

血清 1,5-脱水葡萄糖醇的临床应用研究进展

韩志勇

作者单位:300280 天津市,天津市海滨人民医院检验科

【摘要】 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)是近年来逐渐受到关注的诊断糖尿病(diabetes mellitus, DM)和监测 DM 患者血糖水平的指标。1,5-AG 在国外已应用于临床,但在国内的相关研究较少。1,5-AG 水平不受 DM 患者年龄、病程、饮食和运动等因素的影响,相较于美国糖尿病学会推荐的空腹血糖、餐后 2 h 血糖检测稳定、准确,相较于糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c),其能检测出 DM 患者近期内(3-7 d)的血糖波动情况和超过肾糖阈的高血糖状况,灵敏度和特异性高于血糖、HbA1c 及糖化血清白蛋白。1,5-AG 在 DM 患者体内呈较低水平,其随着血糖控制降至正常水平而逐渐恢复正常,因此,可作为监测 DM 患者血糖控制情况的指标,评估疗效。1,5-AG 水平的变化还与 DM 血管病变和血脂变化有关,因此可辅助诊断 DM 并发症。1,5-AG 具有较高的灵敏度和特异性,对于筛选、诊断 DM,及监测 DM 患者血糖控制效果具有较好的临床意义。

【关键词】 1,5-脱水葡萄糖醇;糖尿病;空腹血糖;血管病变;酮症酸中毒;糖化血红蛋白
doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.014

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是影响人类健康的代谢性疾病之一,我国的患病人数呈逐年上升趋势。1980 年全国患病率不足 1%,至 1996 年采用 WHO 诊断标准随机抽样调查 11 个省市的结果显示,我国 DM 的患病率已达 3.21%,40 岁以上年龄组的患病率达 7.1%。

美国糖尿病协会推荐空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)为 DM 筛选的首选方法,口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)为辅助诊断方法。但这两种方法均受饮食、药物、活动及体内代谢变化等影响,不能准确反映 DM 患者的血糖水平。近年来,果糖胺(fructosamine, FA)和糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)用于诊断和监测 DM 患者血糖水平的应用逐渐普及,其中 FA 常用于 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的筛选,但 HbA1c 和 FA 用于 DM 筛选的灵敏度不高,因此主要用于中、长期血糖控制监测,而不能用于对近期血糖水平的监测^[1]。且 HbA1c 水平与年龄有关,在尿毒症和甲亢患者体内可升高,异常血红蛋白病患者可降低;FA 可受严重蛋白尿、血清蛋白异常降低或尿毒症的影响。因此,单独检测 HbA1c 和 FA 均不能很好地反映 DM 患者的血糖控制情况。1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)是 DM 诊断的指标之一,并可作为近期(3-7 d)血糖控制监测的指标,在国外已应用于临床,而国内对此研究报道较少。DM 患者血清 1,5-AG 水平较正常人低,是一种可靠、不受检测条件影响的、且单项检测即可以作为诊断 DM 的依据的检验指标^[2]。目前,随着 1,5-AG 测定

方法的完善,以及相关临床研究的深入,其对 DM 诊断和监测的价值也越来越受到临床的重视。本文就目前国内外对血清 1,5-AG 的研究进展做一综述。

1 生物学特性

1,5-AG 又称 1,5-无水葡萄糖醇、1,5-脱氧葡萄糖,是吡喃糖 C1 位上的羟基被还原后所生成,结构类似葡萄糖或山梨醇,属多元醇。最早是 1888 年由 Chodet 从 Polygala Amara 细菌中分离出来的,1973 年 Pitkahan 等首次从人脑脊液中检出,而进一步研究证实其血清中含量在多元醇糖类物质中仅次于葡萄糖,但在 DM 患者中显著降低。1,5-AG 的生理作用和机制尚不明确,已有证据提示 1,5-AG 主要来源于食物摄取,并伴有少量但重要的内源性合成,且分布于所有组织及器官中。

1,5-AG 的性质比较稳定,不参与能量代谢,且人体对 1,5-AG 的摄取和排泄具有自动调节能力,处于动态平衡状态,故其在血浆中的浓度十分稳定。1,5-AG 因其相对分子质量低、亲水性及非结合形式,能自由滤过肾小球基底膜,在肾近端小管被葡萄糖载体竞争性重吸收。对于 DM 患者,当经肾小球滤过的葡萄糖超过肾糖阈时,会对 1,5-AG 在近曲小管的重吸收产生竞争性抑制,使尿中 1,5-AG 的排泄量增加,从而导致血清中其含量降低。1,5-AG 水平受高血糖的持续时间和浓度的影响,因此在对 DM 患者的治疗过程中,如果血糖水平降至正常时,1,5-AG 也会以每天 0.5 μg/mL 的速率逐渐恢复正常。

