[6] 苟菊花. 急性非静脉曲张上消化道出血的内镜治疗[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(7):825-827.
[7] 王玲. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑治疗上消化道出血临床观察[J]. 实用中医药杂志,2014,30(2):126-127.
[8] 白亮. 白眉蛇毒血凝酶与泮托拉唑联合应用于上消化道出血的临床疗效评价[J]. 中国实用医药,2016,11(24):120-121.
[9] 唐雄驰,梁源林. 内镜下金属钛夹联合黏膜下注射白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的临床效果分析[J]. 现代诊断与治疗,2014,5(11):2542-2543.
[10] 吴以龙,庄晓丽. 内镜下金属钛夹联合黏膜下注射白眉蛇毒血凝酶治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床疗效[J]. 中国处方药,2016,14(7):77-78.
[11] 褚杨芳. 74 例急性非静脉曲张上消化道出血患者的内镜止血临床观察[J]. 辽宁医学院学报,2016,37(5):31-33.
[12] 臧伟广. 探讨内镜止血在急性非静脉曲张性上消化道出血治疗中的临床疗效[J]. 中国医药指南,2015,7(32):80-81.
[13] 高红瑾,王少明,庄捷,等. 白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,6(6):760-764.
[14] 李红艳. 白眉蛇毒血凝酶与泮托拉唑联合应用于上消化道出血的临床观察[J]. 中国社区医师,2015,2(1):59-61.
[15] 杨咏梅. 胃镜下白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道局部出血疗效观察[J]. 中国药物经济学,2013,2(z1):341.
[16] 杨世芹,梁艳. 奥美拉唑联合白眉蝮蛇冻干蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(8):5-6.
[17] 杨旺明,叶泽兵,饶先伟,等. 不同年龄段急性上消化道出血患者的病因及临床特征分析[J]. 海南医学,2014,25(13):1975-1976.

(收稿日期:2018-02-27)

· 论著 ·

2 型糖尿病患者外周血液指标的变化及其与颈动脉硬化的相关性

赵梁燕[a],高倩[b],陈将南[c],陶学芳[a],潘晔[b]
(浙江绍兴市立医院,a 呼吸感染科,b 内分泌科,c 检验科,312000)

[**摘要**] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、小而密低密度脂蛋白(sdLDL)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)的变化及与患者发生颈动脉粥样硬化的关系。**方法** 选取确诊的单纯 T2DM 患者 60 例(T2DM 组)、60 例 T2DM 合并颈动脉粥样硬化患者(CAS 组)、60 例健康对象(对照组),检测并比较三组研究对象的 NLR、RBP4、sdLDL、ANGPTL4。**结果** CAS 组患者的 RBP4、sdLDL 测定值显著的高于 T2DM 组、对照组(均 $P<0.05$),CAS 组患者的血清 ANGPTL4、NLR 显著的低于 T2DM 组、对照组(均 $P<0.05$);T2DM 组患者的 RBP4、sdLDL 测定值显著的高于对照组(均 $P<0.05$),T2DM 组患者的血清 ANGPTL4、NLR 显著的低于 T2DM 组、对照组(均 $P<0.05$);CAS 组患者的 RBP4、sdLDL 测定值与内膜中层厚度(IMT)呈显著的正相关关系($P<0.05$),CAS 组患者的 ANGPTL4 测定值与 IMT 呈显著的负相关关系($P<0.05$),CAS 组患者的 NRL 测定值与 IMT 无明显的相关关系($P>0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者血清 RBP4、sdLDL、ANGPTL4 水平变化与其 IMT 增厚有关。

[**关键词**] 糖尿病,2 型;颈动脉疾病;颈动脉内膜中膜厚度;视黄醇结合蛋白质类
中图分类号:R587.1　　**文献标识码**:A　　DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.03.020

Changes in peripheral blood NLR, serum RBP4, sdLDL and ANGPTL4 in patients with T2DM and the relationship with carotid atherosclerosis

