DOI:10.16016/j.2097-0927.202106201

累积代谢因素暴露值与2型糖尿病患者下肢血管病变进展的相关性

犹 梅,刘玉双,杨 萍,黎 黎,杨若梅,李 强,周 晴,李英莎,祝之明,闫振成 400042 重庆,陆军特色医学中心高血压内分泌科,代谢性血管病重庆市重点实验室,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所

[摘要] **目的** 探讨累积代谢因素暴露值与2型糖尿病患者下肢血管病变(lower extremity arterial disease,LEAD)进展的相关性。**方法** 回顾性分析2013年1月至2021年3月于本科连续3年入院的157例2型糖尿病患者资料,根据随访期间踝肱指数(ankle brachial index, ABI)下降情况,分为LEAD进展组($n=63$)和LEAD无进展组($n=94$),采用独立样本t检验或非参数检验对比分析2组间人口学基本特征、实验室检查的基础值和累积暴露值,采用COX回归模型分析LEAD进展的独立危险因素。**结果** 与LEAD无进展组比较,LEAD进展组年龄更大,糖尿病和高血压病程更长,糖尿病脑血管、心血管和周围神经病变患病率更高,调脂药、抗血小板药用药率更高;LEAD进展患者的基础ABI、终末ABI和累积ABI均更低,基础收缩压、舒张压均更高,累积收缩压、舒张压、总胆固醇、空腹血糖、糖化血红蛋白、超敏C反应蛋白、微量白蛋白、尿白蛋白肌酐比值暴露值均更高($P<0.05$)。多元COX回归分析提示糖尿病脑血管病变($HR=2.448$,95%CI:1.436~4.173,$P=0.001$)、糖尿病周围神经病变($HR=2.237$,95%CI:1.312~3.812,$P=0.003$)、累积收缩压暴露值($HR=1.128$,95%CI:1.067~1.193,$P<0.001$)、累积尿白蛋白肌酐比值暴露值($HR=1.015$,95%CI:1.006~1.025,$P=0.001$)为LEAD进展的独立危险因素。**结论** 糖尿病脑血管病变、糖尿病周围神经病变、高累积收缩压暴露值和高尿白蛋白肌酐比值暴露值是2型糖尿病患者LEAD进展的独立危险因素。

[关键词] 2型糖尿病;下肢动脉粥样硬化性病变;累积暴露值;危险因素
[中图法分类号] R181.32;R543.5;R587.2 [文献标志码] A

Correlation of cumulative exposure to metabolic factors with progression of lower extremity arterial disease in type 2 diabetic patients

YOU Mei, LIU Yushuang, YANG Ping, LI Li, YANG Ruomei, LI Qiang, ZHOU Qing, LI Yingsha, ZHU Zhiming, YAN Zhencheng Department of Hypertension and Endocrinology, Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing Laboratory for Cardiometabolic Disease, Chongqing Institute of Hypertension, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between cumulative exposure to metabolic factors and progression of lower extremity arterial disease (LEAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Clinical data of 157 T2DM patients who were hospitalized to our department for 3 consecutive years from January 2013 to March 2021 were collected and retrospectively analyzed. According to decline in ankle brachial index (ABI) during follow-up, the patients were divided into LEAD progression group ($n=63$) and LEAD non-progression group ($n=94$). Independent sample t-test or non-parametric test was adopted to compare and analyze the clinical baseline characteristics, basic values of laboratory tests and cumulative exposure values of metabolic factors between the 2 groups; Cox regression model was employed to explore the independent risk factors for LEAD progression. **Results** As compared with the LEAD non-progression group, the LEAD progression group had older age, longer history of diabetes and hypertension,

