

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.006

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240605.1026.002\(2024-06-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240605.1026.002(2024-06-05))2 型糖尿病合并脑小血管病变患者病情严重程度的
影响因素分析*季娟¹,李鸣²,吴天晨³,孙筱丹¹,吴学苏²,孔文文^{2△}

(1. 南京中医药大学, 南京 210000; 2. 南京市中医院内分泌科, 南京 210000;

3. 南京市中医院脑病科, 南京 210000)

[摘要] **目的** 筛选和分析 2 型糖尿病(T2DM)合并脑小血管病变(CSVD)患者病情严重程度的影响因素。**方法** 选取南京市中医院 2018 年 6 月至 2023 年 5 月收治的 519 例 T2DM 合并 CSVD 患者。根据 CSVD 影像学评分将患者分为轻度组($n=214$)和重度组($n=305$)。收集相关人口学、实验室、影像学指标资料。通过 LASSO 和 logistic 回归分析筛选出 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度的影响因素,建立预测模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线及拟合优度评估,限制性立方样条(RCS)拟合曲线分析胱抑素 C(Cys C)、白蛋白/球蛋白(A/G)与患者病情严重程度的量效关系。**结果** 重度组男性占比、年龄大于轻度组,中性粒细胞、系统免疫炎症指数(SII)、肌酐(Crea)、尿酸(UA)、尿素(Urea)、D-二聚体(D-D)、乳酸脱氢酶(LDH)、腺苷脱氨酶(ADA)、球蛋白(GLB)、Cys C 水平高于轻度组,淋巴细胞、ALT、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清胆碱酯酶(CHE)、前白蛋白(PAB)、A/G 水平低于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。LASSO 和 logistic 回归分析显示,性别、年龄、A/G、Cys C 是 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度的独立影响因素。该模型曲线下面积(AUC)为 0.658(95%CI:0.610~0.706),拟合良好($P=0.520$)。RCS 拟合曲线显示,Cys C ≥ 0.618 mg/L 与患者 CSVD 影像学评分呈线性关系($P=0.035$),A/G ≥ 1.268 与患者 CSVD 影像学评分呈非线性关系($P=0.007$)。**结论** 高龄、男性、Cys C 升高、A/G 下降是 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度的独立危险因素。

[关键词] 2 型糖尿病;脑小血管病变;胱抑素 C;白蛋白/球蛋白**[中图法分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2277-07Analysis on influencing factors of severity in patients with type 2 diabetes mellitus
complicating cerebral small vessel disease*JI Juan¹, LI Ming², WU Tianchen³, SUN Xiaodan¹, WU Xuesu², KONG Wenwen^{2△}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 2. Department of Endocrinology, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 3. Department of Encephalopathy, Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

[Abstract] **Objective** To screen and analyze the influencing factors of severity in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicating cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** A total of 519 patients with T2DM complicating CSVD admitted and treated in Nanjing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2018 to May 2023 were selected and divided into the mild group ($n=214$) and the severe group ($n=305$) according to the CSVD imageological score. The relevant demographic, laboratory and imageological indicators were collected. The influencing factors of T2DM complicating CSVD were screened out by the LASSO and Logistic regression analysis and the predictive model was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve, goodness of fit evaluation and restricted cubic spline (RCS) fitting curve were drawn to analyze the dose-response relationship between Cys C, albumin/globulin (A/G) ratio with the disease severity. **Results** The male proportion and age in the severe group were greater than those in the mild group, neutrophil, systemic immune-inflammation index (SII), creatinine (Crea), uric acid (UA), Urea (Urea), D-dimer (D-D), lactate dehydrogenase (LDH), adenosine deaminase (ADA), globulin (GLB) and Cys C

* 基金项目:南京市名中医吴学苏工作室(WXS-2017-NJ);南京市医学科技发展项目(YKK20170)。△ 通信作者,E-mail:kw412@126.com。

were higher than those in the mild group, lymphocyte, ALT, High density Lipoprotein-cholesterol (HDL-C), serum cholinesterase (CHE), prealbumin (PAB), and A/G were lower than those in the mild group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). LASSO and logistic regression analysis showed that the gender, age, A/G and Cys C were the independent influencing factors in the patients with T2DM complicating CSVD. The area under the curve (AUC) of this model was 0.658 (95%CI: 0.610–0.706) with goodness of fit ($P = 0.520$). The RCS fitting curves showed that serum Cys C ≥ 0.618 mg/L had a linear relationship with CSVD imageological score ($P = 0.035$), and A/G ≥ 1.268 had a nonlinear relationship with CSVD imageological score ($P = 0.007$). **Conclusion** The advanced age, male, increased Cys C level and decreased A/G in the patients with T2DM complicating CSVD are the independent risk factors for the severity of whole brain damage.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; cerebral small vessel disease; cystatin C; albumin/globulin

