

最大颈动脉内膜中层厚度对2型糖尿病伴冠心病的预测作用

洪澍彬¹, 郑艳玲², 曹筱佩¹, 修玲玲¹, 廖志红¹, 李延兵¹, 肖海鹏^{1*}

(中山大学附属第一医院 1.内分泌科, 2.超声科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨最大颈动脉内膜中层厚度(cIMT)对2型糖尿病(T2DM)伴冠心病(CAD)的诊断预测作用。【方法】将98例T2DM患者根据有无伴CAD分为CAD组48例和无CAD组50例,测量最大cIMT以及各项临床和实验室指标。【结果】CAD组中最大cIMT高于无CAD组[1.30 mm (1.13, 1.40) vs. 1.00 mm (0.80, 1.20), $P < 0.001$]。多因素logistic回归分析显示,经心血管危险因素校正后,最大cIMT仍与T2DM伴CAD相关(OR = 3.135, 95% CI 1.501 ~ 6.549, $P = 0.001$),是T2DM伴CAD的独立预测因素。受试者工作特征曲线显示最大cIMT对T2DM伴CAD的诊断切点为1.15 mm,其敏感性为75%、特异性为70%。【结论】最大cIMT是T2DM伴CAD的独立预测因素,具有较高诊断敏感性与特异性,可作为T2DM伴CAD的一个简便、无创、有效的诊断预测指标。

关键词:颈动脉内膜中层厚度;2型糖尿病;冠心病

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2013)05-0739-05

Maximum Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients

HONG Shu-bin¹, ZHENG Yan-ling², CAO Xiao-pei¹, XIU Ling-ling¹, LIAO Zhi-hong¹,

LI Yan-bing¹, XIAO Hai-peng^{1*}

(1.Department of Endocrinology, 2.Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To evaluate the value of maximum carotid intima-media thickness (cIMT) for predicting coronary artery disease (CAD) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). 【Methods】Ninety-eight patients with T2DM were divided into CAD group ($n = 48$) and non-CAD group ($n = 50$). Maximum cIMT, clinical and laboratory data were assessed. 【Results】Maximum cIMT was significantly higher in CAD group than that in non-CAD group [1.30 mm (1.13, 1.40) vs 1.00 mm (0.80, 1.20), $P < 0.001$]. Multivariate logistic regression analysis revealed that maximum cIMT was associated with CAD after adjusting for cardiovascular risk factors (OR = 3.135, 95%CI 1.501 ~ 6.549, $P < 0.001$), which was an independent predictor of T2DM with CAD. ROC curve showed the cut-off level of maximum cIMT for screening CAD was 1.15 mm. When maximum cIMT was larger than 1.15 mm, the diagnostic sensitivity and specificity were 75% and 70%, respectively. 【Conclusion】Maximum cIMT is an independent predictor of T2DM with CAD. It has a decent diagnostic sensitivity and specificity on predicting T2DM with CAD. Maximum cIMT could be used as a simple, noninvasive and useful marker for prediction of CAD in type 2 diabetic patients.

Key words: carotid intima-media thickness; type 2 diabetes mellitus; coronary artery disease

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(5): 739-743]

冠心病(coronary artery disease, CAD)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最主要的大血管并发症, T2DM患者发生心血管疾病的相对

危险性比普通人群增加2~4倍^[1]。在T2DM患者中, CAD的发病症状常不典型甚至无症状^[2-3], 而且具有病变范围广泛、程度严重、病死率高的特点^[4-5]。

收稿日期:2013-05-08

基金项目:广东省科技计划项目(2010B031600062)

作者简介:洪澍彬, 硕士, 在读博士, 研究方向:内分泌与代谢病, E-mail: robin151208@sina.com; *通信作者:肖海鹏, 教授, 博士生导师, E-mail: xiaohp@mail.sysu.edu.cn

64排螺旋CT冠状动脉造影(64-slice spiral computed tomography angiography, CTA)是一个可靠的CAD诊断指标,诊断敏感性可达98%,特异性达88%^[6]。选择性冠状动脉造影是CAD诊断的“金标准”。但由于放射线辐射和造影剂的肾脏毒性作用,技术设备条件要求较高,且具有一定创伤性,一般仅在具有明显CAD症状或高危患者中进行检查^[7]。因此,临床上需要一种既安全无创又简便有效的检查方法,对T2DM伴CAD的诊断进行预测,以便及时干预治疗。新近发现应用血管超声测定的颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)可以反映全身重要动脉的粥样硬化程度^[8]。2011年7月-2012年4月,我们对98例T2DM患者最大cIMT进行测量,探讨最大cIMT对T2DM伴CAD的诊断预测价值,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

