

动脉粥样硬化是2型糖尿病肾病患者较为常见的血管病变。而颈动脉粥样硬化是动脉粥样硬化一种常见的表现,由于其表浅易于评估从而成为观察全身动脉粥样硬化病变的窗口。因此,通过彩超评估颈动脉病变情况可以反映2型糖尿病肾病患者血管的病变情况。筛查2型糖尿病肾病的颈动脉粥样硬化的危险因素,有助于进行早期的预防和治疗,从而减少2型糖尿病肾病患者颈动脉粥样硬化的发生,减少心脑血管事件的发生。

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种慢性睡眠障碍,其特征是发作性完全或部分上呼吸道阻塞。糖尿病肾病患者中OSA的患病率较高^[1],有研究显示,OSA可影响血糖和血压的控制^[2-3]。而高血压、高血糖是导致糖尿病患者发生心血管并发症的常见危险因素。OSA除了可影响血糖、血压控制外,其伴随的间歇性低氧血症还可以触发导致糖尿病微血管并发症以及大血管并发症发生的病理生理途径,包括氧化和炎症途径的激活以及晚期糖基化终产物的大量产生。基于此,本研究探讨了2型糖尿病肾病患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素,并重点关注OSA与颈动脉粥样硬化的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2020年1月新乡市中心医院收治的2型糖尿病肾病患者214例为研究对象。病例纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)糖尿病病史>5a;(3)尿白蛋白定量>30 mg·24 h⁻¹,同时合并糖尿病视网膜病变;(4)估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)>90 mL·min⁻¹。排除标准:(1)合并感染者;(2)合并急性心脑血管疾病者。根据颈动脉彩色多普勒超声检查结果将患者分为非动脉粥样硬化组(*n* = 40)和动脉粥样硬化组(*n* = 174)。

1.2 颈动脉彩色多普勒超声检查 所有患者行颈动脉彩色多普勒超声检查,由同1名医师进行操作。检查时患者取去枕平卧位,头后仰,充分暴露颈部,探头置于颈部行纵向、横向扫描检查,分别探查双侧颈总动脉临近分叉处近端、双侧颈内动脉的内-中膜厚度(internal media thickness, IMT)。IMT取双侧最大值为统计值,IMT≥1.0 mm为增厚,颈动脉斑块指颈动脉内膜局限性的突出于管腔的回声结构(可表现为高、低回声或者伴有声影,颈动脉斑块的诊断标准为斑块厚度≥1.3 mm^[4],颈内动脉IMT增厚和或有斑块形成,判定为动脉粥样硬化。

1.3 资料收集 (1)常规监测患者血压、空腹血糖,记录患者的身高、体质量,并计算体质量指数(body mass index, BMI)。(2)生物化学指标:入院当

天清晨抽取患者空腹肘静脉血4 mL, 3 000 r·min⁻¹离心10 min,分离上层血清。采用尿素酶谷氨酸脱氢酶法检测血尿素氮,采用肌氨酸氧化酶法测量血肌酐,采用氧化酶法检测三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平;高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)水平;邻苯三酚红比色法测定24 h尿蛋白定量;根据CKD-EPI公式^[5]计算eGFR。(3)常规行多导睡眠监测判断患者是否存在OSA。OSA的诊断标准:每晚睡眠7 h内发生呼吸暂停和低通气30次以上,或每小时呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)≥5次。

1.4 统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计学处理。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本*t*检验;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数即*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用χ²检验;采用logistic回归分析筛选颈动脉粥样硬化发生的危险因素;*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2型糖尿病肾病患者颈动脉粥样硬化发生情况 214例2型糖尿病肾病患者中共有174例发生颈动脉粥样硬化,发生率为81.3%。

2.2 2型糖尿病肾病患者发生颈动脉粥样硬化危险因素单因素分析 结果见表1。2组患者年龄、性别分布、HbA1c、eGFR比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。2组患者BMI、收缩压、舒张压、三酰甘油、胆固醇、LDL、24 h尿蛋白定量及OSA发生比例比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

