

应用 ROC 曲线评价同型半胱氨酸及血脂水平对脑梗死的诊断价值

殷网虎 茹瑞金 黄晓红

作者单位:212003 江苏省,镇江市中医院检验科

【摘要】 目的 评价同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及血脂水平在脑梗死(cerebral infarction, CI)中的诊断价值。方法 选择 73 例 CI 住院患者和 30 例健康体检者,使用奥林巴斯 AU400 全自动生化分析仪测定 Hcy, 脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 及其他脂类指标,采用 *t* 检验对两组间的数据进行比较,并绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对各指标的临床诊断性能进行评价。结果 Hcy、Lp(a)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及甘油三酯(triglyceride, TG)的水平在两组间差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),两组间胆固醇(cholesterol, CHO)、载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);Hcy、Lp(a)、ApoB、LDL-C 的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.767、0.745、0.734、0.715,对 CI 的最佳诊断 cut off 值分别为 15.250 $\mu\text{mol/L}$ 、162.000 mg/L 、1.030 g/L 、2.495 mmol/L 。TG、HDL-C、ApoA、CHO 的 AUC^{ROC} 分别为 0.640、0.613、0.593、0.515。结论 Hcy、Lp(a)、ApoB、LDL-C 对 CI 具有较好的诊断价值, TG、HDL-C、ApoA、CHO 的诊断价值较差。

【关键词】 受试者工作特征曲线;同型半胱氨酸;脂蛋白 a;脑梗死

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.01.011

Evaluating the diagnostic value of serum homocysteine and lipid levels in cerebral infarction by receiver operating characteristic curve

YIN Wang-hu, MAO Rui-quan, HUANG Xiao-hong. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhenjiang City, Zhenjiang 212003, China

【Abstract】 **Objective** To appraise the diagnostic value of homocysteine (Hcy) and lipid levels in the diagnosis of cerebral infarction (CI). **Methods** The blood sample of 30 healthy persons and 73 patients with CI were collected. The levels of Hcy, lipoprotein (a) [Lp(a)] and other lipids were detected by OLYMPUS AU400 automatic biochemical analyzer, and the results were analyzed by *T* test between groups. The diagnosis value were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** In CI group, the concentrations of Hcy, Lp(a), apolipoprotein B (ApoB), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG) in serum were elevated significantly compared with those in the control group and the differences all had statistical significance (P all < 0.01), but no significant differences were found in high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A (ApoA) and cholesterol (CHO) (P all > 0.05). The area under curve (AUC) of Hcy, Lp(a), ApoB and LDL-C were 0.767, 0.745, 0.734, 0.715 respectively. The clinical critical points of Hcy, Lp(a), ApoB, LDL-C to CI were 15.250 $\mu\text{mol/L}$, 162.000 mg/L , 1.030 g/L , 2.495 mmol/L respectively. The AUC^{ROC} curve of TG, HDL-C, ApoA and CHO were 0.640, 0.613, 0.593, 0.515 respectively. **Conclusion** Hcy, Lp(a), ApoB and LDL-C are valuable targets for CI diagnosis, but TG, HDL-C, ApoA and CHO have less diagnostic value.

【Key words】 ROC; Homocysteine; Lipoprotein(a); Cerebral infarction

脑梗死(cerebral infarction, CI)是严重危害人类健康和生命的常见病和多发病,其主要病理基础是脑动脉粥样硬化和血栓形成,进而缺血、缺氧,导致局部脑组织缺血性坏死。一般认为高脂血症、高血压、糖尿病等是引起 CI 的危险因素。近年来,大量研

究表明高同型半胱氨酸血症和脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp(a)] 是 CI 的重要危险因素。受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线,是将试验结果划分为若干诊断阈值,以各个诊断阈值对应的灵敏度为纵坐标,1-特异性为横坐标,作图得到

的曲线，常作为临床诊断试验评价与比较的有效工具。本文旨在通过 ROC 曲线分析，探讨同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、Lp(a)以及常规血脂项目对 CI 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究资料 选择 2009 年 8 月至 2010 年 5 月我院住院的缺血性脑血管病患者共 73 例，其中男 37 例，女 36 例，平均年龄(72.20±10.98)岁。入选病例均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议关于急性缺血性卒中的诊断标准。入选缺血性脑血管病患者均排除外周动静脉血栓疾病、妊娠、肾功能不全、肝病、恶性肿瘤、甲亢、心脏疾病等其他疾病。对照组来自于同期门诊健康体检者，共 30 例，其中男 16 例，女 14 例，平均年龄(69.11±8.72)岁。两组年龄、性别经平衡检验差异均无统计学意义(P 均> 0.05)，具有可比性。

