

· 综述 ·

2 型糖尿病高危人群筛查研究进展*

文江平^{1,2} 综述, 田亚平^{1△} 审校

(1. 中国人民解放军总医院生化科, 北京 100039; 2. 首都医科大学附属北京同仁医院检验科, 北京 100730)

关键词: 2 型糖尿病; 风险预测; 生物标志物; 遗传标志物; 代谢标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.039

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)18-2711-03

近 30 年来, 随着经济发展和生活方式的改变, 中国糖尿病患病率从 1980 年的 0.67% 猛增至 2010 年的 11.6%, 且流行特点以 2 型糖尿病(T2DM)为主(超过 90%)^[1], 因此 T2DM 已经成为中国面对的最主要公共卫生问题之一。多项随机对照研究表明, 在 T2DM 高危人群中, 生活方式或药物干预可以阻止或延缓 T2DM 的发生^[1-2]。因此如何准确有效地识别高危人群是控制 T2DM 患病率的首要问题。到目前为止, 已经报道多种方法来筛查 T2DM 高危人群, 包括目前广泛使用的空腹血浆葡萄糖(FPG)检测和口服葡萄糖耐量试验(OGTT)^[1,3], 以及结合公认危险因素和血液生物标志物而构建的 T2DM 风险预测模型或风险评分工具等^[4-6]。本文将对识别 T2DM 高危人群的方法的发展、应用及评价作一综述。

1 血浆葡萄糖及相关生物标志物与 T2DM 高危人群筛查

目前在临幊上广泛用来筛查 T2DM 高危人群的方法是 FPG、OGTT、糖化血红蛋白(HbA1c)等, 其中标准方法是 OGTT。1985 年世界卫生组织(WHO)发布技术报告, 将血糖水平高于正常水平但又未达到糖尿病诊断标准的代谢状态定义为糖耐量受损(IGT), 这是一种容易进展为糖尿病的高危状态, 诊断标准为 OGTT 时 $FPG < 7.8 \text{ mmol/L}$, 且 $2 \text{ h 血糖 (2hPG) } < 7.8 \sim 11.1 \text{ mmol/L}$ 之间。

1997 年美国糖尿病学会(ADA)提出了空腹血糖受损(IFG)的概念, 诊断标准为 FPG 处于 $6.1 \sim 7.0 \text{ mmol/L}$, 并指出 IFG 和/或 IGT 人群均是糖尿病高危人群, 是糖尿病发生过程中的中间阶段, 统称为糖调节受损(IGR)。1999 年 WHO 正式采纳 ADA 关于 IFG 的定义和诊断标准。2003 年 ADA 提出 IFG 诊断下限切点从 6.1 mmol/L 下调至 5.6 mmol/L , 其理由是 IFG 在 5.6 mmol/L 时具有最佳的预测糖尿病发生的灵敏度和特异度, 还能使 IFG 和 IGT 诊断出的人群保持较好的一致性。然而 WHO 专家组经过审慎评估后仍然坚持原标准未下调, 2013 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》中确认我国 IFG 诊断标准仍执行 WHO 的标准^[1]。

2009 年 ADA、国际糖尿病联盟和欧洲糖尿病学会组成的国际专家委员会发布了应用 HbA1c 诊断糖尿病的报告, 建议将 $6.0\% \leq HbA1c < 6.5\%$ 定义为糖尿病高危状态。2010 年 ADA 正式将 HbA1c 纳入为糖尿病高危状态的诊断指标之一, 诊断标准为 $5.7\% \leq HbA1c < 6.5\%$, 理由是 HbA1c 切点为 5.7% 时预测糖尿病发生有较好的灵敏度和特异度, 同时此切点在诊断 IGR 时有较好的灵敏度和特异度^[7]。2011 年 WHO 也发布应用 $HbA1c \geq 6.5\%$ 诊断糖尿病的咨询报告, 但是并未推荐使用 HbA1c 来筛选糖尿病高危人群, 理由是相关证据不足^[8]。2013 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》中确认仍执行

