

## · 论著 ·

# 血糖波动与颈动脉内膜中层厚度增加的糖尿病患者形成斑块的相关性研究

王继政<sup>1</sup> 刘尚全<sup>1</sup> 黄婷<sup>2</sup> 江旭<sup>1</sup> 张梦夏<sup>1</sup> 许莉<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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 230000; <sup>2</sup>南京医科大学  
附属南京医院/南京市第一医院神经内科 210000

通信作者:刘尚全,Email:lsq\_sh@163.com

**【摘要】 目的** 探讨血糖波动水平与颈动脉内膜中层厚度(CIMT)增加的2型糖尿病(T2DM)患者形成颈动脉斑块的相关性。**方法** 选取合肥市第一人民医院 CIMT 增加(>0.9 mm)的T2DM住院患者810例,其中 CIMT 增加已形成斑块的患者521例(有斑块组),未形成斑块的患者289例(无斑块组)。通过多普勒超声测定CIMT颈动脉斑块;采用床旁快速血糖监测的结果,计算入院前3 d内血糖水平标准差的平均值来评估血糖波动水平。记录所有受试者血脂、血压、血糖、HbA1c、吸烟及饮酒史、病程、年龄、性别、家族史、双侧颈动脉血管超声等情况,利用单因素分析研究对动脉粥样硬化进展有统计学意义的变量,采用二分类logistic回归评估血糖波动水平对CIMT增加的T2DM患者颈动脉斑块形成的影响。**结果** 与无斑块组相比,有斑块组年龄更大、收缩压更高、低密度脂蛋白-胆固醇更高、高密度脂蛋白-胆固醇更高、病程长/短比更大,而舒张压更低( $\chi^2/Z/t = -7.977, -2.870, -2.217, -2.378, 22.346, -2.192, P$ 均<0.05);血糖水平的标准差(SDBG)的差异有统计学意义。即血糖波动水平与 CIMT 增加进展至斑块之间具有相关性( $\chi^2 = 9.263, P < 0.05$ )。二分类logistic回归模型显示年龄( $OR = 1.062, 95\% CI: 1.043 \sim 1.080, P < 0.05$ )、性别( $OR = 1.602, 95\% CI: 1.085 \sim 2.366, P < 0.05$ )、病程( $OR = 1.609, 95\% CI: 1.098 \sim 2.357, P < 0.05$ )是斑块形成的独立危险因素。血糖波动较大组( $5 \text{ mmol/L} \leq \text{SDBG} < 8 \text{ mmol/L}$ )相对于血糖波动正常组斑块形成的差异具有统计学意义, CIMT 增加的T2DM患者其血糖波动水平与斑块形成明显相关( $OR = 1.835, 95\% CI: 1.102 \sim 3.055, P < 0.05$ )。**结论** 血糖波动水平升高是 CIMT 增加的T2DM患者形成斑块的独立危险因素,较大的血糖波动参与大血管病变的进展。

**【关键词】** 2型糖尿病;血糖波动;颈动脉内膜中层厚度;颈动脉斑块

**基金项目:**国家自然科学基金(30840106)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190918-09031

**Correlation between glycemc fluctuation and carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus with abnormal carotid intima-media thickness** Wang Jizheng<sup>1</sup>, Liu Shangquan<sup>1</sup>, Huang Ting<sup>2</sup>, Jiang Xu<sup>1</sup>, Zhang Mengxia<sup>1</sup>, Xu Li<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, The First People's Hospital of Hefei, Hefei 230000, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Liu Shangquan, Email:lsq\_sh@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between glycemc fluctuation and carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with increased carotid intima-media thickness (CIMT). **Methods** A total of 810 patients with T2DM whose CIMT were greater than 0.9 mm were enrolled in this study including 521 subjects with carotid artery plaque (plaque group) and 289 subjects without carotid artery plaque(non-plaque group) in the First People's Hospital of Hefei. The CIMT and carotid artery plaque were measured with ultrasonography. Using the results of rapid blood glucose monitoring at the bedside within the first 3 days in hospital, the glucose variability was assessed by the standard deviation of blood glucose (SDBG). Blood lipids, blood pressure, blood glucose, glycosylated hemoglobin, history of smoking and drinking, course of disease, age, gender, family history, bilateral carotid vascular ultrasound, etc. were re-

