

症杂志, 2013, 28(3): 269-271.

[5] 李峰. TCT, HC2、阴道镜下宫颈组织活检在宫颈疾病诊断中的应用价值[J]. 中国现代医生, 2014, 52(20): 31-33.

[6] Ma GX. The clinical diagnosis analysis of die biopsy under colposcopy for cervical inteaeptidial neoplasia[J]. Chinese Community Doctors, 2012, 5(26): 131-133.

[7] 孙咏梅, 金海红, 土慧芳, 等. 不同检测方法在宫颈病变诊断中的价值[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(6): 493-496.

[8] 李翠梅, 刘宁侠, 高艳娥, 等. 电子阴道镜在宫颈上皮内瘤变诊治中的应用价值研究[J]. 中国临床研究, 2016, 29(3): 363-365.

[9] Bornstein J, Bentley J, Bosze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the international federation for Cervical Pathology and Colposcope[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(1): 166-172.

[10] 黄燕, 李春梅, 梁宝权, 等. 260 例电子阴道镜下图像特点与宫颈活检病理诊断的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(5): 387-390.

[11] 杨凤云, 杨波, 顾萍, 等. 阴道镜下宫颈活检和宫颈环形电切术后病理学检查对宫颈病变的诊断价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(4): 495-498.

[12] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(1): S1-S27.

[13] 徐海英, 徐立江. 阴道镜联合超声检查对宫颈癌前病变的诊断价值[J]. 中国内镜杂志, 2012, 2(6): 109-111.

[14] 黄柏丽, 酆秀芳. 阴道镜下多点活检结合 PTEN 和 ki67 表达在宫颈癌早期诊断中的意义[J]. 中国内镜杂志, 2013, 19(5): 476-479.

[15] 曾翠蓉. 宫颈电刀锥切术和阴道镜下宫颈多点活组织检查在诊治宫颈上皮内瘤变及早期宫颈癌中的价值分析[J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18(1): 23-26.

(收稿日期: 2017-03-13 修回日期: 2017-05-13)

• 临床研究 •

3 项指标联合检测对老年 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的预测价值

王兰芳, 王小敏
(海口市中医医院检验科, 海口 570203)

摘要:目的 评价应用血清胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)联合检测对老年 2 型糖尿病(T2DM)患者颈动脉粥样硬化(CA)的预测效果。**方法** 选择 2016 年 1—12 月该院内科就诊的 86 例老年 T2DM 患者为研究对象, 以 86 例年龄匹配的健康体检者作为健康对照组, 比较糖尿病伴 CA(T2DM+CA 组)、单纯糖尿病患者(T2DM 组)和健康对照组间一般资料(年龄、性别和体质指数), 相关血清学指标[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖、CysC、Hcy 和 hs-CRP]和颈动脉内膜中层厚度(IMT)的差异, 采用 Logistic 回归模型分析老年 T2DM 患者发生 CA 的相关危险因素, 并评价应用 CysC、Hcy 及 hs-CRP 预测老年 T2DM 患者发生 CA 的诊断效能。**结果** T2DM+CA 组患者的 LDL-C、CysC、Hcy 和 hs-CRP 水平明显高于 T2DM 组和健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归模型分析显示, 年龄、CysC、Hcy 和 hs-CRP 是老年 T2DM 患者 CA 的独立危险因素。CysC、Hcy 和 hs-CRP 联合检测对 T2DM 的 CA 诊断准确率为 96.51%, 灵敏度为 97.56%, 特异度为 95.56%, 明显高于单项检测($P<0.05$)。**结论** 应用 CysC、Hcy 及 hs-CRP 联合检测对老年 T2DM 患者 CA 的诊断具有预测价值。

关键词:血清胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 超敏 C 反应蛋白; 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.047 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)15-2137-03

随着社会经济发展和饮食习惯的改变, 我国成年人群的糖尿病(DM)发病率已超过 11.6%, 而老年人群的 DM 发病率超过 22.5%, 随着人口老龄化进程的加快, 近年来我国 DM 患者数量正在激增^[1]。DM 最常见的损伤是血管病变, 如大动脉粥样硬化和小动脉粥样硬化等是脑血管疾病的重要危险因素。颈动脉粥样硬化(CA)是缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)的重要病因和前期症状^[2]。血清胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是常用的反映机体代谢和炎症反应的重要指标, 但对 DM 患者 CA 发生的预测作用尚不明确, 为进一步探索以上关系, 本院进行了病例对照研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1—12 月本院内科就诊的 86 例老年 2 型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象, 其中男 48 例, 女 38 例, 平均(71.6±9.2)岁。根据是否存在 CA 分为 T2DM+

