

# 颈动脉斑块内新生血管与2型糖尿病合并冠心病的关系研究

程明慧<sup>1</sup>, 任杰<sup>2</sup>, 靳玉倩<sup>2</sup>, 魏剑芬<sup>2\*</sup>, 焦丽静<sup>2</sup>, 阚芳芳<sup>2</sup>, 盛佳曦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>华北理工大学附属医院放射科, 河北 唐山

<sup>2</sup>华北理工大学附属医院内分泌科, 河北 唐山

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月19日

## 摘要

目的: 通过分析2型糖尿病伴颈动脉斑块患者血糖、血脂、胰岛素等指标与斑块内新生血管形成情况及合并冠心病情况, 了解其与T2DM颈动脉斑块内新生血管的关系, 为T2DM合并冠心病预防及诊治提供新的靶点。方法: 选取于2021年5月至2022年4月华北理工大学附属医院内分泌科住院的T2DM患者110例, 依据颈动脉超声造影结果, 将患者分为颈动脉斑块内有新生血管组(病例组)患者56例, 颈动脉斑块内无新生血管组(对照组)患者54例。测定血脂、血糖、胰岛功能、糖化血红蛋白、血压, 计算体重指数及胰岛素抵抗指数, 分析合并冠心病比例及斑块内新生血管与冠心病关系。结果: 1) 颈动脉斑块内有新生血管组发生冠心病的风险升高1.78倍; 2) 两组间糖尿病病程、BMI、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、HbA1c、FBP、IR差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 颈动脉斑块内新生血管形成增加了糖尿病患者心血管疾病的风险, 可作为预测冠心病的因子。

## 关键词

2型糖尿病, 颈动脉斑块新生血管, 冠心病

## A Study of the Relationship between Neovascularization in Carotid Plaque and Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Heart Disease

Minghui Cheng<sup>1</sup>, Jie Ren<sup>2</sup>, Yuqian Jin<sup>2</sup>, Jianfen Wei<sup>2\*</sup>, Lijing Jiao<sup>2</sup>, Fangfang Kan<sup>2</sup>, Jiayi Sheng<sup>2</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 程明慧, 任杰, 靳玉倩, 魏剑芬, 焦丽静, 阚芳芳, 盛佳曦. 颈动脉斑块内新生血管与2型糖尿病合并冠心病的关系研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14744-14749. DOI: 10.12677/acm.2023.1392062

<sup>1</sup>Radiology Department, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objectives:** By analyzing the indexes of blood glucose, blood lipids and insulin, neovascularization within plaques and combined coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with carotid plaques, to understand the relationship with neovascularization within carotid plaques of T2DM, to provide new targets for the prevention and diagnosis of T2DM combined with coronary heart disease. **Methods:** One hundred and ten patients with T2DM who were hospitalized in the endocrine department of Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from May 2021 to April 2022 were selected. Based on the results of carotid ultrasonography, the patients were divided into 56 patients in the group with neovascularization in the carotid plaque (case group) and 54 patients in the group without neovascularization in the carotid plaque (control group). Lipids, blood glucose, pancreatic islet function, glycosylated hemoglobin, and blood pressure were measured, and body mass index and insulin resistance index were calculated. To analyze the proportion of combined coronary artery disease and the relationship between intraplaque neovascularization and coronary artery disease. **Result:** 1) The risk of coronary heart disease in the group with neovascularization within the carotid plaque was elevated by 1.78 times; 2) The differences in diabetes duration, BMI, SBP, DBP, TC, TG, LDL-C, HbA1c, FBP, IR between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Neovascularization within carotid plaques increases the risk of cardiovascular disease in diabetic patients and may serve as a predictor of coronary heart disease.

## Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Carotid Plaque Neovascularization, Coronary Heart Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着社会经济的发展, 人民生活方式的转变, 全球糖尿病发病率迅猛增长。糖尿病随着病程延长可引起全身多个器官并发症。合并大血管病变占较高比例, 其发生的病理基础是动脉粥样硬化, 颈动脉是最易受累的周围血管之一, 是连接脑和心脏的主要动脉[1]。糖尿病并发心血管疾患的比例明显高于非糖尿病患者。高血糖毒性加剧了血管病理改变的发生, 通过介导血管炎症改变、内皮功能损伤、微血栓形成、神经功能调节障碍等导致动脉粥样硬化[2]。动脉粥样硬化病变中的新生血管在斑块内的形成导致斑块不稳定, 心脑血管意外发病升高。新生血管形成可能是由动脉粥样硬化血管生成的细胞因子和经典的血管生成因子介导的, 新生血管参与动脉斑块不稳定和血栓脱落移位导致远处器官栓塞[3]。干预动脉斑块新生血管形成成为防治慢性血管病变靶点。本研究通过对 T2DM 颈动脉斑块内新生血管程度分析, 分析颈动脉斑块稳定性与糖尿病并发冠状动脉疾患的关系, 为糖尿病的防治大血管并发症防治提供临床价值的参考。

