

## · 论 著 ·

【编者按】近年来，随着人们生活方式改变及人口老龄化进程加剧，我国心血管疾病（CVD）发病率逐年升高，而老年人、糖尿病患者等CVD高危人群CVD患病率甚至出现“井喷式”增长。美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南（ATP III）将脂蛋白A归为“新兴的”脂类危险因素，脂蛋白A水平升高有助于预测CVD患者15年临床结局，提高对CVD的风险预测水平，因此近年来脂蛋白A与CVD的关系成为当前研究热点之一。杨锐能等在既往研究基础上，进行了一项长达6年的前瞻性随访研究，结果显示，血清脂蛋白A水平升高的2型糖尿病患者CVD发生风险明显升高，提示血清脂蛋白A水平升高可作为预测2型糖尿病患者CVD的参考指标，具有一定临床价值，敬请关注！

## 血清脂蛋白A水平与2型糖尿病患者心血管疾病关系的前瞻性研究

杨锐能，胡荣权，苏伟青，刘付萍

【摘要】目的 探讨血清脂蛋白A水平与2型糖尿病患者心血管疾病的关系。方法 采用前瞻性研究方法，选取2010年1—6月陆续来广东省廉江市人民医院就诊并同意接受随访的门诊或住院2型糖尿病患者1291例，所有患者随访6年，于2016年1—6月陆续到广东省廉江市人民医院糖尿病中心反馈随访结果。随访前记录所有患者基线资料，包括性别、年龄、体质指数（BMI）、吸烟情况、糖尿病病程、既往史（包括高血压和糖尿病肾病）、药物使用情况及实验室检查指标。比较有无罹患心血管疾病及不同血清脂蛋白A水平患者基线资料，2型糖尿病患者心血管疾病影响因素分析采用多元Cox回归分析。结果 （1）1291例患者随访6年，其中完成随访者872例；随访期间被新诊断为心血管疾病214例。有无罹患心血管疾病患者女性比例、BMI、吸烟率、使用他汀类药物者所占比例、基线空腹血糖（FPG）、基线糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）、基线三酰甘油（TG）、基线高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、基线低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、脂蛋白A修正的TC、脂蛋白A修正的LDL-C及基线尿蛋白排泄率（UAER）比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；有无罹患心血管疾病患者年龄、糖尿病病程、高血压发生率、糖尿病肾病发生率、使用胰岛素者所占比例、使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂（ACEI/ARB）者所占比例、使用乙酰水杨酸者所占比例、基线肾小球滤过率（GFR）、基线总胆固醇（TC）、基线脂蛋白A比较，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。（2）根据血清脂蛋白A水平将完成随访的患者分为脂蛋白A $\leq 11.70$  mg/L者203例（Q1组）、 $11.70$  mg/L $<$ 脂蛋白A $\leq 18.03$  mg/L者247例（Q2组）， $18.03$  mg/L $<$ 脂蛋白A $\leq 23.91$  mg/L者233例（Q3组），脂蛋白A $> 23.91$  mg/L者189例（Q4组）。不同血清脂蛋白A水平患者BMI、高血压发生率、糖尿病肾病发生率、使用胰岛素者所占比例、使用ACEI/ARB者所占比例、使用他汀类药物者所占比例、使用乙酰水杨酸者所占比例及基线HDL-C比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；不同脂蛋白A水平患者女性比例、年龄、吸烟率、糖尿病病程、基线FPG、基线HbA<sub>1c</sub>、基线GFR、基线TC、基线TG、基线LDL-C、脂蛋白A修正的TC、脂蛋白A修正的LDL-C及UAER比较，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。（3）多元Cox回归分析结果显示，与第一四分位数基线血清脂蛋白A水平相比，第三四分位数基线血清脂蛋白A水平〔RR=1.72，95%CI（1.11，2.62）〕和第四四分位数基线血清脂蛋白A水平〔RR=2.33，95%CI（1.56，3.51）〕是2型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素（ $P<0.05$ ）。调整性别、年龄、BMI、吸烟、糖尿病病程、高血压、糖尿病肾病、基线HbA<sub>1c</sub>、基线GFR、使用胰岛素、使用ACEI/ARB、使用他汀类药物、使用乙酰水杨酸后，多元Cox回归分析结果显示，与第一四分位数基线血清脂蛋白A水平相比，第四四分位数基线血清脂蛋白A水平是2型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素〔RR=1.95，95%CI（1.23，2.98）〕。结论 血清脂蛋白A水平升高的2型糖尿病患者心血管疾病发生风险明显升高，血清脂蛋白A水平升高可作为预测2型糖尿病患者心血管疾病的参考指标。

