

1,5-脱水葡萄糖醇检测 对短期血糖水平预测及临床新应用研究*

林敏, 郑华, 陈丽萌 (中国医学科学院北京协和医院肾内科, 北京 100730)

摘要: 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)是人体内广泛存在且化学性质稳定的单糖,其浓度在血糖正常时稳定,当血糖超过肾糖阈时降低,可用于监测短期血糖水平变化。近年来研究表明 1,5-AG 不仅可以增加早期糖尿病诊断的敏感度和特异度、监测妊娠期血糖波动和新生儿相关并发症;在评估糖尿病相关微血管病变,预测心脑血管不良事件等方面也具有独特优势,此外它还直接参与血糖调节和炎症反应,是有较好临床应用前景的生物标志物。

关键词: 1,5-脱水葡萄糖醇;血糖波动;微血管病变;心脑血管事件

中图分类号: R446.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2018)04-001-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.001

1,5-Anhydroglucitol as Short-term Glycemic Markers and Usage in Other Clinical Fields

LIN Min, ZHENG Hua, CHEN Li-meng (Department of Nephrology,

Peking Union Medical College Hospital, Chinese Medical Science Academy, Beijing 100730, China)

Abstract: 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) is a chemically inert monosaccharide widely distributed in the human body, whose concentration is stable under normal serum glucose level but declines when serum glucose level exceeds the renal glucose threshold. 1,5-AG can reflect short-term glycemic control, especially serum glucose fluctuation and postprandial hyperglycemia. 1,5-AG also shows superior sensitivity and specificity in early diagnosis of diabetes and notable value in gestational diabetes mellitus, neonatal complications, diabetes-related microangiopathy monitor, and cardiovascular and cerebrovascular adverse event prediction. In addition, 1,5-AG directly participates in glucose metabolism and inflammatory reactions. In conclusion, 1,5-AG has been proved as a promising clinical and academic biomarker.

Keywords: 1,5-anhydroglucitol; glucose fluctuation; microangiopathy; cardiovascular diseases

糖尿病是危害人类健康的重大疾病,我国糖尿病患病率高达 11.6%^[1],良好的血糖控制直接关系到患者的心、脑、肾等重要器官并发症的长期预后,而血糖波动增大会促进机体的氧化应激和炎症反应,加重糖尿病并发症的发生和发展。目前用于检测血糖波动的指标如糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化清蛋白(GA)和果糖胺(FA)均无法反映餐后高血糖等短时间血糖波动,需要同时监测血糖水平。而 1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG, 又称 1,5-脱水山梨醇)是人体内化学惰性的可溶性单糖,受生化条件影响小,单次检测可反映 2~4 周内短期血糖水平及血糖波动情况,对餐后高血糖敏感,已经广泛用于欧美、日本等多个国家糖尿病临床监测^[2]。近年来,随着 1,5-AG 测定方法的完善及临床研究进展,其对糖尿病、糖尿病重要靶器官损伤的预测价值也越受到重视,本文将对其生物学特征、新的检测方法和新的临床应用进展和

前景进行简述。

1 1,5-AG 的生物学特征及代谢特点 1973 年 Pitkahan 等首次从人脑脊液中检出 1,5-AG。随后的研究证实 1,5-AG 是一种血清中含量仅次于葡萄糖的多元醇糖,以游离形式广泛分布于全身各组织器官。人体内 1,5-AG 主要来自食物摄入,大多数天然食物中 1,5-AG 含量相近,豆类和人参等中药中含量较高。人体每日大约经小肠的钠-葡萄糖同向转运体 4(SGLT4)从食物中摄取 1,5-AG 约 4.38 mg^[3];经内源性途径合成约 0.4 mg。由于低分子量、高亲水性且以游离形式存在,1,5-AG 可自由滤过肾小球基底膜,但几乎全部被近端肾小管的 SGLT4 重吸收,每日经尿液排出量约 4.76 mg,粪便排出量可忽略不计,出入基本平衡。同时,1,5-AG 是一种化学惰性的化合物,不参与能量代谢过程,故其血浆浓度在一般情况下可维持稳定状态。单次口服大量 1,5-AG 可使其血清浓度