[基金项目] 重庆市自然科学基金项目(cstc2019jcyj-msxmX0152);陆军特色医学中心课题(2019CXLCB008)
[通信作者] 闫振成,E-mail:zhenchengyan@sina.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

higher prevalence of diabetic cerebrovascular disease, cardiovascular disease and peripheral neuropathy, and higher usages of medications, including lipid-regulating and anti-platelet drugs. In the LEAD progression patients, the baseline, terminal and cumulative ABI were lower, while the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were higher ($P<0.05$), and the cumulative exposure values of SBP, DBP, total cholesterol, fasting plasma glucose, hemoglobin Alc, hypersensitive C-reactive protein, microalbumin and urinary albumin creatine ratio (UACR) were all elevated when compared with the LEAD non-progression group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis indicated that diabetic cerebrovascular diseases ($HR=2.448$, 95%CI: 1.436~4.173, $P=0.001$), peripheral neuropathy ($HR=2.237$, 95%CI: 1.312~3.812, $P=0.003$), cumulative exposure value of SBP ($HR=1.128$, 95%CI: 1.067~1.193, $P<0.001$) and that of UACR ($HR=1.015$, 95%CI: 1.006~1.025, $P=0.001$) were independent risk factors for LEAD progression. **Conclusion** Diabetic cerebrovascular disease, peripheral neuropathy, and increased cumulative exposure values of SBP and UACR are independent risk factors for progression of LEAD in T2DM patients.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; lower extremity atherosclerotic lesions; cumulative exposure values; risk factors

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2019jcyj-msxmX0152) and the Project of Army Medical Center of PLA (2019CXLCB008).
Corresponding author: YAN Zhencheng; E-mail: zhenchengyan@sina.com

糖尿病下肢血管病变(lower extremity arterial disease,LEAD)是外周动脉疾病的重要组成部分,也是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)的慢性并发症之一。动脉炎和栓塞等也可导致下肢动脉疾病,但动脉粥样硬化是糖尿病患者下肢血管病变的主要病理生理机制,因此糖尿病下肢血管病变通常指下肢动脉粥样硬化性病变[1]。糖尿病是LEAD发生、发展的重要危险因素,与非糖尿病个体相比,糖尿病患者发生LEAD的相对风险增加2~4倍[2],出现跛行的相对风险增加2~3倍[3]。但目前针对高风险人群T2DM患者中LEAD进展的研究较少[4-6]。除了糖尿病以外,高血压和血脂紊乱等代谢异常也是LEAD发生、发展的重要因素[7]。大多数研究仅针对代谢因素的基线值对LEAD的影响,然而单次代谢因素的测量不足以代表其对LEAD进展的预测价值,因此往往具有一定的局限性。累积暴露是按照暴露水平与暴露时间乘积再相加计算的,被用来评估研究指标对于疾病进展的影响,对进一步明确相关危险因素的作用具有更大价值[8]。CARDOSO等[9]研究发现平均累积动脉血压是顽固性高血压患者不良心血管结局和死亡率的最佳预后标志物,YAMAGISHI等[10]发现累积高血糖暴露能够促进糖尿病患者的动脉粥样化心血管疾病的发生、发展。目前有关代谢因素累积效应对糖尿病下肢血管病变影响的研究尚缺乏,为此,我们对累积代谢因素暴露值与2型糖尿病下肢血管病变进展的相关性进行了研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾分析2013年1月至2021年3月于本科连续3年就诊的T2DM患者,共计157例。纳入标准:①符合2020年版《中国2型糖尿病防治指南》中2型糖尿病诊断标准;②在我科连续3年均有入院记录且临床病历资料完整。排除标准:①存在1型糖尿病、继发性糖尿病;②存在糖尿病急性并发症,各种急慢性感染,全身免疫性疾病及心、肝、肾功能不全,透析或肾移植、恶性肿瘤及甲状腺疾病;③重要数据缺失;④已做过下肢介入诊疗或ABI>1.30者。本研究经本院伦理委员会批准[医研伦申(2021)第91号],患者免知情同意。

1.2 资料收集

1.2.1 一般资料 搜集患者基本资料,包括:性别、首次入院的年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、高血压病程、糖尿病大血管和微血管并发症、用药史、体质量指数(body mass index,BMI)、腰围(waistline,WC)。