糖尿病是以血糖升高为特点的一种慢性代谢性疾病,慢性高血糖状态可引起全身微小血管病变^[1]。目前糖尿病微血管损害的研究多集中在肾脏病变、视网膜病变、神经病变等方面^[2]。但越来越多的研究发现,糖尿病可影响脑血流量和内皮调节功能,加重动脉硬化,减少少突胶质细胞的数量,最终导致脑白质病变,这也揭示了糖尿病患者存在发生脑小血管病变(CSVD)的风险^[3]。流行病学调查显示,糖尿病患者发生脑血管疾病的概率是同龄无糖尿病患者的 3~4 倍,约有 5% 的糖尿病患者合并脑梗死,且糖尿病合并脑梗死的致残率和病死率也相对较高^[4]。CSVD 的发生主要在于动脉硬化,其与糖代谢紊乱、血脂异常、血黏度变化、血流动力学异常、氧化应激、遗传因素等有关^[5]。糖尿病本身是动脉硬化的独立危险因素^[6],合并何种因素时会加速 CSVD 的发生、发展值得探索。目前对于 2 型糖尿病(T2DM)合并 CSVD 的研究较少,大多局限于单独探索 T2DM 或 CSVD。因此,本研究旨在筛选和分析 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度的影响因素,以期早期防治,改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心观察性研究,采用病情分组队列性研究。选取 2018 年 6 月至 2023 年 5 月南京市中医院收治的 T2DM 合并脑梗死的患者 800 例,其中 519 例为 CSVD。纳入标准:(1)参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》中糖尿病的诊断标准,即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[7];(2)经 CT 或 MRI 检查确诊为脑梗死^[8],CT 图像示缺血区水肿、多处低密度灶、动脉致密征、岛带征等,或 MRI 图像示典型长 T1、T2 信号、皮髓界消失、脑沟变浅或消失、FLAIR 序列呈长 T2 信号^[9];(3)参照《中国脑小血管病诊治专家共识 2021》中 CSVD 的诊断标准^[10],符合近期皮质下小梗死、腔隙(LIS)、脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CMB)、血管周围间隙(PVS)、脑萎缩等 6 项 CSVD 影像学突出表现之一。

排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠糖尿病、继发型糖尿病;(2)大动脉闭塞性、血管狭窄性、心源性脑梗死;(3)合并器质性心脏病、血液系统疾病、恶性肿瘤、精神疾病或处于感染、手术、心梗等应激状态;(4)妊娠或哺乳期妇女、过敏体质;(5)入院 72 h 实验室指标严重缺失或影像学资料缺失。本研究经医院伦理委员会批准免除伦理审查(审批号:KJCQS202307003)。

1.2 方法

收集研究对象住院期间的相关资料:(1)人口学指标,如性别、年龄;(2)实验室指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、PLT、中性粒细胞、淋巴细胞、系统免疫炎症指数(SII)、肌酐(Crea)、尿酸(UA)、尿素(Urea)、ALT、AST、天门冬氨酸氨基转移酶线粒体同工酶(ASTm)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、D-二聚体(D-D)、乳酸脱氢酶(LDH)、血清胆碱酯酶(CHE)、腺苷脱氨酶(ADA)、肌酸激酶(CK)、球蛋白(GLB)、胱抑素 C(Cys C)、前白蛋白(PAB)、白蛋白/球蛋白(A/G);(3)影像学指标:头颅 MRI 检查中 T1WI、T2WI、FLAIR 序列。由两名工作年限 10 年以上的放射科医师进行 CSVD 的筛选及评分,通过组内相关性指数(ICC)评估一致性,如果 ICC > 0.75 表示信度良好。采用 CSVD 影像学评分^[11]评估患者脑损害严重程度,1 分为轻度组,2~4 分为重度组。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 非参数检验。miceR 包进行缺失值分析及多重插补,采用 glmnet 包构建广义线性方程。根据 LASSO 回归要求,性别赋值:男=1,女=2,以独热变量形式纳入模型,通过调整惩罚系数(λ),选择 lambda.1se 为截断点进行自变量选择。采用多因素 logistic 回归分析建立联合预测因子模型。因样本量

