

· 临床研究 ·

中老年新诊断糖尿病患者前白蛋白检测意义及影响因素

张磊, 周健, 潘洁敏, 于浩泳, 陈海冰, 包玉倩*, 贾伟平

(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海 200233)

【摘要】目的 探讨在中老年新诊断糖尿病患者中行前白蛋白(PA)检测的意义及影响因素。**方法** 选取2010年1月至2012年12月期间新诊断中老年糖尿病患者共538例, 入选者年龄 ≥ 45 岁, 按照PA水平的四分位间距分为4组, 并进行体质量指数(BMI)、血压、空腹血糖、血红蛋白、肝肾功能、血脂谱、空腹C肽, 糖化血红蛋白(HbA1c), 糖化白蛋白(GA)、C反应蛋白(CRP)等检查。**结果** (1)研究对象男性的PA水平高于女性[(239 $\pm$ 55) vs (227 $\pm$ 53) mg/L, $P < 0.01$], 随年龄增加, PA水平逐渐降低(趋势 $P < 0.05$)。(2)研究对象各组的BMI、腰围、舒张压, 血红蛋白、白蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素、总胆固醇、甘油三酯、血肌酐、尿酸、空腹C肽水平随血PA值的升高而增加(趋势 $P < 0.05$), 而年龄、HbA1c、GA、CRP则逐级降低(趋势 $P < 0.01$)。(3)在控制年龄、性别、BMI及腰围后行偏相关分析显示, 血红蛋白、白蛋白, 总胆固醇, 甘油三酯, 肌酐, 尿酸及空腹C肽水平与PA水平正相关($P < 0.01$), 而HbA1c, GA, CRP与PA水平负相关($P < 0.01$)。(4)以PA < 200 mg/L作为低PA的标准, 研究对象中低PA的发生率为27.7%。多因素logistic回归分析显示, GA(OR = 1.056, 95%CI 1.021~1.092; $P < 0.01$), CRP(OR = 1.273, 95%CI 1.092~1.485; $P < 0.01$)是中老年新诊断糖尿病患者发生低PA的危险因素, 而血红蛋白(OR = 0.978, 95%CI 0.961~0.997; $P = 0.02$), 白蛋白(OR = 0.738, 95%CI 0.668~0.815; $P < 0.01$), TC(OR = 0.747, 95%CI 0.561~0.994; $P = 0.045$), 空腹C肽(OR = 0.678, 95%CI 0.504~0.911; $P = 0.01$)则是中老年新诊断糖尿病患者发生低PA的保护因素。GA诊断研究对象发生低PA的切点为25%, ROC曲线下面积为0.686(95%CI 0.638~0.735, $P < 0.01$), 其敏感性为76.4%, 特异性为53.4%。**结论** 中老年新诊断糖尿病患者中PA水平受到营养状况, 血糖水平、血脂水平和炎症状态的影响。中老年新诊断糖尿病患者中PA水平下降可能与血糖升高有关。

【关键词】 前白蛋白; 糖尿病; 糖化白蛋白; 中老年人

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000193

Clinical value of prealbumin in middle-aged and elderly patients with newly-diagnosed diabetes and its influencing factors

ZHANG Lei, ZHOU Jian, PAN Jie-Min, YU Hao-Yong, CHEN Hai-Bing, BAO Yu-Qian*, JIA Wei-Ping

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Institute of Diabetes, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Clinical Center for Diabetes, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of prealbumin (PA) in middle-aged and elderly newly-diagnosed diabetic patients and its influencing factors. **Methods** A total of 538 patients (≥ 45 years old) with newly diagnosed diabetes in our department from January 2010 to December 2012 were recruited in this study. They were divided into 4 groups according to the quartiles of their PA levels, and received routine physical examination and biochemical tests, including body mass index (BMI), blood pressure, fasting blood glucose, hemoglobin (Hgb), liver and kidney functions, lipid profile, fasting C-peptide, glycosylated hemoglobin (HbA1c), glycosylated albumin (GA), C-reactive protein (CRP), etc. **Results** The PA level in this cohort was significantly higher in the males than in the females [(239 $\pm$ 55) vs (227 $\pm$ 53) mg/L, $P < 0.01$] and in a trend of decrease with the increase of age ($P < 0.05$). As the PA rose, the BMI, waist circumference, diastolic blood pressure (DBP), Hgb, albumin, γ -glutamyl transpeptidase, total bilirubin, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), creatinine, uric acid (UA) and fasting C-peptide were increased ($P < 0.05$), but the age, HbA1c, GA and CRP were decreased ($P < 0.05$). After controlling age, gender and BMI, partial correlation analysis showed that PA was positively correlated with Hgb, albumin, TC, TG, creatinine, UA and fasting C-peptide (all $P < 0.01$), but negatively correlated with HbA1c, GA and CRP ($P < 0.01$). The prevalence of hypo-prealbuminemia (defined as PA < 200 mg/L) was 27.7% in the cohort. Multivariate logistic regression showed