1.2.2 生化指标 搜集患者临床资料,包括:患者每次入院的踝肱指数(ankle brachial index, ABI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbAlc)、超敏C反应蛋(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、微量白蛋白(microalbumin, MALB)、尿白蛋白肌酐比值(urine albumin creatine ratio, UACR)等。

1.3 糖尿病下肢血管病变进展的定义

根据中华医学会糖尿病分会推荐的ABI值范围[11]将糖尿病下肢血管病变患者分为:健康组,ABI=

1.00~1.30;临界状态组,ABI=0.91~0.99;轻度异常组,ABI=0.71~0.90;中度异常组,ABI=0.41~0.70;重度异常组,ABI≤0.4。LEAD 进展定义为第 2 次或第 3 次住院时 ABI 值较第 1 次住院时下降至另一组别,LEAD 无进展定义为第 2 次和第 3 次住院时 ABI 值和第 1 次住院时维持在同一组别范围内。

1.4 累积暴露值的计算

根据公式[8]:$Cum_X=[(X_1+X_2)/2\times Time_{1-2}]+[(X_2+X_3)/2\times Time_{2-3}]$,其中 X_1 为第 1 次入院时所测得的值,X_2 为第 2 次入院时所测得的值,X_3 为第 3 次入院时所测得的值,观察时间为(2.03±0.16)年,患者第 1 次入院和第 2 次入院间隔的时间($Time_{1-2}$)为(0.99±0.18)年,第 2 次入院和第 3 次入院间隔的时间($Time_{2-3}$)为(1.04±0.17)年。分别计算累积 ABI、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、HbAlc、hs-CRP、MALB、UACR 暴露值。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计量资料的正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布或经对数转换后近似正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示并采用非参数检验(Mann-Whitney 检验);计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多元 COX 回归模型评估糖尿病下肢血管病变进展的危险因素,剔除因素方法为逐步引入-剔除法。$P<0.05$(双尾)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料及临床特征

共纳入 157 例 T2DM 下肢血管病变患者,年龄(65.13±11.97)岁,其中男性 95 例(60.5%)。基线 ABI 为 1.13(1.03,1.19),其中≤0.9 的有 14 例;终末 ABI 为 1.11(0.98,1.18),其中≤0.9 的有 29 例。根据 ABI 下降情况,总共 63 例出现 LEAD 进展。与 LEAD 无进展组相比,LEAD 进展组年龄更大,糖尿病病程和高血压病程更长,糖尿病脑血管、心血管和周围神经病变患病率更高,调脂药和抗血小板药用药率更高,基线 SBP、DBP 更高,基线 ABI 和终末 ABI 更低(P 均<0.05),其余基线指标差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基本资料和临床特征比较[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$,例(%)]