【关键词】 糖尿病，2型；心血管疾病；脂蛋白A；前瞻性研究

【中图分类号】 R 587.1 R 54 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.04.003

杨锐能，胡荣权，苏伟青，等. 血清脂蛋白A水平与2型糖尿病患者心血管疾病关系的前瞻性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (4): 12-17. [www.syxnf.net]

YANG R N, HU R Q, SU W Q, et al. Relationship between serum lipoprotein a level and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a perspective study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (4): 12-17.

**Relationship between Serum Lipoprotein A Level and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Perspective Study** YANG Rui-neng, HU Rong-quan, SU Wei-qing, LIU Fu-ping

The People's Hospital of Lianjiang, Lianjiang 524400, China

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between serum lipoprotein A level and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Prospective study method was used to continuously select 1 291 outpatients or inpatients with type 2 diabetes mellitus from January to June in 2010, all of agreed with follow up and were followed up for 6 years. Follow-up results were collected in the Diabetes Center of the People's Hospital of Lianjiang from January to June in 2016. Baseline information of the above patients was recorded before follow up, including gender, age, BMI, smoking status, course of diabetes, past medical history (including hypertension and diabetic nephropathy), drugs usage and laboratory examination results. Baseline information was compared in patients with or without cardiovascular disease, in patients with different serum lipoprotein A level, and influencing factors of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus were analyzed by multiple Cox regression analysis. **Results** (1) Of the 1 291 patients, 872 cases completed the 6-year follow-up, thereinto 214 cases were newly diagnosed as cardiovascular disease. No statistically significant differences of female ratio, BMI, smoking rate, proportion of patients using statins, baseline FPG, baseline HbA<sub>1c</sub>, baseline TG, baseline HDL-C, baseline LDL-C, lipoprotein A revised TC, lipoprotein A revised LDL-C or baseline UAER was found in patients with or without cardiovascular disease ( $P > 0.05$ ), while there were statistically significant differences of age, course of diabetes, incidence of hypertension and diabetic nephropathy, proportion of patients using insulin, using ACEI/ARB and using acetylsalicylic acid, baseline GFR, baseline TC and baseline lipoprotein A in patients with or without cardiovascular disease ( $P < 0.05$ ). (2) According to serum lipoprotein A level, patients completed the follow-up were divided into Q1 group (with serum lipoprotein A level equal or less than 11.70 mg/L,  $n = 203$ ), Q2 group (with serum lipoprotein A level over 11.70 mg/L but equal or less than 18.03 mg/L,  $n = 247$ ), Q3 group (with serum lipoprotein A level over 18.03 mg/L but equal or less than 23.91 mg/L,  $n = 233$ ) and Q4 group (with serum lipoprotein A level over 23.91 mg/L,  $n = 189$ ). No statistically significant differences of BMI, incidence of hypertension or diabetic nephropathy, proportion of patients using insulin, using ACEI/ARB, using statins or acetylsalicylic acid, or baseline HDL-C was found in patients with different serum lipoprotein A level ( $P > 0.05$ ), while there were statistically significantly differences of female ratio, age, smoking rate, course of diabetes, baseline FPG, baseline HbA<sub>1c</sub>, baseline GFR, baseline TC, baseline TG, baseline LDL-C, lipoprotein A revised TC, lipoprotein A revised LDL-C and UAER in patients with different serum lipoprotein A level ( $P < 0.05$ ). (3) Multiple Cox regression analysis results showed that, compared with Q1 baseline serum lipoprotein A level, Q3 baseline serum lipoprotein A level [ $RR = 1.72$ , 95%  $CI$  (1.11, 2.62)] and Q4 baseline serum lipoprotein A level [ $RR = 2.33$ , 95%  $CI$  (1.56, 3.51)] were independent risk factors of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus ( $P < 0.05$ ). After corrections of gender, age, BMI, smoking, course of diabetes, hypertension, diabetic nephropathy, baseline HbA<sub>1c</sub>, baseline GFR, using insulin, ACEI/ARB, statins and acetylsalicylic acid, multiple Cox regression analysis results showed that, compared with Q1 baseline serum lipoprotein A level, Q4 baseline serum lipoprotein A level was independent risk factor of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus [ $RR = 1.95$ , 95%  $CI$  (1.23, 2.98)]. **Conclusion** Risk of cardiovascular disease significantly increased in type 2 diabetes mellitus patients with elevated serum lipoprotein A level, serum lipoprotein A level may be reference index for predicting cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 2; Cardiovascular diseases; Lipoprotein (a); Prospective studies