corded. Statistics of atherosclerosis progression were analyzed by univariate analysis. Variables of academic significance were evaluated by binary *logistic* regression to assess the effect of blood glucose fluctuations on carotid plaque formation in T2DM patients with increased CIMT. **Results** Compared with non-plaque group the age, systolic blood pressure, LDL-C, HDL-C, ratio of long duration/short duration were increased whereas the diastolic blood pressure (DBP) was decreased in plaque group ( $\chi^2/Z/t = -7.977, -2.870, -2.217, -2.378, 22.346, -2.192$ , all  $P < 0.05$ ). The SDBG was also different between the two groups. There was a correlation between blood glucose fluctuation levels and increased CIMT progression to plaques ( $\chi^2 = 9.263$ ,  $P < 0.05$ ). Binary *logistic* regression analysis showed that age ( $OR = 1.062$ , 95%  $CI$ : 1.043-1.080,  $P < 0.05$ ), gender ( $OR = 1.602$ , 95%  $CI$ : 1.085-2.366,  $P < 0.05$ ) and disease duration ( $OR = 1.609$ , 95%  $CI$ : 1.098-2.357,  $P < 0.05$ ) were independent risk factors for plaque formation. The difference in plaque formation between the groups with large blood glucose fluctuations ( $5 \text{ mmol/L} \leq \text{SDBG} < 8 \text{ mmol/L}$ ) and the group with normal blood glucose fluctuations was statistically significant. The level of blood glucose fluctuations in T2DM patients with increased CIMT was significantly related to plaque formation ( $OR = 1.835$ , 95%  $CI$ : 1.102-3.055,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Elevated blood glucose fluctuation is an independent risk factor of plaque formation in T2DM patients with abnormal CIMT. Larger blood glucose fluctuation is involved in the pathogenesis of macrovascular injury.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Blood glucose variability; Carotid intima-media thickness; Carotid artery plaque

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(30840106)

DOI:10.3760/ema.j.cn121383-20190918-09031

糖尿病大血管并发症的高发病率是患者死亡的主要原因之一,其病理生理基础是动脉粥样硬化性病变。颈动脉内膜中层厚度(CIMT)是评估2型糖尿病(T2DM)患者早期动脉粥样硬化病变的一种强有力的非侵入性方法,斑块的形成则是动脉粥样硬化病变最多的视觉表现<sup>[1]</sup>。既往研究表明,CIMT能预测心血管事件,而最新研究发现,CIMT增加并形成颈动脉斑块可能比单纯CIMT增加具有更强大的并发症预测性,是无心血管疾病个体心血管疾病发病的重要预测因子,并且可以预测肾功能恶化<sup>[2]</sup>。异常CIMT形成斑块即动脉粥样硬化病变进展与血糖波动间的关系尚不明确,本研究通过分析合肥市第一人民医院内分泌科T2DM患者住院病历资料,探讨血糖波动与异常CIMT的T2DM患者形成斑块的关系,为临床工作中通过控制血糖波动,防控大血管病变进展提供理论依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究选取2010年1月至2016年12月于安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)内分泌科住院的患者,从中选取双侧颈动脉多普勒超声检查提示CIMT $>0.9 \text{ mm}$ 且符合纳入标准的T2DM患者810例,男性415例(51.2%),女性395例(48.8%),其中有颈动脉斑块的患者521例(有斑块组),无颈动脉斑块的患者289例(无斑块组)。根据2017年《糖尿病患者血糖

波动管理专家共识》建议<sup>[3]</sup>,自我血糖管理计算的血糖水平的标准差(SDBG)值应控制在 $2 \text{ mmol/L}$ 以内,本研究此次纳入患者的SDBG值介于 $0 \sim 8 \text{ mmol/L}$ 。纳入标准:符合1999年WHO糖尿病专家委员会提出的T2DM诊断标准;行双侧颈动脉多普勒超声检查且病史资料完整。排除标准:妊娠;糖尿病急性并发症(如糖尿病酮症、高渗性状态等);严重肝、肾、心功能不全;严重电解质紊乱;其他内分泌疾病。