1.2 仪器与试剂 采用仪器为日本产 OLYMPUS AU400 全自动生化分析仪。Hcy 采用循环酶法，试剂由四川新成生物科技有限公司提供；Lp(a)采用免疫比浊法，试剂由日本第一株式会社提供；胆固醇(cholesterol, CHO)，甘油三酯(triglyceride, TG)采用酶终点法，试剂由浙江东瓯生物技术有限公司提供；载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA)，载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)采用免疫比浊法，试剂由南京波音特生物技术有限公司提供；高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)，低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)采用掩蔽直接法，试剂由日本第一化学株式会社提供。

1.3 方法 所有 CI 患者均于发病急性期 (3 h 内)以分离胶真空采血管抽取空腹静脉血 5 ml，室温静置 15 min 后，以离心半径 12 cm,3000 r/min 离心 10 min，取血清以生化分析仪测定 Hcy、Lp(a)、CHO、TG、ApoA、ApoB、HDL-C、LDL-C 八项指标，所有测

试于 2 h 内完成。健康体检者按照同样的方法进行采样、检测。相关项目均严格按照试剂盒说明书进行参数设置和定标，并执行室内质量控制措施，确保检测系统状态良好。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 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 curve, AUC)，评价各检测项目的临床诊断性能。

2 结果

2.1 CI 组与健康对照组各指标检测结果 表 1 显示，CI 患者组中 Hcy、Lp(a)、TG、ApoB、LDL-C 的血清水平明显高于正常对照组，差异均有统计意义(P 均< 0.01)。CHO、ApoA、HDL-C 与正常对照组比较，差异均无统计学意义(P 均> 0.05)。

2.2 八项指标的 ROC 曲线图 Hcy、Lp(a)、TG、ApoB、CHO、LDL-C、ApoA、HDL-C 的 ROC 曲线见图 1。

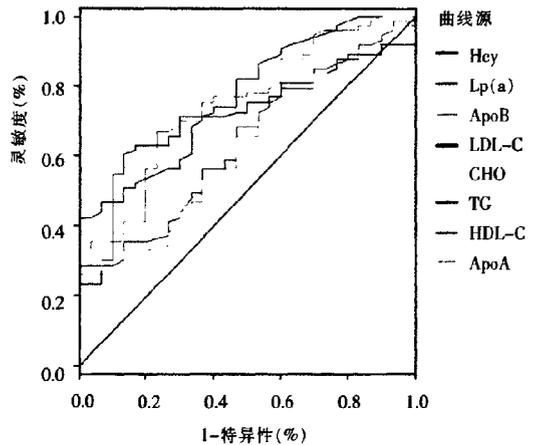


图 1 Hcy、Lp(a)、TG、ApoB、CHO、LDL-C、ApoA、HDL-C 指标的 ROC 曲线

2.3 八项指标对 CI 的诊断性能评价 由 ROC 曲线 (图 1) 以及表 2 可以看出，Hcy、Lp(a)、ApoB、

表 1 CI 组与健康对照组八项指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

检测项目	CI 组 (n= 73)	对照组 (n= 30)	t 值	P 值
Hcy(μmol/L)	18.43±12.13	9.49±2.93	5.892	< 0.01
Lp(a)(mg/L)	265.96±202.08	126.07±85.91	4.929	< 0.01
CHO(mmol/L)	4.22±0.97	4.11±0.53	0.711	> 0.05
TG(mmol/L)	1.40±0.69	1.11±0.35	2.869	< 0.01
ApoA(g/L)	1.21±0.31	1.28±0.20	-1.394	> 0.05
ApoB(g/L)	1.02±0.29	0.81±0.13	5.072	< 0.01
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.37	1.35±0.21	-1.445	> 0.05
LDL-C(mmol/L)	2.76±0.90	2.19±0.49	3.223	< 0.01

