

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.008

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.008>

初发 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与斑块的危险因素

陈丽, 叶启宝, 马维青

(安徽医科大学第三附属医院, 合肥市第一人民医院内分泌科, 合肥 230000)

[摘要] 目的: 探讨导致初发2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者颈动脉中层内膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)与动脉斑块危险因素的差异。方法: 选择初发T2DM患者347例, 均行颈部血管彩超检查, 并采集患者性别、年龄、高血压病史、吸烟史、糖尿病家族史, 测量患者血压、体重指数, 留取空腹静脉血查血尿酸(UA)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TCH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、谷氨酰胺基转移酶(GGT)、肌酐(CRE)、尿素氮(BUN)、胱抑素(Cys-c)、糖化血红蛋白(HBA1-C)、C肽(C-P)、尿微量白蛋白排泄率(UAER)。根据是否存在颈动脉斑块, 将患者分为斑块组及无斑块组, 分别分析初发T2DM患者CIMT与动脉斑块的危险因素, 并比较两者差异。结果: 与斑块有关的因素有BMI, SBP, TC, LDL-C, HDL-C, Cys-c, 年龄, 高血压史; 与CIMT有关的因素有SBP, HDL-C, Cr, Cys-c, 年龄, 高血压史。多元逐步回归分析结果提示年龄为IMT的独立危险因素, SBP和BMI为斑块的独立危险因素。结论: 初发T2DM患者的动脉粥样硬化和斑块危险因素存在差异。

[关键词] 2型糖尿病; 颈动脉中层内膜厚度; 斑块; 危险因素

Risk factors of carotid atherosclerosis and plaque risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

CHEN Li, YE Qibao, MA Weiqing

(Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

Abstract **Objective:** To explore the differences between carotid intima-media thickness (CIMT) and arterial plaque risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 347 patients with newly diagnosed untreated T2DM were recruited in this study. All participants underwent carotid ultrasonography to measure intima-media thickness and carotid plaque. We collected information from all participants including the history of smoking, the family history of diabetes, blood pressure (BP), body mass index (BMI), blood urea nitrogen (BUN), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), urine albumen excretion rate (UAER), creatinine (CRE), hemoglobin A1c (HBA1C), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), cystatin (Cys-c), total cholesterol (TCH), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), c-peptide (C-P), serum uric acid

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-02

通信作者 (Corresponding author): 马维青, Email: maweiqingzr@126.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省公益性研究联动计划项目 (15011d04065)。This work was supported by Anhui Province Public Welfare Research Linkage Program Project, China (15011d04065).

(SUA). A total of 347 patients were divided to two groups: a plaque group and a none plaque group. We evaluated the differences between the risk factors of CIMT and arterial plaque in patients with newly diagnosed T2DM.

Results: The factors related to plaque included BMI, SBP, TC, LDL-C, HDL-C, Cys-c, age and high blood pressure history. The factors related to CIMT were SBP, HDL-C, Cr, Cys-c, age, hypertension history. Multiple stepwise regression analysis results showed that age was an independent risk factor for CIMT and SBP and BMI were independent risk factors for plaques. **Conclusion:** There are differences between carotid atherosclerosis and plaque risk factors in patients with newly diagnosed T2DM.

Keywords type 2 diabetes mellitus; carotid intima-media thickness; plaque; risk factors

由于生活方式改变, 如高脂肪、高卡路里饮食和运动的减少, 我国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率逐年增高。糖尿病患者发生心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)风险增加, 而CVD是糖尿病人群的最主要的致死原因^[1]。颈动脉超声测量颈动脉中层内膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)是检测动脉粥样硬化, 并预测心血管事件的非侵入性检查方法^[2]。但有研究^[3]认为颈动脉斑块预测CVD比CIMT效果更佳。目前已知高血压、血脂紊乱和肥胖等因素作用于内皮细胞, 引起一氧化氮及前列腺素生成减少, 导致内皮细胞功能障碍、动脉粥样硬化发生。但糖尿病患者是否有特殊的血管疾病风险因素导致CVD发病的增加, 或所有血管风险因素在CIMT和斑块的发生发展的过程中所起到的作用是否一样, 且初发糖尿病患者在排除长期血糖控制这一因素外, 其他风险因素作用如何目前尚不明确。本研究旨在探究初发T2DM患者CIMT和血管斑块的危险因素的不同, 为预防T2DM患者心脑血管并发症提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2012年12月至2015年12月于安徽医科大学第三附属医院的347位初次诊断且未经降糖治疗的T2DM患者。排除标准: 1) 1型糖尿病、继发性糖尿病患者; 2) 妊娠期糖尿病患者; 3) 哺乳期妇女; 4) 行外周动脉介入或手术治疗者。初发T2DM诊断标准为: 静脉空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或非同日2次随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L。每位患者均使用高分辨B超检测肝及颈部血管, 动脉管腔内膜至外膜之间的距离定义为中层内膜厚度(intima-media thickness, IMT)^[4], 颈动脉斑块是指血管壁局部突出入管腔内部分为周边IMT值的50%。在任一边的颈动脉