that the GA (OR = 1.056, 95%CI = 1.021–1.092, $P < 0.01$) and CRP levels (OR = 1.273, 95%CI = 1.092–1.485, $P < 0.01$) were independent risk factors, while Hgb (OR = 0.978, 95% CI = 0.961–0.997, $P = 0.02$), albumin (OR = 0.738, 95% CI = 0.668–0.815, $P < 0.01$), TC (OR = 0.747, 95%CI = 0.561–0.994; $P = 0.045$) and fasting C-peptide (OR = 0.678, 95%CI = 0.504–0.911, $P = 0.01$) were protective factors for hypo-prealbuminemia in middle-aged and elderly newly-diagnosed diabetic patients. The cutoff values of PA for the hypo-prealbuminemia deduced by receiver operating characteristic (ROC) curve were 25%, the area under the ROC curve was 0.686 (95% CI = 0.638–0.735, $P < 0.01$), and its sensitivity was 76.4% and specificity 53.4%. **Conclusion** PA level is affected by nutrition status, inflammatory status, blood glucose and serum lipids in middle-aged and elderly newly-diagnosed diabetic patients. The low level of PA in the subjects might be due to their increased blood glucose.

【Key words】 prealbumin; diabetes mellitus; glycosylated albumin; middle aged and elderly

Corresponding author: BAO Yu-Qian, E-mail: byq522@163.com

前白蛋白 (prealbumin, PA) 是肝脏合成的一种中分子量蛋白, 因电泳速度比白蛋白 (albumin, ALB) 快而得名。PA 半衰期仅 1.9d, 在临床上常用作评估肝功能及营养状况的早期指标^[1]。中老年糖尿病患者由于饮食结构的影响, 缺乏相关营养知识和个体化的饮食指导, 膳食结构存在不同程度的失衡, 可导致 PA 水平降低^[2]。同时糖尿病患者由于胰岛素相对或绝对不足, 致使肝脏蛋白质摄取减少, 合成减弱, 蛋白质分解代谢增加, 引起 PA 水平降低^[3]。因此中老年糖尿病患者常合并低 PA 血症, 低 PA 可能通过各种机制对机体产生影响。故有必要对中老年糖尿病患者 PA 水平及影响因素进行分析, 并探讨在该人群中进行 PA 定期检测的意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2010 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日在上海市第六人民医院内分泌代谢科住院的新诊断中老年糖尿病患者共 538 例, 年龄 (59.5 ± 9.1) 岁, 均 ≥ 45 岁, 其中男性 331 例 (占 61.5%), 女性 207 例 (占 38.5%)。入选者既往未诊断糖尿病, 未进行饮食控制, 未服用影响糖代谢药物, 糖尿病病程中位数 2 个月 (1d~10 个月)。入选对象均排除急性感染、贫血、低蛋白血症、甲状腺功能异常、严重肝肾功能损害及心功能 (NYHA) III 级以上者。

1.2 方法

1.2.1 体格检查 研究对象入院后接受病史询问 (年龄、性别、糖尿病病程等)、体格检查 [身高、体质量、腰围 (waist circumference, WC)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 等], 并计算其体质量指数 (body mass index, BMI) = 体质量 (kg) / 身高 (m^2)。

1.2.2 实验室检查 研究对象于入院次日空腹抽取静脉血, 测定 PA (免疫比浊法), 血红蛋白 (hemoglobin, Hgb, 自动血液分析仪), 空腹血糖 (fasting blood

glucose, FBG, 葡萄糖氧化酶法), 空腹 C 肽 (fasting C-peptide, FCP, 免疫化学发光法), 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c, 高压液相法), 糖化白蛋白 (glycosylated albumin, GA, 液态酶法) 及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP, 免疫散射比浊法) 水平。ALB、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、血总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、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)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA) 采用酶法测定 (日立全自动生化仪)。