表 2 八项指标对 CI 的诊断性能

项目	最佳临界值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异性(%)	最大诊断指数
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	15.250	0.767	0.673-0.861	42.5	100.0	1.425
Lp(a)(mg/L)	162.000	0.745	0.645-0.845	67.1	76.7	1.438
TG(mmol/L)	1.695	0.640	0.528-0.753	26.0	100.0	1.260
ApoA(g/L)	1.195	0.593	0.482-0.705	54.8	70.0	1.248
ApoB(g/L)	1.030	0.734	0.639-0.829	45.2	100.0	1.452
CHO(mmol/L)	4.290	0.515	0.404-0.626	43.8	76.7	1.205
HDL-C(mmol/L)	1.365	0.613	0.500-0.727	74.0	60.0	1.340
LDL-C(mmol/L)	2.495	0.715	0.614-0.815	60.3	86.7	1.469

LDL-C 的 AUC^{ROC} 分别为 0.767、0.745、0.734、0.715, TG、HDL-C、ApoA、CHO 的 AUC^{ROC} 分别为 0.640、0.613、0.593、0.515。各指标中, HDL-C 诊断 CI 的灵敏度最高达 74.0%, Hcy、TG、ApoB 的特异性均达 100.0%。各指标最大诊断指数均小于 1.5。

3 讨论

脑血管病是一种常见病、多发病,也是目前国内研究的热点。其发病与多种因素有关,国内外相关文献^[1-4]表明 Hcy、Lp(a)、脂质代谢异常是脑血管病的独立危险因素。

Hcy 是一种含硫氨基酸,其与紊乱的脂质成分相互作用,从多方面参与 CI 的形成^[5],一方面其促进 LDL 修饰氧化,被氧化的 LDL 通过影响一氧化氮的合成和凝血酶调节蛋白的活性,损害血管内皮细胞功能^[6]。氧化 LDL 是动脉粥样硬化发生的始动因素,而动脉粥样硬化的程度与 CI 成正相关。另一方面 Hcy 可使血管内皮细胞内胆固醇生成及积累增加,并与 ApoB 形成致密的复合物,后者被血管壁巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞,引起血管壁脂肪堆积,并进一步加重动脉粥样硬化^[7]。Lp(a)与纤溶酶原有显著同源性,高水平血清 Lp(a)浓度也是脑血管病的危险因子,其机理与致动脉硬化、抗纤溶作用、降低红细胞膜脂流动性和变形性等有关^[8,9]。其中 Lp(a)的抗纤溶作用可以被 Hcy 增强,从而进一步强化对纤溶酶原与纤维蛋白之间结合的抑制作用,促进血栓形成,加剧动脉粥样硬化进程^[10]。本文研究结果显示,CI 组的 Hcy、Lp(a)水平均显著高于对照组,证实 Hcy、Lp(a)与 CI 的发病密切相关,且两者 AUC^{ROC} 分别达到 0.767、0.745,诊断准确性达到中等水平。其中 Hcy 的最佳诊断界值为 15.250 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值 5~15 $\mu\text{mol/L}$),诊断灵敏度 42.5%,特异性 100.0%,与赵雅等^[11]的研究数据存在一定差异,考虑可能与样本分布以及病程差异有关。

流行病学研究证实,脂质代谢障碍是 CI 的独立

危险因素。异常的脂质代谢导致全身性动脉粥样硬化,动脉内膜脂肪变性和胆固醇沉积,形成粥样硬化斑块、血管管腔狭窄、闭塞,从而引发脑血管疾病。本文研究结果显示,CI 组 TG、ApoB、LDL-C 水平均较正常对照组显著升高且差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),表明 CI 患者亦同时存在脂质代谢紊乱。其中 TG 水平虽高于对照组,但是其 AUC^{ROC} 与 HDL-C、ApoA、CHO 相近,均在 0.7 以下,对 CI 的诊断价值较差。

由于 CI 的发病机理复杂,涉及因素较多,其中 Hcy、Lp(a)及脂质代谢异常在疾病中的作用已得到公认。本文应用 ROC 曲线对 Hcy、Lp(a)以及常规血脂项目在 CI 中的诊断价值进行了评价,提示 Hcy、Lp(a)、ApoB、LDL-C 对 CI 的诊断价值较好,而 TG、HDL-C、ApoA、CHO 的诊断意义较差。