心血管疾病是导致人类死亡的主要疾病之一, 位居我国死亡原因第 1 位<sup>[1-2]</sup>。临床研究显示, 2 型糖尿病患者心血管疾病患病率是健康对照者的 2 倍<sup>[3]</sup>。目前, 有关 2 型糖尿病患者心血管疾病危险因素的研究报道较多, 心血管疾病的常见危险因素包括高血压、血脂异常、吸烟及肥胖等。脂蛋白 A 是一种特殊独立的浆脂蛋

白, 主要由载脂蛋白 A 和球蛋白组成, 因载脂蛋白 A 与纤溶酶原具有相似的序列同源性, 故认为脂蛋白 A 是联系动脉粥样硬化和血栓的桥梁。虽然脂蛋白 A 的作用及功能尚不明确, 但近期大型前瞻性研究和荟萃分析均证实, 脂蛋白 A 可以增加普通人群罹患心血管疾病风险<sup>[4-6]</sup>。目前, 脂蛋白 A 水平与 2 型糖尿病患者心血管

疾病的关系尚不明确。本研究旨在探讨血清脂蛋白 A 水平与 2 型糖尿病患者心血管病的关系。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1—6 月陆续在广东省廉江市人民医院就诊并同意接受随访的门诊或住院 2 型糖尿病患者 1 291 例, 所有患者随访 6 年, 于 2016 年 1—6 月陆续到广东省廉江市人民医院糖尿病中心反馈随访结果。纳入标准: (1) 年龄 25 ~ 75 岁; (2) 无心血管病史。

1.2 研究方法 随访前记录所有患者的基线资料, 包括性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟情况、糖尿病病程、既往史 (包括高血压和糖尿病肾病)、药物使用情况 & 实验室检查指标。所有患者于试验前 1 周停止使用影响脂代谢的相关药物, 空腹 12 h 后于次日晨起采集肘静脉血, 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖 (FPG)、采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>), 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) (试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司) 检测肾小球滤过率 (GFR), 采用酶法检测总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 并计算脂蛋白 A 修正的 TC 及脂蛋白 A 修正的 LDL-C<sup>[7]</sup>, 采用双抗夹心法 ELISA 检测血清脂蛋白 A 水平; 收集患者 24 h 尿液, 采用免疫比浊法检测尿白蛋白排泄率 (UAER)。

1.3 相关定义 身高及体质量统一在广东省廉江市人民医院体检中心测量, BMI = 体质量 (kg) / 身高<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>); 参照世界卫生组织 (WHO) 制定的吸烟标准, 以一生中连续或累计吸烟 6 个月或以上, 且调查前 30 d 有吸烟行为者定义为吸烟<sup>[8]</sup>; 高血压: 收缩压  $\geq$  140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和/或舒张压  $\geq$  90 mm Hg, 或正在服用降压药物者; 糖尿病肾病: 出现微量白蛋白尿 (30 ~ 300 mg/24 h) 或蛋白尿 ( $\geq$  300 mg/d)。

1.4 心血管疾病诊断标准 将罹患冠状动脉疾病或卒中者定义为心血管疾病<sup>[9]</sup>。其中冠状动脉疾病包括心绞痛、心肌梗死或冠状动脉重建者 (包括冠状动脉旁路移植术或冠状动脉血管成形术者)<sup>[10]</sup>; 卒中包括短暂性脑缺血发作或脑梗死。所有患者每 3 ~ 4 个月随访 1 次, 心血管疾病需心内科、神经内科和神经外科医生共同确诊。随访期间未准时进行随访的患者, 应通过电话联系或医院记录获取患者死亡原因和死亡时间。

