

· 论 著 ·

老年 2 型糖尿病合并脑卒中危险因素分析

全会标, 高勇义, 李唐瑛

摘要:目的 分析老年 2 型糖尿病患者合并脑卒中的危险因素。方法 将 88 例老年 2 型糖尿病患者分为两组:合并脑卒中组 42 例(卒中组)和不伴脑卒中组 46 例(对照组),测定两组患者的空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)和血压,进行 Logistic 多元回归分析,筛选脑卒中的危险因素。结果 糖尿病病程、舒张压、HbA1c、TC 是脑卒中的独立危险因素,ApoA 是脑卒中的保护因素。结论 积极控制好血糖、血压、调节血脂,可以有效降低脑卒中的发生率。

关键词 2 型糖尿病;老年;脑卒中;危险因素

中图分类号 R587.1 文献标识码 A 文章编号:1009-9727(2012)5-579-03

Risk factors associated with cerebral stroke in senile type 2 diabetes mellitus patients. QUAN Hui-biao, GAO Yong-yi, LI Tang-ying (Department of endocrinology Hainan Provincial People's Hospital Haikou 570311 Hainan P.R. China)

Abstract Objective To investigate the risk factors associated with cerebral stroke in senile type 2 diabetes mellitus patients. Methods Eighty-eight senile type 2 diabetic patients were divided into stroke group consisted of 42 type 2 diabetic cases complicated with cerebral stroke group and control group consisted of 46 cases those without complicated with cerebral stroke. The levels of fasting blood glucose (FPG), postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-c), apolipoprotein A (Apo A), apolipoprotein B (Apo B) and blood pressure were measured. Logistic multiple stepwise regression was employed to evaluate the risk factors associated with the of stroke in type 2 diabetic patients. Results In the stroke group, disease duration, the levels of diastolic pressure, HbA1c and TC were independent risk factors associated with cerebral stroke. The apolipoprotein A was the protective factor from developing cerebral stroke in type 2 diabetic patients. Conclusion Decreasing incidence rate of stroke and improving quality of life of patients with elder type 2 diabetes mellitus are associated with the control of blood glucose, blood pressure and blood fat.

Key words Type 2 diabetes; The elderly; Stroke; Risk factors

2008 年全国流调资料表明,我国 20 岁以上人群糖尿病患病率达到了 9.7%,60 岁以上人群糖尿病患病率在 20%以上^[1]。老年 T2DM 患者脑卒中的发病率是正常人群的 2~4 倍^[2]。我国老年人心脑血管疾病的发病率呈上升趋势,在诸多心脑血管疾病危险因子中高血糖的危害性可能最大^[3]。为此,我们采用病例对照的研究方法,探讨老年 T2DM 患者发生脑卒中的危险因素,为该病的预防和控制提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月~2011 年 6 月在我院内分泌科住院治疗的老年 T2DM 患者 88 例为研究对象,年龄 60~88 岁。合并脑卒中 42 例(卒中组),其中男性 21 例,女性 19 例,均经头颅 MRI 确诊。不合并脑卒中 46 例(对照组),其中男性 26 例,女性 20 例。所有患者均排除了脑损伤、脑肿瘤等。

1.2 方法 患者入院后详细询问病史记录糖尿病病程、高血压病史和吸烟、饮酒史等,监测血压。经隔夜

禁食 8~12h,次晨采血测 FBG、TC、TG、HDL-c、LDL-c、ApoA、ApoB、HbA1c 和 2hPG。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 11.0 软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组样本均数的比较采用 *t* 检查,采用 Logistic 多元回归分析各变量和危险因素。

2 结果

2.1 两组生化指标比较 两组 TC、TG、HDL-c、ApoA、ApoB 比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组血糖指标比较 两组 FBG、2hPG、HbA1c 的比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组临床情况比较 两组在糖尿病病程、平均舒张压、高血压病程和吸烟年限的比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 Logistic 多元回归分析 糖尿病病程每增加 10 年,发生脑卒中的危险性增加 2.16 倍;HbA1c 每增加 2%,脑卒中发病的危险性增加 3.94 倍。见表 4。