中 ≥ 1 个斑块即为存在斑块^[5]。根据血管彩超结果将患者分为斑块组和无斑块组, 斑块组112例, 无斑块组235例。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

经专业培训的护士在患者静息最少5 min后用手动血压计测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP), 并测量身高及计算BMI。患者至少1年, 每天吸烟 > 1 支定义为存在吸烟史, 如果一级亲属患糖尿病被定义为有家族史。

1.2.2 血清生化指标

收集患者空腹静脉血, 标准酶法检测血尿酸(UA)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TCH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、谷氨酰胺基转移酶(GGT)(Beckman coulter unicel DxC 800试剂盒, 美国Beckman公司)。高效液相层析法检测糖化血红蛋白(haemoglobin A1c, HbA1-C; Arkray HA-1880试剂盒, 日本Arkray公司)。电化学发光法检测C肽(C-P; Roche E170试剂盒, 德国Roche公司)。特种蛋白双光路免疫比浊法测量尿微量白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER; Beckman coulter Immage 800试剂盒, 美国Beckman公司)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。采用Kolomogorov-Smirnov test对连续型变量进行正态性检验, 符合正态分布的变量用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 不符合正态分布的变量用中位数(上四分位数, 下四分位数)表示。对正态分布的连续型变量, 采用 t 检验或单因素方差分析进行组间比较。对非正态分布的连续型变量, 两组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。分类变量间比较采用 χ^2 检验。两连续型变量间相关性分析采用Spearman秩相关。

多元逐步回归分析IMT和斑块的独立相关因素, IMT和斑块作为应变量, 其他与IMT和斑块有关的因素作为自变量。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

比较两组基线特征, 无斑块组年龄较轻,

SBP较低, 但BMI, HDL-C水平较高, TCH, LDL-C, Cys-c水平较低, 存在高血压史的患者比例较小, 差异有统计学意义(P<0.05)。两组相比, DBP, HbA1c, CRE, TG, UA, BUN, UAER, GGT, C-P, 性别, 吸烟史, 糖尿病家族史, 脂肪肝差异均无统计学意义(P>0.05; 表1, 2)。

表1 2组基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of the 2 groups

基线特征	斑块组 (n=112)	无斑块组 (n=235)	P
年龄/岁	57 (48~66)	46 (38~54)	<0.001
SBP/mmHg	130 (120~148)	120 (118~130)	<0.001
DBP/mmHg	80 (74~85)	80 (74~88)	0.741
BMI/(kg·m ⁻²)	23.7 (21.6~25.8)	24.8 (22.4~27.1)	0.010
HbA1C/%	10.35 ± 2.52	10.6 ± 2.38	0.508
CRE/(μmol·L ⁻¹)	60.75 (50.85~73.45)	62.05 (50.90~73.60)	0.984
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.81 (1.23~2.45)	1.71 (1.14~2.71)	0.802
TCH/(mmol·L ⁻¹)	5.3 (4.73~6.02)	5.05 (4.41~5.71)	0.016
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.38 (2.83~3.85)	3.16 (2.3~3.7)	0.009
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.0 (0.92~1.19)	0.95 (0.79~1.12)	0.012
UA/(μmol·L ⁻¹)	276.1 (225.4~338.8)	273.0 (222.1~331.2)	0.929
BUN/(mmol·L ⁻¹)	4.6 (3.8~5.9)	4.44 (3.74~5.39)	0.187
UAER/(μg·min ⁻¹)	8.93 (5.87~19.93)	8.77 (5.17~19.84)	0.466
Cys-c/(mg·L ⁻¹)	0.92 (0.76~1.10)	0.85 (0.73~0.97)	0.038
GGT/(U·L ⁻¹)	24 (16~50)	25 (17~45)	0.840
C-P/(nmol·L ⁻¹)	0.63 (0.45~0.84)	0.62 (0.43~0.92)	0.765