指标	所有病例($n=157$)	LEAD 无进展组($n=94$)	LEAD 进展组($n=63$)	P 值
男性	95(60.5)	57(60.6)	38(60.3)	0.968
年龄/岁	65.13±11.97	61.12±12.18	71.13±8.76	<0.001
吸烟史	60(38.2)	33(35.1)	27(42.9)	0.327
饮酒史	49(31.2)	27(28.7)	22(34.9)	0.411
糖尿病病程/年	10.0(6.0,18.5)	10.0(4.0,18.0)	12(7.5,20)	0.037
高血压病程/年	5(0,11)	3(0,8)	6(1,16)	0.043
糖尿病脑血管病变	30(19.1)	8(8.5)	22(34.9)	<0.001
糖尿病心血管病病变	47(29.9)	16(17.0)	31(49.2)	<0.001
糖尿病视网膜病变	42(26.8)	23(24.5)	19(30.2)	0.430
糖尿病肾病	82(52.2)	47(50.0)	35(55.6)	0.495
糖尿病周围神经病变	72(45.9)	30(31.9)	42(66.7)	<0.001
口服降糖药	141(89.8)	81(86.2)	60(95.2)	0.066
胰岛素	105(66.9)	64(68.1)	41(65.1)	0.695
降压药	108(68.8)	60(63.8)	48(76.2)	0.101
调脂药	88(56.1)	37(39.4)	51(81.0)	<0.001
抗血小板药	62(39.5)	21(22.3)	41(65.1)	<0.001
基线 BMI/kg·m^{-2}	25.45±2.71	25.59±2.72	25.23±2.71	0.417
基线 WC/cm	88.77±7.93	89.19±8.03	88.14±7.81	0.417
基线 ABI	1.13(1.03,1.19)	1.17(1.09,1.20)	1.03(0.96,1.13)	<0.001
终末 ABI	1.11(0.98,1.18)	1.16(1.11,1.20)	0.97(0.74,1.09)	<0.001
基线 SBP/mmHg	139.79±19.14	135.91±18.86	145.57±18.22	0.002
基线 DBP/mmHg	72.64±10.85	70.29±9.7	74.22±11.31	0.025
基线 TC/mmol·L^{-1}	4.51(3.59,5.61)	4.40(3.40,5.57)	4.67(3.94,5.72)	0.535
基线 TG/mmol·L^{-1}	1.71(1.23,2.46)	1.67(1.19,2.25)	1.73(1.29,2.89)	0.326
基线 HDL-C/mmol·L^{-1}	1.03(0.82,1.27)	1.03(0.82,1.27)	1.06(0.82,1.27)	0.799
基线 LDL-C/mmol·L^{-1}	2.71(2.11,3.39)	2.62(2.00,3.37)	2.74(2.27,3.41)	0.490
基线 FPG/mmol·L^{-1}	6.81(5.49,9.21)	6.96(5.53,9.22)	6.80(5.47,9.16)	0.848
基线 HbAlc(%)	8.10(7.00,9.90)	7.95(7.00,9.60)	8.40(7.20,10.10)	0.276
基线 hs-CRP/mg·L^{-1}	1.60(0.65,3.39)	1.33(0.55,2.40)	1.83(0.8,4.22)	0.088
基线 MALB/mg·L^{-1}	26.30(7.00,105.00)	14.74(4.80,106.60)	36.6(8.86,101.80)	0.133
基线 UACR/mg·g^{-1}	40.64(9.32,138.85)	28.26(7.70,116.40)	92.42(14.30,167.11)	0.055

2.2 累积代谢暴露值的比较

比较有/无 LEAD 进展患者累积代谢因素暴露值的差异,LEAD 进展组累积 ABI 更低,累积 SBP、DBP、TC、FPG、HbAlc、hs-CRP、MALB、UACR 暴露值更高(P 均<0.05),其余指标差异无统计学意义(表 2)。

2.3 糖尿病 LEAD 进展的影响因素

依据 ABI 下降至另一组别的时间(第 2 次或者第 3 次入院时间),将单因素中 P<0.05 的因素作为自变量纳入到多元 COX 回归模型中,包括年龄、糖尿病病程、高血压病程、糖尿病脑血管病变、糖尿病心血管病变、糖尿病周围神经病变、基线 ABI、基线 SBP、累积 SBP、累积 DBP、累积 UACR,经性别调整后,以 P<0.1 采用逐步引入-剔除法进行筛除因素,糖尿病脑血管病变(HR=2.448,95%CI:1.436~4.173,P=0.001)、糖尿病周围神经病变(HR=2.237,95%CI:1.312~3.812,P=0.003)、累积 SBP(HR=1.128,95%CI:1.067~1.193,P<0.001)、累积 UACR(HR=1.015,95%CI:1.006~1.025,P=0.001)为预测 LEAD 进展的独立危险因素,见表 3。