作者单位 海南省人民医院内分泌科 海南 海口 570311

作者简介 全会标(1973~),男,海南籍,硕士研究生,副主任医师,研究方向:内分泌代谢病。

表 1 两组生化指标结果比较

Table 1 Comparison of results of biochemical index between two groups

组别 Group	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL- c (mmol/L)	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)
卒中组 (n=42) Stroke	7.09± 1.22	2.04± 0.20	1.12± 0.39	0.86± 0.15	1.36± 0.34
对照组 (n=46) Control	4.73± 1.29	1.89± 0.31	1.32± 0.30	1.29± 0.19	0.91± 0.22
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 两组血糖指标结果比较

Table 2 Comparison of results of blood sugar index

组别 Group	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
卒中组 (n=42) Stroke	10.42± 5.91	14.58± 4.53	9.22± 2.51
对照组 (n=46) Control	9.07± 2.06	9.54± 1.25	7.40± 0.52
P 值	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

老年 T2DM 患者常常合并有高血压病 ,高血压是脑卒中的主要危险因素。病程较长的糖尿病患者 ,因血脂异常、胰岛素抵抗等代谢紊乱因素导致水钠潴留 ,血压升高 ,血黏度增高 ,加速动脉粥样硬化 ,加重糖尿病大血管及微血管病变。吸烟患者因血液中一氧化碳血

表 3 两组临床情况比较

Table 3 Comparison of clinical index between two groups

组别 Group	糖尿病病程 (年 Years)	平均收缩压 (mmHg)	平均舒张压 Diastolic pressure (mmHg)	高血压病程 (年 Year)	吸烟年限 (年 Year)
	DM Duration	Systolic pressure		Duration of hypertension	Year of smoking
卒中组 (n=42) Stroke	11.3± 6.1	146.6± 16.2	96.5± 7.4	9.5± 4.1	24.3± 9.1
对照组 (n=46) Control	9.3± 4.5	140.2± 10.1	87.6± 8.4	5.4± 2.9	19.2± 4.7
P 值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 Logistic 多元回归分析

Table 4 Logistic multiregression analysis

变量 Variable	比值比 Odds Ratio	95%可信区间 95%CI	变量分界值 Variable boundary value
糖尿病病程 (年) Year of diabetes	2.16	1.31~4.23	10 年
平均舒张压 (mmHg) Diastolic	1.85	1.25~3.89	5mmHg
HbA _{1c} (%)	3.94	2.89~4.56	2%
TC (mmol/L)	1.72	1.09~3.49	2mmol/L
载脂蛋白 A (g/L) Apoprotein A	0.33	0.25~0.89	0.2g/L

红蛋白浓度升高 ,容易造成组织缺氧 ,血管内皮细胞受损 ,脂蛋白异化作用障碍而加重动脉硬化。在本文中 ,吸烟史与糖尿病病程两组间均存在显著性差异。

本文表 4 的 Logistic 多元回归分析显示 ,糖尿病病程每增加 10 年 ,脑卒中发病的危险性增加 2.16 倍 ,HbA_{1c} 每增加 2% ,脑卒中发病的危险性增加 1.94 倍。可见糖尿病病程和 HbA_{1c} 是脑卒中的独立危险因素。同时也提示了代谢因素在脑卒中的发病中起重要作用 ,其中 HbA_{1c} 所起的作用最为重要 ,与大多数文献报道相符[4]。Logistic 多元回归分析还显示平均舒张压也是脑卒中发病的独立危险因素 ,平均舒张压每增加 5mmHg ,脑卒中发病的危险性增加 1.85 倍。本文两组间高血压病程、吸烟史虽然均有显著性差异 ,但在 Logistic 多元回归分析中无法证实它们是脑卒中的危险因素 ,由此提示 ,平均舒张压对微循环的影响可能更为重要。