1.2.3 PA 分组标准 研究对象按照 PA 水平的四分位间距分为 4 组, 分别为 PA < 197 mg/L 组 (A 组), 197 mg/L $\leq$ PA < 232 mg/L 组 (B 组), 232 mg/L $\leq$ PA < 268 mg/L 组 (C 组), PA ≥ 268 mg/L 组 (D 组), 比较各组临床特征。

1.3 统计学处理

采用 SPSS15.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 ANOVA 分析, 组间比较使用 LST 检验。非正态分布的变量, 采用中位数 M (P_{25} – P_{75}) 表示, 进行非参数 Mann-Whitney 检验和 Kruskal-Wallis 检验。分析相关性采用 Pearson 相关分析及偏相关分析。多因素相关分析采用 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中老年糖尿病患者中 PA 与性别、年龄的关系

研究对象的 PA 水平为 (234 ± 53) mg/L, 男性高于女性 [(239 ± 55) vs (227 ± 53) mg/L, $P < 0.01$]。将研究对象按照年龄 ≤ 54 岁, 55~64 岁, 65~74 岁, ≥ 75 岁分为 4 组后, 各组的 PA 水平分别为 (247 ± 55),

(232 ± 52), (226 ± 50), (212 ± 51) mg/L。随年龄升高, PA水平逐渐降低(趋势 $P < 0.01$), 其中 ≤ 54 岁组的PA水平显著高于其他年龄组($P < 0.01$)。4组中Hgb、ALB水平随年龄升高而逐级降低, 而SBP、Cr、CRP则随年龄升高而逐级升高(趋势均 $P < 0.01$)。各组间BMI、WC、DBP、ALT、AST、GGT、TBIL、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UA、FBG、HbA1c、GA、FCP的差异无统计学意义($P > 0.05$; 表1)。

2.2 中老年糖尿病患者中不同PA水平的临床特征比较

按照PA水平的四分位间距分为4组后, 随PA四分位间距的递增, 各组的BMI, WC, DBP, Hgb, ALB, GGT, TBIL, TC, TG, Cr, UA及FCP水平逐级升高(趋势 $P < 0.05$), 而年龄, HbA1c, GA, CRP水平则逐级降低(趋势 $P < 0.01$)。各组间SBP, ALT, AST, LDL-C, HDL-C, FBG的差异无统计学意义($P > 0.05$; 表2)。

2.3 中老年糖尿病中PA的相关因素分析

相关分析显示, 在中老年新诊断糖尿病患者

中有多个因素同PA水平相关, 包括性别、年龄、BMI、WC、DBP、Hgb、ALB、TBIL、TC、TG、Cr、UA、HbA1c、GA、FCP及CRP水平($P < 0.05$)。在控制年龄、性别、BMI及腰围后行偏相关分析显示, 中老年新诊断糖尿病患者中PA水平同Hgb($r = 0.147$, $P < 0.01$), ALB($r = 0.502$, $P < 0.01$), TC($r = 0.215$, $P < 0.01$), TG($r = 0.276$, $P < 0.01$), Cr($r = 0.125$, $P = 0.02$), UA($r = 0.214$, $P < 0.01$)及FCP水平($r = 0.372$, $P < 0.01$)呈正相关, 与HbA1c($r = -0.246$, $P < 0.01$), GA($r = -0.260$, $P < 0.01$)及CRP($r = -0.145$, $P < 0.01$)水平呈负相关。

2.4 多因素logistic回归分析中老年新诊断糖尿病中PA的影响因素

以PA < 200 mg/L作为低PA的诊断标准, 中老年新诊断糖尿病患者中低PA的发生率为27.7%。以发生低PA为因变量, 性别、年龄、BMI、WC、SBP、DBP、Hgb、ALB、ALT、AST、TBIL、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Cr、UA、HbA1c、GA、FCP及CRP水平等为自变量进行多因素logistic回归分析显示,

