

1214 例心血管住院患者颈动脉内膜中膜增厚相关因素分析

张和细, 龚辉

(复旦大学附属金山医院心内科, 上海市 201508)

[关键词] 颈动脉; 内膜中膜厚度; 直接胆红素; D-二聚体; 危险因素

[摘要] **目的** 分析颈动脉内膜中膜厚度(IMT)增厚的危险因素。**方法** 收集我院心内科住院患者 1214 例, 根据高频超声检测 IMT, 以 $IMT \leq 1.0$ mm 及 > 1.0 mm 分成 IMT 正常和 IMT 增厚两组。比较两组性别、年龄、吸烟、高血压病、2 型糖尿病、收缩压、脉压、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆汁酸(TBA)、尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、空腹血糖(FBG)、D-二聚体的差异。对有差异的因素进行 Logistic 回归分析其与 IMT 之间的关系。**结果** ①与 IMT 正常组比较, IMT 增厚组男性、吸烟、高血压病、2 型糖尿病比例升高, 收缩压、脉压、UA、DBIL、LDLC、FBG、D-二聚体值升高, 年龄大, TBA 值降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TBIL、IBIL、TG、TC、HDLC 在两组间差异没有统计学意义($P < 0.05$)。②逐步 Logistic 回归分析提示吸烟、年龄、LDLC、DBIL、FBG、收缩压、D-二聚体等为主要因素与 IMT 增厚呈正相关, 其优势比(OR)为吸烟 2.904(95% CI: 2.050 ~ 4.113)、LDLC 1.838(95% CI: 1.534 ~ 2.202)、年龄 1.137(95% CI: 1.118 ~ 1.157)、FBG 1.072(95% CI: 1.008 ~ 1.140)、收缩压 1.011(95% CI: 1.005 ~ 1.018)、DBIL 1.093(95% CI: 1.015 ~ 1.176)、D-二聚体 1.455(95% CI: 1.187 ~ 1.785)。**结论** 吸烟、年龄增大、LDLC、D-二聚体、DBIL、FBG、收缩压升高是 IMT 增厚的主要危险因素。由于入选人群为心血管住院患者, 研究结果具有一定的局限性, 有待多中心前瞻性研究确证。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Related Factors for Increased Carotid Intima-Media Thickness of 1214 Cardiovascular Inpatients

ZHANG He-Xi, and GONG Hui

(Department of Cardiology, Affiliated Jinshang Hospital of Fudan University, Shanghai 201508, China)

[KEY WORDS] Carotid; Intima-media Thickness; Direct Bilirubin; D-dimer; Risk Factors

[ABSTRACT] **Aim** To analyse the risk factors of patients with carotid intima-media thickness. **Methods**

1214 patients collected from the ward of cardiology were assigned into two groups according to the IMT thickness by high-frequency ultrasound. $IMT \leq 1.0$ mm was classified as normal IMT group, $IMT > 1.0$ mm classified as IMT thickening group. The difference of gender, age, smoking, hypertension, type 2 diabetes, systolic blood pressure, total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), bile acid (TBA), uric acid (UA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDLC), low density lipoprotein (LDLC), fasting blood glucose (FBG), D-dimer between the two groups was compared. Logistic regression analysis was used to analyse the relationship of the IMT and the different factors of the two groups. **Results** ①The proportion of male, smoking, hypertension, type 2 diabetes and the factors of systolic blood pressure, pulse pressure, UA, DBIL, LDLC, FBG, D-dimer of IMT thickening group was higher than the normal group. The age of IMT thickening group was older than the normal group. The TBA of IMT thickening group was lower than the normal group. Those differences were statistically significant($P < 0.05$). But the differences of TBIL, IBIL, TG, TC, HDLC between the two groups was not statistically significant($P < 0.05$). ②Stepwise Logistic regression analysis showed that smoking, age, LDLC, DBIL, FBG, SBP, D-dimer as the main factors were positively correlated with IMT thickening and its odds ratio (OR): smoking 2.904(95% CI: 2.050 ~ 4.113), LDLC 1.838(95% CI: 1.534 ~ 2.202), age 1.137(95% CI: 1.118 ~ 1.157), FBG 1.072(95% CI: 1.008 ~ 1.140), systolic blo-