Zhao Liangyan[*], *Gao Qian*, *Chen Jiangnan*, *Tao Xuefang*, *Pan Ye*([*] *Department of Respiratory Infection*, *Shaoxing Municipal Hospital*, *Shaoxing* 312000, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the relationship between peripheral blood leukocytes, lymphocyte ratio (NLR), serum retinol binding protein 4 (RBP4), small and dense low density lipoprotein (sdLDL), angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty

作者简介:赵梁燕,主管护师,Email:358364887@qq.com

T2DM patients, 60 T2DM patients with carotid atherosclerosis and 60 healthy subjects were selected as T2DM group, CAS group and control group. The NLR, RBP4, sdLDL, ANGPTL4 of three group were detected and compared. **Results** The RBP4 and sdLDL of CAS group was significant higher than that of T2DM group and control group ($P<0.05$), but ANGPTL4 and NLR were significantly lower than T2DM group and the control group ($P<0.05$). The RBP4, sdLDL of T2DM group were significantly higher than the control group ($P<0.05$), but the ANGPTL4 and NLR were significantly lower than the control group ($P<0.05$). The RBP4, sdLDL were significantly and positively correlated with the IMT ($P<0.05$) in CAS group, but the ANGPTL4 wassignificant negative correlated with IMT ($P<0.05$). **Conclusion** The blood NLR, RBP4, sdLDL and ANGPTL4 in T2DM patients with carotid atherosclerosis change significantly, and the RBP4, sdLDL and ANGPTL4 had correlation with IMT.

[**Keywords**] Diabetes mellitus, type 2; Carotid artery diseases; Carotid intima-media thickness; Retinol-binding proteins

2 型糖尿病(T2DM)的发生能够增加血管病变的发生风险,导致动脉粥样硬化的发生[1]。流行病学研究显示,每 10 万人中,T2DM 合并颈部血管粥样硬化的发生为 223 ~ 443 人[2]。

临床上不同的因素均可能影响到动脉血管壁的病变,增加内膜下脂质的沉积及泡沫细胞的浸润,促进粥样斑块的形成。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)能够反映局部炎性反应,NLR 的表达波动能够影响局部血管内皮细胞的损伤及炎性因子的浸润过程[3];血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)的表达能够保护血管内皮细胞免受白细胞介素 6(IL-6)或者肿瘤坏死因子 α 的浸润[4];血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)能够影响局部氧化应激过程,促进过氧化物对于血管内皮的毒性作用[5];小而密低密度脂蛋白(sdLDL)的表达浓度的提升,能够促进泡沫细胞在血管内皮下的沉积[6]。为了进一步揭示 T2DM 患者外周血 NLR、血清 RBP4、sdLDL 及 ANGPTL4 的变化及与颈动脉硬化的关系,从而为临床上预防 T2DM 发生颈部血管的粥样硬化提供参考,本次研究选取我院 T2DM 合并或者未合并有颈部血管粥样硬化的病例,探讨了相关指标的表达及其与血管病变的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 4 月至 2017 年 5 月在我院确诊的单纯 T2DM 患者 60 例(T2DM 组)、60 例 T2DM 合并颈动脉粥样硬化患者(CAS 组),同时选取 60 例健康对象(对照组)。

T2DM 组:男 36 例,女 24 例;年龄范围 45 ~ 79 岁,年龄(65.4 ± 10.2)岁;体质指数范围(BMI)(22.8 ± 1.9)kg/m^2。CAS 组:男 32 例,女 28 例;年龄范围 48 ~ 79 岁,年龄(67.0 ± 9.4)岁;BMI(22.5 ± 2.2)kg/m^2。对照组:男 35 例,女 25 例;年龄范围 45 ~ 79 岁,年龄(64.3 ± 9.7)岁;BMI(22.5 ± 2.3)kg/m^2。三组研究对象的年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)糖尿病患者的的诊断依据中华医学会制定的诊断标准:①空腹血糖≥7.0 mmol/L;②随机血糖≥11.1 mmol/L;③口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖值≥11.1 mmol/L;上述 3 点任何 1 点满足即可诊断;(2)颈动脉粥样硬化的诊断依据彩色多普勒超声诊断结果;(3)患者年龄 19 ~ 79 岁。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)精神疾病、认知功能障碍;(3)近 3 个月具有脑血管病史;(4)长期使用免疫抑制剂、糖皮质激素的患者;(5)伴有感染性疾病;(6)伴有肝肾功能障碍。