3 讨论

本研究纳入我科连续 3 年入院的 157 例 T2DM 患者,探讨累积代谢因素暴露值与 LEAD 进展的相关性,主要有以下两个发现:①LEAD 进展患者年龄更大,糖尿病病程和高血压病程更长,糖尿病脑血管、心血管和周围神经病变患病率更高,基线 SBP 和基线 DBP 更高,而基线 ABI、终末 ABI 和累积 ABI 更低。此外,累积代谢因素暴露值(累积 SBP、DBP、TC、FPG、HbAlc、hs-CRP、MALB、UACR)均更高;②糖尿病脑血管病变、糖尿病周围神经病变和高累积 SBP、累积 UACR 为糖尿病患者 LEAD 进展的独立危险因素。

表 2 2 组间累积代谢因素暴露值比较[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

代谢指标	所有病例(n=157)	LEAD 无进展组(n=94)	LEAD 进展组(n=63)	P 值
累积 ABI	2.19(2.02,2.39)	2.31(2.13,2.45)	2.02(1.68,2.19)	<0.001
累积 SBP/mmHg	268.30(247.10,294.50)	254.45(238.20,273.60)	293.50(270.25,317.80)	<0.001
累积 DBP/mmHg	143.11±21.36	135.65±17.21	154.24±22.22	<0.001
累积 TC/mmol·L^{-1}	8.44(7.02,10.01)	8.39(6.87,9.60)	9.02(7.22,10.49)	0.044
累积 TG/mmol·L^{-1}	3.36(2.35,4.80)	3.38(2.43,4.75)	3.30(2.33,4.93)	0.821
累积 HDL-C/mmol·L^{-1}	1.96(1.64,2.36)	1.95(1.67,2.47)	1.96(1.58,2.20)	0.272
累积 LDL-C/mmol·L^{-1}	5.01(4.19,6.33)	4.96(3.89,5.99)	5.04(4.39,6.56)	0.071
累积 FPG/mmol·L^{-1}	15.22(12.30,20.53)	14.84(11.78,20.02)	16.08(13.39,21.97)	0.032
累积 HbAlc(%)	17.29±3.65	16.67±3.37	18.23±3.89	0.009
累积 hs-CRP/mg·L^{-1}	3.03(1.25,6.83)	2.04(1.12,4.79)	5.73(2.47,12.16)	<0.001
累积 MALB/mg·L^{-1}	66.32(18.35,324.32)	37.51(14.06,201.98)	118.22(51.04,505.475)	0.002
累积 UACR/mg·g^{-1}	297.42(58.50,734.94)	88.25(24.15,406.74)	578.46(293.02,1228.35)	<0.001

表 3 LEAD 进展的危险因素 COX 回归分析

变量	单因素 COX 回归			多因素 COX 回归		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
女性	1.170	0.702~1.951	0.547		-	
年龄	1.026	1.002~1.051	0.033		-	
糖尿病病程	1.032	1.004~1.061	0.026		-	
高血压病程	1.027	1.008~1.046	0.005		-	
糖尿病脑血管病变	2.720	1.605~4.609	<0.001	2.448	1.436~4.173	0.001
糖尿病心血管病变	2.813	1.676~4.721	<0.001		-	
糖尿病周围神经病变	2.214	1.302~3.764	0.003	2.237	1.312~3.812	0.003
基线 ABI(+0.1)	0.905	0.819~1.000	0.049		-	
基线 SBP(+10 mmHg)	1.180	1.055~1.320	0.004		-	
累积 SBP(+10 mmHg)	1.131	1.072~1.194	<0.001	1.128	1.067~1.193	<0.001
累积 DBP(+10 mmHg)	1.167	1.039~1.311	0.009		-	
累积 UACR(+100 mg·g^{-1})	1.014	1.006~1.023	0.001	1.015	1.006~1.025	0.001