限制,本研究不划分训练集及验证集,采用 bootstrap 重复抽样法进行受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)的重复计算及拟合优度评估(Hosmer-Lemeshow 检验),重复抽样 1 000 次^[12]。绘制限制性立方样条(RCS)拟合曲线分析 Cys C、A/G 与患者病情严重程度的量效关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

共纳入 519 例 T2DM 合并 CSVD 患者,其中轻度组 214 例,重度组 305 例。重度组男性占比、年龄大于轻度组,中性粒细胞、SII、Crea、UA、Urea、D-D、LDH、ADA、GLB、Cys C 水平高于轻度组,淋巴细胞、ALT、HDL-C、CHE、PAB、A/G 水平低于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。ICC 为 0.96,一

致性较高。

2.2 LASSO 回归分析

以 CSVD 影像学评分(赋值:轻度组=0,重度组=1)为因变量,其余 26 个因素为自变量,构建 LASSO 回归模型,并绘制路径图(图 1)及交叉验证图(图 2)。根据惩罚系数 λ , $\lambda_{1se}=0.049$, $\log(\lambda)=-3.001$ (图 2 右侧纵向虚线所示),筛选出 4 个预测变量:性别、年龄、A/G、Cys C。

2.3 多因素 logistic 回归分析

LASSO 回归分析筛选出 4 个自变量,多因素 logistic 回归分析显示性别、A/G、年龄、Cys C 均进入多因素模型($P<0.05$),建立预测方程 $\text{logit}(P)=-0.519-0.545\times\text{女性}+0.020\times\text{年龄}+0.329\times\text{Cys C}-0.693\times\text{A/G}$,见表 2。

表 1 两组基线资料比较

项目	轻度组($n=214$)	重度组($n=305$)	$Z/\chi^2/t$	P
性别(n)			6.920	0.011
男	102	181		
女	112	124		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	68.10 $\pm$ 10.60	71.80 $\pm$ 11.10	14.584	<0.001
HbA1c[$M(Q_1,Q_3)$,%]	7.00(6.20,8.44)	7.03(6.30,8.25)	0.166	0.771
PLT[$M(Q_1,Q_3)$, $\times 10^9/L$]	198.50(164.00,233.00)	189.00(156.00,233.00)	2.522	0.104
中性粒细胞[$M(Q_1,Q_3)$, $\times 10^9/L$]	3.95(3.13,5.26)	4.66(3.39,5.98)	10.400	0.002
淋巴细胞[$M(Q_1,Q_3)$, $\times 10^9/L$]	1.64(1.37,2.09)	1.55(1.21,2.04)	5.647	0.025
SII[$M(Q_1,Q_3)$]	465.25(317.73,678.53)	542.17(348.17,824.85)	7.268	0.009
Crea[$M(Q_1,Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	62.00(49.00,81.00)	73.00(57.00,100.00)	24.342	<0.001
UA[$M(Q_1,Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	302.00(249.00,373.00)	321.00(263.00,387.00)	5.157	0.024
Urea[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	5.58(4.65,7.33)	6.37(5.16,8.23)	14.491	<0.001
ALT[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	18.00(12.00,27.00)	16.00(11.00,25.00)	4.082	0.035
AST[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	17.00(14.00,21.00)	16.00(13.00,21.00)	1.829	0.165
ASTm[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	3.00(2.10,4.10)	3.00(2.00,4.20)	0.567	0.908
ALP[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	73.50(62.00,90.00)	73.00(59.00,89.00)	0.622	0.379
TC[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	4.42(3.72,5.25)	4.27(3.53,5.18)	1.576	0.193
HDL-C[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	1.16(0.97,1.37)	1.09(0.93,1.29)	4.654	0.031
LDL-C[$M(Q_1,Q_3)$,mmol/L]	2.38(1.92,3.06)	2.33(1.72,2.94)	1.788	0.181
D-D[$M(Q_1,Q_3)$,mg/L]	0.42(0.26,0.86)	0.60(0.33,1.10)	13.000	0.002
LDH[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	178.50(159.00,209.00)	189.00(167.00,221.00)	6.757	0.010
CHE[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	7 948(6 598,9 632)	7 584(6 141,8 899)	9.346	0.010
ADA[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	8.00(7.00,11.00)	9.00(7.00,12.00)	2.823	0.009
CK[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	67.30(49.80,100.90)	69.40(46.40,99.50)	0.129	0.700
GLB[$M(Q_1,Q_3)$,U/L]	27.50(24.40,31.60)	28.50(25.80,31.70)	6.429	0.030
Cys C[$M(Q_1,Q_3)$,mg/L]	0.85(0.69,1.22)	1.04(0.80,1.43)	27.509	<0.001
PAB($\bar{x}\pm s$,mg/L)	238.56 $\pm$ 73.31	224.60 $\pm$ 74.41	5.487	0.035
A/G($\bar{x}\pm s$)	1.38 $\pm$ 0.31	1.28 $\pm$ 0.28	17.794	<0.001

