

# 前白蛋白与多系统疾病关系的研究进展

尹世同<sup>1</sup> 刘东升<sup>2</sup> 刘娜<sup>2</sup> 孟杰杰<sup>2</sup> 李彬<sup>2\*</sup>

1 承德医学院 2 沧州市人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5430

**[摘要]** 血清前白蛋白(PAB)是一种主要有肝脏合成的急性负实相蛋白,因在血清蛋白电泳中位于血清白蛋白前方而得名。并且半衰期短于白蛋白。近年来,国内外多项研究表明PAB与多种疾病的严重程度及预后有关,本文将从血清前白蛋白与各种疾病之间关联的角度进行综述。

**[关键词]** 前白蛋白; 多系统疾病; 预后

**中图分类号:** Q512+.1 **文献标识码:** A

## Research Progress on the Relationship between Prealbumin and Multisystem Diseases

Shitong Yin<sup>1</sup> Dongsheng Liu<sup>2</sup> Na Liu<sup>2</sup> Jiejie Meng<sup>2</sup> Bin Li<sup>2\*</sup>

1 Chengde Medical College 2 Cangzhou people's Hospital

**[Abstract]** Serum prealbumin (PAB) is an acute negative solid protein mainly synthesized by the liver, named because it is located in front of the serum albumin in the serum protein electrophoresis. And its half-life is shorter than that of albumin. In recent years, several studies at home and abroad have shown that PAB is related to the severity and prognosis of multiple diseases, and this article will be reviewed from the perspective of the association between the serum prealbumin and various diseases.

**[Key words]** prealbumin; multisystem disease; prognosis

前白蛋白(prealbumin, PAB)又名转甲状腺素(transthyretin, TTR),最初于1942年被发现,是一种急性负时相反应蛋白和非特异性宿主防御物质,近年来的大量研究表明PAB与许多疾病均有密切关联,是疾病的病情严重程度和预后评估的良好指标,可作为临床工作中一项实用、易获取的指标来指导诊治过程。

### 1 血清前白蛋白简介

血清前白蛋白(PAB),是一种急性负实相蛋白<sup>[1]</sup>,在炎症、感染、恶性肿瘤等情况下被消耗,同时也会受到用药(如非甾体抗炎药、糖皮质激素)的影响,且与年龄相关,健康成人血清前白蛋白水平高于健康新生儿,在50岁以后其水平开始下降。1942年,在血清和脑脊液样本的电泳过程中,因其电泳位迁移优先于血清白蛋白而得名。1971年首次报道了PAB的X射线晶体结构。PAB是一种54980道尔顿同源四聚体蛋白;每个亚单位有13745Da,由127个氨基酸组成。天然PAB为球形,具有中心疏水通道。后因其被发现在结合视黄醇结合蛋白(RBP)转运甲状腺素(THs)和视黄醇(维生素A)中起着重要作用,1981年国际生物化学家联合会将其命名为转甲状腺素(TTR)<sup>[2]</sup>。

血清前白蛋白主要由肝脏和大脑脉络丛合成和分泌,是血浆和脑脊液中前白蛋白的主要来源。在人类,90%是由肝脏细胞分泌,其他部位如胰岛( $\alpha$ 细胞)、心脏、骨骼肌、脾脏、内脏卵黄囊内胚层、松果腺和人类胎盘的滋养层中也有少量产生<sup>[2]</sup>。

与血浆白蛋白有着相同的反应人体的营养状态水平的功能,但血清前白蛋白的半衰期更短(约为1.9天)能够更及时的反应疾病早期状况。近年来,国内外已有多项研究表明血清前白蛋白与多种疾病相关,并且能够判断疾病的严重程度、预后及不良事件的发生,说明了此项指标的临床应用价值。