**1.2 研究方法** 收集患者一般资料,包括性别、年龄、病程、吸烟及饮酒史、糖尿病家族史、收缩压、舒张压。所有患者入院后第2天抽取晨起空腹静脉血,标准酶法检测总甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、空腹血糖等;行双侧颈动脉血管多普勒超声。糖尿病慢性并发症多发生于病程超过10年的患者,本研究以10年为界,分为长/短病程。采用血糖仪多点测定患者指尖毛细血管血糖水平,记录空腹、3餐后2h、晚餐前、睡前、夜间指尖血糖;HbA1c测定采用高效液相层析法(Arkray HA-1880试剂盒,日本Arkray公司)。根据中华医学会内分泌学会制定的血糖波动监测最新指导意见<sup>[3]</sup>,利用入院前3d床旁快速血糖监测资料,计算SDBG即多点血糖的标准差来评估血糖波动水平。本研究根据共识的正常参考范围,结合此次纳入患者的SDBG值介于 $0 \sim 8 \text{ mmol/L}$ ,将血糖波动程度依次分级:血

表 1 有斑块组和无斑块组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, M(P25, P75), n(\%)$ ]

组别	例数	女	年龄(岁)	吸烟	饮酒	家族史	长病程	SBP(mmHg)
有斑块组	521	255(48.9)	70(62.77)	131(25.1)	53(10.2)	149(28.6)	177(34.0)	140(125,150)
无斑块组	289	140(48.4)	63(56.70)	76(26.3)	28(9.7)	92(31.8)	53(18.3)	130(120,145)
$\chi^2/Z$ 值		0.019	-7.977	0.130	0.048	0.931	22.346	-2.870
$P$ 值		0.891	0.000	0.718	0.826	0.335	0.000	0.004
组别	例数	DBP (mmHg)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	HbA1c(%)	FPG (mmol/L)
有斑块组	521	80(75,90)	5.06(4.29,5.85)	1.33(1.13,1.58)	2.90 $\pm$ 0.89	1.67(1.20,2.45)	8.9(7.3,10.9)	9.56(7.39,12.22)
无斑块组	289	80(78,90)	4.87(4.26,5.56)	1.30(1.07,1.49)	2.76 $\pm$ 0.84	1.89(1.26,2.78)	8.8(7.4,11.0)	9.36(7.43,11.97)
$Z/t$ 值		-2.192	-1.851	-2.378	-2.217	-1.929	-0.542	-0.594
$P$ 值		0.028	0.064	0.017	0.027	0.054	0.588	0.552

注:SBP:收缩压;DBP:舒张压;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;TG:甘油三酯;FPG:空腹血糖;  
1 mmHg = 0.133 kPa

糖波动正常组 ( $0 \text{ mmol/L} \leq \text{SDBG} < 2 \text{ mmol/L}$ ,  $n = 102$ ), 血糖波动非正常组即血糖波动较小组 ( $2 \text{ mmol/L} \leq \text{SDBG} < 5 \text{ mmol/L}$ ,  $n = 618$ ) 和血糖波动较大组 ( $5 \text{ mmol/L} \leq \text{SDBG} < 8 \text{ mmol/L}$ ,  $n = 90$ ), 来探讨异常的血糖波动水平对斑块形成的影响。

1.3 统计学处理 本研究通过查询病案资料,利用 EpiData 3.1 软件建立数据库,采取双人双录入方式进行数据核查,使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布的计量资料以  $M(P25, P75)$  表示,计数资料用率表示。两组间满足方差齐性、符合正态分布的数据采用独立样本  $t$  检验;两组间满足样本分布一致、非正态分布的数据进行 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。本研究采用二分类 logistic 回归模型,根据统计学原理,为避免遗漏可疑混杂因素,将单因素分析有意义的变量(适当调整检验水平至  $P < 0.15$ )结合临床,对动脉粥样硬化进展有明确意义的变量纳入预测因素,使用 Box-Tidwell 方法检验连续自变量与因变量(SDBG 水平范围)logit 转换值间是否为线性后,采用二分类 logistic 回归评估血糖波动水平对 CIMT 增加的 T2DM 患者颈动脉斑块形成的影响。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究对象基本临床特征 有斑块组和无斑块组性别、吸烟史、饮酒史、家族史、总胆固醇、总甘油三酯、HbA1c、空腹血糖差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。与无斑块组相比,有斑块组年龄更大、收缩压更高、舒张压更低、LDL-C 更高、HDL-C 更高、病程长/短比更大 ( $P$  均  $< 0.05$ );两组间血糖波动程度的差异有统计学意义,血糖波动影响 T2DM 患者的动脉粥样硬化病变机制,较大的血糖波动能推

