

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.014

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.014

肌萎缩侧索硬化血清白蛋白与疾病严重程度的相关性

朱江¹, 赵斌¹, 黄永锋¹, 王迎¹, 闫炳苍², 张宏¹, 封婷¹

(1. 榆林市第一医院神经内科, 陕西 榆林 719000; 2. 西安中医脑病医院神经内科, 西安 710032)

[摘要] **目的:** 探讨肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者血清白蛋白与疾病严重程度的关系。**方法:** 收集经临床确诊的60例ALS患者进行了随访和评估, 另选60例周围神经病作为对照组, 对两组年龄、性别、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、血清白蛋白、尿素、尿酸方面进行对比分析, 肌萎缩侧束硬化的严重程度由专门神经内科医师行ALS功能量表修订版(ALS Function Scale, ALSFRS-R)评估, 并进行ALSFRS-R评分与血清白蛋白相关性分析。**结果:** ALS组血清白蛋白为(42.51±4.89) mmol/L, 周围神经病组血清白蛋白为(44.61±5.44) mmol/L, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、尿素、尿酸比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。ALS患者血清白蛋白与患者ALSFRS-R评分做相关性分析显示呈正相关($r = 0.306$, $P < 0.05$)。**结论:** 血清白蛋白计算简便, 是一个有效快捷的评估ALS疾病严重程度的指标, 具有一定的临床应用价值。

[关键词] 肌萎缩侧索硬化; 血清白蛋白; ALS功能量表修订版评分; 疾病严重程度

Correlation of serum albumin and severity of amyotrophic lateral sclerosis

ZHU Jiang¹, ZHAO Bin¹, HUNAG Yongfeng¹, WANG Ying¹, YAN Bingcang², ZHANG Hong¹, FENG Ting¹

(1. Department of Neurology, First Hospital of Yulin, Yulin Shaanxi 719000;

2. Department of Neurology, Xi'an TCM Brain Disease Hospital, Xi'an 710032, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between serum albumin and the severity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Methods:** Sixty patients with amyotrophic lateral sclerosis were followed up and evaluated. Sixty patients with peripheral neuropathy were selected as control group. Age, sex, cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein, urea and uric acid were compared between the two groups. The severity of amyotrophic lateral tract sclerosis was assessed by specialist neurologists with the revised ALS Function Scale (ALSFRS-R), and the correlation between ALSFRS-R score and serum albumin was analyzed. **Results:** The serum albumin level in ALS group was (42.51±4.89) mmol/L, and that in peripheral neuropathy group was (44.61±5.44) mmol/L, and there

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-13

通信作者 (Corresponding author): 赵斌, Email: zhenbeitai@163.com

基金项目 (Foundation item): 陕西省中医药管理局基金资助项目 (LCMS022)。This work was supported by the Project Foundation from Shaanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, China (LCMS022).

was a significant difference between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein, urea and uric acid between the two groups ($P > 0.05$). There was a positive correlation between serum albumin and ALSFRS-R score ($r = 0.306$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Serum albumin is an effective and rapid index for evaluating the severity of amyotrophic lateral sclerosis, and has a certain clinical value.

Keywords amyotrophic lateral sclerosis; serum albumin; ALS Function Scale score; severity of disease

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是运动神经元病(motor neuron disease)最常见的类型,以皮质、脑干、脊髓运动神经元进行性死亡导致肌无力、肌萎缩和呼吸肌瘫痪为特征^[1]。从起病至死亡2~4年。ALS是以进行性肌肉萎缩无力为特点的神经系统变性疾病,后期因呼吸肌无力及延髓麻痹导致呼吸功能及吞咽功能受累,最终多死于营养障碍、肺部感染及呼吸衰竭,临床上尚无特效治疗方法。ALS患者的预后与其营养状况密切相关^[2]。血清白蛋白的降低影响许多疾病的预后,尤其是危重症的预后,血清白蛋白水平与病情严重程度和病死率有密切关系^[3]。但国内尚少见这方面的资料,本研究旨在探讨血清白蛋白评估ALS患者疾病严重程度的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

