

糖化白蛋白与糖尿病并发冠心病的关系

丁风华¹, 陆林¹, 蒲里津², 张建盛¹, 张瑞岩¹, 胡健¹, 张奇¹, 杨震坤¹, 陈秋静², 沈卫峰¹

(上海市瑞金医院 1. 心内科, 2. 心血管研究所, 上海市 200025)

[关键词] 内科学; 糖化白蛋白; 糖化血红蛋白; 冠状动脉显著狭窄; 糖尿病; 独立危险因素

[摘要] 目的 探讨糖化白蛋白与糖尿病并发冠心病的关系。方法 测定 349 例糖尿病患者和 340 例正常对照者的血清糖化白蛋白和糖化血红蛋白浓度。糖尿病患者根据冠状动脉造影管腔直径狭窄是否超过 70% 分为冠状动脉非显著狭窄组($n=166$)和显著狭窄组($n=183$)。采用多元回归分析判断糖尿病患者冠状动脉显著狭窄的独立危险因素。结果 冠状动脉显著狭窄组血清糖化白蛋白浓度显著高于非显著狭窄组和对照组($P<0.01$)。血清糖化白蛋白浓度与冠状动脉血管病变数呈显著相关($r=0.19, P<0.01$)。但冠状动脉非显著狭窄组和显著狭窄组之间糖化血红蛋白浓度无统计学差异。多元回归分析发现年龄 ≥ 65 岁、男性、血清糖化白蛋白浓度、脂蛋白(a)和高血压是糖尿病并发冠心病的独立危险因素。结论 糖尿病患者糖化白蛋白水平与冠心病发生及病变严重程度显著相关, 是并发冠心病的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Value of Serum Glycated Albumin Level in Assessing the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

DING Feng-Hua, LU Lin, PU Li-Jin, ZHANG Jian-Sheng, ZHANG Rui-Yan, HU Jian, ZHANG Qi, YANG Zheng-Kun, CHEN Qiu-Jing, and SHEN Wei-Feng

(Department of Cardiology, Ruijin Hospital of Shanghai, Shanghai 200025, China)

[KEY WORDS] Glycated Albumin; Glycosylated Hemoglobin A1c; Significant Coronary Artery Stenosis; Diabetes Mellitus; Independent Risk Factors

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between the serum level of glycated albumin (GA) and the presence and severity of coronary artery disease (CAD) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** The serum levels of GA and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) were measured in 349 consecutive diabetic patients and 340 normal controls. Diabetic patients were further divided into patients without significant coronary stenosis ($n=166$) and patients with significant coronary stenosis defined as luminal diameter narrowing $\geq 70\%$ ($n=183$). Multivariate analysis was performed to determine independent risk factors for significant CAD in patients with type 2 diabetes mellitus. **Results** The serum GA level was significantly higher in patients with significant coronary stenosis than patients without significant coronary stenosis and controls ($P<0.01$), and correlated significantly with the number of diseased coronary arteries ($r=0.19, P<0.01$), whereas no obvious difference was found in HbA1c between the groups. Multivariate analysis revealed that older age, male gender, serum level of GA, lipoprotein (a) and hypertension were independent risk factors for significant CAD in diabetic patients. **Conclusions** The serum level of GA is associated with the presence and severity of CAD in patients with type 2 diabetes mellitus.

糖尿病患者在高糖环境下, 葡萄糖或醛糖与活性氨基酸基团发生非酶促化学反应, 形成 Amadori 早期糖基化产物, 再经一系列复杂的化学修饰后形成不可逆的晚期糖基化产物(advanced glycation end products, AGE)。体内 Amadori 早期糖基化产物和 AGE 积累与包括动脉粥样硬化在内的糖尿病血管并发症密切相关^[1-5]。糖化血红蛋白(glycosylated he-

moglobin A1c, HbA1c) 和糖化白蛋白(glycated albumin, GA) 均属于早期糖基化产物, 研究发现 HbA1c 是评价糖尿病患者近期血糖控制情况和预测血管并发症的重要指标^[1,6]。而血清 GA 浓度(约占循环中糖化蛋白总量的 80% 左右)会随着血糖浓度的升高而升高, 并且比 HbA1c 更为敏感^[7]。研究发现, 血清 GA 浓度升高可能与冠心病发展存在一定关系^[8,9]。本文旨在探讨 GA 与糖尿病患者并发冠心病的关系。

