使用药物控制血糖在正常范围者; (3) 无明确冠状动脉粥样硬化性心脏病史者。排除标准: (1) 急、慢性脑梗死, 急、慢性心肌梗死者; (2) 中毒, 严重的心、肝、肾功能不全, 严重感染者; (3) 颈部手术或支架植入史、颈部放射治疗史者。所有患者均签署知情同意书, 并经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 研究对象临床资料收集

收集研究对象年龄、性别等人口统计学信息, 询问既往病史、家族史、吸烟饮酒嗜好等生活习性, 研究对象进行身高、体重、心率、血压等常规体检。

1.2.2 颈动脉斑块检查

使用飞利浦 HDI2 超声仪进行颈动脉超声检查。探查双颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉, 中-内膜厚度大于或等于 1.5 mm 或局限性内膜增厚高于周边 50%, 定义为动脉粥样硬化斑块形成^[5], 记录颈动脉斑块的数量, 按照斑块数量分为无斑块组 (30 例)、1 个斑块组 (28 例)、>1 个斑块组 (32 例); 观察斑块的部位、形态、表面纤维帽的完整性及斑块内超声学特征, 根据 B 型超声检查结果将斑块分为无斑块组 (30 例)、不稳定斑块组 (23 例) 和稳定斑块组 (37 例)。不稳定斑块定义为纤维帽不完整、溃疡性斑块、低回声或不均质回声斑块^[6]。

1.2.3 生化指标和 GDF15 水平检测

所有研究对象空腹 8 h, 次日清晨空腹抽静脉血 5 mL, 待自然凝固, 以 3 500 r/min 离心 5 min, 分离血清检测血糖血脂指标。使用日立 RL7180 全自动生化分析仪测定空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)。FBG 水平检测采用葡萄糖氧化酶法, TC、TG 水平检测方法为酶试剂法, HDL 水平检测采用免疫抑制直接法, LDL 水平检测选择计算法, 试剂均购自美国 Diasys 公司, 使用日立 R7180 完成。研究对象血清留存于 -70 °C 冰箱, 采用酶联免疫吸附试验统一进行 GDF15 水平检测, 试剂盒购自美国 R&D 公司, 货号 DGD150。

1.3 统计学处理

数据收集、统计运算用 Excel 和 SPSS18.0 统计软件进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 独立样本分析组间差异采用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多分类 Logistic 回归进行多因素分析, 计算比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95%

CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDF15 水平与颈动脉斑块数量、稳定性的散点图分布情况

GDF15 水平与颈动脉斑块数量、稳定性的散点图分布可见 GDF15 水平高人群斑块数量多,且斑块不稳定。见图 1。

2.2 GDF15 水平和颈动脉斑块数量

2.2.1 研究对象临床特征

研究对象临床特征分布可见中老年 T2DM 人群 >1 个斑块组 GDF15 水平和 HBP 患病率均高于 1 个斑块组和无斑块组 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2.2 以颈动脉斑块数量为因变量的有许多分类回归分析

计算 GDF15 25、50、75 分位值分别为 578.981、750.528、1 045.3 pg/mL,进行四分位分段。将无斑块组作为参比进行有序多分类回归分析,调整相关因

素后,25~50 分位、>50~75 分位、>75 分位区段与 <25 分位区段比较,颈动脉斑块数量升高一个等级的危险性分别为 4.212、15.518、13.599 倍 ($P < 0.05$),见表 2。

