

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.029

❖ 临床研究 ❖

血清 Hcy、sdLDL-C 水平与 2 型糖尿病下肢动脉血管病变的相关性

蒋凯丰¹, 万寒梅²

(永州市中心医院, 1. 检验科; 2. 精准医学科, 湖南 永州 425000)

【摘要】目的: 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平与 2 型糖尿病(T2DM)下肢动脉血管病变(LEAD)的相关性。**方法:** 选取 120 例 T2DM 患者为研究对象, 根据踝肱指数(ABI)分为单纯 T2DM 组(ABI > 0.90, n = 55)和 LEAD 组(ABI ≤ 0.90, n = 65); 另选同期 60 名健康体检者为对照组。比较各组血糖[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂[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)]、Hcy 和 sdLDL-C 水平; Pearson 相关系数分析血清 Hcy、sdLDL-C 与 LEAD 的相关性; Logistic 回归模型筛选 LEAD 的危险因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Hcy 和 sdLDL-C 对 LEAD 的预测价值。**结果:** 与对照组相比, T2DM 组和 LEAD 组血清 FPG、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Hcy 和 sdLDL-C 水平均更高($P < 0.05$), HDL-C 水平均更低($P < 0.05$); 与 T2DM 组相比, LEAD 组血清 FPG、TC、TG、Hcy 和 sdLDL-C 水平均更高($P < 0.05$), 但两组 HDL-C、LDL-C 和 HbA1c 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。相关性分析显示, 血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平与 ABI 负相关($P < 0.001$)。回归分析显示, Hcy 和 sdLDL-C 的 OR 值分别为 1.531、1.662, 是 T2DM 患者发生 LEAD 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, Hcy、sdLDL-C 及二者联合预测 LEAD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.849、0.857、0.935, 二者联合预测的价值最高。**结论:** 血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平升高与 T2DM 患者发生 LEAD 有关, 联合应用对 LEAD 的预测价值较高。

【关键词】 2 型糖尿病; 下肢动脉血管病变; 同型半胱氨酸; 小而密低密度脂蛋白胆固醇

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Correlation between serum Hcy, sdLDL-C levels and lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus

JIANG Kai-feng¹, WAN Han-mei²

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Precision Medicine, the Central Hospital of Yongzhou, Yongzhou 425000, Hunan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between serum homocysteine (Hcy), small and dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) levels and lower extremity arterial disease (LEAD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** The clinical data of 120 patients with T2DM retrospectively analyzed. According to the ankle brachial index (ABI), they were divided into simple T2DM group (ABI > 0.90, n = 55) and LEAD group (ABI ≤ 0.90, n = 65). At the same time, 60 healthy subjects were selected as the control group. The levels of blood glucose [fasting blood glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA1c)], blood lipid [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], homocysteine (Hcy) and small and dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) were compared among the three groups. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum Hcy, sdLDL-C and LEAD. Logistic regression model was used to analyze the risk factors of LEAD in patients with T2DM. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum Hcy and sdLDL-C for LEAD. **Results:** The levels of serum FPG, TC, TG, LDL-C, HbA1c, Hcy and sdLDL-C in T2DM group and LEAD group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the level of HDL-C was lower than that in control group ($P < 0.05$). The levels of serum FPG, TC, TG, Hcy and sdLDL-C in LEAD group were higher than those in T2DM group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the levels of HDL-C, LDL-C and HbA1c between LEAD group and T2DM group ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that serum Hcy and sdLDL-C levels were negatively correlated with ABI ($P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the OR values of Hcy and sdLDL-C were 1.531 and 1.662, respectively, which were independent risk factors for LEAD in T2DM patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of Hcy, sdLDL-C and their combined prediction of LEAD was 0.849, 0.857 and 0.935, respectively, and the combined prediction value of

the two was the highest. **Conclusion:** Elevated serum Hcy and sdLDL-C levels are associated with LEAD in T2DM patients, and the combined application of the two indicators has a higher predictive value for LEAD.

