

• 论 著 •

非传统糖代谢指标在慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化患者中的临床应用^{*}

史德宝, 潘亚萍, 卢 敏, 杨九华, 张 敏, 吕礼应[△]
安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽合肥 230022

摘 要:目的 评估非传统糖代谢指标糖化清蛋白(GA)、果糖胺(FA)、1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)在慢性乙型肝炎(CHB)及乙型肝炎后肝硬化(PHBC)患者中的临床应用价值。方法 选择 86 例 CHB 患者(CHB 组)、51 例 PHBC 患者(PHBC 组),以及 458 例健康对照者(健康对照组)为研究对象,比较 3 组研究对象相关指标的差异。采用 Spearman 相关分析评估非传统糖代谢指标与肝功能指标之间的关系。结果 CHB 组和 PHBC 组 GA、FA 水平均显著高于健康对照组($U=194.1, 263.9, 124.2, 120.1, P<0.001$)。且 PHBC 组的 GA 水平显著高于 CHB 组($U=-69.9, P=0.021$)。CHB 组与健康对照组的 1,5-AG 水平差异无统计学意义($U=12.4, P=0.540$),而 PHBC 组 1,5-AG 水平显著低于健康对照组($U=-68.2, P=0.007$)。无论是健康对照组、CHB 组还是 PHBC 组,GA 水平与清蛋白(ALB)水平均无相关性($P>0.05$)。结论 GA 和 FA 不能反映 CHB 及 PHBC 患者的糖代谢水平,而 GA 可作为评估肝病患者过度糖基化的指标之一。在 CHB 患者中,1,5-AG 仍可用于评估糖代谢水平,但当患者发展为肝硬化时,不能将其作为反映糖代谢情况的指标。

关键词:糖化清蛋白; 果糖胺; 1,5-脱水葡萄糖醇; 慢性乙型肝炎; 肝硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.007

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)08-0925-03

文献标志码:A

Clinical application of nontraditional glycemic markers in patients with hepatitis B and post-hepatitis B cirrhosis^{*}

SHI Debao, PAN Yaping, LU Min, YANG Jiuhua, ZHANG Min, LYU Liying[△]

Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To value the glycated albumin (GA), fructosamine (FA) and 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) in assessment of chronic hepatitis B (CHB) and post-hepatitic cirrhosis (PHBC) patients. **Methods** This study enrolled 86 CHB patients (CHB group) and 51 PHBC patients (PHBC group), and 458 healthy subjects (control group). The differences of the indicators between CHB, PHBC, and control group were compared. The relationship between glycemic markers and liver function markers were conducted by Spearman analysis. **Results** Levels of GA and FA of CHB and PHBC group were significantly higher than those of control group ($U=194.1, 263.9, 124.2, 120.1, P<0.001$). While the GA of PHBC group was significantly higher than that of CHB group ($U=-69.9, P=0.021$). There was no difference between CHB group and control group in 1,5-AG ($U=12.4, P=0.540$), while 1,5-AG of PHBC group was significantly lower than that of control group ($U=-68.2, P=0.007$). GA level had no correlations with albumin (ALB) level no matter in control, CHB or PHBC group ($P>0.05$). **Conclusion** GA and FA cannot reflected the level of glucose metabolism in CHB and PHBC patients. GA can be used as one of the indicators assessing of potential liver disease over-glycation. In CHB patients, 1,5-AG can still be used to assess the level of glucose metabolism, but it cannot be used as a glucose metabolism indicator when patients develop to liver cirrhosis.

Key words: glycated albumin; fructosamine; 1,5-anhydroglucitol; hepatitis B virus; liver cirrhosis

《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[1]指出,目前我国乙型肝炎病毒(HBV)感染者约 7 000 万,是重

^{*} 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2011AA02A111)。

作者简介:史德宝,男,技师,主要从事临床生化检验诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: liyinglv@163.com。

本文引用格式:史德宝,潘亚萍,卢敏,等.非传统糖代谢指标在慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化患者中的临床应用[J].国际检验医学杂志,2021,42(8):925-927.

大的公共卫生威胁^[2],慢性乙型肝炎(CHB)及乙型肝炎后肝硬化(PHBC)的防治、诊断及治疗意义重大。肝脏功能在血糖稳态中起着重要作用,肝脏功能异常与肝源性糖代谢异常密切相关^[3];同样,血糖监测在肝源性糖代谢异常中也起着重要作用。目前非传统糖代谢指标包括糖化清蛋白(GA)、果糖胺(FA)和 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)在血糖监测中的替代作用日益凸显^[4],且在肝病糖代谢研究中报道较少。本研究旨在探讨非传统糖代谢指标在 CHB、PHBC 患者中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择就诊于本院的 137 例 CHB 和 PHBC 患者为研究对象,其中 CHB 组 86 例,男 68 例、女 18 例,年龄 17~68 岁、中位年龄 35 岁;PHBC 组 51 例,男 37 例、女 14 例,年龄 25~80 岁、中位年龄 48 岁;排除糖尿病、其他类型肝硬化、其他类型肝炎、妊娠期女性、肾脏疾病、心血管疾病、甲状腺疾病、脓毒症、其他肝脏疾病(肝囊肿、肝血管瘤)或合并炎症性疾病(胆囊炎、结肠炎、呼吸道感染、腹膜炎、阑尾炎)者。选择健康体检人群 458 例为健康对照组,其中男 226 例、女 232 例,年龄 20~79 岁、中位年龄 43 岁;排除有糖尿病、肝病、肾脏疾病、代谢性疾病、心血管疾病病史者,妊娠者。本研究项目获安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(PJ2018-12-16)。