CA 组和 T2DM 组, 选择同期 86 例健康体检者作为健康对照组。T2DM 患者均为初诊患者, 诊断均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》中的诊断标准^[3], 所有患者近期均未服用降糖和调节血脂药物, 排除严重心脑血管疾病、肿瘤, 以及其他系统严重疾病的患者。

1.2 检测方法 颈动脉内膜中层厚度(IMT)测量采用阿洛卡彩色多普勒超声诊断仪, 患者平静 5 min 后, 使用 10 MHz 高频探头, 灰阶成像由左右两侧先以横切面, 连续观察颈总动脉、颈内外动脉分叉处、颈内动脉和颈外动脉及其分支, 观察内、中、外三层的结构。以纵切面分别在颈内-颈外动脉分叉处、颈动脉窦部、颈内动脉近段和颈总动脉远端的 IMT。IMT≥1.0 mm 为内膜增厚, 局限性 IMT≥1.5 mm 为斑块形成^[4]。CA 的定义: 颈动脉节段存在内膜增厚或斑块形成^[5]。采用 AU480 全自动生化仪(美国贝克曼)及相关配套试剂分析患者的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-

C)、血糖、CysC、Hcy,采用 Getein1600 荧光免疫定量分析仪及配套试剂对 hs-CRP 进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行处理及分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的 2 组比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的 2 组比较采用 Fisher 检验。采用 Logistic 回归分析对危险因素进行分析,并计算相应的比值比(OR)、95%可信区间(CI)和 *P* 值。所有检

验均为双侧假设检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料及相关血清学指标比较 86 例 T2DM 患者中,CA 检出率为 47.67%(41/86),T2DM+CA 组患者的 IMT 值、LDL-C、CysC、Hcy 和 hs-CRP 水平明显高于 T2DM 组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 一般资料及相关血清学指标的对比

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	男[<i>n</i> (%)]	高血压史 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	IMT ($\bar{x} \pm s$,mm)	BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	TC ($\bar{x} \pm s$,mmol/L)
T2DM 组	45	70.3±8.3*#	24(53.33)	13(28.89)	6(13.33)	0.78±0.12	24.86±2.33	4.52±1.36*
T2DM+CA 组	41	74.1±9.1	24(58.54)	15(36.59)	8(19.51)	1.32±0.27	25.27±2.56	4.68±1.42*
健康对照组	86	72.2±8.6	48(55.81)	13(29.07)	11(12.79)	0.75±0.10	24.55±2.21	3.90±1.02

续表 1 一般资料及相关血清学指标的对比($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	CysC	Hcy	hs-CRP
T2DM 组	45	4.52±1.36*	2.04±1.17*	2.68±0.79*	1.03±0.11*	16.36±5.51*	2.65±1.12*
T2DM+CA 组	41	4.68±1.42*	2.37±1.28*	3.10±0.83*#	1.26±0.15*#	27.45±5.96*#	4.68±1.15*#
健康对照组	86	3.90±1.02	1.45±0.86	2.32±0.64	0.76±0.19	9.17±3.15	2.12±0.47

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与 T2DM 组比较,# $P<0.05$ 。

表 2 老年 T2DM 患者 CA 的相关危险因素及其赋值

指标	变量	赋值
年龄	X1	<70 岁,0;70~80 岁,1;>80 岁,2
LDL-C	X2	≤3.40 mmol/L,0;>3.40 mmol/L,1
CysC	X3	≤1.12 mg/L,0;>1.12 mg/L,1
Hcy	X4	≤15.3 μmol/L,0;>15.3 μmol/L,1
hs-CRP	X5	≤3.0 mg/L,0;>3.0 mg/L,1