入选病例为2011年7月-2012年4月在中山大学附属第一医院内分泌科住院的T2DM患者98例,均符合1999年世界卫生组织(WHO)关于糖尿病的诊断及分型标准,无伴糖尿病急性并发症及各种急慢性感染性疾病。根据选择性冠状动脉造影或冠状动脉CTA检查的结果分为2组:CAD组、无CAD组。CAD诊断标准及病变范围分级根据1999年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)发布的《冠状动脉造影指南》,一支或多支冠状动脉病变,且其血管或主要分支狭窄 $\geq 50\%$ 管腔直径作为诊断标准^[9]。由于目前尚无冠状动脉CTA对冠心病的统一诊断标准^[6],冠状动脉CTA提示冠状动脉管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的患者建议其行选择性冠状动脉造影检查确诊。如患者不接受,则冠状动脉CTA诊断标准参照冠状动脉造影指南。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 采用前瞻性横断面研究。

1.2.2 临床资料采集 记录患者性别、年龄、T2DM病程、吸烟史,以及入院前口服降糖药、胰岛素、他汀类降脂药、抗血小板药、降压药的使用情况;测量体重以及身高,并计算身体质量指数;血压测定采用袖带法测量肱动脉血压。

1.2.3 实验室指标测定 入院后次晨进行采血,测定空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、总

胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、超敏C反应蛋白。空腹血糖和餐后2h血糖检测采用氧化酶法,糖化血红蛋白检测采用离子交换高压液相色谱法,总胆固醇、甘油三酯、尿酸检测采用酶法,高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇检测采用一步均相法,超敏C反应蛋白检测采用放射免疫比浊法。留取夜间10时到次晨6时的尿液,采用化学发光法测量并计算尿蛋白排泄率。

1.2.4 cIMT超声检查 使用Philips公司IU22型彩色超声仪和C12-5超宽频带线阵探头,采用8~10 MHz进行颈动脉超声检查。由同一名经验丰富的超声科医师完成检查,操作者未知患者分组情况及各项检查结果。选取颈总动脉分叉处近心端10 mm内颈总动脉的后壁测量cIMT,选取此处cIMT最大值为测量值^[10]。进行双侧cIMT测量,并选择最大值,为最大cIMT。

1.2.5 冠状动脉检查 选择性冠状动脉造影由我院心脏介入专科医师完成。冠状动脉CTA使用Toshiba公司Aquilion 64排螺旋CT机进行检查,对比剂使用Bayer公司优维显370制剂。

1.3 统计学方法

所有数据均采用SPSS 18.0分析处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料间的比较采用卡方检验。定量资料进行Kolmogorov-Smirnov正态性检验,符合正态分布的使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;偏态分布的使用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U检验。采用多因素logistic回归分析筛选T2DM伴CAD的独立预测因素。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价最大cIMT对T2DM伴CAD的诊断预测价值。

2 结果

2.1 基本资料

98例患者中有42例患者完成选择性冠状动脉造影检查,56例患者仅进行冠状动脉CTA检查。无CAD组50例,5例通过选择性冠状动脉造影诊断,45例通过冠状动脉CTA诊断;CAD组48例,37例通过选择性冠脉造影确诊,11例通过冠状动脉CTA诊断。CAD组患者年龄大于无CAD组($P < 0.001$),高密度脂蛋白胆固醇低于无CAD

组($P < 0.001$)。其余指标包括性别、T2DM 病程、吸烟史、收缩压、身体质量指数、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、超敏 C 反应蛋白、尿白蛋白排泄率以及口服降糖药、胰岛素、他汀类降脂药、抗血小板药、降压药的使用情况在两组间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 CAD 组和无 CAD 组的临床与实验室指标
Table 1 Clinical and laboratory characteristics between CAD group and non-CAD group