陕西省渐冻人协会和榆林第一医院自2008年1月1日至2018年9月1日间收治的60例ALS患者。排除参照E1 Escorial诊断标准^[3],诊断级别分别为肯定、拟诊和可能,但经随访最后确定为ALS诊断。全部患者的诊断均由副主任及以上职称医师确定。另外选取2008年1月1日至2018年9月1日榆林市第一医院神经内科住院周围神经病患者60例,作为对照组。排除标准:1)首次就诊时临床症状类似ALS、但最终确定诊断不为ALS者,包括颈病、副肿瘤综合征、脊肌萎缩症、肯尼迪病、平山病、多灶性运动神经病等;2)家族性ALS,即家族中除先证者以外有肌肉无力萎缩症状或额颞叶痴呆表现的患者;3)少年型ALS,即发病年龄 < 18 岁者;4)首次就诊时诊断延迟时间 > 24 个月的患者。记录包括一般情况、临床表现、既往史、家族史、体格检查、实验室检查、治疗情况。并经本院医学伦理委员会通过。观察指标及随访:随访采用电话随访和门、急诊复诊形式,随访至2018年9月1日。

1.2 方法

对肌萎缩侧束硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的严重程度选用ALSFRS-R评分。ALS功能分级量表是目前临床试验中最常用的评分方法,包括12项,其中球部功能6项(言语、流涎、吞咽、呼吸困难、端坐呼吸、呼吸功能不全)、下肢功能2项(行走和爬楼梯)、上肢功能2项(书写、使用餐具),其他功能2项(穿衣和洗漱、床上翻身和整理被服)。评分从0分(完全不能完成任务)到48分(正常),分值越低提示神经功能缺损越严重。

1.3 血常规和生化指标

受试对象清晨空腹抽取肘静脉血促凝剂促凝,尿素氮检测采用两点速率法全自动生化分析仪测定,分离血清于当日用全自动生化分析仪进行血清白蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油、胆固醇和尿酸的测定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,选用K-S(Kolmogorov-Smirnov)检验是否为正态分布,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的采用中位数和四分位数间距表示。计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ALS组与对照组基本资料比较

ALS组共60例,其中男36例,女24例,年龄(55.47 ± 11.34)岁,周围神经病组共60例,男37例,女23例,年龄(52.23 ± 13.19)岁,两组性别比例和年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。ALS组血清白蛋白(42.51 ± 4.89) mmol/L,周围神经病组血清白蛋白(44.61 ± 5.44) mmol/L,两组患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、尿素、尿酸比较

差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 血清白蛋白与患者 ALSFRS-R 评分相关性分析

ALS患者血清白蛋白与患者ALSFRS-R评分做

相关性分析显示呈正相关($r=0.306$, $P<0.05$), 随着血清白蛋白降低, 患者ALSFRS-R评分越低, 病情加重(图1)。

表1 ALS组与对照组基本资料比较 ($n=60$)

Table 1 Comparison of data between group ALS and control group ($n=60$)

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	三酰甘油/ (mmol·L ⁻¹)	低密度 脂蛋白/ (mmol·L ⁻¹)	白蛋白/ (mmol·L ⁻¹)	尿酸/ (mmol·L ⁻¹)	尿素/ (mmol·L ⁻¹)
ALS组	36/24	55.47 ± 11.34	4.40 ± 1.18	1.54 ± 0.88	2.89 ± 1.20	42.51 ± 4.89	274.20 ± 144.19	5.39 ± 2.45
周围神经病组	37/23	52.23 ± 13.19	4.66 ± 1.14	1.55 ± 0.98	3.01 ± 1.03	44.61 ± 5.44	271.00 ± 88.91	5.12 ± 1.71
P	0.85	0.152	0.25	0.92	0.584	0.03	0.88	0.49

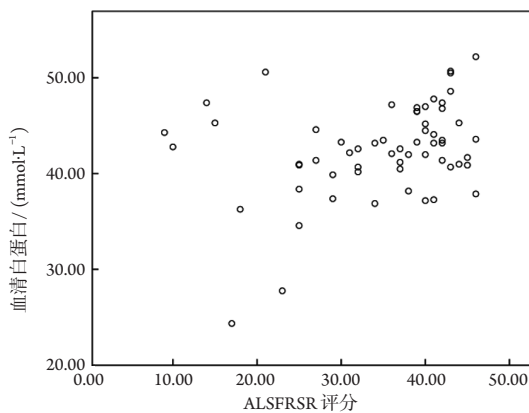


图1 血清白蛋白与患者ALSFRS-R评分相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between serum albumin and ALSFRS-R score of patients

3 讨论

ALS是一种同时累及上、下运动神经元的进行性神经系统变性疾病。ALS临床表现存在广泛差异, 不同的起病模式其临床表现不同, 但主要以进行性上、下运动神经元瘫痪为特征, 表现为肢体无力、肌肉萎缩、延髓麻痹, 最终导致患者呼吸衰竭而死亡, 生存时间为3~5年。由于缺乏有效治疗方法, ALS进展和严重程度的评估一直是近年来研究的热点。已有研究提出ALS患者的预后可能与以下几个方面相关, 包括患者的起病年龄、症状出现至确诊的时间、是否以延髓症状为首发症状、ALSFRS、疾病的进展速度、呼吸功能以及是