[收稿日期] 2013-08-29

[作者简介] 张和细, 硕士研究生, E-mail 为 40151621@qq.com。通讯作者龚辉, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的诊断及介入治疗, E-mail 为 liyuanhn@aliyun.com。

od pressure 1.011 (95% CI: 1.005 ~ 1.018), DBIL 1.093 (95% CI: 1.015 ~ 1.176), D-dimer 1.455 (95% CI: 1.187 ~ 1.785). **Conclusions** Smoking, high LDLC, old age, high FBG, elevated systolic blood pressure, high DBIL, high D-dimer are major risk factors for IMT thickening. The findings have some limitations for cardiovascular patients enrolled, which should be confirmed by multi-center prospective studies.

近年来,心脑血管的发病率及致残率不断升高,是人类的主要死亡原因,其共同的病理基础是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)。颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)是反映冠状动脉及全身动脉早期硬化的窗口^[1],其检测操作简便,无创伤,易于重复,是评价早期 As 的重要指标。目前国内外研究 IMT 增厚因素的文章不少,但都为小样本的病例对照研究,且多个因素一起分析的少。本研究主要通过收集心血管内科住院患者 1214 例,进行大样本病例对照研究,纳入 As 常见危险因素^[2](性别、年龄、血压、血糖、血脂)及部分研究认为与冠心病有关的危险因素[胆红素^[3]、D-二聚体^[4]、总胆汁酸^[5](total bile acid, TBA)、尿酸^[6](uric acid, UA)],从性别、年龄、吸烟、高血压病、2 型糖尿病、收缩压、脉压、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、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)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、总胆汁酸(TBA)、UA、D-二聚体等 18 个因素进行统计分析,了解冠心病主要危险因素与 As 早期病变 IMT 增厚之间的关系,为 As 的早期防治提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集 2001 年 8 月至 2009 年 6 月在复旦大学附属金山医院心内科住院接受 IMT 检查患者 2362 例,选取符合标准的 1214 例,其中男 592 例,女 622 例,年龄 30 ~ 91 岁,平均(57.85 ± 11.94)岁。入选标准:所有住院接受颈动脉 IMT 检查的患者。其中:合并有高血压病 721 例,冠心病 324 例,2 型糖尿病 238 例,心律失常 183 例(心房颤动 89 例),心脏瓣膜病 9 例,扩张型心肌病 15 例,肥厚型心肌病 13 例,脑梗死 128 例。排除标准:颈动脉内膜斑块形成,纽约心功能分级 III ~ IV 级,肝肾功能不全,有明确细菌、病毒感染,急慢性炎症性疾病,继发性高

血压、糖尿病,1 型糖尿病,引起脉压增大或减小的疾病如主动脉狭窄或关闭不全、动脉导管未闭、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退症、严重贫血、心力衰竭、心包积液、缩窄性心包炎等,血液病,全身免疫系统疾病及恶性肿瘤等患者。

1.2 颈动脉超声检查及分组

采用美国 GE 公司 VIVID 7 彩色多普勒超声诊断仪进行,超宽频探头,频率为 5 ~ 10 MHz。检查前受试者至少休息 15 min。取仰卧位,头转向对侧,充分暴露颈部。在颈总动脉远端(距颈动脉球部膨大起始处 10 mm 内),颈内动脉近端(距颈动脉球部分叉处 10 mm),沿血管长轴进行测量,在此处及其前后 1 cm 处于舒张期末测 3 次,计算平均 IMT。将颈动脉 IMT > 1.0 mm 列为 IMT 增厚组,IMT ≤ 1.0 mm 为 IMT 正常组。

1.3 相关因素判断

从不吸烟者认为不具有吸烟因素,吸烟和戒烟少于 10 年者认为具有吸烟因素。既往诊断有高血压病或入院后非同日两次测血压收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg 被认为具有高血压因素。既往诊断有 2 型糖尿病或入院符合 2 型糖尿病诊断标准(WHO, 1999)被认为具有糖尿病因素。血压采用 WHO 规定的标准水银柱血压计进行袖带法测定,静息 15 min 后坐位所测得的血压,测 2 次,取平均值。