	CAD group (<i>n</i> = 48)	non-CAD group (<i>n</i> = 50)	<i>P</i>
Male/Female	23/25	28/22	0.42
Age/years	64.3 ± 7.9	55.6 ± 10.1	< 0.001
DM duration/months	96.0(60.0, 144.0)	78.0(21.0, 141.0)	0.25
Smoking	13(27.1%)	13(26.0%)	0.90
SBP/mmHg	130.0(114.3, 136.0)	122.0(113.8, 131.0)	0.23
BMI/kg·m ⁻²	24.80(23.25, 25.73)	24.65(22.68, 27.00)	0.87
FPG/(mmol/L)	7.90(6.90, 9.35)	8.70(7.05, 10.80)	0.23
2hPG/(mmol/L)	12.01 ± 3.33	11.9 ± 3.65	0.91
HbA1c/%	8.60(7.02, 10.48)	8.45(7.30, 10.75)	0.71
TC/(mmol/L)	4.75 ± 1.12	5.06 ± 1.12	0.17
TG/(mmol/L)	1.48(0.99, 2.38)	1.32(0.97, 2.29)	0.58
HDL-C/(mmol/L)	1.03 ± 0.13	1.16 ± 0.30	< 0.001
LDL-C/(mmol/L)	3.05 ± 0.84	3.23 ± 1.11	0.37
UA/(μmol/L)	340.1 ± 114.0	315.7 ± 97.2	0.26
Hs-CRP/(mg/L)	1.40(0.74, 2.39)	1.74(0.63, 4.75)	0.60
Hcy/(μmol/L)	20.13(11.09, 34.36)	12.91(9.28, 26.66)	0.08
UAER/(μg/min)	4.0(0.0, 11.2)	4.1(1.1, 12.5)	0.30
Maximum cIMT/mm	1.30(1.13, 1.40)	1.00(0.80, 1.20)	< 0.001
Oral antidiabetic drugs	35(72.9%)	28(56.0%)	0.08
Insulin	26(54.2%)	27(54.0%)	0.99
Statins	26(54.2%)	21(42.0%)	0.23
Antiplatelet drugs	23(47.9%)	18(36.0%)	0.23
Antihypertensive drugs	26(54.2%)	20(40.0%)	0.16

n: number of patients; SBP: systolic blood pressure; BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; 2hPG: two-hour postprandial glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; UA: uric acid; Hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; UAER: urine albumin excretion rate; Hcy: homocysteine

2.2 最大 cIMT 在两组间的差异及与 CAD 的相关性

CAD 组中最大 cIMT 大于非 CAD 组, 差异有

统计学意义[1.30 mm (1.13, 1.40) vs. 1.00 mm (0.80, 1.20), $P < 0.001$]。

将各种心血管危险因素及最大 cIMT 进行单因素 logistic 回归分析, 显示年龄 (OR = 2.569, 95%CI 1.566 ~ 4.215, $P < 0.001$) 及最大 cIMT(OR = 4.107, 95%CI 2.071 ~ 8.145, $P < 0.001$) 为 CAD 的危险因素(表 2)。

表 2 T2DM 伴 CAD 各相关因素的单因素 logistic 回归分析
Table 2 Univariate logistic regression analysis for correlative factors of T2DM with CAD

	OR	95%CI	<i>P</i>
Age	2.569	1.566 ~ 4.215	<0.001
Sex	1.384	0.625 ~ 3.064	0.424
Smoking	1.057	0.431 ~ 2.592	0.903
BMI	0.806	0.497 ~ 1.307	0.382
SBP	1.317	0.792 ~ 2.192	0.289
FPG	0.924	0.516 ~ 1.653	0.790
2hPG	1.012	0.549 ~ 1.867	0.969
HbA1c	1.006	0.533 ~ 1.899	0.984
TC	0.658	0.373 ~ 1.161	0.149
TG	1.132	0.714 ~ 1.794	0.598
HDL-C	0.716	0.412 ~ 1.245	0.237
LDL-C	0.893	0.551 ~ 1.449	0.648
Hcy	1.382	0.894 ~ 2.138	0.145
Maximum cIMT	4.107	2.071 ~ 8.145	<0.001

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; 2hPG: two-hour postprandial glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; UA: uric acid; Hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; Hcy: homocysteine; Maximum cIMT: maximum carotid intima-media thickness