1.5 统计学方法 应用 SAS 9.3 统计软件进行数据处

理, 符合正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 2 型糖尿病患者心血管疾病影响因素分析采用多元 Cox 回归分析, 并进行敏感性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 随访结果 1 291 例患者随访 6 年, 其中完成随访者 872 例, 占 67.5%。872 例患者中男 345 例, 女 527 例; 平均年龄 ( $55.6 \pm 9.5$ ) 岁; 平均糖尿病病程 ( $7.6 \pm 6.1$ ) 年。随访期间被新诊断为心血管疾病 214 例, 包括因心血管疾病死亡 13 例, 心血管疾病罹患率为 24.6%, 其中冠心病 121 例、卒中 101 例 (8 例患者同时确诊为冠心病和卒中)。

2.2 有无罹患心血管疾病患者基线资料比较 有无罹患心血管疾病患者女性比例、BMI、吸烟率、使用他汀类药物者所占比例、基线 FPG、基线 HbA<sub>1c</sub>、基线 TG、基线 HDL-C、基线 LDL-C、脂蛋白 A 修正的 TC、脂蛋白 A 修正的 LDL-C 及基线 UAER 比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 有无罹患心血管疾病患者年龄、糖尿病病程、高血压发生率、糖尿病肾病发生率、使用胰岛素者所占比例、使用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 者所占比例、使用乙酰水杨酸者所占比例、基线 GFR、基线 TC、基线脂蛋白 A 比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

2.3 不同血清脂蛋白 A 水平患者基线资料比较 根据血清脂蛋白 A 水平将完成随访的患者分为脂蛋白 A  $\leq$  11.70 mg/L 者 203 例 (Q1 组)、11.70 mg/L < 脂蛋白 A  $\leq$  18.03 mg/L 者 247 例 (Q2 组), 18.03 mg/L < 脂蛋白 A  $\leq$  23.91 mg/L 者 233 例 (Q3 组), 脂蛋白 A > 23.91 mg/L 者 189 例 (Q4 组)。不同血清脂蛋白 A 水平患者 BMI、高血压发生率、糖尿病肾病发生率、使用胰岛素者所占比例、使用 ACEI/ARB 者所占比例、使用他汀类药物者所占比例、使用乙酰水杨酸者所占比例及基线 HDL-C 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 不同脂蛋白 A 水平患者女性比例、年龄、吸烟率、糖尿病病程、基线 FPG、基线 HbA<sub>1c</sub>、基线 GFR、基线 TC、基线 TG、基线 LDL-C、脂蛋白 A 修正的 TC、脂蛋白 A 修正的 LDL-C 及 UAER 比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

表 1 有无罹患心血管疾病的 2 型糖尿病患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline information in type 2 diabetes mellitus patients with or without cardiovascular disease

基线资料	例数	女性 [n(%)]	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	吸烟 [n(%)]	糖尿病病程 ( $\bar{x} \pm s$ ,年)	高血压 [n(%)]	糖尿病肾病 [n(%)]	使用胰岛素 [n(%)]	使用 ACEI/ARB [n(%)]	使用他汀类药物 [n(%)]	使用乙酰水杨酸 [n(%)]
未罹患心血管疾病	658	387(58.8)	53.6 ± 9.1	24.5 ± 3.3	151(22.9)	7.0 ± 6.2	271(41.2)	138(21.0)	141(21.4)	182(27.7)	85(12.9)	43(6.5)
罹患心血管疾病	214	140(65.4)	59.9 ± 8.2	25.0 ± 3.5	55(25.7)	10.4 ± 6.2	139(65.0)	60(28.0)	83(38.8)	79(36.9)	30(14.0)	35(16.4)
$t(\chi^2)$ 值		2.677 <sup>a</sup>	-8.519	-1.701	0.534 <sup>a</sup>	-7.637	35.671 <sup>a</sup>	4.198 <sup>a</sup>	24.582 <sup>a</sup>	6.163 <sup>a</sup>	0.088 <sup>a</sup>	17.933 <sup>a</sup>
P 值		0.108	<0.001	0.090	0.465	<0.001	<0.001	0.040	<0.001	0.013	0.766	<0.001