表2 斑块与各因素的相关性

Table 2 Correlation between plaque and various factors

组别	n	性别(男)/ [例(%)]	吸烟史/ [例(%)]	糖尿病家族史/ [例(%)]	高血压史/ [例(%)]	脂肪肝/ [例(%)]
斑块组	112					
有		71 (63)	49 (44)	39 (36)	39 (35)	68 (62)
无		41 (37)	62 (56)	70 (64)	73 (65)	41 (38)
无斑块组	235					
有		166 (71)	109 (47)	98 (42)	48 (21)	147 (68)
无		69 (29)	125 (53)	134 (58)	186 (79)	69 (32)
P		0.175	0.671	0.256	0.004	0.308

2.2 斑块的危险因素

初发T2DM患者颈动脉血管斑块的危险因素为BMI, SBP, TCH, LDL-C, HDL-C, Cys-c, 年龄, 高血压史(表1, 2)。多元逐步回归分析结果提示SBP和BMI为斑块的独立危险因素(表3)。

2.3 IMT 的危险因素

初发T2DM患者CIMT的危险因素为SBP, HDL-C, CRE, Cys-c, 年龄, 高血压史(表4, 5)。多元逐步回归分析结果提示年龄为CIMT的独立危险因素(表3)。

表3 逐步多元回归分析多变量对斑块或IMT的影响

Table 3 Stepwise multivariate regression analysis of the effects of multivariate on plaque or IMT

变量	β	SE	t	P
IMT	—	—	—	—
年龄	0.325	<0.001	4.292	<0.001
斑块	—	—	—	—
SBP	0.034	0.014	5.651	0.017
BMI	-1.340	0.060	5.027	0.025

表4 IMT与各因素的相关性

Table 4 Correlation between IMT and various factors

基线特征	相关系数	P
年龄	0.484	<0.001
SBP	0.154	0.004
Cys-c	0.170	0.009
HDL-C	0.116	0.048
CRE	0.114	0.048
BMI	—	0.778
DBP	—	0.562
TG	—	0.766
GGT	—	0.929
HbA1C	—	0.885
C-P	—	0.989
UA	—	0.547
DBP	—	0.562
BUN	—	0.129
TCH	—	0.071
UAER	—	0.805
LDL-C	—	0.162

表5 各临床病理特征的IMT值比较

Table 5 Comparison of IMT values of clinicopathological features in each group

临床病理特征	IMT/mm	P
性别		0.32
男	0.8 (0.7~1.0)	
女	0.8 (0.7~1.0)	
吸烟史		0.79
有	0.8 (0.7~1.0)	
无	0.8 (0.7~1.0)	
糖尿病家族史		0.068
有	0.8 (0.7~1.0)	
无	0.83 (0.7~1.0)	
高血压史		0.003
有	0.85 (0.8~1.0)	
无	0.8 (0.7~1.0)	
脂肪肝		0.5
有	0.8 (0.7~1.0)	
无	0.8 (0.7~1.0)	

3 讨论

动脉粥样硬化是CVD的病理基础, 而IMT是CVD风险的指标^[6-7]。但Bots等^[8]认为: CIMT作为CVD风险的指标可以很好地反应早期的动脉粥样硬化, 而斑块比IMT更好地预言心血管事件。Moskau等^[9]也指出: IMT是动脉粥样硬化的早期事件, 可能在斑块出现之前发生, 斑块的形成为代表着动脉粥样硬化进一步进展。Spence等^[10]认为: 颈动脉斑块和IMT代表不同类型的动脉粥样硬化, 而斑块可能反映的是晚期的动脉粥样硬化。从上述研究可以得出, IMT和斑块可能反映的是动脉粥样硬化的不同阶段, 且两者对心血管事件预测价值可能并不一致。研究^[11]表明: 无论在糖尿病或非糖尿病患者身上, IMT和斑块的发病率不一致或有所区别, 但同为初发T2DM患者, 为何两者发病率不同, 是否是因为两者危险因素不同呢?