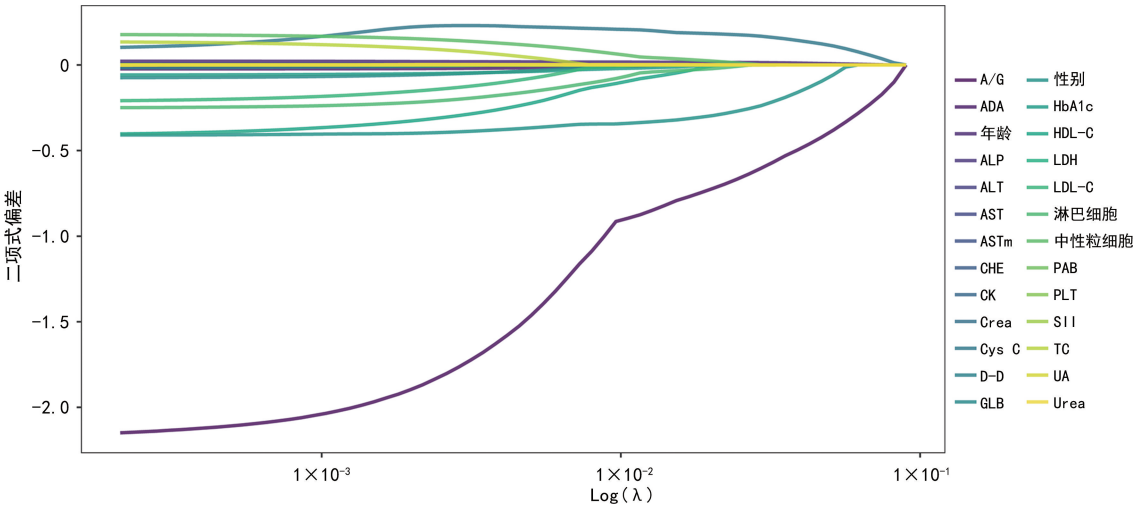


图 1 LASSO 回归路径图

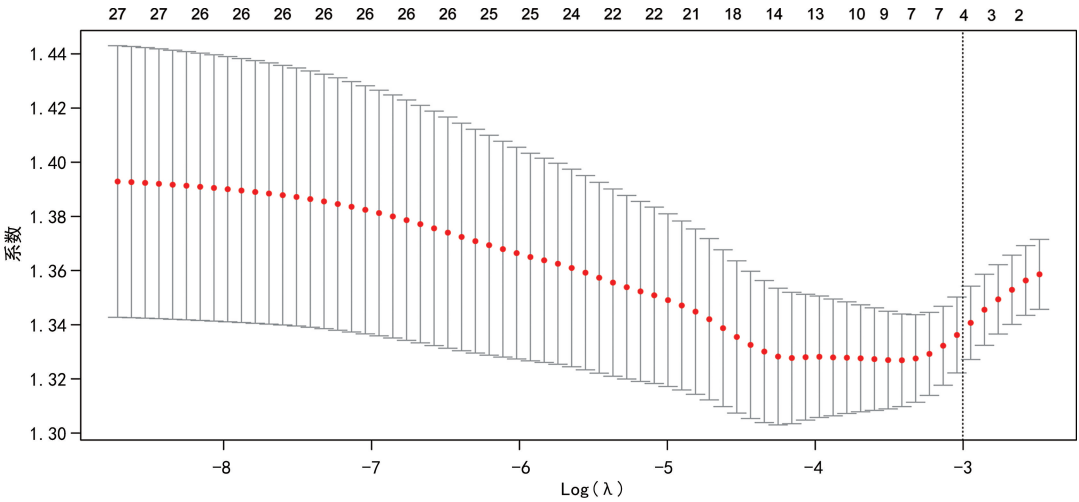


图 2 LASSO 交叉验证图

表 2 多因素 logistic 回归分析 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度的影响因素