在本研究中 ,卒中组的 TC 高于对照组,TC 每增加 2mmol/L ,脑卒中发病的危险性增加 1.72 倍。由于血液中 TC 主要存在于中间密度脂蛋白 (IDL- c)和 LDL- c 中 ,意味着糖尿病合并脑卒中的患者血中

IDL- c 和 LDL- c 颗粒数量增加 ,由此将引起脂质在动脉管壁上的沉积增加 ,加速动脉粥样硬化的形成。卒中组 ApoB 高于对照组 ,ApoA 低于对照组 ,可见积极调控 TC、ApoB、HDL- c、ApoA 的水平在综合治疗中非常重要。此外 ,相对于空腹血糖 ,餐后血糖在卒中组升高更为明显 ,提示餐后血糖也是老年 2 型糖尿病患者发生脑卒中的危险因子。

综上所述 ,糖化血红蛋白、平均舒张压、糖尿病病程、总胆固醇是老年 2 型糖尿病并发脑卒中的独立危险因素 ,而载脂蛋白 A 是脑卒中的保护因素 ,说明代谢和血管因素在脑卒中的发病机制中起主要作用 ,也可能存在遗传因素的参与 ,其中以代谢障碍占重要地位[5]。因而 ,积极有效地干预这些危险因素可以有效地降低脑卒中的发生率 ,也有利于提高老年 2 型糖尿病患者的生活质量 ,降低病残、病死率。

参考文献 :

[1] Wenying yang ,Juming Lu ,Jiangping Weng ,et al . Prevalence of Diabetes among Men and Women in China [J] . N Engl J Med 2010 ,362 :1090-1101.

- [2] Birrer M. Macroangiopathy in diabetes mellitus [J]. Vasa 2001 30 (13):168-172.
- [3] Jin WS, Pan CY. New concept concerning treatment of diabetes mellitus Integrated control of risk of cardiovascular disease [J]. Foreign Med (Endocrine fascicule) 2003 23 :122(In Chinese) (金文胜,潘长玉.糖尿病治疗新观念:心血管疾病危险的综合控制[J].国外医学(内分泌分册)2003 23 :122.)
- [4] WU QP, LI PY, Wu SQ et al. Analysis of correlation between apolipoprotein R gene polymorphism and cardiovascular disease onset

- in the elderly[J]. China Clin Rehabil 6(1):74-75.(In Chinese) (吴青平,李培英,吴世清,等.载脂蛋白 R 基因多态性与老年人心血管疾病发病的相关性分析[J].中国临床康复,年份 6(1):74-75.)
- [5] Astrid BC, Josephine ME, Doris AS et al. Impaired insulin secretion and increased insulin sensitivity in familial maturity onset diabetes of the young 4 (insulin promoter factor 1 gene [J]. Diabetes, 2000 49(11):1856-1859

收稿日期 2012-01-03 编辑 崔宜庆

(上接第 578 页)

3 讨论

NPM1 基因编码一种多功能穿梭蛋白,主要定位于胞核内,参与核糖体的生物合成,控制中心体复制,具有分子伴侣作用,并通过多种信号通路调节细胞增殖和凋亡。2005 年 Falini^[1]等首次发现约三分之一成人 AML 细胞可发生 NPM1 基因突变,且在正常核型的 AML 患者中占 50%~60%。NPM 突变通常累及早期白血病细胞,可发生在各个年龄段的患者,并且可贯穿于整个 AML 发生发展过程,与 AML 患者的临床症状和预后密切相关。因此快速、准确地检测 NPM1 基因突变,对 AML 的诊断分型、临床治疗和预后以及监测微小残留病灶具有重要指导意义。