表1 各年龄组一般临床特征比较
Table1 Clinical characteristics in different age groups

Item	≤ 54 years ($n = 181$)	55-64 years ($n = 220$)	65-74 years ($n = 88$)	≥ 75 years ($n = 49$)	P trend
Male/Female(n/n)	110/71	139/81	54/34	28/21	0.87
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	24.2 ± 3.7	24.2 ± 4.0	24.2 ± 3.4	24.4 ± 4.0	0.98
WC(cm, $\bar{x} \pm s$)	87.1 ± 9.3	87.9 ± 10.4	88.9 ± 10.5	90.4 ± 9.9	0.20
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	125 ± 15	$128 \pm 16^*$	$134 \pm 17^{*#}$	$134 \pm 14^{*#}$	< 0.01
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	80.5 ± 9.7	80.8 ± 10.8	80.4 ± 8.7	77.2 ± 8.5	0.17
Hgb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	142 ± 14	139 ± 15	$136 \pm 14^*$	$128 \pm 14^{*#\Delta}$	< 0.01
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	43.9 ± 4.0	43.6 ± 3.6	$42.7 \pm 3.9^{*#}$	$40.9 \pm 3.3^{*#\Delta}$	< 0.01
ALT[U/L, M(P_{25} - P_{75})]	20 (15-31)	21 (15-33)	17 (12-27)	21 (16-44)	0.09
AST[U/L, M(P_{25} - P_{75})]	18 (15-24)	20 (17-27)	20 (15-24)	26 (18-38) $^{*#\Delta}$	0.07
GGT[U/L, M(P_{25} - P_{75})]	26 (17-41)	27 (18-43)	24 (19-37)	29 (17-54)	0.46
TBIL($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	13.8 ± 5.3	13.9 ± 5.3	13.5 ± 4.8	13.3 ± 4.8	0.84
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.77 ± 1.07	4.7 ± 1.06	4.68 ± 0.96	4.69 ± 0.84	0.91
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.64 ± 1.33	1.64 ± 1.52	1.58 ± 1.06	1.49 ± 0.77	0.89
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.13 ± 0.29	1.11 ± 0.36	1.10 ± 0.32	1.17 ± 0.35	0.55
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.18 ± 0.96	3.10 ± 1.01	3.14 ± 0.94	3.08 ± 0.88	0.86
Cr($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	63.7 ± 15.2	65.9 ± 16.5	$71.1 \pm 17.1^{*#}$	$76.8 \pm 18.5^{*#}$	< 0.01
UA($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	299 ± 80	300 ± 86	307 ± 103	310 ± 78	0.78
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.19 ± 2.69	8.33 ± 2.65	8.21 ± 2.91	7.97 ± 2.65	0.86
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	9.72 ± 2.77	10.15 ± 2.86	10.38 ± 2.77	9.32 ± 2.49	0.11
GA(% , $\bar{x} \pm s$)	26.5 ± 9.2	27.9 ± 9.2	28.8 ± 9.6	27.1 ± 10.3	0.24
FCP($\mu\text{g}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	1.82 ± 1.20	1.76 ± 1.08	1.99 ± 1.16	$2.26 \pm 1.43^{*#}$	0.07
CRP[mg/L, M(P_{25} - P_{75})]	0.85 (0.39-1.62)	0.94 (0.45-1.98)	1.42 (0.68-3.36) $^{*#}$	2.13 (0.89-4.71) $^{*#\Delta}$	< 0.01
PA(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	247 ± 55	$232 \pm 52^*$	$226 \pm 50^*$	$212 \pm 51^*$	< 0.01

PA: prealbumin; BMI: body mass index; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Hgb: hemoglobin; ALB: albumin; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: γ -glutamyl transpeptidase; TBIL: total bilirubin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; Cr: creatinine; UA: uric acid; FBG: fasting blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; GA: glycosylated albumin; FCP: fasting C-peptide; CRP: C-reactive protein. 1mmHg = 0.133kPa. post-hoc LSD test was used to compare among groups. Compared with ≤ 54 years group, $^*P < 0.05$; compared with 55-64 years group, $^{\#}P < 0.05$; compared with 65-74 years group, $^{\Delta}P < 0.05$

表2 按PA四分位分组后各组一般临床特征比较
Table2 Clinical characteristics in different groups divided by quartile interval of PA