1,5-AG 以游离形式存在于人体中,含量约为 500~1000 mg。人体内的 1,5-AG 主要来自食物,大约每天产生 4.4 mg,部分由内源性途径合成,经消化道入血并分布于全身的组织器官中。2004 年 Nowatzke 等^[1]的研究显示血清 1,5-AG 的含量在美国健康人群中分别为 5.9~31.8 mg/mL (女性)和 10.2~33.8 mg/mL(男性)。孙杰等^[2]通过对 281 例中国正常人群的研究得到 1,5-AG 的正常参考值为 68~251 $\mu\text{mol/L}$,其中男性 80~267 $\mu\text{mol/L}$,女性 66~206 $\mu\text{mol/L}$ 。上述研究均发现相同年龄段、体重指数区间男性的 1,5-AG 水平明显高于女性,说明正常人群的 1,5-AG 水平与性别有关,但与年龄、体重指数均无关。

2 检测方法

早期用于检测 1,5-AG 的方法为气相、液相色谱法,该方法专用仪器昂贵,且操作十分繁琐、费时,不适合用于临床常规检验。直至 1994 年 Fukumura 等^[3]首先报道采用全酶法测定血清中 1,5-AG,该方法简便快速,既能自动分析,又能手工操作,且该检测方法作为筛选 DM 的随机实验较其他方法更为敏感,因此,全酶法适合在临床实验室中开展,但试剂费用昂贵。

后来,郭建华等^[4]进一步研究的改良全酶法,其测定原理为 1,5-AG 经葡萄糖激酶、吡喃糖氧化酶作用,使血清中的葡萄糖彻底转化为不与吡喃糖氧化酶反应的 6-磷酸葡萄糖酸内酯,以除去内源性葡萄糖的干扰。该改良全酶法得到了与全酶法同样的检测效果,而且价格低,降低了临床检测成本和患者的费用,因此适合在常规实验室中推广应用。

液质联用分析技术是近年来迅速发展的定量分析技术,日本在 1994 年报道采用液质联用分析法测定尿毒症和 DM 患者的血清 1,5-AG。国内衡晓香^[5]对 243 例 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者和 267 例正常人、69 例老年非 DM 患者的血浆 1,5-AG 含量进行了测定,建立了正常人群的参考值范围。其检测原理是在血液标本中加入内标及蛋白沉淀剂(甲醇),蛋白沉淀后离心分离,直接检测,血液标本的预处理操作极为简便,同时由于液质联用分析技术的自动化程度较高,能轻松地应对高通量的样本分析,可较好地满足临床的需要。

1,5-AG 浓度较稳定,基本上不受饮食的影响,且与病程、年龄、体重无关,对检验标本无特殊要求,血清血浆均可,标本可储存时间长(4 $^{\circ}\text{C}$ 可维持 4 w,零下 20 $^{\circ}\text{C}$ 可维持 3 年),能准确反映短期血糖的变化。

3 临床应用

3.1 1,5-AG 可作为 DM 的筛选、诊断指标 近十年来,国外很多流行病学研究发现,美国糖尿病协会推荐的以 FPG>7.8 mmol/L 和餐后 2 h 血糖>11.1mmol/L 作为 DM 的诊断标准,二者水平会受饮食、药物、活动及体内代谢变化等因素的影

响,因此并不是一个灵敏的诊断指标。为弥补现有方法的不足,国内外学者一直在寻找 DM 的诊断筛选指标。

早在 1975 年, Servo 等^[6]就开始在脑脊液和血清中观察 1,5-AG 与 DM 之间的相关性。1975 年, Pinkanen 在 T1DM 患者体内发现其浓度较正常人低,进一步研究证实 DM 患者体内的 1,5-AG 水平较正常人低。2006 年,我国的魏任雄等^[7]发现,分别以 1,5-AG(71.3 $\mu\text{mol/L}$)、HbA1c(7.24%)、FA(2.3 mmol/L)和 FPG(6.66 mmol/L)作为诊断 DM 的临界值,对诊断 DM 的敏感性分别为 84.7%、63.3%、66.3%和 82.7%。陈家坚等^[8]研究分别以 1,5-AG(14 mg/L)、FPG(6.2 mmol/L)和 HbA1c(6.4%)作为诊断 DM 的临界值,其敏感性分别为 90.0%、88.0%、82.0%,特异性分别为 93.3%、90.0%、76.7%。提示 1,5-AG 对于 DM 的诊断具有较高的敏感性和特异性,可为 DM 的早期预测和早期筛查提供可靠的依据。