WHO 标准^[1]。

在以上筛选 T2DM 高危人群的方法中, OGTT 是经典方法, 但其操作很不方便, 难以在普通人群中广泛使用^[9]。FPG 虽然较简便, 但需要受试者禁食, 且易受急性疾病影响, 测定值变异较大, 只能反映当前的血糖情况, 且诊断 IGT 时特异度低, 对糖尿病发生风险的预测价值较小^[10]。HbA1c 诊断 IGT 的灵敏度较低, 而且还需要在不同地区和种族的人群中积累更多的循证医学证据^[7-8]。

2 基于非实验室数据的风险预测模型与 T2DM 高危人群筛查

由于采用单个血糖指标筛查高危人群存在不足, 近年报道了一些基于非实验室数据的多参数风险预测模型或评分工具, 主要源于以人群为基础的前瞻性队列研究, 在 T2DM 发生之前通过问卷或体格检查获取一些简单的临床资料, 然后随访确认是否发病, 再根据危险因素与发病的关系, 建立风险预测模型或评分工具。

芬兰糖尿病风险评分工具(FINDRISK)是第一个基于简单临床资料的识别 T2DM 高危人群的工具^[11]。该工具是研究者在芬兰人群中随访 10 年后所制订的风险评分工具, 纳入指标: 年龄、体质量指数(BMI)、腰围、降压药物使用和高血糖史、体力活动量、日常蔬菜水果消费水平等, 该评分工具在另一独立人群中进行验证, 以评分值大于或等于 9 为切点判断, 灵敏度为 81%, 特异度为 76%, 受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.87, 具有较好的预测效果。由于 T2DM 的隐匿期较长, 而此评分工具的数据采集过程主要以问卷、简单的临床检查和计算机信息系统数据为主, 缺乏血糖等实验室指标, 因此在基线调查时可能未将 T2DM 初期患者排除, 而随访时以采用药物治疗来界定糖尿病的发生, 可能会造成对人群糖尿病风险的低估。

德国研究者随后发现, FINDRISK 在德国人群中筛选未诊断糖尿病人群时验证度偏低, 于是以欧洲前瞻性癌症和营养调查(EPIC)-波茨坦研究人群为对象, 构建了德国糖尿病风险评分工具^[12], 纳入指标包括年龄、腰围、身高、高血压史、体力活动量、吸烟、红肉、全麦面包、咖啡、饮酒等, 在验证人群中 AUC 值为 0.82, 预测效果较好。此工具优势是通过人体测量学、饮食、生活方式因素的量化即可预测糖尿病风险, 但是这些资料是通过患者的自我报告获得, 而且在基线与随访时缺乏血糖检测数据, 因此也可能会造成结果的偏倚。

Schmidt 等^[13]以参加动脉粥样风险社区研究(ARIC)的美国白人和黑人为对象, 构建了另一个基于简单临床资料的风险预测模型, 纳入指标包括腰围、身高、高血压史、血压、糖尿病家

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(2011AA02A111)。 作者简介: 文江平, 男, 副主任技师, 主要从事 2 型糖尿病与心脑血管疾病相关生物标志物研究。 △ 通讯作者, E-mail: tianyp61@gmail.com。

族史、种族和年龄。该模型的 AUC 值为 0.71, 与 FPG (AUC=0.74) 相比差异无统计意义 ($P>0.05$)。在此研究中, 基线与随访调查时均加入了血糖检测, 使基线入选时排除标准与随访终点结局更加客观可信, 但是由于失访等原因而排除了大约 50% 的基线人群, 可能会导致选择偏倚。另外还有弗拉明汉个体风险预测模型、英国糖尿病风险简易问卷 (QD-Score)、泰国糖尿病风险评估工具、澳大利亚糖尿病风险评估工具等, 到目前为止已报道多个基于简单临床资料的风险预测模型, 大部分模型的 AUC 值在 0.7~0.8, 少部分 AUC 值低于 0.7^[5]。Kengne 等^[14] 选择了其中 12 个模型在欧洲人群中进行了系统验证, 发现这些简单模型可以用在普通人群中识别 T2DM 高危人群, 但是其预测效能随国家、性别、年龄、肥胖状态不同而存在差异。

