

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.003

血清胱抑素 C 和糖化血红蛋白水平变化与 颈动脉粥样硬化的相关性分析*

刘道利¹, 李 鸯², 邱芳华^{3△}, 周伟青¹, 龙华婧¹, 高东华¹, 梁 涯¹

(广东省广州市中医医院:1 检验科;2. B 超室;3. 院感科 510130)

摘 要:目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平变化与颈动脉粥样硬化的相关性。
方法 采用多普勒颈动脉超声测量 107 例住院患者的颈动脉中膜厚度(IMT),根据测量结果分为 IMT 增厚组(48 例)和斑块组(59 例),同时选取同期 49 例健康体检者作为健康对照组,对比分析各组血清 CysC、HbA1c 及血脂水平的差异。采用 Spearman 相关分析血清 CysC、HbA1c 的相关性,血脂水平与 IMT 的相关性,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CysC、HbA1c 对颈动脉中膜异常联合诊断的价值。**结果** 3 组的血清 CysC、HbA1c、总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和 IMT 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。斑块组 CysC、LDL-C 及 IMT 水平明显高于增厚组($P<0.05$)。相关性分析显示,CysC、HbA1c 与 IMT 均呈正相关($P<0.05$),CysC 及两项指标联合检测诊断优于 HbA1c ($Z=2.218, P=0.027; Z=3.761, P=0.000$)。CysC 和联合检测对诊断 IMT 异常的最佳临界值为 1.010 和 0.453,敏感度为 87.85% 和 94.39%,特异度为 81.63% 和 79.59%。**结论** 血清 CysC、HbA1c 与 IMT 异常相关,两者联合检测对疾病的早期监测及风险评估有重要的参考意义。

关键词:胱抑素 C; 糖化血红蛋白; 颈动脉中膜厚度; 颈动脉粥样硬化

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)08-1015-04

Correlation analysis between serum levels of cystatin C and glycated hemoglobin in patients with carotid artery atherosclerosis*

LIU Daoli¹, LI Yang², QIU Fanghua^{3△}, ZHOU Weiqing¹,

LONG Huajing¹, GAO Donghua¹, LIANG Ya¹

(1. Department of Laboratory; 2. B Ultrasound Room; 3. Department of Hospital Acquired
Infection Control Department; Guangzhou Hospital of Traditional
Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510130, China)

Abstract: **Objective** To analysis the correlation between serum levels of cystatin C (CysC) and glycated hemoglobin A1c (HbA1c) in patients with carotid artery atherosclerosis. **Methods** A total of 107 hospitalized carotid artery atherosclerosis patients admitted to our hospital were enrolled in this study. Patients were divided into three groups including intima-media thickness (IMT) thickening group ($n=48$ cases), plaque group ($n=59$ cases) according to carotid artery IMT detected by Doppler carotid ultrasound. Meanwhile, 49 healthy controls were selected at the same time. The serum levels of CysC, HbA1c and blood lipid levels among the three groups were compared by statistics methods. Correlation analysis of them by Spearman method, and the receiver operating characteristic (ROC) of CysC and HbA1c on carotid artery intima-media anomaly joint diagnostic value analysis curve. **Results** The serum levels of CysC, HbA1c, total cholesterol (CHO), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and IMT in the three groups were all significantly different ($P<0.05$). CysC, LDL-C and IMT in plaque group were significantly higher than those in thickening group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that CysC and HbA1c were positively correlated with IMT ($P<0.05$). CysC and CysC combined HbA1c were superior to HbA1c in diagnosis ($Z=2.218, P=0.027; Z=3.761, P=0.000$). The best critical values of CysC and combined diagnosis for carotid intima-media abnormalities were 1.010 and 0.453, with sensitivity of 87.85% and 94.39%, spe-

* 基金项目:广东省广州市医药卫生科技项目(2016A011012)。

作者简介:刘道利,男,主管技师,主要从事临床生化免疫检验工作。△ 通信作者, E-mail: qiufanghua1976@163.com。

cificity of 81.63% and 79.59%. **Conclusion** CysC and HbA1c are correlated with abnormal carotid IMT. The combined detection of them, which has important reference significance to early disease monitoring and risk assessment.