项目	β	SE	P	OR	95%CI
性别(以男性为参照)	-0.545	0.187	0.004	0.584	0.401~0.842
年龄	0.020	0.009	0.010	1.020	1.012~1.048
Cys C	0.329	0.140	0.020	1.390	1.052~1.823
A/G	-0.693	0.334	0.038	0.500	0.262~0.962

2.4 ROC 曲线及校准曲线分析

ROC 曲线分析显示,性别、年龄、A/G、Cys C 联合预测 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度的 AUC 为 0.658(95%CI:0.610~0.706),见图 3。Hosmer-Lemeshow 检验显示预测模型拟合良好($P=0.520$),见图 4。

2.5 RCS 拟合曲线分析

Cys C ≥ 0.618 mg/L 与患者 CSVD 影像学评分呈线性关系(P for overall=0.035),见图 5;A/G ≥ 1.268 与患者 CSVD 影像学评分呈非线性关系(P for overall=0.007),见图 6。

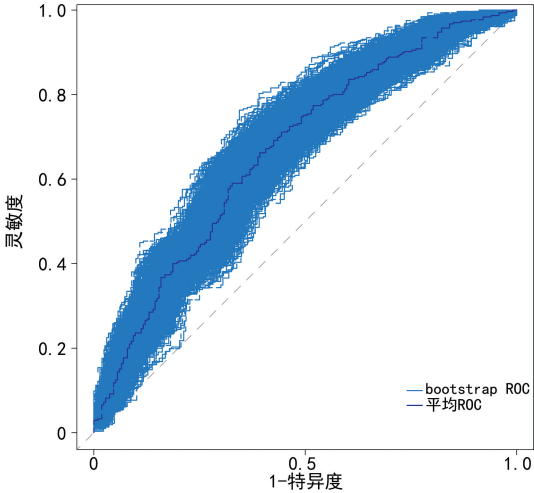


图 3 ROC 曲线分析 (bootstrap 法)

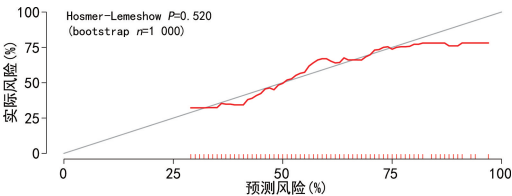


图 4 预测模型校准曲线分析

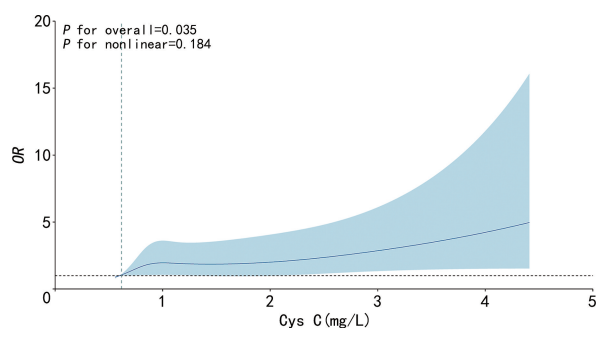


图 5 Cys C 量效变化 RCS 曲线

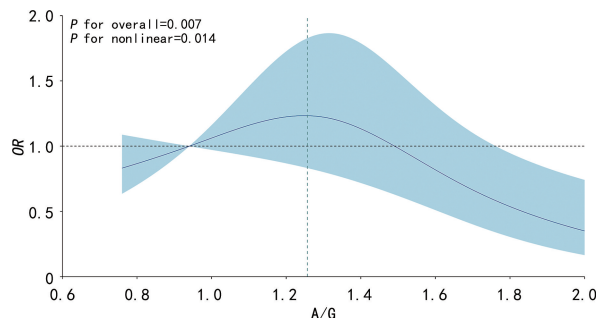


图 6 A/G 量效变化 RCS 曲线

3 讨 论

脑梗死作为糖尿病的严重并发症之一，主要发病特点为起病急、进展快、预后差，能导致脑血管闭塞而造成患者的脑组织缺血坏死^[13]，CSVD 是脑梗死的前期发病表现及伴发特征。分析 T2DM 合并 CSVD 人群，早期干预治疗，可以起到延缓病情进展的作用。本研究通过模型的建立及验证，发现高龄、男性、Cys C 升高、A/G 下降是 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度程度的独立危险因素。

