

· 临床研究 ·

# 中老年 2 型糖尿病患者血清骨钙素水平与颈动脉粥样硬化的关系

赵 坤 胡 静 贺倩倩 王凤翎 张巧娜 范林艳 郭美祥 张 珊 杨少玲

**摘 要** **目的** 探讨中老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清骨钙素(OC)水平与颈动脉粥样硬化(CAS)病变的关系。**方法** 选取我院中老年 T2DM 患者 430 例,应用彩色多普勒超声检测双侧颈动脉内-中膜厚度(CIMT),并根据其测值进行分组: CIMT 正常(CIMT<1.0 mm)组 112 例、CIMT 增厚(CIMT≥1.0 mm)组 106 例和 CAS 斑块组 212 例。比较各组血清 OC 水平及其他实验室参数和临床资料的差异;多因素 Logistic 回归分析 OC 与 CIMT 增厚及 CAS 斑块发生的关系。**结果** CIMT 增厚组平均 OC 为(11.51±5.02)ng/ml, CAS 斑块组平均 OC 为(11.59±4.23)ng/ml,均低于 CIMT 正常组(14.16±5.56)ng/ml,差异均有统计学意义(均  $P<0.01$ )。CIMT 增厚组的年龄、糖尿病病程、高血压病程均高于 CIMT 正常组; CAS 斑块组的年龄、脉压、吸烟比例、糖尿病病程、高血压病程、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、糖化白蛋白、糖化血红蛋白、胱抑素 C(Cys-C)水平均高于 CIMT 正常组; CAS 斑块组的脉压、吸烟比例、糖尿病病程、LDL-C、hs-CRP 和 Cys-C 水平均高于 CIMT 增厚组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。在调整其他混杂变量后,以 OC 为连续性变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示 OC 水平升高是中老年 T2DM 患者 CIMT 增厚及 CAS 斑块的保护因素;以 OC 12.24 ng/ml 为截断值,多因素 Logistic 回归分析显示 OC<12.24 ng/ml 的中老年 T2DM 患者发生 CIMT 增厚和 CAS 斑块的风险较 OC≥12.24 ng/ml 患者显著增加( $P<0.05$ )。**结论** OC 水平升高是中老年 T2DM 患者 CIMT 增厚及 CAS 斑块发生的保护因素;OC<12.24 ng/ml 与 CAS 发生风险的增加密切相关。

**关键词** 超声检查,多普勒,彩色;糖尿病,2型;中老年;骨钙素;颈动脉内膜-中层厚度;粥样硬化斑块  
[中图分类号]R445.1;R587.1 [文献标识码]A

## Relationship between serum osteocalcin and carotid atherosclerosis in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus

ZHAO Kun, HU Jing, HE Qianqian, WANG Fengling, ZHANG Qiaona, FAN Linyan, GUO Meixiang, ZHANG Shan, YANG Shaoling  
Department of Ultrasound Medicine, Fengxian District Central Hospital Affiliated to Anhui University of Science and Technology, Shanghai 201499, China

**ABSTRACT** **Objective** To explore the relationship between serum osteocalcin(OC) and carotid atherosclerosis(CAS) in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Totally 430 middle-aged and elderly patients with T2DM in our hospital were selected, and their carotid intima-media thickness(CIMT) was measured by color Doppler ultrasound, and all the patients were divided into 112 patients in normal CIMT group(CIMT<1.0 mm), 106 patients in thickened CIMT group(CIMT ≥1.0 mm) and 212 patients in carotid atherosclerotic plaque group according to their measured values. The differences of serum OC levels and other laboratory parameters and clinical data in each group were compared. The relationship between OC and CIMT thickening and the occurrence of CAS plaques was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The mean OC of CIMT thickened group and CAS plaque group were (11.51±5.02)ng/ml and (11.59±4.23)ng/ml, both of which were significantly lower than that of CIMT normal group(14.16±5.56)ng/ml(both  $P<0.01$ ). The age, diabetes course, hypertension course in the CIMT thickened group were higher than those in the CIMT normal group, and the age, the pulse pressure difference, smoking proportion, diabetes course, hypertension course, triglycerides, low-density lipids protein cholesterol

基金项目:上海市科学技术委员会引导项目(18411970000);上海市卫生与计划生育委员会课题(201740053)