## 2. 研究对象

选取华北理工大学附属医院内分泌科 2019 年 12 月至 2021 年 1 月住院的 T2DM 患者 110 例, 其中 T2DM 颈动脉斑块内有新生血管组(病例组)患者 56 例, 男性 36 例, 女性 20 例, 年龄 36~71 岁, 糖尿病病程 1~28 年。T2DM 颈动脉斑块内无新生血管组(对照组)患者 54 例, 男性 32 例, 女性 22 例, 年龄 35~75 岁, 糖尿病病程 1~27 年。糖尿病诊断标准: 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。颈动脉斑块、内中膜厚度(IMT)测量标准: 在颈总动脉分叉处下方测量内膜均匀无斑块病变的 1~1.5 cm 范围内测量 IMT。通常将  $IMT \geq 1.5$  mm 厚度为有颈动脉粥样斑块形成。应用西门子 Acuson S2000 超声检查仪进行颈部动脉血管造影, 9L4 高频线阵探头, 频率 4~9 MHz, 匹配 Cadence 造影成像技术, 经肘正中静脉留置针快速连续注射造影剂六氟化硫 1.5 ml 和 0.9% 盐水 10 ml, 超声医师应用造影模式, 固定探头连续观察 2 分钟, 计时并描述斑块增强变化。半定量测定结果判定标准[3]: 无新生血管形成: 斑块内未见微气泡流动或仅于斑块外部血管外膜少量微气泡; 新生血管形成: 斑块基底部、肩部或于整个斑块内探及微气泡流动。排除 1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、合并糖尿病急性并发症、肝肾功能明显异常者、除外使用超声造影剂禁忌症, 如对微泡造影剂过敏或心力衰竭者。入选研究对象均在禁食 12 h 以后采静脉血, 检验科在全自动生化分析仪测定血液指标如血脂指标包括胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG); 空腹静脉血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(CR); 糖化血红蛋白(HbA1c)采用乳胶增强免疫抑制法; 应用电化学发光测定空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 胰岛素(2hINS)、空腹 C 肽(FCP)、餐后 2hC 肽(2hCP)。应用 HOMA 公式计算胰岛素抵抗指数( $IR$ )= $FPG$  (mmol/L)  $\times$   $FINS$  ( $\mu$ U/mL)/22.5; 指标的测定由特定的检验科医师在同一台仪器进行操作。

## 3. 统计学方法

用 Excel 建库, 采用 SPSS25.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的采“ $\bar{x} \pm s$ ”表示; 双侧检验, 以  $P < 0.05$  差异有统计学意义。计量资料采用独立样本 t 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 明确两组是否具有可比性。单因素分析: 通过  $\chi^2$  检验、计算 OR 值及其 95% CI 及采用非条件 Logistic 回归分析颈动脉斑块内新生血管与 T2DM 合并冠心病的关系。

## 4. 结果

### 4.1. 两组间一般资料比较

$\chi^2$  检验结果显示, 两组间性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 说明两组在性别方面具有可比性; t 检验结果显示, 病例组病程长于对照组, BMI、SBP、DBP 高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组间患者年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 说明两组在年龄方面具有可比性(见表 1)。

Table 1. Comparison of general information between groups

表 1. 两组一般资料比较

指标	病例组(n = 56)	对照组(n = 54)	T/ $\chi^2$	P
性别(男/女)	36/20	32/22	0.28	>0.05
年龄(岁)	57.43 $\pm$ 8.17	56.78 $\pm$ 8.02	0.35	>0.05
病程(年)	13.46 $\pm$ 6.74	9.37 $\pm$ 5.59	2.48	<0.05
BMI	26.65 $\pm$ 3.27	24.98 $\pm$ 2.89	2.03	<0.05
SBP	147.72 $\pm$ 17.64	136.42 $\pm$ 13.22	2.75	<0.05
DBP	94.93 $\pm$ 9.68	87.58 $\pm$ 8.37	3.04	<0.05

#### 4.2. 两组间血脂相关指标比较

t 检验分析结果显示, 病例组 TC、TG、LDL-C 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

**Table 2.** Comparison of blood fat between groups  
**表 2.** 两组血脂比较

指标(mmol/L)	病例组(n = 56)	对照组(n = 54)	t	P
TC	5.62 ± 1.48	5.03 ± 0.72	2.12	<0.05
TG	2.74 ± 1.35	1.72 ± 0.79	3.65	<0.05
LDL-C	3.76 ± 1.09	3.23 ± 0.73	2.35	<0.05
HDL-C	1.32 ± 0.78	1.23 ± 0.37	0.16	>0.05