1.3 指标检测方法 采用化学发光法检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),检测仪器为 MAGLUMI 化学发光免疫分析仪及其配套试剂。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、胰岛素抵抗相关人血浆低密度脂蛋白(sdLDL)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4),检测仪器为美国 Bio-Bad 全自动酶标仪,试剂盒购自南京建成生物工程研究所,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 彩色多普勒超声检测 采用美国 GE 公司生产的 IU-900 系列超声诊断仪器进行诊断,检查者取仰卧位,充分暴露颈部,超声探头频率设置为 4.5 ~ 5.5 MHz。检查者头仰向另一侧,探头从颈部根部开始探讨颈动脉主干,并向上移行观察颈动脉膨大以及分支处,典型的动脉外膜、肌层、内膜呈现出明显的两亮一暗的表现,在颈动脉膨大处内 1 cm 以内检测内膜内层至中膜外层的厚度,重复检测 2 次,取平均值。

1.5　统计学处理　采用 SPSS16.0 进行数据分析，计量资料比较采用 t 检验，计数资料比较采用 χ^2 检验，相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　三组研究对象的血脂指标比较　CAS 组患者的血清 TG、TC、LDL-C 显著的高于 T2DM 组、对照组，均 $P<0.05$；CAS 组患者的血清 HDL-C 显著低于 T2DM 组、对照组，均 $P<0.05$。见表 1。

表 1　三组研究对象的血脂指标比较（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）

组别	例数	TG	TC	HDL-C	LDL-C
健康对照组	60	1.37±0.25	4.30±0.58	1.55±0.20	1.77±0.43
T2DM 组	60	1.54±0.27[a]	4.67±0.56[a]	1.32±0.15[a]	2.43±0.46[a]
CAS 组	60	1.78±0.20[ab]	4.89±0.82[ab]	1.07±0.13[ab]	2.98±0.52[ab]

注：T2DM 组为单纯 2 型糖尿病组；CAS 组为 T2DM 合并颈动脉粥样硬化；TG 为三酰甘油，TC 为总胆固醇，HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇；与健康对照组比较，[a]$P<0.05$；与 T2DM 组比较，[b]$P<0.05$；下表同

2.2　三组研究对象的 NLR、RBP4、sdLDL、ANGPTL4测定值比较　CAS 组患者的 RBP4、sdLDL 测定值显著的高于 T2DM 组、对照组，均 $P<0.05$，CAS 组患者的血清 ANGPTL4、NLR 显著的低于 T2DM 组、对照组，均 $P<0.05$；T2DM 组患者的 RBP4、sdLDL 测定值显著的高于对照组，均 $P<0.05$；T2DM 组患者的血清 ANGPTL4、NLR 显著的低于对照组，均 $P<0.05$。见表 2。

表 2　三组研究对象的 NLR、RBP4、sdLDL、ANGPTL4 测定值比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	NLR	RBP4（mg/L）	sdLDL（mmol/L）	ANGPTL4（μg/L）
健康对照组	60	1.78±0.14	12.85±4.76	0.86±0.24	37.69±4.45
T2DM 组	60	1.63±0.15[a]	30.61±8.41[a]	1.16±0.28[a]	33.40±4.29[a]
CAS 组	60	1.60±0.12[ab]	43.90±9.17[ab]	1.42±0.31[ab]	30.61±3.70[ab]