Key words: cystatin C; glycosylated hemoglobin; carotid intima-media thickness; carotid atherosclerosis

近几年来,随着动脉粥样硬化的发病呈年轻化发展,其危险因素得到人们越来越多的重视。糖化血红蛋白(HbA1c)可准确反映患者近 8~12 周血糖变化的情况,可作为血糖控制有效的有效评价指标。血清胱抑素 C(CysC)过去一直作为反映肾脏功能的一项标志物,近年来研究发现,CysC 还参与了机体的慢性炎症反应,颈动脉粥样硬化是动脉血管壁内膜下脂质堆积,同时血管平滑肌细胞及纤维基质增殖的一个慢性炎症病理过程。通过彩色多普勒超声测量颈动脉中膜厚度(IMT)是临床普遍用于早期诊断动脉粥样硬化的手段。本文旨在研究 IMT 变化与血清 CysC、HbA1c 水平变化的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1—8 月在本院拟诊为断冠心病的患者 107 例,其中男 55 例,女 52 例,年龄 36~92 岁。根据多普勒超声检测 IMT 结果分为 IMT 增厚组(48 例)和斑块组(59 例)。IMT 增厚的判断参考 2015 年中华医学会健康管理学分会制订的《中国健康体检人群颈动脉超声检查规范》: IMT≥1.0 mm 为增厚。IMT 测量均由有经验的超声主治医师完成。排除标准:服用 B 族维生素、降脂药、降糖药、叶酸等,具有器质性心脏病病史、严重肝肾疾病、代谢性疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病、血液透析、肿瘤等疾病者。同时选取同期 49 例健康体检者作为健康对照组。

1.2 仪器与试剂 采用飞利浦 HD5 超声诊断仪,日立 7180 全自动生化仪,日本东曹 TOSOH G8 HbA1c 分析仪,总胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、高密度脂

蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂均由四川迈克生物有限公司提供,CysC 试剂由宁波美康生物有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 颈动脉 IMT 检查 采用飞利浦 HD5 超声诊断仪对双侧颈总动脉、颈总动脉分叉部及颈内动脉依次进行扫描,检测 IMT。据多普勒超声检测结果进行分组。

1.3.2 观察指标 患者空腹抽血,采用高压液相色谱法测定 HbA1c 水平;使用日立 7180 自动生化仪检测血清 CHO、TG、HDL-C、LDL-C 及 CysC,所有操作均严格按照说明书要求。

1.4 统计学处理 数据整理采用 Excel 2010 软件,数据分析采用 SPSS19.0 软件。非正态分布的计量资料以中位数和四分位数范围[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验。非双变量正态分布资料采用 Spearman 相关分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CysC、HbA1c 对 IMT 异常联合检测的价值,曲线下面积采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 3 组在性别、年龄、CysC、HbA1c、CHO、TG、HDL-C、LDL-C 和 IMT 上比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 各生化指标与 IMT 相关性分析 CysC、HbA1c、CHO、TG、LDL-C 与 IMT 均呈正相关($P<0.05$),HDL-C 与 IMT 呈负相关($P<0.05$),见表 2。

表 1 一般资料在 3 组间的比较

项目	健康对照组($n=49$)	IMT 增厚组($n=48$)	斑块组($n=59$)	H/χ^2	P
男[$n(\%)$]	17(34.7)	19(39.6)	36(61.0)	8.668	0.013
女[$n(\%)$]	32(65.3)	29(60.4)	23(39.0)		
中位年龄(岁)	54.0	67.5*	73.0*	66.376	0.000
CysC[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.86(0.78, 0.98)	1.14(1.01, 1.31)*	1.6(1.33, 2.04)*#	91.587	0.000
HbA1c[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	5.5(5.1, 5.8)	6.2(5.7, 6.7)*	6.5(5.8, 7.6)*	46.120	0.000
CHO[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	4.83(4.26, 5.49)	5.45(4.58, 5.72)*	5.41(5.04, 6.22)*	15.371	0.000
TG[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.34(0.93, 1.76)	1.63(1.09, 2.15)	1.86(1.19, 2.72)*	13.356	0.001

续表 1 一般资料在 3 组间的比较

项目	健康对照组(n=49)	IMT 增厚组(n=48)	斑块组(n=59)	H/χ^2	P
HDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.34(1.19, 1.59)	1.39(1.26, 1.53) *	1.06(0.98, 1.22) *	39.946	0.000
LDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.320(2.010, 2.570)	2.610(2.245, 2.945) *	3.330(2.450, 3.750) * #	32.165	0.000
IMT[$M(P_{25}, P_{75})$, mm]	0.8(0.7, 0.8)	1.1(1.0, 1.1) *	1.6(1.1, 2.3) * #	120.104	0.000