基线资料	基线 FPG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)	基线 GFR [ $\bar{x} \pm s$ , ml · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	基线 TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	脂蛋白 A 修正的 TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	脂蛋白 A 修正的 LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线脂蛋白 A ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	基线 UAER ( $\bar{x} \pm s$ , μg/min)
未罹患心血管疾病	9.9 ± 3.6	8.7 ± 2.0	94.3 ± 16.1	4.31 ± 3.12	1.78 ± 10.23	1.09 ± 10.11	2.78 ± 21.34	4.42 ± 34.12	2.37 ± 32.16	15.1 ± 7.9	10.0 ± 5.8
罹患心血管疾病	10.1 ± 4.1	9.1 ± 2.1	88.8 ± 13.3	5.55 ± 6.23	1.82 ± 10.80	1.07 ± 11.93	3.05 ± 24.78	4.54 ± 28.83	2.52 ± 34.17	25.5 ± 5.8	10.3 ± 5.3
$t(\chi^2)$ 值	0.675	-0.588	4.685	-3.34	0.118	-0.235	-1.550	-0.457	-0.533	-21.938	-0.423
P 值	0.500	0.557	<0.001	<0.001	0.906	0.814	0.122	0.648	0.594	<0.001	0.677

注: BMI = 体质指数, ACEI/ARB = 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂, FPG = 空腹血糖, HbA<sub>1c</sub> = 糖化血红蛋白, GFR = 肾小球滤过率, TC = 总胆固醇, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, UAER = 尿白蛋白排泄率; <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值

表 2 不同血清脂蛋白 A 水平患者基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline information in patients with different serum lipoprotein A level

组别	例数	女性 [n(%)]	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	吸烟 [n(%)]	糖尿病病程 ( $\bar{x} \pm s$ ,年)	高血压 [n(%)]	糖尿病肾病 [n(%)]	使用胰岛素 [n(%)]	使用 ACEI/ARB [n(%)]	使用他汀类药物 [n(%)]
Q1 组	203	101(49.8)	53.6 ± 9.3	24.0 ± 3.2	65(32.0)	6.6 ± 4.2	102(50.2)	59(29.1)	51(25.1)	60(29.6)	22(10.8)
Q2 组	247	135(54.7)	55.7 ± 9.2	24.4 ± 3.1	46(18.6)	7.0 ± 6.3	125(50.6)	50(20.2)	47(19.0)	58(23.5)	29(11.7)
Q3 组	233	139(59.7)	55.3 ± 9.1	24.2 ± 3.1	42(18.0)	8.3 ± 6.7	99(42.5)	42(18.0)	62(26.6)	67(28.8)	25(10.7)
Q4 组	189	92(48.7)	56.7 ± 9.1	24.4 ± 3.2	53(28.0)	8.2 ± 6.6	84(44.4)	54(28.6)	64(33.9)	50(26.5)	46(24.3)
$F(\chi^2)$ 值		6.595 <sup>a</sup>	11.544	1.326 <sup>a</sup>	17.446 <sup>a</sup>	26.315	1.633 <sup>a</sup>	2.517 <sup>a</sup>	5.422 <sup>a</sup>	2.151 <sup>a</sup>	3.923 <sup>a</sup>
P 值		<0.001	0.036	0.744	<0.05	0.002	0.721	0.352	0.082	0.061	0.079

  

组别	使用乙酰水杨酸 [n(%)]	基线 FPG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)	基线 GFR [ $\bar{x} \pm s$ ,ml · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	基线 TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	基线 LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	脂蛋白 A 修正的 TC ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	脂蛋白 A 修正的 LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	基线 UAER ( $\bar{x} \pm s$ , μg/min)
Q1 组	24(11.8)	9.63 ± 46.5	8.3 ± 1.1	95.3 ± 14.7	4.55 ± 33.31	1.91 ± 115.41	1.12 ± 9.73	2.54 ± 33.43	4.46 ± 37.46	2.42 ± 36.82	10.0 ± 5.1
Q2 组	29(11.7)	9.03 ± 53.0	8.6 ± 1.1	92.5 ± 16.8	2.15 ± 36.83	1.90 ± 104.83	1.09 ± 9.29	2.81 ± 31.36	4.54 ± 38.81	2.74 ± 31.39	10.1 ± 6.4
Q3 组	26(11.2)	9.73 ± 41.4	8.1 ± 2.0	92.7 ± 14.0	4.72 ± 32.22	1.76 ± 109.46	1.06 ± 10.20	2.75 ± 33.48	4.51 ± 32.20	2.50 ± 38.47	10.0 ± 5.2
Q4 组	21(11.1)	10.19 ± 71.0	9.9 ± 2.9	92.7 ± 17.3	4.93 ± 33.64	1.71 ± 130.42	1.09 ± 10.23	3.04 ± 32.92	4.17 ± 32.76	2.26 ± 32.26	10.9 ± 5.3
$F(\chi^2)$ 值	3.709 <sup>a</sup>	11.459	173.614	11.638	14.759	6.343	4.753	38.742	42.743	21.853	16.326
P 值	0.294	0.015	<0.001	0.014	0.007	0.033	0.710	<0.001	<0.001	0.001	0.003