### 2 血清前白蛋白与疾病关系

#### 2.1 血清前白蛋白与心脏的联系

##### 2.1.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠心病,指冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。近年来,根据溶栓治疗方案的差别,专家、学者们将急性冠脉综合征(ACS)分为急性ST段抬高型心肌梗死、急性非ST段抬高型心肌梗死和不稳定心绞痛。PAB在ACS患者中降低的机制可能为<sup>[3-5]</sup>:①发生心肌梗死时机体产生大量炎症因子,这些炎症因子使肝脏合成血清蛋白增加,而转运血清蛋白减少,导致PAB水平下降;②在清除心肌梗死发生后产生的有毒代谢产物时被消耗;③目前有研究认为,肝脏对PAB合成的控制依赖于一种与白细胞介素6同源的核转录因子,心肌梗死发生时产生的IL-6可以使肝脏中PAB的mRNA表达显著下调;④心肌梗死时,收缩压下降,导致外周循环淤血,影响肝脏血液回流,造成肝功能损伤,PAB合成减少。所以,观察冠心病患者入院时血浆前白蛋白的水平有助于了

解患者病情的严重程度及预测心脏不良事件发生率。Wang<sup>[6]</sup>等人在一项纳入了610例ACS患者的关于血清前白蛋白与急性冠脉综合征患者住院心脏不良事件发生率之间关系的研究中显示197例低血清前白蛋白组患者(平均浓度为 $13.5 \pm 2.6$  mg/dL)与413例正常水平组血清前白蛋白患者(平均浓度为 $20.8 \pm 2.4$  mg/dL)比较,低血清前白蛋白组患者入院时年龄较大、心率较快、平均血红蛋白、血清白蛋白及总胆红素水平降低、超敏C反应蛋白和Killip分级升高。其中有311名患者进行了冠脉造影,结果显示低血清前白蛋白组患者三支病变的比例明显增高。低水平血清前白蛋白组患者急性心力衰竭发生率明显升高( $P < 0.01$ )。并且ACS患者入院时血清前白蛋白水平 $< 17$  mg/dL能够独立预测住院主要不良心脏事件。陈振<sup>[7]</sup>的研究显示109例AMI患者血清前白蛋白水平较同期109例健康体检者明显降低( $P < 0.001$ ),且GRACE评分高危组( $> 140$ 分)患者血清前白蛋白水平明显低于低危组( $\leq 108$ 分)。陈蕾<sup>[8]</sup>等人的研究中将50例65岁以上并经冠脉造影检查确诊为冠心病的老年患者按照急性心肌梗死、不稳定心绞痛、稳定性心绞痛进行分组,观察各组血清前白蛋白及超敏C反应蛋白水平。结果显示老年冠心病患者血清前白蛋白水平随疾病的严重程度增加而降低,且多支病变血清前白蛋白水平低于单支病变。而超敏C反应蛋白则呈相反趋势。

### 2.1.2 心力衰竭

心力衰竭是指各种原因导致的心脏结构和(或)功能异常改变,引起的心肌收缩舒张功能障碍,是心脏疾病的终末状态。目前我国心力衰竭患病率仍在持续上升,是社会人群死亡的重要原因之一。据文献报道<sup>[9]</sup>,心力衰竭的发生涉及复杂的神经激素、炎症反应,在这种炎症状态下PAB被消耗。并且这种炎症状态下血管通透性增加,蛋白渗漏增多,也可导致PAB降低。另外,有学者指出,心力衰竭时胃肠道淤血,影响营养物质摄入及消化酶受损也可能是PAB降低的原因之一<sup>[10]</sup>。Franco<sup>[9]</sup>等人的一项纳入442名例急性心力衰竭患者的研究中显示低前白蛋白水平组( $< 15$  mg/dL)患者CRP、NT-proBNP水平、NYHA分级较高,低前白蛋白组死亡率更高。Lourenco<sup>[11]</sup>等人的一项纳入514名心力衰竭患者的研究中显示PAB水平较低的患者多为女性、老年人和非缺血性心衰患者,并且血清白蛋白、血红蛋白和总胆固醇较低;且患者出院时血清前白蛋白浓度 $< 15$  mg/dL的6个月发病率和死亡率较高。国内一项研究<sup>[10]</sup>表明220例慢性心力衰竭患者PAB水平明显减低,而NT-proBNP水平明显高于对照组( $P < 0.01$ )。LVEF高水平组患者血清前白蛋白水平更高。Yu<sup>[12]</sup>等人关于接受心脏手术后结果的研究显示术前血清白蛋白 $< 20$  mg/dL,术后感染的可能较高水平血清白蛋白患者增加5倍以上,并且需要时间更长的机械通气治疗。另有研究表明<sup>[13,14]</sup>,患者入院时PAB水平有助于判断CCU病房重症患者预后。