[收稿日期] 2007-08-13

[修回日期] 2008-01-08

[作者简介] 丁风华, 硕士, 主治医师, 从事冠心病的诊断和治疗研究, E-mail 为 dingding-1976@yahoo.com.cn。陆林, 博士, 副主任医师, 从事冠心病和糖尿病的发病机制研究, E-mail 为 lulinslyzl@hotmail.com。沈卫峰, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 从事冠心病的诊断和治疗及冠心病和糖尿病的发病机制研究、干细胞研究, E-mail 为 rjshenweifeng@yahoo.com.cn。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2004 年 7 月至 2006 年 6 月在本院连续接受冠

状动脉造影的糖尿病患者 349 例(男性 196 例,女性 153 例,年龄 52~75 岁)。糖尿病诊断按 WHO 定义(空腹血糖 > 7.0 mmol/L 或者餐后 2 h 血糖 > 11.1 mmol/L 或糖尿病患者正接受口服降糖药或胰岛素治疗)。除外心功能不全、急性冠状动脉综合征和以往心肌梗死、1 型糖尿病、免疫系统疾病、恶性肿瘤、细菌或病毒感染者。根据冠状动脉造影结果,将 349 例患者分为冠状动脉非显著狭窄组($n=166$)和显著狭窄组($n=183$)。冠心病即冠状动脉显著狭窄定义为:前降支及其分支、回旋支及其分支和右冠状动脉管腔直径狭窄 $\geq 70\%$,左主干狭窄 $\geq 50\%$ 。任意一支冠状动脉和/或其分支显著狭窄定义为单支病变,两支或三支血管病变定义为多支血管病变(左主干管腔狭窄 $\geq 50\%$ 为两支血管病变)。另外,入选 340 例为正常对照组(男性 185 例,女性 155 例,年龄 54~76 岁),这些患者无糖尿病、高血压和冠心病,其余生活及工作习惯与糖尿病患者类似。

1.2 血糖、血脂及生物化学指标测定

患者均空腹测血糖、血尿素氮、血清肌酐、内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance, ECC)、HbA1c(血红蛋白监测系统,美国 Biorad Variant 公司)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和脂蛋白(a)(Hitachi 912 Analyzer, 德国罗氏诊断有限公司)。

1.3 糖化白蛋白的检测

溴甲酚紫法测血清 GA 水平。首先,用酮胺氧化酶去除内源性糖化氨基酸。然后水解氧化 GA 生成氢过氧化物并行定量分析。所得 GA 值除以血清白蛋白浓度进行校正,即 GA 占白蛋白的比率。糖化白蛋白试剂盒(Asahi Kasei Pharma, 日本)线性范围 3.2%~68.1%,最大批间变异系数 3.0%。

1.4 统计学分析

连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 ANOVA 方差分析。由于 GA、TG、HbA1c 脂蛋白(a)和肌酐等指标为非正态分布,故组间差异用 Mann-Whitney U 检验进行两两比较。采用 Pearson 相关和 Spearman 相关分析评价各变量间的相关性。采用多元回归分析判断冠状动脉显著狭窄的独立危险因素。

2 结果

2.1 基线资料比较

与对照组相比,冠状动脉显著狭窄组中吸烟率、

空腹血糖、收缩压、脂蛋白(a)、TG 和尿素氮显著升高($P < 0.05$),血肌酐也显著升高而 ECC 显著减低($P < 0.001$,表 1)。冠状动脉造影显示冠状动脉显著狭窄组中 1 支血管病变为 64 例(35.0%),2 支血管病变为 55 例(30.0%),3 支血管病变为 64 例(35.0%)。

