

DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.07.08

· 临床研究 ·

2 型糖尿病患者血清 1,5-脱水葡萄糖醇与尿微量清蛋白的相关性

谢玮, 宋卫华, 赵枰 (南通大学第二附属医院 & 南通市第一人民医院检验科, 江苏南通 226001)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病患者血清 1,5-脱水葡萄糖(1,5-AG)水平与尿微量清蛋白/肌酐比值(microalbuminuria/creatinine ratio, ACR)是否具有相关性,并评估其预测患者出现微量清蛋白尿症状的临床应用价值。方法 选择符合条件的 2 型糖尿病患者 138 例,检测血清 1,5-AG、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖、尿微量清蛋白、肌酐等指标。将 HbA1c \leq 7.0% 作为糖尿病患者的控制目标,按 HbA1c 水平分为 2 组(HbA1c \leq 7.0%组和 HbA1c $>$ 7.0%组),比较 2 个亚组(ACR 正常组、异常组)血清 1,5-AG 水平及其他指标的差异,分析血清 1,5-AG、HbA1c 与 ACR 的相关性以及 1,5-AG 与空腹血糖、HbA1c 的相关性。结果 在 HbA1c \leq 7%组中,ACR 异常组血清 1,5-AG 水平低于 ACR 正常组($P<0.01$);ACR 异常组空腹血糖高于 ACR 正常组($P<0.05$);ACR 异常组和 ACR 正常组 HbA1c 差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 1,5-AG 与 ACR 呈负相关($r=-0.408, P<0.01$),与空腹血糖呈负相关($r=-0.280, P<0.05$)。在 HbA1c $>$ 7%组中,血清 1,5-AG 与空腹血糖、HbA1c 均呈负相关(r 分别为 $-0.521, -0.301, P$ 均 <0.01)。结论 2 型糖尿病患者在血糖控制良好(HbA1c \leq 7.0%)的情况下,亦可能存在血糖异常波动,血清 1,5-AG 水平与血糖波动和微量清蛋白尿相关,建议利用 1,5-AG 来评估短期内血糖波动的程度。

关键词: 1,5-脱水葡萄糖醇;尿微量清蛋白/肌酐比值;2 型糖尿病;糖化血红蛋白

中图分类号: R446

文献标志码: A

糖尿病是一种以高血糖为临床表现的内分泌疾病^[1],多数患者对自己病情不够重视,长期处于慢性或间歇性高血糖状态,易出现心脑血管疾病、肾病等糖尿病并发症或合并症。微血管损伤是糖尿病肾病的早期事件^[2],如果在尿微量清蛋白出现轻度异常时采取预防措施,轻度损伤大多可逆转,血管损伤可延缓。但目前早期检测、干预不足,多数出现微量清蛋白尿的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者在随后的 5 至 10 年进展为大量蛋白尿、肾功能衰竭。因此,对糖尿病患者是否发生微量清蛋白尿进行检测和早期干预非常必要。研究显示,血清 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-Anhydroglucitol, 1,5-AG)可反映 3~7 d 的血糖变化^[3],在血液中浓度相对稳定^[4]。当血糖水平高于肾糖阈时,1,5-AG 可被葡萄糖竞争性抑制,导致血液中 1,5-AG 水平下降。因此,瞬时血糖增高可造成 1,5-AG 的排出量增加,1,5-AG 水平下降,反映短期内血糖漂移的幅度,对餐后血糖波动尤为敏感,可用于糖尿病患者的临床监测^[5]。本研究通过测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平控制良好与否的 T2DM 患者血清 1,5-AG 水平,比较尿微量清蛋白/肌酐比值(microalbuminuria/creatinine ratio, ACR)正常、异

常组患者血清 1,5-AG 水平变化,探讨 T2DM 患者血清 1,5-AG 水平与 ACR 是否具有相关性。

1 材料与方 法

1.1 研究对象 2019 年南通市第一人民医院 T2DM 患者 138 例,男 72 例,女 66 例,年龄 21~87 岁,平均 59 岁。入选患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017)版》的 T2DM 诊断标准。排除标准:慢性肾病、肾病综合征、血肌酐异常增高、贫血及糖尿病急性并发症。

1.2 标本采集与处理 采集研究对象清晨空腹静脉血 3 mL、2 mL 于促凝管、EDTA-K₂ 抗凝管中,前者 300 \times g 离心 10 min,用于血糖检测,后者用于 HbA1c 检测;留取研究对象晨尿 10 mL,用于尿微量清蛋白、肌酐测定。

1.3 主要仪器与试剂 奥林帕斯 AU5800 全自动生化分析仪;Bio-Rad D10 糖化血红蛋白分析仪及其配套试剂(Bio-Rad 公司);肌酐、葡萄糖试剂(蓝怡科技公司);1,5-AG 试剂(日本协和医药株式会社);尿微量清蛋白试剂(宁波瑞源生物公司)。