Item	Group A (PA < 197mg/L, n = 131)	Group B (197mg/L ≤ PA < 232mg/L, n = 133)	Group C (232mg/L ≤ PA < 268mg/L, n = 139)	Group D (PA ≥ 268mg/L, n = 135)	P trend
Male/Female(n/n)	131 (71/60)	133 (82/51)	139 (86/53)	135 (92/43)*	0.03
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	61.3 ± 10.0	61.6 ± 9.8	58.0 ± 7.7*#	57.2 ± 8.2*#	< 0.01
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.6 ± 4.2	23.9 ± 3.4	24.5 ± 3.8	24.8 ± 3.7*	< 0.01
WC(cm, $\bar{x} \pm s$)	86.6 ± 11.0	87.0 ± 9.6	89.3 ± 10.5*	89.3 ± 8.8*	< 0.01
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	127 ± 17	128 ± 15	130 ± 15	130 ± 18	0.12
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.6 ± 11.4	79.0 ± 9.0	81.7 ± 9.5*#	81.8 ± 9.4*#	< 0.01
Hgb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	134 ± 17	138 ± 13*	140 ± 15*	143 ± 12*#	< 0.01
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	40.4 ± 3.0	42.8 ± 3.2*	43.9 ± 3.2*#	46.1 ± 3.6*#△	< 0.01
ALT[U/L, M(P ₂₅ -P ₇₅)]	19 (13-31)	19 (14-31)	20 (14-31)	22 (16-33)	0.82
AST[U/L, M(P ₂₅ -P ₇₅)]	20 (15-27)	20 (16-27)	19 (16-26)	20 (17-26)	0.17
GGT[U/L, M(P ₂₅ -P ₇₅)]	23 (15-38)	23 (17-36)	28 (17-43)*	33 (22-49)*#	< 0.01
TBIL(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	13.1 ± 4.5	13.6 ± 4.8	13.6 ± 4.7	14.8 ± 6.4*	0.03
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.56 ± 0.98	4.55 ± 0.99	4.74 ± 1.08	4.99 ± 1.01*#△	< 0.01
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.27 ± 1.14	1.38 ± 1.22	1.75 ± 1.52*#	2.03 ± 1.50*#	< 0.01
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.12 ± 0.39	1.12 ± 0.29	1.10 ± 0.30	1.14 ± 0.33	0.73
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.10 ± 0.93	3.02 ± 0.93	3.11 ± 1.04	3.21 ± 0.97	0.18
Cr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	64.9 ± 17.8	66.7 ± 17.0	66.4 ± 16.9	70.0 ± 15.0*	0.02
UA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	277 ± 89	284 ± 81	312 ± 86*#	332 ± 78*#	< 0.01
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.51 ± 3.11	8.32 ± 2.66	8.17 ± 2.58	7.92 ± 2.41	0.08
HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	11.2 ± 2.7	10.3 ± 2.9*	9.4 ± 2.6*#	9.2 ± 2.6*#	< 0.01
GA(%, $\bar{x} \pm s$)	31.9 ± 8.9	27.0 ± 9.0*	27.2 ± 9.8*	24.0 ± 8.3*#△	< 0.01
FCP(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.38 ± 1.02	1.79 ± 1.16*	1.96 ± 1.04*	2.34 ± 1.27*#△	< 0.01
CRP[mg/L, M(P ₂₅ -P ₇₅)]	1.12 (0.54-2.81)	1.06 (0.48-2.41)*	0.92 (0.42-1.99)*#	0.89 (0.44-1.61)*#	< 0.01

PA: prealbumin; BMI: body mass index; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Hgb: hemoglobin; ALB: albumin; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: γ-glutamyl transpeptidase; TBIL: total bilirubin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Cr: creatinine; UA: uric acid; FBG: fasting blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; GA: glycosylated albumin; FCP: fasting C-peptide; CRP: C-reactive protein. 1mmHg = 0.133kPa. Post-hoc LSD test was used to compare among groups. Compared with group A, *P < 0.05; compared with group B, #P < 0.05; compared with group C, △P < 0.05

