

密级 _____

硕 士 学 位 论 文

基于医疗大数据及人工智能的 2 型糖尿病患者 颈动脉粥样硬化的预测模型研究

作者姓名： 杨柳

指导教师： 高政南

专业学位： 内科学

大 连 医 科 大 学

中图分类号 R587.1

密级

基于医疗大数据及人工智能的 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬
化的预测模型研究

Study on Prediction Model of Carotid Atherosclerosis in Patients
with Type 2 Diabetes Mellitus based on Medical Database and
Artificial Intelligence

杨柳

计：学位论文：48 页

表 格：4 个

插 图：7 幅

指 导 教 师：高政南 教授

申请学位级别：硕士学位

学科（专业）：内科学

培养单位：大连医科大学

完成时间：二〇二二年二月

大连市中心医院

答辩委员会主席：



独 创 性 声 明

本人郑重声明:所呈交的学位论文是本人在指导教师指导下进行的研究工作及所取得的研究成果。除了文中特别加以标注和致谢的地方外,论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果,也不包含为获得大连医科大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名: 杨柳

签字日期: 2022 年 5 月 26 日

关于学位论文使用授权的说明

本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权大连医科大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

本学位论文属于（请在以下相应方框内打“√”）：

1. 保密 ☐，在____年解密后适用本授权书。

2. 不保密 ☒.

作者签名：



日期: 2022 年 5 月 26 日

导师签名：



日期: 2022 年 5 月 26 日

目录

一、摘要	1
(一) 中文摘要	1
(二) 英文摘要	4
二、正文	8
(一) 前言	8
(二) 材料与方法	9
1. 研究对象	9
1.1 纳入及排除标准	9
1.2 颈动脉粥样硬化诊断	10
2. 研究方法	10
2.1 纳入指标	11
2.2 研究数据预处理	10
2.3 建模流程	12
2.4 统计学方法	13
(三) 结果	13
1. T2DM 患者的数据分布及临床指标情况	13
2. 纳入建模的临床指标筛选	14
3. 模型的风险预测效能评估	15
4. 模型输出的危险因素重要性排序	17
(四) 讨论	17
(五) 结论	22

(六) 参考文献	23
三、综述	28
(一) 正文	28
(二) 参考文献	37
四、致谢	48

基于医疗大数据及人工智能的 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的预测模型研究

硕士生姓名：杨柳

指导教师：高政南教授

指导小组：罗兰主任医师

专业名称：内科学

摘要

目的：利用医疗大数据，应用人工智能方法建立 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者发生颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)的简易的风险预测模型。

方法：应用医渡云检索方法选取大连市中心医院普病库内 2010 年 10 月 1 日至 2020 年 10 月 1 日期间住院的年龄 ≥ 18 周岁的 T2DM 患者进行回顾性队列研究，所有入组患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》中的 T2DM 诊断标准，且均于我院行颈动脉多普勒超声检查。本研究共纳入 15538 例患者，其中发生 CAS 的病例数为 8272 人，未发生 CAS 的病例数为 7266 人，分别按照 4: 1 的比例随机抽样分配为训练集及测试集。收集患者基本资料及实验室指标共 21 项，包括年龄、性别、体重指数(Body mass index, BMI)、腰围(Waist Circumference, WC)、吸烟史、饮酒史、收缩压(Systolic blood pressure, SBP)、舒张压(Diastolic blood pressure, DBP)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -Glutamyl transpeptidase, γ -GT)、血尿酸(Plasma uric acid, SUA)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(Free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(Thyrotropin, TSH)、糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、空腹血浆葡萄糖(Fasting Plasma Glucose, FPG)。

首先进行数据预处理过程，对所有特征进行 min-max 归一化缩放到 0、1 之间，然后使用 KNN 插补法对缺失值进行插补。随后使用 Lasso 回归分析法得出对 T2DM

患者发生 CAS 的影响因素，输出这些因素的重要性排序，选取重要性排名靠前、临床常用并且在基层医疗单位可以广泛得到的指标建立更为实用的预测模型，分别从 AUC 值、灵敏度、特异度、精确度等方面评估模型的预测效能。本研究通过对比随机森林、极端梯度提升、支持向量机、K-最近邻算法、逻辑回归、轻量级梯度提升机这六种机器学习算法建立的不同模型，比较各模型预测效能并选择最优模型，同时输出最优模型得出的危险因素重要性排序。采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 t 检验；计数资料以率(%)表示，比较采用 χ^2 检验。 $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Python 3.7 软件的 sklearn 库建立机器学习模型，采用曲线下面积(Area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度、精确度来评价所选模型效能。

结果：

1.本研究共纳入 T2DM 患者总人数 15538 例，其中发生 CAS 的病例数为 8272 人，未发生 CAS 的病例数为 7266 人，将两组患者按照 4:1 比例随机分为训练集及测试集，训练集中发生 CAS 的病例数共 6617 人，未发生 CAS 的病例数为 5813 人；测试集中发生 CAS 的病例数共 1655 人，未发生 CAS 的病例数为 1453 人。

2.通过Lasso回归方法对T2DM患者发生颈动脉粥样硬化进行危险因素筛选，并输出筛选出的危险因素重要性排序（重要性为权重的绝对值）。经上述方法筛选后得出11项危险因素，分别为年龄、SBP、LDL-C、BMI、性别、HDL-C、HbA_{1c}、WC、SUA、吸烟史、饮酒史。

3.本研究选取Lasso回归方法筛选出的十一项风险因素建立风险预测模型，分别使用上述六种机器学习算法建立T2DM患者发生CAS预测模型，比较各模型预测效能。从AUC结果来看，支持向量机模型在预测T2DM患者发生CAS的预测效能最佳，AUC值为0.761(95%CI 0.744-0.779)、准确度为0.711(0.695-0.727)、敏感度为0.743(95%CI 0.722-0.764)、特异度为0.675(95%CI 0.649-0.697)。本研究中，支持向量机模型与逻辑回归模型效果相当，但由于支持向量机模型无法输出模型中各危险因素的重要程度，因此，本研究选择逻辑回归模型输出的危险因素重要性来代替（两个模型效果相近）。危险因素重要性排序由重到轻依次为饮酒史、SUA、吸烟史、HDL-C、WC、BMI、性别、LDL-C、HbA_{1c}、SBP、年龄。

结论：

1.根据人工智能算法学习,支持向量机预测模型在预测2型糖尿病患者发生颈动脉粥样硬化时的效能最佳,且该模型与既往研究者所建的模型效能类似,但所需指标少,可及性强,更为便捷、实用,便于基层医疗单位应用。

2.LR模型输出的T2DM患者发生CAS的十一项风险因素重要性排序由重到轻依次为饮酒史、SUA、吸烟史、HDL-C、WC、BMI、性别、LDL-C、HbA_{1c}、SBP、年龄。

关键词: 2 型糖尿病 颈动脉粥样硬化 医疗大数据 人工智能 预测模型

Study on Prediction Model of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus based on Medical Database and Artificial Intelligence

Master degree candidate: Yang Liu

Supervisor: Professor Gao Zhengnan

Vice-supervisor: Luo Lan Chief Physician

Major: Internal Medicine

Abstract

Objective: Using medical database and applying artificial intelligence methods, a simple risk prediction model for carotid atherosclerosis (CAS) in Type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients was established.

Methods: A retrospective cohort study was performed on T2DM patients aged ≥ 18 years who were hospitalized in the general disease database of Dalian Central Hospital from October 1, 2010 to October 1, 2020 by using the Yidu cloud retrieval method. The diagnostic criteria for T2DM in the "Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes (2020 Edition)", and carotid Doppler ultrasonography was performed in our hospital. A total of 15,538 patients were included in this study, including 8,272 cases with CAS and 7,266 cases without CAS. They were randomly assigned to the training set and the test set according to the ratio of 4:1. A total of 21 basic information and laboratory indicators were collected, including age, gender, body mass index (BMI), waist circumference (WC), smoking history, drinking history, and systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), plasma uric acid (SUA), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), High density lipoprotein cholesterol (HDL-C), free

triiodothyronine (FT3), free tetraiodothyronine (FT4), thyrotropin (TSH), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting plasma glucose (FPG).

First, the data preprocessing process is performed, and all features are min-max normalized and scaled to be between 0 and 1, and then the missing values are imputed using the KNN imputation method. Then use Lasso regression analysis method to obtain the influencing factors of CAS in T2DM patients, output the importance ranking of these factors, and select the indicators ranked high in importance, commonly used clinically, and widely available in primary medical units to establish a more practical prediction. The model was used to evaluate the predictive performance of the model in terms of AUC value, sensitivity, specificity, and precision. In this study, by comparing the different models established by six machine learning algorithms: random forest, extreme gradient boosting, support vector machine, K-nearest neighbor algorithm, logistic regression, and lightweight gradient boosting machine, the prediction performance of each model is compared and the optimal one is selected. model, and output the ranking of the importance of risk factors obtained by the optimal model. Statistical analysis was performed using SPSS 26.0 software. Measurement data were expressed as $\bar{x} \pm s$, and *t*-test was used for comparison; enumeration data were expressed as rate (%), and χ^2 test was used for comparison. $p < 0.05$ indicates a statistically significant difference. The sklearn library of Python 3.7 software was used to build a machine learning model, and the area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and precision were used to evaluate the performance of the selected model.

Results:

1. A total of 15,538 T2DM patients were included in this study, including 8,272 cases with CAS and 7,266 cases without CAS. The two groups of patients were randomly divided into training set and test set according to the ratio of 4:1, the number of cases with CAS in the training set is 6617, and the number of cases without CAS is 5813; the number of cases with CAS in the test set is 1655, and the number of cases without CAS is 1453.

2. The risk factors of carotid atherosclerosis in T2DM patients were screened by

Lasso regression method, and the importance ranking of the screened risk factors was output (the importance is the absolute value of the weight). Eleven risk factors were screened by the above methods, including age, SBP, LDL-C, BMI, gender, HDL-C, HbA_{1c}, WC, SUA, smoking history, and drinking history.

3. In this study, eleven risk factors screened by Lasso regression method were selected to establish a risk prediction model, and the above-mentioned six machine learning algorithms were used to establish a prediction model of CAS in T2DM patients, and the prediction performance of each model was compared. From the AUC results, the support vector machine model has the best predictive performance in predicting the occurrence of CAS in T2DM patients, with an AUC value of 0.761 (95%CI 0.744-0.779), an accuracy of 0.711 (0.695-0.727), and a sensitivity of 0.743 (95%CI 0.722-0.764), specificity was 0.675 (95%CI 0.649-0.697). In this study, the effects of the support vector machine model and the logistic regression model are equivalent, but since the support vector machine model cannot output the importance of each risk factor in the model, this study chose the importance of risk factors output by the logistic regression model instead (two model is similar). The order of importance of risk factors from heavy to light was drinking history, SUA, smoking history, HDL-C, WC, BMI, gender, LDL-C, HbA_{1c}, SBP, and age.

Conclusions:

1. According to the artificial intelligence algorithm learning, the support vector machine prediction model has the best performance in predicting the occurrence of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus, and the performance of this model is similar to that of the model built by previous researchers, but the required indicators are few. It has strong adaptability, is more convenient and practical, and is convenient for application in primary medical units.

2. The order of importance of the eleven risk factors for CAS in T2DM patients outputted by the LR model is in descending order: drinking history, SUA, smoking history, HDL-C, WC, BMI, gender, LDL-C, HbA_{1c}, SBP, age.

Key words: type 2 diabetes mellitus carotid atherosclerosis medical database

artificial intelligence predictive model

基于医疗大数据及人工智能的 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的预测模型研究

硕士生姓名：杨柳

指导教师：高政南教授

指导小组：罗兰主任医师

专业名称：内科学

前 言

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是当前全世界最主要的慢性疾病之一,其所带来的社会、个人及医疗资源的消耗巨大。2021年国际糖尿病联合会数据显示,DM患病率在20-79岁人群中占比在10.5%(约为5.366亿人),到2045年将上升至12.2%(约7.832亿人)^[1]。2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)在DM总人群中占比90-95%。与此同时,糖尿病人群相比于未患糖尿病的人群,他们的心脑血管病死亡率、全因死亡率、视力丧失以及截肢风险均明显增高,其中心脑血管疾病导致的死亡率及残疾率最大。据统计,因心血管疾病而死亡的人数在1990年时为1210万,这一数字持续增加,到2019年死亡人数已经达到1860万^[2]。1991-2000年的全国性研究显示,DM患者发生心血管并发症的患病率为15.9%,其中T2DM比例达到17.1%;DM患者脑血管并发症的患病率为12.2%,其中T2DM比例达到13.2%^[3]。

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是心血管疾病的主要病理改变。颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)的病变特点呈进行性发展,首先从动脉管壁的增厚,即颈动脉内膜中层厚度(Carotid intima media thickness, CIMT)增加,再到颈动脉斑块的初步形成,最后发生严重的管腔狭窄。颈动脉是AS的好发部位,大部分CAS患者在心脑血管疾病急性发作之前没有发现有明显的症状及体征,因此早期预测其发生尤为重要。研究表明^[4],CAS在T2DM患者中普遍存在,同时证实,CAS与10年内发生冠心病及脑卒中风险显著相关,CAS是10年内患冠心病风险的独立危险因素。临床上通常通过早期识别高危类型的患者,并积极查找存在的危险因素来实现降低心血管疾病相关的发病率和死亡率^[5]。以往临床上几乎都采用多普勒超声来评估颈动脉的情况,超声因其具有便捷、无创等特点,便于了解患者颈动脉斑块的发生及狭窄的情况^[6]。与所有的检查一样,超声检查仅仅是当斑块及血

管狭窄出现以后，临床医生才会予以建议或者干预。与此同时，基层医疗体系中，缺乏超声检查设备及专业的超声诊断医师，这必然会影响基层医疗单位CAS的评估，不利于早期发现高危患者。