动脉硬化是导致 CSVD 发生、发展的主要因素^[14]，约占发病人群的 70%。随着年龄不断增长，脑血管弹性降低，动脉硬化加剧^[15]，进而脑部病变程度加重，因此年龄是加重患者病情的影响因素之一^[16]。

CSVD 受多种因素影响，在众多因素中，性别是无法改变和调控的。男性和女性在脑血管疾病发生、发展的许多方面存在一定共性，但亦有差异。本研究显示，T2DM 合并 CSVD 女性患者的病情进展概率较男性下降 42%，表明 T2DM 合并 CSVD 的男性患者病情程度明显重于女性。国内同类研究亦提示男性脑梗死患者病情进展快于女性^[17]。性别对病情严重程度的影响不仅发生在直接作用方面，还存在间接作用，其路径为性别-行为生活方式-脑血管病变^[18]。因此，男性患者脑损害程度重于女性，可能与男性在生活、工作方面的压力更大，以及存在抽烟、喝酒、熬夜等不良生活习惯有关。

Cys C 属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂的一种，人体脑脉络丛可产生和分泌大量 Cys C，脑脊液中含量最

高，并可通过肾小球滤过，其在人体的含量几乎不受饮食、BMI、年龄、性别等因素的影响^[19]。目前主流研究提出了以下关于 Cys C 对血管内皮细胞损伤的假说。(1)偶联同型半胱氨酸学说：Cys C 可以抑制同型半胱氨酸分解，使其在血浆中的水平升高^[20]，而高同型半胱氨酸可协同其他组织蛋白酶造成血管内皮细胞损伤。Cys C 可抑制半胱氨酸蛋白酶的活性，打破细胞外基质产生与降解的动态平衡，破坏血管壁。(2)细胞炎症反应学说：Cys C 可诱导增强血管外膜成纤维细胞的活性，或刺激血管平滑肌细胞分泌组织蛋白酶 S 及 K 等，致使动脉硬化^[21]。Cys C 通过影响中性粒细胞的趋化及吞噬作用，升高 C 反应蛋白水平，参与体内炎症反应^[22]，炎症反应恰为动脉硬化加重因素，因此 Cys C 能够促使动脉硬化进而导致 CSVD 病情程度的加深。

同时，CSVD 患者本身的血脑屏障有一定程度的破坏，Cys C 更易透过血脑屏障进入血液循环；随着患者坏死的脑细胞增多，机体的应激反应更易被激活，促使人体神经内分泌系统随着下丘脑-垂体-肾上腺轴的异常逐渐发生紊乱，从而出现连锁性瀑布反应；患者肾功能异常（主要为滤过率降低）导致 Cys C 无法正常从尿液排出，使血清中 Cys C 水平明显升高，几种机制相互影响，形成恶性循环。同类型队列研究表明，Cys C 每升高 1 个单位，脑血管病变的病情进展概率上升 1.16 倍^[23]。与本研究发现 Cys C 每升高 1 mg，T2DM 合并 CSVD 患者病情加重的风险增加 39%，具有一致性。王妍等^[24]分析脑梗死后患者出血转化的相关风险因素发现，Cys C 是急性脑梗死患者发生出血转化的重要危险因素，且血清 Cys C 水平与其梗死面积或病情严重程度呈正比。YAO 等^[25]的横断面队列研究发现，高浓度血清 Cys C 能促进微血管病变的发展，Cys C 可能是 CSVD 的潜在治疗靶点。李惠博等^[26]在对脑卒中患者进行干预治疗及康复训练的研究中发现，干预治疗时间与 Cys C 水平呈负相关，因此可以推测 Cys C 不仅可作为预测 CSVD 病情严重程度的影响因素，也可作为预后的监测指标。本研究 RCS 拟合曲线提示，Cys C $\geq$ 0.618 mg/L 与 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度呈线性关系（ $P=0.035$ ），可以指导临床进行及时的干预。

A/G 正常为 1.0~2.5，本研究分析结果显示 A/G $\geq$ 1.268 与 T2DM 合并 CSVD 患者病情严重程度呈非线性关系（ $P=0.007$ ）。随着 A/G 的升高，病情严重程度呈现总体下降的趋势。当 A/G $\geq$ 1.268 时，病情进展的风险出现下降，可以逆向地推导 A/G 值