表 1. 一般临床资料

临床资料	对照组 ($n=340$)	非显著狭窄组 ($n=166$)	显著狭窄组 ($n=183$)
男性(例)	185(54.4%)	88(53.0%)	108(59.0%)
年龄(岁)	54.5 $\pm$ 8.2	62.1 $\pm$ 11.8 ^a	67.5 $\pm$ 10.2 ^a
吸烟(例)	19(5.6%)	32(19.3%) ^a	41(22.4%) ^a
高血压(例)	0(0%)	105(63.3%) ^a	147(80.3%) ^{ac}
收缩压(mmHg)	120.0 $\pm$ 11.8	135.8 $\pm$ 20.7 ^a	139.4 $\pm$ 22.2 ^a
舒张压(mmHg)	77.6 $\pm$ 9.3	80.4 $\pm$ 13.9	78.3 $\pm$ 13.9
TG(mmol/L)	1.1 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 1.5 ^a	2.2 $\pm$ 1.5 ^a
TC(mmol/L)	4.71 $\pm$ 0.61	4.82 $\pm$ 1.32	4.81 $\pm$ 1.09
HDLC(mmol/L)	1.34 $\pm$ 0.22	1.22 $\pm$ 0.31	1.10 $\pm$ 0.31
LDLC(mmol/L)	2.70 $\pm$ 0.48	2.91 $\pm$ 0.90	2.71 $\pm$ 0.90
脂蛋白(a)	0.17 $\pm$ 0.15	0.19 $\pm$ 0.11 ^a	0.25 $\pm$ 0.21 ^{ac}
空腹血糖(mmol/L)	4.6 $\pm$ 0.5	7.1 $\pm$ 2.1 ^a	7.2 $\pm$ 2.5 ^a
尿素氮(mmol/L)	5.52 $\pm$ 1.22	5.50 $\pm$ 1.59	6.02 $\pm$ 2.49 ^{ac}
血清肌酐(mg/L)	8.8 $\pm$ 1.9	8.5 $\pm$ 1.7	10.1 $\pm$ 2.8 ^{ac}
ECC(ml/min)	90.8 $\pm$ 14.8	84.3 $\pm$ 27.1 ^b	67.2 $\pm$ 20.9 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与非显著狭窄组相比。

2.2 血清糖化白蛋白和糖化血红蛋白水平

结果发现冠状动脉非显著狭窄组的 GA 水平(19.4%, 95% CI 为 18.8%~20.3%)明显高于对照组(14.7%, 95% CI 为 14.6%~15.0%, $P < 0.01$),而冠状动脉显著狭窄组的 GA 水平(21.2%, 95% CI 为 20.5%~21.8%)较冠状动脉非显著狭窄组更高($P < 0.05$)。冠状动脉显著狭窄组的 HbA1c 水平(7.8%, 95% CI 为 7.6%~8.1%)较对照组(6.1%, 95% CI 为 4.0%~7.2%)升高,但与非显著狭窄组(7.4%, 95% CI 为 7.1%~7.8%)比差异无显著性($P > 0.05$)。

2.3 血清糖化白蛋白水平与冠状动脉病变的关系

冠状动脉显著狭窄组中三支血管病变患者 GA 水平(21.9%, 95% CI 为 21.1%~22.8%)较单支血管病变患者(19.9%, 95% CI 为 19.0%~20.7%)明显升高($P < 0.05$,表 2)。把对照组作为 0 支血管病变,GA 水平与病变血管数呈正相关($r = 0.19$, $P < 0.01$)。糖尿病患者中 GA 与 HbA1c 显著相关($r = 0.799$, $P < 0.001$)。HbA1c 水平与冠心病病变血管数无关($r = 0.13$, $P = 0.095$)。

2.4 冠状动脉显著狭窄的独立危险因素分析

多元回归分析结果表明在这些糖尿病患者中,

年龄 ≥ 65 岁、男性、GA、脂蛋白(a) 和高血压是冠状动脉显著狭窄的独立危险因素。当血清 GA 水平 $\geq 20\%$ 时, 冠状动脉显著狭窄的危险性增加至 2.9 倍(表 3)。

表 2. 不同冠状动脉病变亚组血清糖化白蛋白和糖化血红蛋白水平

病变支数	GA	HbA1c
对照组	14.7% (11.9%~17.5%)	6.1% (5.3%~6.9%)
1 支血管	19.9% (16.1%~23.7%) ^a	7.8% (6.6%~8.9%) ^a
2 支血管	20.8% (16.6%~25.0%) ^a	7.8% (6.7%~8.9%) ^a
3 支血管	21.9% (17.4%~26.4%) ^{ab}	7.8% (6.8%~8.9%) ^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与 1 支血管相比。

表 3. 多元回归分析

因素	P 值	比数比	95% CI
男性	0.003	2.42	1.38~4.16
≥ 65 岁	< 0.0001	2.83	1.67~4.81
高血压	0.035	1.75	1.03~3.02
吸烟	0.234	1.48	0.78~2.79
高脂血症	0.081	1.47	0.96~2.58
GA $\geq 20\%$	< 0.0001	2.90	1.75~4.80
脂蛋白(a) ≥ 0.22 g/L	0.01	2.28	1.22~4.28