目前，国内外研究大多聚焦在传统的统计学方法筛选心血管疾病的危险因素，在研究2型糖尿病患者发生早期的颈动脉粥样硬化方面，仍然存在样本量少、结论不一的问题。人工智能(Artificial Intelligence, AI)技术，包括机器学习和深度学习算法，已经在医学界流行起来，并显示出其在未来为预测和量身定制针对特定患者方面的实用性。机器学习可以有效配置大量数据，预测能力精确，可以很好的评估临床诊断以及该患者的预后情况^[7]。人工智能技术作为前沿的科学，现已经取得了非常大的进步，目前在医学领域的多个方向如诊断学、病理学、影像学等上也得到了广泛应用，在糖尿病及其并发症的诊断方面发挥其独特的优势。一项 meta 分析^[8]显示，深度学习模型的诊断性能与医务人员的诊断性能相当。医疗数据库是对所有患者的各类数据进行收集的数据库，包括症状、体征及病例数据等，基于AI的数据挖掘技术在数据库方面的适用性很高，对大量病历数据的挖掘为准确判断患者的风险程度提供了可靠的保证。

在大数据时代，基于人工智能可构建多种疾病风险预测模型，依托于对医疗大数据的学习，纳入多项生理指标及患者的一般状况可预测T2DM患者颈动脉粥样硬化发生风险程度，同时不需要额外的检查手段，这种模型可能成为一种更低成本且具有预测价值的T2DM患者CAS发生风险的评估工具。近来，国内多项研究^[9, 10]建立了无症状CAS的风险预测模型，得出的预测模型效能良好，但所选择的建模指标较多且基层医疗单位不易获取，便捷程度不高，不利于基层的推广。目前应用基于人工智能的算法学习建立T2DM患者发生CAS的预测模型的研究很少。本文纳入临床上常见的指标，构建多种机器学习模型，并比较各模型的性能，以期获得所需纳入指标较少且性能良好、便捷度高的最佳风险预测模型，并输出常见风险因素的重要性排序，在疾病早期筛选出CAS的高危患者，便于我们早期进行临床宣教及干预。

材料与方法

一、研究对象

1. 纳入及排除标准

应用医渡云检索方法选取大连市中心医院普病库 2010 年 10 月 1 日至 2020 年 10 月 1 日期间住院的年龄 ≥ 18 周岁的 T2DM 患者进行回顾性队列研究, 纳入的所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》中的 T2DM 诊断标准, 且均于我院行颈动脉多普勒超声检查。排除标准包括: (1) 1 型糖尿病、妊娠期糖尿病、其他特殊类型糖尿病; (2) 恶性肿瘤病史; (3) 妊娠; (4) 病史资料缺失。经过纳入及排除标准筛选后, 共有 15538 例患者符合入组条件, 其中发生 CAS 的病例数为 8272 人, 未发生 CAS 的病例数为 7266 人, 分别按照 4: 1 的比例随机抽样分配为训练集及测试集。

2. 颈动脉粥样硬化诊断

采用 PHILIPS 公司 IU22 型彩色多普勒超声诊断仪(美国), 探头频率: 5-12MHz 线震探头。由专科医生对研究对象的双侧颈动脉分别测量, 观察包括左右两侧颈总动脉主干段(分叉前 2cm 处)、颈动脉分叉部及颈内动脉(分叉前 1cm 处) 3 点, 动脉后壁表现为“双线型”图像, 内线为内膜与管腔之间的分界线, 外线为中外膜分界线, 其间距即为 CIMT。CAS 的诊断标准为(符合下面任意一项即可): (1) CIMT $\geq 1.0\text{mm}$ 和(或)分叉处厚度 $\geq 1.2\text{mm}$; (2) 存在颈动脉斑块。

二、研究方法

1. 纳入指标

基本资料: 年龄、性别、体重指数(Body mass index, BMI)、腰围(Waist Circumference, WC)、吸烟史、饮酒史、收缩压(Systolic blood pressure, SBP)、舒张压(Diastolic blood pressure, DBP)。

实验室指标: 所有指标均为隔夜禁食 12 小时采集晨起上臂静脉血, 纳入的指标包括丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -Glutamyl transpeptidase, γ -GT)、血尿酸(Serum uric acid, SUA)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(Free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(Thyrotropin, TSH)、糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、空腹血浆葡萄糖(Fasting Plasma Glucose, FPG)。

2.研究数据预处理

本研究模型的输入参数为患者的基本资料及实验室指标，输出参数为是否发生颈动脉粥样硬化。本研究中，每项指标的缺失比例小于 50%可以纳入研究，进行下一步数据插补过程。研究共纳入 21 个特征，其中 19 个存在缺失值，缺失比例如下（见图 1）：吸烟史（0.3%）、饮酒史（0.5%）、SBP（5.3%）、TG（0.5%）、BMI（36.4%）、ALT（0.1%）、FT3（33.7%）、HDL-C（0.6%）、LDL-C（0.5%）、HbA1c（32.8%）、WC（48.6%）、TC（0.5%）、 γ -GT（1.1%）、FT4（26.2%）、AST（0.1%）、SUA（1.2%）、DBP（5.3%）、TSH（16.8%）、FPG（0.4%）。以上指标的缺失比例均小于 50%，均可进入下一步数据插补。本研究通过比较多种数据插补方法选择最优插补法进行数据插补（见表 1），比较后选用 K 最近邻(K-Nearest Neighbor, KNN)插补法。首先对所有特征进行 min-max 归一化缩放到 0，1 之间，然后通过 KNNImputer(n-neighbors=1)选择与缺失行最相近的（与存在缺失值所在行的欧氏距离最短）一行完整数据进行插补。

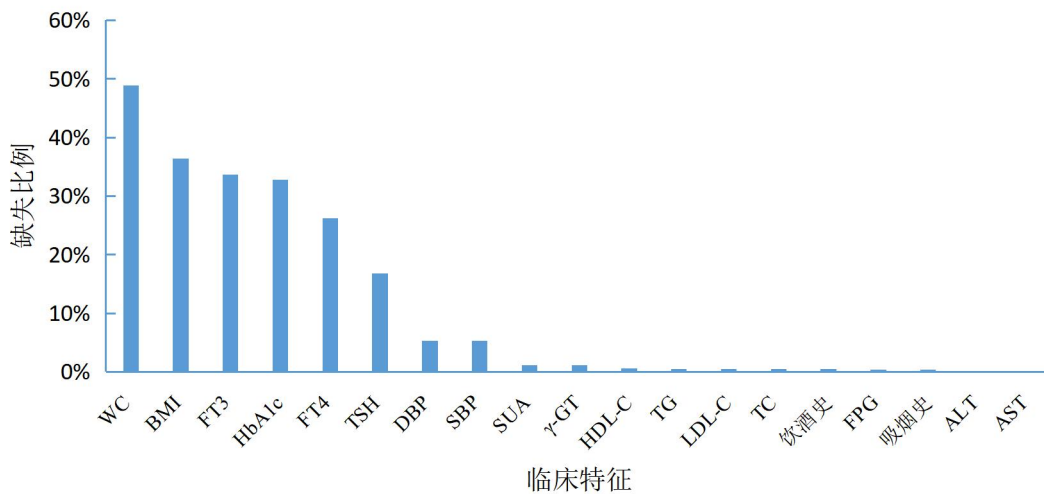


图 1 患者的 19 项临床特征缺失情况及所占比例 (%)

表 1 数据插补方法比较

插补方法	优点	缺点
删除法	操作简便，在缺失值较少的情况下表现良好。	如果缺失值过多，数据量会显著变小，且会导致数据分布偏移。
均值/众数插补法	操作简单，插补后不影响均值。	建立在完全随机缺失假设之上，会造成变量方差和标准差减小。

KNN 插补法	填充后变量标准差与填充前比较接近，充分利用数据中的信息。	使用不便、耗时，在多个缺失时找最相似对象的方法存疑。
回归替换法	利用了数据中较多的信息。	此方法假设缺失值所在变量与其他变量存在回归方程的关系，若无关系插值不准确。

3.建模流程

插补后的数据经训练集训练并对其进行归一化后,使用 Lasso 回归分析法得出对 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素。本研究选取重要性排名靠前、临床常用并且在基层医疗单位可以广泛得到的指标建立更为实用的预测模型,分别从 AUC 值、灵敏度、特异度、精确度等方面评估模型的预测效能。本研究通过对比随机森林(Random forest, RF)、极端梯度提升(Extreme Gradient Boosting, XGBoost)、支持向量机(Support vector machines, SVM)、K-最近邻算法(K-Nearest Neighbor, KNN)、逻辑回归(Logistic regression, LR)、轻量级梯度提升机(Light gradient boosting machine, LightGBM)六种机器学习算法进行建模,比较各模型预测效能后选择最优模型,同时输出最优模型得出的危险因素重要性排序。与常用的性能指标相比,曲线下面积(Area under the curve, AUC)可以更好地反映模型性能,是模型性能的主要衡量指标。此外,本研究也利用混淆矩阵来评价最优模型的性能。(数据处理及建模流程见图 2)。

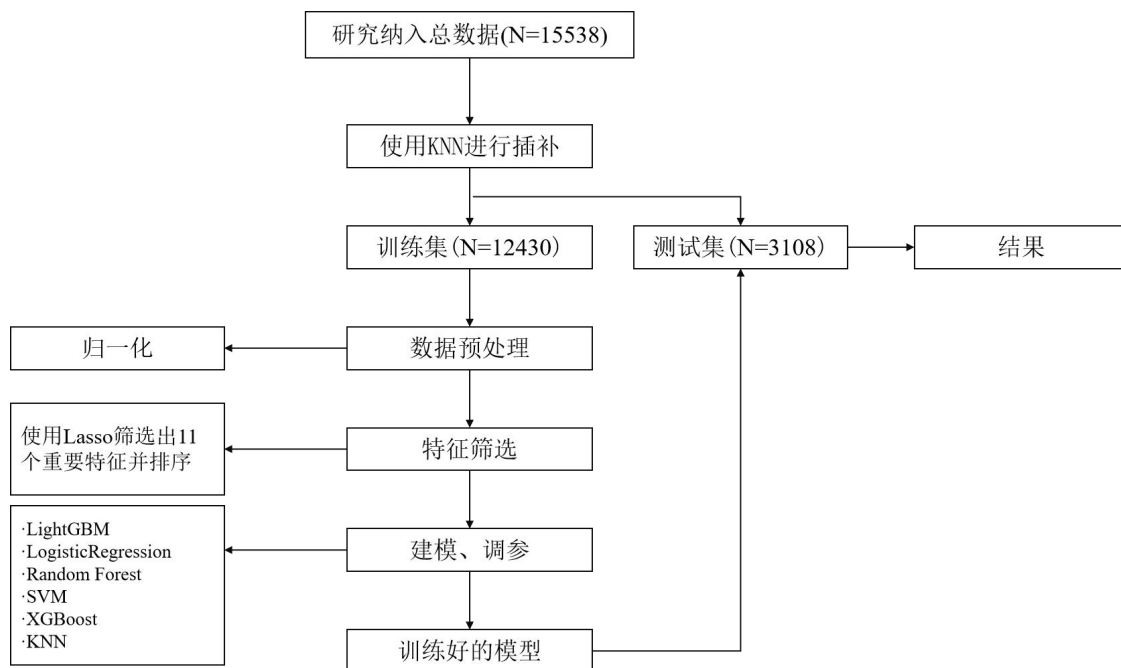


图 2 数据处理及建模流程

4.统计学方法

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 t 检验；计数资料以率(%)表示，比较采用 χ^2 检验。 $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Python 3.7 软件的 sklearn 库建立机器学习模型，采用曲线下面积(Area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度、精确度来评价所选模型效能。

结 果

一、T2DM患者的数据分布及临床指标情况

最终该研究共纳入的 2 型糖尿病患者总人数 15538 例，其中发生颈动脉粥样硬化的病例数为 8272 人，未发生颈动脉粥样硬化的病例数为 7266 人，将两组患者按照 4:1 比例随机分为训练集及测试集，训练集中发生颈动脉粥样硬化的病例数共 6617 人，未发生颈动脉粥样硬化的病例数为 5813 人；测试集中发生颈动脉粥样硬化的病例数共 1655 人，未发生颈动脉粥样硬化的病例数为 1453 人（T2DM 患者的数据集分布情况见图 3）。训练集及测试集的临床指标比较见表 2。

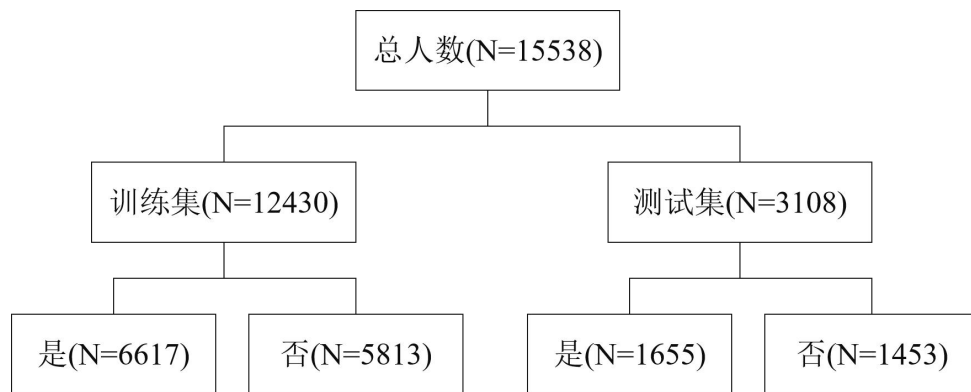


图3 T2DM患者的数据集分布情况

表 2 训练集及测试集的临床指标比较

临床指标	训练集 (N=12430)	测试集 (N=3108)	t 值或 χ^2 值	P 值
年龄(年)	66.32±12.10	66.23±12.07	0.013	0.989
性别			0.004	0.949
男[例(%)]	6903 (80.0)	1728 (20.0)		
女[例(%)]	5527 (80.0)	1380 (20.0)		