对年龄和最大 cIMT 进行多因素 logistic 回归分析, 经年龄校正后, 最大 cIMT 依然与 T2DM 伴 CAD 相关, 是 T2DM 伴 CAD 的独立预测因素(表 3)。

表 3 T2DM 伴 CAD 各相关因素的多因素 logistic 回归分析
Table 3 Multivariate logistic regression analysis for correlative factors of T2DM with CAD

	OR	95%CI	<i>P</i>
Age	2.177	1.264 ~ 3.750	0.005
Maximum cIMT	3.386	1.636 ~ 7.006	0.001

Maximum cIMT: maximum carotid intima-media thickness

2.3 最大 cIMT 对 T2DM 伴 CAD 的诊断切点及预测价值

ROC 曲线显示最大 cIMT 的切点值为 1.15 mm, 曲线下面积为 0.827 (95% CI 0.749 ~ 0.905), 此时诊断敏感性为 75%、特异性为 70%、阳性预测率为 70.6%、阴性预测率为 74.5% (图 1)。

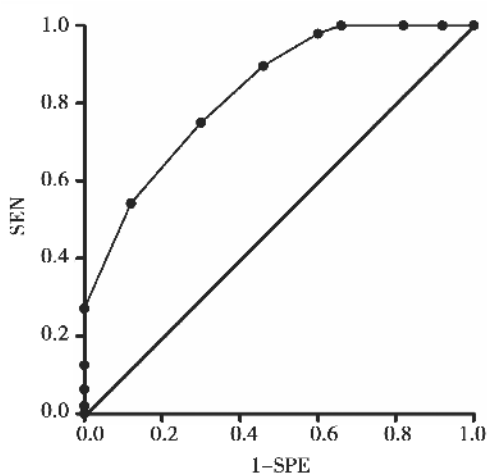


图1 最大 cIMT 对 T2DM 患者进行 CAD 诊断预测的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of maximum cIMT for predicting CAD in patients with T2DM

3 讨论

颈动脉属于大动脉, 颈总动脉分叉处血流湍急且易局部形成涡流, 是全身最容易发生动脉粥样硬化的部位之一。其位置表浅, 运用彩色超声仪可有效反映动脉粥样硬化的形态学改变。而且血管超声检查操作简单无创, 无放射线辐射及造影剂暴露, 费用低廉, 可在各级医院广泛运用。近年来 cIMT 已被证实是缺血性脑卒中的独立危险因素^[11], 还可用于预测普通人群心血管事件及 T2DM 患者 CAD 的发生^[12-14]。对于 cIMT 的测定, 目前主要有两种方法: 平均 cIMT 和最大 cIMT^[15]。平均 cIMT 是选取双侧颈总动脉分叉处及其近心端 10 mm 的颈总动脉、远心端 10 mm 的颈内动脉的血管前壁及后壁进行 cIMT 的测量, 取 12 个值的平均值作为平均 IMT。最大 cIMT 的测量是在双侧颈总动脉球部, 即颈总动脉分叉处近心端 10 mm 处的血管后壁测量 cIMT, 取最大值作为最大 cIMT。

有学者认为经过平均后的 cIMT 在反映颈动脉粥样硬化方面不如最大 cIMT 敏感^[10], 我们认为这可能与颈总动脉及颈内动脉之间的正常厚度存在差异, 多个部位平均后的 cIMT 数值偏小, 无法真实反应动脉粥样硬化程度有关, 所以最大 cIMT 在 CAD 的预测方面较平均 cIMT 更为敏感。本研究采用了最大 cIMT 作为 T2DM 伴 CAD 的诊断预测指标, 结果显示 T2DM 伴 CAD 组最大 cIMT 大于无 CAD 组 [1.30 mm (1.13, 1.40) vs. 1.00 mm (0.80, 1.20), $P < 0.001$]。进行多因素 logistic 回归分析显示, 经过传统心血管风险因素校正后, 最大 cIMT 仍然与 T2DM 伴 CAD 相关 ($OR = 3.386, P = 0.001$), 是 T2DM 伴 CAD 的独立预测因素。2012 年日本一项同期研究也显示最大 cIMT 对 T2DM 伴 CAD 的诊断预测价值更大^[16]。可见我们及日本学者的研究均提示, 最大 cIMT 对 T2DM 伴 CAD 的诊断有较大的预测价值。