表1 2型糖尿病肾病患者发生颈动脉粥样硬化危险因素单因素分析

Tab.1 Single factor analysis of risk factors for carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetic nephropathy

指标	非动脉粥样硬化组(<i>n</i> = 40)	动脉粥样硬化组(<i>n</i> = 174)	χ ² / <i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄/岁	45(36,72)	49(31,65)	6.578	0.069
性别				
男/例(%)	21(52.5)	94(54.0)	4.238	0.074
女/例(%)	19(47.5)	80(46.0)		
BMI/(kg·m ⁻²)	22.8±4.7	24.7±2.1	5.346	0.045
是否合并OSA				
是/例(%)	2(5.0)	110(63.2)	5.125	0.023
否/例(%)	38(95.0)	64(36.8)		
收缩压/mm Hg	145.6±38.7	152.8±41.5	6.457	0.035
舒张压/mm Hg	98.4±13.5	102.5±14.7	7.231	0.021
HbA1c/%	6.8±1.1	7.1±2.3	2.143	0.067
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	1.2±0.1	1.7±0.3	4.321	0.040
胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.1±0.4	5.1±0.2	6.432	0.046
LDL/(mmol·L ⁻¹)	2.4±0.4	2.8±0.3	3.142	0.043
eGFR/(mL·min ⁻¹)	102.7±22.3	98.3±17.6	7.891	0.059
24 h尿蛋白定量/(mg·24 h ⁻¹)	789.6±112.3	2 567.8±456.9	16.796	0.026

注:1 mm Hg = 0.133 kPa。

2.3 2型糖尿病肾病患者发生颈动脉粥样硬化危险因素 logistic 回归分析 结果见表2。将单因素分析中差异有统计学意义的指标进一步行多元线性 logistic 回归分析,结果显示,收缩压、舒张压、三酰甘油、合并 OSA 是2型糖尿病肾病患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素($P < 0.05$)。

表2 2型糖尿病肾病患者发生动脉粥样硬化危险因素 logistic 回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of risk factors for carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetic nephropathy

指标	B	SE	Walds	P	OR	95%可信区间	
						上限	下限
BMI	1.755	0.436	9.765	0.063	4.164	1.617	12.576
收缩压	0.843	0.156	1.532	0.042	0.967	0.354	3.576
舒张压	1.051	0.223	4.678	0.034	1.234	1.184	3.179
24 h 尿蛋白定量	0.010	0.023	1.728	0.064	1.265	1.345	3.456
三酰甘油	1.765	0.314	1.675	0.045	3.211	2.185	4.234
胆固醇	1.234	0.453	1.568	0.051	2.167	1.875	4.356
LDL	2.134	0.567	2.347	0.054	4.165	2.567	5.528
OSA	0.782	0.311	16.789	0.013	2.567	0.356	4.765

3 讨论

目前,在我国糖尿病肾病是导致终末期肾病的首位原因,而心脑血管疾病是导致慢性肾脏病患者死亡的最主要原因。在一项有关慢性肾脏病心血管疾病患病率的调查中发现,糖尿病肾病患者的心血管疾病发病率远高于其他病因所致的慢性肾脏病患者的心血管疾病发病率^[6]。动脉粥样硬化是心血管事件发生的早期基础病理变化,具体发生机制为血管内皮细胞在受到各种刺激后受损,导致内皮功能障碍,出现血管舒张功能紊乱,从而导致炎症细胞因子分泌、单核巨噬细胞聚集等。动脉粥样硬化的初期表现为动脉内膜增厚,最终形成斑块。而不稳定斑块的脱落会导致急性心脑血管事件的发生,严重时可导致患者死亡。

动脉粥样硬化是一种全身性疾病,全身各处动脉均可受累,特别是大动脉的受累可使患者死亡风险明显增加。目前超声检查颈动脉 IMT 被认为是最容易评估动脉粥样硬化的量化指标。在本研究中,动脉粥样硬化的发生率高达 81.3%,提示 2 型糖尿病肾病患者动脉粥样硬化的发生率较高,应尽早进行检测并给予及时干预。引起动脉粥样硬化的因素较多,本研究通过单因素分析及进一步的 logistic 回归分析显示,高血压、高三酰甘油及合并 OSA 是 2 型糖尿病肾病患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素。