现已报道的 NPM1 基因突变的检测方法主要包括 PCR-CE 法、PCR 结合变性高效液相色谱技术(PCR-DPHLC 法)和测序等^[6]。CE 法具有灵敏度高、自动化、快速高效准确优点,可以有效区分 NPM1 基因野生型和突变型 PCR 产物之间 4 个碱基的大小差异,其优点是直观、准确、可检测已知和未知突变、可对突变比例定量。测序法是所有检测方法的金标准,但操作繁琐、耗时,不做常规检测。

HRM 法是近几年新发展的一种突变筛查技术^[7],它是在熔解曲线的基础上发展而成,借助新一代 DNA 饱和染料,高荧光捕获率的设备,以及分析软件的新算法新图谱,来获得更精确的 DNA 片段熔点更细微的改变,从而达到筛查的目的。我们已在国内率先采用 HRM 技术建立了 JAK2V617F 突变检测的方法^[4],证明该方法检测基因突变快速简便、敏感。本研究再应用 HRM 技术建立 NPM1 突变快速筛查的方法,并对 85 例正常核型成人 AML 患者 NPM1 基因突变情况进行分析,并与 CE 法对所有样本检测,结果显示两种方法的检测结果完全一致,HRM 和 CE 的敏感性和特异性均达 100%,但 HRM 分析是在 PCR 扩增后直接进行的,真正实现闭管操作,减少了交叉污染的机会,避免假阳性,使结果更加准确,而且操作简单,耗时更少,无需序列特异性探针,不受突变碱基位

点和种类的局限。综上所述,HRM 技术在此类基因突变检测中具有操作简便快速,无需预处理和分离过程、成本低廉的特点,且具有高灵敏度、高特异性、高通量等诸多优势^[8],是目前快速筛查基因突变的有效技术,应用 HRM 技术检测 NPM1 基因突变快速简便,而且敏感,是一项适合临床开展的新方法,可用于临床 AML 诊断分型、临床治疗、预后以及追踪观察的指导。致谢:感谢厦门大学生命科学院李志鹏博士提供的帮助

参考文献:

- [1] Falini B, Mecucci C, Tiacci E et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype [J]. N Engl J Med 2005 352:254-266.
- [2] Thiede C, Koch S, Creutzig E et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia(AML)[J]. Blood 2006 107(10):4011-4020.
- [3] Zhang ZN, Chen T. Diagnostic and Therapeutic Standards of Hematological Disorders [M]. The Third Edition. Beijing Science Press 2007:106-116,131-134.(In Chinese) (张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].第3版.北京:科学出版社,2007:106-116,131-134.)
- [4] Xie JJ, Zhou W, Wang HP et al. Detection of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders by high resolution melting curve Analysis[J]. China tropical medicine 2011 11(4):464-465.(In Chinese) (谢健晋,周薇,王汉平,等.高分辨熔解曲线分析慢性骨髓增殖性疾病 JAK2V617F 基因突变[J].中国热带医学 2011 11(4):464-465.)
- [5] Huang Q, Chen W, Gaal KK et al. A rapid one step assay for simultaneous detection of FLT3/ITD and NPM1 mutations in SML with normal cytogenetics[J]. Br J Haematol 2008 142(3):489-492.
- [6] Zou JY, Zhu P, Liu HX et al. Comparison of the clinical application of different methods for detection of NPM1 gene mutations in leukemia [J]. Chinese Journal Of Laboratory Medicine 2009 32(1):35-39.(In Chinese) (邹积艳,朱平,刘红星,等.白血病 NPM1 基因突变检测方法的临床适用性比较[J].中华检验医学杂志 2009 32(1):35-39.)
- [7] Wittwer CT, Reed GH, Gundry CN et al. High-resolution genotyping by amplicon melting analysis using LCGreen [J]. Clin Chem 2003 49(6):853-860.
- [8] Wittwer CT. High-resolution DNA melting analysis: advancements and limitations[J]. Hum Mutat 2009 30(6):857-859.

收稿日期 2012-03-16 编辑 符式刚