

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.04.011

❖ 临床研究 ❖

血清 Hcy、Lp-PLA2 水平与 2 型糖尿病患者微血管病变的相关性研究

孙冠媛, 王素莉, 杨飞, 田宁宁

(中国人民武装警察部队特色医学中心内分泌与血液科, 天津 300162)

【摘要】目的: 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与 2 型糖尿病(T2DM)患者微血管病变(DMAP)的相关性。**方法:** 选取 240 例 T2DM 患者为研究对象,根据是否合并 DMAP 分为单纯 T2DM 组($n = 82$)和病变组($n = 158$);病变组根据病变类型分为糖尿病视网膜病变(DR)组($n = 51$)、糖尿病肾病(DN)组($n = 56$)和 DR + DN 组($n = 51$);再根据病情程度将 DR 组分为非增殖型糖尿病视网膜病变(NPDR)组($n = 31$)和增殖型糖尿病视网膜病变(PDR)组($n = 20$);将 DN 组分为早期 DN 组($n = 42$)、中晚期 DN 组($n = 14$)。比较各组患者一般资料及血清 Hcy、Lp-PLA2 水平, Logistic 回归模型分析 DMAP 的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 Hcy、Lp-PLA2 水平对 DMAP 的诊断价值。**结果:** 病变组 Hcy、Lp-PLA2 水平高于单纯 T2DM 组($P < 0.05$)。DN 组和 DR + DN 组 Hcy 水平高于单纯 T2DM 组,且 DR + DN 组高于 DR 组($P < 0.05$)。单纯 T2DM 组、DR 组、DN 组、DR + DN 组 Lp-PLA2 水平依次升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PDR 组血清 Lp-PLA2 水平高于 NPDR 组($P < 0.05$)。中晚期 DN 组血清 Hcy、Lp-PLA2 水平高于早期 DN 组($P < 0.05$)。回归分析显示,血清 Hcy、Lp-PLA2 是 DMAP 的独立影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,Hcy、Lp-PLA2 诊断 DMAP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.742、0.800,二者联合诊断的价值最高(AUC = 0.963,敏感度 = 86.79%,特异度 = 97.35%)。**结论:** 血清 Hcy、Lp-PLA2 是 DMAP 的独立影响因素,二者联合对 DMAP 有较高的诊断效能。

【关键词】 同型半胱氨酸;脂蛋白相关磷脂酶 A2;2 型糖尿病;微血管病变

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Correlation between serum Hcy and Lp-PLA2 levels and microvascular lesions in patients with type 2 diabetes

SUN Guan-yuan, WANG Su-li, YANG Fei, TIAN Wing-ning

(Department of Endocrinology and Hematology, Characteristic Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between serum homocysteine (Hcy), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and microvascular disease (DMAP) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 240 patients with T2DM, according to whether they were combined with DMAP, they were divided into simple T2DM group ($n = 82$) and lesion group ($n = 158$). The lesion group was divided into diabetic retinopathy (DR) group ($n = 51$), diabetic nephropathy (DN) group ($n = 56$), and DR + DN group ($n = 51$) according to the lesion type. According to the severity of the disease, DR was divided into non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group ($n = 31$) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group ($n = 20$). DN was divided into early DN group ($n = 42$) and advanced DN group ($n = 14$). The general data and serum Hcy and Lp-PLA2 levels of each group were compared. The influencing factors of DMAP were analyzed by Logistic regression model. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the diagnostic value of serum Hcy and Lp-PLA2 levels for DMAP. **Results:** Hcy and Lp-PLA2 in the lesion group were higher than those in the simple T2DM group ($P < 0.05$). The Hcy levels in DN group and DR + DN group were significantly higher than those in T2DM group, and the Hcy level in DR + DN group was significantly higher than that in DR group ($P < 0.05$). The Lp-PLA2 levels in the T2DM group, DR group, DN group and DR + DN group increased in turn, with significant difference ($P < 0.05$). Serum Lp-PLA2 level in PDR group was significantly higher than that in NPDR group ($P < 0.05$). The serum Hcy and Lp-PLA2 levels in the middle-late DN group were significantly higher than those in the early DN group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum Hcy and Lp-PLA2 levels were independent influencing factors of DMAP ($P < 0.05$). ROC curve analysis