3 讨论

研究证实^[10-12], 高血糖环境促使 Amadori 型早期糖基化产物和 AGE 的生成, 这些糖基化产物导致糖尿病患者发生大血管(如冠心病)和微血管(如糖尿病肾病)并发症。其中, GA 是主要的 Amadori 型早期糖基化产物。本研究发现, 伴冠状动脉显著狭窄的糖尿病患者, GA 浓度更高, 且随着冠状动脉病变血管数的增加而增高。多元回归分析发现, GA 浓度是糖尿病患者伴发冠状动脉显著狭窄的独立危险因素。表明 Amadori 早期糖化产物与糖尿病并发症及其严重程度密切相关。

以往学者采用 HbA1c 作为评价糖尿病血糖控制情况和血管并发症预测的重要指标^[1,6]。本研究发现, GA 与 HbA1c 显著相关($r = 0.799$, $P < 0.001$)。且进一步亚组分析发现, 随着冠状动脉病变血管数增加, GA 会逐渐增加且达到统计学差异而 HbA1c 无统计学差异。这一结论与此前 Ravipati 等^[13]报道的糖尿病患者中, HbA1c 与冠心病的严重程度相关的结果不同。推测是由于本研究将糖尿病分为冠状动脉显著狭窄组($\geq 70\%$)和非显著狭窄组

($< 70\%$), 所以得到结果与以往研究不同。另一方面, 有研究证实快速胰岛素注射后, 血糖得到快速控制后 GA 仍将维持数周而 HbA1c 却逐步下降^[14]。而且严重肾病或其他原因引起贫血者, 采用 HbA1c 作为评价指标显然会得出错误结论。综上所述, GA 在评价糖尿病患者并发冠心病及其严重程度方面价值更大。

研究发现 GA、脂蛋白(a) 和高血压是冠状动脉显著狭窄的独立危险因素。然而, HDLC 和 LDLC 却不在其列, 这可能与大多数冠心病患者在入选本研究前已开始他汀类药物有关, 而他汀类药物对脂蛋白(a) 的影响不大。

总之, 糖尿病患者 GA 水平与冠状动脉严重程度显著相关。GA 可能成为预测糖尿病合并冠心病及其严重程度有效的血清学指标。

[参考文献]

- [1] Aso Y, Inukai T, Tayama K, et al. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2000, **37** (2): 87-92.
- [2] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*, 2001, **414** (6865): 813-820.
- [3] Ahmed N. Advanced glycation endproducts: role in pathology of diabetic complications [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, **67** (1): 3-21.
- [4] 张桂林, 刘尚喜, 邓鹤秋, 等. 晚期糖基化终产物激活内皮细胞核因子 κB [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (3): 329-331.
- [5] 郑超, 文格波. 晚期糖基化终产物在糖尿病血管并发症中的致病机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (3): 270-272.
- [6] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. *Ann Intern Med*, 2004, **141** (6): 421-431.
- [7] Koga M, Matsumoto S, Saito H, et al. Body mass index negatively influences glycated albumin, but not glycated hemoglobin, in diabetic patients [J]. *Endocrinol J*, 2006, **53** (3): 387-391.
- [8] Hattori Y, Banba N, Gross SS, et al. Glycated serum albumin-induced nitric oxide production in vascular smooth muscle cells by nuclear factor κB -dependent transcriptional activation of inducible nitric oxide synthase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **259** (1): 128-132.
- [9] Amore A, Cirina P, Conti G, et al. Amadori-configured albumin induces nitric oxide-dependent apoptosis of endothelial cells: a possible mechanism of diabetic vasculopathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19** (1): 53-60.
- [10] Schalkwijk CG, Chaturvedi N, Twaalfhoven H, et al. Amadori-albumin correlates with microvascular complications and precedes nephropathy in type 1 diabetic patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32** (7): 500-506.
- [11] Cohen MP. Intervention strategies to prevent pathogenetic effects of glycated albumin [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, **419** (1): 25-30.
- [12] Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, **34** (12): 785-796.
- [13] Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2006, **97** (7): 968-969.
- [14] Rendell M, Paulsen R, Eastberg S, et al. Clinical use and time relationship of changes in affinity measurement of glycosylated albumin and glycosylated hemoglobin [J]. *Am J Med Sci*, 1986, **292** (1): 11-14.

(此文编辑 许雪梅)