

纤维蛋白原/白蛋白比值与2型糖尿病慢性并发症的相关性研究进展

林青, 李社莉*

延安大学附属医院内分泌代谢科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

2型糖尿病的患病率逐年升高, 糖尿病各项并发症的发病率也随之增加。其中, 糖尿病慢性并发症造成2型糖尿病患者巨大的健康问题、心理压力及经济负担。近年来, 大量研究发现慢性低度炎症机制参与糖尿病及其并发症的发生及进展。纤维蛋白原/白蛋白比值作为一种新定义的炎症指标, 与多种全身性炎症疾病的关系被大量研究, 有望作为糖尿病血管病变及神经病变的预测指标, 指导临床的早期防治。本文就纤维蛋白原/白蛋白比值与2型糖尿病慢性并发症的相关性研究进行综述。

关键词

纤维蛋白原/白蛋白比值, 2型糖尿病, 糖尿病并发症

Research Progress in the Correlation between Fibrinogen to Albumin Ratio and Chronic Complications of Type 2 Diabetes

Qing Lin, Sheli Li*

Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 9th, 2024; accepted: Apr. 2nd, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes is increasing year by year, and the incidence of various complications of diabetes is also increasing. Chronic complications of diabetes cause huge health problems, psychological stress and financial burden for patients with type 2 diabetes. In recent years, a

*通讯作者。

large number of studies have found that the mechanism of chronic low-grade inflammation is involved in the occurrence and progression of diabetes and its complications. As a newly defined inflammatory index, the fibrinogen to albumin ratio has been extensively studied on the relationship between a variety of systemic inflammatory diseases, and is expected to be used as a predictor of diabetic vascular disease and neuropathy to guide the early prevention and treatment of clinical practice. This article reviews the correlation between fibrinogen to albumin ratio and chronic complications of type 2 diabetes.

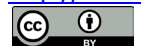
Keywords

Fibrinogen to Albumin Ratio, Type 2 Diabetes, Diabetes Complications

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)作为严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题,其患病率、发病率呈逐年攀升趋势,预计2040年全球将有6.42亿糖尿病患者[1]。糖尿病主要危害在于其慢性并发症,包含微血管病变、大血管病变、神经系统病变、糖尿病足等。研究发现,在T2DM患者病程进展中50%并发微血管病变,27%患者并发大血管并发症[2]。与非糖尿病人群相比,糖尿病人群全因死亡、心血管死亡、失明、下肢截肢风险均明显升高[3]。因此,早期筛查、诊断、治疗糖尿病慢性并发症,对延缓疾病进展、减轻家庭及社会医疗负担有重要意义。糖尿病的慢性并发症的成因尚未完全解释清楚,但现在普遍认为它与高血糖、慢性炎症、遗传易感性、胰岛素抵抗、血管内皮功能失调、血凝异常等因素有关。近年来,越来越多的研究发现慢性低度炎症机制参与糖尿病及其慢性并发症的发生、发展。

纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)是一种肝脏合成的糖蛋白,是参与凝血和止血功能的重要成分。既往研究发现,FIB在炎症性疾病中表现升高,也参与调节组织炎症反应[4][5]。FIB和T2DM及其相关并发症之间的相关性已得到证明。白蛋白(albumin, ALB)在人体血浆中起至关重要的作用,它是肝细胞合成和分泌的核心蛋白质,不仅具有提供营养、维持渗透压等作用,还是炎症的急性负时相反应物。研究发现,ALB有可能通过其抗氧化、抗炎和抗凝的作用加速糖尿病相关慢性血管并发症的进展[6]。纤维蛋白原与白蛋白作为两个变化方向相反的指标,它们的结合会放大体内的炎症信号。纤维蛋白原/白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)较稳定,不太容易受到各种病理生理状态的影响,可能是对炎症反应更敏感的指标。作为一种新定义的炎症生物标志物,FAR已被发现是多种癌症及心血管疾病良好的预后指标。一项荟萃分析显示,更高水平的治疗前FAR与恶性肿瘤患者总生存期、无进展生存期、无病生存期、无复发生存期和复发时间呈正相关,表明它可能是实体恶性肿瘤预后的独立预测指标[7]。Li等研究发现,FAR在预测胶质母细胞瘤患者的预后方面优于FIB和ALB[8]。Ding等研究发现FAR可用于评估风湿性疾病脊柱关节炎炎症[9]。此外,FAR还能预测COVID-19的严重程度[10]。基于FAR与多种全身性炎症疾病的关系,本文就FAR与T2DM慢性并发症的相关性研究展开综述。