注: <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值

2.4 多元 Cox 回归分析 将女性、年龄、吸烟、糖尿病病程、高血压、糖尿病肾病、使用胰岛素、使用 ACEI/ARB、使用他汀类药物、使用乙酰水杨酸、基线 FPG、基线 HbA<sub>1c</sub>、基线 GFR、脂蛋白 A 修正的 LDL-C、基线脂蛋白 A 作为自变量, 将心血管疾病作为因变量(变量赋值见表 3)进行多元 Cox 回归分析, 结果显示, 女性、年龄、高血压、糖尿病肾病、使用胰岛素、使用 ACEI/ARB、使用乙酰水杨酸、基线 HbA<sub>1c</sub>、基线 GFR、脂蛋白 A 修正的 LDL-C 是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); 与糖尿病病程  $< 5$  年相比,  $5 \sim 10$  年和  $> 10$  年均是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); 与第一四分位数基线血清脂蛋白 A 水平相比,

第三四分位数基线血清脂蛋白 A 水平和第四四分位数基线血清脂蛋白 A 水平均是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

2.5 敏感性分析 调整性别、年龄后多元 Cox 回归分析结果显示, 与第一四分位数基线血清脂蛋白 A 水平相比, 第四四分位数基线血清脂蛋白 A 水平是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素 [ $RR = 2.01, 95\% CI (1.37, 3.05)$ ]; 调整性别、年龄、BMI、吸烟、糖尿病病程、高血压、糖尿病肾病、基线 HbA<sub>1c</sub> 后多元 Cox 回归分析结果显示, 与第一四分位数基线血清脂蛋白 A 水平相比, 第四四分位数基线血清脂蛋白 A 水平是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素 [ $RR$

= 1.82, 95% CI (1.26, 2.85)]; 调整性别、年龄、BMI、吸烟、糖尿病病程、高血压、糖尿病肾病、基线 HbA<sub>1c</sub>、基线 GFR 后多元 Cox 回归分析结果显示, 与第一四分位数基线血

清脂蛋白 A 水平相比, 第四四分位数基线血清脂蛋白 A 水平是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素 [RR = 1.72, 95% CI (1.18, 2.62)]; 调整性别、年龄、BMI、吸烟、糖尿病病程、高血压、糖尿病肾病、基线 HbA<sub>1c</sub>、基线 GFR、使用胰岛素、使用 ACEI/ARB、使用他汀类药物、使用乙酰水杨酸后多元 Cox 回归分析结果显示, 与第一四分位数基线血清脂蛋白 A 水平相比, 第四四分位数基线血清脂蛋白 A 水平是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素 [RR = 1.95, 95% CI (1.23, 2.98)]。

表 3 变量赋值  
Table 3 Variable assignment

变量	赋值
女性	否 = 0, 是 = 1
年龄	实际值
吸烟	无 = 0, 有 = 1
糖尿病病程	<5 年 = 1, 5 ~ 10 年 = 2, >10 年 = 3
高血压	无 = 0, 有 = 1
糖尿病肾病	无 = 0, 有 = 1
使用胰岛素	无 = 0, 有 = 1
使用 ACEI/ARB	无 = 0, 有 = 1
使用他汀类药物	无 = 0, 有 = 1
使用乙酰水杨酸	无 = 0, 有 = 1
基线 FPG	实测值
基线 HbA <sub>1c</sub>	实测值
基线 GFR	实测值
脂蛋白 A 修正的 LDL-C	实测值
基线脂蛋白 A	第一四分位数 = 1, 第二四分位数 = 2, 第三四分位数 = 3, 第四四分位数 = 4

