

sROC 曲线评价多参数对 2 型糖尿病缺血性脑卒中的预警作用*

孟凡萍¹, 郝 坡², 杜红心¹ (1. 重庆三峡中心医院检验科 404000; 2. 重庆三峡医药高等专科学校医学技术系 404020)

【摘要】 目的 应用 sROC 曲线评价实验室多项指标对预测 2 型糖尿病(T2DM)初发缺血性脑卒中的实用价值。**方法** 收集 30 例确诊的 T2DM 初级发生脑卒中患者、30 例未发生脑卒中的 T2DM 患者,检测 T2DM 初发缺血性脑卒中患者血浆白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血小板膜糖蛋白 CD62 及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)、同型半胱氨酸(HCY),并以未发生脑卒中的 T2DM 患者和健康人作为对照,比较 3 组受试者上述指标水平,并用 sROC 曲线评价这些指标的临床应用价值。**结果** T2DM 初发缺血性脑卒中组各参数均高于 T2DM 无脑卒中组,差异有统计学意义;T2DM 两组均高于健康对照组,差异有统计学意义。由 sROC 曲线可知,各参数对 T2DM 患者初发缺血性脑卒中诊断价值从高到低依次为 hs-CRP、IL-10、HCY、IL-6、TNF- α 、D-D、CD62、IL-18,曲线下面积分别为 1.000、0.993、0.982、0.956、0.947、0.930、0.918、0.871。**结论** IL-6、IL-10、IL-18、TNF- α 、CD62、hs-CRP、D-D、HCY 各参数均可以预测 T2DM 脑卒中,但灵敏度与特异性均较高的是 hs-CRP、IL-10、HCY。

【关键词】 2 型糖尿病; 缺血性脑卒中; sROC 曲线

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)03-0302-02

Evaluation of sROC curve on multiparameters for prewarning ischemic cerebral stroke in T2DM* MENG Fan-ping¹, HAO Po², DU Hong-xin¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Department of Medical Technique, Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404020, China)

【Abstract】 Objective To use the summary receiver operating characteristic (sROC) curve to evaluate the practical value of the multiple laboratory indexes for predicting the first attack of ischemic cerebral stroke in type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** The blood samples were collected from the T2DM patients with the first attack of ischemic cerebral stroke, 30 T2DM patients without stroke and 30 healthy persons as the controls. The IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , CD62, hs-CRP, D-D and HCY were detected. The detection levels of above indexes were compared among 3 groups and their clinical application values were evaluated by the sROC curves. **Results** The levels of various parameters in the T2DM patients with first attack of ischemic cerebral stroke were higher than those in the T2DM patients without stroke, the differences had statistical significance; the levels in the two groups of T2DM were higher than those in the normal healthy control group with statistical differences; The sROC curves indicated that the values of the various parameters for diagnosing the first attack of ischemic cerebral stroke in turn were hs-CRP, IL-10, HCY, IL-6, TNF- α , D-D, CD62 and IL-18, and the areas under the curve(AUC) were 1.000, 0.993, 0.982, 0.956, 0.947, 0.930, 0.918 and 0.871. **Conclusion** The various parameters of IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α , CD62, hs-CRP, D-D and HCY can be used to predict the T2DM with ischemic cerebral stroke, but hs-CRP, D-D and HCY simultaneously have higher sensitivity and higher specificity.

【Key words】 type2 diabetes mellitus; ischemic cerebral stroke; sROC curve

2 型糖尿病(T2DM)可致多种并发症,而缺血性脑卒中是致残和死亡的主要原因之一,所以对于 T2DM 缺血性脑卒中的早期预警很重要。本研究选取在临床实际中的常规指标,即血浆白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血小板膜糖蛋白 CD62 及超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(D-D)、同型半胱氨酸(HCY),用 sROC 曲线评价这些指标对 T2DM 初发缺血性脑卒

中早期预警的实用价值,从而指导临床进行早期诊断。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 9 月至 2014 年 4 月重庆三峡中心医院住院及门诊临床确诊的 60 例 T2DM 患者,年龄 41~65 岁,其中 30 例确诊初次脑卒中,另外 30 例尚无脑卒中发生。另选择同期相同年龄段的 30 例健康体检人群作为健康对照组。

