

· 论 著 ·

应用 ROC 曲线评价不同方法检测同型半胱氨酸对高血压合并脑梗死的诊断价值

黄 虞¹, 翟素莲², 杜冀晖^{1△}

(广东医学院附属南山医院中心实验室, 广东深圳 518052)

摘要:目的 探讨不同方法检测同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)对高血压合并脑梗死的诊断价值。方法 分别采用荧光定量法和循环酶法检测单纯高血压组、高血压合并脑梗死组及健康对照组 Hcy 的水平, 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评价 2 种方法检测 Hcy 对高血压合并脑梗死的诊断效能。结果 两种方法均显示单纯高血压组、高血压合并脑梗死组血清 Hcy 水平、高 Hcy 发生率均显著高于对照组($P < 0.05$), 但单纯高血压组与高血压合并脑梗死组之间血清 Hcy 水平及高 Hcy 发生率均无明显差异($P > 0.05$)。ROC 曲线分析循环酶法检测 Hcy 的诊断灵敏度(67.5%)和特异性(85.3%)均较高, 而荧光定量法灵敏度较低(40%), 特异性好(97.1%); Hcy 与三酰甘油联合诊断的灵敏度为 72.5%, 特异性为 94.1%, 均高于 Hcy 单指标诊断效能。结论 Hcy 的升高与高血压相关, 但与高血压合并脑梗死并非有直接的因果关系。循环酶法检测 Hcy 对高血压合并脑梗死的诊断效能优于荧光定量法, Hcy 与三酰甘油联合检测有助于提高对高血压合并脑梗死诊断灵敏度和特异性。

关键词:同型半胱氨酸; 高血压合并脑梗死; ROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.033

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)07-0941-03

Evaluation on diagnostic value of Hcy detected by different assays in hypertension complicating cerebral infarction by ROC curve

Huang Yu¹, Zhai Sulan², Du Jihui^{1△}

(Central Laboratory, Affiliated Nanshan Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen, Guangdong 518052, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of homocysteine(Hcy) detection by different assays in the diagnosis of hypertension complicating cerebral infarction disease. **Methods** Serum concentration of Hcy in the patients with single hypertension, hypertension complicating cerebral infarction and healthy controls were detected by the fluorescence quantification assay and the enzymatic cycling assay respectively, the application value of the two assays in the diagnosis of hypertension complicating cerebral infarction disease was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Both the two assays showed that the serum Hcy level and incidence of high Hcy in the single hypertension group and the hypertension complicating cerebral infarction group were obviously higher than those in the healthy control group($P < 0.05$), but there were no statistically significant differences between the single hypertension group and the hypertension complicating cerebral infarction group($P > 0.05$). The ROC curve analysis showed that the sensitivity and the specificity in the enzymatic cycling assay were higher, which were 67.5% and 85.3% respectively, but the fluorescence quantification assay had lower sensitivity(40.0%) and higher specificity(97.1%). Compared to the single index test, the sensitivity of Hcy and triglyceride combination detection had higher sensitivity(72.5%) and higher specificity(94.1%), which were higher than the diagnostic performance of the single index. **Conclusion** The increase of serum Hcy level is closely related to hypertension, but is not a direct causal relationship with hypertension complicating cerebral infarction. The enzymatic cycling assay is better than the fluorescence quantitative assay in the diagnostic performance of hypertension complicating cerebral infarction. The combination detection of Hcy and triglyceride conduces to improve the diagnostic sensitivity and specificity.

Key words:homocysteine; hypertension combined with cerebral infarction; ROC curve

近年的研究表明, 同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物, 血清中 Hcy 水平的升高与脑卒中动脉硬化及血栓形成密切相关^[1], 有研究报道高 Hcy 血症是脑梗死的一个独立危险因素^[2], 因此 Hcy 作为评价和预测脑血管疾病危险性的指标渐受关注。目前, Hcy 检测方法众多, 包括荧光定量法、酶联免疫吸附法和循环酶法等。不同的方法存在着多种影响因素, 造成检测结果存在差异。因此, 本研究分别采用荧光定量法和循环酶法检测血清样本的 Hcy 水平, 评价不同方法检测 Hcy 对高血压合并脑梗死的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2014 年 3 月本院收治的