高血压可促进动脉粥样硬化的发生、发展已经

得到既往研究的证实^[7]。三酰甘油经分解代谢后产生的 LDL 对血管内皮具有直接损伤作用,另外三酰甘油本身还可降低人体内高密度脂蛋白水平,并通过促进凝血功能等机制参与动脉粥样硬化甚至动脉斑块的形成和发展。

OSA 是一种慢性睡眠障碍,其特征是发作性完全或部分上呼吸道阻塞,导致间歇性低氧血症和睡眠碎片。有调查结果显示,OSA 的总体患病率已大幅增加,在 2 型糖尿病患者中占 58% ~ 86%^[8-9]。本研究中,OSA 的患病率达 52.3%,与上述调查结果接近。一项对 132 例 2 型糖尿病患者进行 4.9 a 跟踪调查的纵向研究显示,OSA 是发生冠状动脉性疾病的一个预测因子(危险比为 1.9,95% 可信区间为 1.1 ~ 3.3),其还可增加患者发生心力衰竭的风险^[10]。SEICEAN 等^[11]研究发现,呼吸睡眠低通气指数可使卒中风险增加 2.57 倍。以上研究结果提示,2 型糖尿病肾病患者合并 OSA 可能是导致心脑血管疾病风险增加的危险因素。

合并 OSA 使 2 型糖尿病肾病患者发生颈动脉粥样硬化风险增加的机制可能是:(1)间歇性低氧血症导致血管收缩和氧化应激增加,如一氧化氮合酶活性的改变,导致内皮功能障碍和微血管损伤^[12]。(2)交感神经系统活动增加、内皮素-1 水平升高、肾素-血管紧张素-醛固酮调节改变导致血压升高。有研究显示,OSA 是通过高血压状态导致糖尿病相关大血管并发症^[13]。(3)夜间低氧血症会导致血管内皮生长因子水平增加^[14],血管内皮生长因子是一种低氧敏感的糖蛋白,已被证明在糖尿病视网膜病变^[15]中起一定作用,可刺激新生血管,包括微血管及大血管的内皮增生,内膜增厚。(4)与 OSA 相关的炎症标志物的增加和高凝状态也是导致发生颈动脉粥样硬化风险增加的可能因素^[16]。

综上所述,血压、血脂及 OSA 共同参与了 2 型糖尿病肾病患者颈动脉粥样硬化的发生、发展,但何为启动环节,何为关键环节,三者之间是否存在相互影响尚不清楚,还需要后续研究进一步证实。但可以肯定的是,血压、血脂的控制达标以及针对 OSA 的治疗可以减少颈动脉粥样硬化的发生,降低 2 型糖尿病肾病患者心脑血管事件的发生概率。

参考文献:

- [1] RESNICK H E, REDLINE S, SHAHAR E, *et al.* Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 702-709.