ABI 是胫前/足背或胫后动脉获得的最高踝收缩压与最高肱收缩压的比值,是临床上使用最广泛的 LEAD 筛查手段[12]。LEAD 最常见的症状为间歇性跛行,通过非侵入检查 ABI 的测量,发现无症状 LEAD 在人群中的发病率是间歇性跛行的数倍[2],所以对于 LEAD 风险增加的无症状患者也应考虑 ABI 检查[13]。有研究表明 ABI 年平均变化估计在-0.01~-0.02,但是其平均变化会掩盖不同人群之间的差异[14]。早有证据表明,ABI 下降大于 0.15 是全因死亡和心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)死亡的独立危险因素[15]。本研究发现 LEAD 进展组患者基础 ABI、终末 ABI 和累积 ABI 暴露值均更低($P<0.05$),COX 回归分析未发现 ABI 对 LEAD 进展的预测价值,这可能与本研究样本量较少有关。

在 T2DM 患者的同期队列研究中,尚未发现大血管并发症和微血管并发症与 LEAD 的独立关联[16-17]。MOHAMMEDI 等[17]认为糖尿病微血管病变,尤其是糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变,是促进 2 型糖尿病患者 LEAD 进展强有力的独立预测因子,而糖尿病大血管病变没有这样的预测价值。本研究发现在微血管病变中仅有周围神经病变是 LEAD 进展的独立危险因素。国外也有研究和我们的结果一致,如糖尿病周围神经病变是 LEAD 的重要预测因素[18]、糖尿病周围神经病变的存在会增加 2 型糖尿病患者截肢的风险[19]。本研究结果显示,除了糖尿病周围神经病变,糖尿病脑血管病变的存在同样是 LEAD 进展的独立危险因素。CRIQUI 等[2]发现在调整已知的心血管危险因素后,LEAD 的发生、发展与冠状动脉疾病和脑血管疾病相关。LEAD 与脑血管疾病之间的病理生理机制可能是双向的,比如内皮功能的损害、氧化应激等,因此临床上 LEAD 与脑血管疾病常同时存在[1]。

LEAD 的主要危险因素与冠状动脉和脑血管疾病的危险因素类似,如年龄、性别、高血压、血脂异常等,但各因素的相对重要性有所不同[1-2,16]。NORMAN 等[4]研究发现 T2DM 合并 LEAD 患者较未合并 LEAD 患者具有更高的年龄、SBP、TC、吸烟比例。一项来自英国糖尿病前瞻性研究(U. K. Prospective Diabetes Study, UKPDS)发现高血压、高血糖症、血脂异常及吸烟史是促进 T2DM 患者 LEAD 进展潜在的可改变危险因素[5]。一项针对印度 T2DM 患者的研究发现年龄、女性、糖尿病病程、高血糖症是增加 T2DM 患者 LEAD 发生风险的重要因素[6]。但这些研究都是基于横断面关联,即当前疾病状态与当前危险因素测量值之间的关联,尚不能精确地证明风险因素和疾病的因果关系,具有相对局限性。ZEMAITIS 等[8]在非 T2DM 患者中发现暴露于更高的累积 SBP 与 UACR 的升高有关;CARDOSO 等[16]采用了累积平均值(累积平均值=累积值/累积时间)的概念,发现 T2DM 患者中出现 LEAD 进展与平均累积收缩压升高相关。因此,本研究并不单纯地通过基线指标探讨 T2DM 患者发生 LEAD 的危险因素,而是通过动态观测各项指标的变化,更全面地使用了基线值和累积暴露值共同探讨 LEAD 进展的危险因素。除了和其他研究一致的高血压、高血脂、高血糖等因素外,我们还发现了累积 UACR 升高也是促进 LEAD 进展的独立危险因素。GARIMELLA 等[20]在没有临床基础心血管疾病的成年人中发现 UACR 异常是升高 ABI(血管钙化)和降低 ABI(动脉粥样硬化)的重要危险因素,国内有研究发现 ABI 的异常常伴有 UACR 增高[21-22],这反映 LEAD 进展的同时可能伴有肾脏功能的损害。临床研究表明,UACR 不仅是发生糖尿病肾病的预测因子,同时是糖尿病发生血管系统并发症的预测因子[23-24],UACR 甚至比 eGFR 在糖尿病血管病变中更具有预测价值[25]。氧化应激、炎症、肾素-血管紧张素系统激活、内皮功能障碍、磷酸钙代谢异常是 LEAD 和肾脏损害的共同机制[23-24]。UACR 升高是糖尿病特征的微血管病变的表现,与糖代谢密切相关,因此累积 UACR 升高也是糖代谢异常的结果。