作者单位:201499 上海市,安徽理工大学附属奉贤区中心医院超声医学科(赵坤、胡静、贺倩倩);上海交通大学附属第六人民医院南院心脏血管超声科(王凤翎、张巧娜、范林艳、杨少玲),内分泌科(郭美祥、张珊)

通讯作者:杨少玲,Email:drysl@163.com

(LDL-C), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), glycated albumin, glycated hemoglobin and cystatin C (Cys-C) in the CAS plaque group were higher than those in the CIMT normal group, and the pulse pressure difference, smoking proportion, diabetes course, LDL-C, hs-CRP and Cys-C levels in the CAS plaque group were higher than those in the CIMT thickened group, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). After adjusting for other confounding variables, the results of multivariate Logistic regression analysis with OC as a continuous variable showed that increased OC levels was a protective factor for CIMT thickening and CAS plaques in middle-aged and elderly T2DM patients. Taking OC was 12.24 ng/ml as the cut-off value, multivariate Logistic regression analysis showed that patients with  $OC < 12.24$  ng/ml had a significantly increased risk of both CIMT thickening and CAS plaque compared with those with  $OC \geq 12.24$  ng/ml (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Increased OC level is a protective factor for CIMT thickening and CAS plaques in middle-aged and elderly patients with T2DM.  $OC < 12.24$  ng/ml is closely related to the increased risk of carotid atherosclerosis.

**KEY WORDS** Ultrasonography, Doppler, color; Diabetes mellitus, type 2; Middle-aged and elderly; Osteocalcin; Carotid intima-media thickness; Atherosclerotic plaque

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是糖尿病患者较为常见的大血管并发症,表现为颈动脉内-中膜增厚及粥样硬化斑块形成,极易引起脑卒中及冠状动脉不良事件,已成为患者致死致残的主要原因<sup>[1]</sup>。探讨其危险因素,早期发现并进行干预治疗,对预防糖尿病患者CAS的发生具有重要的意义。颈动脉因其解剖位置表浅、相对运动较少,目前已成为动脉粥样硬化最常用的检测窗口。超声作为常用的无创检查技术,其对颈动脉内-中膜厚度(CIMT)和CAS斑块的早期检测可作为预防心、脑血管不良事件的重要指标<sup>[2-3]</sup>。近年来有研究<sup>[4-5]</sup>发现血清骨钙素(osteocalcin, OC)不仅与骨代谢有关,在调节机体糖代谢及脂肪代谢中也发挥了重要作用。但目前国内外学者对OC与心脑血管病变的关系尚存在争议<sup>[6-9]</sup>。本研究通过探讨中老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清OC水平与CAS病变之间的关系,旨在为临床早期预防CAS病变的发生提供参考依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2017年9月至2020年9月于上海交通大学附属第六人民医院南院内分泌科住院治疗的中老年T2DM患者430例,其中男256例,女174例,年龄40~86岁,平均(62.80±11.30)岁。均符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中T2DM诊断标准<sup>[10]</sup>。排除标准:①入院时有危及生命的急性代谢紊乱,如糖尿病酮症、高渗性昏迷等急性并发症;②伴有急(慢)性肾炎、肾盂肾炎、尿路感染;③严重肝功能障碍(天冬氨酸或丙氨酸转氨酶>1.5倍上限),肾功能障碍(血清肌酐 $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ 或肾小球滤过率 $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ );④有肺部感染、透析、肿瘤及血液性疾病史。本研究

经医院医学伦理委员会批准,入选者均知情同意。

### 二、仪器与方法

1. 超声检查及分组:使用Phillips EPIQ 7C彩色多普勒超声诊断仪,L12-5探头,频率5~12 MHz。受检者于静息状态下去枕取仰卧位,头部偏向对侧,充分暴露颈部,自颈动脉近心端向远端连续扫查,依次观察双侧颈总动脉、颈内动脉及颈外动脉,获取其纵切面及横切面图像,分别测量双侧CIMT,并记录有无粥样硬化斑块形成,斑块判定标准:局部CIMT $\geq 1.5$  mm或相对于周围内-中膜厚度增加50%。以上操作均由同一高年资超声专业医师完成,所有参数测量3次取平均值。参照《中国健康体检人群颈动脉超声检查规范》中CIMT增厚标准<sup>[11]</sup>,将430例患者分为CIMT正常(CIMT $< 1.0$  mm)组112例、CIMT增厚(CIMT $\geq 1.0$  mm)组106例和CAS斑块组212例。