动 CIMT 增加的患者斑块形成 ( $\chi^2 = 9.263$ ,  $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 斑块形成的影响因素分析 将单因素分析有意义的变量结合临床,对动脉粥样硬化进展有明确意义的变量纳入预测因素,包括年龄、性别、病程、吸烟史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、空腹血糖、HbA1c、SDBG,结果显示,年龄、性别、病程、SDBG 是斑块形成的独立危险因素 ( $P$  均  $< 0.05$ )。在校正了年龄、性别、病程、吸烟史、收缩压、舒张压、总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、空腹血糖、HbA1c 后,logistic 逐步回归分析显示,SDBG 与 CIMT 增加 T2DM 患者发生颈动脉斑块具有相关性 ( $P$  均  $< 0.05$ )。其中,血糖波动较大组与血糖波动正常组斑块形成情况的差异具有统计学意义 ( $OR = 1.835$ , 95%  $CI: 1.102 \sim 3.055$ ,  $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 二分类多元 logistic 回归分析结果

因素	$\beta$ 值	SE 值	OR 值	$P$ 值	95% $CI$
年龄	0.060	0.009	1.062	0.000	1.043 ~ 1.080
性别	0.471	0.199	1.602	0.018	1.085 ~ 2.366
病程	0.476	0.195	1.609	0.015	1.098 ~ 2.357
吸烟史	0.083	0.219	1.087	0.704	0.707 ~ 1.670
SBP	0.008	0.005	1.008	0.144	0.997 ~ 1.080
DBP	-0.012	0.010	0.988	0.207	0.969 ~ 1.007
TG	0.050	0.097	1.052	0.604	0.869 ~ 1.272
TC	-0.011	0.216	0.989	0.960	0.648 ~ 1.510
LDL-C	0.194	0.232	1.214	0.404	0.770 ~ 1.913
HDL-C	0.315	0.307	1.370	0.304	0.751 ~ 2.499
FPG	0.055	0.030	1.056	0.072	0.995 ~ 1.121
HbA1c	0.000	0.045	1.000	0.997	0.916 ~ 1.092
SDBG				0.028	
SDBG(1)	0.263	0.349	1.300	0.452	0.656 ~ 2.579
SDBG(2)	0.607	0.260	1.835	0.020	1.102 ~ 3.055

注:SBP:收缩压;DBP:舒张压;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;TG:甘油三酯;FPG:空腹血糖;SDBG:血糖水平的标准差

### 3 讨论

既往大量研究主要集中在糖尿病患者较高的血糖水平与相关并发症的关系,而近来研究发现,SDBG作为血糖波动的评价指标,与T2DM患者的异常 CMT 独立相关,血糖波动异常的患者其 CMT 增加的风险很高<sup>[4]</sup>,即血糖波动可以引起动脉粥样硬化病变,但少有研究关注血糖波动与动脉粥样硬化病变进展之间的关系。本研究旨在探讨血糖波动与异常 CMT 形成斑块的相关性。

目前针对血糖波动的研究多采用动态血糖监测系统评估患者血糖波动水平,但因操作复杂、费用昂贵、有创性、易受干扰等局限,患者依从性不高,临床工作中主要以多点指尖血糖监测为血糖波动的管理方法。2017 年,中华医学会内分泌学分会发布最新《糖尿病患者血糖波动管理专家共识》,建议采用自我血糖监测,采集日内多点血糖来评估血糖波动水平<sup>[3]</sup>。2019 年,美国糖尿病协会标准依然强调自我血糖监测在糖尿病管理中的重要地位<sup>[5]</sup>。本研究根据自我血糖监测系统计算血糖波动的方法,采用住院期间的床旁快速血糖监测值评估血糖波动水平,具有灵活方便、相对经济、可行性高的优势。

CMT 是血管生理、病理反应的理想标志物,适合识别风险因素,是临床中评价相关危险因素的良好指标,可以预测未来糖尿病相关并发症的风险<sup>[6]</sup>。但 CMT 增加的临床意义不完全等同于斑块形成,它们各具有独特的生物学层面,CMT 的变化主要反映适应过程,在无斑块位点 CMT 增加反映弥漫性内膜增厚的衰老过程,而斑块的形成是更明显的病理性改变,意味着动脉粥样硬化的潜在症状阶段,更显著地反映血管壁的病变情况<sup>[7]</sup>。CMT 和斑块相结合建立的颈动脉粥样硬化总负荷评分指数,与单纯 CMT 相比,可显著提高对继发性心血管疾病 5 年风险的预测,能更好地应用于糖尿病并发症的临床实践和未来研究中<sup>[8]</sup>。