较小可能是加重患者病情的危险因素。

已有研究表明 A/G 值偏低可能会是该病发生、发展的一个重要因素。较为主流的有以下两点：(1) 白蛋白(ALB)水平降低,减弱 ALB 对 PLT 和红细胞聚集的抑制作用,PLT 和红细胞更易黏附在血管内皮上^[27];(2)GLO 水平升高,增加血液黏稠性。二者皆改变了血液中蛋白质的类型和比例,在易形成血栓的低血流状态下^[28],A/G 较低更易诱导脑梗死的发生、发展。

T2DM 合并 CSVD 的患者中,高龄、男性、Cys C 升高、A/G 下降是加重患者脑损害程度的独立危险因素,对预测 CSVD 病情发展具有积极作用。同一患者合并危险因素越多及危险因素水平越高,其预后越差,因此,临床上需要注重对多种危险因素的防控,包括血糖控制、Cys C 及 A/G 监测等,对预防脑血管病的发生、控制发展,提高患者的生活质量,减少病死率、致残率、复发率有实际意义。本研究的局限在于为单中心研究,纳入的样本量也有限,可能会造成结果存在一定的偏倚,本结论仅是高危因素筛选,为临床防控提供依据和支撑,实际推广价值仍需后续更多干预性研究印证。此外,本研究选取的实验室指标仅是患者诸多检验的一部分,一些隐藏的因素并未纳入本研究中,因此,可以在后期增加样本量的基础上,纳入更多的危险因素,优化模型,进一步深入研究和验证。

参考文献

[1] 肖正光,杨军,朱才松,等. 2 型糖尿病患者脑部小血管病变的 MRI 评价[J]. 中国临床医学影像杂志,2016,27(5):318-322.

[2] 李健,余兰,周宇,等. 超重或肥胖 2 型糖尿病患者成纤维细胞生长因子 21 水平与微血管并发症的相关性研究[J]. 重庆医学,2022,51(13):2216-2221,2226.

[3] 许欢欢,徐玲佳. 不同糖代谢状态与脑小血管病负荷的关系及脑小血管病负荷的影响因素研究[J]. 浙江医学,2024,46(6):634-637,642.

[4] 马莉英. 2 型糖尿病合并脑梗死的相关危险因素[J]. 中国实用医药,2017,12(23):21-22.

[5] SUN J,XU B,ZHANG X,et al. The mechanisms of type 2 diabetes-related white matter intensities;a review[J]. Front Public Health, 2020,8:498056.

[6] TENG Z,FENG J,DONG Y,et al. Triglyceride glucose index is associated with cerebral small vessel disease burden and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 970122.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021,41(8):668-695.

[8] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点(1995)[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(7):559.

[9] PEROSA V,OLTMER J,MUNTING L P,et al. Perivascular space dilation is associated with vascular amyloid- β accumulation in the overlying cortex[J]. Acta Neuropathol,2022,143(3):331-348.

[10] 胡文立,杨磊,李譔婷,等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志,2021,16(7):716-726.

[11] FANG F,RONG C,QIAN L,et al. The silent occurrence of cerebral small vessel disease in nonelderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes,2021,13(9):735-743.

[12] NOMA H,SHINOZAKI T,IBA K,et al. Confidence intervals of prediction accuracy measures for multivariable prediction models based on the bootstrap-based optimism correction methods[J]. Stat Med,2021,40(26):5691-5701.

[13] 李媛铃,习玲. 动脉粥样硬化性脑小血管病的发病机制及危险因素研究进展[J]. 山东医药, 2024,64(9):86-90.

[14] CHOJDAK-LUKASIEWICZ J,DZIADKOWIAK E, ZIMNY A,et al. Cerebral small vessel disease;a review[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(3):349-356.

[15] 刘恒,孙凡,徐倩倩,等. 2 型糖尿病脑小血管病患者血浆 D-二聚体、LPA 及 FIB 水平与脑白质高信号的相关性[J]. 中国老年学杂志,2021,41(4):702-704.

[16] 森干,李永生,孙方旭,等. 2 型糖尿病合并高血压的危险因素及其列线图预测模型的构建[J]. 重庆医学,2022,51(13):2189-2193,2198.