1.2 仪器与试剂 GA(日本旭化成公司)和 1,5-AG(宁波美康生物)均采用酶法检测,FA(德国罗氏诊断公司)采用比色法检测。GA 通过清蛋白特异性蛋白酶、酮氨氧化酶和清蛋白检测试剂检测。GA 值表示糖化清蛋白与总清蛋白(ALB)的比值。丙氨酸氨基转移酶(ALT,德国罗氏诊断公司)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST,德国罗氏诊断公司)采用速率法检测,ALB(德国罗氏诊断公司)采用溴甲酚绿法检测。所有指标均在 Roche Modular DPP 全自动生化分析仪(德国罗氏诊断公司)上进行检测,所有血液标本均在空腹 8 h 后采集。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 相关分析不同组间 GA、FA 与 1,5-AG 的关系。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床指标的比较 CHB 组和 PHBC 组的 ALB 水平明显低于健康对照组($U = -250.8, -306.5, P < 0.001$)。CHB 组 ALT 水平明显高于 PHBC 组和健康对照组($U = 83.3, P = 0.006; U = 266.7, P < 0.001$)。CHB 组和 PHBC 组 AST 水平明显高于健康对照组($U = 256.9, 198.0, P < 0.001$)。CHB 组和 PHBC 组 GA、FA 水平均显著高于健康对照组($U = 194.1, 263.9, 124.2, 120.1, P < 0.001$)。且 PHBC 组的 GA 水平显著高于 CHB 组($U = -69.9, P = 0.021$)。CHB 组与健康对照组的 1,5-AG 水平差异无统计学意义($U = 12.4, P = 0.540$),而 PHBC 组 1,5-AG 水平显著低于健康对照组($U = -68.2, P = 0.007$)。见表 1。

2.2 糖代谢指标与肝功能指标的相关性研究 结果显示,健康对照组中,1,5-AG 与 ALB、ALT、AST 水平呈正相关($r = 0.096, 0.148, 0.151, P < 0.05$)。在 CHB 组中,1,5-AG 与 ALB 水平呈正相关($r = 0.506, P < 0.05$)。在 PHBC 组中,1,5-AG 与 ALT 水平呈负相关($r = -0.294, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组糖代谢指标的相关性分析 结果显示,在健康对照组和 PHBC 组中,GA 与 FA 水平呈正相关($r = 0.678, P < 0.001; r = 0.458, P = 0.001$)。在 CHB 组中 FA 与 1,5-AG 水平呈负相关($r = -0.226, P = 0.036$)。其余各指标间无相关性。

表 1 3 组临床指标的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	ALB(g/L)	ALT(U/L)
CHB 组	86	35(25,43)	120(114,130)	78(72,86)	40.5(37.0,44.0)*	161(54,416) [△] *
PHBC 组	51	48(41,59)	114(102,125)	76(64,81)	32.0(27.0,38.0)*	37(23,75)
健康对照组	458	43(31,53)	124(115,135)	74(67,82)	48.9(47.3,51.0)	17(13,22)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	AST(U/L)	GA(%)	FA(μmol/L)	1,5-AG(μmol/L)	空腹血糖(mmol/L)
CHB 组	86	66(38,201)*	13.92(12.96,14.66) [△] *	281(255,304)*	218(132,270)	4.9(4.4,5.2)
PHBC 组	51	46(28,66)*	16.10(14.00,19.83)*	284(250,322)*	174(89,232)*	4.9(4.5,5.5)
健康对照组	458	21(18,24)	12.14(11.49,12.71)	258(246,271)	195(156,239)	5.2(4.9,5.5)
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.017	<0.001

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与 PHBC 组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 糖代谢指标与肝功能指标的相关性分析(*r*)

指标	CHB 组			PHBC 组			健康对照组		
	GA	FA	1,5-AG	GA	FA	1,5-AG	GA	FA	1,5-AG
ALB	−0.131	−0.193	0.506 *	−0.234	0.315 *	0.026	−0.014	0.410 *	0.096 *
ALT	0.051	0.171	0.154	−0.078	0.390 *	−0.294 *	−0.097 *	−0.157 *	0.148 *
AST	0.098	0.294 *	0.022	0.192	0.324	−0.169	0.038	−0.058	0.151 *