吸烟史			4.265	0.039
有[例(%)]	4259 (80.9)	1004 (19.1)		
无[例(%)]	8171 (79.5)	2104 (20.5)		
饮酒史			1.842	0.175
有[例(%)]	3268 (80.7)	780 (19.3)		
无[例(%)]	9162 (79.7)	2328 (20.3)		
BMI(kg/m ²)	25.76±3.53	25.82±3.55	-0.885	0.376
WC(cm)	92.60±9.72	92.61±9.77	-0.074	0.941
AST(u/l)	22.75±26.73	23.13±27.56	-0.711	0.477
ALT(u/l)	26.21±26.69	26.53±24.67	-0.618	0.537
γ-GT(u/l)	36.72±51.12	36.39±42.65	0.339	0.735
SUA(umol/l)	322.59±94.42	320.72±91.03	0.995	0.320
TG(mmol/l)	2.00±1.67	2.02±1.75	-0.771	0.441
TC(mmol/l)	4.74±1.20	4.79±1.24	-2.094	0.036
HDL-C(mmol/l)	1.03±0.28	1.04±0.29	-1.867	0.062
LDL-C(mmol/l)	2.89±0.97	2.92±1.00	-1.707	0.088
SBP(mmHg)	141.95±22.75	141.79±22.77	0.759	0.731
DBP(mmHg)	83.91±12.20	84.09±12.15	-0.735	0.462
FT3(pmol/l)	4.59±1.05	4.59±0.96	0.252	0.801
FT4(pmol/l)	16.23±3.24	16.13±3.01	1.546	0.122
TSH(miu/l)	2.31±3.28	2.31±3.27	-0.048	0.962
FPG(mmol/l)	9.09±3.32	9.12±3.17	0.501	0.617
HbA _{1c} (%)	8.01±1.83	8.01±1.84	0.023	0.982

注：计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料用率(%)表示。

二、纳入建模的临床指标筛选

在对训练数据进行归一化后，通过 Lasso 回归方法对 T2DM 患者发生颈动脉粥样硬化进行危险因素筛选，经上述方法筛选后得出 11 项危险因素依次为年龄、SBP、LDL-C、BMI、性别、HDL-C、HbA_{1c}、WC、SUA、吸烟史、饮酒史。（Lasso 回归方法输出的前 11 项特征及其重要性评分见表 3）。

表 3 Lasso 回归方法输出的前 11 项特征及其重要性评分

特征	重要性（分）
年龄	1.294467895
SBP	0.366678783
LDL-C	0.251964332
BMI	0.232398061
性别	0.134440753
HDL-C	0.120643678
HbA1c	0.113716092
WC	0.074193744
SUA	0.056316725
吸烟史	0.046532639
饮酒史	0.02309681

三、模型的风险预测效能评估

本研究选取 Lasso 回归方法筛选出的十一项危险因素建立风险预测模型，分别使用 RF、XGBoost、SVM、KNN、LR、LightGBM 六种机器学习算法建立 T2DM 患者发生颈动脉粥样硬化预测模型，比较各模型预测效能并选择最优模型，同时输出最优模型得出的危险因素重要性排序。（六种机器学习模型在测试集上的效能对比见表 4，六种模型在训练集上的 ROC 曲线见图 4，六种模型在测试集上的 ROC 曲线见图 5）。从 AUC 结果来看，SVM 模型在预测 T2DM 患者发生 CAS 的预测效能最佳，AUC 值为 0.761(95%CI 0.744-0.779)、准确度为 0.711(0.695-0.727)、敏感度为 0.743(95%CI 0.722-0.764)、特异度为 0.675(95%CI 0.649-0.697)。本研究中，SVM 模型与 LR 模型效果相当，但由于 SVM 模型运用了高斯核函数进行计算，无法输出模型中危险因素的重要程度，因此，本研究选择 LR 模型输出的危险因素重要性来代替（两个模型效果相近）。混淆矩阵结果显示该模型真阳性样本数为 1229 例，假阳性样本数为 472 例，真阴性样本数为 981 例，假阴性样本数为 426 例，提示 SVM 风险预测模型的效能优越。（SVM 模型混淆矩阵见图 6）。

表4 六种机器学习模型在测试集上的效能对比

模型	AUC 值(95%CI)	准确度(95%CI)	敏感度(95%CI)	特异度(95%CI)
----	--------------	------------	------------	------------

KNN	0.747(0.729-0.764)	0.689(0.671-0.706)	0.700(0.679-0.723)	0.677(0.650-0.700)
LightGBM	0.740(0.724-0.758)	0.689(0.672-0.705)	0.744(0.724-0.765)	0.625(0.598-0.651)
LR	0.760(0.744-0.777)	0.704(0.688-0.720)	0.717(0.696-0.738)	0.690(0.664-0.713)
RF	0.742(0.724-0.759)	0.686(0.670-0.703)	0.743(0.724-0.763)	0.622(0.596-0.646)
SVM	0.761(0.744-0.779)	0.711(0.695-0.727)	0.743(0.722-0.764)	0.675(0.649-0.697)
XGBoost	0.750(0.733-0.768)	0.682(0.665-0.699)	0.638(0.615-0.660)	0.732(0.709-0.754)

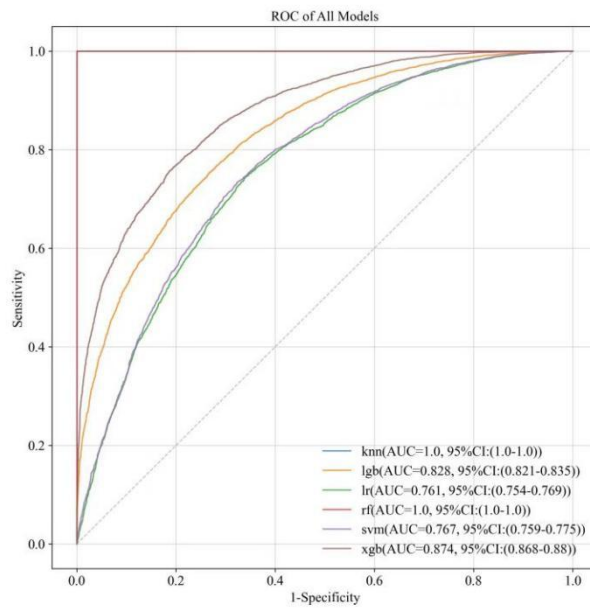


图 4 RF、XGBoost、SVM、KNN、LR、LightGBM 六种模型在训练集上的 ROC 曲线

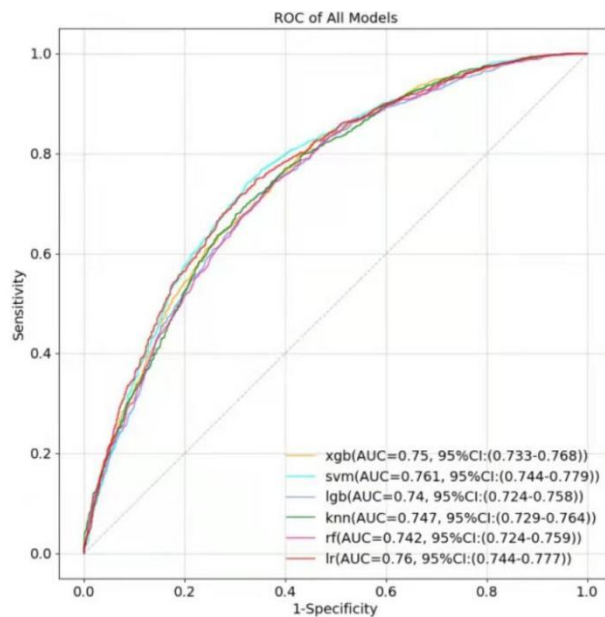


图 5 RF、XGBoost、SVM、KNN、LR、LightGBM 六种模型在测试集上的 ROC 曲线

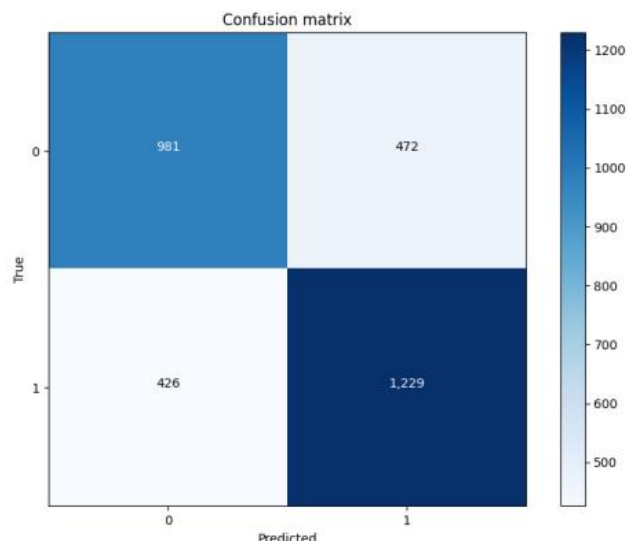


图 6 SVM 模型混淆矩阵

四、模型输出的危险因素重要性排序

LR模型输出的T2DM患者发生CAS的十一位危险因素重要程度排序由重到轻依次为饮酒史、SUA、吸烟史、HDL-C、WC、BMI、性别、LDL-C、HbA_{1c}、SBP、年龄。（LR模型中T2DM患者发生CAS的危险因素重要性评分见图7）

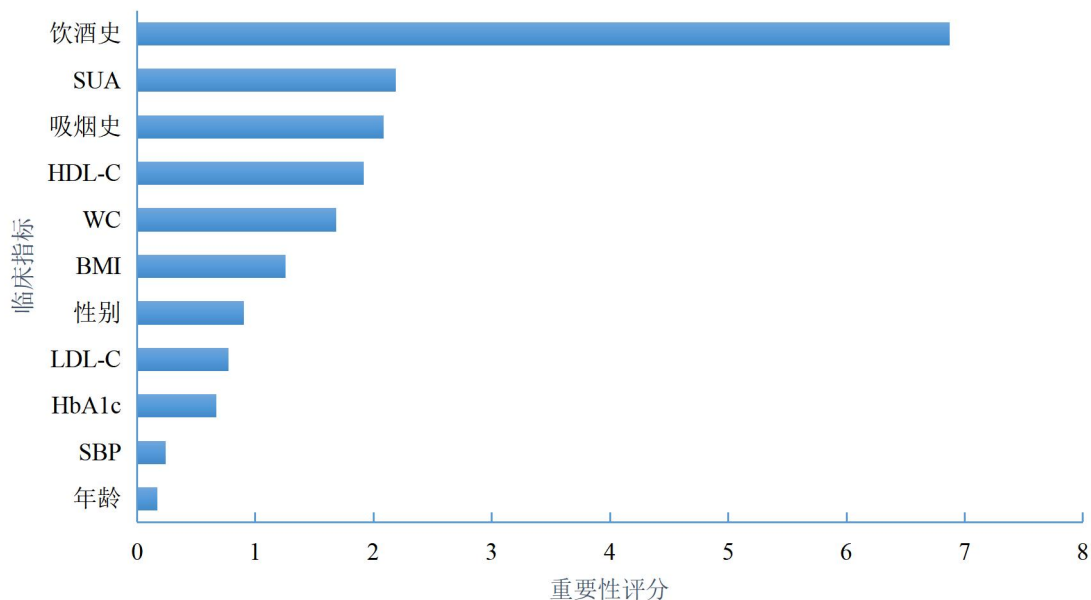


图 7 LR 模型中 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素重要性评分（分）

讨 论

T2DM 的代谢环境通过一系列途径影响血管壁，包括内皮功能障碍^[11]、血小板过度活跃^[12, 13]、氧化应激^[14]和炎症反应^[15]等。这些机制使血管收缩增强，加速

血栓形成,最终导致 CAS 的发生及进展。临床上,T2DM 患者常合并有高血压病、冠心病、脑卒中等,同时伴随各种代谢异常,各种代谢异常因素不仅在单一影响 CAS 的发生,它们之间存在一定的交互作用。同时,这些疾病的存在进一步加重了 T2DM 患者发生 CAS 的风险。至今,尚无研究或指南明确提示 T2DM 患者筛查其大血管并发症的时间^[6]。正因于此,我们需要一种便于在基层社区缺乏多普勒超声及熟练掌握这项技术的情况下做到早期识别风险患者,同时可以减少给所有 T2DM 患者行颈部血管多普勒超声所带来的医疗资源浪费的一种更便捷的预测方法。本研究旨在充分利用医疗大数据及人工智能来建立 T2DM 患者发生 CAS 的更便利的风险预测模型,以便于发现高危患者采取及时的干预措施。

本研究将 15538 例 T2DM 患者的 21 项基本资料及实验室指标作为输入变量,根据各项临床特征对颈动脉粥样硬化的发生参与的重要程度输出 T2DM 患者发生 CAS 的前十一位危险因素进行建模,通过 6 种机器学习,即 RF、XGBoost、SVM、KNN、LR、LightGBM 所得模型效能进行对比,结果显示 SVM 风险预测模型的效能最佳,该预测模型的 AUC 值为 0.761(95%CI 0.744-0.779)、准确度为 0.711(0.695-0.727)、敏感度为 0.743(95%CI 0.722-0.764)、特异度为 0.675(95%CI 0.649-0.697)。LR 模型与 SVM 模型预测效能相当,因 SVM 模型无法输出风险因素重要性排序,我们选择 LR 模型进行代替。通过 LR 模型输出危险因素重要性排序,由重到轻依次为饮酒史、SUA、吸烟史、HDL-C、WC、BMI、性别、LDL-C、HbA_{1c}、SBP、年龄。

2021 年,汪奇等人^[7]构建了多层人工神经网络分类预测模型用来预测 T2DM 患者发生亚临床动脉粥样硬化的风险,该风险预测模型的预测效能准确率最高时为 76%,而 Logistic 模型得出的准确性仅为 59%。这提示深度学习算法较传统的统计学方法预测疾病的准确性更高。在该作者的研究中,模型纳入 49 项指标建模,分别为性别、年龄、病程、身高、体质量、血压(包括收缩压、舒张压)、吸烟情况(包括吸烟史、吸烟时间、吸烟量)、饮酒情况(包括饮酒史、饮酒时间、饮酒量)、糖尿病家族史、高血压病史、BMI、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、总蛋白、白蛋白、球蛋白、ALT、AST、总胆汁酸、尿素氮、肾小球滤过率、血肌酐、SUA、胱抑素 C、尿微量白蛋白排泄率、TG、TC、LDL-C、HDL-C、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、红