GA (OR = 1.056, 95%CI 1.021~1.092; P < 0.01) 和 CRP (OR = 1.273, 95%CI 1.092~1.485; P < 0.01) 是中老年新诊断糖尿病患者发生低PA的危险因素, 而 Hgb (OR = 0.978, 95%CI 0.961~0.997; P = 0.022), ALB (OR = 0.738, 95%CI 0.668~0.815; P < 0.01), TC (OR = 0.747, 95%CI 0.561~0.994; P = 0.045) 和FCP (OR = 0.678, 95%CI 0.504~0.911; P = 0.01) 则是中老年新诊断糖尿病患者发生低PA的保护因素 (表3)。

2.5 中老年新诊断糖尿病患者中GA预测低PA的切点

将研究对象按照 GA ≤ 20%, 20%~25%, 25%~30%, 30%~35%, 35%~40%, > 40%分为 6 组后, 各组的 PA 水平分别为 (256 ± 54), (246 ± 52), (232 ± 57), (227 ± 48), (214 ± 49) 及 (207 ± 52) mg/L (图 1)。随 GA 水平升高, PA 水平逐渐降低 (趋势 P < 0.01)。

以PA < 200mg/L作为低PA的标准, GA诊断中老年新诊断糖尿病患者发生低PA的切点为25%,

ROC曲线下面积为0.686 (95%CI 0.638~0.735, P < 0.01), 其Youden指数为0.30, 敏感度为76.4%, 特异度为53.4%。

3 讨论

PA (也被称为转甲状腺素蛋白, transthyretin) 是在肝合成的一种中分子蛋白。PA是甲状腺素和维生素A的转运蛋白, 由于其半衰期短, 血清含量低且体内存量少, 是临床中评价机体营养状况的敏感指标^[4]。中老年糖尿病患者由于营养知识缺乏、激素水平改变, 合并代谢异常及自主神经病变等因素, 常出现胃肠道功能紊乱, 导致肝蛋白摄取减少, 合成减弱, 进而影响其营养状况^[5]。随年龄增高, 糖尿病患者的营养状况不平衡逐渐加重。1项对于787例糖尿病患者进行的营养调查结果显示, 中青年糖尿病患者的营养状况指标包括BMI、ALB、Hgb等, 均显著优于老年糖尿病患者^[6]。在本研究中也发现, 随着年龄增高, 研究对象中反映机体营养状况的Hgb及ALB逐级降低, 而同时, PA水平也随年

表3 多因素logistic回归分析发生低PA血症的影响因素
Table 3 Multivariate logistic regression analysis for influencing factors of hypo-prealbuminemia

Independent variable	B	Std. Error	Wald	P	OR	95% CI
Hgb	-0.022	0.010	5.255	0.022	0.978	0.961-0.997
ALB	-0.304	0.051	35.492	< 0.001	0.738	0.668-0.815
TC	-0.292	0.146	4.016	0.045	0.747	0.561-0.994
GA	0.054	0.017	10.061	0.002	1.056	1.021-1.092
FCP	-0.389	0.151	6.635	0.010	0.678	0.504-0.911
CRP	0.242	0.078	9.511	0.002	1.273	1.092-1.485

PA: prealbumin; Hgb: hemoglobin; ALB: albumin; TC: total cholesterol; GA: glycosylated albumin; FCP: fasting C-peptide; CRP: C-reactive protein

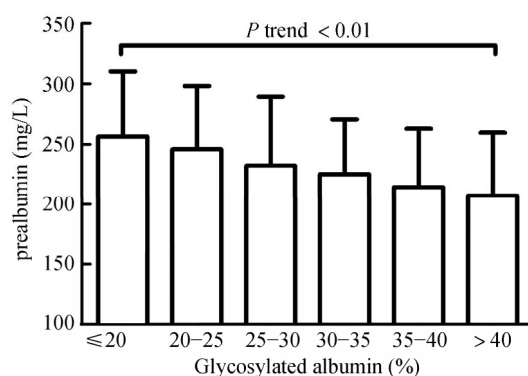


图1 在新诊断中老年糖尿病患者中前白蛋白与糖化白蛋白的关系
Figure 1 Relationship between prealbumin and glycosylated albumin in newly-diagnosed middle-aged diabetic patients

龄逐级下降,可见PA反映出了随年龄增加体内营养状态的改变。有研究发现在中老年糖尿病患者中,PA水平较健康对照显著降低,在糖尿病患者中PA是比ALB更敏感的营养评价指标^[2]。对于部分PA水平较低的新诊断糖尿病患者,除了建议饮食控制和运动之外,应当对于其可能存在的营养不合理甚至营养不良状态加以关注。