* 基金项目:重庆市卫生局科技项目(2011-2-414);重庆市万州区科技项目(201203061)。

作者简介:孟凡萍,女,在读博士,主管检验师,主要从事脂代谢和 2 型糖尿病并发症方面的研究。

1.2 仪器与试剂 流式细胞仪及配套试剂均购自美国 BD 公司;CA7000 血凝仪购自日本 Sysmex 公司,配套试剂为西门子血凝试剂;全自动生化分析仪 ModularP800 及其配套试剂为罗氏公司产品。

1.3 方法 收集 30 例临床确诊的 T2DM 初次发生脑卒中的患者(T2DM-S 组)和 30 例未发生脑卒中的 T2DM 患者(T2DM-N 组),在静息状态下空腹抽血,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,并及时检测。IL-6、IL-10、IL-18、TNF- α 平均荧光强度及 CD62 用流式细胞仪检测,D-D 用 CA7000 血凝仪检测,hs-CRP、HCY 用全自动生化分析仪检测。另外健康对照组 30 例,同样

条件抽血、抗凝、检测所有指标。比较各组检测结果差异有无统计学意义,并用 sROC 曲线分析其临床价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理和绘制分析 sROC 曲线,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组各参数检测结果 见表 1。由表 1 可见,T2DM-S 组各参数均高于 T2DM-N 组,差异有统计学意义,T2DM 两组均高于健康对照组,差异有统计学意义。由此说明各项参数均可预测 T2DM 缺血性脑卒中中。

表 1 3 组各参数检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6	IL-10	IL-18	TNF- α	CD62 (%)	hs-CRP (mg/L)	D-D (mg/L)	HCY (μ mol/L)
T2DM-S 组	12.36 $\pm$ 4.49* $\triangle\triangle$	16.55 $\pm$ 5.53* $\triangle\triangle$	12.11 $\pm$ 5.34* $\triangle\triangle$	14.71 $\pm$ 6.49* $\triangle\triangle$	16.42 $\pm$ 6.64* $\triangle\triangle$	13.43 $\pm$ 4.71 $\triangle$	1.64 $\pm$ 0.70* $\triangle\triangle$	25.17 $\pm$ 4.58* $\triangle\triangle$
T2DM-N 组	5.69 $\pm$ 2.21 $\triangle\triangle$	6.76 $\pm$ 2.24 $\triangle\triangle$	7.70 $\pm$ 3.85 $\triangle\triangle$	6.48 $\pm$ 3.28 $\triangle\triangle$	7.15 $\pm$ 2.10 $\triangle\triangle$	2.41 $\pm$ 0.71 $\triangle\triangle$	0.75 $\pm$ 0.54 $\triangle\triangle$	15.48 $\pm$ 2.78 $\triangle\triangle$
健康对照组	2.04 $\pm$ 0.99	3.00 $\pm$ 1.74	1.83 $\pm$ 0.88	1.51 $\pm$ 0.95	1.86 $\pm$ 1.00	0.79 $\pm$ 0.69	0.25 $\pm$ 0.21	10.34 $\pm$ 2.93
F	94.365	114.210	54.187	74.422	75.450	183.293	55.112	136.661

注:与 T2DM-N 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与健康对照组比较, $\triangle P<0.05$, $\triangle\triangle P<0.01$ 。

2.2 sROC 曲线比较各参数对于 T2DM 患者并发脑卒中的诊断价值 采用 SPSS18.0 统计软件做 sROC 曲线,见图 1。由图 1 可见,各参数对 T2DM 患者并发脑卒中诊断价值从高到低依次为 hs-CRP、IL-10、HCY、IL-6、TNF- α 、D-D、CD62、IL-18,曲线下面积分别为 1.000、0.993、0.982、0.956、0.947、0.930、0.918、0.871。众参数中灵敏度与特异性均较高的是 hs-CRP、IL-10、HCY。