李丽英等^[9]对 1,5-AG 在 DM 诊断中的价值的 Meta 分析显示,1,5-AG 对 DM 的诊断优势比为 10.76,对于诊断 DM 具有较高的临床价值。1,5-AG 诊断 DM 的优势在于,首先,1,5-AG 在 DM 患者血液中相对稳定,与患者的年龄、性别、病程无关,并且与患者的饮食状态几乎无关,能准确反映短时间段内患者的血糖控制情况;其次,1,5-AG 还可用于葡萄糖激酶突变所致的青少年发育期 DM 亚型的诊断。该分析还发现,1,5-AG 较 HbA1c 更能准确而迅速地反映 DM 患者 3~7 d 内的血糖控制情况,尤其是餐后血糖的波动,对于监测轻度 DM 患者的血糖波动具有较大的优越性。

由此可见,1,5-AG 是诊断 DM 较灵敏的指标。因此,积极开展 1,5-AG 检测有助于早期诊断 DM,区分其亚型并且有助于监测其血糖控制情况,对于 DM 患者的诊断和治疗具有重要的临床意义。

3.2 1,5-AG 测定可作为监测 DM 血糖控制的指标 1,5-AG 可灵敏反映葡萄糖的排泌变化,在进行降糖治疗的过程中,1,5-AG 水平以每天 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 的速度逐渐升高至接近正常,且不易受到其他代谢因素的影响,故可很好地反映 DM 患者的血糖和尿糖情况。而采用 1,5-AG 对 DM 患者进行干预后的短期评价最早由 Yamanouchi 等^[10]进行,其研究结果提示 1,5-AG 较 HbA1c 和 FA 能更早反映干预后血糖水平的变化。即使在血糖控制接近正常的 DM 患者中,1,5-AG 的变化幅度也明显高于 HbA1c。孙杰等^[2]研究 1,5-AG、HbA1c 和糖化血清白蛋白(glycated albumin, GA)的变化情况与上述国外研究结果类似,且与基线相比,1,5-AG 能快速且大幅度地反映血糖的变化,第一个显著的变化在治疗的第 2 周即明显体现,在随后的时间段中较 HbA1c 和 GA 的变化更为明显,而 HbA1c 和 GA 的变化缓慢、相对滞后且幅度较小。以上研究均证实了 1,5-AG 在反映短期血糖变化中的优势。还有研究^[11]认为,1,5-AG 水平能更准确、更灵敏地反映 DM 较短时

期内的血糖控制程度,而且由于血浆 1,5-AG 升幅较宽,分析误差较小,测定结果比 HbA1c 和 FA 更加客观。因此,1,5-AG 可极敏感极快速且准确的反映短期血糖的变化,为临床提供参考依据,对临床医师及时为 DM 患者找到适当的治疗方案和评估治疗效果提供了帮助。

3.3 1,5-AG 测定对 DM 合并血管病变的诊断价值 微血管病变是 DM 患者最常见的严重慢性并发症,是一组以微血管结构和功能改变为特征的病变,主要表现为糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)及糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),严重影响了 DM 患者的生存质量^[12]。

DM 患者中,1,5-AG 水平与 DM 微血管病变及大血管病变均有密切的关系。Kim 等^[13]研究发现,1,5-AG 与 DM 微血管病变,特别是与 DR 密切相关,在 HbA1c<8.0%时,较低 1,5-AG 水平的 DM 患者的视网膜病变发病率明显升高。波兰也有研究^[14]发现,1,5-AG 水平可以预测 CD4⁺和 CD8⁺淋巴细胞亚群的变化,与动脉粥样硬化的进展密切相关,而日本的一项研究^[15]则发现 1,5-AG 的改变与心-踝血管指数(反映动脉粥样硬化的指标)显著相关。

张丽等^[16]对 81 例 DM 患者(包括 25 例 T2DM 患者、44 例 DR 患者、12 例 DN 患者)和 52 例非 DM 患者的研究结果显示,DM 患者血糖水平显著高于非 DM 患者,其中 DR 和 DN 患者的血糖水平分别显著高于非 DR 和非 DN 患者;DM 患者的血清 1,5-AG 水平显著低于非 DM 患者,且 DR 和 DN 患者的 1,5-AG 水平也分别显著低于非 DR 和 DN 患者。充分说明血糖水平升高,1,5-AG 水平降低,患者发生 DM 微血管病变的风险明显增加,血糖和 1,5-AG 检测在 DM 微血管病变中均有着良好的指导作用。该研究通过 ROC 曲线确定血糖的最佳临界点为 5.145 mmol/L,敏感性为 88.9%,特异性为 90.4%,约登指数为 0.7927,ROC 曲线下面积为 0.9330。血清 1,5-AG 的最佳临界点为 98.650 $\mu\text{mol/L}$,敏感性为 92.6%,特异性为 96.2%,约登指数为 0.8875,ROC 曲线下面积为 0.9800。提示 1,5-AG 能提高 DM 合并血管损伤的诊断敏感性和特异性,为 DM 合并血管损伤的早期预测提供了可靠的依据。