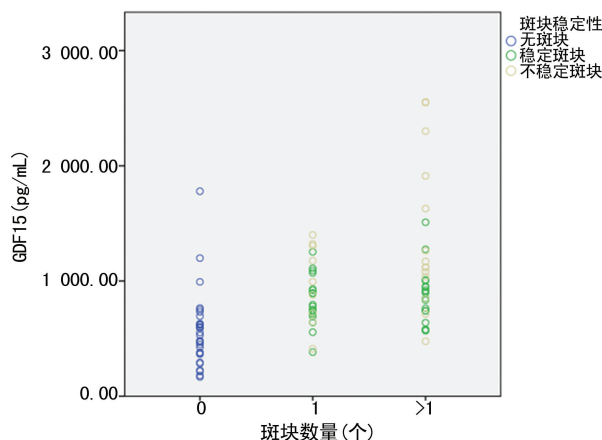


图 1 GDF15 水平与颈动脉斑块数量及稳定性的散点图

表 1 不同斑块数量组临床特征比较

项目	无斑块组 (n=30)	1 个斑块组 (n=28)	>1 个斑块组 (n=32)	F/ χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.40 \pm 7.55* [#]	61.57 \pm 5.38	64.5 \pm 5.09	7.450	<0.010
男[n(%)]	16(53.3)	11(39.3)	13(40.6)	1.451	0.484
FBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.88 \pm 0.46	5.13 \pm 0.48	5.14 \pm 0.49	2.982	0.056
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.59 \pm 1.03	5.40 \pm 6.45	4.34 \pm 1.21	0.653	0.523
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.41 \pm 0.61	1.69 \pm 1.24	1.54 \pm 0.64	0.780	0.462
HDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.45 \pm 0.40	1.47 \pm 0.33	1.40 \pm 0.36	1.922	0.153
LDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.44 \pm 0.93	2.30 \pm 0.88	2.51 \pm 1.03	0.364	0.696
GDF15($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	568.81 \pm 324.81* [#]	876.02 \pm 264.75 [#]	1 108.95 \pm 543.15	13.987	<0.010
高血压病史[n(%)]	9(30.0)	20(71.4)	26(81.2)	17.775	<0.010

*: $P < 0.05$, 与 1 个斑块组比较; #: $p < 0.05$, 与大于 1 个斑块组比较。

表 2 GDF15 对颈动脉斑块数量有序回归分析

参数	估计值	Wald	P	OR(95%CI)
GDF15 分位				
<25			1	
25~50	1.438	11.391	0.032	4.212(1.133~15.642)
>50~75	2.742	15.73	<0.01	15.518(3.947~61.007)
>75	2.61	4.834	0.001	13.599(3.059~60.461)

2.3 GDF15 水平与颈动脉斑块稳定性

2.3.1 稳定与不稳定斑块组临床特征比较

不稳定斑块组 GDF15 水平高于稳定斑块组,见表 3。

2.3.2 GDF15 四分位分段对斑块稳定性的多元 logistic 回归分析

GDF15 水平 >75 分位区段,发生不稳定斑块可

能性是 <25 分位区段的 31.937 倍 ($P < 0.05$)。GDF15 水平的 >50~75 分位区段发生稳定斑块的危险性是 <25 分位区段的 16.856 倍 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 3 不同斑块稳定性组临床特征比较

项目	稳定斑块组 (n=37)	不稳定斑块组 (n=23)	t	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.30 \pm 5.12	64.48 \pm 5.64	-1.508	0.129
男[n(%)]	12(32.4)	12(52.2)	2.303	0.177
FBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.08 \pm 0.46	5.22 \pm 0.48	-1.120	0.269
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.41 \pm 1.67	4.02 \pm 0.83	1.394	0.169
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.58 \pm 10.64	1.66 \pm 1.36	-0.320	0.750
HDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.43 \pm 0.32	1.30 \pm 0.36	1.356	0.180
LDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.49 \pm 0.98	2.29 \pm 0.94	0.775	0.441
GDF15($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	848.35 \pm 223.71	1 244.61 \pm 596.17	-3.664	0.001
高血压史[n(%)]	26(70.3)	19(82.6)	1.152	0.283

表 4 GDF15 对颈动脉斑块稳定性的多元 logistic 回归分析

参数	B	Wald	P	OR(95%CI)
无斑块				1
稳定斑块				
GDF15 分位				
<25			1	
25~50	1.39	2.602	0.107	4.014(0.742~21.729)
>50~75	2.825	8.357	0.004	16.856(2.843~114.412)
>75	1.683	1.962	0.165	5.383(0.500~57.961)
不稳定斑块				
GDF15 分位				
<25			1	
25~50	0.984	0.600	0.439	2.676(0.222~32.285)
>50~75	2.543	3.652	0.050	12.722(0.937~172.744)
>75	3.464	5.684	0.017	31.937(1.852~550.729)