多普勒超声是一种相对便宜且安全的技术,可以非侵入性地观察颈动脉的腔和壁,用于T2DM的临床管理<sup>[2]</sup>。本研究显示,SDBG 是影响 CMT 增加患者斑块形成的危险因素,且对其的影响独立于HbA1c之外。血糖波动较大可能通过增强氧化应激反应<sup>[9]</sup>、减弱抗氧化反应<sup>[10]</sup>、加剧炎症反应<sup>[11]</sup>等途径损害血管内皮细胞,并与平滑肌细胞增殖增强与凋亡抑制<sup>[12]</sup>、凝血途径激活<sup>[13]</sup>等相互作用,在动脉粥样硬化早期首先表现为 CMT 增加,然后逐渐形成斑块,促进动脉粥样硬化病变的进展<sup>[14-15]</sup>。

研究表明,明显异常的血糖波动能推动颈动脉粥样硬化性病变的进展,导致更严重的心血管事件发生,还证明血糖波动作为评估短期血糖波动的指标,对 CMT 增加至进展形成斑块的影响独立于HbA1c。美国糖尿病协会为控制糖尿病带来的危害,提出空腹血糖、餐后血糖及HbA1c的目标值,然而达标后的糖尿病患者与健康人群相比,仍有很高的心血管意外风险,其致死、致残的主要原因是动脉粥样硬化性心血管疾病<sup>[5]</sup>。表明在以后的血糖管理目标中,不可忽视血糖波动的达标情况,在共同决策、综合评估的基础上进行个体化、精细化的血糖管理,从而严格控制颈动脉内膜增厚至斑块形成等大血管病变的进程,阻止心脑血管意外事件的发生。

综上所述,T2DM患者血糖波动水平与 CMT 增加进展形成斑块之间具有相关性,控制较大的血糖波动可能延缓大血管病变的进展,防控截肢、心血管不良事件等并发症的发生。糖尿病血糖管理目标不仅局限于空腹、餐后、夜间血糖和HbA1c,还包括纠正异常的血糖波动。临床工作中,医患可以通过简便的指尖血糖多点监测结果,评估T2DM患者血糖波动的水平,精准化、个体化控制血糖,实现对患者大血管并发症发生并发展至不良事件的管控。

本研究存在一定局限性:首先,本研究是回顾性研究,无法完全避免偏倚,待扩大样本量,联合多中心数据建立更大的样本数据库;其次,本研究利用床旁快速血糖监测值计算血糖波动指数,可能遗漏某些重要的血糖指标,无法精确地获取全面血糖值,下一步考虑采用新型血糖监测技术(动态血糖监测系统),获取多项血糖波动的评价指标,得到精确的血糖波动水平,配合前瞻性的研究等;再次,本研究是临床性研究,需完善细胞学实验等基础研究,做进一步的机制阐明。

### 参 考 文 献

- [1] Chen XM, Zhang Y, Shen XP, et al. Correlation between glucose fluctuations and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 90 (1): 95-99. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.05.004.
- [2] Cardoso CRL, Salles GC, Leite NC, et al. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro- and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18 (1): 2. DOI: 10.1186/s12933-019-0809-1.

(下转第 168 页)