1.4 血液生化检查

患者入院当晚 9 点后禁食,早晨 7 点空腹采血,检测 TBIL、DBIL、IBIL、TBA、UA、TG、TC、HDLC、LDLC、FBG、D-二聚体。以上指标均由我院检验科完成检测(该科通过上海市卫生局临床检验中心质控检查并获得证书)。

1.5 统计学方法

采用 Stata12.0 对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 描述,不符合正态分布以 M (P25 ~ P75) 描述,具有方差齐性的进行 *t* 检验,方差不齐的行秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。对两组有差异的因素,进行以 IMT 为应变量的多个协变量的逐步 Logistic 回归分析。*P* < 0.05 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

IMT 正常组 558 例,其中男 220 例,女 338 例。

IMT 增厚组 656 例,其中男 372 例,女 284 例。与 IMT 正常组比较,IMT 增厚组男性、吸烟、高血压病、2 型糖尿病比例高,年龄大,收缩压及脉压值高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1. IMT 正常组和 IMT 增厚组一般资料比较

Table 1. Comparison of general information between normal IMT group and IMT thickening group

相关因素	IMT 正常组 ($n = 558$)	IMT 增厚组 ($n = 656$)	统计值	P 值
男性(例)	220(39.4%)	372(56.7%)	$\chi^2 = 36.0389$	< 0.01
吸烟(例)	102(18.3%)	233(35.5%)	$\chi^2 = 44.8470$	< 0.01
高血压病(例)	264(47.3%)	457(69.7%)	$\chi^2 = 62.4653$	< 0.01
2 型糖尿病(例)	86(15.4%)	152(23.2%)	$\chi^2 = 11.5157$	< 0.01
年龄(岁)	50.74 \pm 9.95	63.90 \pm 10.00	$t = -22.9086$	< 0.01
收缩压(mmHg)	130(120 ~ 140)	140(125 ~ 160)	$Z = -8.108$	< 0.01
脉压(mmHg)	50(40 ~ 60)	56(45 ~ 70)	$Z = -8.882$	< 0.01

2.2 血液检测指标

与 IMT 正常组比较,IMT 增厚组 UA、DBIL、LDLC、FBG、D-二聚体值升高,TBA 值降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);TBIL、IBIL、TG、TC、HDLC 在两组间差异没有统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

2.3 相关因素逐步回归分析

将性别、吸烟、高血压病、2 型糖尿病、年龄、收缩压、脉压、UA、DBIL、TBA、LDLC、FBG、D-二聚体等 13 个两组有差别的因素进入回归分析模型,进行以 IMT 为应变量的多个协变量的逐步 Logistic 回归分

析并计算 OR 值,提示吸烟、年龄、LDLC、DBIL、FBG、收缩压、D-二聚体等为主要因素与 IMT 增厚呈正相关。其中吸烟者 IMT 增厚是非吸烟者的 2.904 倍($P < 0.01$),LDLC 升高者发生 IMT 增厚增加 1.838 倍($P < 0.01$),D-二聚体升高者 IMT 增厚增加 1.455 倍($P < 0.01$),年龄大者 IMT 增厚增加 1.137 倍($P < 0.01$),DBIL 升高者 IMT 增厚增加 1.093 倍($P = 0.018$),FBG 升高者 IMT 增厚增加 1.072 倍($P = 0.026$),收缩压升高者 IMT 增厚增加 1.011 倍($P = 0.001$;表 3)。

表 2. IMT 正常组和 IMT 增厚组血液检测指标比较

Table 2. Comparison of blood indicators between normal IMT group and IMT thickening group