* 基金项目:国家自然科学基金(81470937, 81641024),国家重点研发计划“精准医学”重点专项(2016YFC0901500),宁夏回族自治区重点研发计划(对外科技合作专项)东西部合作项目(2018YBZD0557),中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助(2016-12M-2-004),北京协和医学院教学改革基金(2016zlgc0103),中国医学科学院协和学者基金。

作者简介:林敏(1994—),女,在读博士,临床医学专业学习中, Tel: 010-65295058, E-mail: linpumc@126.com。

通讯作者:陈丽萌(1971—),女,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事原发和继发肾脏病研究, Tel: 010-69155058, E-mail: chenlimeng@pumch.cn。

在 30 min 内达峰值, 3 h 内缓慢回落, 24 h 内几乎全部经尿液排出, 服用后 24 h 复测 1,5-AG 血清浓度仍保持稳定^[4]。

2 1,5-AG 的检测方法 1,5-AG 的检测已经历了若干次改进。由于稳定的化学性质, 血清和血浆均可直接用于检测 1,5-AG 浓度, 4℃可保存 4 周, -20℃则可保存 3 年。检测的方法经过了气相液相薄层色谱、反相色谱柱和吡喃糖氧化酶固定柱全酶法、液相色谱负离子电喷雾串联质谱(LC-MS/MS)和电化学阻抗谱改良的进步, 目前最常用的方法是葡萄糖激酶-吡喃糖氧化酶的联合酶法, 其检测成本低, 更适合作为常规检验。20 世纪 90 年代, 日本最早将商品化试剂盒的 GlycoMark™用于临床检验, 该试剂盒 2003 年经过美国 FDA 批准, 可用于监测糖尿病患者短期血糖控制水平。新近研究发现, 该试剂盒也可以稳定检测唾液中 1,5-AG 水平, 只需要同时加入水解酶去除唾液中半乳糖的影响^[5,6]。而近年来采用 WST-5 为色源的脱氢酶法, 可进一步降低检验试剂的成本, 也有望用于临床^[7]。

3 1,5-AG 对血糖监测应用价值和影响因素 肾糖阈是影响 1,5-AG 水平的重要因素。当血糖超过肾糖阈时, 由于尿中高浓度的葡萄糖与近曲小管 SGLT4 的亲合力更强, 竞争性抑制 1,5-AG 的重吸收, 尿 1,5-AG 的排泄量增加, 进而导致血清 1,5-AG 含量降低, 体内 1,5-AG 总储量下降。由于天然食物中广泛存在 1,5-AG, 在糖尿病患者的治疗过程中, 当血糖水平正常时, 1,5-AG 能够以每天约 0.5 μg/ml 的速率逐渐恢复正常。因此, 血清 1,5-AG 水平仅仅受高血糖(超过肾糖阈)持续时间和峰值影响, 是短期 3~7 天血糖尤其是血糖波动情况(如餐后高血糖)的敏感指标, 可以更早反映药物疗效和血糖波动性。1,5-AG 与种族和体重指数无关。和 HbA1c 相比, 1,5-AG 在血糖监测中的优势还表现为不受血红蛋白亚型、贫血及红细胞寿命的影响; 和 GA 及 FA 相比, 不用考虑清蛋白代谢速度、蛋白尿和低清蛋白血症等因素的影响。因此, 1,5-AG 与上述传统血糖指标相比, 有更好的敏感度和特异度^[8]。

需要注意的是与 HbA1c 一样, 年龄及性别对 1,5-AG 浓度也有一定影响^[8,9], 某些特殊饮食和药物(如可以竞争 SGLT4 重吸收 1,5-AG 的富含甘露糖、果糖、半乳糖等的食物和药物)也可轻度影响 1,5-AG 水平。有研究表明严重肾功能损害会影响 1,5-AG 水平, 但我国纳入 1 000 例研究对象的研究提示: 轻中度肾功能不全患者($eGFR \geq 30$ ml/min), 1,5-AG 值与 eGFR 并无显著相关性^[10]。