高血压、脑梗死患者 80 例, 根据 2010 年中国高血压防治指南和第四届全国脑血管病学术会议制定的缺血性脑血管病诊断标准将患者分为 2 组^[3-4]。单纯高血压组:40 例, 其中男 24 例, 女 16 例, 年龄 29~80 岁; 高血压合并脑梗死组:40 例, 其中男 25 例, 女 15 例, 年龄 29~83 岁。另外, 随机选取本院门诊健康体检者 34 例为对照组, 其中男 19 例, 女 15 例, 年龄 24~65 岁, 入选者心、脑、肝、肾功能无异常。4 组性别、年龄均无统计学差异。

1.2 仪器与试剂 荧光定量法采用济南杏恩生物科技有限公司提供的 Hcy 微量荧光检测仪 OP-162 及配套 Hcy 检测试剂, 循环酶法采用深圳奥萨制药有限公司生产的便携式同型半胱

氨酸检测仪及配套 Hcy 检测试剂。

1.3 方法 采集受检者空腹静脉血 2 mL, 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清, 分别采用荧光定量法和循环酶法进行 Hcy 检测, 严格按照仪器及试剂操作规程进行质控和操作。结果判断: Hcy $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ 为正常, Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$ 为高 Hcy 血症。

1.4 统计学处理 采用软件 SPSS17.0 进行统计学分析, 计量资料呈偏态分布, 采用中位数及四分位间距进行描述。组间差异采用 Mann-Whitney U 秩和检验, 率的比较采用卡方检

验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线, 计算曲线下面积(area under ROC curve, AUC), 找出最佳诊断界点及对应的敏感度和特异性, 对两种方法进行诊断效能评价。

2 结 果

2.1 荧光定量法和循环酶法检测 3 组 Hcy 结果 2 种方法检测结果显示单纯高血压组、高血压合并脑梗死组血清 Hcy 水平和高 Hcy 发生率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而单纯高血压组与高血压合并脑梗死组之间血清 Hcy 水平和高 Hcy 发生率均无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 种方法检测 3 组 Hcy 水平的结果

组别	n	荧光定量法			循环酶法		
		中位数($\mu\text{mol/L}$)	四分位间距($\mu\text{mol/L}$)	高 Hcy 发生率	中位数($\mu\text{mol/L}$)	四分位间距($\mu\text{mol/L}$)	高 Hcy 发生率
对照组	34	9.60	8.35~12.00	2.94%	11.44	9.60~11.12	8.82%
单纯高血压组	40	11.40*	9.40~13.48	17.50%*	14.45▲	12.17~17.53	47.50%▲
高血压合并脑梗死组	40	11.90▲	9.28~15.88	30.00%▲	14.79▲	12.18~17.61	45.00%▲

*: $P < 0.05$, ▲: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 ROC 曲线比较两种方法检测 Hcy 对高血压合并脑梗死诊断效能 利用 ROC 曲线得到曲线下面积(AUC), AUC 越接近 1, 表明其准确性越高, 诊断效能越好。结果显示, 循环酶法检测 Hcy 的 AUC 为 0.784, 高于荧光定量法的 AUC 0.700, 见图 1。以最大约登指数(约登指数 = 敏感度 + 特异性 - 1)所对应的 Hcy 水平为最佳诊断界点, 荧光定量法的特异性高(97.1%), 但灵敏度较低(40%), 循环酶法灵敏度(67.5%)和特异性(85.3%)均较高, 见表 2。结果提示循环酶法检测 Hcy 对高血压合并脑梗死的诊断效能优于荧光定量法。

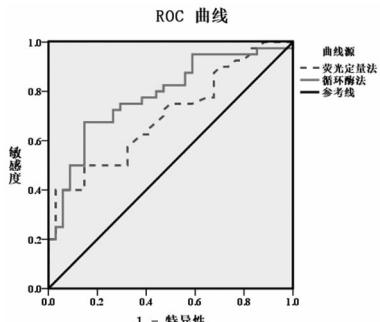


图 1 2 种方法检测 Hcy 对高血压合并脑梗死诊断的 ROC 曲线

表 2 2 种方法检测 Hcy 对高血压合并脑梗死的诊断效能比较

检测方法	AUC	95% 可信区间	最佳诊断界	灵敏度	特异性
			点($\mu\text{mol/L}$)		
荧光定量法	0.700	0.582 ~ 0.817	13.25	40.0%	97.1%
循环酶法	0.784	0.679 ~ 0.889	14.05	67.5%	85.3%