注:与健康对照组比较, * $P<0.05$;与 IMT 增厚组比较, # $P<0.05$

表 2 各生化指标与 IMT 相关性分析

指标	r	P
CysC	0.722	0.000
HbA1c	0.503	0.000
CHO	0.387	0.000
TG	0.302	0.000
HDL-C	-0.369	0.000
LDL-C	0.469	0.000

2.3 CysC 与 HbA1c 诊断 IMT 异常的 ROC 曲线分析 CysC、HbA1c 及两项指标联合检测对诊断 IMT 异常的 ROC 曲线下面积分别为 0.914 (0.858~0.953)、0.832 (0.764~0.887) 和 0.939 (0.889~0.971), CysC 和联合检测优于 HbA1c ($Z=2.218$, $P=0.027$; $Z=3.761$, $P=0.000$)。CysC 和联合对诊断 IMT 异常的最佳临界值分别为 1.010 和 0.453, 敏感度分别为 87.85% 和 94.39%, 特异度分别为 81.63% 和 79.59%, 见图 1。

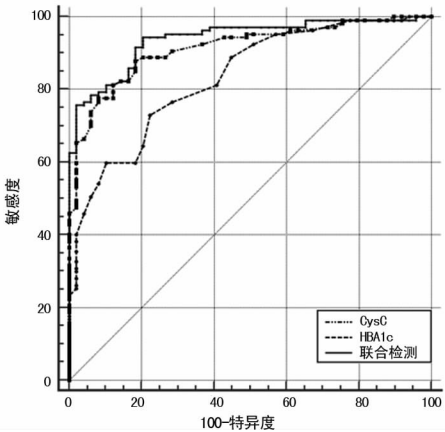


图 1 CysC 与 HbA1c 诊断 IMT 异常的 ROC 曲线分析

3 讨 论

动脉粥样硬化是一种全身性慢性疾病,其致病因素较多,机制复杂,临床诊断和治疗困难。IMT 增厚公认为动脉粥样硬化的早期表现之一,是临床上普遍用来评估亚临床动脉粥样硬化的手段^[1-2]。研究表明,颈动脉斑块随着体内的炎症增加而增大,其发生、发展过程中受相关炎症因子影响越来越大,因此,如能找出敏感的指标及其高危因素,判断其阈值,对颈

动脉粥样硬化的早期诊断,早期普查预防有重大的意义^[3-5]。

HbA1c 是红细胞与葡萄糖的非酶缩合物,其稳定性好,不受随机血糖因素的影响,能反映患者 8~12 周平均血糖的变化情况,是辅助诊断糖尿病的良好指标。AMSTERDAM 等^[6]证实,患者高血糖状态与颈动脉粥样硬化等心血管疾病风险之间的关系,其中冠状动脉疾病占糖尿病患者死亡原因的 75%。周伟松等^[7]的研究中, HbA1c 水平每增加 1%, 颈动脉内膜斑块形成的风险增加 29%, HbA1c 水平可作为 IMT 异常的独立危险因素。与本研究结果相符, HbA1c、CHO、TG、LDL-C 与 IMT 均呈正相关 ($P<0.05$), HDL-C 与 IMT 呈负相关 ($P<0.05$), HbA1c 与血脂水平越高, 越容易加速斑块的形成, 从而导致动脉粥样硬化。各组 IMT 随 HbA1c 水平升高而增加, 这与熊君等^[8]的研究结果一致。此外 HbA1c 可反映糖基化终末产物 (AGE) 水平, AGE 大量蓄积可造成内皮细胞损伤, 激活某些细胞因子及合成和释放炎症因子, 从而导致血管通透性增加及血管管壁平滑肌增生增厚^[9]。本研究中随着血脂、HbA1c 水平增加, IMT 也随之升高, 且 HbA1c 的 ROC 曲线下面积为 0.832, 提示 HbA1c 水平不仅可以检测血糖情况, 还可作为颈动脉粥样硬化的风险评估指标之一。

CysC 的相对分子质量小, 能自由通过肾小球滤过膜, 一直被认为是一种理想的反映肾功能的标记物。近年多数学者认为, CysC 可作为动脉内膜慢性炎症-纤维组织增生的监测指标, 用于辅助诊断颈动脉粥样硬化。金萍等^[10]研究结果显示, 血清 CysC 水平与颈动脉粥样硬化患者不稳定性、稳定性斑块性质相关。朱晓平等^[11]通过 Logistic 回归分析得出, 血清 CysC 水平可作为动脉粥样硬化病情加重的独立危险因素, $OR=4.183$ 。李有中等^[12]报道, CysC 用于诊断动脉粥样硬化性脑梗死患者的 ROC 曲线面积为 0.876, 敏感度为 81.76%, 特异度为 58.53%, 阳性预测值为 78.54%, 阴性预测值 58.43%。李庆等^[13]研究发现, 患者血清 CysC 水平与冠状动脉粥样硬化斑块负荷程度相关, 能作为急性冠脉事件发生的预测指标。与上述研究相似, 本研究亦发现, 劲动脉粥样硬化患者的 CysC 水平随 IMT 增加而升高, 与斑块的形