### 2.1.3 心脏淀粉样变性

根据《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗专家共识》<sup>[15]</sup>中指出,血清前白蛋白是容易导致心肌病变的主要蛋白之一,可引起进行性心力衰竭、心律失常、限制性心肌病等临床表现。

遗传性转甲状腺素蛋白相关淀粉样变性(ATTR)是由PAB基因中120多个点突变之一引起的,并作为常染色体显性遗传病遗传。已有的研究表明PAB对人体的影响主要积聚在两个年龄段内,一是25-35岁之间,主要引起神经系统症状;二是55-65岁之间,主要累及心脏,伴或不伴多发性神经病,心脏受累的典型表现是双心室肥厚伴舒张功能障碍,最终导致限制性心肌病。

### 2.2 血清前白蛋白与肝脏的联系

PAB主要由肝脏细胞产生,在肝脏疾病中PAB水平会受到影。研究表明PAB水平与肝脏急性慢性早期病情判断有着重要联系<sup>[16]</sup>。Yasmin<sup>[17]</sup>等人研究结果显示在实验组中,血清白蛋白、前白蛋白水平较对照组均有不同程度的下降( $P < 0.01$ ),且慢性肝脏疾病低于急性肝脏疾病。另外,此项研究说明了血清前白蛋白可能是一个较白蛋白更敏感的肝脏功能障碍的预测指标。Chang<sup>[18]</sup>等人的研究表明视黄醇水平随着肝硬化的病情进展而降低,调整混杂因素后,结果显示白蛋白 $< 3.5$  g/dL,或前白蛋白 $< 15$  mg/dL与视黄醇水平呈负相关。

### 2.3 血清前白蛋白与肾脏的联系

有前瞻性研究表明急性肾损伤(AKI)患者高死亡率与营养不良相关。而PAB是一项良好反映营养状态的指标,故PAB与肾脏疾病有着密不可分的联系。Valdivieso<sup>[19]</sup>等人认为,与同样AKI严重程度和治疗方案但血清前白蛋白水平为 $> 11$  mg/dL的患者进行比较,血清前白蛋白水平 $< 11$  mg/dL的患者住院死亡率增加。此外,血清前白蛋白每增加5 mg/dL与住院死亡率降低29%密切相关。在一项纳入340名成人AKI患者的前瞻性队列研究中<sup>[20]</sup>显示AKI诊断时血清前白蛋白水平 $< 10$  mg/dL与死亡风险比率增加155%相关(95%可信区间[CI]),血清前白蛋白下降超过4 mg/dL与90天死亡率相关,表明血浆前白蛋白是一种独立预测AKI患者预后差的指标,可能是更好预测90天死亡率的潜在替代指标。此外, Gaipov<sup>[21]</sup>等人的关于血浆前白蛋白水平与接受肾移植患者临床结局联系的研究中显示,血浆前白蛋白较低的患者其超敏C反应蛋白水平明显升高,而血清白蛋白、胆固醇、甘油三酯、BMI、腹围均较低。血浆前白蛋白水平低的患者较血浆前白蛋白水平高的患者功能性移植死亡率增高,并且血浆前白蛋白水平每下降5 mg/dL正常的功能性移植死亡率就会增加20%。