2.3 ROC 曲线评价 Hcy 与三酰甘油联合检测对高血压合并脑梗死诊断价值 Hcy 与三酰甘油联合检测对高血压合并脑梗死诊断的 ROC 曲线 AUC 为 0.887, 95% 可信区间为 0.811 ~ 0.962, 灵敏度为 72.5%, 特异性为 94.1%, 均高于 Hcy 单指标诊断效能, 见图 2。

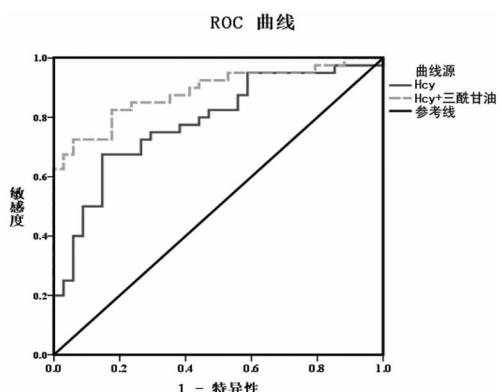


图 2 Hcy、Hcy 与三酰甘油用于高血压合并脑梗死诊断的 ROC 曲线

3 讨 论

动脉硬化是心脑血管疾病的重要病因, 已有研究表明 Hcy 可损伤血管内皮细胞、促进平滑肌细胞的增生、血小板的聚集及低密度脂蛋白的氧化, 与动脉粥样硬化密切相关。因此, 高 Hcy 血症被认为是缺血性脑血管病的危险因素^[5-6]。有研究报道, 青年高血压合并脑梗死患者血浆 Hcy 水平高于原发性高血压患者, 且均高于健康体检者, 认为高 Hcy 是青年高血压合并脑梗死的重要发病原因之一^[7]。然而, 尽管高 Hcy 血症被认为与动脉粥样硬化疾病有因果关联, 但是国外有研究发现, 给予叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 治疗有效降低 Hcy 水平后, 并未证明能明显减少脑血管病变的风险^[8]。因此, Hcy 是否是脑梗死的独立风险因素仍有待进一步证明。

本研究结果显示单纯高血压组、高血压合并脑梗死组血清 Hcy 水平及高 Hcy 发生率均高于健康对照组, 但两实验组之间血清 Hcy 水平及高 Hcy 发生率无显著差异。结果提示, 血清 Hcy 水平升高与高血压有关, 但与高血压合并脑梗死并不一定存在直接的因果关系。已知动脉粥样硬化是引起脑梗死的主要原因, 但引起动脉粥样硬化的高危因素包括高血压、糖尿病、高脂血症等。因此, 高 Hcy 血症可能并非高血压合并脑梗死的独立危险因素。国外有研究提出无需对每一个中风患者进行 Hcy 筛查, 但对于无血管疾病和血栓形成病因的中风

患者、年轻的及有早期动脉粥样硬化家族史的缺血性脑梗死患者,进行血清 Hcy 水平的检测是合理和有意义的^[8]。

Hcy 主要存在于人体的血液和组织中,是蛋氨酸循环的中间代谢产物。其检测的影响因素较多,因此检测结果的准确性显得尤为关键。目前用于 Hcy 的检测方法主要有高效液相色谱(HPLC)法、荧光偏振免疫(FPIA)法、酶免疫(ELISA)法、荧光定量法和循环酶法等。总的来说,HPLC 法是经典的方法,循环酶法是最近推出的方法;HPLC 法和 FPIA 法都具有较高的敏感度和精密度,但成本相对较高。ELISA 法、荧光定量法和循环酶法都是操作简便、成本较低的方法,适用于临床筛查^[9-10]。

本研究通过 ROC 曲线评价荧光定量法与循环酶法检测 Hcy 对诊断高血压合并脑梗死的应用价值,结果显示荧光定量法虽然特异性好,但其灵敏度仅 40%,明显偏低、易出现漏诊。而循环酶法的灵敏度为 67.5%,优于荧光定量法,这可能与循环酶法是基于共价底物转化产物的酶循环反应系统、具有放大反应信号作用的原理有关,能有效提高检测的灵敏度。此外,循环酶法操作简便快捷,从上机到发报告仅需 12 min,更适合急诊、临床科室小样本的检测,方便随时监测。