### 3 讨论

脂蛋白 A 是一种特殊类型的血浆脂蛋白, 主要由载脂蛋白 A 和球蛋白组成。20 世纪 80 年代末, 人们发现脂蛋白 A 与动脉粥样硬化关系密切<sup>[11]</sup>。目前, 脂蛋白 A 在心血管疾病发病过程中的机制仍是未知的, 脂蛋白 A 存在于粥样硬化动脉壁内, 并参与动脉粥样硬化的发生发展; 除此之外, 脂蛋白 A 携带着与血管炎症和动脉粥样硬化发展密切相关的氧化磷脂。本研究结果显示, 罹患心血管疾病患者基线血清脂蛋白 A 水平高于未罹患心血管疾病患者, 提示脂蛋白 A 可能与心血管疾病有关。众所周知, 长期血糖控制不良是糖尿病患者并发大血管病变的重要危险因素。本研究结果显示, HbA<sub>1c</sub> 每升高 1%, 2 型糖尿病患者心血管疾病的发生风险就增加 1.25 倍, 提示血糖与 2 型糖尿病患者发生心血管疾病有关。

既往研究结果显示, 脂蛋白 A 水平超过参考范围 (30 ~ 50 mg/dl) 者心血管疾病发生风险明显升高<sup>[12-13]</sup>, 提示脂蛋白 A 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病有关<sup>[6,14-15]</sup>; 但有学者认为, 脂蛋白 A 水平与心血管疾病间的关系会因 2 型糖尿病存在而消失<sup>[16]</sup>; 也有研究显示, 排除心血管疾病相关危险因素后发现, 脂蛋白 A 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病无关<sup>[17]</sup>。本研究结果显示, 与第一四分位数基线血清脂蛋白 A 水平相比, 第三四分位数基线血清脂蛋白 A 水平和第四四分位数基线血清脂蛋白 A 水平是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素; 且调整性别、年龄、BMI、吸烟、糖尿病病程、高血压、糖尿病肾病、使用胰岛素、使用 ACEI/ARB、使用他汀类药物、使用乙酰水杨酸、基线 HbA<sub>1c</sub>、基线 GFR 后多元 Cox 回归分析结果显示, 与第一四分位数基线血清脂蛋白 A 水平相比, 第四四分位数基线血清脂蛋白 A 水平是 2 型糖尿病患者心血管疾病的独立危险因素。提示血清脂蛋白 A 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病有关, 但目前脂蛋白 A 的临床应用尚受限

表 4 2 型糖尿病患者心血管疾病影响因素的多元 Cox 回归分析  
Table 4 Multiple Cox regression analysis on influencing factors of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	RR(95% CI)	P 值
女性	0.621	0.180	11.902	1.43(1.12,1.89)	0.013
年龄	0.613	0.261	5.516	1.79(1.52,2.13)	<0.001
吸烟	0.631	0.763	0.684	1.12(0.78,1.49)	0.767
糖尿病病程					
<5 年	-	-	-	1.00	-
5 ~ 10 年	0.241	0.916	1.642	1.26(0.81,1.85)	0.274
>10 年	1.261	0.512	6.066	2.68(1.89,3.61)	<0.001
高血压	0.413	0.184	6.413	1.95(1.53,2.63)	<0.001
糖尿病肾病	0.383	0.163	4.319	1.51(1.03,2.05)	0.012
使用胰岛素	0.642	0.210	9.346	2.15(1.45,2.89)	<0.001
使用 ACEI/ARB	0.326	0.163	4.000	1.41(1.08,1.91)	0.011
使用他汀类药物	0.612	0.974	0.743	1.19(0.73,1.74)	0.461
使用乙酰水杨酸	0.582	0.261	4.972	2.61(1.61,3.53)	<0.001
基线 FPG	0.039	0.683	0.003	1.04(0.93,1.01)	0.112
基线 HbA <sub>1c</sub>	0.529	0.282	3.715	1.25(1.10,1.33)	<0.001
基线 GFR	0.632	0.281	5.058	1.88(1.08,3.26)	<0.001
脂蛋白 A 修正的 LDL-C	0.630	0.164	7.530	1.88(1.36,2.59)	0.005
基线脂蛋白 A					
第一四分位数	-	-	-	1.00	-
第二四分位数	0.145	0.266	0.297	1.16(0.63,1.61)	0.893
第三四分位数	0.532	0.164	4.732	1.72(1.11,2.62)	0.008
第四四分位数	0.348	0.169	5.318	2.33(1.56,3.51)	<0.001