#### 4.3. 两组间血糖及胰岛功能相关指标比较

t 检验分析结果显示, 病例组 HbA1c、FPG、2hPG、FINS、2hINS、FPC、水平与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (见表 3)。

**Table 3.** Comparison of blood glucose and pancreas islet function between groups  
**表 3.** 两组血糖及胰岛功能的比较

指标	病例组(n = 63)	对照组(n = 57)	t	P
HbA1c (%)	10.58 ± 1.96	8.79 ± 1.68	3.79	<0.05
FPG (mmol/L)	11.61 ± 2.28	9.75 ± 1.87	3.43	<0.05
2hPG (mmol/L)	15.85 ± 3.65	12.78 ± 4.36	2.88	<0.05
FINS (μU/mL)	13.76 ± 8.36	9.42 ± 7.37	2.04	<0.05
2hINS (μU/mL)	37.19 ± 13.05	47.85 ± 14.82	-2.73	<0.05
FPC (ng/mL)	1.98 ± 0.73	2.86 ± 0.82	-4.64	<0.05
2hPC (ng/mL)	5.78 ± 1.59	6.27 ± 1.97	-1.06	>0.05
IR	5.69 ± 3.82	3.87 ± 3.14	1.98	<0.05

#### 4.4. 颈动脉斑块内新生血管与 T2DM 合并冠心病的关系

经  $X^2$  检验结果显示病例组发生冠心病的风险是对照组 2.78 倍, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 表明颈动脉斑块内新生血管增加糖尿病合并冠心病的风险(见表 4)。

**Table 4.** The relationship between carotid plaque neovascularization and T2DM with coronary heart disease  
**表 4.** 颈动脉斑块内新生血管与 T2DM 合并冠心病的关系

组别	冠心病		$X^2$	P	OR	95% CI for OR
	有	无				
有新生血管组	30	26	10.04	0.00	2.78	1.43~7.22
无新生血管组	16	38				

#### 4.5. 糖尿病合并冠心病危险因素的非条件二分类 Logistic 回归分析

以糖尿病是否合并冠心病为因变量,以单因素分析中有差别的指标为自变量,进行非条件二分类 Logistic 回归分析。结果显示斑块内新生血管形成、糖尿病病程、合并微血管病变、脑血管病增加糖尿病发生冠心病风险(见表 5)。

**Table 5.** Non-conditional Binary Logistic regression analysis of related factors of Diabetes Mellitus complicated with coronary heart disease

**表 5.** 影响糖尿病合并冠心病危险因素的非条件二分类 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	Wald	P	OR	95% CI for OR
病程	0.11	4.02	0.04	1.12	1.01~1.26
斑块内新生血管	1.03	4.68	0.03	2.82	1.12~7.15
微血管病变	1.21	3.91	0.04	3.37	1.01~7.15
脑血管病	1.79	8.23	0.00	6.02	1.75~20.45
常量	2.32	0.36	0.06	0.000	

## 5. 讨论

我国糖尿病患病率高,控制率极低易并发多种并发症,包括大血管和微血管并发症及神经病变等器官慢性进展性损害、功能减退衰竭。相关研究证明,糖毒性、血压升高、脂代谢紊乱、吸烟、肥胖等相关危险因素在糖尿病患者发生动脉粥样硬化改变中起到了加速作用,高于非糖尿病人群 3~5 倍,糖尿病患者的动脉斑块发生更大范围的坏死核心和较明显的炎症改变。斑块在形成过程中,其内形成新生血管,新生血管的血管壁由内皮细胞形成,周围无结缔组织和缺乏基底膜支撑,易破裂而形成血栓,斑块内新生血管与粥样硬化斑块稳定性密切相关。超声造影成像技术(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)利用造影剂微泡的非线性谐波信号可检测斑块内新生血管,以评估斑块的稳定性,通过颈动脉超声造影发现糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块中出现大量新生血管[4] [5]。心脑血管疾病发生是由不稳定颈动脉斑块栓子脱落引起的,而斑块内新生血管是斑块不稳定性的特征,识别易损斑块及其相关危险因素将有助于减少心脑血管事件的发生[6]。研究表明,随着糖尿病病程的延长,颈动脉硬化斑块形成的危险随之增加[7]。苏琳等研究显示糖尿病病程大于 20 年的患者与病程小于 10 年的患者相比,颈动脉中不稳定的斑块比例增高,且更容易发生腔隙性脑梗死[8]。本研究结果显示,在已有颈动脉斑块形成的基础上,糖尿病病史较长的受试者斑块内新生血管形成的发生率高于新发糖尿病患者。颈动脉造影是一种实用的非侵入性工具,可有效的显示斑块内出现的新生血管[9]。因此建议糖尿病病史长于 10 年以上的患者应进行血管超声造影筛查斑块内新生血管情况以尽早进行心脑血管疾病预防。胰岛素抵抗可以引起内皮依赖性血管舒张反应的减弱。血管内皮功能障碍损害血管内皮调节血管舒缩作用,一氧化氮合成减少、血管弹性受损。内皮活性氧生成增强加剧了氧化应激反应发生,刺激黏附分子表达,分泌大量细胞趋化因子,促进巨噬细胞、血小板黏附、迁徙和浸润至内膜层诱导动脉粥样硬化的形成[10]。冠状动脉性心脏病的发生发展可能与颈动脉粥样硬化斑块的稳定性有关。提示,研究颈动脉斑块增强程度与冠心病患者的临床症状的相关性具有积极意义。本研究结果显示,颈动脉斑块内有新生血管形成组冠心病发生率明显高于无新生血管组,在控制了无可比性的因素后,有新生血管组冠心病发生率是无新生血管组的 1.78 倍。新生血管是易损性斑块标志,可以用超声造影检查进行无创性评估,可以直接显示动脉粥样硬化的颈动脉中的新生血管和动脉血运。新生血管通过募集白细胞和斑块内出血促进斑块不稳定。新生血管扩张与晚期斑块内的炎性