在中老年新诊断糖尿病患者中,糖代谢紊乱是一个比较严重的代谢异常。血糖升高可通过生化机制及免疫机制影响PA代谢。本研究中发现GA是中老年糖尿病患者发生低PA的危险因素。GA一般反映患者近期(约2周)的血糖控制情况^[7]。GA水平越高,糖代谢紊乱越重,蛋白质代谢越易发生异常,主要表现为肝蛋白合成受阻,分解加强,蛋白质消耗增多。PA主要在肝合成,并在肌肉、皮肤、脂肪、肾等部位降解^[8]。糖代谢紊乱引起PA合成减少和降解增加,导致PA水平下降。同时GA水平升高引起机体氧化应激的水平增加,激活细胞中炎症因子介导的信号通路^[9]。这些炎症因子包括CRP、肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、干扰素- γ 等。肝通过选择性合成作用,使得血清中的炎症因子合成增多,转运蛋白合成减少,其中包括PA合成减少^[10]。本研究中发现,CRP是除GA之外引起PA降低的一个独立危险因素。由于糖代谢紊乱而引起的机体慢性炎症反应,是PA降低的又一原因。

PA的半衰期较短,仅为1.9d,因此可能对于机体血糖波动更为敏感。已有研究证实,血糖波动是引起体内氧化应激增加的主要因素。在初诊2型糖尿病患者中,血糖波动对氧化应激的作用较HbA1c更为显著^[11]。另一方面,有研究提示在老年糖尿病患者中,血糖波动大的患者CRP水平较高,说明短期血糖波动可能通过炎症反应的细胞因子影响PA水平^[12]。在Rodriguez-Segade等^[13]的研究中,血清ALB(半衰期约20d)在糖尿病患者中与反映3个月平均血糖的HbA1c有着独立负相关。在本研究中,由于PA是一个半衰期短、对变化较敏感的指标,因此,反映较短时间血糖变化的指标GA(而不是HbA1c)成为低PA的独立危险因素。

老年糖尿病患者中低PA的发生率为27.7%。低PA除反映营养状况降低及严重代谢紊乱外,有研究表明低PA可能同胰岛功能及糖尿病合并症有关。低PA可能会加重糖尿病的发展。在胰腺的 β 细胞中存在少量PA,升高的PA在胰岛 β 细胞中可以引发核聚反应,提高细胞胞质中钙离子浓度,提高细胞膜内外电位差,促进胰岛 β 细胞释放胰岛素^[14]。循环中的PA可以同胰岛 β 细胞膜上的葡萄糖调节蛋白78结合,形成PAgs78复合体。该复合体可以稳定胰岛 β 细胞,防止胰岛 β 细胞凋亡,并通过网格蛋白内吞途径协助PA发挥其生物学作用^[15]。Hernandez等^[16]应用双向荧光差异凝胶电泳PA的分析显示,在发生糖尿病性黄斑水肿的患者中,PA水平显著减低。

本研究显示,高胆固醇是研究对象发生低PA的保护因素。一方面,高胆固醇往往意味着营养状态较好,肝分解蛋白较少,在另一方面,脂代谢异常可能通过受体竞争机制影响PA。既往的研究证实,PA进入肝细胞降解不依赖脂蛋白的存在,但是脂蛋白可以竞争性抑制PA的降解,LDL-C的受体以及LDL受体家族的配体都能够抑制PA在肝内降解^[17]。因此,PA与脂蛋白代谢可能存在着共同的降解通路。升高的脂蛋白竞争性地抑制PA的代谢,影响PA水平。这也解释了本研究中TC升高者发生低PA风险较

低的现象。

PA水平在中老年糖尿病患者中受到多种因素的影响, 其与各种代谢紊乱如肥胖、高血压、血脂代谢紊乱、糖尿病等密切相关。在临床上对于低PA的糖尿病患者, 应当对于其营养状况、糖代谢水平、血脂情况、炎症状态进行全面分析, 综合考虑后决定治疗方案。