### 2.4 血清前白蛋白与胃的关系

胃癌是常见的癌症之一,是全球第三大死亡原因,东亚地区胃癌主要发生在中国,占全球胃癌的42%,死亡人数占全球的45%,并且晚期胃癌5年生存率低于20%。对于胃癌病情判断极为重要。国内外多项研究表明PAB与胃癌相关。机制可能为<sup>[22,23]</sup>: ①与幽门螺杆菌感染引起机体内的炎症状态后,炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8)抑制肝脏合成PAB有关; ②与胃癌病人恶病质状态消耗PAB有关。近年来,有研究报道称PAB有潜在的抗肿瘤能力。Zu<sup>[22]</sup>等人的一项纳入989例胃癌患者的研究中以血清前白蛋白140 mg/L为界限,将患者分为低PAB组和高PAB组,收集两组患者性别、年龄、PAB水平、肿瘤大小、病理类型、分化程度、手术范围、淋巴结状态及浸润深度等临床资料。结果显示低PAB组年

龄高于高PAB组( $P=0.01$ ),低PAB组血红蛋白水平较低( $102.45 \pm 28.06\text{g/L}$  vs  $127.79 \pm 26.09\text{g/L}$ ,  $P=.000$ ),肿瘤体积较大( $7.24 \pm 4.40\text{cm}$  vs  $5.53 \pm 3.63\text{cm}$ ,  $P=.004$ ),在浸润程度上,低PAB组T4、N3病例数更多。两组患者在年龄、肉眼类型、转移方式上的差异无统计学意义。单因素分析显示PAB是影响预后的重要因素。可见,术前评估PAB水平可独立预测胃癌患者预后,围手术期应积极提高PAB水平,改善患者预后。近年来国内一些学者对PAB、C反应蛋白、纤维蛋白及三者比值与胃癌的关系进行了研究<sup>[24,25]</sup>,结果与前述研究大致相同,表明了PAB是判断胃癌患者病情及预后的良好指标。另有研究<sup>[26,27]</sup>描述了PAB在急性胰腺炎中的应用价值。

### 3 总结

综上所述,血清前白蛋白作为一种急性负相蛋白,在机体中发生炎症反应时被消耗,并且参与了多种疾病的临床过程。不仅是一项可以反映人体长期营养状态的指标,还可以预测患者多种疾病的严重程度、预后以及不良事件发生率。与肝脏疾病、心脏疾病、胃癌等多种疾病有着密切联系。临床上应增加对PAB的重视程度,改善患者PAB水平。但PAB受多种因素影响,在临床诊治过程中能否将PAB作为一种特异性指标仍需大规模研究。

### 【参考文献】

- [1]孙广峰.前白蛋白与心血管疾病相关性的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(4):629-633.
- [2]MartaVieira,Saraiva Maria-João.Transthyretin: a multifaceted protein[J]. BioMolecular Concepts,2014,5(1):45-54.
- [3]王丹,裴红红.前白蛋白诊断急性心肌梗死研究进展[J].创伤与急危重病医学,2017,5(03):184-185.
- [4]周芳,文光瑞.纤维蛋白原/白蛋白比值、超敏C反应蛋白/前白蛋白比值与急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗术后患者预后相关性[J].创伤与急危重病医学,2020,8(02):113-116.
- [5]夏国华,汤圣兴.血清前白蛋白预测急性冠脉综合征冠脉病变严重程度及预后的价值[J].河北医药,2020,42(15):2282-2286.
- [6]Wei Wang, Wang Chun-Song, Ren Dong, et al. Low serum prealbumin levels on admission can independently predict in-hospital adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome[J]. Medicine,2018,97(30):e11740.
- [7]陈振.不同GRACE评分急性心肌梗死患者血清C-反应蛋白、白蛋白、前白蛋白水平变化及临床意义[J].心血管病防治知识,2021,11(09):17-19.
- [8]陈蕾,乔薇,郑知刚.前白蛋白和超敏C反应蛋白与老年冠心病严重程度的关系[J].中日友好医院学报,2008,(03):150-152.
- [9]Jonathan Franco, Formiga Francesc, Trullas Joan-Carles, et al. Impact of prealbumin on mortality and hospital readmission in patients with acute heart failure[J]. European Journal of Internal Medicine,2017,4336-41.

[10]林力扬,林玉霜.血清前白蛋白联合N末端B型尿钠肽前体评估慢性心力衰竭严重程度及预后的价值[J].慢性病学杂志,2021,22(03):446-448.