注：NLR 为外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值，RBP4 为血清视黄醇结合蛋白 4、sdLDL 为胰岛素抵抗相关人血浆低密度脂蛋白，ANGPTL4 为血管生成素样蛋白 4，下表同

2.3　相关性分析　CAS 组患者的 RBP4、sdLDL 测定值与颈动脉内膜中层厚度（IMT）呈显著的正相关关系（$P<0.05$），CAS 组患者的 ANGPTL4 测定值与 IMT 呈显著的负相关关系（$P<0.05$），CAS 组患者的 NRL 测定值与 IMT 无明显的相关关系（$P>0.05$）。见表 3。

表 3　2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者四个检测指标与颈动脉内膜中层厚度的相关性（$n=60$）

统计学结果	NLR	RBP4	sdLDL	ANGPTL4
r 值	−0.094	0.617	0.728	−0.633
P 值	0.297	<0.001	<0.001	<0.001

3　讨论

T2DM 合并颈部动脉粥样硬化的形成，能够增加脑血管病变的风险。长期的流行病学随访研究显示，现阶段临床上 T2DM 合并颈部血管粥样硬化的患者病死率可为 3.5% 以上，同时其中枢神经系统的远期并发症或者致残率等均可为 5.5% 以上[7-8]。本次研究的现实意义在于：（1）能够为 T2DM 合并颈部血管粥样硬化的预防提供依据；（2）能够为 T2DM 合并颈部血管粥样硬化的治疗提供随访参考指标。

RBP4 能够通过对于血管内皮局部纤维化的促进作用，增加内皮下平滑肌细胞的痉挛，从而影响间质细胞的代偿性增生，导致颈部血管脆性的改变。RBP4 能够诱导下游单核细胞或者嗜酸性粒细胞的富集，增加炎性细胞对于颈部血管内皮的浸润，增加患者的血管的病变风险[5]；sdLDL 对于脂质代谢的影响，能够导致颈部血管内皮的泡沫细胞的沉积，导致粥样斑块面积的增加及血管脆性的改变[9]；NLR 是新型的炎性因子指标，NLR 的波动能够影响到局部中性粒细胞的活性，导致下游炎症信号通路的改变进而影响到局部血管内皮细胞的生物学特征[10]；ANGPTL4 对于局部血管内皮细胞的保护作用，主要在于其对于单核细胞或者巨噬细胞的拮抗作用，降低了炎性细胞的富集过程，提高了还原性谷胱甘肽芳基转移酶的活性，保护了氧化应激过程[11]。部分研究重点探讨了 NLR 或者 RBP4 在 T2DM 合并颈部血管粥样硬化中的表达情况，认为 RBP4 等的表达与血管粥样硬化、脑栓塞等密切相关，但对于 ANGPTL4等的分析探讨不足。

本研究发现，在 T2DM 合并颈部血管病变的人群中，TG、TC、LDL-C 等指标的上升较为明显，而保护性脂蛋白指标如 HDL-C 的下降较为明显，这些均提示了血脂代谢紊乱在颈部血管粥样硬化过程中的作用。在 T2DM 患者中，NLR、RBP4、sdLDL、ANGPTL4 的表达差异较为明显，其中 NLR、ANGPTL4的表达浓度明显下降，低于正常对照人群，同时在 T2DM 合并有颈部血管粥样硬化的人群