相关因素	IMT 正常组	IMT 增厚组	统计值 Z	P 值
UA($\mu\text{mol/L}$)	285.0(232.0 ~ 341.5)	305.5(250.0 ~ 375.0)	-4.370	< 0.01
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	15.70(12.08 ~ 20.60)	16.20(12.30 ~ 21.88)	-1.352	0.18
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	3.0(2.2 ~ 4.0)	3.3(2.5 ~ 4.7)	-3.907	< 0.01
IBIL($\mu\text{mol/L}$)	12.70(9.90 ~ 16.83)	13.00(9.43 ~ 17.20)	-0.381	0.70
TBA($\mu\text{mol/L}$)	9.45(4.98 ~ 14.50)	7.30(3.90 ~ 12.28)	4.2240	< 0.01
TG(mmL/L)	1.41(1.01 ~ 2.01)	1.41(1.01 ~ 1.95)	0.2910	0.77
TC(mmL/L)	4.39(3.75 ~ 5.11)	4.4(3.71 ~ 5.09)	0.0600	0.95
HDLc(mmL/L)	1.04(0.89 ~ 1.25)	1.06(0.90 ~ 1.24)	-0.219	0.83
LDLC(mmL/L)	2.65(2.10 ~ 3.21)	2.96(2.40 ~ 3.57)	-6.550	< 0.01
FBG(mmL/L)	5.15(4.73 ~ 5.78)	5.53(4.96 ~ 6.60)	-6.267	< 0.01
D-二聚体($\mu\text{g/L}$)	5.80(5.40 ~ 6.21)	6.30(5.80 ~ 6.90)	-10.686	< 0.01

表 3. IMT 增厚的危险因素分析

Table 3. Analysis of risk factors of increased IMT

变量	偏回归系数	OR	95% CI	统计值 Z	P 值
吸烟	1.066	2.904	2.050 ~ 4.113	6.000	<0.01
LDLC	0.608	1.838	1.534 ~ 2.202	6.600	<0.01
D-二聚体	0.375	1.455	1.187 ~ 1.785	3.610	<0.01
年龄	0.129	1.137	1.118 ~ 1.157	14.56	<0.01
DBIL	0.089	1.093	1.015 ~ 1.176	2.360	0.018
FBG	0.070	1.072	1.008 ~ 1.140	2.230	0.026
收缩压	0.011	1.011	1.005 ~ 1.018	3.300	0.001

3 讨论

IMT 增厚作为早期 As 的标志, As 的主要危险因素^[2]吸烟、年龄、高血压、糖尿病、高血脂在我们这个大样本量的病例对照研究中也证实了其 IMT 增厚明确相关。虽然在逐步回归分析中高血压、糖尿病因素并没有显示统计学差异,但收缩压和空腹血糖显示出了作为主要因素与 IMT 增厚呈正相关,原因可能与未考虑高血压病、糖尿病的患病时间及服药控制后的血压、血糖对 IMT 增厚的影响有关^[7],影响到统计效率。高血压和脉压作为可同时影响 IMT 增厚的危险因素^[8,9],本研究中的收缩压和脉压因素在两组比较中也显示出统计学差异,且经逐步回归分析表明,收缩压较脉压影响 IMT 增厚更为显著,提示我们降压治疗时降低收缩压对影响动脉粥样硬化发展更有意义。血脂 TG、TC、HDL 在两组间比较未见有统计学差异,可能与未考虑降脂药物的服用影响血脂有关,但 LDLC 在两组间比较还是显示出统计学差异,进一步回归分析也提示其作为主要因素与 IMT 增厚呈正相关,表明 LDLC 是 IMT 增厚的主要影响因素。男性比例在 IMT 增厚组较 IMT 正常组升高,回归分析中并未显示出差异,考虑与我们入选人群年龄范围在 30 ~ 91 岁有关, Sutton-Tyrrel 等研究表明在绝经后女性动脉硬化发展速度较绝经前明显增快,65 岁以上老人 IMT 厚度性别差异不明显^[10]。

尿酸在 IMT 增厚组较 IMT 正常组升高,并显示出统计学差异,与国内部分研究结果相符合^[6,11],这与尿酸可促进低密度脂蛋白氧化、损伤血管内皮细胞导致动脉粥样硬化发生有关^[12],但回归分析未显示出有统计学差异,可能与心血管患者服用阿司匹林药物较多,影响血液尿酸浓度有关。TBA 检查在 IMT 增厚组较 IMT 正常组降低,差异有统计学意义,