3 包含实验室数据的风险预测模型与 T2DM 高危人群筛查

基于非实验室数据的简单风险预测模型具有快速、便宜、简单易行的特点, 但是预测效能偏低, 研究人员随后将一些实验室指标纳入进来, 包括糖代谢、脂代谢、蛋白质代谢、炎性反应、遗传标志物、代谢标志物等, 构建了新的包含实验室数据的风险预测模型。

3.1 包含常规生化指标的风险预测模型 在此类模型中, 糖脂代谢相关的生化指标是首选。Stern 等^[9] 以参加圣安东尼奥心脏研究的墨西哥裔美国人和非西班牙裔白人为对象, 构建了第 1 个包含实验室数据的 T2DM 风险预测模型, 纳入指标包括年龄、性别、种族、收缩压、BMI、家族史, 以及 FPG 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 该模型下的 AUC 为 0.84, 明显高于 OGTT 时 2 h PG 的 AUC 值 (0.78), 但是将 2 h PG 加入此模型后, AUC 值仅仅增加了 0.014。在 ARIC 研究中, 当 FPG、三酰甘油 (TG)、HDL-C 被加入基于非实验室数据的简单风险预测模型时, AUC 值从 0.71 增加至 0.80, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)^[15]。在弗拉明汉后代人群研究中, 当收缩压、FPG、HDL-C、TG 等加入简单个体风险模型后, AUC 值从 0.72 增加至 0.85^[15]。同样, 在泰国和德国人群中构建糖尿病风险预测模型时, 血糖与血脂类生化指标均能显著提高风险预测效能^[16-17]。然而, 在 ARIC 和弗拉明汉研究中胰岛素水平并未显著增加模型的预测效能。

3.2 包含新型生物标志物的风险预测模型 近年研究发现一些新型生物标志物, 包括炎性因子、脂肪激素、内皮与营养相关因子同 T2DM 发生风险密切相关。在这些标志物中, C 反应蛋白 (CRP)、脂联素、肝酶的研究较多。在美国弗拉明汉后代人群研究中, 基于简单临床资料和 FPG、HDL-C、TG 等指标构建的临床模型具有较好的预测能力 (AUC 值为 0.85), 但是当更多的实验室指标, 包括 CRP、OGTT、胰岛素水平或胰岛素抵抗指数加入模型后, AUC 值却只增加了 0.004^[15]。在以 EPIC-波茨坦研究人群为对象评估生物标志物是否有助于改善糖尿病风险预测时发现, FPG、HbA1c、HDL-C、TG、天冬氨酸氨基转移酶 (GGT)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 等能够显著提高模型的预测能力, 但是脂联素仅仅轻微增加 AUC 值, 从 0.901 增加至 0.902 ($P=0.047$), 而 CRP 没有提高模型的预测能力^[17]。

3.3 包含遗传标志物的风险预测模型 最近几年, 基因组学关联分析 (GWAS) 报道了多个与 T2DM 风险相关的遗传位点^[18], 随后一些前瞻性队列研究评估了这些多态性遗传位点是否有助于提高 T2DM 风险预测效能。Lyssenko 等^[19] 在瑞典和芬兰人群中调查发现, 有 11 个基因多态性位点与 T2DM 发生风险明显相关, 然而将这些遗传因素加入临床预测模型后