注: * *P* < 0.05。

3 讨 论

世界卫生组织曾提出“2030 年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的目标,而目前已有 20 亿人感染 HBV,其中 2.4 亿是慢性 HBV 感染^[5],HBV 感染者不仅可能发生 CHB,还可能转变为肝硬化及肝癌。肝脏是维持血糖动态平衡的重要脏器,对 HBV 相关肝脏疾病患者进行血糖调节也应是其治疗的关键步骤。本研究以 CHB、PHBC 患者及健康对照组人群为研究对象,比较非传统糖代谢指标在 CHB、PHBC 中的临床价值及其与肝功能指标的相关性。

本研究结果显示,CHB 组 ALB 水平明显低于健康对照组(*P* < 0.05),即肝脏合成功能受损,同时,GA 和 FA 水平明显高于健康对照组(*P* < 0.05),提示 GA 和 FA 在 CHB 阶段已不能反映 CHB 患者的糖代谢水平。有研究指出,发生肝硬化时,体内 ALB 寿命也会因 ALB 合成障碍而延长,从而导致 GA 及 FA 水平升高,不适合用于肝硬化血糖的监测^[6]。GA 水平随 ALB 半衰期延长而升高,不适合评估肝病患者的糖代谢水平,其水平增高并非由低蛋白血症造成^[4]。本研究结果也证实,无论是健康对照组、CHB 组还是 PHBC 组,GA 水平与 ALB 水平均无相关性。AHMED 等^[7]报道肝硬化患者血浆蛋白糖基化的化合物残基增加 2 倍,主要原因是清蛋白周转率降低。虽然 GA 不能准确反映肝病患者的糖代谢水平,但另一方面肝病患者的糖基化程度确实有所增加。

1,5-AG 是一种相对分子量小、亲水性好的六碳吡喃葡萄糖。它每天以 5~10 g/L 的速度被肾小球滤过,但近 99%被肾小管重吸收,血浆浓度相对稳定。高血糖发生时,滤出液中高浓度葡萄糖竞争性抑制 1,5-AG 经近曲小管重吸收,导致尿液排出增加,血液中水平下降。高血糖的发生可急剧降低体内 1,5-AG 水平,故可反映 5~7 d 的高血糖暴露情况。本研究结果显示,PHBC 组 1,5-AG 水平明显低于健康对照组(*P* < 0.05)。同时,CHB 组患者和健康对照组之间的 1,5-AG 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。有报道显示,肝硬化患者由于 1,5-AG 的合成会受到影响,其在人体内水平降低^[8],因此也不适合反映肝硬化患者的平均血糖水平,与本研究结果一致。在 CHB 患者中,1,5-AG 仍可用于评估糖代谢水平。当患者发展为肝硬化时,不能将其作为糖代谢指标对患者进行评价^[9-10]。因此目前不推荐应用糖化血红蛋白(HbA1c)、GA、FA、1,5-AG 反映 CHB 及 PHBC 患者短期和长期的血糖水平。临床医师在诊疗 HBV 感

染合并糖尿病患者时,建议使用多个时间点的血糖水平来衡量患者真实血糖情况^[11]。

综上所述,GA 和 FA 不能反映 CHB 及 PHBC 患者的糖代谢水平,而 GA 可能作为肝病患者过度糖基化的指标之一。在 CHB 患者中,1,5-AG 仍可用于评估糖代谢水平,但当患者发展为肝硬化时,不能将其作为反映糖代谢情况的指标。

参考文献

[1] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.

[2] LIU J,LIANG W,JING W Z,et al.Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bull World Health Organ,2019,97(3):230-238.

[3] ORSI E,GRANCINI V,MENINI S,et al.Hepatogenous diabetes;is it time to separate it from type 2 diabetes? [J]. Liver Int,2017,37(7):950-962.

[4] 史德宝,吕礼应.糖化清蛋白的检测及临床应用[J].国际检验医学杂志,2015,36(17):2543-2545.

[5] OTT J J,STEVENS G A,GROEGER J,et al.Global epidemiology of hepatitis B virus infection;New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. Vaccine,2012,30(12):2212-2219.

[6] KOGA M.Glycated albumin;clinical usefulness[J]. Clin Chim Acta,2014,433:96-104.

[7] AHMED N,LÜTHEN R,HÄUSSINGER D,et al.Increased protein glycation in cirrhosis and therapeutic strategies to prevent it[J]. Ann N Y Acad Sci,2005,1043:718-724.

[8] CHUNG W,PEOMAT K,WANDS J.Clinical implications, diagnosis,and management of diabetes in patients with chronic liver diseases[J]. World J Hepatol,2020,12(9):533-557.

[9] SILVA T E,RONSONI M F,SCHIAVON L L.Challenges in diagnosing and monitoring diabetes in patients with chronic liver diseases[J]. Diabetes Metab Syndr,2018,12(3):431-440.

[10] JUNG C H,LEE B,CHOI D H,et al.Association of grade of non-alcoholic fatty liver disease and glycated albumin to glycated hemoglobin ratio in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract,2017,125:53-61.

[11] ISODA H,TAKAHASHI H,EGUCHI Y,et al.Re-evaluation of glycated hemoglobin and glycated albumin with continuous glucose monitoring system as markers of glycemia in patients with liver cirrhosis[J]. Biomed Rep, 2017,6(1):51-56.