【Key words】 Type 2 diabetes; Lower extremity arterial disease; Homocysteine; Small and dense low density lipoprotein cholesterol

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种因胰岛素抵抗或不足而导致的以高血糖为主要特征的代谢性疾病。糖尿病可引起多种并发症,其中下肢动脉血管病变 (LEAD) 是最严重的并发症之一。LEAD 是由于血管内膜受损、血管壁增厚、管腔狭窄或闭塞等因素导致的下肢动脉供血不足的病理过程,可引起下肢间歇性跛行、疼痛、溃疡和坏疽等症状,严重时可能导致截肢^[1]。因此,及早预测和干预 LEAD 对于糖尿病患者的治疗和康复有重要意义。

多项研究^[2-4]显示,血清同型半胱氨酸 (Hcy) 和小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 水平与心血管疾病的发生和发展密切相关。高 Hcy 水平可导致内皮功能障碍、血栓形成和氧化应激等病理过程的发生,从而促进动脉粥样硬化的形成。研究^[5]发现,T2DM 患者血清 Hcy 水平明显升高,且与微血管并发症的发生相关。此外,Hcy 还可诱导炎症反应和细胞凋亡,进一步加剧 LEAD 的发展。sdLDL-C 是低密度脂蛋白胆固醇的一个亚型,颗粒较小、密度较高,具有更强的渗透性和氧化性。T2DM 患者常伴有血脂异常,尤其是 sdLDL-C 水平的升高与高胰岛素抵抗、异常脂质代谢和炎症反应等病理生理过程有关^[6]。研究^[7]表明,sdLDL-C 水平与动脉病变具有相关性,故推测可能在 T2DM 患者 LEAD 的发生中也起着重要作用。然而,目前关于血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平与 T2DM 合并 LEAD 之间的关系研究还相对有限。本研究旨在探讨血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平与 T2DM 患者 LEAD 的相关性,系统评估血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平对 T2DM 患者 LEAD 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 12 月至 2022 年 12 月永州市中心医院收治的 120 例 T2DM 患者为研究对象。其中男性 70 例,女性 50 例;年龄(48.7 ± 16.25)岁。根据踝肱指数 (ABI) 分为单纯 T2DM 组 (ABI > 0.90, n = 55) 和 LEAD 组 (ABI ≤ 0.90, n = 65);另选同期 60 名健康体检者为对照组。本研究经院伦理委员审批,患者知情同意,各组对象一般资料比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。纳入标准:(1) T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[8];(2) LEAD 诊断符合《中国糖尿病足防治指南 (2019 版) (II)》^[9];(3) 近期未接受任何相关治疗;(4) 无其他明显心血管疾病和下肢血管疾病

史。排除标准:(1) 其他类型糖尿病;(2) 存在恶性肿瘤;(3) 存在各种急性、慢性感染;(4) 存在严重肾功能异常;(5) 存在自身免疫性疾病;(6) 存在急性心脑血管事件;(7) 妊娠期及哺乳期女性。

表 1 各组对象一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	T2DM 病程 (年)	体质量指数 (kg/m ²)	吸烟史	饮酒史
对照组 (n=60)	38/22	48.71 ± 6.25	-	24.97 ± 2.09	41(68.33)	48(80.00)
T2DM 组 (n=55)	31/24	49.08 ± 6.37	4.61 ± 1.06	24.51 ± 2.14	30(54.55)	36(65.45)
LEAD 组 (n=65)	39/26	47.93 ± 6.48	4.49 ± 1.03	25.17 ± 2.06	37(56.92)	40(61.54)
F/χ ² 值	0.581	2.776	1.828	5.118	2.674	5.398
P 值	0.748	0.331	0.532	0.088	0.263	0.067

1.2 方法

采集所有对象空腹肘静脉血 5 mL,静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min,收集血清。常规检测空腹血糖 (FPG)、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)、糖化血红蛋白 (HbA1c);酶循环法测定血清 Hcy 水平;过氧化物酶法测定血清 sdLDL-C 水平。