3 讨 论

当今 T2DM 已经造成严重的经济社会负担,由于其是多种疾病的高危因素,因此对 T2DM 患者的监测、预防并发症发生非常重要。动脉粥样硬化是心血管疾病的主要病因,是中、大动脉壁的一种慢性炎症性疾病^[7],动脉斑块的形成全过程与炎症因子密切相关^[8]。动脉斑块形成后各种危险因素继续作用,形成斑块内出血、斑块纤维帽断裂、斑块内富脂质核坏死等,造成斑块破裂,是脑血管缺血性事件的主要原因之一^[9]。造成颈动脉易损性斑块的原因为年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂代谢异常、肥胖、吸烟饮酒等,也可能是炎症反应造成^[10]。临床上易损斑块进展为急性心脑血管事件之前,在周围血液中找到识别易损斑块、评估斑块性质的生物标志物可以监测急性心脑血管事件的发生危险性,尤其在已经患有 T2DM 的高危人群中尤为重要。

GDF15 是转化生长因子 β (TGF- β)超家族中的一种应激反应细胞因子,与人类能量稳态的生理调节相关。既往研究表明,GDF15 与肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等代谢性疾病,肿瘤和肿瘤后恶病质等疾病相关^[11],其水平的升高可增加全因致死率^[11]。最近有研究发现,GDF15 刺激可以内皮重新生长^[12],并且与氧化低密度脂蛋白共同作用,影响脂质稳态^[13],提示 GDF15 在慢性血管内皮损伤、斑块形成中可能起作用。本研究发现,中老年 T2DM 人群 >1 个斑块组 GDF15 水平高于 1 个斑块组和无斑块组,不稳定斑块组 GDF15 水平高于稳定斑块组和无斑块组,而且 >75 分位、>50~75 分位、25~50 分位区段 GDF15 人群与 <25 分位区段人群比较,颈动脉斑块数量升高一

个等级的可能性分别是 13.599、15.518、4.212 倍 ($P<0.05$),GDF15 可能在颈动脉斑块形成中起到作用,斑块数量与 GDF15 数值似乎没有很好的线性关系,但是仍可以看出高水平 GDF15 与斑块数量有关。

在 GDF15 与斑块稳定性的研究中,本研究发现最高分位区段(>75 分位)GDF15 中老年 T2DM 人群,发生不稳定斑块可能性是最低分位区段(<25 分位)的 31.937 倍($P<0.05$),而且有随着 GDF15 水平的增高发生不稳定斑块的危险度有增加趋势。在 GDF15 与稳定斑块的研究中>50~75 分位区段发生稳定斑块的危险性是 <25 分位区段的 16.856 倍 ($P<0.01$),而其他区段人群患稳定斑块的 OR 值差异无统计学意义,似乎表明 GDF15 在不稳定斑块的预测中可以起到重要作用,其机制可能存在于 GDF15 在组织损伤和炎症状态时增加,参与调节巨噬细胞和炎症的活动,并且与多种炎症因子共同作用^[14],导致斑块不稳定。本研究发现,GDF15 在监测斑块不稳定性中的临床运用价值可能大于其对血管内膜斑块形成。

本研究认为,在中老年 T2DM 人群中检测 GDF15,对 T2DM 人群合并心血管疾病风险有重要意义,可以监测、预防心血管意外的发生。有研究将 GDF15 作为质量疾病的药物靶点^[15-16]。是否能够将 GDF15 作为心血管疾病的监控指标、治疗指标仍需要大规模队列研究进行验证。本研究样本量较少,且是横断面病例对照研究,扩大样本量、设计合理的队列研究将更有助于明确 GDF15 在中老年 T2DM 人群并发心血管疾病作用机制,为心血管疾病新治疗靶点的选择提供依据。

参考文献

- [1] LEE R, FISCHER R, CHARLES P D, et al. A novel workflow combining plaque imaging, plaque and plasma proteomics identifies biomarkers of human coronary atherosclerotic plaque disruption[J]. Clin Proteom, 2017, 14: 22.
- [2] GROSCHEL K, SCHNAUDIGEL S, EDELMA NN F, et al. Growth-differentiation factor-15 and functional outcome after acute ischemic stroke[J]. J Neurol, 2012, 259(8): 1574-1579.
- [3] 卢昌均, 韦冰心. 血清生长分化因子-15 水平与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(9): 872-874.
- [4] 卢若艳, 洪志斌, 李跃平. 中国大陆地区老年人健康状况空间分布及社会经济影响因素[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(4): 544-547.