- [11] SHON A S, BAIWA R P, RUSSO T A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed [J]. *Virulence*, 2013, 4(2): 107-118.
- [12] SURGERS L, BOYD A, GIRARD P M, et al. Biofilm formation by ESBL-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Med Microbiol*, 2019, 309(1): 13-18.
- [13] ZHU K, JIN H, HE Z, et al. A continuous method for the large-scale extraction of plasmid DNA by modified boiling lysis [J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(6): 3088-3093.
- [14] 田李均, 王晓丽, 肖淑珍, 等. 医院内高黏液性肺炎克雷伯菌的流行分布、毒力基因及临床特征分析 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(1): 43-48.
- [15] 王学志, 王金华, 孙旭东, 等. 骨科患者医院感染病原学和耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(14): 2185-2188.
- [16] 游明园, 周小梅, 廖小平, 等. 骨科住院患者医院感染多重耐药菌分布及耐药性分析 [J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(1): 55-57.
- [17] 张令博, 袁英泽, 何素瑞, 等. 某骨科医院 2016-2017 年临床分离病原菌流行病学与耐药特征分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(22): 115-118.
- [18] WILLSEY G G, VENTRONE S, SCHUTZ K C, et al. Pulmonary surfactant promotes virulence gene expression and biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(7): e00135-18.
- [19] WALKER K A, MILLER V L. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 54: 95-102.
- [20] YANG F, DENG B, LIAO W, et al. High rate of multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from human and animal origin [J]. *Infect Drug Resis*, 2019, 12: 2729-2737.
- [21] RAHDAR H A, MALEKABAD E S, DADASHI A R, et al. Correlation between biofilm formation and carbapenem resistance among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Ethiop J Health Sci*, 2019, 29(6): 745-750.
- [22] MOYA B, BARCELO I M, CABOT G, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of β -lactams in combination with the novel β -lactam enhancers Zidebactam and WCK 5153 against multidrug-resistant metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5): e00128-19.
- [23] NATH S, MOUSSAVI F, ABRAHAM D, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of single and dual antimicrobial agents against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(2): 431-436.
- [24] BASSETTI M, GIACOBBE D R, GIAMARELLOU H, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(2): 133-144.
- [25] POIREL L, PITOUT J D, CALVO L, et al. *In vivo* selection of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* isolates expressing plasmid-mediated quinolone resistance and expanded-spectrum beta-lactamase [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(4): 1525-1527.
- [26] SZABO D, KOCISIS B, ROKUSZ L, et al. First detection of plasmid-mediated, quinolone resistance determinants qnrA, qnrB, qnrS and aac(6')-Ib-cr in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae in Budapest, Hungary [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(3): 630-632.

(本文编辑:周二强)

(上接第 533 页)

- [2] ARONSOHN R S, WHITMORE H, VAN CAUTER E, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(5): 507-513.
- [3] PEPPARD P E, YOUNG T, PALTA M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(19): 1378-1384.
- [4] JIA Q, LIU L, WANG Y. Risk factors and prevention of stroke in the Chinese population [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(5): 395-400.
- [5] PALACIO-LACAMBRA M E, COMAS-REIXACH I, BLANCO-GRAU A, et al. Comparison of the Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI equations for estimating ganciclovir clearance [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9): 2120-2128.
- [6] 侯凡凡, 马志刚, 梅长林, 等. 中国五省市自治区慢性肾脏病患者心血管疾病的患病率调查 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(7): 458-463。
- [7] DAMIANI M F, ZITO A, CARRATÙ P, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their additive effects on atherosclerosis [J]. *Biochem Res Int*, 2015, 2015: 984193.
- [8] PUNJABI N M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(2): 136-143.
- [9] MAHMOOD K, AKHTER N, ELDEIRAWI K, et al. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multiethnic sample [J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(3): 215-221.
- [10] RICE T B, FOSTER G D, SANDERS M H. The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *Sleep*, 2012, 35(9): 1293-1298.
- [11] SEICEAN S, STROHL K P, SEICEAN A, et al. Sleep disordered breathing as a risk of cardiac events in subjects with diabetes mellitus and normal exercise echocardiographic findings [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(8): 1214-1220.
- [12] LAVIE L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good; implications to the heart and brain [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 20(1): 27-45.
- [13] SIWASARANOND N, NIMITPHONG H, MANODPITIPONG A, et al. The relationship between diabetes-related complications and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 12(1): 1-9.
- [14] SCHULZ R, HUMMEL C, HEINEMANN S, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(1): 67-70.
- [15] WYKOFF C C. Impact of intravitreal pharmacotherapies including antivascular endothelial growth factor and cortico-steroid agents on diabetic retinopathy [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(3): 213-218.
- [16] RÅNGEMARK C, HEDNER J A, CARLSON J T, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients [J]. *Sleep*, 1995, 18(3): 188-194.

(本文编辑:孟月)