基金项目: 天津市科技计划(16ZXHLSY00120)

作者简介: 孙冠媛(1981-),女,主治医师。E-mail: Sungy_0418@163.com

通讯作者: 王素莉。E-mail: wangslws@ sina.com

showed that the area under the curve (AUC) of Hcy and Lp-PLA2 in the diagnosis of DMAP were 0.742 and 0.800, respectively. The combination of the two had the highest diagnostic value [$AUC = 0.963$, sensitivity = 86.79%, specificity = 97.35%]. **Conclusion:** Serum Hcy and Lp-PLA2 are independent influencing factors of DMAP, and the combination of them has high diagnostic efficiency in the diagnosis of DMAP.

[Key words] Homocysteine; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Type 2 diabetes; Microangiopathy

糖尿病微血管病变 (diabetic microangiopathy, DMAP) 包括糖尿病视网膜病变 (DR)、糖尿病肾病 (DN) 等, 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者常见慢性并发症, 一般认为与长期高血糖状态导致的血管内皮损伤、血粘度增高、基底膜病变、微循环障碍有关, 是导致患者残疾、死亡的重要原因^[1]。因此, 寻找 DMAP 相关影响因素用以指导临床监测病情或诊断显得尤为重要。虽然 DR 与 DN 起病的确切机制尚不明晰, 但越来越多的证据^[2-3]提示, DMAP 的发生发展与血管内皮功能紊乱密切相关。同型半胱氨酸 (Hcy) 是机体中蛋氨酸代谢的中间产物, 在多种需甲基化反应、能量代谢中作用重要。研究^[4-5]显示, Hcy 作为血管损伤性氨基酸与心脑血管疾病联系密切, 高水平 Hcy 是其血管病变的独立危险因素。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 由血管内膜的肥大细胞、T 细胞、巨噬细胞分泌, 可通过水解氧化磷脂促进氧化游离脂肪酸、溶血卵磷脂等促炎脂类物质的生成, 常被认为是特异性血管炎症标志物, 具有促进动脉粥样硬化 (AS) 的作用^[6]。但目前关于 Hcy、Lp-PLA2 在 DMAP 中的作用研究相对还不够充分。本研究旨在探讨 Hcy、Lp-PLA2 与 T2DM 患者 DMAP 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月中国人民武装警察部队特色医学中心收治的 240 例 T2DM 患者为研究对象。其中, 男性 124 例, 女性 116 例; 平均年龄 (62.46 ± 11.07) 岁。根据患者是否合并微血管病变将 240 例 T2DM 患者分为单纯 T2DM 组 ($n = 82$) 和病变组 ($n = 158$); 病变组根据合并微血管病变类型分为 DR 组 ($n = 51$)、DN 组 ($n = 56$) 和 DR + DN 组 ($n = 51$); 再根据病变程度将 DR 组分为非增殖型糖尿病视网膜病变 (NPDR) 组 ($n = 31$)、增殖型糖尿病视网膜病变 (PDR) 组 ($n = 20$), 将 DN 组分为早期 DN 组 (DKD I ~ III 期, $n = 42$)、中晚期 DN 组 (DKD IV ~ V 期, $n = 14$)。本研究通过医院医学伦理委员会审核审批, 患者知情同意。纳入标准: (1) 确诊为 T2DM; (2) 完成 DMAP 筛查; (3) 生命体征平稳, 意识清醒; (4) 各项临床资料清晰、完整。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤、原发性肾脏疾病、严

重心血管疾病、血液性疾病、自身免疫性疾病、肝损害者; (2) 合并急性或慢性感染者; (3) 高血压未经严格控制者 ($> 160/95$ mmHg); (4) 已确诊为大血管病变者; (5) 有视网膜光凝术或药物治疗者。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 包括性别、年龄、病程、体质指数 (BMI)、合并症、吸烟、饮酒、收缩压 (SPB)、舒张压 (DPB)、心率 (HR)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FPG)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、肾小球滤过率 (eGFR)、ACR 及血清 Hcy、Lp-PLA2 水平。血样均为空腹外周静脉血, 其中 Hcy 及 TC、LDL-C、hs-CRP、SCr、BUN 等使用全自动生化分析仪 (AU5800, Beckman Coulter) 检测, Lp-PLA2 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) (上海酶联生物科技有限公司); FPG 使用葡萄糖氧化酶法、HbA1c 使用高效液相色谱法检测。