但回归分析未见统计学意义,可能与 IMT 增厚组较正常组有更多的心血管危险因素,因此有较高的降脂药物使用率,导致胆汁酸降低。D-二聚体是交联纤维蛋白降解的产物,反应体内纤溶活性及凝血活动。凝血和纤溶系统异常对动脉粥样硬化发生、发展起着重要作用,动脉粥样硬化形成过程中不断有交联纤维蛋白在内膜沉积和降解产生 D-二聚体^[13]。本研究结果也证实了这点,发现在 IMT 增厚组较 IMT 正常组 D-二聚体值明显升高,差异有统计学意义,进一步回归分析也表明 D-二聚体升高与 IMT 增厚密切相关。与郑明慧等^[4]人研究发现冠心病患者 D-二聚体升高相符合。

胆红素作为强抗氧化剂可以防止动脉粥样硬化的发生发展已经引起人们的关注,研究发现胆红素能在血管内膜处发挥抗氧化作用阻止巨噬细胞的氧自由基释放及 LDLC 的氧化减少动脉粥样硬化的发生^[14,15]。本研究观察到 IMT 增厚组较 IMT 正常组 DBIL 增高,差异有统计学意义,通过回归分析表明 DBIL 升高与 IMT 增厚明确相关,这与国内部分研究表明的冠状动脉粥样硬化病变严重程度与胆红素值呈负相关^[3]似乎不符合,可能与我们入选的病例未纳入有颈动脉斑块的患者有关,IMT 增厚为动脉粥样硬化早期表现,人体生理上可能升高 DBIL 发挥抗氧化作用从而阻止动脉粥样硬化发生维持生理平衡。这有待进一步研究颈动脉斑块人群血液中 DBIL 值明确。

综上所述,我们可以认为吸烟、年龄增大、LDLC、D-二聚体、DBIL、FBG、收缩压升高是 IMT 增厚的主要危险因素。尿酸、胆汁酸、性别与 IMT 增厚有关。本研究也存在一定局限性,入选人群为一家医院心血管住院患者,有些危险因素(如心血管病家族史、体质指数)因数据不全未列入,可能会产生一定的研究偏差;另外为病例对照回顾性研究,论

证强度不高, 研究结果可能需要多中心大规模临床研究来确证。

[参考文献]

- [1] Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis findings from the Rotterdam Study [J]. *Stroke*, 1997, 28(12): 2 442-447.
- [2] 王吉耀, 廖二元, 黄从新, 等. 内科学[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2005; 275-276.
- [3] 冯国勤, 杨进, 王新宝, 等. 老年人血清胆红素水平与冠状动脉病变程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15(4): 311-312.
- [4] 郑明慧, 张宏宇, 赵慧颖. 高纤维蛋白原血症与冠脉病变程度及稳定性的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(24): 2 989-992.
- [5] 王广杰, 傅颖. 冠心病患者血脂、血清胆红素、总胆汁酸水平变化的临床研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(3): 659-660.
- [6] 史卫国, 渠莉, 牟晓雯, 等. 中青年人群血尿酸水平与臂-踝脉搏波传导速度关系的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(11): 92-97.
- [7] 龚辉, 王卫群, 范维琥, 等. 颈总动脉内膜-中层厚度增厚的危险因素[J]. *复旦学报(医学版)*, 2004, 31(3): 247-250.
- [8] 李朝红. 生物机械力对血管重构的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(1): 1-5.
- [9] 翟丽华, 董少红, 李光展, 等. 高血压病患者动态血压与颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9(2): 143-145.
- [10] Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, et al. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause[J]. *Stroke*, 1998, 29(6): 1 116-121.
- [11] 丁海峰, 马兰, 范鹰. 高血压病合并高尿酸血症与冠心病的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(4): 339-342.
- [12] Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis [J]. *Intern Med*, 2006, 45(9): 605-614.
- [13] Salomaa V, Stinson V, Kark JD, et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 281-290.
- [14] Kawamura K, Ishikawa K, Wada Y, et al. Bilirubin from heme oxygenase-1 attenuates vascular endothelial activation and dysfunction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1): 155-160.
- [15] Kraml P, Potockova J, Koprivova H, et al. Ferritin, oxidative stress and coronary atherosclerosis[J]. *Vnitr Lek*, 2004, 50(3): 197-202.

(此文编辑 许雪梅)