2. 实验室检查:使用罗氏E602型分析仪,应用电化学发光法检测血清骨钙素(OC)、空腹C肽(FC)、胱抑素C(Cys-C)。使用AU5800-全自动生化仪检测空腹血糖(FBG)、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)、糖化白蛋白(GA);高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。使用XN-10全自动模块血液分析仪检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)。

3. 临床资料收集:记录患者的性别、年龄、身高、体重、糖尿病病程、高血压病程、收缩压、舒张压、吸烟史等一般资料,计算体质量指数(BMI)和脉压。

### 三、统计学处理

应用SPSS 23.0统计软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较行LSD法,方差不齐采用Welch检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行秩和检验。计

数资料以例或百分比表示,行 $\chi^2$ 检验。应用多因素 Logistic 回归分析中老年 T2DM 患者 OC 与 CTMT 增厚及 CAS 斑块发生的关系。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

各组颈动脉超声检测图见图 1~4。

#### 一、各组一般资料、实验室参数比较

各组间性别比、BMI、FC、FBG、TC 水平比较,差异均无统计学意义。CIMT 增厚组年龄、糖尿病病程、高

血压病病程均高于 CIMT 正常组,OC 水平低于 CIMT 正常组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。CAS 斑块组年龄、脉压、吸烟比例、糖尿病病程、高血压病病程、TG、LDL-C、hs-CRP、GA、HbA1c、Cys-C 水平均高于 CIMT 正常组,HDL-C、OC 水平均低于 CIMT 正常组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。CAS 斑块组脉压、吸烟比例、糖尿病病程、LDL-C、hs-CRP、Cys-C 水平均高于 CIMT 增厚组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。见表 1。

#### 二、多因素 Logistic 回归分析

以是否发生结局变量 Y1(CIMT 增厚)或 Y2(CAS 斑块)为因变量(不发生赋值为 0,发生赋值为 1),OC 为自变量,纳入未校正的 Logistic 回归模型,结果显示,OC 水平升高是中老年 T2DM 患者 CIMT 增厚及 CAS 斑块的保护因素。在校正性别、年龄、BMI、脉压、糖尿病病程、高血压病病程、吸烟、FC、FBG、Cys-C、TG、TC、HDL-C、LDL-C、GA、HbA1c 和 hs-CRP 的 Logistic 回归分析结果显示,OC 水平升高仍是中老年 T2DM 患者 CIMT 增厚及 CAS 斑块的保护因素,即 OC 每升高 1 ng/ml,中老年 T2DM 患者 CIMT 增厚、CAS 斑块的发生率分别降低 7.1%( $OR=0.929$ ,95% 可信区间 0.875~0.986, $P=0.016$ )、6.8%( $OR=0.932$ ,95% 可信区间 0.875~0.993, $P=0.030$ )。见表 2。