1.2.2 糖尿病微血管病变诊断标准 (1) DR 诊断标准^[7]: 经散瞳后眼底镜检查、眼底荧光造影、眼底照相等检查发现渗出、出血、血管增生、微血管瘤等症状, 依据 2014 年中华医学会眼科学会眼底病学组糖尿病视网膜病变临床诊疗指南中分期标准予以诊断。(2) DN 诊断标准^[8]: 在排除肾炎、发热、尿路梗阻、尿路感染等影响尿白蛋白的因素外, 在 3 个月内的尿微量白蛋白/肌酐比值 (ACR) 检查出现随机大于两次的 $ACR > 30$ mg/g, 即可予以诊断。

1.3 观察指标

(1) 单纯 T2DM 组和病变组患者临床资料; (2) 不同病变类型的 T2DM 患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平; (3) NPDR 组和 PDR 组血清 Hcy、Lp-PLA2 水平; (4) 早期 DN 组和中晚期 DN 组血清 Hcy、Lp-PLA2 水平; (5) 影响 DMAP 的多因素 Logistic 回归分析; (6) Hcy、Lp-PLA2 对 DMAP 的诊断效能。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行进行分析与处理。正态分布计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验或方差分析, 非正态分布计数资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 行 Z 检验; 计数资料以 [$n(\%)$], 行 χ^2 检验; 多因素分析采用 Logistic 回归模型分析; 诊断价值采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单纯 T2DM 组和病变组患者临床资料比较

与单纯 T2DM 组相比,病变组的病程更长 ($P < 0.05$),合并高脂血症及饮酒者占比更多 ($P < 0.05$),TC、HbA1c、FPG、SCr、BUN、ACR、Hcy、Lp-PLA2 更高 ($P < 0.05$)。两组性别、年龄、BMI、合并高血压症、血压、HR 等比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 单纯 T2DM 组和病变组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

项目	病变组(n=158)	单纯 T2DM 组(n=82)	t/Z/ χ^2 值	P 值
性别			0.198	0.656
男	80(50.63)	44(53.66)		
女	78(49.37)	38(46.34)		
年龄(岁)	62.75±9.31	61.89±10.33	0.653	0.514
病程(年)	14.75(8.75,20.00)	10.25(3.50,15.00)	7.312	0.001
BMI(kg/m ²)	24.27±3.58	24.96±3.96	1.365	0.174
合并高血压	75(47.47)	49(59.76)	3.264	0.071
合并高血脂	37(23.42)	10(12.20)	4.317	0.038
吸烟	44(27.85)	24(29.27)	0.054	0.817
饮酒	22(13.92)	20(24.39)	4.096	0.043
SPB(mmHg)	119.82±10.06	119.20±10.96	0.439	0.661
DPB(mmHg)	76.43±8.56	75.88±8.19	0.479	0.632
HR(次/min)	76.86±11.21	79.24±10.37	1.599	0.111
TC(mmol/L)	5.69±0.68	5.37±0.72	3.388	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.54±0.75	2.49±0.72	0.496	0.620
HbA1c(%)	9.32±1.94	8.53±2.04	2.939	0.004
FPG(mmol/L)	7.89±2.37	7.21±2.14	2.178	0.030
hs-CRP(mg/L)	1.30(0.55,4.00)	1.25(0.50,3.50)	2.795	0.421
SCr(mol/L)	7.20±1.34	6.34±1.35	4.703	0.001
BUN(mmol/L)	6.32±1.69	5.40±1.24	4.356	0.001
eGFR[mL·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	83.62±11.78	84.95±12.32	0.817	0.415
ACR(mg/g)	85.75(20.50,495.00)	10.50(6.50,19.00)	87.54	0.001
Hcy(mol/L)	12.18±3.15	11.12±2.17	2.728	0.007
Lp-PLA2(mmol/L)	138.25±40.51	119.37±26.86	3.806	0.001