仅能轻微增加模型的预测能力 (AUC 值从 0.74 增加至 0.75, $P<0.01$)。在弗拉明汉后代人群研究中, Meigs 等^[20] 将 18 个已知的与 T2DM 风险有关的遗传位点多态性构建成基因评分后, 加入临床模型, 也仅能轻微增加模型预测效能 (AUC 值从 0.900 增加至 0.901)。Bao 等^[21] 按照预先设定的标准严格筛选出 23 个类似研究进行系统评价, 结果发现基于 GWAS 标志物的风险模型预测效能较差 (AUC 值为 0.55~0.68), 基于 GWAS 标志物和传统危险因子的复合模型 (AUC 值为 0.78, 范围为 0.63~0.90) 也并不优于单纯的传统危险因子模型 (AUC 值 0.79, 范围 0.63~0.91)。

3.4 包含代谢组学标志物的风险预测模型 到目前为止, 在人类血清中已经发现 4 000 多种小分子代谢产物, 其中与 T2DM 有关的包括氨基酸类、有机酸类、磷脂类、糖类等。在弗拉明汉后代人群研究中, Wang 等^[22] 采用液相色谱-质谱串联 (LC-MS) 定量检测人群基线血液标本中氨基酸类、胺类及其他极性代谢产物水平, 校准混杂因素后, 发现亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、酪氨酸及苯丙氨酸与 T2DM 发生风险明显相关, 将这些标志物加入临床模型后能显著增加模型的预测能力 (AUC 值从 0.52 增加至 0.66)。在 EPIC-波茨坦人群中, Floegel 等^[23] 采用目标代谢组学的方法调查了 163 种代谢物 (包括氨基酸类、肉碱类、己糖、磷脂类等) 与 T2DM 风险之间的关系, 发现已糖、苯丙氨酸和二乙酰卵磷脂水平与 T2DM 风险增加相关, 甘氨酸、鞘磷脂、乙酰烷基磷脂酰胆碱和溶血磷脂胆碱水平与 T2DM 风险降低相关, 把这些代谢物加入到传统危险因素风险模型后, AUC 值从 0.847 增加至 0.912, 预测能力显著增加。由于血清中代谢产物的多样性和复杂性, 现有检测方法操作复杂且缺乏标准化, 不同实验室之间结果存在较大差异, 因此还需要改进相关分析技术, 并在不同人群中积累更多的循证医学证据。

4 基于中国人群的风险预测模型与 T2DM 高危人群筛查

由于遗传背景、生活方式、经济水平的差异, 中国人群的 T2DM 流行特征不同于西方人群。目前已报道的大部分风险模型都基于西方白种人群, 但是研究表明基于白种人群的风险模型并不适用于其他种族, 因此有必要建立适宜中国人群的风险预测模型。Chien 等^[24] 以台湾地区社区人群为研究对象, 采用队列研究方法构建了第 1 个基于中国人群的 T2DM 风险预测模型, 纳入指标包括年龄、FPG、BMI、TG、HDL-C、白细胞计数, 该模型下的 AUC 值为 0.702, 明显高于其他以西方人群建立的风险模型。随后 Ye 等^[25] 以北京和上海地区人群为研究对象, 构建了另一个基于中国人群的风险模型, 纳入指标包括性别、高血压、BMI、FPG、HbA1c、CRP 等, 该模型下 AUC 值为 0.714, 明显高于大部分其他基于东亚人群的风险模型。到目前为止, 已经报道了几个以中国人群为基础的 T2DM 风险预测模型, 但是真正采用队列研究的方法来构建的较少, 且样本量小并局限于经济发达地区人群, 预测效能也不高。

5 小 结

综上所述, 各国研究者相继以本国人群为对象构建了多种筛查识别 T2DM 高危人群的方法。目前临幊上普遍接受的方法仍然是 FPG 和 OGTT, 但是 OGTT 存在操作不便, FPG 存在预测效能偏低, 结果易受其他因素影响等缺陷。基于非实验室数据的简单临床风险模型具有简单易行的特点, 但是缺点是预测效能偏低, 因此将各种生物标志物纳入并评估与验证其预测效能是研究的方向, 这些标志物包括常规糖、脂标志物、炎性反应、遗传与代谢标志物等。但是这些模型在不同人群进行验证时预测效能差异较大, 因此应以大样本的本国人群为研究对