- carcinoma[J]. *APMIS*, 2014, 122 ( 12 ): 1259-1265. DOI: 10. 1111/apm. 12297.
- [31] Yu Y, Zhang J, Lu G, et al. Clinical relationship between IgG4-positive Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 ( 4 ): 1516-1524. DOI: 10. 1210/jc. 2015-3783.
- [32] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease ( IgG4-RD ), 2011 [J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22 ( 1 ): 21-30. DOI: 10. 1007/s10165-011-0571-z.
- [33] 陈国芳, 江帆, 刘超. IgG4 相关性疾病: 从认知到展望 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 ( 10 ): 22-25. DOI: CNKI; SUN; SYNK. 0. 2018-10-00.
- [34] Yu Y, Yu N, Lu G, et al. Hashimoto's thyroiditis with elevated serum IgG4 concentrations is not equivalent to IgG4 Hashimoto's thyroiditis [J]. *Clin Endocrinol ( Oxf )*, 2018, 88 ( 6 ): 943-949. DOI: 10. 1111/cen. 13596.
- [35] Lin W, Zhang P, Chen H, et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19 ( 1 ): 25. DOI: 10. 1186/s13075-017-1231-2.
- [36] Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: a systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, pii: S0049-0172 ( 19 ) 30329-4. DOI: 10. 1016/j. semarthrit. 2019. 06. 018.
- [37] Kottahachchi D, Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases [J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5 ( 4 ): 231-239. DOI: 10. 1159/000452623.
- [38] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49 ( 6 ): 961-970. DOI: 10. 1007/s00535-014-0945-z.
- [39] Fatourechi MM, Hay ID, McIver B, et al. Invasive fibrous thyroiditis ( Riedel thyroiditis ): the Mayo Clinic experience, 1976-2008 [J]. *Thyroid*, 2011, 21 ( 7 ): 765-772. DOI: 10. 1089/thy. 2010. 0453.
- [40] Takahashi Y, Takahashi E, Hiromatsu Y, et al. Immunoglobulin G4-positive staining of orbital lesions in thyroid eye disease: report of two cases [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28 ( 5 ): 893-896. DOI: 10. 3109/14397595. 2016. 1174421.
- [41] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 ( 7 ): 1688-1699. DOI: 10. 1002/art. 39132.
- [42] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 ( 6 ): 1171-1177. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2014-206605.
- [43] Soh SB, Pham A, O'Hehir RE, et al. Novel use of rituximab in a case of Riedel's thyroiditis refractory to glucocorticoids and tamoxifen [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 ( 9 ): 3543-3549. DOI: 10. 1210/jc. 2012-4050.

(收稿日期:2019-10-11)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 153 页)

- [3] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识 [J]. *药品评价*, 2017, 14 ( 17 ): 5-8, 14. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2809. 2017. 17. 001.
- [4] Liu M, Liu SW, Wang LJ, et al. Burden of diabetes, hyperglycaemia in China from 1990 to 2016: findings from the 1990 to 2016, global burden of disease study [J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45 ( 3 ): 286-293. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2018. 08. 008.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 ( Suppl 1 ): S1-S193.
- [6] Crouse JR, Furberg CD, Espel MA, et al. B-mode ultrasound: a noninvasive method for assessing atherosclerosis [M]. London: Springer, 2007. 1783-1796. DOI: 10. 1007/978-1-84628-715-2\_86. [https://link.springer.com/chapter/10. 1007/978-1-84628-715-2\\_86](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-84628-715-2_86).
- [7] Homma S, Hirose N, Ishida H, et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians [J]. *Stroke*, 2001, 32 ( 4 ): 830-835. DOI: 10. 1161/01. str. 32. 4. 830.
- [8] Xie W, Liang L, Zhao L, et al. Combination of carotid intima-media thickness and plaque for better predicting risk of ischaemic cardiovascular events [J]. *Heart*, 2011, 97 ( 16 ): 1326-1331. DOI: 10. 1136/hrt. 2011. 223032.
- [9] Quagliari L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P) H-oxidase activation [J]. *Diabetes*, 2003, 52 ( 11 ): 2795-2804. DOI: 10. 2337/diabetes. 52. 11. 2795.
- [10] La Sala L, Mrakic-Spota S, Micheloni S, et al. Glucose-sensing microRNA-21 disrupts ROS homeostasis and impairs antioxidant responses in cellular glucose variability [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 ( 1 ): 105. DOI: 10. 1186/s12933-018-0748-2.
- [11] 周维, 姚茂箴, 褚志华, 等. 2 型糖尿病合并心功能不全患者血糖波动与高敏 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24 ( 10 ): 902-907. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2016. 10. 06.
- [12] 冯朝彩, 赵占胜, 李丹, 等. 波动性高糖对血管平滑肌细胞增殖及凋亡蛋白表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 ( 11 ): 897-900.
- [13] 李健, 王珩, 毕兵, 等. 血糖波动对 2 型糖尿病患者凝血功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 ( 18 ): 5139-5141. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2015. 18. 042.
- [14] Mita T, Otsuka A, Azuma K, et al. Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358 ( 3 ): 679-685. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2007. 04. 118.
- [15] Wu N, Shen H, Liu H, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression *in vivo* [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 ( 1 ): 109. DOI: 10. 1186/s12933-016-0427-0.

(收稿日期:2019-09-25)

(本文编辑:饶颖)