2.2 不同病变类型 T2DM 患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较

DN 组和 DR + DN 组 Hcy 水平均高于单纯 T2DM 组 ($P < 0.05$),且 DR + DN 组高于 DR 组 ($P < 0.05$)。单纯 T2DM 组、DR 组、DN 组、DR + DN 组的 Lp-PLA2 水平呈依次升高,组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病变类型 T2DM 患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy(mol/L)	Lp-PLA2(mmol/L)
单纯 T2DM 组(n=82)	11.12±2.17	119.37±26.86
DR 组(n=51)	11.58±2.51	128.49±23.56*
DN 组(n=56)	12.44±3.06*	139.03±21.88*
DR + DN 组(n=51)	12.49±2.45**	147.15±19.74*#△
F 值	5.448	9.966
P 值	0.004	0.001

* $P < 0.05$,与单纯 T2DM 相比;# $P < 0.05$,与 DR 组相比;△ $P < 0.05$,与 DN 组相比。

2.3 NPDR 组和 PDR 组患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较

PDR 组血清 Lp-PLA2 水平高于 NPDR 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 NPDR 组和 PDR 组患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy(mol/L)	Lp-PLA2(mmol/L)
NPDR 组(n=31)	11.39±2.20	123.36±23.61
PDR 组(n=20)	11.87±2.31	136.44±20.30
t 值	0.746	2.037
P 值	0.459	0.047

2.4 早期 DN 组和中晚期 DN 组患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较

中晚期 DN 组血清 Hcy、Lp-PLA2 水平高于早期 DN 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 早期 DN 组和中晚期 DN 组患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy(mol/L)	Lp-PLA2(mmol/L)
早期 DN 组(n=42)	11.96±2.10	135.17±22.12
中晚期 DN 组(n=14)	13.88±1.97	150.61±19.68
t 值	3.006	2.321
P 值	0.004	0.024

2.5 影响 DMAP 的多因素 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否发生微血管病变为因变量,以血清 Hcy、Lp-PLA2 水平为自变量,Logistic 回归分析结果显示,血清 Hcy、Lp-PLA2 水平均是 DMAP 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。

表 5 影响 DMAP 的多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
Hcy	0.587	0.285	4.271	0.039	1.802	1.031~3.151
Lp-PLA2	0.716	0.304	5.547	0.019	2.046	1.128~3.713

2.6 血清 Hcy、Lp-PLA2 水平对 DMAP 的诊断价值

ROC 曲线分析显示,Hcy、Lp-PLA2 诊断 DMAP 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.742、0.800;二者联合的 AUC 最大,为 0.963,敏感度、特异度分别为 86.79%、97.35%。见表 6。

表 6 血清 Hcy、Lp-PLA2 水平对 DMAP 的诊断价值

指标	最佳截断值(mol/L)	AUC 值	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
Hcy	>13.51	0.742	0.004	0.656~0.842	78.86	60.15
Lp-PLA2	>145.21	0.800	0.001	0.691~0.873	70.39	79.02
二者联合		0.963	0.001	0.866~0.994	86.79	97.35

3 讨论

DMAP 在临床上主要表现为 DR、DN 等,其中,DR 是全球成人致盲首要病因,而 DN 则是导致终末

期肾病的首要原因,严重影响患者生命质量^[9]。DR 常较 DN 更早发生^[10]。既往研究^[11]指出,年龄、病程、血脂、ACR 等均是 DMAP 的危险因素。本研究结果也显示,病变组较单纯 T2DM 组的病程更长 ($P < 0.05$),HbA1c、Scr、BUN、ACR、Hcy、Lp-PLA2 均更高 ($P < 0.05$),提示随着 T2DM 患者病程的增长,其发生 DMAP 的风险将显著增加,患者血糖控制不佳也会增加 DMAP 风险,因此,应持续关注血糖控制状,定期筛查微血管病变以期通过积极有效的干预改善预后。