2. FAR与糖尿病微血管病变

2.1. 糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是临床上慢性肾功能衰竭及维持性血液透析的常见原发病

之一, 其主要的症状包括持续的白蛋白尿和(或)进行性的肾小球滤过率的降低[11]。DKD 诊断的金标准为肾组织穿刺活检, 但因其有创、出血等不良反较大并不作为临床首选。一种便捷、安全的诊断标志物有助于早期识别 DKD, 延缓 T2DM 患者进入透析的时机, 维持较高的生活质量以及减轻终末期肾病昂贵的透析花费。炎症是糖尿病肾病的主要发病机制之一[12]。吴苏等研究发现, 炎症指标中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)与 T2DM 患者的肾小管损伤呈正相关[13]。另一项纳入 2225 名研究对象的病例对照研究发现, DKD 组 FAR 显著高于非 DKD 组, FAR 与中性粒细胞计数、NLR 呈显著线性相关。FAR 是比 FIB 和 ALB 更强的 DKD 独立预测因子, 当 FAR 超过 67.3 mg/g 时, FAR 是 DKD 发展的独立危险因素, FAR 可能是预测和预防 DKD 进展的新型诊断生物标志物之一[14]。沃眉宏等研究发现, FAR 在微量白蛋白尿组中水平高于正常白蛋白尿组, 且 FAR 与肾小管损伤标志物 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG 呈正相关。FAR 可综合反映早期 DKD 患者肾小管损伤, 且其作用优于 NLR [15]。

2.2. 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种由持续高血糖触发的, 影响患者视网膜局部微血管病变, 也是 T2DM 的一种常见并发症。随着 T2DM 患病率增加, DR 已成为全球失明的主要原因之一, 严重影响患者的工作和生活[16]。目前 DR 的筛查和诊断主要依靠眼科检查, 包括眼底照相、眼部超声、眼部血管造影等, 缺乏简单、可行和血液学的生物标志物来反映疾病的严重程度。越来越多的研究已经确定了慢性低度炎症反应在 DR 发病机制中的重要作用[17]。He 等研究发现 NLR 与 T2DM 患者的 DR 呈正相关[18]。Chen 等研究发现, DR 组的 FAR 和 NLR 显著高于 NDR 组, 增殖性糖尿病视网膜病变亚组的 FAR 和 NLR 高于非增殖性糖尿病视网膜病变亚组, FAR 与 NLR 均与 DR 正相关。FAR 是 DR 的独立危险因素, FAR 预测 DR 进展的 ROC 曲线下面积为 0.708, 最佳临界值为 7.04 [19]。

3. FAR 与糖尿病大血管病变

糖尿病引起的大血管病变主要影响心肾动脉、脑动脉和肢体动脉等, 可能导致冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑出血、脑梗死以及间歇性跛行等。动脉粥样硬化是大血管病变的病理基础, 炎症反应贯穿其整个过程。由于糖尿病患者往往存在肥胖、高血压、血脂异常等动脉粥样硬化的危险因素, 因此他们患动脉粥样硬化的可能性更高。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者往往患病率更高, 发病更早, 并且病情进展速度更快。心血管疾病(CVD)是 T2DM 患者的主要死因之一。早期识别并积极干预动脉粥样硬化, 对改善患者预后, 减少心血管疾病死亡率有重要意义[20]。臂踝脉搏波速度(baPWV)作为一种可重复、非侵入、易于定量测量的动脉弹性指标, 是 CVD、心肌损伤和心血管事件的重要预测因子[21]。Chen 等研究发现, 男性 T2DM 患者 FAR 水平与 baPWV 和动脉硬化独立正相关, 在女性患者中则无上述相关[22]。国外研究发现, FAR 在急性 ST 段抬高性心梗和急性非 ST 段抬高性心梗患者中均与病变血管造影评分(SYNTAX 评分)相关, 可用于量化 CVD 的严重程度[23] [24]。一项为期 5 年随访的大型队列分析发现, 在接受经皮冠状动脉介入治疗的患者中, 糖尿病合并高 FAR 与较差的 5 年预后相关[25]。以上研究表明, FAR 可能有助于评估 CVD 的风险, 评估 T2DM 患者 CVD 的严重程度和预后。Zhai 等人研究发现 FAR 与急性脑桥梗死患者 3 个月预后不良显著相关[26]。