[17] HUANG G X,LU H,ZHOU Y,et al. Association

between cystatin C and SVD in Chinese population [J]. *Neurol Sci*,2018,39(12):2197-2202.

[18] 马勇. 中国城镇居民脑卒中患者医疗费用及影响因素研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.

[19] 王新华,杨庆峰. 血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与急性脑梗塞患者神经功能缺损程度的相关性分析[J]. *航空航天医学杂志*,2023,34(8):900-903.

[20] 吕雅静. 高龄缺血性脑白质病变与血清胱抑素 C 的关系[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2017.

[21] 田雪,邢欣悦,李红. 胱抑素 C 和同型半胱氨酸及载脂蛋白 A-1 水平与急性心肌梗死患者合并心力衰竭的相关性研究[J]. *中国医药*,2023,18(12):1774-1778.

[22] 方轶群,刘建英. T2DM 患者 ABI、Cys C 与糖尿病肾病的相关性[J]. *重庆医学*,2021,50(18):3114-3119.

[23] 胡媛媛,唐逸. 血清 Hcy、C 反应蛋白、胱抑素 C 对缺血性脑卒中患者近期预后的预测价值[J]. *中国卫生工程学*,2022,21(5):803-805.

[24] 王妍,熊小平,李渝. 急性脑梗塞后出血转化患

者血清 CTRP-3、Cys C 水平变化及相关危险因素分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*,2021,18(6):63-67.

[25] YAO D,LI S,JING J,et al. Association of serum cystatin C with cerebral small vessel disease in community-based population[J]. *Stroke*,2022,53(10):3123-3132.

[26] 李惠博,高玲,林芹兰,等. 血清胱抑素 C 水平对急性缺血性脑卒中患者预后的意义[J]. *中国实验诊断学*,2020,24(3):463-465.

[27] SULAIMAN A H,GHASSAN Z I,OMAR T N. Biochemical evaluation of carbonic anhydrase and some antioxidant markers in patients with diabetes complications [J]. *Arch Razi Inst*,2022,77(1):169-178.

[28] 张圆玉,杨飞云,王立立,等. 血清白蛋白及球蛋白比值与慢性心力衰竭患者近期预后的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*,2023,39(8):636-643.

(收稿日期:2023-12-13 修回日期:2024-04-12)
(编辑:唐 璞)

(上接第 2276 页)

of preterm birth[J]. *Int J Gynaecol Obstetric* 2020,150(1):31-33.

[19] 朱玉春,孟祥程,李梅. 胎儿纤维连接蛋白在早产和足月分娩预测中的作用[J]. *潍坊医学院学报*,2023,45(5):400-401.

[20] 李燕燕,杨慧燕. 孕晚期血清钙调节蛋白 1 游离雌三醇联合宫颈管长度对双胎妊娠自发性早产的预测价值[J]. *中国妇幼保健*,2023,38(23):4567-4570.

[21] 陈钰仪. 自然受孕与辅助生殖受孕妊娠期糖尿病患者围生期结局的回顾性队列研究[J]. *护理学报*,2019,26(1):65-67.

[22] JIANG L,TANG K,MAGEE L A,et al. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2022,18(12):760-775.

[23] SCHLEMBACH D,HOMUTH V,DECHEND R. Treating hypertension in pregnancy[J]. *Curr Hypertens Rep*,2015,17(8):63.

[24] 陈文铭,徐芝慧. 辅助生殖技术受孕和自然受孕

子痫前期孕妇临床特征的比较[J]. *广东医学*,2020,41(13):1361-1364.

[25] POURHOSEINGHOLI M A,BAGHESTANI A R,VAHEDI M. How to control confounding effects by statistical analysis[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*,2012,5(2):79-83.

[26] KAHLERT J,GRIBSHOLT S B,GAMMELAGER H,et al. Control of confounding in the analysis phase:an overview for clinicians[J]. *Clin Epidemiol*,2017,9:195-204.

[27] 潘晔,陆艳,王婕,等. 产后出血输血的影响因素分析及预测模型构建[J]. *浙江医学*,2023,45(1):58-60.

[28] MEDINA-ALVA P,DUQUE K R,ZEA-VERA A,et al. Combined predictors of neurodevelopment in very low birth weight preterm infants [J]. *Early Hum Dev*,2019,130:109-115.

(收稿日期:2024-01-08 修回日期:2024-05-24)
(编辑:石 芸)