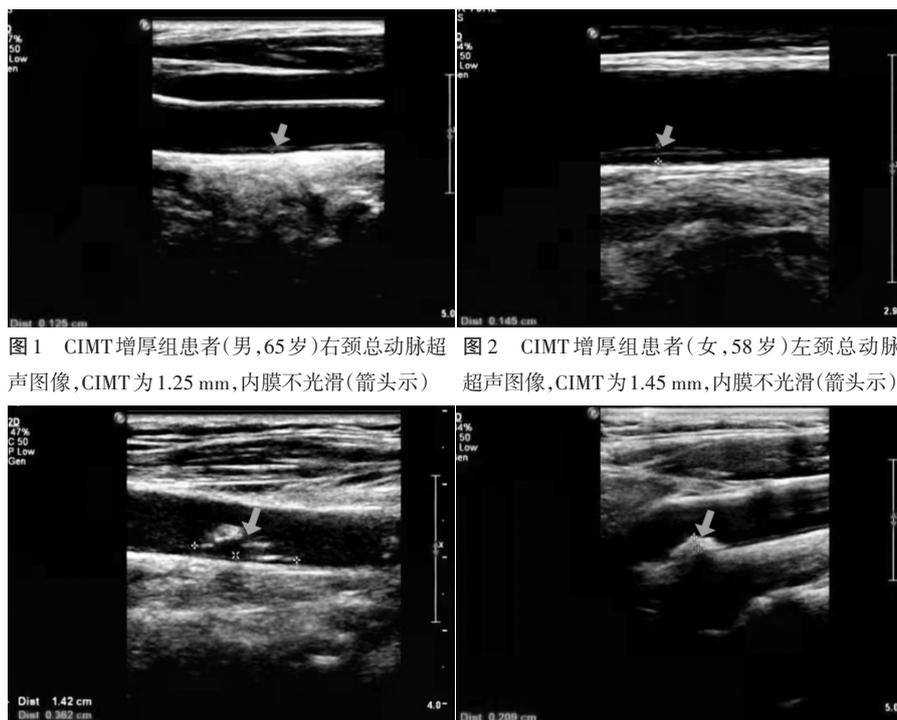


图1 CIMT增厚组患者(男,65岁)右颈总动脉超声图像,CIMT为1.25 mm,内膜不光滑(箭头示) 图2 CIMT增厚组患者(女,58岁)左颈总动脉超声图像,CIMT为1.45 mm,内膜不光滑(箭头示)

图3 CAS斑块组患者(男,74岁)左颈总动脉中段见混合性回声斑块,大小约14 mm×4 mm(箭头示) 图4 CAS斑块组患者(女,62岁)左颈总动脉分叉处后壁强回声斑块,大小约8 mm×2 mm(箭头示)

表1 各组一般资料、实验室参数比较

| 组别            | 年龄(岁)                         | 男/女(例)     | 体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> ) | 脉压(mm Hg)                 | 吸烟(例)                          | 糖尿病病程(年)               | 高血压病病程(年)               | FC(ng/ml)               | FBG(mmol/L)             |
|---------------|-------------------------------|------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| CIMT 正常组      | 58.3±11.52                    | 64/48      | 25.32±3.98                 | 56.10±16.65               | 42                             | 6(2,12)                | 2(0,10)                 | 1.93±0.91               | 9.38±3.50               |
| CIMT 增厚组      | 62.23±12.01 <sup>#</sup>      | 60/46      | 25.81±4.55                 | 58.02±17.41               | 47                             | 10(3,15) <sup>*</sup>  | 8(0,14) <sup>*</sup>    | 1.83±0.84               | 9.17±3.19               |
| CAS 斑块组       | 65.42±10.02 <sup>#</sup>      | 132/80     | 25.42±3.49                 | 62.45±19.42 <sup>#△</sup> | 116                            | 11(6,19) <sup>#△</sup> | 8(1,15) <sup>#</sup>    | 1.99±0.96               | 9.04±3.17               |
| F/ $\chi^2$ 值 | 15.37                         | 1.300      | 0.392                      | 5.031                     | 9.335                          | 11.615                 | 4.985                   | 0.555                   | 0.388                   |
| P值            | <0.001                        | 0.522      | 0.611                      | 0.007                     | <0.001                         | <0.001                 | 0.007                   | 0.574                   | 0.679                   |
| 组别            | TG (mmol/L)                   | TC(mmol/L) | HDL-C(mmol/L)              | LDL-C(mmol/L)             | hs-CRP(mg/L)                   | HbA1c(%)               | GA(%)                   | Cys-C(mg/L)             | OC(ng/ml)               |
| CIMT 正常组      | 1.59(1.14, 2.34)              | 4.76±1.25  | 1.09±0.27                  | 2.68±0.78                 | 2.80(1.26, 6.01)               | 9.20±1.89              | 25.90±7.72              | 1.13±0.38               | 14.16±5.56              |
| CIMT 增厚组      | 1.60(1.10, 2.75)              | 4.65±1.42  | 1.04±0.25                  | 2.81±0.80                 | 3.70(2.17, 5.12)               | 9.57±2.10              | 26.22±8.57              | 1.18±0.54               | 11.51±5.02 <sup>#</sup> |
| CAS 斑块组       | 2.06(1.30, 2.90) <sup>*</sup> | 4.64±1.28  | 1.03±0.23 <sup>#</sup>     | 3.01±0.86 <sup>#△</sup>   | 5.20(1.60, 7.55) <sup>*▲</sup> | 9.94±2.35 <sup>#</sup> | 28.19±8.96 <sup>#</sup> | 1.30±0.55 <sup>#△</sup> | 11.59±4.23 <sup>#</sup> |
| F/ $\chi^2$ 值 | 3.623                         | 0.363      | 2.567                      | 6.021                     | 4.219                          | 4.370                  | 3.397                   | 4.775                   | 9.116                   |
| P值            | 0.028                         | 0.696      | 0.078                      | 0.003                     | 0.018                          | 0.013                  | 0.034                   | 0.009                   | <0.001                  |