4. FAR 与糖尿病神经病变

在 T2DM 患者中, 神经系统并发症可涉及神经系统的各个部分, 可能与动脉粥样硬化、微血管病变、炎症、代谢等多种因素有关。一项国外的流行病学研究显示, 糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)影响了高达一半的糖尿病患者, 是发病率和死亡率增加的主要原因[27]。在对中国八个社区的 T2DM 患者进行流行病学调查时发现, DPN 的患病率高达 71.2% [28]。DPN 起病隐匿, 通常表现

为神经功能障碍, 包括肢体麻木、感觉减退、疼痛敏感、运动神经无力、运动受限等, 晚期可引起严重的并发症, 如糖尿病足溃疡、坏疽, 甚至截肢[27] [29]。诊断 DPN, 临床表现和体格检查较为主观, 肌电图是金标准, 但其操作复杂且费用较高。炎症在 DPN 的形成和发展中起着至关重要的作用。Ban 等研究发现 FAR 水平与 DPN 神经传导速度之间存在显著的负相关, FAR、LDL-C、HbA1c 均是 DPN 的独立危险因素, 与 FIB、HbA1c 相比, FAR 对 T2DM 中 DPN 发展的预测价值更大[30]。这可能是由于体内炎症反应增加, 加剧 T2DM 患者的氧化应激和微循环缺血和缺氧, 损害轴突并阻碍正常的神经传导功能, 从而导致 DPN 的发作。关于自主神经病变, Zhao 等研究发现, 糖尿病心脏自主神经病变(diabetic cardiac autonomic neuropathy, DCAN)患者组 FAR 显著高于非 DCAN 组。随着 FAR 四分位数的增加, DCAN 的发生率增加, 心率变异性参数降低, 糖尿病肾病、视网膜病变和周围神经病变的发生率增加。FAR 是 T2DM 患者 DCAN 的独立危险因素[31]。

5. 结语

综上所述, FAR 作为一种简便易得、价格低廉的新型生物标志物, 与 T2DM 慢性并发症存在一定的相关性, 有望成为 T2DM 多种慢性并发症的预测因子。通过对 FAR 的动态监测, 或可预测 T2DM 微血管病变、大血管病变、神经病变的发生, 评估其预后。从而指导临床早期积极干预, 降低并发症的发病率、延缓并发症进展, 提高患者生活质量, 减轻医疗负担。但是, 仍需要更多的大样本、多中心、前瞻性研究进一步验证其相关性, 并确定其最佳截断值及灵敏度、特异度。

参考文献

- [1] Ogurtsova, K., Da Rocha Fernandes, J.D., Huang, Y., *et al.* (2017) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates for the Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **128**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- [2] Zheng, Y., Ley, S. and Hu, F. (2018) Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- [3] Strain, W.D. and Paldanius, P.M. (2018) Diabetes, Cardiovascular Disease and the Microcirculation. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0703-2>
- [4] Hsieh, J.Y., Smith, T.D., Meli, V.S., *et al.* (2017) Differential Regulation of Macrophage Inflammatory Activation by Fibrin and Fibrinogen. *Acta Biomaterialia*, **47**, 14-24. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.09.024>
- [5] Luyendyk, J.P., Schoenecker, J.G. and Flick, M.J. (2019) The Multifaceted Role of Fibrinogen in Tissue Injury and Inflammation. *Blood*, **133**, 511-520. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>
- [6] Zhu, Y., Cai, X., Liu, Y., *et al.* (2019) Serum Albumin, but Not Bilirubin, Is Associated with Diabetic Chronic Vascular Complications in a Chinese Type 2 Diabetic Population. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12086. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48486-6>
- [7] Li, B., Deng, H., Lei, B., *et al.* (2022) The Prognostic Value of Fibrinogen to Albumin Ratio in Malignant Tumor Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 985377. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985377>
- [8] Li, J., Zhou, X., Xiang, Y., *et al.* (2021) Clinical Significance of Preoperative Fibrinogen to Albumin Ratio in Patients with Glioblastoma: A Single Center Experience. *Cancer Management and Research*, **13**, 3259-3269. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S305025>
- [9] Ding, Y. and Xue, L. (2022) The Potential Value of Fibrinogen to Albumin Ratio (FAR) in the Assessment of Inflammation in Spondyloarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **23**, Article No. 864. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05797-6>
- [10] Torun, A., Cakirca, T.D., Cakirca, G., *et al.* (2021) The Value of C-Reactive Protein/Albumin, Fibrinogen/Albumin, and Neutrophil/Lymphocyte Ratios in Predicting the Severity of COVID-19. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, **67**, 431-436. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20200883>
- [11] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet (London, England)*, **395**, 709-733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32977-0)
- [12] Navarro-González, J.F., Mora-Fernández, C., Muros de Fuentes, M., *et al.* (2011) Inflammatory Molecules and Path-