综上所述,本研究通过探讨累积代谢因素暴露值对糖尿病 LEAD 进展的影响,发现了 LEAD 进展的独立危险因素,阐述了累积暴露值对于疾病进展的重要意义。多数研究为横断面研究各项指标对疾病发生、发展的影响,累积暴露值可以反映持续较长时间的变化,对于疾病进展具有更好的揭示意义;然而,现有少数累积暴露值的研究仅针对单一指标的累积暴露值对于疾病进展的影响[8,26],未考虑 2 型糖尿病患者常合并多个危险因素。本研究发现 LEAD 进展和无进展 2 组间代谢因素的基础值差异较小,而累积暴露值中具有差异的指标更多,差异幅度更大,据此,我们认为累积暴露值对于 LEAD 的影响更具有研究价值,对于制定防治 LEAD 进展策略具有临床指导价值。

本研究的局限性在于:①对于 LEAD 的诊断仅根据 ABI 值确定,未考虑患者临床症状、超声、血管成像、血管造影等因素;②该研究为回顾性研究,患者住

院时检查项目不统一,部分数据缺失,导致纳入样本较少,应该扩大样本量,增加影响因素分析,延长随访观察时间;③该研究仅观察患者首次入院的用药情况,未继续观察随访期间用药的变化,发现 LEAD 进展组患者使用调脂药和抗血小板药的比例更高,但累积 TC 反而更高($P<0.05$),可能与患者基线 ABI 较低、血管病变明显,故医生开具这两类药物比例高有关,提示我们应当关注药物持续治疗的作用。

参考文献:

[1] 朱大龙,中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
ZHU D L, Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabete mellitus in China (2020 Edition) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[2] CRIQUI M H, ABOYANS V. Epidemiology of peripheral artery disease[J]. Circ Res, 2015, 116(9): 1509-1526. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.

[3] CRIQUI M H, MATSUSHITA K, ABOYANS V, *et al*. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 144(9): e171-e191. DOI:10.1161/cir.0000000000001005.

[4] NORMAN P, DAVIS W, BRUCE D, *et al*. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study[J]. Diabet Care, 2006, 29(3): 575-580. DOI: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1567

[5] ADLER A I, STEVENS R J, NEIL A, *et al*. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2002, 25(5): 894-899. DOI:10.2337/diacare.25.5.894.

[6] ESHCOL J, JEBARANI S, ANJANA R M, *et al*. Prevalence, incidence and progression of peripheral arterial disease in Asian Indian type 2 diabetic patients[J]. J Diabetes Complicat, 2014, 28(5): 627-631. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.013.

[7] FOWKES F G, ABOYANS V, FOWKES F J, *et al*. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(3): 156-170. DOI:10.1038/nrcardio.2016.179.

[8] ZEMAITIS P, LIU K, JACOBS D R, *et al*. Cumulative systolic BP and changes in urine albumin-to-creatinine ratios in nondiabetic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(11): 1922-1929. DOI:10.2215/cjn.02450314.

[9] CARDOSO C R L, SALLES G C, SALLES G F. Prognostic importance of on-treatment clinic and ambulatory blood pressures in resistant hypertension: a cohort study[J]. Hypertension, 2020, 75(5): 1184-1194. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14782.

[10] YAMAGISHI S I, MATSUI T. Role of hyperglycemia-induced advanced glycation end product (AGE) accumulation in atherosclerosis[J]. Ann Vasc Dis, 2018, 11(3): 253-258. DOI:10.3400/avd.ra.18-00070.

[11] 冉兴无,贾伟平,王贵强. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(Ⅰ)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019,(2): 92-108. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004.
RAN X W, JIA W P, WANG G Q. Chinses guideline on prevention and managment of diabetic foot (2019 Edition) [J]. Chin J Diabet Mellit, 2019,(2):92-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004.