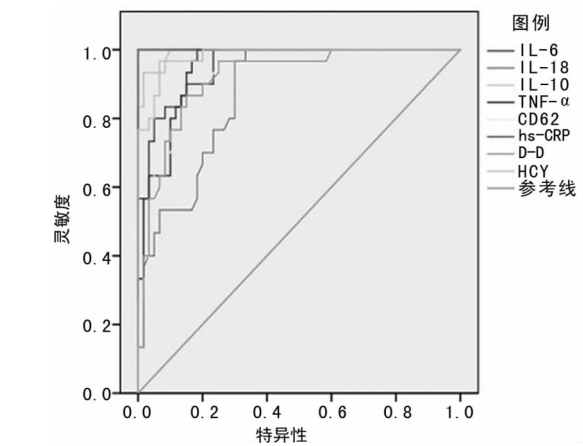


图 1 sROC 曲线

3 讨 论

脑血管的危险因素有高血压、心脏病和糖尿病等。近期研究发现,T2DM 与缺血性脑卒中的发生关系密切,其发病率是无糖尿病人群的 1.7 倍^[1]。原因可能是糖尿病患者体内胰岛素抵抗增高,血管内皮功能障碍,纤维蛋白溶解障碍及血小板聚集增加^[2-3]。有研究表明,400 例经 CT 证实的脑卒中病例中,高血压引起者占首位,共 263 例,占 65.8%;心脏病引起者 76 例,占 19.0%;糖尿病引起者 43 例,占 10.7%。从高血压和糖尿病二者病史时间来看,此 3 种危险因素中高血压所占比例虽最高,但是有高血压的患者在 19 年内发生脑卒中者仅占 33.5%,而有糖尿病的患者在 19 年内发生脑卒中者占 96.2%。

由高血压和糖尿病发生脑卒中的时间关系来看,糖尿病并发脑卒中率相当高,而糖尿病患者中 96%以上都是 T2DM,脑卒中患者中也以缺血性脑卒中为主,所以对于 T2DM 患者缺血性脑卒中的预警显得尤为重要。

研究显示,炎症反应因子(IL-6、IL-10、IL-18、TNF- α 等)、纤维蛋白原及其降解产物 D-D、高 HCY 被认为是缺血性脑卒中的独立危险因素,hs-CRP 可预测脑卒中危险性^[4-9]。在动脉粥样硬化斑块中可检测到 hs-CRP,认为其可能促进动脉粥样硬化的发生和高凝状态。T2DM 患者体内血小板活化增加,后者使更多的微白色血栓形成及 CD62 升高,这种叠加作用最终形成更大的血栓,阻塞更大范围的血液供应,从而导致缺血性脑卒中。总之,这些实验室指标在临床实际中是一种常规评估和预警缺血性脑卒中的有用指标,但是这些指标处于怎样的水平才能起到预警作用,这是个亟待解决的问题。本研究结果显示,T2DM-S 组各参数均高于 T2DM-N 组,差异有统计学意义;T2DM 两组均高于健康对照组,差异有统计学意义。由 sROC 曲线可知,各参数对 T2DM 患者并发脑卒中诊断价值从高到低依次为 hs-CRP、IL-10、HCY、IL-6、TNF- α 、D-D、CD62、IL-18,曲线下面积分别为 1.000、0.993、0.982、0.956、0.947、0.930、0.918、0.871。说明众参数均可预测 T2DM 缺血性脑卒中,但灵敏度与特异性均较高的是 hs-CRP、IL-10、HCY,此结果可供临床作为早期诊断 T2DM 并发缺血性脑卒中的依据,也可作为临床实验室检测项目的设置提供参考。

参考文献

[1] Levine DA, Morgenstern LB, Langa KM, et al. Does socioeconomic status or acculturation modify the association between ethnicity and hypertension treatment before stroke[J]. Stroke, 2013, 44(11): 3243-3245.
[2] Rozanski M, Richter TB, Grittner U, et al. Elevated levels of hemoglobin A1c are associated with cerebral white matter disease in patients with stroke[J]. (下转第 307 页)

本文还发现来自于同一个 miR-183 基因簇(包括 miR-182、miR-96 和 miR-183)的 3 个 miRNA,其调控方式并不一致,其中 miR-183-5p 及 miR-182-5p 呈表达上调,而 miR-96-5p 呈表达下调。由此提示同一 miRNA 基因簇中不同的 miRNA 可能存在各自不同的调控方式。