1.3 观察指标

(1) 生化指标:包括 FPG、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Hcy 和 sdLDL-C 水平;(2) 血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平与 ABI 的相关性;(3) 影响 T2DM 患者发生 LEAD 的因素;(4) 血清 Hcy 和 sdLDL-C 对 T2DM 患者发生 LEAD 的预测价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以 [n(%)] 表示,组间比较行独立样本 χ² 检验;相关性分析采用 Pearson 相关系数分析;影响因素采用 Logistic 回归模型分析;预测价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组对象血清生化指标比较

与对照组相比,T2DM 组和 LEAD 组血清 FPG、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Hcy 和 sdLDL-C 水平均更高 (P < 0.05),HDL-C 水平均更低 (P < 0.05)。与 T2DM 组相比,LEAD 组血清 FPG、TC、TG、Hcy 和 sdLDL-C 水平更高 (P < 0.05),但两组间 HDL-C、LDL-C 和 HbA1c 水平差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

表 2 各组对象血清生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	sdLDL-C (mmol/L)
对照组 ($n=60$)	5.06 \pm 0.68	4.25 \pm 0.49	1.01 \pm 0.27	1.88 \pm 0.41	2.37 \pm 0.59	5.06 \pm 0.81	8.16 \pm 1.79	0.29 \pm 0.05
T2DM 组 ($n=55$)	8.83 \pm 1.22*	5.62 \pm 1.03*	1.86 \pm 0.46*	1.39 \pm 0.34*	2.92 \pm 0.68*	8.25 \pm 1.66*	12.38 \pm 2.15*	0.42 \pm 0.06*
LEAD 组 ($n=65$)	11.53 \pm 1.35*#	6.98 \pm 1.21*#	2.95 \pm 0.73*#	1.31 \pm 0.38*	2.89 \pm 0.67*	8.36 \pm 1.45*	15.67 \pm 2.42*#	0.53 \pm 0.08*#
F 值	99.410	48.100	57.392	8.884	5.221	15.155	57.592	63.626
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组相比;# $P < 0.05$, 与 T2DM 组相比。

2.2 血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平与 ABI 的相关性

相关性分析显示,血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平与 ABI 负相关($r = -0.341$ 、 -0.334 , $P < 0.001$)。

2.3 影响 T2DM 患者发生 LEAD 的因素

以 FPG、TC、TG、Hcy、sdLDL-C 为因变量,LEAD 为自变量,回归分析显示,Hcy 和 sdLDL-C 是 T2DM 患者发生 LEAD 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 T2DM 患者发生 LEAD 的因素

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
FPG	0.337	0.264	1.629	0.202	1.401	0.835 ~ 2.350
TC	0.617	0.392	2.477	0.116	1.853	0.860 ~ 3.996
TG	0.530	0.407	1.696	0.193	1.699	0.765 ~ 3.776
Hcy	0.426	0.139	9.393	0.002	1.531	1.166 ~ 2.011
sdLDL-C	0.508	0.175	8.427	0.004	1.662	1.179 ~ 2.342

2.4 血清 Hcy 和 sdLDL-C 对 T2DM 患者发生 LEAD 的预测价值

ROC 曲线分析显示,Hcy、sdLDL-C 及二者联合预测 LEAD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.849、0.857、0.935,以二者联合预测价值最高。见表 4 及图 1。

表 4 血清 Hcy 和 sdLDL-C 对 T2DM 患者发生 LEAD 的预测价值

因素	截断值	AUC 值	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
Hcy	14.41 $\mu\text{mol/L}$	0.849	<0.001	0.773 ~ 0.908	72.31	85.45
sdLDL-C	0.46 mmol/L	0.857	<0.001	0.781 ~ 0.914	86.15	74.55
二者联合	-	0.935	<0.001	0.874 ~ 0.972	81.54	94.55