本研究结果显示未经药物干预治疗的初发T2DM患者, CIMT和颈动脉斑块与糖尿病初发时的血糖水平无明显相关性, 这与目前普遍认为血糖是T2DM患者CVD的风险因素不符, 其原因可能为: 1)患者为未经药物干预治疗的初发T2DM患

者,入院时查HbA1-C高,HbA1-C反映的是患者近3个月的平均血糖水平,而T2DM患者起病隐匿,可能血糖明显增高的时间并不长,对患者大血管并发症影响并不大;2)血糖波动比HbA1c对糖尿病并发症的贡献更大^[12]。因此,本研究认为需尽早发现糖尿病,并积极干预治疗,尽早使血糖控制达标,以减少大血管疾病的发生风险,且血糖波动可能会成为治疗糖尿病的主要靶点。

本研究发现年龄和HDL-C是CIMT和斑块的共同危险因素,这也是目前公认的T2DM患者CVD传统危险因素。血脂紊乱也被认为是T2DM患者CVD传统危险因素,本研究结果认为TCH,LDL-C仅与初发T2DM患者斑块有关,与CIMT无关,这可能是由于CIMT主要与炎症反应导致内皮功能障碍密切相关,而TCH,LDL-C与动脉斑块形成呈显著相关,LDL-C可以增加体内氧化型低密度脂蛋白的产生,氧化型低密度脂蛋白和其位于动脉内膜的受体LOX21结合可直接损伤内皮细胞、促进脂质沉积、诱发血管平滑肌细胞增殖,进而导致粥样斑块的形成和发展。

本研究结果显示:高血压史与SBP是初发T2DM患者CIMT和斑块的共同危险因素,且SBP是斑块的独立危险因素,但DBP与两者均无关。T2DM患者高血压发病率高主要与以下因素有关:1)肾素-血管紧张素醛固酮系统活性增加;2)高胰岛素血症与肾脏钠重吸收增加;3)交感神经兴奋^[13]。既往研究^[14-15]认为:SBP与DBP均与糖尿病大血管事件相关,同时降低SBP和DBP,T2DM患者可获益。而本研究的结论与上述研究结果并不相符。另外一项研究^[16]认为:对于T2DM患者,SBP波动和隐性高血压[隐性高血压是血压异常变化的一种特殊类型,主要表现为诊室血压<140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),但动态血压监测或家庭自测血压提示白昼平均血压 \geq 135/85 mmHg]是CVD的预测因子。因此,本研究认为SBP可能在初发T2DM患者大血管病变中扮演更重要的角色,后续研究需找出DBP与两者无关的更多依据,在进一步降低SBP的可能获益与降低正常血压所导致的心血管风险增加之间寻找平衡点,并研究是否需对隐性高血压进行干预治疗。

目前普遍认为肥胖、吸烟是T2DM患者的CVD的危险因素,但本研究认为BMI与斑块有关,与CIMT无关,吸烟与两者均无关。Roberta等^[17]发现:肥胖不仅与动脉粥样硬化斑块有关,而且是不同的斑块表型包括薄帽纤维粥样瘤和斑块的侵蚀的独立预测因子。Kang等^[18]发现: BMI指数越高,

颈动脉斑块体积越大,且斑块破裂的概率越大。Liberal等^[19]也指出:脂肪组织不仅仅是脂肪存储的地方,也是一个内分泌器官。超重和肥胖患者的脂肪组织功能紊乱,导致炎症介质增加,引起血管损伤。促炎症的脂肪细胞因子,也可促进血管内皮功能障碍和炎症进程,导致斑块形成,并导致血管斑块易损。上述研究结果与本研究结论相符,但本研究认为吸烟与初发T2DM患者CIMT和斑块均无关。这可能因为吸烟的比例与BMI呈反比,Albu等^[20]的研究结果也显示: BMI \geq 40 kg/m²的患者发生CVD的风险明显增加,然而在BMI \geq 35 kg/m²的患者发生CVD的概率比BMI \leq 29.9 kg/m²的患者更低。