综上所述,本研究应用高通量测序技术对 AML 全基因组 miRNA 的表达谱进行了研究,初步探讨了 miRNA 表达紊乱与 AML 之间的关系。发现了多种差异显著的 miRNA 可能与 AML 相关,可作为 AML 潜在的分子靶点,但其在 AML 中的作用及其相关分子机制仍有待进一步研究。

参考文献

[1] Zaidi SK, Trombly DJ, Dowdy CR, et al. Epigenetic mechanisms in leukemia[J]. Adv Biol Regul, 2012, 52(3): 369-376.

[2] Estey EH. Treatment of acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2009, 94(1): 10-16.

[3] Subramanian S, Kartha RV. MicroRNA-mediated gene regulations in human sarcomas [J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(21): 3571-3585.

[4] Thomson DW, Bracken CP, Goodall GJ. Experimental strategies for microRNA target identification[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(16): 6845-6853.

[5] Pigazzi M, Manara E, Baron E, et al. miR-34b targets cyclic AMP-responsive element binding protein in acute myeloid leukemia[J]. Cancer Res, 2009, 69(6): 2471-2478.

[6] Bousquet M, Harris MH, Zhou B, et al. MicroRNA miR-125b causes leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(50): 21558-21563.

[7] Creighton CJ, Reid JG, Gunaratne PH. Expression profiling of microRNAs by deep sequencing[J]. Brief Bioinform, 2009, 10(5): 490-497.

[8] 何冬梅, 吴红, 高杨军, 等. MicroRNA 在白血病中的研究新进展[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2011, 32(4): 362-368.

[9] Gefen N, Binder V, Zaliova M, et al. Hsa-mir-125b-2 is highly expressed in childhood ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) leukemias and confers survival advantage to growth inhibitory signals Independent of p53[J]. Leukemia, 2010, 24(1): 89-96.

[10] O'connell RM, Chaudhuri AA, Rao DS, et al. MicroRNAs enriched in hematopoietic stem cells differentially regulate long-term hematopoietic output [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(32): 14235-14240.

[11] O'connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder [J]. J Exp Med, 2008, 205(3): 585-594.

[12] Garzon R, Liu S, Fabbri M, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1 [J]. Blood, 2009, 113(25): 6411-6418.

[13] Gong JN, Yu J, Lin HS, et al. The role, mechanism and potentially therapeutic application of microRNA-29 family in acute myeloid leukemia[J]. Cell Death Differ, 2014, 21(1): 100-112.

[14] Pulikkan JA, Dengler V, Peramangalam PS, et al. Cell-cycle regulator E2F1 and microRNA-223 comprise an autoregulatory negative feedback loop in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2010, 115(9): 1768-1778.

(收稿日期: 2014-07-06 修回日期: 2014-10-19)

(上接第 303 页)

Stroke, 2014, 45(4): 1007-1011

[3] Kerti L, Witte AV, Winkler A, et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure[J]. Neurology, 2013, 81(20): 1746-1752.

[4] Salat D, Penalba A, García-Berrocso T, et al. Immunological biomarkers improve the accuracy of clinical risk models of infection in the acute phase of ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(3): 220-227.

[5] Luan H, Kan Z, Xu Y, et al. Rosmarinic acid protects against experimental diabetes with cerebral ischemia: relation to inflammation response[J]. J Neuroinflammation, 2013, 17(10): 28-32.

[6] Masztalewicz M, Nowacki P, Turowska-Kowalska J, et al. Peripheral blood indicators of inflammatory response dur-

ing the first twenty-four hours of ischemic stroke[J]. Ann Acad Med Stetin, 2010, 56(1): 36-40.

[7] Lavallée PC, Labreuche J, Faille D, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 36(2): 131-138.

[8] Wu XQ, Ding J, Ge AY, et al. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(4): 362-369.

[9] Naess H, Nyland H, Idicula T, et al. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): e435-e440.

(收稿日期: 2014-07-26 修回日期: 2014-10-31)