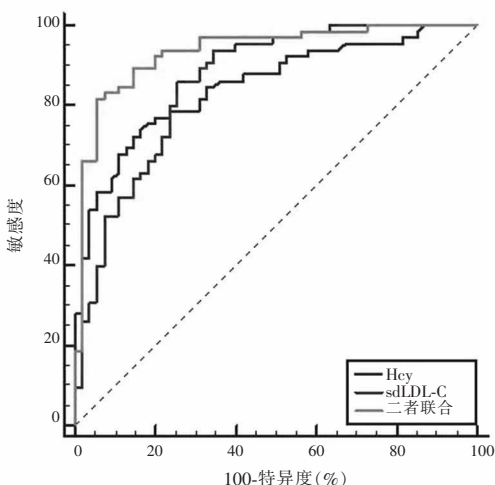


图 1 血清 Hcy 和 sdLDL-C 对 T2DM 患者发生 LEAD 预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

T2DM 是一种代谢紊乱性疾病,主要特征为高血糖和胰岛素抵抗,患者常伴随多种并发症,其中 LEAD 是其较为严重的并发症之一。LEAD 导致血管狭窄和闭塞,严重影响患者生活质量,并增加截肢和心血管事件的风险。据相关报道,机体炎性反应、氧化应激以及血管内皮功能变化均参与了 LEAD 的发病过程^[10-12]。

Hcy 是一种硫氨基酸,其在体内的代谢紊乱与心血管疾病的发生和发展密切相关^[13]。研究^[14]表明,高 Hcy 水平可损伤血管内皮细胞,同时刺激血管平滑肌细胞生长,导致血管内皮功能异常,阻塞血流通路,还可导致机体氧化应激和血小板聚集增加,引发血管炎症以及动脉粥样硬化斑块的形成,从而增加了动脉病变的风险。sdLDL-C 是一种特殊类型的低密度脂蛋白胆固醇,与传统的 LDL-C 相比,sdLDL-C 具有更小的粒径和更高的密度,更容易穿过血管壁进入血管内皮细胞,促进血管内皮细胞损伤和动脉壁增厚,还能诱发机体血栓素的合成,形成血栓,加速动脉粥样硬化的进展^[15]。

本研究中,通过比较健康者、单纯 T2DM 患者及合并 LEAD 患者血清生化指标水平发现,T2DM 组和 LEAD 组血清 FPG、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Hcy、sdLDL-C 和 HDL-C 水平与对照组存在统计学差异($P < 0.05$),表明 T2DM 组和 LEAD 组患者存在明显的血糖和血脂代谢异常;Hcy 和 sdLDL-C 水平增加($P < 0.05$),可能是由于 T2DM 患者的高血糖状态和代谢紊乱,使 Hcy 和 sdLDL-C 的合成与代谢受到影响,导致其水平升高。LEAD 组血清 FPG、TC、TG、Hcy 和 sdLDL-C 水平高于 T2DM 组($P < 0.05$),提示血清 Hcy 和 sdLDL-C 的升高可能是 LEAD 的重要促发因素,推测 Hcy 和 sdLDL-C 可以作为预测 T2DM 患者发生 LEAD 的潜在生物标志物。

ABI 是诊断 LEAD 的重要指标,其值为 0.71 ~ 0.90 可诊断为轻度动脉病变;0.41 ~ 0.70 可诊断为中度动脉病变; < 0.41 为重度动脉病变^[16]。本研究相关性分析结果显示,血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平与 ABI 负相关($P < 0.05$),表明血清 Hcy、sdLDL-C

水平越高,ABI 越小,动脉病变越严重。Hcy 和 sdLDL-C 的升高可能通过多种机制导致内皮功能障碍、炎症反应增加、氧化应激加剧等,从而加速 LEAD 的形成和发展^[17-18]。本研究结果支持了将血清 Hcy 和 sdLDL-C 作为预测 T2DM 患者发生 LEAD 的潜在生物标志物的假设。回归分析结果显示,Hcy 和 sdLDL-C 是 LEAD 的独立危险因素($P < 0.05$),高水平 Hcy 和 sdLDL-C 可增加下肢动脉粥样硬化的风险,从而导致血管病变的形成和发展。ROC 曲线分析显示,血清 Hcy 和 sdLDL-C 对 T2DM 患者 LEAD 均有一定的预测价值,尤其二者联合应用时预测价值更高,可能是因为:一方面,高 Hcy 水平可能通过影响血管内皮功能和促进动脉粥样硬化斑块形成等机制,增加 LEAD 的发病风险;另一方面,高 sdLDL-C 水平可能加速动脉粥样硬化的进展,进而促进 LEAD 的发展。血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平的综合作用可能在糖尿病 LEAD 中发挥重要的作用。因此,两个指标联合监测可提高预测价值。