- [5] 华扬,惠晶晶,邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015,11(8):599-610.
- [6] 李文兰,朱叶锋,冉海涛. 超声诊断颈动脉易损斑块的研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018,15(1):55-58.
- [7] E MOSS J W, RAMJI D P. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets[J]. *Future Med Chem*, 2016,8(11):1317-1330.
- [8] 彭瑞,王芳,丛祥凤,等. 侵蚀斑块表面内皮细胞损伤的机制及其病理生理学意义[J]. 中华心血管病杂志, 2018,46(9):740-744.
- [9] 栗静,石正洪. 颈动脉易损性斑块的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017,34(1):88-91.
- [10] 朱汉华. 冠状动脉易损斑块的炎症标志物的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2017,32(5):518-520.
- [11] DE J H, HAITJEMA S, DEN H R, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with major amputation and mortality in patients with peripheral artery disease[J]. *J Am Heart Assoc Cardiovascul Cerebrovasc Dis*, 2017,6(9):e006225.
- [12] HA G, DE TORRES F, AROUCHE N, et al. GDF15 secreted by senescent endothelial cells improves vascular progenitor cell functions[J]. *PLoS One*, 2019,14(5):e0216602.
- [13] ACKERMANN K, BONATERRA G A, KINSCHERF R, et al. Growth differentiation factor-15 regulates oxLDL-induced lipid homeostasis and autophagy in human macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2019(281):128-136.
- [14] KIM Y, HOOTEN N N, Evans M K. CRP stimulates GDF15 expression in endothelial cells through p53 [J]. *Med Inflamm*, 2018, 2018:8278039.
- [15] CHEUNG C L, TAN K CB, AU P C, et al. Evaluation of GDF15 as a therapeutic target of cardiometabolic diseases in human: a mendelian randomization study[J]. *Bio Med*, 2019(41):85-90.
- [16] BEAK S J, ELING T. Growth differentiation factor 15 (GDF15): a survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases[J]. *Pharmacol Therap*, 2019(198):46-58.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-06-02)

(上接第 3386 页)

- controlled trial[J]. *J Family Med Primary Care*, 2019,8(3):1002-1006.
- [2] 王燮斌,徐晓勋,兰香,等. 综合心理疏导对围绝经期综合征患者激素水平及心理状态的影响[J]. 健康研究, 2017,37(5):577-578+601.
- [3] 李爱轶. 围绝经期综合征的护理现状[J]. 天津护理, 2015,23(1):87-88.
- [4] 杨金妮,汪莉莉,张旭烽,等. 围绝经期妇女更年期综合征现状调查及影响因素分析[J]. 齐鲁护理杂志, 2016,22(12):62-63.
- [5] 李淑杏,陈长香,王红英,等. 围绝经期综合征抑郁的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2013,33(17):4233-4235.
- [6] 张新圆,杨静,王朝华. 围绝经期女性情绪障碍与综合干预的疗效分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017,18(5):422-424.
- [7] 郑修霞. 妇产科护理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:208.
- [8] 吴瑞瑾,汪银锋. 女性围绝经期常见症状与识别[J]. 中华全科医师杂志, 2016,15(12):904-906.
- [9] 钱莉. 中医综合疗法治疗妇女围绝经期综合征效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017,10(7):89-90.
- [10] 陈蓉. 近 3 年国内外绝经激素治疗相关指南简介及比较[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016,32(1):61-64.
- [11] 李淑平,熊正爱,王智亮,等. 临床综合干预对围绝经期女性健康及生活质量改善的研究[J]. 现代医药卫生, 2019,35(1):85-87.

(收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-06-13)