细胞计数、血红蛋白、TSH、FT3、游离甲状腺素、HbA1c、FPG、空腹 C 肽、稳态模型评价(homeostasis model assessment, HOMA)-C 肽指数及脂肪肝发生情况及严重程度。该模型纳入指标多,且多项指标基层医疗单位无法获取,本研究纳入少数指标建模,我们的研究指标更易获取,便捷度高,花费更少,且预测性能相当。

Yu 等人^[10]通过开发机器学习模型来筛查无症状成人患者的 CAS,该研究共纳入 2732 名患者的 17 项临床特征用于建模,分别使用决策树、RF、XGBoost、SVM 和具有 17 个候选特征的多层感知器(Multilayer perceptron, MLP)建立预测模型,这些特征包括:年龄、性别、非酒精性脂肪性肝病、BMI、SBP、DBP、SUA、尿素氮、血肌酐、AST、ALT、TG、TC、LDL-C、HDL-C、FPG、同型半胱氨酸。首先对是否患有 CAS 的患者进行分类,在测试集上评估模型的性能。该研究的结果显示,MLP 模型准确度最高,为 0.748,所有分类器的 AUC 值为 0.766。这与本研究的结论类似,但该研究中非酒精性脂肪性肝病仍需要超声检查来评估,不适用于缺乏超声检查设备及超声诊断医师的基层医疗系统。与该研究相比,本研究样本量大,真实性高;建模指标更少,更便捷,可有效节约医疗资源,降低筛查成本。

范家新等人^[18]共纳入 19 项指标建立了包括 LR、RF、决策树、XGBoost、高斯朴素贝叶斯(Gaussian Naive Bayes, GNB)和 KNN 算法在内的六种机器学习模型,用于预测体检人群中无症状 CAS 患病风险。这些指标包括:年龄、性别、SBP、心率、脉搏、WC、高血压病、糖尿病、高脂血症、家族史、吸烟史、空腹血糖、HDL、TC、总蛋白、白蛋白、白蛋白/球蛋白比值、 γ -GT、血小板。最后比较它们的 AUC 值、准确度和 F1 分数,结果显示逻辑回归模型在预测无症状 CAS 方面表现出的性能最佳,改进预测性能后分别为 0.809、74.7%和 59.9%。本研究针对 2 型糖尿病人群发生 CAS 的风险建立的 SVM 预测模型的 AUC 值为 0.761,略低于该作者的研究。但该研究与本研究的不同点在于其纳入的总人群为健康体检人群,因此在预测价值上有一定的区别。但就目前来看,本研究仍然具有指标少、便捷的优势,更便于基层医疗单位及患者及时发现风险因素,达到早期干预的目的。

本研究显示,T2DM 患者的饮酒史、SUA、吸烟史、HDL-C、WC、BMI、性别、LDL-C、HbA1c、SBP、年龄对 CAS 的贡献性最高。目前,存在性别特异性心

血管疾病危险因素的观点已经得到认可^[19]。国内外多项研究证实年龄及性别对 AS 的影响,但性别相关的影响在各年龄段仍有差异。王小军等人在国内一项全国横断面的研究^[20]显示 CAS 在中老年人群中高度流行,与年龄呈正相关,且人群中男性患者占比更高。Woo 等人^[21]的一项颈动脉狭窄以及斑块的相关危险因素及流行特点的研究显示,年龄是 CAS 合并狭窄的独立危险因素。本研究中,年龄对 CAS 的发生也有贡献性,这与国内学者的研究一致^[18]。随着年龄增加,动脉血管壁弹性降低,加速 CAS 的发生,这意味着早期干预尤为重要。

现有研究表明,吸烟触发 AS 发生的关键步骤包括内皮功能障碍、致动脉粥样硬化前脂质的增加以及氧化、高密度脂蛋白胆固醇的减少、炎症诱导以及循环促凝状态,这些均可导致 AS 患者血管壁的变化。Siasos 等人研究证明^[22],吸烟会导致当前和长期吸烟者、主动和被动吸烟者的氧化应激、血管炎症、血小板凝固、血管功能障碍和血脂谱受损,并对心血管系统产生不利影响。既往研究也证实吸烟与血脂的紊乱显著相关^[23],众所周知,血脂异常在 CAS 的发生发展中扮演着重要的角色。国外一项大数据库的回顾性研究显示,T2DM 患者合并有高脂血症的比例达到了总人数的 77.2%^[24]。高血糖、高血脂是导致 AS,继而引发心血管事件的至关重要的危险因素。LDL-C 的升高及 HDL-C 的降低是致动脉粥样硬化的危险因素已是众所周知。HDL-C 的抗动脉粥样硬化作用主要表现为反向胆固醇转运、抑制 LDL-C 氧化以及抗血小板和抗炎作用。HDL 可能在动脉粥样硬化的起始阶段抑制内皮激活级联反应。在我们的研究中,HDL-C 与 LDL-C 与 CAS 的发生之间也存在显著相关,与当前研究结果一致。但是本研究显示,HDL-C 的降低比 LDL-C 升高与 CAS 更密切。这与 Cardenas 等人的研究结果一致^[25]。提示我们在 T2DM 人群中需要重点关注 HDL-C 的水平。

本研究显示,既往饮酒或者现在仍在饮酒与 T2DM 患者发生 CAS 显著相关。在大多数研究中,与饮酒较少的人相比,饮酒者的心血管疾病风险增加。国内学者研究显示 T2DM 患者中,重度饮酒及从不饮酒人群发生 CAS 的人数明显多于中度饮酒的患者^[26]。谢翔等人研究^[27]也证实饮酒与颈动脉粥样硬化相关,而适度饮酒与颈动脉粥样硬化呈负相关。现代流行病学研究显示饮酒者患 CAS 的风险还与饮酒量及酒的种类相关,临床上很难去准确评估患者的饮酒量情况,甚至大量研究也发现适度饮酒对心血管存在一定的保护作用。观察性研究表明饮酒对动脉粥

样硬化的发展以及心血管发病率和死亡率具有保护作用，每天喝一到两杯的酒可能会使心血管事件的发生率减少 20-40%^[28, 29]。酒精对心血管的保护作用可能是通过调节其他危险因素来介导的，酒精会增加血清 HDL-C 水平，HDL 水平和心血管疾病风险之间的反向关系可能是其清除大动脉中的脂质沉积，并协助预防组织氧化的 LDL-C。此外，饮酒对心血管的保护作用机制还可能包括：降低纤维蛋白原、血栓素 A 和血小板粘性；升高前列环素、内源性组织纤溶酶原激活物；降低 T2DM 的风险；降低血管壁的 LDL 氧化；增加心肌细胞的预处理；缓解心理压力^[29]。尽管有这些有利的影响，但目前的证据还不足以证明酒精可以预防心血管疾病，在这方面的研究仍有待深入。

肥胖是当今在全球流行的十分严重的公共卫生流行病，肥胖带来的危害已被人们熟知。肥胖已被确认为冠状动脉疾病^[30, 31]和缺血性中风^[32]的可调控的危险因素。国际上通用 BMI 来衡量肥胖程度，也常用腰围来衡量腹型肥胖，它们被学者用来评估其在代谢性疾病方面的价值。本研究显示，BMI 与 T2DM 患者发生 CAS 相关。这一结果与当前国内外研究一致。另外，国外一项大样本研究^[33]证实，BMI 与外周动脉疾病的患病率显著相关，这一结果在女性中较男性更为明显，提示其不同性别方面的作用优势。除此之外，这项研究还提出超重群体较正常群体的外周血管死亡率更低。但是，BMI 在超重群体是否存在一定的保护作用尚不明确，具体机制仍不清楚。一些研究表明，腰围与颈动脉内膜中层厚度的增加呈正相关^[34, 35]。根据我们的研究结果，我们仍认为 T2DM 人群通过改善不良的生活方式、多运动、减轻体重来预防 CAS 的发生是很有必要的。

本研究显示，收缩压与 T2DM 患者发生 CAS 相关。众所周知，高血压是动脉粥样硬化的已知危险因素之一，两者之间最重要的联系是血管内皮。动脉粥样硬化是一个极其复杂的过程，它由内皮损伤引起的，有研究证实动脉压升高可引起血管内皮损伤^[36]。血液动力学剪切力，在高血压和脉压增加时更强烈，可导致斑块破裂。Sutton-Tyrrell 等人^[37]在不同人群中，特别是在老年人中进行的大量研究表明，它是导致心血管疾病、卒中以及总死亡率升高的高危因素。现有的很多研究也表明伴随着收缩压和脉压增加的大动脉硬化是不良心血管事件的一个强有力的独立预测因素，这与我们的研究结果相符。随着年龄的增长，动脉血管壁僵硬程度增加，动脉压力升高和动脉僵硬明显会相互加剧，促进 AS 的发生发展^[38]。这一

结果提示我们需要关注收缩压及脉压对 CAS 的影响,为减少年龄带来的病情加重,需尽早干预。

高尿酸血症被认为是动脉粥样硬化的可能危险因素之一。高尿酸血症伴随着过度氧化应激,同时, SUA 引起的一氧化氮水平降低,可造成平滑肌细胞增殖、血管紧张素 II 的产生及血管内皮功能障碍,这些机制在动脉粥样硬化发展中发挥作用。流行病学研究显示,升高的 SUA 水平与心血管疾病的发病率或死亡率有关^[39]。上海一项研究表明, T2DM 患者的 SUA 与其发生 CAS 独立相关^[40]。本研究也得出相似的结论,提示我们在对 T2DM 患者进行管理的同时,要关注患者的血尿酸水平,并结合临床实际情况采取相应的干预措施。

综上所述,为达到早期筛选并干预 T2DM 患者未来发生 CAS 的目的,在对 2 型糖尿病患者的管理方面,不仅要注重血糖是否达标,也要及时发现这一人群的饮酒史、SUA、吸烟史、HDL-C、WC、BMI、LDL-C、HbA_{1c}、SBP、年龄是否高危。通过关注和控制那些高风险的因素,我们将在整个 CAS 治疗过程中得到一个更好的结局。同时,延迟 CAS 的进展将会延缓其对个人、临床医生和医疗机构所带来的负担。本研究中,基于深度学习对临床指标的重要性排序所建立的 SVM 预测模型在预测 T2DM 患者发生 CAS 方面的预测性能良好,且所需纳入指标少,比起以往模型具有便捷度高,成本低的优势,更便于基层医疗单位及患者及时发现危险程度,可有效节约医院资源。我们的研究也有一定的局限性,由于我们的检索系统不包含图像信息,因此无法准确预测动脉粥样硬化的位置。此外,缺乏基于其他卫生系统的外部验证,可能会使本模型的推广性受到限制。

结 论

1.根据人工智能算法学习,支持向量机预测模型在预测2型糖尿病患者发生颈动脉粥样硬化时的效能最佳,且该模型与既往研究者所建的模型效能类似,但所需指标少,可及性强,更为便捷、实用,便于基层医疗单位应用。

2.LR 模型输出的 T2DM 患者发生 CAS 的十一项风险因素重要性排序由重到轻依次为饮酒史、SUA、吸烟史、HDL-C、WC、BMI、性别、LDL-C、HbA_{1c}、SBP、年龄。

参考文献

- [1] H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga, M. Pinkepank, K. Ogurtsova, B.B. Duncan, C. Stein, A. Basit, J.C.N. Chan, J.C. Mbanya, M.E. Pavkov, A. Ramachandaran, S.H. Wild, S. James, W.H. Herman, P. Zhang, C. Bommer, S. Kuo, E.J. Boyko, D.J. Magliano, IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045, *Diabetes Res Clin Pract* 183 (2022) 109119.
- [2] G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson, G. Addolorato, E. Ammirati, L.M. Baddour, N.C. Barengo, A.Z. Beaton, E.J. Benjamin, C.P. Benziger, A. Bonny, M. Brauer, M. Brodmann, T.J. Cahill, J. Carapetis, A.L. Catapano, S.S. Chugh, L.T. Cooper, J. Coresh, M. Criqui, N. DeCleene, K.A. Eagle, S. Emmons-Bell, V.L. Feigin, J. Fernández-Solà, G. Fowkes, E. Gakidou, S.M. Grundy, F.J. He, G. Howard, F. Hu, L. Inker, G. Karthikeyan, N. Kassebaum, W. Koroshetz, C. Lavie, D. Lloyd-Jones, H.S. Lu, A. Mirijello, A.M. Temesgen, A. Mokdad, A.E. Moran, P. Muntner, J. Narula, B. Neal, M. Ntsekhe, G. Moraes de Oliveira, C. Otto, M. Owolabi, M. Pratt, S. Rajagopalan, M. Reitsma, A.L.P. Ribeiro, N. Rigotti, A. Rodgers, C. Sable, S. Shakil, K. Sliwa-Hahnle, B. Stark, J. Sundström, P. Timpel, I.M. Tleyjeh, M. Valgimigli, T. Vos, P.K. Whelton, M. Yacoub, L. Zuhlke, C. Murray, V. Fuster, Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study, *J Am Coll Cardiol* 76(25) (2020) 2982-3021.
- [3] M.D. Kirk, S.M. Pires, R.E. Black, M. Caipo, J.A. Crump, B. Devleeschauwer, D. Döpfer, A. Fazil, C.L. Fischer-Walker, T. Hald, A.J. Hall, K.H. Keddy, R.J. Lake, C.F. Lanata, P.R. Torgerson, A.H. Havelaar, F.J. Angulo, World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis, *PLoS Med* 12(12) (2015) e1001921.
- [4] 朱银梅, 李海嵘. 超声颈动脉内中膜厚度与斑块诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的价值对比 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6): 105-109.
- [5] 于博文, 武琛, 薛哲, 王文鑫, 孔东生, 程林, 孙正辉. 颈动脉超声造影评价动脉粥样硬化斑块内新生血管水平的应用价值 [J]. 中国现代神经疾病杂志

志, 2019, 19 (03) :192-198.