综上,血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平是预测 T2DM 患者发生 LEAD 的有用指标。Hcy 和 sdLDL-C 的升高可能参与了 LEAD 的发生与发展,及早监控血清 Hcy 和 sdLDL-C 水平对于预防和治疗 T2DM 患者 LEAD 具有重要意义。

参考文献

[1] Tan S, Goudot G, Arnoux A, et al. Occurrence of major local lower limb events in type 2 diabetic patients with lower extremity arterial disease: impact of metformin [J]. *Annals of Vascular Surgery*, 2023, 90:153 - 161.

[2] 隋小芳, 杜丹阳, 崔国利, 等. sdLDL-C、Hcy 与急性冠脉综合征, 严重程度相关性分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(2):187 - 190.

[3] Leite L, Costa PRDF, Pitangueira JCD, et al. Homocysteine and cysteine levels and cardiovascular risk factors in children and adolescents: systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 315: e225.

[4] Santos HO, Earnest CP, Tinsley GM, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies [J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2020, 63(4):503 - 509.

[5] Ma C, Zhao Y, Liu Z. Vitamin D provides benefit based on the proinflammatory effects of homocysteine in elderly patients with

type 2 diabetes mellitus [J]. *Clinical Therapeutics*, 2020, 42(10): 2010 - 2020. e1.

[6] 漆道西, 郑芳. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与 2 型糖尿病微血管病变的相关性分析 [J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(7):510 - 515.

[7] 葛婕丽, 黄淑田, 姚冰琪, 等. 冠心病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和脂蛋白(α)水平变化与冠状动脉病变的相关性 [J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(11):999 - 1002.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 4(1):4 - 67.

[9] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南 (2019 版) (II) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(3):161 - 189.

[10] Xu XY, Guo L, Wang Q, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2020, 510:228 - 231.

[11] Rossi MJ, Zolper EG, Bekeny JC, et al. Free tissue transfer using end-to-side arterial anastomosis for limb salvage in patients with lower extremity arterial disease [J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2020, 72(1):e268.

[12] Ponce-Ruiz N, Murillo-González FE, Rojas-García AE, et al. PON1 status and homocysteine levels as potential biomarkers for cardiovascular disease [J]. *Experimental Gerontology*, 2020, 140: 111062.

[13] Ivan LM, Daniela TL, Andres LN. Homocysteine levels and cardiovascular risk: potential predictor of morbidity and mortality [J]. *International Archives of Cardiovascular Diseases*, 2021, 5(1): 35 - 37.

[14] Rekovets O, Sirenko Y, Torbas O, et al. Relationships homocysteine and arterial stiffness in patients with h-type arterial hypertension [J]. *Journal of Hypertension*, 2021, 39(Supplement 1):e314 - e315.

[15] Ikezaki H, Furusyo N, Yokota Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid intimal medial thickness progression [J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2020, 27(10):1108 - 1122.

[16] 邢蒙, 刘晋津. 踝肱指数联合血管内皮功能对 2 型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉狭窄程度的预测价值 [J]. *医学临床研究*, 2021, 38(7):1055 - 1058.

[17] 霍静, 姜海军, 李伟, 等. 老年原发性高血压合并下肢动脉闭塞症患者血清 β_2 -微球蛋白、Hcy、VEGF 及炎症因子水平变化和意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(2):345 - 348.

[18] 许位, 张园园, 高敬华, 等. 急性脑梗死患者血清 sdLDL-C 与 PTX-3 水平与颈动脉粥样硬化斑块性质的关系 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(8):704 - 707.

(收稿日期:2023 - 11 - 09

修回日期:2024 - 01 - 05)