3.4 1,5-AG 与血脂的相关性 T2DM 是一种以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍为病理机制、以慢性高血糖为特征的代谢病,该病不仅是糖代谢异常,而且是合并脂代谢异常的“糖脂病”,由此认为,血脂异常与高血糖、高血压、肥胖等构成 DM 慢性并发症的独立危险因素^[17]。

T2DM 患者糖代谢异常并伴随血脂代谢紊乱,多表现为血糖、HbA1c、甘油三酯(triglyceride, TG)及总胆固醇(total cholesterol, TC)水平增高,而 1,5-AG 水平下降。袁月星等^[18]研究结果显示,DM 患者 TG、TC、HbA1c 明显高于健康对照组,而 1,5-AG 低于对照组。说明 HbA1c、1,5-AG 与 TC 之间

存在一定的相关性,血糖控制不佳的患者 TC 相对较高,但 TG 不一定完全升高,这可能是因为影响 TG 的因素相对较多,单纯的血糖变化对 TG 影响不大的缘故。该研究还发现,1,5-AG 水平较低的 DM 患者其 TC 水平较高。而 TC 与低密度脂蛋白胆固醇增高可促使动脉粥样硬化的形成与发展,高密度脂蛋白胆固醇可促进 TC 代谢,预防动脉粥样硬化形成,其水平降低与动脉粥样硬化的发生也有密切关系,临床上可出现心脑血管等重要脏器的器质性疾病^[19]。DM 患者存在明显的脂代谢紊乱,HbA1c、1,5-AG 与血脂特别是 TC 的变化有明显的相关性,1,5-AG 水平越低,DM 患者血脂水平升高的可能性越大,发生动脉粥样硬化等血管性病变的可能性也越大。因此,1,5-AG 水平不但能反映 DM 患者血糖水平的变化,也能在一定程度上反映血脂的变化,早期监测 DM 患者的 1,5-AG 水平,对预防和诊断 DM 患者心脑血管并发症的发生具有一定的临床意义。

3.5 1,5-AG 在 DM 酮症酸中毒监测中的应用 张颖等^[20]对 23 例 DM 酮症酸中毒患者的血糖、1,5-AG 及乙酰乙酸+ β -羟丁酸进行检测,结果显示在连续 4 d 的监测中,DM 酮症酸中毒患者的 1,5-AG 水平与血糖及乙酰乙酸+ β -羟丁酸均具有较高的负相关性。提示 1,5-AG 可作为监测较短时间内 DM 酮症酸中毒患者血糖、血酮体控制的灵敏指标。该研究采用吡喃糖氧化酶法检测 1,5-AG 水平,在选择 DM 酮症酸中毒病例时,排除了尿毒症患者,这是因为尿毒症患者血中肌酐水平升高,可干扰吡喃糖氧化酶法测定,使 1,5-AG 的检测结果偏高,因此不适用于尿毒症患者。

DM 酮症酸中毒是 DM 的重要并发症之一,如不及时治疗,将严重威胁生命,因此寻找一种既敏感又特异的诊断指标具有重要的临床意义。血清 1,5-AG 是一个新的诊断和监控 DM 的指标,可以作为较短时间内监测血糖、血酮体控制情况的灵敏指标,尤其与血糖、乙酰乙酸和 β -羟丁酸联合检测可全面反映 DM 酮症酸中毒患者的机体代谢水平,对 DM 酮症酸中毒具有较高的诊断价值。

4 小结

1,5-AG 不受 DM 患者年龄、性别、体重、饮食等因素的影响,作为一个新的 DM 诊断指标,其敏感性高,特异性强,可准确反映 DM 患者近期的血糖波动情况及超过肾糖阈的高血糖状况,同时能辅助诊断和监测 DM 患者的常见并发症,对筛查、诊断及治疗 DM 具有重要的临床价值,适于临床推广应用。

5 参考文献

- 1 Nowatzke W, Sarno MJ, Birch NC, et al. Evaluation of an assay for serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) and determination of reference intervals on the Hitachi 917 analyzer. Clin Chim Acta, 2004, 350: 201-209.