本研究结果显示,Hcy 用于诊断高血压合并脑梗死的特异性达到 85% 以上,即其阴性诊断价值高。但两种方法的 AUC 均不足 0.8,提示单一检测 Hcy 对高血压合并脑梗死的诊断效能不高,这可能与心脑血管疾病的多致病因素和复杂的致病机制有关。通过 Hcy 与三酰甘油联合检测,对高血压合并脑梗死诊断的灵敏度和特异性分别为 72.5% 和 94.1%,均高于 Hcy 单指标诊断效能,因而有利于对高血压合并脑梗死的预防、诊断和病情监测。

(上接第 940 页)

状态不同而出现差异,可以认为 IL-17A、IL-23 双阴性患者^[13] I 的治疗效果更好。IL-17A、IL-23 作为 IL-23/Th17 炎性反应轴主要的相关因子,在反应免疫炎症状态的同时,也与治疗效果密切相关。

综上所述,在^[13] I 治疗前后检测 GD 患者血清 IL-17A、IL-23 水平的动态变化,对指导治疗、判断疗效、预测复发、了解治疗后的免疫反应状态等有重要的临床意义,但对 IL-23/Th17 轴在^[13] I 治疗 GD 中的具体机制,需要进一步探讨研究。

参考文献

- 崔邦平,蒋长斌,胡伟,等.^[13] I 治疗 Graves 甲亢中动态监测血清 TRAb 的临床价值[J]. 中华核医学杂志,2007,27(5):295-296.
- Kikly K, Liu L, Na SQ, et al. The IL-23/th 17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation[J]. Current Opinion in Immunology, 2006, 18(6):670-675.
- 王亚琼,李红. Graves 眼病发病机制研究进展[J]. 国际眼科杂志,2012,12(1):65-68.
- 滕卫平,曾正陪,李光伟. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志,2007,28(10):876-882.
- Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis[J]. J Nucl Med, 2007, 48(3):379-389.
- 蒋宁一,匡安仁,谭建,等. 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)[J]. 中华核医学杂志,2010,30(5):346-351.

参考文献

- Hankey GJ. Is plasma homocysteine a modifiable risk factor for stroke? [J]. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2(1):26-33.
- Tan NC, Venkatasubramanian N, Saw SM, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults [J]. Stroke, 2002, 33(18):1956-1962.
- 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心脑血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(3):379-380.
- Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large-and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke [J]. Stroke, 2000, 31(5):1069-1075.
- Pezzini A, Del Zotto E, Padovani A. Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutic implications[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(3):249-263.
- 么桂兰,王煜. 高同型半胱氨酸与青年高血压患者合并脑梗死的关系[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(9):1173-1174.
- Terwecoren A, Steen E, Benoit D, et al. Ischemic stroke and hyperhomocysteinem: truth or myth? [J]. Acta Neurol, 2009, 109(2):181-188.
- 李玲. 同型半胱氨酸检测方法及其临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(12):1632-1633.
- 王宇. 血浆同型半胱氨酸临床常用检测方法及影响因素[J]. 检验医学与临床,2010,7(24):2808-2010.

(收稿日期:2014-12-10)

- 肖邦忠,廖文芳,李心术,等. 重庆市人群甲状腺功能亢进发病情况调查分析[J]. 热带医学杂志,2010(5):602-605.
- Kikly K, Liu L, Na SQ, et al. The IL-23/th17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation[J]. Current Opinion in Immunology, 2006, 18(6):670-675.
- Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation [J]. J Clin Investigation, 2006, 116(5):1218-1222.
- Dicesare A, Dimeglio P, Nestle PO. The IL-23/th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(13):1339-1350.
- Huber AK, Jacobson EM, Jazdzewski K, et al. Interleukin (il)-23 receptor is a major susceptibility gene for graves' ophthalmopathy: the IL-23/t-helper 17 axis extends to thyroid autoimmunity [J]. J Clin Endocrinol, 2008, 93(3):1077-1081.
- Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of the Th1/th2 cell ratio in severe hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease[J]. Thyroid, 2009, 19(5):495-501.
- Jovanovic DV, Dibattista JA, Martel-pelletier J, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α , by human macrophages[J]. J Immunol, 1998, 160(7):3513-3521.

(收稿日期:2014-12-15)