目前国内外尚无 cIMT 正常参考值的统一标准。2009 年我国《血管超声检查指南》将 cIMT ≥ 1.00 mm 作为异常值, 即内膜增厚^[17], 2010 年《中国高血压防治指南》又将 cIMT ≥ 0.90 mm 定义为内膜增厚^[18], 需指出的是上述指南针对的均是普通人群, 而且均未指明是使用最大 cIMT 还是平均 cIMT。本研究通过 ROC 曲线分析最大 cIMT 对 T2DM 伴 CAD 诊断切点, 显示最大 cIMT 切点值为 1.15 mm, 曲线下面积为 0.827, 当最大 cIMT > 1.15 mm 时, 对 T2DM 伴 CAD 诊断的敏感性和特异性分别为 75% 和 70%, 阳性预测率和阴性预测率也分别达到 70.6% 和 74.5%。ROC 曲线的曲线下面积反映检查方法诊断的准确性, 面积越大, 准确性越高, 本研究中 ROC 曲线的曲线下面积为 0.827, 提示使用最大 cIMT > 1.15 mm 作为 T2DM 伴 CAD 诊断切点, 具有较好的预测价值。

我们的初步研究显示, 最大 cIMT 是 T2DM 伴 CAD 的独立预测因素, 具有较高诊断敏感性与特异性, 可作为 T2DM 伴 CAD 的一个简便、无创、有效的诊断预测指标, 建议对于最大 cIMT > 1.15 mm 的 T2DM 患者, 应进一步行冠状动脉 CTA 或选择性冠状动脉造影明确诊断, 以便及早进行针对性干预治疗。由于本研究是一项横断面调查, 可能存在一定的潜在选择偏倚, 最大 cIMT 在 T2DM 伴 CAD 的诊断预测价值有待临床进一步进行前瞻性大样本研究证实。

参考文献:

- [1] Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham heart study[J]. Trends Cardiovasc Med, 2010, 20(3): 90-95.
- [2] Bax JJ, Bonow RO, Tschöpe D, et al. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(4): 754-760.
- [3] Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study[J]. Diabetes Care, 2004, 27(8): 1954-1961.
- [4] 罗亚玮, 陈方, 张维东, 等. 冠心病合并2型糖尿病患者冠状动脉内支架术后的远期随访[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(5): 402-405.
- Luo YW, Chen F, Zhang WD, et al. Angiographic characteristics and long term clinical outcomes post coronary stenting in non-diabetic and type 2 diabetic patients with coronary artery disease[J]. Chin J Cardiol, 2009, 37(5): 402-405.
- [5] Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people[J]. Circulation, 2008, 117(15): 1945-1954.
- [6] Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(23): 2663-2699.
- [7] Stein PD, Yeakoub AY, Matta F, et al. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review [J]. Am J Med, 2008, 121(8): 715-725.
- [8] Akosah KO, Mchugh VL, Barnhart SI, et al. Pilot results of the early detection by ultrasound of carotid artery intima-media thickness evaluation (EDUCATE) study[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(11): 1183-1188.
- [9] Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33(6): 1756-1824.
- [10] Coll B, Feinstein SB. Carotid intima-media thickness measurements: techniques and clinical relevance [J]. Curr Atheroscler Rep, 2008, 10(5): 444-450.
- [11] Vigili DKS, Tiengo A, Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: the role of carotid intima-media thickness[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(9): 667-673.
- [12] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis [J]. Circulation, 2007, 115(4): 459-467.
- [13] Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease [J]. Diabetes Care, 2000, 23(9): 1310-1315.
- [14] Bernard S, Serusclat A, Targe F, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects[J]. Diabetes Care, 2005, 28(5): 1158-1162.
- [15] Djaberi R, Beishuizen ED, Pereira AM, et al. Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2008, 51(9): 1581-1593.
- [16] Irie Y, Katakami N, Kaneto H, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the prediction ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease [J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2): 438-444.
- [17] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(10): 911-920.
- Chinese Ultrasound Doctor Association. Guidelines for vascular ultrasonic inspection [J]. Chin J Ultrasonogr, 2009, 18(10): 911-920.
- [18] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(07): 579-616.
- Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Chin J Cardiol, 2011, 39(07): 579-616.

(编辑 孙慧兰)