与 CIMT 正常组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$ ;与 CIMT 增厚组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ,<sup>▲</sup> $P<0.01$ 。FC:空腹 C 肽;FBG:空腹血糖;TG:甘油三酯;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;hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;HbA1c:糖化血红蛋白;GA:糖化白蛋白;Cys-C:胱抑素 C;OC:血清骨钙素。1 mm Hg=0.133 kPa

将 OC (OC 分类性变量, 平均值为 12.24 ng/ml, OC $\geq$ 12.24 ng/ml 赋值为 0, OC $<$ 12.24 ng/ml 赋值为 1) 纳入多因素 Logistic 回归模型 (模型 3), 结果显示, OC $<$ 12.24 ng/ml 的中老年 T2DM 患者发生 CIMT 增厚

的几率是 OC $\geq$ 12.24 ng/ml 患者的 1.952 倍 ( $OR=1.952$ , 95% 可信区间 1.068~3.569,  $P=0.030$ ), 发生 CAS 斑块的几率是 OC $\geq$ 12.24 ng/ml 患者的 1.946 倍 ( $OR=1.946$ , 95% 可信区间 1.087~3.484,  $P=0.025$ )。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

| 变量                    | 未校正模型 |             |          | 模型 1  |             |       | 模型 2  |             |       | 模型 3  |             |       |
|-----------------------|-------|-------------|----------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
|                       | OR 值  | 95% 可信区间    | P 值      | OR 值  | 95% 可信区间    | P 值   | OR 值  | 95% 可信区间    | P 值   | OR 值  | 95% 可信区间    | P 值   |
| CIMT 增厚               |       |             |          |       |             |       |       |             |       |       |             |       |
| OC                    | 0.911 | 0.863~0.962 | 0.001    | 0.926 | 0.875~0.980 | 0.008 | 0.928 | 0.875~0.983 | 0.011 | 0.929 | 0.875~0.986 | 0.016 |
| OC $\geq$ 12.24 ng/ml | -     | -           | -        | -     | -           | -     | -     | -           | -     | -     | -           | -     |
| OC $<$ 12.24 ng/ml    | 2.384 | 1.377~4.130 | 0.002    | 1.941 | 1.008~3.463 | 0.025 | 1.939 | 1.069~3.518 | 0.029 | 1.952 | 1.068~3.569 | 0.030 |
| CAS 斑块                |       |             |          |       |             |       |       |             |       |       |             |       |
| OC                    | 0.898 | 0.855~0.943 | $<0.001$ | 0.912 | 0.863~0.964 | 0.001 | 0.913 | 0.860~0.969 | 0.003 | 0.932 | 0.875~0.993 | 0.030 |
| OC $\geq$ 12.24 ng/ml | -     | -           | -        | -     | -           | -     | -     | -           | -     | -     | -           | -     |
| OC $<$ 12.24 ng/ml    | 2.552 | 1.593~4.090 | $<0.001$ | 2.143 | 1.264~3.634 | 0.005 | 2.119 | 1.215~3.696 | 0.008 | 1.946 | 1.087~3.484 | 0.025 |

模型 1: 校正性别、年龄、BMI、吸烟、脉压、糖尿病病程、高血压病程; 模型 2: 在模型 1 基础上加入 FBG、FC、GA、HbA1c、Cys-C 校正; 模型 3: 在模型 2 基础上加入 TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP 校正