[6] M. Matheny, M.L. McPheeters, A. Glasser, N. Mercaldo, R.B. Weaver, R.N. Jerome, R. Walden, J.N. McKoy, J. Pritchett, C. Tsai, U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools, Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD), 2011.

[7] A.M. Darcy, A.K. Louie, L.W. Roberts, Machine Learning and the Profession of Medicine, *Jama* 315(6) (2016) 551-2.

[8] X. Liu, L. Faes, A.U. Kale, S.K. Wagner, D.J. Fu, A. Bruynseels, T. Mahendiran, G. Moraes, M. Shamdas, C. Kern, J.R. Ledsam, M.K. Schmid, K. Balaskas, E.J. Topol, L.M. Bachmann, P.A. Keane, A.K. Denniston, A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Digit Health* 1(6) (2019) e271-e297.

[9] T.W. Wu, C.L. Chou, C.F. Cheng, S.X. Lu, L.Y. Wang, Prevalences of diabetes mellitus and carotid atherosclerosis and their relationships in middle-aged adults and elders: a community-based study, *J Formos Med Assoc* (2021).

[10] J. Yu, Y. Zhou, Q. Yang, X. Liu, L. Huang, P. Yu, S. Chu, Machine learning models for screening carotid atherosclerosis in asymptomatic adults, *Sci Rep* 11(1) (2021) 22236.

[11] J. Calles-Escandon, M. Cipolla, Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective, *Endocr Rev* 22(1) (2001) 36-52.

[12] R. Kaur, M. Kaur, J. Singh, Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies, *Cardiovasc Diabetol* 17(1) (2018) 121.

[13] A. Gaiz, S. Mosawy, N. Colson, I. Singh, Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity, *Biomed Pharmacother* 94 (2017) 679-686.

[14] I. Peluso, G. Morabito, L. Urban, F. Ioannone, M. Serafini, Oxidative stress in

atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 12(4) (2012) 351-60.

[15] A. Poznyak, A.V. Grechko, P. Poggio, V.A. Myasoedova, V. Alfieri, A.N. Orekhov, The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation, *Int J Mol Sci* 21(5) (2020).

[16] K.J. Reddy, M. Singh, J.R. Bangit, R.R. Batsell, The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review, *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 11(9) (2010) 633-47.

[17] 汪奇, 刘尚全. 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的多层人工神经网络分类预测模型的构建 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (36): 4612-4617.

[18] J. Fan, M. Chen, J. Luo, S. Yang, J. Shi, Q. Yao, X. Zhang, S. Du, H. Qu, Y. Cheng, S. Ma, M. Zhang, X. Xu, Q. Wang, S. Zhan, The prediction of asymptomatic carotid atherosclerosis with electronic health records: a comparative study of six machine learning models, *BMC Med Inform Decis Mak* 21(1) (2021) 115.

[19] Y. Appelman, B.B. van Rijn, M.E. Ten Haaf, E. Boersma, S.A. Peters, Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention, *Atherosclerosis* 241(1) (2015) 211-8.

[20] X. Wang, W. Li, F. Song, L. Wang, Q. Fu, S. Cao, Y. Gan, W. Zhang, W. Yue, F. Yan, W. Shi, X. Wang, H. Zhang, H. Zhang, Z. Wang, Z. Lu, Carotid Atherosclerosis Detected by Ultrasonography: A National Cross-Sectional Study, *J Am Heart Assoc* 7(8) (2018).

[21] S.Y. Woo, J.H. Joh, S.A. Han, H.C. Park, Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study, *Medicine (Baltimore)* 96(4) (2017) e5999.

[22] G. Siasos, V. Tsigkou, E. Kokkou, E. Oikonomou, M. Vavuranakis, C. Vlachopoulos, A. Verveniatis, M. Limperi, V. Genimata, A.G. Papavassiliou, C. Stefanadis, D. Tousoulis, Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches, *Curr Med Chem* 21(34) (2014) 3936-48.

[23] W.Y. Craig, G.E. Palomaki, J.E. Haddow, Cigarette smoking and serum lipid and

- lipoprotein concentrations: an analysis of published data, *Bmj* 298(6676) (1989) 784-8.
- [24] K. Iglay, H. Hannachi, P. Joseph Howie, J. Xu, X. Li, S.S. Engel, L.M. Moore, S. Rajpathak, Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus, *Curr Med Res Opin* 32(7) (2016) 1243-52.
- [25] G.A. Cardenas, C.J. Lavie, V. Cardenas, R.V. Milani, P.A. McCullough, The importance of recognizing and treating low levels of high-density lipoprotein cholesterol: a new era in atherosclerosis management, *Rev Cardiovasc Med* 9(4) (2008) 239-58.
- [26] C. Lu, R. Weng, W. Wu, Y. Wang, X. Gu, Moderate alcohol consumption and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes, *Asia Pac J Clin Nutr* 30(3) (2021) 497-503.
- [27] X. Xie, Y.T. Ma, Y.N. Yang, Z.Y. Fu, X. Ma, D. Huang, X.M. Li, B.D. Chen, F. Liu, Y. Huang, C. Liu, X.L. Zhang, Y.Y. Zheng, G. Baituola, B.Z. Wang, L. Du, X. Gao, Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in China: the Cardiovascular Risk Survey, *Eur J Prev Cardiol* 19(3) (2012) 314-21.
- [28] E.B. Rimm, P. Williams, K. Fosher, M. Criqui, M.J. Stampfer, Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors, *Bmj* 319(7224) (1999) 1523-8.
- [29] M.H. Criqui, B.A. Golomb, Epidemiologic aspects of lipid abnormalities, *Am J Med* 105(1a) (1998) 48s-57s.
- [30] M. Thomsen, B.G. Nordestgaard, Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome, *JAMA Intern Med* 174(1) (2014) 15-22.
- [31] P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray, Y. Hong, J.S. Stern, F.X. Pi-Sunyer, R.H. Eckel, Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(5) (2006) 968-76.
- [32] P. Strazzullo, L. D'Elia, G. Cairella, F. Garbagnati, F.P. Cappuccio, L. Scalfi, Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants, *Stroke* 41(5) (2010) e418-26.

- [33] S.P. Heffron, A. Dwivedi, C.B. Rockman, Y. Xia, Y. Guo, J. Zhong, J.S. Berger, Body mass index and peripheral artery disease, *Atherosclerosis* 292 (2020) 31-36.
- [34] A. Aboonabi, R.R. Meyer, I. Singh, The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis, *J Hum Hypertens* 33(12) (2019) 844-855.
- [35] X.X. Zhao, J. Liu, H. Zhao, Y. Zhou, L. Li, H. Wang, The effect of cardiovascular risk factors on the carotid intima-media thickness in an old-aged cohort with hypertension: a longitudinal evolution with 4-year follow-up of a random clinical trial, *Clin Exp Hypertens* 41(1) (2019) 49-57.
- [36] J.A. Berliner, M. Navab, A.M. Fogelman, J.S. Frank, L.L. Demer, P.A. Edwards, A.D. Watson, A.J. Lusis, Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics, *Circulation* 91(9) (1995) 2488-96.
- [37] K. Sutton-Tyrrell, S.S. Najjar, R.M. Boudreau, L. Venkitachalam, V. Kupelian, E.M. Simonsick, R. Havlik, E.G. Lakatta, H. Spurgeon, S. Kritchevsky, M. Pahor, D. Bauer, A. Newman, Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults, *Circulation* 111(25) (2005) 3384-90.
- [38] E.D. Frohlich, D. Susic, Blood pressure, large arteries and atherosclerosis, *Adv Cardiol* 44 (2007) 117-124.
- [39] M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman, J.C. Witteman, M.M. Breteler, Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study, *Stroke* 37(6) (2006) 1503-7.
- [40] Q. Li, Z. Yang, B. Lu, J. Wen, Z. Ye, L. Chen, M. He, X. Tao, W. Zhang, Y. Huang, Z. Zhang, S. Qu, R. Hu, Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes, *Cardiovasc Diabetol* 10 (2011) 72.

综述

2 型糖尿病患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素

杨柳 综述

高政南 审校

当前糖尿病(Diabetes mellitus, DM)患病率逐年升高。2021 年国际糖尿病联合会的统计数据显示,DM 患病率在 20-79 岁人群中占比在 10.5%(约为 5.366 亿人),到 2045 年将上升至 12.2%(约 7.832 亿人)^[1]。2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)在 DM 总人群中占比 90-95%。与此同时,糖尿病人群相比于未患糖尿病的人群,他们的心脑血管病死亡率、全因死亡率、视力丧失以及截肢风险均明显增高。其中心脑血管疾病的致残、致死率最大。颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)主要反映了与周身血管疾病相关的全身性动脉粥样硬化。王小军等人的一项全国横断面研究表明 CAS 的标准化患病率为 36.2%^[2]。一项研究显示,DM 的患病率与颈动脉斑块的发生率相关,DM 患者的颈动脉斑块患病率及颈动脉粥样硬化的严重程度比起未患糖尿病人群更高^[3]。CAS 在 T2DM 患者中普遍存在,研究证实,CAS 与 10 年内发生冠心病及脑卒中风险显著相关^[4]。值得庆幸的是,大部分患者在心脑血管疾病急性发作之前没有发现有明显的症状及体征,因此早期预测其发生尤为重要。

一、多普勒超声在 CAS 诊断中的价值

超声检查因其便捷、无创、安全,在临床各种疾病诊断中扮演着不可替代的角色,其空间分辨率高,让医生对颈动脉的观察更为直观,便于了解患者颈动脉斑块的发生及狭窄的情况^[5]。通过多普勒超声评估 CAS 可以了解动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)情况,并可作为心血管疾病的预测手段,有助于更好地评估心血管疾病风险。传统血管疾病,血管造影往往是金标准。然而研究表明,在各个程度的颈动脉狭窄检出率上二者的差异并不大,二者对不同斑块性质的检出率比较也无大的差异^[6]。但是超声较血管造影更加便捷,价格也更低,更适合人群中的普查。

CAS 的病变特点呈进行性发展,首先从动脉管壁的增厚,再到颈动脉斑块的初步形成,最后发生严重的管腔狭窄。CAS 诊断定义为:颈动脉内膜中层厚度(Carotid intima media thickness, CIMT)≥1.0mm 和(或)分叉处厚度≥1.2mm;存

在颈动脉斑块。目前国内常用 CIMT 评估 CAS，最近国外一项荟萃分析结果显示，比起 CIMT，利用超声评估颈动脉斑块可以更为准确的预测未来冠心病事件^[7]。

二、糖尿病参与的颈动脉粥样硬化的发生发展机制

T2DM 的代谢环境通过一系列途径影响血管壁，包括血管内皮功能障碍、激活氧化应激、血小板过度活跃和激活炎症反应。从而使血管收缩增强，加速血栓形成，导致 CAS 的发生及进展。

1. 激活氧化应激

氧化应激已成为动脉粥样硬化的关键机制之一。机体发生氧化应激是因为体内的氧化机制与抗氧化机制的不平衡所致^[8]。在 DM 患者中，血糖的升高激活氧化应激及炎症反应，使炎症细胞黏附增多，内皮细胞凋亡加速，导致严重的心血管损伤。此外研究发现，循环中黄嘌呤氧化酶水平的升高可使机体产生超氧阴离子和过氧化氢^[9]。基于此，在小鼠的试验中，黄嘌呤氧化酶抑制剂被用来延缓 AS 的发展，减轻内皮功能障碍^[10]。同样的观点也证实了这一点。最近一项以人群为基础的研究表明，别嘌呤醇可能在降低冠状动脉疾病风险方面发挥作用^[11]。

2. 血管内皮功能障碍

机体对血管舒张因子与血管收缩因子之间释放失衡可引起血管内皮功能障碍^[12]。内皮功能障碍在 2 型糖尿病患者中很常见。很多独立因素，包括血脂谱异常、胰岛素抵抗、高血糖状态、血压升高、腹型肥胖以及炎症状态，都与 2 型糖尿病患者的这种情况有关^[13]。胰岛素抵抗状态可破坏机体对游离脂肪酸(Free fatty acids, FFA)释放的正常抑制，导致患者出现血脂谱的异常^[14]。有研究显示，循环中 FFA 升高和短暂的高甘油三酯血症可诱导健康受试者内皮功能障碍^[15]。此外，胰岛素抵抗的一个关键特征是，磷脂酰肌醇-3(Phosphatidylinositol-3, PI-3)激酶依赖的信号通路的特异性损伤^[16]。在内皮细胞中，高胰岛素引起的 PI-3 激酶信号通路的减少和 MAPK 信号通路的增加可能导致一氧化氮(Nitric oxide, NO)的生成减少和内皮素(Endothelin-1, ET-1)的分泌增加。ET-1 增加间接导致血管平滑肌细胞中 PI-3 激酶活性降低^[17]。正因如此，T2DM 患者的胰岛素抵抗引起内皮细胞 NO 生成减少，进而引起血管收缩增强、促炎症状态和血栓形成，这些机制均可加速 AS 的发展。研究发现，DM 患者的血糖波动可加速 T2DM 大鼠血管内皮功能障碍^[18]。这提示我们需要及时干预 T2DM 患者的血糖，避免血糖波动过大。

3. 激活炎症反应

慢性炎症反应是 AS 发展的关键因素,并且从病理的最早阶段就存在。慢性炎症是动脉粥样硬化和糖尿病之间联系之一也已被人们所认知^[19]。T2DM 患者体内炎症小体活性增加以及炎性因子白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18 水平均有升高^[20]。在炎症过程中,中性粒细胞细胞外陷阱激活,或 NETosis (中性粒细胞的炎性死亡方式),在此期间,染色质进入细胞外捕获并消灭细菌。这一过程在慢性无菌性炎症和自身免疫性疾病中升高,促进疾病进展^[21]。T2DM 患者 NETosis 标志物水平升高^[22]。在高血糖状态下,NETosis 可能会增强。在动物模型中证实了 NETosis 增强在动脉粥样硬化发展中的可能作用^[23]。此外,葡萄糖代谢产物也可通过激活蛋白激酶 C 和 β -醛糖还原酶诱导促炎反应^[24]。