1.4 指标检测 采用高效液相色谱法检测 HbA1c,酶法检测肌酐,已糖激酶法检测葡萄糖,酶

作者简介: 谢玮,1980 年生,女,副主任技师,硕士,主要从事免疫学检验工作。

通信作者: 赵枰,副主任技师,E-mail:403744827@qq.com。

法检测 1,5-AG, 免疫比浊法尿检测微量清蛋白。所有指标室内质控均在控。

1.5 统计学分析 用 SPSS13.0 统计软件进行。首先用 Kolmogorov-Smirnov *Z* 检验进行正态性检验, 呈正态分布的资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本的 *t* 检验进行分析, 简单相关采用 Pearson 相关进行分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

将 HbA1c $\leq 7.0\%$ 作为糖尿病患者的控制目标, 分为 HbA1c $\leq 7.0\%$ 组和 HbA1c $> 7.0\%$ 组, 每组患者按 ACR 分为 ACR 异常组 (比值 ≥ 29 mg/g) 与 ACR 正常组 (比值 < 29 mg/g), 对 1,5-AG、HbA1c、空腹血糖进行比较分析和相关性分析, 结果见表 1。

在 HbA1c $\leq 7\%$ 组中, ACR 异常组血清 1,5-AG

水平低于 ACR 正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); ACR 异常组空腹血糖高于 ACR 正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ACR 异常组和 ACR 正常组 HbA1c 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Pearson 相关性分析显示: 血清 1,5-AG 与 ACR 呈负相关 ($r = -0.408, P < 0.01$), 与空腹血糖呈负相关 ($r = -0.280, P < 0.05$), 与 HbA1c 无相关性 ($P > 0.05$); HbA1c 与 ACR 无相关性 ($P > 0.05$)。

在 HbA1c $> 7\%$ 组中, ACR 正常组血清 1,5-AG、HbA1c 及空腹血糖与 ACR 异常组比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。Pearson 相关性分析显示: 血清 1,5-AG、HbA1c 与 ACR 均无相关性 ($P > 0.05$); 血清 1,5-AG 与空腹血糖、HbA1c 均呈负相关 (r 分别为 -0.521 、 $-0.301, P$ 均 < 0.01)。

表 1 ACR 正常组、异常组血清 1,5-AG、HbA1c 和空腹血糖的比较

分组	<i>n</i>	1,5-AG ($\mu\text{mol/L}$)	HbA1c (%)	空腹血糖 (mmol/L)
HbA1c $\leq 7\%$ 组				
ACR 正常组	40	117.9 \pm 19.8 *	6.31 \pm 0.54	5.89 \pm 1.28 *
ACR 异常组	21	100.0 \pm 21.4	6.41 \pm 0.49	6.68 \pm 1.69
HbA1c $> 7\%$ 组				
正常组	38	105.8 \pm 24.1	9.29 \pm 1.96	7.50 \pm 2.57
异常组	39	96.0 \pm 22.9	9.82 \pm 2.12	8.21 \pm 3.42

注: ACR 正常组与 ACR 异常组比较, *, $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病是以高血糖为主要临床表现, 慢性持续高血糖和血糖波动对糖尿病患者的组织器官损害尤为严重。血糖监测是糖尿病治疗过程中的重要事件, 自我或动态血糖监测仅能反映即刻血糖, 糖化清蛋白 (反映 2~3 周) 和 HbA1c (反映 2~3 个月) 是评估一段时间血糖水平的指标, 有可能存在高血糖的“检测盲区”。动态血糖监测系统因持续性差等原因多用于临床研究, 不易普及。有学者指出, T2DM 患者在 HbA1c 水平控制理想 ($\leq 7.0\%$) 的状态下, 亦可能由于血糖异常波动增加发生慢性并发症的风险^[6-7]。餐后及应急情况下血糖异常波动与糖尿病早期微血管损伤等密切相关^[8]。随着对血糖波动的研究及监测指标的探索, 有学者提出 1,5-AG 是反映血糖波动和餐后血糖异常增高的一项独特指标^[9]。1,5-AG 在体内代谢极其稳定, 摄入量与尿中排泄量相对恒定使血液中 1,5-AG 浓度保持稳定, 只有当血糖高于肾糖阈时, 原尿中的葡萄糖竞争性抑制肾小管对 1,5-AG 重吸收, 造成 1,5-AG 排泄量增大, 血液中 1,5-AG 水平下降, 可