## 讨 论

OC 是由非增殖期成骨细胞合成和分泌的一种非胶原蛋白, 作为一种维生素 K 依赖性钙结合蛋白, 其不仅参与骨代谢的调节, 还对机体的能量和糖代谢、脂肪代谢的调节也有着重要作用。Lee 等<sup>[12]</sup>发现敲除小鼠 OC 基因可导致脂肪细胞因子脂联素的分泌减少, 引起血脂增高, 进一步导致动脉粥样硬化的发生, 间断或连续注射 OC 后能使胰岛  $\beta$  细胞增殖, 增加胰岛素的敏感性, 刺激胰岛脂肪细胞中脂联素的表达, 提示 OC 可能是动脉粥样硬化的负性调节因子。Ferron 等<sup>[13]</sup>研究对连续输注重组骨钙素后的小鼠进行了胰岛素耐受试验, 发现小鼠血清胰岛素水平升高, 胰岛素敏感性增加, 提示脂联素表达受到剂量依赖性的调节。郑维等<sup>[14]</sup>发现在发生钙化的斑块中, 白细胞介素-8、单核细胞趋化因子-1 等血管炎性因子分泌减少, 但 OC 含量增多, 提示炎症反应和 OC 可能共同促进了 CAS 及钙化的发生。本研究结果显示, CIMT 增厚组和 CAS 斑块组的年龄、糖尿病病程、高血压病程较 CIMT 正常组均增加, CIMT 增厚组和 CAS 斑块组的平均 OC 较 CIMT 正常组均降低, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ), 表明 OC 水平降低与 CAS 的严重程度明显相关, 与研究<sup>[15]</sup>结果一致。

本研究以 OC 为连续变量, 在调整了性别、年龄、BMI、脉压、糖尿病病程、高血压病程、吸烟及各实验室指标等各种混杂因素后, Logistic 回归分析结果显示, OC 每升高 1 ng/ml, 中老年 T2DM 患者发生 CIMT

增厚、CAS 斑块的几率分别降低 7.1%、6.8%, 提示 OC 水平升高是 CIMT 增厚、CAS 斑块的保护因素。一项针对中国中年男性 OC 水平与 CAS 关系的研究<sup>[16]</sup>显示, OC 水平升高与中年男性 CAS 呈独立负相关 ( $OR=0.976$ ,  $P=0.013$ )。另一关于中国 T2DM 患者下肢动脉粥样硬化病变的研究<sup>[17]</sup>也发现 OC 水平与股动脉内-中膜厚度呈负相关 (标准化  $\beta=-0.180$ ,  $P=0.002$ )。国外研究<sup>[18]</sup>也发现 OC 水平与男性 T2DM 患者的 CIMT 呈负相关 ( $r=-0.181$ ,  $P=0.023$ )。本研究结果与之相符。本研究 Logistic 回归分析结果显示, OC $<$ 12.24 ng/ml 的中老年 T2DM 患者发生 CIMT 增厚和 CAS 斑块的几率是 OC $\geq$ 12.24 ng/ml 患者的 1.952 倍和 1.946 倍。笔者认为, 若 OC 水平和其他危险因素在 CIMT 增厚及 CAS 斑块的发生机制中具有共同的因果途径, 那么调整这些危险因素可能会削弱 OC 水平与 CIMT 增厚及 CAS 斑块之间的关系。然而, 本研究中无论 OC 是作为连续性或分类性变量, 在纳入多因素 Logistic 回归模型校正后均显示, OC 水平与 CIMT 增厚及 CAS 斑块之间的关系仍然显著, 提示低水平 OC 是 CIMT 增厚、CAS 斑块发生的独立危险因素。Liu 等<sup>[19]</sup>研究表明 OC 降低与颈动脉斑块和心脏瓣膜钙化发生的风险有关。然而, 一项包括 46 项研究的荟萃分析<sup>[20]</sup>认为 OC 水平与动脉粥样硬化和钙化的标志物间并无明确联系; Luo 等<sup>[21]</sup>针对代谢健康 (体质量、糖耐量、血压、血脂均正常并排除心血管疾病或颈动脉斑块病史) 的中国人研究的结果也显示, OC 水平与 CIMT 无相关性。但另一项关于糖尿病人群的研究<sup>[22]</sup>结论却与之相反,