注: “-” 表示无相关数据

制。首先,脂蛋白 A 测量存在偏差,且不同种族、地域人群中脂蛋白 A 水平存在明显差异;其次,脂蛋白 A 水平变化不受生活方式影响,目前尚缺乏合适的治疗方案能降低其水平。因此,检测脂蛋白 A 水平一般不纳入普通患者的常规检查,但对于有心血管疾病高风险的患者(如 2 型糖尿病)应考虑检测脂蛋白 A 水平。

综上所述,血清脂蛋白 A 水平升高的 2 型糖尿病患者心血管疾病发生风险明显升高,血清脂蛋白 A 水平升高可作为预测 2 型糖尿病患者心血管疾病的参考指标。对于血清脂蛋白 A 水平较高的 2 型糖尿病患者,临床应积极控制心血管疾病相关危险因素。本研究样本量大且为前瞻性研究,混杂因素较少,结果结论具有一定参考价值。但本研究为单中心研究,检测结果可能存在一定偏倚。

作者贡献:杨锐能进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;胡荣权、苏伟青、刘付萍进行试验实施、评估、资料收集;杨锐能进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 谢芳. 早期干预对心血管疾病血糖管理的重要性分析 [J]. 中国医药指南, 2012, 10 (32): 70-72.
- [2] 刘江美, 刘韞宁, 王黎君, 等. 1990 年与 2010 年中国心血管疾病负担研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49 (4): 315-320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253 - 9624. 2015. 04. 008.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 30 (8): 26-89.
- [4] ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY P L, et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. JAMA, 2009, 302 (4): 412-423. DOI: 10. 1001/jama. 2009. 1063.
- [5] 刘辉. 分析脂蛋白 a 在预测 2 型糖尿病并发心血管病风险中的临床作用 [J]. 糖尿病新世界, 2015 (5): 101.
- [6] 张宝华, 陈宇, 江艳. 脂蛋白 a 在预测 2 型糖尿病并发心血管病风险中的作用 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34 (11): 1360-1361. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 11. 006.
- [7] KRONENBERG F, LINGENHEIL A, LHOTTA K, et al. Lipoprotein (a) - a d low - density lipoprotein - derived cholesterol in nephrotic syndrome: Impact on lipid - lowering therapy? [J]. Kidney Int, 2004, 66 (1): 348-354.
- [8] RYAN H, TROSCLAIR A, GFROERER J. Adult current smoking: differences in definitions and prevalence estimates - NHIS and NSDUH, 2008 [J]. J Environ Public Health, 2012; 918368. DOI: 10. 1155/2012/918368.
- [9] 桂明辉, 洪洁, 吕安康, 等. 2 型糖尿病冠心病患者的临床及冠状动脉造影特点 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23 (2): 122-125. DOI: 10. 3760/j. issn: 1000 - 6699. 2007. 02. 006.
- [10] 李韶南, 罗义, 潘宜智, 等. 冠状动脉钙化积分与不稳定型心绞痛患者预后的关系 [J]. 中国心血管杂志, 2013, 18 (4): 272-275.
- [11] 莫灵斌, 洪瑛. C 反应蛋白、脂蛋白 a 与 2 型糖尿病患者血管病变关系研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33 (8): 997-998. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 08. 057.
- [12] NORDESTGAARD B G, CHAPMAN M J, RAY K, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status [J]. Eur Heart J, 2010, 31 (23): 2844-2853. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehq386.
- [13] GUAN W, CAO J, STEFFEN B T, et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein (a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the multi - ethnic study of atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35 (4): 996-1001. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 114. 304785.
- [14] SHAI I, SCHULZE M B, MANSON J E, et al. A prospective study of lipoprotein (a) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2005, 48 (12): 2691-2692.
- [15] MURASE T, OKUBO M, AMEMIYA - KUDO M, et al. Impact of elevated serum lipoprotein (a) concentrations on the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2008, 57 (6): 791-795. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2008. 01. 020.
- [16] QI Q, WORKALEMAHU T, ZHANG C, et al. Genetic variants, plasma lipoprotein (a) levels, and risk of cardiovascular morbidity and mortality among two prospective cohorts of type 2 diabetes [J]. Eur Heart J, 2012, 33 (3): 3325-3334. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehr350.
- [17] KAMSTRUP P R, NORDESTGAARD B G. Lipoprotein (a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1 (3): 220-227. DOI: 10. 1016/S2213 - 8587 (13) 70064 - 0.

(收稿日期: 2017-01-13; 修回日期: 2017-04-15)

(本文编辑: 谢武英)