血清Cys-c检查可以发现早期肾病,比血肌酐(SCr)更加敏感和准确。Shlipak等^[21]发现:Cys-c是一个强大而独立的预测总体病死率及老年人CVD的发病率和病死率的预测因子,Cys-c与IMT、斑块均有关,且其关系比IMT、斑块和其他的肾功能指标的关系更密切。本研究也发现胱抑素是IMT和斑块的共同危险因素,提示胱抑素与糖尿病大血管病的关系与糖尿病病程长短及是否药物干预治疗无关,因此认为肾功能下降、CIMT增加和斑块出现只是动脉粥样硬化在人体不同器官的不同表现形式。本研究发现SCr与CIMT有关,而与斑块无关,BUN与两者均无关,可能是因为BUN,Cr作为评价肾功能指标,并没有Cys-c敏感,需进一步研究寻找两者相关性。

目前有研究^[22-25]认为:T2DM患者大血管疾病与UA,UAER,GGT,C-P,脂肪肝等有关,但本研究认为初发T2DM患者CIMT、斑块与UA,UAER,GGT,C-P,脂肪肝均无关。因此上述因素与T2DM患者大血管疾病的关系可能与糖尿病病程长短及不同的降糖药物干预有关,需更长时间的跟踪随访研究进一步明确。

综上所述,动脉粥样硬化是CVD的病理基础,CIMT和颈动脉斑块反映了动脉粥样硬化进程的不同阶段,且初发T2DM患者CIMT和颈动脉斑块的危险因素并不完全相同,根据不同的血管病变积极干预,可防止心脑血管疾病发生发展。

参考文献

1. Yu Y, Lyons TJ. A lethal tetrad in diabetes: hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction[J]. *Am J Med Sci*, 2005, 330(5): 227-232.
2. Sipilä K, Moilanen L, Nieminen T, et al. Metabolic syndrome

- and carotid intima media thickness in the health 2000 survey[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(1): 276-281.
3. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 917-924.
 4. Poli A, Tremoli E, Colombo A, et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects[J]. *Atherosclerosis*, 1988, 70(3): 253-261.
 5. Lu B, Yang Y, Song X, et al. An evaluation of the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome in Chinese patients older than 30 years and diagnosed with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2006, 55(8): 1088-1096.
 6. Yu XH, Jiang N, Yao PB, et al. NPC1, intracellular cholesterol trafficking and atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 429: 69-75.
 7. Darabian S, Hormuz M, Latif MA, et al. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(3): 306.
 8. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, et al. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study[J]. *Stroke*, 1997, 28(12): 2442-2447.
 9. Moskau S, Golla A, Grothe C, et al. Heritability of carotid artery atherosclerotic lesions: an ultrasound study in 154 families[J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 5-8.
 10. Spence JD. Measurement of intima-media thickness versus carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies[J]. *Int J Stroke*, 2006, 1(4): 216-221.
 11. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT Invited editorial comment on: carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis—Yoichi Inaba, M.D., Jennifer A. Chen M.D., Steven R. Bergmann M.D., Ph.D[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 34-35.
 12. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, et al. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 102(2): 86-95.
 13. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(3): 441-451.
 14. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1575-1585.
 15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1565-1576.
 16. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895-905.
 17. De Rosa R, Vasa-Nicotera M, Leistner DM, et al. Coronary atherosclerotic plaque characteristics and cardiovascular risk factors—insights from an optical coherence tomography study[J]. *Circ J*, 2017, 81(8): 1165-1173.
 18. Kang SJ, Mintz GS, Witzensichler B, et al. Effect of obesity on coronary atherosclerosis and outcomes of percutaneous coronary intervention: Grayscale and virtual histology intravascular ultrasound substudy of assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 8(1): e001392.
 19. Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, et al. The role of adipocytokines in coronary atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep* 2017, 19(2): 10.
 20. Albu JB, Lu J, Mooradian AD, et al. Relationships of obesity and fat distribution with atherothrombotic risk factors: baseline results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(5): 1046-1054.
 21. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10): 932-943.
 22. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population the MONICA/KORA cohort study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(6): 1186-1192.
 23. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(2): 170-180.
 24. Chao HH, Liu JC, Lin JW, et al. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(11): 1301-1312.
 25. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6): 1234-1242.

本研究引用: 陈丽, 叶启宝, 马维青. 初发2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与斑块的危险因素[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 509-514. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.008

Cite this article as: CHEN Li, YE Qibao, MA Weiqing. Risk factors of carotid atherosclerosis and plaque risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 509-514. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.008