因此对于慢性肾功能衰竭(CKD)3 期以上的患者和健康人, 检测 1,5-AG 时, 还应注意饮食的影响, 并按照年龄、性别界定 1,5-AG 的正常值范围。

4 1,5-AG 临床新应用研究

4.1 协助诊断早期糖尿病和妊娠糖尿病 随着人群中糖尿病发病率的快速增加, 迫切需要操作简便、高敏感度和特异度的新方法来提高糖尿病早期诊断率。OGTT 试验是目前最敏感的方法, 但需要事先禁食及多次采血, 耗时较长, 并不方便; 而简便的空腹血糖或 HbA1c 可能会遗漏单纯糖耐量受损的患者, 降低检出率。因此 1,5-AG 被认为具有较好的临床应用前景。来自 1 170 例中国社区居民的研究^[11]表明, 1,5-AG 对糖尿病筛查的 ROC 曲线下面积和敏感度均优于 HbA1c。我国另一项纳入 3 098 例糖尿病高危人群的研究证实, 1,5-AG 联合空腹血糖可提高糖尿病诊断率, 敏感度 82.5%, 特异度 83.5%, 可使 75% 患者避免 OGTT^[12]。1,5-AG 的测定仅需一次采血, 操作简便, 且样本保存时间更长, 不受环境温度影响, 更便于早期患者筛查。如果未来唾液 1,5-AG 测定方法发展更加成熟, 能为临床提供更为安全、简便的无创血糖监测方式, 将大大提高人群糖尿病筛查、监测疗效的依从性, 有积极的临床意义。

有研究者尝试将 1,5-AG 作为妊娠期间的辅助血糖生物标志物。研究证明孕妇的血 1,5-AG 浓度与孕妇的血糖异常类型相关, T1DM, T2DM 和妊娠糖尿病(GDM)孕妇的平均 1,5-AG 水平分别为 3.77 ± 2.82 , 5.73 ± 4.38 和 8.89 ± 4.39 μg/ml, 差异均有统计学意义($P < 0.000 1$)。同时, 孕妇 1,5-AG 水平与新生儿体重呈负相关($r = -0.28$, $P = 0.005$), 与新生儿低血糖风险也显著相关。研究表明, 发生低血糖事件(定义为出生后 24 h 内血糖低于 1.7 mmol/L, 或出生后 48 h 内血糖低于 2.5 mmol/L)的新生儿母亲的 1,5-AG 水平低于未发生低血糖事件组, 并在 GDM 亚组有统计学意义($P = 0.02$)。因此 1,5-AG 可用于监测孕妇血糖波动情况, 并预测新生儿发育和低血糖风险^[13]。

4.2 反映微血管病变 作为反映血糖短期波动和控制的生物标志物, 1,5-AG 可以有效提示糖尿病相关和非糖尿病相关的微血管病变。早年就有学者观察到血糖波动, 尤其是餐后短期高血糖可损伤血管内皮细胞, 引起一系列氧化应激反应, 与微血管损伤密切相关, 直接导致糖尿病微血管并发症(视网膜病变、糖尿病肾病)的发生和进展。首先 Dworacka 等^[14]观察到低 1,5-AG 水平与 CD4⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞亚群数量增加相关, 而 T 细胞是动

脉粥样硬化早期最早浸润动脉内膜的细胞,其水平与动脉粥样硬化的进展密切相关,故低 1,5-AG 水平提示更高的动脉粥样硬化风险。随后有研究者观察到血清 1,5-AG 水平可作为糖尿病视网膜病变(DR)发生风险的预测指标,低 1,5-AG 水平提示更高的 DR 风险,在 HbA1c<8.0%时,1,5-AG 水平较低的糖尿病患者的视网膜病变发病率明显升高。同时,T2DM 并发糖尿病肾病(DN)患者血清 1,5-AG 水平显著低于非 DN 组,提示 T2DM 伴肾功能损害者对 1,5-AG 的重吸收较肾功能正常者差。除糖尿病微血管病外,已有研究指出血清 1,5-AG 水平与 CKD 风险的负相关(风险比 0.68, $P<0.01$),在校正基础血糖和糖尿病患病情况后,依然具有统计学意义^[15]。此外另一项研究证实,在多囊肾患者中,校正人口统计学、随机分组、体重指数、降压药、eGFR,蛋白尿及蛋白质摄入量后,低 1,5-AG 水平与更高的 CKD 风险的相关性依然有统计学意义($P<0.01$),且多囊肾 CKD 患者 1,5-AG 显著高于非糖尿病的肾小球 CKD 患者($P<0.01$)。低 1,5-AG 水平已被证实提示更高的 ESRD 风险^[16]。而在动物药物肾毒性模型中,1,5-AG 尿排泄亦显著增加。因此,1,5-AG 也可成为评估糖尿病和非糖尿病肾损害的一项便捷指标。