4.血小板过度活跃

T2DM 的主要特征包括高血糖状态以及胰岛素抵抗,这些特征直接或间接影响血管内皮和血小板功能,这与 T2DM 患者血栓前状态的发展有关^[25]。在 T2DM 患者中,由于多种信号通路的失调,血小板表现为过度活跃、激活、粘附和聚集增加^[26-28]。血小板通过触发血栓形成,释放氧化物质、有丝分裂和血管收缩物质,使局部管壁病变加重,从而参与疾病病理进展。此外,DM 患者体内的高血糖状态、胰岛素抵抗、血脂谱异常、肥胖、全身炎症增加和氧化应激等多种代谢状况都与血小板高反应性有关^[27]。有多种机制证实高血糖可增加血小板反应性。第一是血小板表面蛋白糖基化,通过损害膜的流动性增加血小板粘附^[29];第二是糖尿病的高渗环境可激活血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 和 P-选择素的表达,提示高血糖可能具有直接的渗透作用^[30]。第三,急慢性高血糖均可诱导体内蛋白激酶 C 活化,这是一种触发血小板活化的转导途径^[31]。研究也证实,高血糖通过增加血管性血友病因子和组织因子等血栓前分子的释放来诱导凝血机制,通过升高纤溶酶原激活物抑制-1 浓度来抑制纤溶^[32]。在 T2DM 中,血小板的特征是黏附分子的表达增加。与健康人群相比,T2DM 患者血小板中 CD31、CD49b、CD62P 和 CD63 等血小板激活标志物表达增加^[33,34]。好的方面是,随着代谢因素的改善,这些标记物的表达显著减少。

三、动脉粥样硬化的危险因素

1.年龄及性别

个体动脉粥样硬化危险因素在性别之间有差异,存在性别特异性心血管疾病危险因素的观点已经得到认可^[35]。王小军等人^[2]的一项全国横断面研究表明 CAS 在中老年人群中高度流行,与年龄正相关,且男性患者占比更高。这一研究证明注重动脉粥样硬化进展的一级预防的临床重要性。国外的另一项研究^[36]表明,颈动脉的薄帽纤维粥样硬化斑块和大块钙化的患病率在女性群体中更高。最近一项关于冠状动脉计算机断层扫描血管造影评估冠状动脉粥样硬化的研究发现,老年人群的总斑块体积高于年轻患者。这提示性别及年龄在动脉粥样硬化斑块的性质上存在差异。国内外多项研究证实年龄及性别对动脉粥样硬化的影响,但性别相关的影响在各年龄段仍有差异。

2.吸烟

众所周知,吸烟是 CAS 可预防的危险因素之一。研究证明,吸烟会导致当前和长期吸烟者、主动和被动吸烟者的氧化应激、血管炎症反应、血小板凝固、血管功能障碍和血脂谱受损,并对心血管系统产生不利影响^[37]。吸烟触发 AS 发生的关键步骤包括内皮功能障碍、致动脉粥样硬化前脂质的增加和氧化、炎症诱导、高密度脂蛋白胆固醇的减少以及循环促凝状态。吸烟还可诱导组织的重塑、血栓形成,并激活全身炎症信号,这些均可导致 AS 患者血管壁变化。早在 1989 年 Craig 等人的研究就显示,吸烟与血清总胆固醇(Total cholesterol, TC)、TG、极低密度脂蛋白(Very low density lipoprotein, VLDL) 浓度升高、低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)浓度升高显著相关^[38]。吸烟不仅在心血管疾病的发生中起着重要的作用,还显著促进疾病进展和致命的心血管结局。目前的数据清楚地表明,二手烟也会引发危及生命的状况(包括儿童)。

3.饮酒

几个世纪以来,大量饮酒带来的多种疾病风险已经很明显,同时学者也意识到轻微饮酒或合理饮酒限制及酒的种类似乎在早期心血管疾病方面可以获益。在大多数研究中,与饮酒较少的人相比,饮酒者的 CAS 风险增加。现代流行病学研究表明,轻度和中度饮酒者心血管疾病的发病率和死亡率较低,除出血性中风外,低水平饮酒与心血管疾病风险增加没有明显关系^[39]。几乎所有的流行病学观察研究都表明,与不喝酒的人相比,适度饮酒者发生急性心肌梗死和冠状动脉疾病(Coronary artery disease, CAD)死亡的风险更低^[40,41]。观察性研究表明饮酒对动脉粥

样硬化的发展以及心血管发病率和死亡率具有保护作用，每天喝一到两杯的酒精可能会使心血管事件的发生率减少 20-40%^[42,43]。保护作用可能是通过调节其他危险因素来介导的，因为酒精会增加血清 HDL-C 水平，HDL 水平和 CAD 风险之间的反向关系可能是其清除大动脉中的脂质沉积，预防氧化的 LDL-C。研究结果表明，饮酒者中大约一半的低冠心病风险是由较高的 HDL 水平介导的。此外，饮酒对心血管的保护作用机制还可能包括：降低纤维蛋白原、血栓素 A 和血小板粘性；升高前列环素、内源性组织纤溶酶原激活物；降低 T2DM 的风险；降低血管壁的低密度脂蛋白氧化；增加心肌细胞的预处理；减少心理压力^[39]。尽管有这些有利的影响，但目前的证据还不足以证明酒精可以预防心血管疾病。

4. 血压

高血压是动脉粥样硬化的已知危险因素之一。两者之间最重要的联系是血管内皮。动脉粥样硬化是一个复杂的过程，它是由内皮损伤引起的，而内皮损伤是由动脉压升高引起的^[44]。血液动力学剪切力，在高血压和脉压增加时更强烈，可导致斑块破裂。此外，现有很多研究表明伴随收缩压和脉压增加的大动脉硬化是不良心血管事件的一个强有力的独立预测因素。在不同人群中，特别是在老年人中进行的大量研究表明，它是导致心血管疾病、卒中以及总死亡率升高的高危因素^[45]。动脉压力升高和动脉僵硬明显会相互加剧，促进 AS 的发生发展^[46]。此外，近年来大量研究^[47,48]显示高胆固醇血症与高血压之间在促氧化、促炎症和促血栓作用中存在协同作用，共同增加了动脉粥样硬化未来发生主要心脑血管事件的风险。

5. 体重指数(Body mass index, BMI)

肥胖是一种正在蔓延的全球公共卫生流行病，带来了巨大的医疗和社会经济资源消耗。肥胖已被确认为冠状动脉疾病^[49,50]和缺血性中风^[51]的可调控的风险因素。肥胖常用 BMI 来定义，也可用腰围(Waistline, WC)来衡量。近期一项大样本研究结果显示，BMI 与外周动脉疾病患病率呈正相关，且在女性中最为明显，在男性中仅轻度正相关；在调整多种确定的动脉粥样硬化心血管疾病危险因素后，这一关联仍然存在^[52]。这一结果表明，BMI 增加可能是女性外周动脉疾病的一个独立危险因素，而男性只有在非常严重的肥胖(BMI>42kg/m²)时，外周动脉疾病的风险才会增加。同时，这项研究也观察到，超重的群体患外周动脉疾病的概率最低。同样的，对来自英国初级保健数据库的 360 万患者的外周血管疾病相关死亡率分

析得出了相似的结果,他们发现,即使在对混杂因素进行广泛调整后,与正常 BMI(18.5-25Kg/m²)相比,超重个体外周血管死亡率的危险比更低^[53]。但是,超重可能起到保护作用的生物学基础仍不清楚。一些研究表明,腰围与颈动脉内膜中层厚度的增加呈正相关^[54,55]。目前的研究几乎都证实 BMI、腰围与 CAS 的发生存在一定的相关性。

6.肝酶

传统意义上的肝酶包括有:丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)和 γ -谷氨酰转移酶(γ -Gamma-glutamyltransferase, γ -GT)。目前大多数研究旨在探讨肝酶与动脉粥样硬化相关脑血管疾病、糖尿病之间的关系。最近一项关于肝酶与中风的研究指出,与肝病无关的 γ -GT 水平升高(在正常水平内)与总体卒中和缺血性卒中风险升高相关^[56]。国外前瞻性队列研究表明 γ -GT 和 ALP 的基线水平均与心血管疾病风险呈对数线性正相关^[57];同时高水平的 γ -GT、ALP 和 AST/ALT 与心血管疾病死亡率增加有关^[58]。很多研究证实,非酒精性脂肪性肝病患者的肝脏炎症与动脉血管内皮功能紊乱和动脉粥样硬化密切相关。韩国一项关于非酒精性脂肪性肝炎与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化进展的队列研究证明,伴有显著纤维化的肝脂肪变性与颈动脉粥样硬化的进展密切相关^[59]。研究结果还表明,肝脏纤维化与代谢综合征可独立也可叠加起来共同加速 AS 的进展。

7.总胆红素(Total bilirubin, TBIL)

胆红素是体内一种内源性抗氧化剂,可以降低机体的氧化应激,而氧化应激在动脉粥样硬化的发病和发展中起关键作用^[60,61]。基于人群的研究和流行病学的研究表明,生理浓度范围内的高浓度胆红素与内皮功能的提升、降低氧化应激标志物水平和降低心血管疾病风险有关,对心血管和代谢疾病具有保护作用^[62]。Kimm 等人报道,在 78724 名男性受试者中,胆红素水平高的个体发生缺血性中风的风险明显低于胆红素水平低的个体^[56]。一项 meta 分析显示,循环血液中的胆红素水平与男性患者的动脉粥样硬化程度呈显著负相关^[63]。但是,韩国一项关于 TBIL 与 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的进展的研究中指出, TBIL 与 T2DM 患者 CAS 的进展独立相关^[64]。

8.同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)

根据同型半胱氨酸理论, 导致高同型半胱氨酸血症的代谢和营养因素会增加动脉粥样硬化的风险。人类观察性研究^[65]证实, 在普通人群中的 Hcy 升高是动脉粥样硬化发生的一个显著危险因素。Hcy 被认为是一种兴奋性神经递质, 可致氧化应激、细胞凋亡、导致血管内皮功能障碍, 这些机制表现在 AS 早期阶段^[66]。目前的研究表明, 同型半胱氨酸化脂蛋白与微生物共同形成的聚合物是易损斑块的早期表现, 这种聚合物引起血管阻塞并导致管壁细胞缺血、壁内细胞死亡、出血、炎症和内膜微脓肿^[67]。Sreckovi 等人^[68]研究证实, Hcy 可作为代谢综合征以及 AS 的标志物。然而, 国内研究未发现 Hcy 水平与 CAS 存在显著相关性^[69]。

9.血清尿酸(Serum uric acid, SUA)

SUA 是黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶氧化的产物, 而黄嘌呤氧化酶是体内 ROS 的主要来源之一。高尿酸血症被认为是动脉粥样硬化的可能危险因素之一。高尿酸血症伴随着过度氧化应激, 同时, 它引起的 NO 水平降低造成的血管内皮功能障碍、平滑肌细胞增殖或血管紧张素 II 的产生, 这些机制在动脉粥样硬化发展中发挥作用。尽管许多流行病学研究表明高血尿酸水平与心血管疾病的发病率或死亡率有关^[70], 但一些研究提供了相互矛盾的结果^[71]。一项日本的动物模型结果支持尿酸通过抑制腺苷一磷酸依赖的蛋白激酶活性诱导炎症小体的致炎症反应, 从而影响动脉粥样硬化的发展; 在动物降尿酸模型中, 对动脉粥样硬化的发展取得了一定的预防效果^[72]。上海一项针对 T2DM 患者的研究表明, SUA 与代谢综合征相关, 同时, SUA 与 T2DM 患者发生 CAS 独立相关^[73]。相似的文章也得出了同样的结论。

10.血脂

高血糖、高血脂是导致 AS, 继而引发心血管事件的显著危险因素。国外一项大样本的回顾性研究指出 T2DM 患者合并有高脂血症的比例高达 77.2%^[74]。其中最大的风险与高胆固醇血症有关, TC 水平与动脉粥样硬化之间存在因果关系^[75]。动脉粥样硬化中最主要的一步是 LDL 在血管内皮下基质中的积累, 而后 LDL 被多种因素充分氧化, 后形成泡沫细胞。目前国内外一致将降低 LDL-C 作为降低血脂的首要参考指标。有研究证实, HDL-C 的降低比 LDL-C 升高与 CAD 更密切^[76]。HDL-C 的抗动脉粥样硬化作用主要表现为反向胆固醇转运、抑制 LDL-C 氧化以及抗血小板和抗炎作用。HDL 可能在动脉粥样硬化的起始阶段抑制内皮激活级联反

应。近期日本一项前瞻性研究显示,相比于 LDL-C, sdLDL-C 与 CIMT 进展之间的关系更强,监测 sdLDL-C 可能有助于制定预防 CVD 的最佳疗法^[77]。Talayero 等人提出即使 LDL-C 水平达标, TG 升高的患者未来患 CVD 风险也很高^[78]。

美国心脏协会和欧洲心脏病学会的心血管风险指南证实,循环水平脂蛋白 a(Lipoprotein a, Lp(a))是独立的危险因素^[79, 80]。但是目前,尚无 Lp(a)的通用临床临界值来区分动脉粥样硬化性心血管疾病发展风险的增加。在一个多种族队列中, Lp(a)与所有白人颈动脉斑块结果显著相关,但在美籍华人中, Lp(a)与颈动脉斑块结果之间没有关系^[81]。迟恩俊等人^[82]发现,升高的 Lp(a)与 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的存在显著相关,独立于常规的心脏代谢危险因素,较高的 Lp(a)和 LDL-C 对颈动脉粥样硬化的存在具有累加作用。也有研究发现,在 LDL-C 水平低于 100mg/dL 的 T2DM 患者中,高载脂蛋白 B/载脂蛋白 A-I 比值与颈动脉粥样硬化显著相关^[83]。T2DM 患者血脂异常对 CAS 带来的风险仍待更深一步的研究。