2 孙杰, 窦京涛, 杨国庆, 等. 1,5-脱水葡萄糖醇: 可能是更好反映短期血糖控制水平的标志. 中华糖尿病杂志, 2012, 4: 212-215.

3 Fukumura Y, Tajima S, Oshitani S, et al. Fully enzymatic method for determining 1,5-anhydro-D-glucitol in serum. Clin Chem, 1994, 40: 2013-2016.

4 郭建华, 李莉, 李晓强, 等. 两种全酶法测定 1,5-脱水葡萄糖醇方法比较. 郧阳医学院学报, 2005, 24: 238-239.

5 衡晓香. 一种新型的测试方法-脱水山梨糖醇在糖尿病病人中的应用. 江苏大学, 2009.

6 Servo C, Pitkanen E. Variation in polyol levels in cerebrospinal fluid and serum in diabetic patients. Diabetologia, 1975, 11: 575-580.

7 魏任雄, 熊彬. 1,5-脱水葡萄糖醇对 2 型糖尿病诊断的临床意义. 现代实用医学, 2006, 6: 385-386.

8 陈家坚, 叶余辉, 温卓莲. 1,5-脱水葡萄糖醇用于筛查糖尿病的研究. 现代检验医学杂志, 2009, 11: 68-70.

9 李丽英, 唐晓初, 李兰. 1,5-脱水葡萄糖醇对糖尿病诊断价值的 Meta 分析. 医学综述, 2014, 5: 1668-1671.

10 Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, et al. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycemic control. Lancet, 1996, 347: 1514-1518.

11 Dworacka M, Winiarska H, Szymanska M, et al. 1,5-anhydroglucitol: a novel marker of glucose excursions. Int J Clin Pract Suppl, 2002, 129: 40-44.

12 董磊, 刘娟, 马红雨, 等. 血清 α-L-岩藻糖苷酶测定在 2 型糖尿病合并微血管损伤中的临床意义. 中华临床医师杂志, 2011, 5: 6446-6447.

13 Kim WJ, Park CY, Park SE, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Diabetic Med, 2012, 29: 1184-1190.

14 Dworacka M, Winiarska H, Borowska M, et al. Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. Circ J, 2007, 71: 962-967.

15 Ohira M, End K, Oyama T, et al. Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. Metabolism, 2011, 60: 78-85.

16 张丽, 安恒庆, 许大成, 等. 血清 1,5-脱水葡萄糖醇测定对糖尿病血管损伤的诊断价值. 国际检验医学杂志, 2014, 6: 1620-1621.

17 雷海, 程改存, 陆鹏, 等. 阿托伐他汀治疗 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化的疗效观察. 现代医学, 2010, 38: 387-389.

18 袁月星, 王尧. 2 型糖尿病患者 1,5-脱水葡萄糖醇与血脂的相关性分析. 东南大学学报, 2014, 33: 774-778.

19 赵水平. 血脂与动脉粥样硬化及其干预新动向. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17: 169-171.

20 张颖, 于永光. 血清 1,5-脱水葡萄糖苷浓度变化与糖尿病酮症酸中毒监测的研究. 中国急救医学, 2008, 7: 643-644.

(收稿日期: 2014-02-03)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 56 页)

升高的结果出现, 也促使临床医师怀疑患者有 ANLL-M₃ 的可能, 但最终还是通过染色体及融合基因检测排除了上述诊断, 避免了误诊的发生。上述病例的诊疗过程体现了疾病的复杂性和多变性, 同时也对我们检验工作者提出了更高的要求, 即将实验室检测结果与患者的病史、临床症状等相结合, 为临床医师提供更加准确、可靠的参考依据, 并为患者的诊疗保驾护航。

6 参考文献

1 陈钟英, 刘天培, 杨玉, 主编. 临床药物手册. 第三版. 上海科学技术出版社, 2006, 122-123.

2 许文荣, 王建中, 主编. 临床血液学与检验. 第四版. 人民卫生出版社, 2007, 470.

3 袁毓贤, 李文成, 主编. 实用血液学细胞学图谱. 1992 年版. 人民卫生出版社, 1998, 260-261.

4 孙振晓, 刘化学. 小剂量甲氨蝶呤致全血细胞减少 1 例. 中国执业药师, 2014, 11: 54-56.

5 王晓燕. 甲氨蝶呤治疗宫外孕致全血细胞减少症 1 例报告. 吉林医学, 2013, 34: 5310-5311.

(收稿日期: 2014-12-10)

(本文编辑: 陈淑莲)