其认为 OC 水平升高与斑块发展和动脉内-中膜厚度的增加有关。本研究结果与之不同。分析原因可能与研究对象的纳入标准、种族、环境及研究设计方案的不同有关。本研究纳入的研究对象是中老年 T2DM 患者,故排除 40 岁以下的人群,一方面考虑到中老年 T2DM 患者是发生 CIMT 增厚或 CAS 斑块的高危人群,其次亦考虑到 40 岁以下人群相对而言 OC 水平波动较大,可能会受到达峰骨量、怀孕、骨转换率高等因素的干扰。同样,种族、环境及研究设计方案的不同也会导致研究结果的差异。

本研究的局限性:①本研究属于横断面设计,因此不能确定 OC 水平与中老年 T2DM 患者 CAS 病变之间的因果关系;②本研究未纳入 40 岁以下的患者,结论可能存在一定偏倚。因此,未来仍需行更大样本量及设计更为合理的前瞻性研究来进一步阐明 OC 水平在 CIMT 增厚及 CAS 斑块形成中的作用。

综上所述,OC 水平升高是中老年 T2DM 患者 CIMT 增厚及 CAS 斑块的保护因素;OC<12.24 ng/ml 与 CAS 发生风险的增加密切相关。因此,针对 OC 水平降低的中老年 T2DM 患者应警惕 CAS 的发生,尽早诊断、预防和早期干预治疗。

#### 参考文献

- [1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国卒中防治仍面临巨大挑战——《中国卒中防治报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119.
- [2] 周黎,郑元义.超声技术在糖尿病并发症诊疗中的应用[J].临床超声医学杂志,2015,17(9):617-619.
- [3] Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients[J]. Circulation, 2020, 142(7):621-642.
- [4] 苏晓慧,李维辛.骨钙素在老年 2 型糖尿病患者中的血糖调控作用及其影响因素研究[J].中国全科医学,2020,23(17):2157-2163.
- [5] Mcgrath R, Glastras S, Hocking S, et al. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 116(1):96-99.
- [6] Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(1):45-49.
- [7] Ma H, Lin H, Hu Y et al. Serum levels of osteocalcin in relation to glucose metabolism and carotid atherosclerosis in Chinese middle-aged and elderly male adults: the Shanghai Changfeng Study [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(3):259-264.
- [8] Sheng L, Cao W, Cha B, et al. Serum osteocalcin level and its association with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1):22-29.
- [9] Maser RE, Lenhard MJ, Sneider MB, et al. Osteoprotegerin is a better serum biomarker of coronary artery calcification than osteocalcin in type 2 diabetes[J]. Endocr Pract, 2015, 21(1):14-22.
- [10] 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].中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-500.
- [11] 中华医学会健康管理学分会,中华医学会超声医学分会,中华医学会心血管病学分会,等.中国健康体检人群颈动脉超声检查规范[J].中华健康管理学杂志,2015,9(4):254-260.
- [12] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skelet[J]. Cell, 2007, 130(3):456-469.
- [13] Ferron M, Mckee MD, Levine RL, et al. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice[J]. Bone, 2012, 50(2):568-575.
- [14] 郑维,康红,舒畅,等.颈动脉粥样硬化斑块炎性和成骨因子的表达及意义[J].中南大学学报(医学版),2008,33(8):746-750.
- [15] 李媛媛,李天艺,焦文君,等.老年 2 型糖尿病患者骨钙素水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2015,23(10):885-887.
- [16] Hui D, Hao L, Yang D, et al. Relationship between serum osteocalcin and carotid atherosclerosis in middle-aged Men in China: a cross-sectional study [J]. Biomed Res Int, 2018; 1751905. doi: 10.1155/2018/1751905.
- [17] Lv Q, Zhou J, Liu J, et al. Serum osteocalcin is inversely associated with lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Endocr J, 2021, 68(2):137-144.
- [18] Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(1):45-49.
- [19] Liu D, Chen L, Dong S, et al. Bone mass density and bone metabolism marker are associated with progression of carotid and cardiac calcified plaque in Chinese elderly population [J]. Osteoporos Int, 2019, 30(9):1807-1815.
- [20] Millar SA, Hinal P, Anderson SI, et al. Osteocalcin, vascular calcification, and atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8(6):183-197.
- [21] Luo Y, Ma X, Hao Y, et al. Relationship between serum osteocalcin level and carotid intima-media thickness in a metabolically healthy Chinese population [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14(1):82-89.
- [22] Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(1):1643-1644.

(收稿日期:2021-04-19)