象,采用队列研究方法构建预测效能良好的多参数风险预测模型或评分工具,其数据获取简单可靠易行,并具有良好的成本效益分析结果,是各国糖尿病防控机构和研究人员努力的方向。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2013版)[J].中国糖尿病杂志,2014,22(7):447-498.
- [2] Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2007, 334(7588):299.
- [3] American diabetes association. Classification and diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(Suppl 1):S8-16.
- [4] Noble D, Mathur R, Dent T, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review[J]. BMJ, 2011, 343:d7163.
- [5] Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, et al. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes[J]. Epidemiol Rev, 2011, 33(1):46-62.
- [6] Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study[J]. BMJ, 2012, 345:e5900.
- [7] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2013, 33(Suppl 1):S67-74.
- [8] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation[J]. Geneva, WHO, 2011:1-15.
- [9] Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? [J]. Ann Intern Med, 2002, 136(8):575-581.
- [10] McNeely MJ, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Comparison of a clinical model, the oral glucose tolerance test, and fasting glucose for prediction of type 2 diabetes risk in Japanese Americans[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3):758-763.
- [11] Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3):725-731.
- [12] Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2007, 30(3):510-515.
- [13] Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: the atherosclerosis risk in communities
- study[J]. Diabetes Care, 2005, 28(8):2013-2018.
- [14] Kengne AP, Beulens JW, Peelen LM, et al. Non-invasive risk scores for prediction of type 2 diabetes (EPIC-InterAct): a validation of existing models[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(1):19-29.
- [15] Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, et al. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham offspring study[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(10):1068-1074.
- [16] Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population[J]. Diabetes Care, 2006, 29(8):1872-1877.
- [17] Schulze MB, Weikert C, Pischon T, et al. Use of multiple metabolic and genetic markers to improve the prediction of type 2 diabetes: the EPIC-Potsdam Study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(11):2116-2119.
- [18] Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Nat Genet, 2012, 44(9):981-990.
- [19] Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21):2220-2232.
- [20] Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21):2208-2219.
- [21] Bao W, Hu FB, Rong S, et al. Predicting risk of type 2 diabetes mellitus with genetic risk models on the basis of established genome-wide association markers: a systematic review[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(8):1197-1207.
- [22] Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes[J]. Nat Med, 2011, 17(4):448-453.
- [23] Floegel A, Stefan N, Yu Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach[J]. Diabetes, 2013, 62(2):639-648.
- [24] Chien K, Cai T, Hsu H, et al. A prediction model for type 2 diabetes risk among Chinese people[J]. Diabetologia, 2009, 52(3):443-450.
- [25] Ye X, Zong G, Liu X, et al. Development of a new risk score for incident type 2 diabetes using updated diagnostic criteria in middle-aged and older Chinese[J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97042.

(收稿日期:2015-06-25)

· 综述 ·

丝氨酸消旋酶及 D 构象氨基酸氧化酶与精神分裂症的研究进展*

平军娇, 杜宝国, 蒋廷云, 吴 勇, 沈玉双 综述, 高永双 审校
(中山市第三人民医院, 广东中山 528400)

关键词: 丝氨酸消旋酶; D-型氨基酸氧化酶; 精神分裂症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)18-2713-03

长期以来,一直认为组成人类蛋白质的氨基酸为 L-氨基

酸, D-氨基酸只在细菌和无脊椎动物内合成。2002 年 Fujii^[1]

* 基金项目: 广东省中山市科技计划项目(NO. 2014A1FC070)。

作者简介: 平军娇, 女, 检验师, 主要从事神经分子遗传学研究。