表 3 老年 T2DM 患者 CA 的相关危险因素回归分析

相关因素	<i>b</i>	OR	95%CI	<i>P</i>
年龄	0.51	1.66	1.22~2.26	<0.05
CysC(mg/L)	0.94	2.82	1.81~3.84	<0.05
Hcy(μmol/L)	1.45	4.46	1.04~18.02	<0.05
hs-CRP(mg/L)	1.12	2.01	1.33~4.04	<0.05

表 4 3 项指标联合诊断与单独诊断的诊断效能差异(%)

指标	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
hs-CRP	76.74*	92.68	62.22*	69.09*	90.32
Hcy	69.77*	97.56	44.44*	61.54*	95.24
CysC	81.40*	82.93*	80.00*	79.07*	83.72*
联合诊断	96.51	97.56	95.56	97.56	95.56

注:与联合检测比较,* $P<0.05$ 。

2.2 老年 T2DM 患者 CA 的相关危险因素及其赋值 将年龄、LDL-C、CysC、Hcy 和 hs-CRP 等相关指标赋值(其中 LDL-

C、CysC、Hcy 和 hs-CRP 的临界值取健康对照组可信区间的 95%上限),进行回归分析。具体赋值情况见表 2。结果显示,年龄 CysC、Hcy 和 hs-CRP 是老年 T2DM 患者 CA 的独立危险因素,见表 3。

2.3 3 项指标单独及联合检测对 T2DM 患者 CA 的诊断性能 与 CysC、Hcy 和 hs-CRP 单独检测相比,联合检测的性能明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

3 讨 论

对老年 T2DM 患者 CA 的早期识别和诊断有利于尽早采取干预措施,降低相关血管事件的发生风险^[6]。血脂和血糖相关指标都是 CA 的相关危险因素,也是目前判断动脉粥样硬化风险的主要血清学指标,然而血脂和血糖指标易受饮食、药物治疗和病程时间等影响,诊断价值较低。本研究通过应用 CysC、Hcy 和 hs-CRP 3 种血清学指标联合诊断来预测 T2DM 患者是否发生 CA,克服了血糖和血脂检查的局限性,具有更好的可操作性。

本研究结果显示,T2DM 患者无论是否发生 CA,其血脂水平均明显高于健康对照组;其中,CA 患者的年龄、IMT 值、LDL-C、CysC、Hcy 和 hs-CRP 水平明显高于单纯老年 T2DM 患者和健康体检者。应用 Logistic 回归分析显示,年龄、CysC、Hcy 和 hs-CRP 是老年 T2DM 患者 CA 的独立危险因素。然而,单独应用 CysC、Hcy 和 hs-CRP 进行预测 CA 时,诊断的灵敏度较高,其中 Hcy 的灵敏度高达 97.56%,但三者特异度较低,诊断效能不足。分析原因可能以下几点:(1)T2DM 患者普遍存在着微炎症状态,hs-CRP 反映了 T2DM 患者整体的微炎症水平,既包括了动脉粥样硬化的影响,也与其他组织细胞的微炎症有关;(2)血糖控制水平、饮食和年龄因素都对 CysC、Hcy 和 hs-CRP 水平存在影响,T2DM 伴动脉硬化患者与未发

生动脉硬化的 T2DM 患者血糖波动都可能影响上述指标; (3) T2DM 患者发生动脉硬化的风险不仅体现在颈动脉, 主动脉、冠状动脉、肾动脉和脑基底动脉等部位发生动脉硬化均有可能早于颈动脉。而应用 CysC、Hcy 和 hs-CRP 联合检测后, 对 CA 的诊断效能明显提高, 其诊断准确率和特异度明显高于单独检测。

hs-CRP 是机体在炎症因素刺激(如病原体入侵、组织损伤或自身免疫反应等)时产生的急性时相蛋白(APP), 可以反映机体的炎症水平, 尤其是微炎症状态。与血象升高、免疫反应和局部红肿热痛等宏观炎症状态不同, 微炎症状态反映了细胞及分子层面的炎性反应, 如炎症因子的活化、炎性通路的激活和血管表皮、心肌细胞等的慢性炎症^[7]。hs-CRP 是最早发现的微炎症标志物之一, 有研究显示, 高 hs-CRP 水平与持续透析患者的全因死亡率和心血管疾病(CVD)相关病死率高度相关^[8]。T2DM 患者的微炎症状态表现为脂蛋白结构和功能的改变, 血管内皮细胞的损伤及抗氧化损伤的防御机制减少等^[9]。其中, 动脉粥样硬化是全身微炎症状态和血管表皮细胞局部微炎症状态的典型代表, 一系列危险因素刺激血管表皮细胞造成表皮细胞的微炎症, 产生损伤、出现缺损、发生胆固醇的沉积, 逐步形成血管壁的炎性反应, 最终形成动脉粥样硬化^[10]。Pleskovic 等^[11]对 hs-CRP 水平大于或等于 2 mg/L 的 T2DM 患者进行了 3.8 年随访, 结果显示高 hs-CRP 患者的 IMT 进展程度远高于健康对照组。