有研究^[12]认为,因持续高血糖状态导致的血管内皮功能损伤是 DMAP 的始动因素或促进因素。在发生某些病理改变时,Hcy 因难以进一步转化或代谢而滞留入血,引发高 Hcy 血症,损害血管内皮功能、促进形成血栓,加重微循环障碍,机制如下:(1)Hcy 氧化生成的 H_2O_2 、超氧化物等会直接加重血管内皮细胞的脂质过氧化反应,并通过降低细胞外过氧化物相关酶的黏附作用而降低内皮细胞拮抗氧化损伤的能力^[13];(2)Hcy 提高血栓素 A2 的合成而增加血小板的聚集性和黏附性,增加血流阻力^[14];(3)Hcy 还可刺激血管平滑肌过度增殖,导致血管壁增厚,减弱血管舒缩功能等^[15]。本研究发现,DN 组和 DR + DN 组 Hcy 水平均高于单纯 T2DM 组 ($P < 0.05$),且 DR + DN 组更高 ($P < 0.05$),中晚期 DN 患者中也高于早期 DN 患者 ($P < 0.05$),但在 PDR 组和 NPDR 组中无明显差异 ($P > 0.05$),表明血清 Hcy 与 DMAP 的发生具有紧密联系,且与 DN 的关系更为密切。陈爱静等^[16]研究也证实,Hcy 是 DN 的独立危险因素。

Lp-PLA2 则是一种重要的特异性血管炎症标志物。既往研究^[17]发现,Lp-PLA2 可能通过介导亚炎症反应引起血管内皮功能障碍。杨冰等^[18]研究发现,Lp-PLA2 促炎性作用不仅会诱导斑块生成,还会增加斑块易损性,促进 AS 进展。而 AS 作为全身性疾病可在不同级别、不同大小的血管内发生,导致微小动脉血管壁增厚,缩小管腔、加速微血栓形成,进而影响视网膜、肾脏等微血管血流,影响视网膜、肾脏等的血液供应,损伤相应细胞,促进 DR、DN 的发生发展。Lupo 等^[19]的动物实验提示,内皮细胞、视网膜周细胞在高糖环境下的 Lp-PLA2 表达水平明显提高;Staurengi 等^[20]研究则发现,Lp-PLA2 抑制剂可保护因高糖环境受损的血-视网膜屏障,积极改善 DR 和黄斑水肿,提示抑制 Lp-PLA2 水平对控制 DR 进展是有利的。DN 与 DR 有着相似的病理基础。王志剑等^[21]研究发现,Lp-PLA2 与 DN 具有明显相关性,对 T2MD 患者发生 DN 有一定预测作

用。本研究结果显示,单纯 T2DM 组、DR 组、DN 组、DR + DN 组的 Lp-PLA2 水平呈依次升高 ($P > 0.05$),且血清 Lp-PLA2 水平在不同病变程度的 DR 和 DN 患者中均显示出明显差异 ($P > 0.05$),表明血清 Lp-PLA2 与 DMAP 的发生发展关系密切。多因素 Logistic 回归分析则进一步证实,血清 Hcy、Lp-PLA2 水平均是 DMAP 的独立影响因素;ROC 曲线分析显示,二者联合应用诊断 DMAP 的 AUC 达到了 0.963,高于单项指标 ($P > 0.05$),表明血清 Hcy 联合 Lp-PLA2 对 DMAP 具较高的诊断效能。

综上所述,血清 Hcy、Lp-PLA2 均与 DR、DN 的发生发展密切相关,是 DMAP 的独立影响因素,二者联合用于 DMAP 诊断中具较高的诊断效能。临床在诊疗 T2MD 患者时应密切关注患者的血清 Hcy、Lp-PLA2 水平,对存在较高 DMAP 风险的患者进行预防性干预,以改善患者预后,发挥其病情监测和诊断的积极作用。