11. 甲状腺功能

T2DM 是一种内分泌代谢性疾病,与内分泌激素尤其是甲状腺激素的功能障碍相关^[84]。甲状腺激素调节碳水化合物代谢的许多过程,包括葡萄糖的吸收、肝糖原的异生、糖原的分解。此外,甲状腺激素对体内胰岛素的分泌也有一定的影响。甲状腺激素还可以对脂质的代谢和血压产生影响。比起未患 DM 的人群,甲状腺功能障碍的发生率在糖尿病人群中明显升高^[85]。甲状腺功能障碍反过来影响碳水化合物代谢,从而加速 T2DM 的发病和糖尿病并发症的发生。研究发现,无症状的甲状腺功能减退与 T2DM 患者中发生心血管疾病的相关^[86]。但是,在中老年受试者的血浆 FT4 水平独立于其它心血管危险因素,与动脉粥样硬化呈正相关^[87]。研究发现, TSH 是甲状腺功能正常人群心血管疾病的独立风险因素^[88]。最近研究也发现^[89], FT3 水平低但临床上正常的 T2DM 患者比 FT3 水平中高但正常的 T2DM 患者更容易发生大血管并发症。目前研究缺乏统一性。

12. 糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin, HbA_{1c})

HbA_{1c} 是一种测量大约前三个月的平均血糖的间接测量方法,临床上常用 HbA_{1c} 监测患者血糖控制情况,也作为 T2DM 及糖尿病前期的一个诊断条件^[90]。比起空腹血浆葡萄糖(Fasting plasma glucose, FPG)或 2 小时负荷后血糖值, HbA_{1c} 的稳定性更高,它不受饮食状态的影响,在患病期间受到的干扰更少。日本一项

横断面研究^[91], 评估了各种葡萄糖测量值在评估动脉粥样硬化方面的价值, 结果表明在日本社区居住的糖耐量异常人群中, HbA_{1c}、糖化白蛋白和 FPG 水平升高与 CIMT 增加显著相关, 该研究进一步表明 HbA_{1c} 和糖化白蛋白可用于评估颈动脉粥样硬化。国外一项单中心前瞻性研究^[92]表明, HbA_{1c} 水平是可能与糖尿病人群中易损颈动脉斑块存在相关的因素之一。此外, HbA_{1c} 是一个独立因素, 可能用作颈动脉疾病的预后标志物, 这种关联以阐明 HbA_{1c} 的确切作用仍需要进一步研究来探索。

近年来, 多用血红蛋白糖化指数(Hemoglobin glycation index, HGI)来评估 DM 患者血糖情况^[93]。HGI 是将个体空腹血糖浓度插入表达 HbA_{1c} 与血糖水平线性关联的人群回归方程中, 得到的 HbA_{1c} 与预测 HbA_{1c} 之间的差值来计算的。现有研究表明, HGI 可能有助于识别在 DM 患者中有血管并发症风险的高危人群^[93,94]。

四、总结

2020 年发表于柳叶刀的一项系统评价、荟萃分析和建模研究^[95]指出, 2020 年时, 全世界 30-79 岁受试者中, CIMT 增加的全球患病率估计为 27.6%, 受影响人数约 1066.70 万, 较 2000 年约增加 57.46%; 颈动脉斑块检出率约 21.1%, 相当于 815.76 万人受影响。CIMT 增加的患病率, 颈动脉斑块和颈动脉狭窄随着年龄的增长而持续增加, 这一数值在男性人群中高于女性。目前糖尿病患者中年龄、吸烟史、肥胖、高血压是增加颈动脉内中膜厚度和颈动脉斑块的常见危险因素。一项 meta 分析^[96]表明, 合并有高脂血症、高同型半胱氨酸血症、高血压和高尿酸血症的代谢异常患者, 患 AS 的风险增加 50%; 纵向研究进一步证实了这一点。

临床上, T2DM 患者常合并有高血压、冠心病、脑卒中等, 同时伴随各种代谢异常, 各项研究的因素之间存在很多交互作用的因素。与此同时, 现有目标人群是 T2DM 的研究相对较少, 缺少较大样本的研究, 其次, 纳入的混杂因素不统一, 得出的结果也不一致。如今, 在人工智能的帮助下, 建立大样本的 2 型糖尿病患者发生颈动脉粥样硬化风险因素的模型, 能够更加简洁的筛选出高危人群, 更便于医生早期干预。

参考文献

- [1] I.D.F.D.A. Group, Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013, *Diabetes Res Clin Pract* 109(3) (2015) 461-5.
- [2] X. Wang, W. Li, F. Song, L. Wang, Q. Fu, S. Cao, Y. Gan, W. Zhang, W. Yue, F. Yan, W. Shi, X. Wang, H. Zhang, H. Zhang, Z. Wang, Z. Lu, Carotid Atherosclerosis Detected by Ultrasonography: A National Cross-Sectional Study, *J Am Heart Assoc* 7(8) (2018).
- [3] T.W. Wu, C.L. Chou, C.F. Cheng, S.X. Lu, L.Y. Wang, Prevalences of diabetes mellitus and carotid atherosclerosis and their relationships in middle-aged adults and elders: a community-based study, *J Formos Med Assoc* (2021).
- [4] Y. Wu, J. He, X. Sun, Y.M. Zhao, H.Y. Lou, X.L. Ji, X.H. Pang, L.Z. Shan, Y.X. Kang, J. Xu, S.Z. Zhang, Y.J. Wang, Y.Z. Ren, P.F. Shan, Carotid atherosclerosis and its relationship to coronary heart disease and stroke risk in patients with type 2 diabetes mellitus, *Medicine (Baltimore)* 96(39) (2017) e8151.
- [5] 于博文, 武琛, 薛哲, 王文鑫, 孔东生, 程林, 孙正辉. 颈动脉超声造影评价动脉粥样硬化斑块内新生血管水平的应用价值 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(03):192-198.
- [6] 朱银梅, 李海嵘. 超声颈动脉内中膜厚度与斑块诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病的价值对比 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(6): 105-109.
- [7] M. Mancheva, S. Paljoskovska Jordanova, M. Bosevski, Carotid intima media thickness is in a relation to risk factors for coronary artery disease, *Angiol Sosud Khir* 26(4) (2020) 11-16.
- [8] I. Peluso, G. Morabito, L. Urban, F. Ioannone, M. Serafini, Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 12(4) (2012) 351-60.
- [9] P. Patetsios, M. Song, W.P. Shutze, C. Pappas, W. Rodino, J.A. Ramirez, T.F. Panetta, Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque, *Am J Cardiol* 88(2) (2001) 188-91, a6.
- [10] K. Schröder, C. Vecchione, O. Jung, J.G. Schreiber, R. Shiri-Sverdlov, P.J. van

- Gorp, R. Busse, R.P. Brandes, Xanthine oxidase inhibitor tungsten prevents the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice fed a Western-type diet, *Free Radic Biol Med* 41(9) (2006) 1353-60.
- [11] H.C. Lin, M. Daimon, C.H. Wang, Y. Ho, Y.S. Uang, S.J. Chiang, L.H. Wang, Allopurinol, benzbromarone and risk of coronary heart disease in gout patients: A population-based study, *Int J Cardiol* 233 (2017) 85-90.
- [12] K.J. Mather, A. Lteif, H.O. Steinberg, A.D. Baron, Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes, *Diabetes* 53(8) (2004) 2060-6.
- [13] J. Calles-Escandon, M. Cipolla, Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective, *Endocr Rev* 22(1) (2001) 36-52.
- [14] S.B. Williams, A.B. Goldfine, F.K. Timimi, H.H. Ting, M.A. Roddy, D.C. Simonson, M.A. Creager, Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo, *Circulation* 97(17) (1998) 1695-701.
- [15] S. Ueda, H. Matsuoka, H. Miyazaki, M. Usui, S. Okuda, T. Imaizumi, Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in long-term smokers, *J Am Coll Cardiol* 35(1) (2000) 71-5.
- [16] K. Cusi, K. Maezono, A. Osman, M. Pendergrass, M.E. Patti, T. Pratipanawatr, R.A. DeFronzo, C.R. Kahn, L.J. Mandarino, Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle, *J Clin Invest* 105(3) (2000) 311-20.
- [17] A.B. Strawbridge, J.S. Elmendorf, Endothelin-1 impairs glucose transporter trafficking via a membrane-based mechanism, *J Cell Biochem* 97(4) (2006) 849-56.
- [18] C. Puissant, P. Abraham, S. Durand, A. Humeau-Heurtier, S. Faure, P. Rousseau, G. Mahé, [Endothelial function: role, assessment and limits], *J Mal Vasc* 39(1) (2014) 47-56.
- [19] A. Poznyak, A.V. Grechko, P. Poggio, V.A. Myasoedova, V. Alfieri, A.N. Orekhov, The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation, *Int J Mol Sci* 21(5) (2020).

- [20] H.M. Lee, J.J. Kim, H.J. Kim, M. Shong, B.J. Ku, E.K. Jo, Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes, *Diabetes* 62(1) (2013) 194-204.
- [21] M.G. Zeadin, C.I. Petlura, G.H. Werstuck, Molecular mechanisms linking diabetes to the accelerated development of atherosclerosis, *Can J Diabetes* 37(5) (2013) 345-50.
- [22] L. Menegazzo, S. Ciciliot, N. Poncina, M. Mazzucato, M. Persano, B. Bonora, M. Albiero, S. Vigili de Kreutzenberg, A. Avogaro, G.P. Fadini, NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes, *Acta Diabetol* 52(3) (2015) 497-503.
- [23] M. Nahrendorf, F.K. Swirski, Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis, *Science* 349(6245) (2015) 237-8.
- [24] C.E. Tabit, S.M. Shenouda, M. Holbrook, J.L. Fetterman, S. Kiani, A.A. Frame, M.A. Kluge, A. Held, M.M. Dohadwala, N. Gokce, M.G. Farb, J. Rosenzweig, N. Ruderman, J.A. Vita, N.M. Hamburg, Protein kinase C- β contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus, *Circulation* 127(1) (2013) 86-95.
- [25] R. Kaur, M. Kaur, J. Singh, Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies, *Cardiovasc Diabetol* 17(1) (2018) 121.
- [26] A. Gaiz, S. Mosawy, N. Colson, I. Singh, Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity, *Biomed Pharmacother* 94 (2017) 679-686.
- [27] N. Kakouros, J.J. Rade, A. Kourliouros, J.R. Resar, Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective, *Int J Endocrinol* 2011 (2011) 742719.
- [28] B. Stratmann, D. Tschoepe, Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes, *Diab Vasc Dis Res* 2(1) (2005) 16-23.
- [29] C. Watala, J. Golański, M.A. Boncler, T. Pietrucha, K. Gwoździński, Membrane lipid fluidity of blood platelets: a common denominator that underlies the opposing actions of various agents that affect platelet activation in whole blood, *Platelets* 9(5)

(1998) 315-27.

[30] F.K. Keating, B.E. Sobel, D.J. Schneider, Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus, *Am J Cardiol* 92(11) (2003) 1362-5.

[31] R. Assert, G. Scherk, A. Bumbure, V. Pirags, H. Schatz, A.F. Pfeiffer, Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro, *Diabetologia* 44(2) (2001) 188-95.

[32] G. Boden, A.K. Rao, Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the tissue factor pathway of blood coagulation, *Curr Diab Rep* 7(3) (2007) 223-7.

[33] K. Utsumi, M. Kawabe, A. Hirama, K. Ueda, Y. Kamada, K. Ariei, Y. Komaba, K. Katsura, Y. Iino, Y. Katayama, Effects of selective LDL apheresis on plasma concentrations of ICAM-1, VCAM-1 and P-selectin in diabetic patients with arteriosclerosis obliterans and receiving maintenance hemodialysis, *Clin Chim Acta* 377(1-2) (2007) 198-200.

[34] K. Ghoshal, M. Bhattacharyya, Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis, *ScientificWorldJournal* 2014 (2014) 781857.

[35] Y. Appelman, B.B. van Rijn, M.E. Ten Haaf, E. Boersma, S.A. Peters, Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention, *Atherosclerosis* 241(1) (2015) 211-8.

[36] T. Sato, Y. Minami, K. Asakura, M. Katamine, A. Kato, A. Katsura, Y. Muramatsu, R. Kakizaki, T. Nemoto, T. Hashimoto, K. Fujiyoshi, R. Kameda, K. Meguro, T. Shimohama, J. Ako, Age- and Gender-Related Differences in Coronary Lesion Plaque Composition on Optical Coherence Tomography, *Circ J* 84(3) (2020) 463-470.

[37] G. Siasos, V. Tsigkou, E. Kokkou, E. Oikonomou, M. Vavuranakis, C. Vlachopoulos, A. Verveniots, M. Limperi, V. Genimata, A.G. Papavassiliou, C. Stefanadis, D. Tousoulis, Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches, *Curr Med Chem* 21(34) (2014) 3936-48.