反映短期内的血糖波动幅度和控制情况, 提示糖尿病相关的微血管病变^[10-11]。

本研究结果显示: HbA1c $\leq 7\%$ 时 ACR 异常组血清 1,5-AG 水平低于正常组, 血清 1,5-AG 与 ACR、空腹血糖呈负相关; 而 HbA1c $> 7.0\%$ 时, 血清 1,5-AG 与空腹血糖、HbA1c 均呈负相关。2014 年美国糖尿病协会糖尿病诊治指南建议 T2DM 患者应该每年评估尿清蛋白排泄率, 临床上在评估尿清蛋白排泄率进行尿微量清蛋白检测时, 建议结合病程考虑联合检测血清 1,5-AG 水平。低水平的 1,5-AG 与微量清蛋白尿相关可能是通过 Akt/NF- κ B 途径, 1,5-AG 可抑制炎症性细胞因子的释放和诱导型一氧化氮合酶的表达, 而波动性的高血糖不仅降低了 1,5-AG 水平, 而且增加了诱导型一氧化氮合酶的表达, 生成具有细胞毒性的超氧化物, 影响细胞的凋亡, 导致血管损伤, 另一方面, 增加了诱生型一氧化氮合酶高水平诱生型一氧化氮合酶加剧了微血管内皮细胞功能的损伤, 导致尿微量清蛋白的发生。1,5-AG 导致的 Akt/NF- κ B 途径的炎症反应在微量清蛋白尿中发挥着重要作用^[12-13]。

1,5-AG 与 HbA1c 也有很好的相关性,能灵敏地反映糖尿病患者 3~7 d 的血糖控制情况,也能灵敏地反映患者空腹血糖控制情况^[14],尤其是日常血糖的异常漂移,如反应性的急性高血糖期,可作为短期血糖波动程度表现和餐后血糖漂移监测的标志物,弥补 HbA1c 不能反映血糖波动的不足,在血糖监测方面有潜在的临床应用价值。T2DM 患者在血糖控制良好(HbA1c \leq 7.0%)的情况下,亦可能存在血糖异常波动,血清 1,5-AG 水平与血糖波动和微量清蛋白尿相关。因此,建议利用 1,5-AG 来评估短期内血糖波动的程度,早期筛查微量清蛋白尿,延缓糖尿病慢性肾脏疾病的进展。

4 参考文献

- [1] Levey AS, Cattran D, Friedman A, *et al.* Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(2): 205-226.
- [2] Kim MK, Jung HS, Kwak SH, *et al.* 1, 5-anhydro-D-glucitol could reflect hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(2): 284-291.
- [3] 陈颖, 李莎, 胡婷, 等. 吡喃糖氧化酶法检测 1, 5-脱水葡萄糖醇的空白限、检出限和功能灵敏度的建立及评价[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(15): 2131-2133.
- [4] Wang Y, Yuan Y, Zhang Y, *et al.* Serum 1, 5-anhydroglucitol level as a screening tool for diabetes mellitus in a community-based population at high risk of diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(5): 425-431.
- [5] 林敏, 郑华, 陈丽萌. 1, 5-脱水葡萄糖醇检测对短期血糖水平预测及临床新应用研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(4): 1-3.
- [6] Kuniwa N, Okumiya T, Tokuhira S, *et al.* Hemolysis causes a decrease in HbA1c level but not in glycosylated albumin or 1, 5-anhydroglucitol level[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(6): 377-380.
- [7] Liang M, McEvoy JW, Chen Y, *et al.* Association of a biomarker of glucose peaks, 1, 5-anhydroglucitol, with subclinical cardiovascular disease[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1752-1759.
- [8] Selvin E, Rawlings A, Lutsey P, *et al.* Association of 1, 5-anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 201-208.
- [9] Yoo HY, Kwak BO, Son JS, *et al.* Value of serum 1, 5-anhydroglucitol measurements in childhood obesity in the continuum of diabetes[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 20(4): 192-197.
- [10] Bai Y, Yang R, Song Y, *et al.* Serum 1, 5-anhydroglucitol concentrations remain valid as a glycemic control marker in diabetes with earlier chronic kidney disease stages[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(4): 220-225.
- [11] Selvin E, Wang D, McEvoy JW, *et al.* Response of 1, 5-anhydroglucitol level to intensive glucose- and blood-pressure lowering interventions, and its associations with clinical outcomes in the ADVANCE trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(8): 2017-2023.
- [12] Su H, Ma X, Yin J, *et al.* Serum 1, 5-anhydroglucitol levels slightly increase rather than decrease after a glucose load in subjects with different glucose tolerance status[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(5): 463-470.
- [13] 邹育海, 李冬冬, 戴波, 等. 1, 5-脱水葡萄糖醇与冠状动脉钙化的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(7): 902-905.
- [14] Ikeda N, Hara H, Hiroi Y, *et al.* Impact of serum 1, 5-anhydro-d-glucitol level on prediction of major adverse cardiac and cerebrovascular events in non-diabetic patients without coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 1-6.

(收稿日期:2020-12-21)

(本文编辑:王海燕)