- ways in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **7**, 327-340. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.51>
- [13] 吴苏, 戴雅丽, 王阳阳, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病患者肾小管损伤的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1): 66-72.
- [14] Wang, K., Xu, W., Zha, B., *et al.* (2021) Fibrinogen to Albumin Ratio as an Independent Risk Factor for Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **14**, 4557-4567. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S337986>
- [15] 沃眉宏, 陆雨纯, 靳津, 等. 纤维蛋白原/前白蛋白比值和纤维蛋白原/白蛋白比值与早期糖尿病肾脏疾病患者肾小管损伤的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(12): 896-901.
- [16] Yau, J.W., Rogers, S.L., Kawasaki, R., *et al.* (2012) Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, **35**, 556-564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
- [17] Forrester, J.V., Kuffova, L. and Delibegovic, M. (2020) The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 583687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583687>
- [18] He, X., Qi, S., Zhang, X., *et al.* (2022) The Relationship between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Diabetic Retinopathy in Adults from the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Ophthalmology*, **22**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02571-z>
- [19] Chen, X., Zhao, J., You, Y., *et al.* (2023) The Ratio of Fibrinogen to Albumin Is Related to the Occurrence of Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **16**, 1859-1867. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S407391>
- [20] Venkataraman, P., Huynh, Q., Nicholls, S.J., *et al.* (2021) Impact of a Coronary Artery Calcium-Guided Statin Treatment Protocol on Cardiovascular Risk at 12 Months: Results from a Pragmatic, Randomised Controlled Trial. *Atherosclerosis*, **334**, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.002>
- [21] Sang, T., Lv, N., Dang, A., *et al.* (2021) Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Prognosis in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, **44**, 1175-1185. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00678-2>
- [22] Chen, C.M., Lu, C.F., Liu, W.S., *et al.* (2023) Association between Fibrinogen/Albumin Ratio and Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1120043. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1120043>
- [23] Karahan, O., Acet, H., Ertas, F., *et al.* (2016) The Relationship between Fibrinogen to Albumin Ratio and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with STEMI. *The American Journal of Emergency Medicine*, **34**, 1037-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.003>
- [24] Erdoğan, G., Arslan, U., Yenercağ, M., *et al.* (2021) Relationship between the Fibrinogen-to-Albumin Ratio and SYNTAX Score in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Revista de Investigación Clínica*, **73**, 182-189. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000534>
- [25] Wang, P., Yuan, D., Zhang, C., *et al.* (2022) High Fibrinogen-to-Albumin Ratio with Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with Poor Prognosis in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: 5-Year Findings from a Large Cohort. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, 46.
- [26] Zhai, M., Cao, S., Lu, J., *et al.* (2022) The Relationship between the Fibrinogen to Albumin Ratio and Early Outcomes in Patients with Acute Pontine Infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10760296211067260>
- [27] Tesfaye, S. and Selvarajah, D. (2012) Advances in the Epidemiology, Pathogenesis and Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **28**, 8-14. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2239>
- [28] 秦莉, 牛静雅, 周金意, 等. 社区糖尿病患者周围神经病变的患病率及其影响因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(12): 1578-1584.
- [29] Abuhay, H.W., Yenit, M.K. and Wolde, H.F. (2022) Incidence and Predictor of Diabetic Foot Ulcer and Its Association with Change in Fasting Blood Sugar among Diabetes Mellitus Patients at Referral Hospitals in Northwest Ethiopia, 2021. *PLOS ONE*, **17**, e0274754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274754>
- [30] Ban, J., Pan, X., Yang, L., *et al.* (2023) Correlation between Fibrinogen/Albumin and Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **16**, 2991-3005. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S427510>
- [31] Zhao, S., Yang, Z., Yu, M., *et al.* (2023) Influence of Fibrinogen/Albumin Ratio and Fibrinogen/Pre-Albumin Ratio on Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 3249-3259. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S431551>