否采用利鲁唑治疗^[4]。然而有关ALS患者蛋白的代谢的研究目前甚少。

本研究结果显示: ALS组白蛋白水平明显低于周围神经病组, 考虑ALS患者存在蛋白摄入不足或吸收不良情况, 由于ALS患者吞咽困难、饮水呛咳导致进食少; 其次炎症有关, 目前有研究认为ALS患者白蛋白降低与炎症有关^[5]。正常健康人的白蛋白半衰期为(12.5±1.7) d, 而伴有感染时, 患者为(8.2±1.4) d。李维勤等研究还发现内毒素刺激肝巨噬细胞等非实质性细胞时, 产生肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6等炎性递质作用于干细胞, 抑制白蛋白mRNA表达, 导致低蛋白血症^[6]。最后考虑可能与ALS患者消耗增多有关。Bouteloup等^[7]在研究中发现2/3的ALS患者在病程中处于代谢亢进状态, 高代谢的机制可能是线粒体改变, 使得ATPs生成减少, 导致机体代偿性高代谢, 也可能是线粒体功能紊乱, 使活性氧内稳态改变, 导致细胞内pH值改变。由于运动神经元有较高的代谢需求, 易受能量限制的影响, 无论哪种情况, 均导致运动神经元所需能量不足, 毒性代谢产物增加, 因此代谢亢进尤其是在能量摄入减少时, 最终将导致整束运动神经元缺失。

本研究将ALS患者血清白蛋白水平与ALSFRS-R行相关性分析显示两者呈正相关, 本研究发现血清白蛋白水平越低, 其对应的ALSFRS-R越低, 患者病情越严重。晚期ALS较早期ALS血清白蛋白下降, 在ALS早期, 仅少量肌肉的失神经支配, 由于代偿作用, 蛋白合成增多, 出现正氮平衡, 此时身体功能活动受限和呼吸受累较轻, 基础代谢基

本平衡; 当病程进展至晚期, 大多数肌肉融解、萎缩, 失代偿后出现负氮平衡, 并影响患者日常生活, 语言功能, 吞咽功能, 呼吸功能等等。有研究认为生存时间缩短与球部症状、呼吸困难、执行功能下降、营养不良、确诊年龄有关^[4]。对于ALS患者来说, 营养状态是疾病预后的独立预测指数^[8]。然而, 血清白蛋白是机体营养状况的指标之一。血浆白蛋白减少时, 有效渗透压减低, 使组织间滞留过多的水分, 而出现浮肿, 发展到后期氮负平衡使皮下脂肪和骨骼肌显著消耗, 患者日益消瘦, 严重者呈恶病质状态。

综上, 血清白蛋白水平在ALS组较对照组明显降低, 与摄入减少、炎症、高代谢有关, 血清白蛋白与ALS患者临床严重程度的相关性提示血清白蛋白可以较好地反映ALS的严重程度, 提示疾病进展, 血清白蛋白有望成为监测疾病严重程度的一项生物学标志物。

参考文献

1. Patin F, Corcia P, Madji Hounoum B, et al. Biological follow-up in amyotrophic lateral sclerosis: decrease in creatinine levels and increase in ferritin levels predict poor prognosis[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(10): 1385-1390.
2. Marin B, Desport JC, Kajeu P, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(6): 628-634.
3. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(11): 1048-1052.
4. van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Lancet*, 2017, 390(10107): 2084-2098.
5. Chiò A, Calvo A, Bovio G, et al. Amyotrophic lateral sclerosis outcome measures and the role of albumin and creatinine: a population-based study[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(9): 1134-1142.
6. 李维勤, 王新颖, 朱虹, 等. 严重感染患者血清白蛋白分解和分布动力学研究[J]. *中华外科杂志* 2003, 41(6): 423-426.
LI Weiqin, WANG Xinying, ZHU Hong, et al. Albumin kinetics in patients with severe sepsis[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2003, 41(6): 423-426.
7. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon[J]. *J Neurol*, 2009, 256(8): 1236-1242.
8. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, et al. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44(1): 20-24.

本文引用: 朱江, 赵斌, 黄永锋, 王迎, 闫炳苍, 张宏, 封婷. 肌萎缩侧索硬化血清白蛋白与疾病严重程度的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 550-553. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.014

Cite this article as: ZHU Jiang, ZHAO Bin, HUNAG Yongfeng, WANG Ying, YAN Bingcang, ZHANG Hong, FENG Ting. Correlation of serum albumin and severity of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(3): 550-553. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.014