[38] W.Y. Craig, G.E. Palomaki, J.E. Haddow, Cigarette smoking and serum lipid and

- lipoprotein concentrations: an analysis of published data, *Bmj* 298(6676) (1989) 784-8.
- [39] A.L. Klatsky, Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today?, *J Intern Med* 278(3) (2015) 238-50.
- [40] G. Corrao, L. Rubbiati, V. Bagnardi, A. Zambon, K. Poikolainen, Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis, *Addiction* 95(10) (2000) 1505-23.
- [41] P.E. Ronksley, S.E. Brien, B.J. Turner, K.J. Mukamal, W.A. Ghali, Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Bmj* 342 (2011) d671.
- [42] E.B. Rimm, P. Williams, K. Fosher, M. Criqui, M.J. Stampfer, Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors, *Bmj* 319(7224) (1999) 1523-8.
- [43] M.H. Criqui, B.A. Golomb, Epidemiologic aspects of lipid abnormalities, *Am J Med* 105(1a) (1998) 48s-57s.
- [44] J.A. Berliner, M. Navab, A.M. Fogelman, J.S. Frank, L.L. Demer, P.A. Edwards, A.D. Watson, A.J. Lusis, Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics, *Circulation* 91(9) (1995) 2488-96.
- [45] K. Sutton-Tyrrell, S.S. Najjar, R.M. Boudreau, L. Venkitachalam, V. Kupelian, E.M. Simonsick, R. Havlik, E.G. Lakatta, H. Spurgeon, S. Kritchevsky, M. Pahor, D. Bauer, A. Newman, Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults, *Circulation* 111(25) (2005) 3384-90.
- [46] E.D. Frohlich, D. Susic, Blood pressure, large arteries and atherosclerosis, *Adv Cardiol* 44 (2007) 117-124.
- [47] B. Ivanovic, M. Tadic, Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin, *Am J Cardiovasc Drugs* 15(6) (2015) 403-14.
- [48] J. Hurtubise, K. McLellan, K. Durr, O. Onasanya, D. Nwabuko, J.F. Ndisang, The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis, *Curr Atheroscler Rep* 18(12) (2016) 82.
- [49] M. Thomsen, B.G. Nordestgaard, Myocardial infarction and ischemic heart disease

- in overweight and obesity with and without metabolic syndrome, *JAMA Intern Med* 174(1) (2014) 15-22.
- [50] P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray, Y. Hong, J.S. Stern, F.X. Pi-Sunyer, R.H. Eckel, Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(5) (2006) 968-76.
- [51] P. Strazzullo, L. D'Elia, G. Cairella, F. Garbagnati, F.P. Cappuccio, L. Scalfi, Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants, *Stroke* 41(5) (2010) e418-26.
- [52] S.P. Heffron, A. Dwivedi, C.B. Rockman, Y. Xia, Y. Guo, J. Zhong, J.S. Berger, Body mass index and peripheral artery disease, *Atherosclerosis* 292 (2020) 31-36.
- [53] K. Bhaskaran, I. Dos-Santos-Silva, D.A. Leon, I.J. Douglas, L. Smeeth, Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK, *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(12) (2018) 944-953.
- [54] X.X. Zhao, J. Liu, H. Zhao, Y. Zhou, L. Li, H. Wang, The effect of cardiovascular risk factors on the carotid intima-media thickness in an old-aged cohort with hypertension: a longitudinal evolution with 4-year follow-up of a random clinical trial, *Clin Exp Hypertens* 41(1) (2019) 49-57.
- [55] A. Aboonabi, R.R. Meyer, I. Singh, The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis, *J Hum Hypertens* 33(12) (2019) 844-855.
- [56] A. Ruban, N. Daya, A.L.C. Schneider, R. Gottesman, E. Selvin, J. Coresh, M. Lazo, S. Koton, Liver Enzymes and Risk of Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *J Stroke* 22(3) (2020) 357-368.
- [57] S.K. Kunutsor, T.A. Apekey, H. Khan, Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies, *Atherosclerosis* 236(1) (2014) 7-17.
- [58] J. Rahmani, A. Miri, I. Namjoo, N. Zamaninour, M.B. Maljaei, K. Zhou, R. Cerneviciute, S.M. Mousavi, H.K. Varkaneh, A. Salehisahlabadi, Y. Zhang, Elevated

liver enzymes and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than one million participants, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 31(5) (2019) 555-562.

[59] H.H. Lee, Y. Cho, Y.J. Choi, B.W. Huh, B.W. Lee, E.S. Kang, S.W. Park, B.S. Cha, E.J. Lee, Y.H. Lee, K.B. Huh, Non-alcoholic steatohepatitis and progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a Korean cohort study, *Cardiovasc Diabetol* 19(1) (2020) 81.

[60] R. Stocker, Y. Yamamoto, A.F. McDonagh, A.N. Glazer, B.N. Ames, Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance, *Science* 235(4792) (1987) 1043-6.

[61] J.Y. Kwak, K. Takeshige, B.S. Cheung, S. Minakami, Bilirubin inhibits the activation of superoxide-producing NADPH oxidase in a neutrophil cell-free system, *Biochim Biophys Acta* 1076(3) (1991) 369-73.

[62] T. Maruhashi, Y. Kihara, Y. Higashi, Bilirubin and Endothelial Function, *J Atheroscler Thromb* 26(8) (2019) 688-696.

[63] L. Novotný, L. Vitek, Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies, *Exp Biol Med (Maywood)* 228(5) (2003) 568-71.

[64] I. Lee, H.H. Lee, Y. Cho, Y.J. Choi, B.W. Huh, B.W. Lee, E.S. Kang, S.W. Park, B.S. Cha, E.J. Lee, Y.H. Lee, K.B. Huh, Association Between Serum Bilirubin and the Progression of Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes, *J Lipid Atheroscler* 9(1) (2020) 195-204.

[65] K.S. McCully, Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives, *Clin Chem Lab Med* 43(10) (2005) 980-6.

[66] K.S. McCully, Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation, *Ann Clin Lab Sci* 39(3) (2009) 219-32.

[67] U. Ravnskov, K.S. McCully, Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis, *Am J Med Sci* 344(5) (2012) 391-4.

[68] B. Sreckovic, V.D. Sreckovic, I. Soldatovic, E. Colak, M. Sumarac-Dumanovic, H.

Janeski, N. Janeski, J. Gacic, I. Mrdovic, Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis, *Diabetes Metab Syndr* 11(3) (2017) 179-182.

[69] Y. Li, L. Wang, W. Zhang, Y. Fang, X. Niu, No association between elevated homocysteine levels and carotid atherosclerosis in a rural population in China, *Stroke Vasc Neurol* 1(4) (2016) 154-160.

[70] M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman, J.C. Witteman, M.M. Breteler, Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study, *Stroke* 37(6) (2006) 1503-7.

[71] K. Sakata, T. Hashimoto, H. Ueshima, A. Okayama, Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged, *Eur J Epidemiol* 17(5) (2001) 461-8.

[72] Y. Kimura, T. Yanagida, A. Onda, D. Tsukui, M. Hosoyamada, H. Kono, Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40(3) (2020) 570-582.

[73] Q. Li, Z. Yang, B. Lu, J. Wen, Z. Ye, L. Chen, M. He, X. Tao, W. Zhang, Y. Huang, Z. Zhang, S. Qu, R. Hu, Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes, *Cardiovasc Diabetol* 10 (2011) 72.

[74] K. Iglay, H. Hannachi, P. Joseph Howie, J. Xu, X. Li, S.S. Engel, L.M. Moore, S. Rajpathak, Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus, *Curr Med Res Opin* 32(7) (2016) 1243-52.

[75] J.W. Levenson, P.J. Skerrett, J.M. Gaziano, Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors, *Prev Cardiol* 5(4) (2002) 188-99.

[76] G.A. Cardenas, C.J. Lavie, V. Cardenas, R.V. Milani, P.A. McCullough, The importance of recognizing and treating low levels of high-density lipoprotein cholesterol: a new era in atherosclerosis management, *Rev Cardiovasc Med* 9(4) (2008) 239-58.

- [77] H. Ikezaki, N. Furusyo, Y. Yokota, M. Ai, B.F. Asztalos, M. Murata, J. Hayashi, E.J. Schaefer, Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Carotid Intimal Medial Thickness Progression, *J Atheroscler Thromb* 27(10) (2020) 1108-1122.
- [78] B.G. Talayero, F.M. Sacks, The role of triglycerides in atherosclerosis, *Curr Cardiol Rep* 13(6) (2011) 544-52.
- [79] A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M.J. Chapman, H. Drexel, A.W. Hoes, C.S. Jennings, U. Landmesser, T.R. Pedersen, Ž. Reiner, G. Riccardi, M.R. Taskinen, L. Tokgozoglu, W.M.M. Verschuren, C. Vlachopoulos, D.A. Wood, J.L. Zamorano, M.T. Cooney, 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, *Eur Heart J* 37(39) (2016) 2999-3058.
- [80] P. Greenland, J.S. Alpert, G.A. Beller, E.J. Benjamin, M.J. Budoff, Z.A. Fayad, E. Foster, M.A. Hlatky, J.M. Hodgson, F.G. Kushner, M.S. Lauer, L.J. Shaw, S.C. Smith, Jr., A.J. Taylor, W.S. Weintraub, N.K. Wenger, A.K. Jacobs, 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 122(25) (2010) e584-636.
- [81] B.T. Steffen, G. Thanassoulis, D. Duprez, J.H. Stein, A.B. Karger, M.C. Tattersall, J.D. Kaufman, W. Guan, M.Y. Tsai, Race-Based Differences in Lipoprotein(a)-Associated Risk of Carotid Atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39(3) (2019) 523-529.
- [82] J.E. Jun, H. Kang, Y.C. Hwang, K.J. Ahn, H.Y. Chung, I.K. Jeong, The association between lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes without pre-existing cardiovascular disease: A cross-sectional study, *Diabetes Res Clin Pract* 171 (2021) 108622.
- [83] J.E. Jun, Y.J. Choi, Y.H. Lee, D.J. Kim, S.W. Park, B.W. Huh, E.J. Lee, S.H. Jee, K.Y. Hur, S.H. Choi, K.B. Huh, ApoB/ApoA-I ratio is independently associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus with well-controlled LDL cholesterol levels, *Korean J Intern Med* 33(1) (2018) 138-147.
- [84] B. Biondi, G.J. Kahaly, R.P. Robertson, Thyroid Dysfunction and Diabetes

- Mellitus: Two Closely Associated Disorders, *Endocr Rev* 40(3) (2019) 789-824.
- [85] Y. Zhu, F. Xu, J. Shen, Y. Liu, C. Bi, J. Liu, Y. Li, X. Wang, Z. Gao, L. Liang, Y. Chen, W. Sun, Q. Guan, J. Zhang, Z. Luo, L. Guo, X. Cai, L. Li, L. Xiu, L. Yan, C. Li, X. Shi, M. Zhu, J. Kuang, G. Li, L. Ji, Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes-A multicenter cross-sectional observational study across China, *PLoS One* 14(5) (2019) e0216151.
- [86] H.S. Chen, T.E. Wu, T.S. Jap, R.A. Lu, M.L. Wang, R.L. Chen, H.D. Lin, Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients, *Diabet Med* 24(12) (2007) 1336-44.
- [87] A. Bano, L. Chaker, F.U.S. Mattace-Raso, A. van der Lugt, M.A. Ikram, O.H. Franco, R.P. Peeters, M. Kavousi, Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study, *Circ Res* 121(12) (2017) 1392-1400.
- [88] J.H. Gómez-Zamudio, V. Mendoza-Zubieta, A. Ferreira-Hermosillo, M.A. Molina-Ayala, A. Valladares-Sálgado, F. Suárez-Sánchez, J. de Jesús Peralta-Romero, M. Cruz, High Thyroid-stimulating Hormone Levels Increase Proinflammatory and Cardiovascular Markers in Patients with Extreme Obesity, *Arch Med Res* 47(6) (2016) 476-482.
- [89] L. Wang, T. Chen, J. Yu, H. Yuan, X. Deng, Z. Zhao, Clinical Associations of Thyroid Hormone Levels with the Risk of Atherosclerosis in Euthyroid Type 2 Diabetic Patients in Central China, *Int J Endocrinol* 2020 (2020) 2172781.
- [90] Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers, *Clin Diabetes* 35(1) (2017) 5-26.
- [91] N. Mukai, T. Ninomiya, J. Hata, Y. Hirakawa, F. Ikeda, M. Fukuhara, T. Hotta, M. Koga, U. Nakamura, D. Kang, T. Kitazono, Y. Kiyohara, Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study, *Cardiovasc Diabetol* 14 (2015) 84.
- [92] I. Dodos, S. Georgopoulos, K. Dodos, O. Konstantakopoulou, X. Grammatoglou, K. Dervisis, C. Bakoyiannis, C. Klonaris, Correlation of Glycosylated Hemoglobin

Levels with Histological and Ultrasound Characteristics of the Carotid Plaque in Diabetic and Nondiabetic Patients, *Ann Vasc Surg* 61 (2019) 218-226.

[93] J.M. Hempe, S. Liu, L. Myers, R.J. McCarter, J.B. Buse, V. Fonseca, The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial, *Diabetes Care* 38(6) (2015) 1067-74.

[94] R.J. McCarter, J.M. Hempe, R. Gomez, S.A. Chalew, Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes, *Diabetes Care* 27(6) (2004) 1259-64.

[95] P. Song, Z. Fang, H. Wang, Y. Cai, K. Rahimi, Y. Zhu, F.G.R. Fowkes, F.J.I. Fowkes, I. Rudan, Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study, *Lancet Glob Health* 8(5) (2020) e721-e729.

[96] X. Ji, X.Y. Leng, Y. Dong, Y.H. Ma, W. Xu, X.P. Cao, X.H. Hou, Q. Dong, L. Tan, J.T. Yu, Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review, *Ann Transl Med* 7(22) (2019) 632.

致 谢

三年的研究生生活就要结束了，我收获了太多的东西，一路走来也不断成长。在这里我首先要感谢我的导师高政南老师，他是一位认真负责、工作严谨、永远热情的老师。在整个毕业论文撰写过程以及前期的准备工作中，他都对我进行了认真的指导和详细的修改。在老师身上我深深的感受到了做科学研究的严谨作风以及不断尝试、永不放弃的科研热情。在三年的学习与工作中，他不仅在科研方面给我提供多种研究思路，在临床工作中也让我感受到对医学生涯不忘初心的热爱。我将永远记住老师曾经给予过我的教导，在此表达我对老师最崇高的敬意和由衷的感谢！

这三年，也由衷感谢在我的论文准备工作中一直指导我的罗兰老师，以及在我学习过程中一直帮助我的内分泌科的老师。老师们在日常生活学习中给予了我很多的教导和很大的帮助，从她们身上我学到了怎样成为一位合格的临床医生，这将使我受益终生。

同时，感谢我的家人、同学以及朋友们，有了她们的关爱及支持，我才可以一路向前！

最后，感谢参加我论文审阅工作以及答辩工作的老师，感谢你们提出的宝贵意见，这些让我受益匪浅。