成具有相关性($r=0.722$)。

此外本研究结果显示, CysC、HbA1c 及两项指标联合检测对诊断 IMT 异常的 ROC 曲线下面积分别为 0.914、0.832 和 0.939, CysC 和联合检测优于 HbA1c($Z=2.218, P=0.027; Z=3.761, P=0.000$)。CysC 和联合检测对诊断颈动脉中膜异常的最佳临界值分别为 1.010 和 0.453, 敏感度分别为 87.85% 和 94.39%, 特异度分别为 81.63% 和 79.59%。CysC 和 HbA1c 联合诊断敏感度、特异度更强, 这可能与动脉粥样硬化的发生、发展过程中, 随着炎症反应的加重, 炎症介质刺激血管平滑肌细胞分泌具有促进弹性组织解离特性的半胱氨酸蛋白酶, 其在动脉弹力蛋白损伤处过度表达, 在病理情况下, 大量 AGE 蓄积, 同时 CysC 抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性, 使血管平滑肌增生增厚, 进一步干扰和紊乱了血管壁的重构过程, 加重了斑块的形成^[14-16]。

综上所述, CysC 和 HbA1c 共同参与动脉粥样斑块的形成、稳定过程。血清 CysC 与 HbA1c 联合检测, 能提高颈动脉粥样硬化的诊断率, 能更好地反映斑块的发生、发展过程, 对疾病的早期监测及风险评估有重要的参考意义。

参考文献

- [1] PARK H W, KIM W H, KIM K H, et al. Carotid plaque is associated with increased cardiac mortality in patients with coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 166(3):658-663.
- [2] NAQVI T Z, LEE M S. Carotid Intima-Media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(10):1025-1038.
- [3] GRUFMAN H, GONCALVES I, EDSFELDT A, et al. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques[J]. J Intern Med, 2014, 275(2):127-133.
- [4] 赵晓萌, 高雷, 刘勇. 血清同型半胱氨酸与超敏肌钙蛋白 T 联合检测在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断中的应用[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(1):59-61.
- [5] 董海燕, 吕莉丽, 章艳, 等. 动脉粥样硬化性脑梗死患者

Hcy, 脂联素水平与颈动脉内-中膜厚度的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(3):173-176.

- [6] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 130(25):e344-e426.
- [7] 周松伟, 唐宗青, 张小斌. 健康体检人群糖化血红蛋白与颈动脉内中膜厚度的关系[J]. 检验医学, 2017, 32(12):1124-1127.
- [8] 熊君, 胡义奎, 沈伟, 等. 糖化血红蛋白及超敏 C 反应蛋白与急性脑出血患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(2):109-112.
- [9] 孙婉婉, 刘宇, 王天歌, 等. 糖调节受损人群糖化血红蛋白与颈动脉内中膜厚度的相关性研究[J]. 内科理论与实践, 2012, 7(3):180-184.
- [10] 金萍, 陈涛, 石秀娥, 等. 外周血指标联合彩超检查在动脉粥样硬化性脑梗死中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11):1527-1529.
- [11] 朱晓平, 罗文强, 南方, 等. 胱抑素 C、血脂及血糖联合检测对动脉粥样硬化患者的诊断价值[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(9):1293-1295.
- [12] 李有中, 郑重, 谢康. 动脉粥样硬化性脑梗死病人胱抑素 C、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白和 D-二聚体联合检测的临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(5):589-591.
- [13] 李庆, 王聪霞, 董新, 等. 血清胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化斑块负荷的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2012, 33(1):43-47.
- [14] 党争程, 杨曙光. 血清胱抑素 C 与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(2):78-80.
- [15] 卢兰涛, 谷顺通, 周魏. 空腹血糖水平正常的老年人 HbA1c 水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(5):1057-1061.
- [16] 吴毅明, 黄颖欣, 江美芝. 2 型糖尿病并冠心病患者 HbA1c 水平与血脂及颈动脉粥样硬化之间相关性探讨[J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(1):24-26.

(收稿日期:2018-09-09 修回日期:2018-12-27)