浸润可导致细胞外基质降解、巨噬细胞浸润和坏死核增大, 促进斑块破裂削弱动脉壁[11]。Deyama [12] 等人最近的一项研究表明, 使用超声造影评估的颈动脉新生血管等级越高, 与冠状动脉造影术评估的更复杂和更广泛的冠状动脉病变和多支血管冠状动脉疾病患病率相关。动脉粥样硬化斑块中新生血管的存在可能导致动脉粥样硬化斑块的不稳定, 增加急性冠脉事件的发生, 临床对于糖尿病病史较长血糖控制较差的患者应定期检测颈动脉斑块内新生血管情况尽早采取干预措施预防冠心病发生。

## 参考文献

- [1] 张雪梅, 赵颖, 赵欣, 等. 超声造影对糖尿病视网膜病变患者颈动脉斑块稳定性的评估价值研究[J]. 中国医药, 2019, 14(12): 1817-1820.
- [2] Madonna, R., Balistreri, C.R., Geng, Y.J., *et al.* (2017) Diabetic Microangiopathy: Pathogenetic Insights and Novel Therapeutic Approaches. *Vascular Pharmacology*, **90**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.01.004>
- [3] Camaré, C., Pucelle, M., Nègre-Salvayre, A., *et al.* (2017) Angiogenesis in the Atherosclerotic Plaque. *Redox Biology*, **12**, 18-34. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.007>
- [4] Engelbrechtsen, L., Appel, V.E., Schnurr, T.M., *et al.* (2019) Genetic Determinants of Blood Pressure Traits Are Associated with Carotid Arterial Thickening and Plaque Formation in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **16**, 13-21. <https://doi.org/10.1177/1479164118810365>
- [5] 宁彬, 何文, 张东, 等. 缺血性卒中并发 2 型糖尿病患者颈动脉斑块内新生血管分布特点的超声造影研究[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 662-666.
- [6] Zamani, M., Skagen, K., Scott, H., *et al.* (2019) Carotid Plaque Neovascularization Detected with Superb Microvascular Imaging Ultrasound without Using Contrast Media. *Stroke*, **50**, 3121-3127. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025496>
- [7] 张蕊, 赵晓冉, 郭宏英, 等. 2 型糖尿病患者发生颈动脉斑块的影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 72-75.
- [8] 苏琳, 张庆文, 李卫, 等. 病程对老年 2 型糖尿病患者认知功能及相关危险因素的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(10): 1071-1075.
- [9] Song, Y., Dang, Y., Cai, H., *et al.* (2020) Carotid Intraplaque Neovascularization Predicts Atherosclerotic Renal Artery Stenosis in Patients with Carotid Artery Stenosis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **30**, 1492-1499. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.031>
- [10] 魏碧玥, 梁梅花. 糖尿病引起动脉粥样硬化作用机制研究的进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(1): 85-87.
- [11] 孙翔, 谭杰. 超声造影在检测冠心病颈动脉斑块内新生血管中的作用及与血清 Hcy 的关系[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(6): 1402-1406.
- [12] Deyama, J., Nakamura, T., Takishima, I., *et al.* (2013) Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Carotid Plaque Neovascularization Is Useful for Identifying High-Risk Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*, **77**, 1499-1507. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1529>