【参考文献】

- [1] Ingenbleek Y, Young VR. Significance of transthyretin in protein metabolism[J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(12): 1281-1291.
- [2] Yang LQ, Zhang CY, Ruan JF, *et al.* The clinical use of prealbumin to evaluate the nutritional status in elderly newly-diagnosed diabetic patients[J]. Chin J Primary Med Pharm, 2011, 18(23): 3241-3242. [杨丽琴, 张才英, 阮建凤, 等. 血清前白蛋白检测在初诊2型糖尿病老年患者营养状态评估中的应用[J]. 中国基层医药, 2011, 18(23): 3241-3242.]
- [3] Abu-Lebdeh HS, Nair KS. Protein metabolism in diabetes mellitus[J]. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1996, 10(4): 589-601.
- [4] Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications[J]. Annu Rev Nutr, 1994, 14: 495-533.
- [5] Lu SC, Fang HM, Tian ZL, *et al.* The functional dyspepsia and its influence factors in elderly type 2 diabetic patients[J]. Chin J Gerontol, 2000, 20(2): 80-81. [鲁素彩, 房红梅, 田自力, 等. 老年2型糖尿病患者胃肠动力紊乱及其相关因素的研究[J]. 中国老年学杂志, 2000, 20(2): 80-81.]
- [6] Kang T, Zhang Y, Li L, *et al.* Investigation of nutritional status of hospitalized diabetes patients in some districts of Shanghai[J]. Shanghai Med J, 2011, 34(9): 672-674. [康 婷, 张 燕, 李 丽, 等. 上海市部分地区住院糖尿病患者营养状况调查[J]. 上海医学, 2011, 34(9): 672-674.]
- [7] Ma XJ, Bao YQ, Jia WP. The clinical use of glycated albumin in screening and diagnosis of diabetes mellitus[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2013, 5(1): 49-52. [马晓静, 包玉倩, 贾伟平. 糖化白蛋白与糖尿病筛查和诊断的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(1): 49-52.]
- [8] Bai XS, Gong LL, Zhang SH, *et al.* Study of transthyretin in obesity[J]. Acta Acad Med Militaris Tertiae, 2007, 29(10): 970-972. [白晓苏, 龚莉琳, 张素华, 等. 肥胖患者转甲状腺素蛋白水平的研究[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(10): 970-972.]
- [9] Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, *et al.* Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian[J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1745-1751.
- [10] Liu Y, Xi GX. The transthyretin and type 2 diabetes mellitus[J]. Chin Rem Clin, 2011, 11(6): 691-692. [刘 烨, 郝光霞. 转甲状腺素蛋白与2型糖尿病[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(6): 691-692.]
- [11] Zheng F, Lu W, Jia C, *et al.* Relationships between glucose excursion and the activation of oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or impaired glucose regulation[J]. Endocrine, 2010, 37(1):201-208.
- [12] Zhang XY, Zhong Y, Huang GZ, *et al.* Study on the correlation between blood glucose fluctuations and C-reactive protein in elderly type 2 diabetic patients[J]. Geriatr Health Care, 2010, 16(3): 171-174. [章晓燕, 钟 远, 黄高忠, 等. 老年糖尿病患者血糖波动与C反应蛋白的相关性研究[J]. 老年医学与保健, 2010, 16(3): 171-174.]
- [13] Rodriguez-Segade S, Rodriguez J, Mayan D, *et al.* Plasma albumin concentration is a predictor of HbA1c among type 2 diabetic patients, independently of fasting plasma glucose and fructosamine[J]. Diabetes Care, 2005, 28(2): 437-439.
- [14] Refai E, Dekki N, Yang SN, *et al.* Transthyretin constitutes a functional component in pancreatic beta-cell stimulus-secretion coupling[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(47): 17020-17025.
- [15] Dekki N, Refai E, Holmberg R, *et al.* Transthyretin binds to glucose-regulated proteins and is subjected to endocytosis by the pancreatic beta-cell[J]. Cell Mol Life Sci, 2012, 69(10): 1733-1743.
- [16] Hernandez C, Garcia-Ramirez M, Colome N, *et al.* Identification of new pathogenic candidates for diabetic macular edema using fluorescence-based difference gel electrophoresis analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2013, 29(6): 499-506.
- [17] Sousa MM, Saraiva MJ. Internalization of transthyretin. Evidence of a novel yet unidentified receptor-associated protein (RAP)-sensitive receptor[J]. J Biol Chem, 2001, 276(17): 14420-14425.

(编辑: 周宇红)