中,NLR、ANGPTL4 的下降更为明显,提示了 NLR、ANGPTL4 可能在 T2DM 患者颈部血管病变的过程中保护性作用逐渐降低,而在正常人群、T2DM 和 T2DM 合并有颈部血管粥样硬化的人群中,RBP4、sdLDL 等指标的表达趋势逐渐上升,这些均提示了 NLR、RBP4、sdLDL、ANGPTL4 等对于颈部血管病变的影响,从机制上考虑相关指标对于颈部血管粥样硬化发生的影响主要与下列几个方面的因素有关[12-13]:(1)RBP4 的表达浓度的上升,增加了单核细胞及巨噬细胞对于颈部血管内皮细胞的膜完整性的破坏,增加了间质成分中成纤维成分的代偿性增生;(2)sdLDL 能够促进 LDL-C 对于血管内皮的氧化应激损伤,促进了颈部血管胶原纤维的暴露,增加了血小板性血栓的形成风险;(3)ANGPTL4 的表达下降,导致其对于颈部血管痉挛的调控作用下降,颈部血管的持续性痉挛表现更为明显,血管内皮下平滑肌细胞增殖导致的血管狭窄、闭塞等风险也明显上升。杨庭显等[14]研究者在探讨 T2DM 合并颈部血管粥样硬化的病因过程中发现,sdLDL 的上升幅度可达 25%,同时 sdLDL 等能够增加颈部血管粥样斑块的脱落风险,增加颈部血管的脆性和阻塞的风险。相关关系分析可见,RBP4、sdLDL 及 ANGPTL4 与颈动脉 IMT 密切相关,进一步提示了 RBP4、sdLDL 及 ANGPTL4 等与颈部血管病变的因果关系。

综上所述,T2DM 合并颈动脉粥样硬化患者 NLR、RBP4、sdLDL、ANGPTL4 水平发生显著改变,并且 RBP4、sdLDL、ANGPTL4 水平变化与 IMT 增大具有相关性。

参考文献

[1] HAGENSEN M K, MORTENSEN M B, KJOLBY M, et al. Reply to "Bioinformatics analysis in type 1 diabetes increases retention of low-density lipoprotein in the atherosclerosis-prone area of the murine aorta"[J]. Atherosclerosis, 2017, 263(6): 428-429.

[2] BESSUEILLE L, MAGNE D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes[J]. CMLS, 2015, 72(13): 2475-2489.

[3] 董荣静,石柔,董雪娥,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2017,11(2):179-182. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.02.001

[4] 刘云涛,简磊,潘敬芳. 2 型糖尿病患者血清血管生成素样蛋白 4 水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 广东医学,2015,36(18):2815-2817.

[5] 孙春萍,胡国平,张伟,等. 新诊断 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与视黄醇结合蛋白 4 水平的相关性分析[J/CD]. 中国医学前沿杂志:电子版,2017,9(9):28-31. DOI:10.12037/YXQY.2017.09-06.

[6] 张鹏,蒋兰兰,罗勇,等. 2 型糖尿病患者血清 LDL,CysC 与动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 现代生物医学进展,2017,17(15):2862-2864.

[7] BORNFELDT K E. 2013 Russell ross memorial lecture in vascular biology: cellular and molecular mechanisms of diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 705-714.

[8] LANKIN V, KONOVALOVA G, TIKHAZE A, et al. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injure in atherosclerosis and diabetes[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 395(2): 241-252.

[9] 侯淑红,陈东平,游丽霞,等. 2 型糖尿病患者颈动脉内-中膜厚度和 LDL/HDL 胆固醇比值对冠状动脉狭窄的预测价值[J]. 中国心血管病研究,2014,12(10):896-899.

[10] 杨建军,雷芳. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者 NLR 与颈动脉内中膜厚度的关系[J]. 山东医药,2015,55(46):50-51.

[11] DEHGHAN F, SOORI R, GHOLAMI K, et al. Purslane (portulaca oleracea) seed consumption and aerobic training improves biomarkers associated with atherosclerosis in women with type 2 diabetes (T2D)[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 45-47.

[12] 吴贵福,高珊,董春萍. 2 型糖尿病血清血管生成素样蛋白 2、4 水平与颈动脉斑块性质的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2016,22(21):2605-2608.

[13] 张瑜珊,汪年松,王筱霞. 糖尿病肾病患者血清 RBP4 水平与颈动脉病变的相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(6):495-498.

[14] 杨庭显,康海岩. 血清 RBP4 与 sdLDL 联合检测与 2 型糖尿病患者并发动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 中国实验诊断学,2016,20(9):1457-1459.

(收稿日期:2018-03-14)