参考文献

- [1] Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(12): 4343 - 4410.
- [2] 向光大. 2 型糖尿病血管内皮功能异常的分子机制研究方兴未艾 [J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(6): 337 - 340.
- [3] Pal P, Ray S, Patra SK, et al. Myeloma-associated systemic amyloidosis masquerading as NASH-associated cirrhosis and diabetic microvascular complications [J]. Oxf Med CaseReports, 2015, 2015(4): 258 - 261.
- [4] Caprnda M, Mesarosova D, Ortega PF, et al. Glycemic Variability and Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Folia Medica, 2017, 59(3): 270 - 278.
- [5] 岑锦明, 杨希立, 郭军, 等. 冠状动脉微循环阻力指数与传统心血管危险因素、Hcy 及 LP-PLA2 的相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(33): 64 - 70.
- [6] Rosenson RS, Eva HC. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis [J]. European Heart Journal, 2012, 33(23): 2899 - 2909.
- [7] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851 - 865.
- [8] 程虹. 糖尿病肾脏病的临床分期与诊断治疗 [J]. 中华全科医师杂志, 2010, 9(1): 4 - 8.
- [9] Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, et al. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches [J]. Vascular Pharmacology, 2017, 90: 1 - 7.
- [10] 贾育梅, 徐援, 杨金奎. 糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病关系的研究 [J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(5): 593 - 597.
- [11] 夏云. 糖尿病微血管病变危险因素分析 [J]. 实用糖尿病杂志, 2011, 7(4): 32 - 33.
- [12] 白春响, 翁稚颖, 肖创, 等. 线粒体功能障碍与糖尿病血管并发症关系研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(3): 103 - 109.
- [13] Dayal S, Baumbach GL, Arning E, et al. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dys-

- function in hyperhomocysteinemia[J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(4): e0175732.
- [14] 张广森,赵红霞,张琳. 高半胱氨酸对血管内皮细胞、血小板聚集和肝素辅助因子活性效应的实验研究[J]. *中华血液学杂志*, 1999, 20(9): 471-473.
- [15] Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction[J]. *Stroke*, 2004, 35(2): 345-347.
- [16] 陈爱静,陈梅英,蒋智锋. 血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(1): 65-67.
- [17] 崔焕焕,范红旗. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与糖尿病患者血管内皮功能及动脉弹性的相关性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(10): 100-105.
- [18] 杨冰,王卫淑,裴志强,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病及血管并发症相关性研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(1): 24-27.
- [19] Lupo G, Motta C, Giurdanella G, et al. Role of phospholipases A2 in diabetic retinopathy: In vitro and in vivo studies[J]. *Biochemical pharmacology*, 2013, 86(11): 1603-1613.
- [20] Staurengi G, Li Y, Mag MH, et al. Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, in diabetic macular edema: a 3-month placebo-controlled study[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(5): 990-996.
- [21] 王志剑,邓之敏,邝永辉. 2 型糖尿病慢性肾脏疾病与 LP-PLA2 的相关性[J]. *广东医学*, 2016, 37(1): 85-86.
- (收稿日期: 2021-09-18 修回日期: 2021-11-12)

(上接第 432 页)

- [9] 黎珊,王雪真,陈燕彬,等. II 级胶质瘤术后调强放射治疗疗效分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2020, 40(2): 112-115.
- [10] 黎珊,张纬建,蔡传书,等. 基于磁共振指导靶区勾画的高级别胶质瘤术后调强放射治疗的疗效分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(10): 767-770.
- [11] Steidl E, Langen KJ, Hmeidan SA, et al. Sequential implementation of DSC-MR perfusion and dynamic [F]FET PET allows efficient differentiation of glioma progression from treatment-related changes[J]. *European Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 48(6): 1956-1965.
- [12] Papp L, Potsch N, Grahovac M, et al. Glioma survival prediction with the combined analysis of in vivo ¹¹C-MET-PET, ex vivo and patient features by supervised machine learning[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(6): 892-899.
- [13] Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, et al. Early static (18)F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20-40 min scans[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 43(6): 1-10.
- [14] Mahasittiwat P, Mizoe JE, Hasegawa A, et al. L-[METHYL-(11)C] methionine positron emission tomography for target delineation in malignant gliomas: impact on results of carbon ion radiotherapy[J]. *Power System Protection & Control*, 2008, 70(2): 515-522.
- [15] Galldiks N, Ullrich R, Schroeter M, et al. Volumetry of [¹¹C]-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2010, 37(1): 84-92.
- [16] 王如,钱立庭,汪世存,等. 基于¹¹C-MET PET-CT 与 MRI 对脑胶质瘤精确放疗 GTV 勾画的比较研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2014, 23(2): 143-146.
- [17] Tinkle CL, Duncan EC, Doubrovin M, et al. Evaluation of ¹¹C-methionine PET and anatomic MRI associations in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *J Nucl Med*, 2018, 60(3): 312-319.
- (收稿日期: 2021-09-15 修回日期: 2021-11-09)