[11]Patrícia Lourenço, Silva Sérgio, Friões Fernando, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure[J]. Heart,2014,100(22):1780-1785.

[12]Pey-Jen Yu, Cassiere Hugh-A, Dellis Sophia-L, et al. Impact of Preoperative Prealbumin on Outcomes After Cardiac Surgery[J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,2014,39(7):870-874.

[13]韩坤元,郑扬,朱材忠,等.血清前白蛋白水平对心脏重症监护病房急性心力衰竭患者长期预后的影响研究[J].中国全科医学,2020,23(18):2266-2269,2283.

[14]Madoka Akashi, Minami Yuichiro, Haruki Shintaro, et al. Prognostic implications of prealbumin level on admission in patients with acute heart failure referred to a cardiac intensive care unit[J]. Journal of Cardiology, 2019,73(2):114-119.

[15]中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中华心血管病杂志编辑委员会.转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2021,49(04):324-332.

[16]Weizhou Qiao, Leng Feng, Liu Tong, et al. Prognostic Value of Prealbumin in Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Nutrition and cancer, 2020, 72(6):909-916.

[17]M-Y Yasmin, Aziz B, Nazim M, et al. Prealbumin rather than albumin is a more sensitive indicator of acute liver disease[J]. Malays J Pathol, 1993,15(2):147-150.

[18]Chang WT, CG Ker, HC Hung, et al. Albumin and prealbumin may predict retinol status in patients with liver cirrhosis[J]. Hepato-gastroenterology,2008,55:1681-1685.

[19]Jose-Ramon Perez Valdivieso, Bes-Rastrollo Maira, Monedero Pablo, et al. Impact of Prealbumin Levels on Mortality in Patients With Acute Kidney Injury: An Observational Cohort Study[J]. Journal of Renal Nutrition,2008,18(3):262-268.

[20]Wenji Wang, Pan Yu, Tang Xiao, et al. Serum prealbumin and its changes over time are associated with mortality in acute kidney injury[J]. Scientific Reports, 2017,7(1).

[21]Abduzhappar Gaipov, Jackson Christopher-D, Talwar Manish, et al. Association Between Serum Prealbumin Level and Outcomes in Prevalent Kidney Transplant Recipients[J]. Journal of Renal Nutrition, 2019,29(3):188-195.

[22]Hongliang Zu, Wang Huiling, Li Chunfeng, et al. Preoperative prealbumin levels on admission as an independent predictive factor in patients with gastric cancer[J]. Medicine,2020,99(11):e19196.

[23]彭文轩,徐阿曼,陈章明,等.胃癌病人术前血清前白蛋白与临床病理特征及预后的关系[J].安徽医药,2017,21(06):1078-1081.

[24]杜明丽,李桂香,赵磊,等.血清C反应蛋白、前白蛋白及其比值在胃癌中的研究进展[J].华西医学,2021,36(03):401-405.

[25]杜晓平,邱根祥,许宝才,等.血清前白蛋白/纤维蛋白原比值与胃癌临床病理特征及预后的关系研究[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(04):332-334.

[26]王珣,韩一梅,曾会,等.泮托拉唑钠治疗轻度急性胰腺炎的效果及对血清淀粉酶、前白蛋白和白蛋白水平的影响[J].解放军医药杂志,2021,33(01):54-57.

[27]贵志芳,张腊红,苏晓茹,等.血清前白蛋白和血钙在急性胰腺炎中的水平变化及相关性分析[J].中国现代医生,2020,58(25):118-121.

[27]贵志芳,张腊红,苏晓茹,等.血清前白蛋白和血钙在急性胰腺炎中的水平变化及相关性分析[J].中国现代医生,2020,58(25):118-121.

**作者简介:**

尹世同(1994--),男,回族,河北青县人,硕士研究生在读,承德医学院,研究方向:心血管内科学。

**通讯作者:**

李彬(1969--),女,汉族,河北沧州市人,本科,主任医师,沧州市人民医院,研究方向:心血管内科。