4.3 预测心脑血管大血管事件风险 除了反映微血管病变,1,5-AG 水平还可以预测糖尿病大血管事件。首先日本人群的研究发现 1,5-AG 的升高与心-踝血管指数(CAVI)降低显著相关,提示 1,5-AG 可以预测周围血管病变。其次低 1,5-AG 水平提示糖尿病患者亚临床心血管疾病发生率更高,最为突出的是慢性亚临床心肌损伤^[17]。在控制良好(HbA1c $\leq 7\%$)的糖尿病患者中,低 1,5-AG 水平往往提示更高的急性缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作风险 [OR 2.26(1.56~3.28), $P<0.05$]。此外即使在没有冠心病的非糖尿病患者中,1,5-AG 对心血管事件也有预测作用,有研究发现,在非糖尿病患者中,1,5-AG<10.0 $\mu\text{g/ml}$ 组出现主要心脑血管事件的风险显著增高 2.34 倍($P=0.022$),发生非致死性心肌梗死、脑卒中事件的全因死亡率增加 4.07 倍($P<0.01$),其预测价值优于 HbA1c^[18]。1,5-AG 还可以提示经皮冠状动脉介入治疗术后心血管事件发生,需要冠状动脉血运重建术和靶病变血运重建的患者较其他患者 1,5-AG 水平更低(14.5 \pm 6.6 $\mu\text{g/ml}$ vs 17.3 \pm 7.0 $\mu\text{g/ml}$, $P=0.02$)^[19]。

4.4 参与血糖调节和炎症反应的临床意义 血清 1,5-AG 水平不仅可以反映近期血糖控制情况,有研究表明,它可以直接参与血糖调节过程,如同时

在摄入蔗糖、葡萄糖的同时摄入 1,5-AG,可以显著抑制餐后血糖上升。这一作用可能来源于 1,5-AG 对小肠双糖酶的抑制作用。动物实验表明,1,5-AG 可以非竞争性抑制大鼠小肠蔗糖酶 50% 的活性,对麦芽糖酶、海藻糖酶、乳糖酶也有较强的抑制作用。新近研究表明 1,5-AG 还能够刺激胰岛素瘤细胞的胰岛素分泌。这些结果提示 1,5-AG 存在潜在的降糖效果,且由于摄入的 1,5-AG 并不参与能量代谢、很快可经肾脏排出,并不会造成糖尿病患者的额外热量摄入。1,5-AG 还可以抑制体内的炎症反应。脂多糖(LPS)可刺激巨噬细胞释放大量的 TNF- α , IL-6, MCP-1 和 IL-1 β 加重炎症反应,动物试验证实,在受到 LPS 刺激的小鼠肺内,1,5-AG 可通过抑制巨噬细胞中的 Akt/NF- κ B 活性来抑制促炎细胞因子释放和 iNOS 表达,减轻 LPS 诱发的炎症反应,细胞试验也得到了类似的结论。这表明 1,5-AG 能增强 T2DM 患者对 LPS 的耐受性^[20]。

综上所述,1,5-AG 是一种化学惰性、不参与代谢、体内浓度稳定的单糖,其浓度降低提示高于肾糖阈的高血糖持续时间和浓度增加。作为新型糖尿病监测指标,血 1,5-AG 有样本储存要求低,监测简便等优势;唾液 1,5-AG 更可成为无创监测血糖波动、短期血糖水平指标。此外 1,5-AG 在早期糖尿病诊断、反映糖尿病微血管病变、预测心脑血管大血管事件上也拥有良好的临床应用前景,还可能作为潜在降血糖和抗炎治疗药物而广受关注。

参考文献:

- [1] Xu Y, Wang H, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA: Journal of the American Medical Association, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Yamanouchi T, Moromizato H, Shinohara T, et al. Estimation of plasma glucose fluctuation with a combination test of hemoglobin A1c and 1,5-anhydroglucitol[J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 1992, 41(8): 862-867.
- [3] Nakamura S, Tanabe K, Yoshinaga K, et al. Effects of 1,5-anhydroglucitol on postprandial blood glucose and insulin levels and hydrogen excretion in rats and healthy humans[J]. The British Journal of Nutrition, 2017, 118(2): 81-91.
- [4] Tazawa S, Yamato T, Fujikura H, et al. SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential transporter for mannose, 1,5-anhydro-D-glucitol, and fructose[J]. Life Sciences, 2005, 76(9): 1039-1050.
- [5] Halama A, Kulinski M, Kader SA, et al. Measurement of 1,5-anhydroglucitol in blood and saliva: from non-targeted metabolomics to biochemical assay[J]. Journal of Translational Medicine, 2016, 14(1): 140.
- [6] Mook-Kanamori DO, Selim MM, Takiddin AH, et al. 1,5-Anhydroglucitol in saliva is a noninvasive marker of short-term glycemic control[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2014, 99(3): E479-E483. (下转 7 页)

- [7] 潘利琴,张德亭,连国军,等.以 WST-5 为色源脱氢酶法测定血清 1,5-AG 含量[J].中国卫生检验杂志,2013,23(3):688-690.
Pan LQ,Zhang DT,Lian GJ,et al.A new enzymatic method for determination of 1,5 anhydro-D-glucitol in serum using WST-5 as a color source[J].Chinese Journal of Health Laboratory Technology,2013,23(3):688-690.
- [8] Malkan UY,Gunes G,Corakci A.Rational diagnoses of diabetes; the comparison of 1,5-anhydroglucitol with other glycemic markers[J].Springer Plus,2015,4(1):587.
- [9] 王洋一,胡宏章.在不同性别及年龄间糖化血红蛋白水平差异分析[J].现代检验医学杂志,2017,32(2):123-125,130.
Wang YY,Hu HZ.Differential analysis of glycosylated hemoglobin in different sex and age[J].Journal of Modern Laboratory Medicine,2017,32(2):123-125,130.
- [10] Wang Y,Bai Y,Yang R,et al.Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations remain valid as a glycemic control marker in diabetes with earlier chronic kidney disease stages[J].Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes,2017 doi:10.1055/S-0043-122142[Epub ahead of print].
- [11] Wang Y,Yuan Y,Zhang Y,et al.Serum 1,5-anhydroglucitol level as a screening tool for diabetes mellitus in a community-based population at high risk of diabetes[J].Acta Diabetologica,2017,54(5):425-431.
- [12] Su H,Ma X,Yin J,et al.Serum 1,5-anhydroglucitol levels slightly increase rather than decrease after a glucose load in subjects with different glucose tolerance status[J].Acta Diabetologica,2017,54(5):463-470.
- [13] Wright LA,Hirsch IB,Gooley TA,et al.1,5-anhydroglucitol and neonatal complications in pregnancy complicated by diabetes[J].Endocrine Practice,2015,21(7):725-733.
- [14] Dworacka M,Winiarska H,Borowska M,et al.Proatherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients[J].Circ J,2007,71(6):962-967.
- [15] Yu B,Zheng Y,Nettleton JA,et al.Serum metabolomic profiling and incident CKD among African Americans[J].Clinical Journal of the American Society of Nephrology,2014,9(8):1410-1417.
- [16] Rebholz CM,Grams ME,Chen Y,et al.Serum levels of 1,5-anhydroglucitol and risk of incident end-stage renal disease[J].American Journal of Epidemiology,2017,186(8):952-960.
- [17] Liang M,McEvoy JW,Chen Y,et al.Association of a biomarker of glucose peaks,1,5-anhydroglucitol, with subclinical cardiovascular disease[J].Diabetes Care,2016,39(10):1752-1759.
- [18] Fujiwara T,Yoshida M,Akashi N,et al.Lower 1,5-anhydroglucitol is associated with adverse clinical events after percutaneous coronary intervention[J].Heart and Vessels,2016,31(6):855-862.
- [19] Takahashi S,Shimada K,Miyauchi K,et al.Low and exacerbated levels of 1,5-anhydroglucitol are associated with cardiovascular events in patients after first-time elective percutaneous coronary intervention[J].Cardiovascular Diabetology,2016,15(1):145.
- [20] Meng X,Tancharoen S,Kawahara KI,et al.1,5-Anhydroglucitol attenuates cytokine release and protects mice with type 2 diabetes from inflammatory reactions[J].International Journal of Immunopathology and Pharmacology,2010,23(1):105-119.