[12] UGWU E, ANYANWU A, OLAMOYEGUN M. Ankle brachial index as a surrogate to vascular imaging in evaluation of peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 10. DOI:10.1186/s12872-020-01821-6.

[13] BUSO G, ABOYANS V, MAZZOLAI L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26(2_suppl): 114-124. DOI: 10.1177/2047487319880044.

[14] BIRD C E, CRIQUI M H, FRONEK A, *et al*. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing[J]. Vasc Med, 1999, 4(1): 15-21. DOI:10.1177/1358836x9900400103.

[15] CRIQUI M H, NINOMIYA J K, WINGARD D L, *et al*. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(21): 1736-1742. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.060.

[16] CARDOSO C R L, MELO J V, SANTOS T R M, *et al*. Traditional and non-traditional risk factors for peripheral artery disease development/progression in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 54. DOI: 10.

1186/s12933-021-01249-y.

[17] MOHAMMEDI K, WOODWARD M, HIRAKAWA Y, *et al*. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39(10): 1796-1803. DOI:10.2337/dc16-0588.

[18] SUWANNASRISUK P, SATTANON S, TABUREE W, *et al*. Prevalence and predictors of peripheral arterial disease determined by ankle brachial index in diabetes population treated within primary care services in a non-urban area of lower northern Thailand[J]. Diab Vasc Dis Res, 2020, 17(6): 1479164120966997. DOI: 10.1177/1479164120966997.

[19] BECKMAN J A, DUNCAN M S, DAMRAUER S M, *et al*. Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation[J]. Circulation, 2019, 140(6): 449-458. DOI:10.1161/circulationaha.119.040672.

[20] GARIMELLA P S, IX J H, KATZ R, *et al*. Association of albumin-creatinine ratio and cystatin C with change in ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(1): 33-40. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.05.014.

[21] 余颖, 陆泽元, 张华清, 等. 2型糖尿病患者尿白蛋白与肌酐的比值和下肢动脉病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(7): 610-614. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.07.007.
YU Y, LU Z Y, ZHANG H Q, *et al*. Study of the relationship betwen urinealbumin-to-creatinineratio and peripheral artery disease in type 2 diabetes melitus [J]. Chin J Diabetes, 2017, 25(7): 610-614. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.07.007.

[22] 黄凌宁, 杨立勇, 严孙杰, 等. 2型糖尿病患者踝臂血压指数和尿白蛋白与肌酐比值的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(11): 1075-1079. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2011.11.032.
HUANG L Q, YANG L Y, YAN S J, *et al*. Relationship betwen ankle-brachial index and urinary albumin to creatinine ratio in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Hypertens, 2011, 19(11): 1075-1079. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2011.11.032.

[23] SCHIFFRIN E L, LIPMAN M L, MANN J F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system[J]. Circulation, 2007, 116(1): 85-97. DOI: 10.1161/circulationaha.106.678342.

[24] LUCZAK M, FORMANOWICZ D, PAWLICZAK E, *et al*. Chronic kidney disease-related atherosclerosis-proteomic studies of blood plasma[J]. Proteome Sci, 2011, 9: 25. DOI:10.1186/1477-5956-9-25.

[25] HONG X, HUANG L, ZHANG Y, *et al*. Stronger association of albuminuria with the risk of vascular complications than estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes[J]. Kidney Blood Press Res, 2021, 46(5): 550-562. DOI:10.1159/000515163.

[26] WANG X, MUKHERJEE B, PARK S. Associations of cumulative exposure to heavy metal mixtures with obesity and its comorbidities among U.S. adults in NHANES 2003-2014[J]. Environ Int, 2018, 121(Pt 1): 683-694. DOI: 10.1016/j.envint.2018.09.035.

(**收稿**:2021-06-25;**修回**:2021-09-17)

(编辑 邓强庭)