4 参考文献

- Allen CL, Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*, 2008, 3:105-116.
- 江国宏, 朱幼玲. 血浆高同型半胱氨酸与脑卒中的相关性及其干预研究进展. *山东医药*, 2011, 51:109-111.
- 程慧芳, 张敏俊. 血清 Hcy 及 OX-LDL 水平与急性脑梗死的相关性分析. *实用检验医师杂志*, 2011, 3:37-39.
- 郑冰. 同型半胱氨酸与短暂脑缺血发作的关系研究. *国际检验医学杂志*, 2010, 31:867-868.
- 孙承军. 高同型半胱氨酸血症研究进展. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18:1008-1009.
- 宋文炜. 同型半胱氨酸在缺血性脑卒中患者中的诊断价值. *中国民族民间医药杂志*, 2010, 19:51.
- 荆军. 高同型半胱氨酸与脑梗死. *山东医药*, 2008, 48:147-148.
- Nakano T, Nakajima K, Niimi M, et al. Detection of apolipoproteins B-48 and B-100 carrying particles in lipoprotein fractions extracted from human aortic atherosclerotic plaques in sudden cardiac death cases. *Clin Chim Acta*, 2008, 390:38-43.
- Soft F, Marcucci R, Abbate R, et al. Lipoprotein (a) and venous

thromboembolism in adults: a meta-analysis. Am J Med, 2007, 120: 728.

10 张东锋, 张伟, 戚麟. 脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平的临床研究. 医药论坛杂志, 2011, 32: 54-58.

11 赵雅, 邹江浩, 李玲, 等. ROC 曲线对同型半胱氨酸在急性脑梗死中的应用价值评价. 现代检验医学杂志, 2010, 25: 78-79.

(收稿日期: 2012-01-08)

(本文编辑: 李霖)

【 消 息 】

第九届全国抗菌药物临床药理学术会议

本着“促进我国抗菌药物研究与国际接轨, 走向世界”的宗旨, 配合卫生部抗菌药物临床应用管理办法实施, 我们将于 2012 年 6 月 15 日-17 日在北京举办“第九届全国抗菌药物临床药理学术会议”。会议主要内容为: 抗菌药物的发展方向、抗菌药物药效学研究、病原体耐药机制研究、抗菌药物药代动力学研究、药效学与药动学结合研究、新抗菌药物临床评价、抗菌药物毒理学研究、药物相互作用研究、临床合理用药研究、创新性抗菌药物审评动向等。

本次大会将邀请国内外相关领域著名专家作专题报告, 为与会学者提供一个良好的学术交流平台。会议设有青年优秀论文评选和大会论文集, 优秀稿件将推荐在《中国临床药理学杂志》上刊登。本次大会还将授予中国药理学会临床药理专业委员会继续教育 II 类学分 6 分。

1 征文内容

- 1、抗菌药物作用机制研究;
- 2、细菌、真菌耐药机制研究;
- 3、抗真菌、病毒药物研究;
- 4、抗菌药物的药代、药效学研究;
- 5、抗菌药物临床应用;
- 6、抗菌药物不良反应评价;
- 7、抗菌药物临床评价;
- 8、抗菌药物经济学评价;
- 9、细菌耐药监测;
- 10、免疫功能低下、肿瘤、术后、肾衰等患者的抗菌药物使用;
- 11、关于抗菌药物、细菌耐药其他方面的内容;
- 12、抗菌药物新药评价指导原则解读;
- 13、抗菌药物临床应用管理办法解读。

2 征文要求

- 1、论文未在公开发期期刊上发表或全国性学术会议上交流, 文责自负;
- 2、综述文章不超过 5000 字, 研究论文不超过 3000 字, 并附 400-800 字中文摘要;
- 3、征文稿请按《中国临床药理学杂志》稿约要求撰写;
- 4、请务必注明作者姓名、职称、单位、科室、联系电话、E-mail 等, 以便及时进行联系;
- 5、来稿一律不退, 请自留底稿。

3 投稿方式

本次会议一律采用在线投稿, 登陆大会网站 www.nccpaa.com, 注册参会, 进入会员中心完成投稿。2012 年 5 月 10 日优秀论文评选大会设立优秀论文评选活动。来稿由医学、药学专家组成的评审组进行审评, 对优秀论文予以奖励并颁发获奖证书, 有关优秀论文将在《中国临床药理学杂志》发表。

4 联系方式

- 1、北京大学临床药理研究所(论文咨询)
联系人: 郑波 李耘
电 话: (010)82802440
手 机: 13501210391; 13621364121
E-mail: doctorzhengbo@163.com; liyun1907@sina.com
- 2、北京协科技术培训中心(报名参会)
地 址: 海淀区远大路 20 号 E 座 9C1-2
电 话: 010-88597680; 010-88597350
传 真: 010-88597578
联系人: 张娜 王旭 张淑谦
E-mail: nccpaa@126.com