CysC 是体内重要的代谢产物, 作为一种半胱氨酸蛋白酶的抑制剂, 参与了众多的代谢过程。产生速率恒定, 且仅通过肾脏代谢, 不受机体饮食、药物和炎症等因素影响, 是反映肾脏功能的重要指标, 大量研究均证实其在反映 T2DM 相关肾损伤中具有明显优势^[12]。CysC 还可以反映 T2DM 血管病变的程度, Yang 等^[13]的研究显示, CysC 与 T2DM 合并动脉硬化患者的硬化程度呈显著相关, 联合其他指标预测动脉硬化形成具有较好的效果。

Hcy 是机体蛋白质代谢的一种含有巯基的中间产物, 是代谢综合征及动脉粥样硬化的重要标志^[14], 是心脑血管疾病的重要危险因素^[15]。Hcy 水平异常升高可影响半胱氨酸及赖氨酸的相关生理反应, 不利于血管壁胶原蛋白等的合成; Hcy 还通过引起过氧化反应和干扰还原性谷胱甘肽的合成造成血管内皮细胞的损伤, 加速动脉粥样硬化的过程; 此外, Hcy 还能够促进血小板的聚集, 增加血栓发生的风险^[16]。

综上所述, 应用 CysC、Hcy 及 hs-CRP 联合检测对老年 T2DM 患者 CA 的诊断有预测价值。

参考文献

- [1] Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.
- [2] 王君. 老年颈动脉粥样硬化性疾病诊断和治疗策略[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 109-110.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 30(3): 26-89.
- [4] 北京市脑卒中诊疗质量控制与改进中心. 脑动脉粥样硬化筛查与诊断规范(2014 版)——北京市基层医院(社区

- 医院及体检机构)适用[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(47): 3699-3704.
- [5] 中华医学会老年医学分会. 老年人颈动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(2): 113-120.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化性心脑血管疾病分级预防指南[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(z2): 72-76.
- [7] 林艳梅, 罗东, 李涵志, 等. 中青年脑梗死患者血清 UA、hs-CRP 水平变化及与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 山东医药, 2014, 54(15): 87-88.
- [8] Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2017, 259(2): 75-82.
- [9] Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, et al. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 88(2): 171-176.
- [10] Lachine NA, Elnekiedy AA, Megallaa MH, et al. Serum chemerin and high-sensitivity C reactive protein as markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian patients with type 2 diabetes[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2016, 7(2): 47-56.
- [11] Pleskovic A, Letonja MS, Vujkovic AC, et al. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Vasa J Vascular, 2017, 46(3): 187-192.
- [12] Takazakura A, Sakurai M, Bando Y, et al. Renoprotective effects of atorvastatin compared with pravastatin on progression of early diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Investig, 2015, 6(3): 346-53.
- [13] Yang H, Wang C, Guo M, et al. Correlations between peroxisome proliferator activator receptor γ , Cystatin C, or advanced oxidation protein product, and atherosclerosis in diabetes patients[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211(3): 235-239.
- [14] Duygu H. Is there any link between homocysteine and atherosclerosis? [J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(3): 222.
- [15] Krysiak R, Gilowski W, Szkrobka W, et al. The effect of atorvastatin on cardiometabolic risk factors in Bromocriptine-Treated premenopausal women with isolated hypercholesterolemia[J]. Cardiovasc Ther, 2015, 33(5): 282-287.
- [16] Wu GH, Kong FZ, Dong XF, et al. Association between hyperhomocysteinemia and stroke with atherosclerosis and small artery occlusion depends on homocysteine metabolism-related vitamin levels in Chinese patients with normal renal function[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 859-865.