

中文摘要

1 型糖尿病及酮症酸中毒患者微量元素变化与临床预测模型的研究

研究背景:

1 型糖尿病 (T1D) 表现出性别特异性代谢状态, 包括氧化应激和微量元素的动态变化, 这强调了根据性别评估微量元素水平的重要性。此外, 胰岛素自身抗体阳性非所有 T1D 患者发病特征, 如果一些 T1D 高危人群能够通过常见的临床指标预测疾病的发生, 将有助于早期发现和治疗。此外, 糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 是一种以严重的氧化应激为主要特征的糖尿病并发症, 起病急, 致死率高。因此, 迫切需要评估此并发症中微量元素的同时构建有效且科学的统计预测模型, 以更好地为临床服务。本研究旨在评估 T1D 患者及 DKA 患者微量元素水平以及微量元素与临床参数之间的关系, 并结合微量元素和临床参数构建性别特异性辅助预测模型。

研究方法:

本研究共收取了我院 2019 年 1 月-2020 年 12 月 105 名胰岛素自身抗体阴性的 T1D 患者 (43 例男性和 62 例女性, 年龄范围为 1-21 岁), 其中 DKA 病人共 47 例 (23 例男性和 24 例女性, 年龄范围为 2-18 岁); 同时选取 2019 年 1 月-2020 年 12 月年龄/性别与疾病组匹配的 105 例健康个体 (43 例男性和 62 例女性, 年龄范围为 1-21 岁)。采用电感耦合等离子体光谱仪测定血清中的钙 (Ca)、镁 (Mg)、锌 (Zn)、铜 (Cu)、铁 (Fe)、硒 (Se)。以 7: 3 的比例将受试者分为训练集和验证集, 采用 logistics 回归分析方法建立列线图预测模型。采用 ROC 曲线、拟合优度检验、决策曲线分析等统计方法进行模型验证。应用 LMS 方法评估微量元素水平、诊断效能与异常临床指标数目之间的相关性。

研究结果:

女性 T1D 人群血清镁、钙、铁水平低于健康女性, 而男性 T1D 个体血清铁、锌和铜水平高于健康男性人群。T1D 组男性血清铁和铜水平高于女性, 男性血清

镁水平低于女性。DKA 患者的血清镁、钙和锌水平较低，DKA 患者血清铁、铜和硒水平较高。DKA 组与非 DKA 组血清铁、锌含量差异有统计学意义。辅助预测模型（甘油三酯、总蛋白、血清镁）在男性中的预测效率最高（AUC=0.993），而模型（载脂蛋白 A、肌酐、铁、硒、锌/铜比）在女性人群中的预测效率最高（AUC=0.951）。模型已通过验证集验证，拟合优度检验和决策临床分析（DCA，decision clinical analysis）结果均证实了其令人满意的临床适用性。低水平的总蛋白（TP）、血清锌和高水平的脂肪酶是预测 DKA 的有效组合（训练集和验证集的曲线下面积分别为 0.867 和 0.961）。男性血清镁和锌水平随着异常临床参数（NACP）的增加而呈波动趋势。女性血清锌水平随 NACP 增加呈升高趋势；男性和女性血清硒随着 NACP 的升高呈先升后降趋势。构建的 DKA 预测模型的预测效率随 NACP 的增加而增加。

研究结论：

1. T1D 患者血清 Mg、Fe 和 Cu 存在性别特异性差异。
2. 男性的甘油三酯、总蛋白和血清镁以及女性的载脂蛋白 A、肌酐、铁、硒、锌/铜比值的组合可以有效预测抗体阴性患者的 T1D。
3. TP、脂肪酶和 Zn 联合应用可有效预测 DKA。

关键词：

1 型糖尿病，微量元素，糖尿病酮症酸中毒，预测模型

Abstract

Study on the changes of trace elements and clinical prediction model in type 1 diabetes and diabetes ketoacidosis patients

Objective:

Type 1 diabetes (T1D) exhibited sex-specific metabolic status including oxidative stress with dynamic change of trace elements, which emphasized the importance of the evaluation of trace elements according to sex. Besides, the insulin auto-antibodies could not be found in every T1D patient. If some high-risk groups of T1D could predict and prevent the occurrence of disease through common clinical parameters, it would benefit the early detection and treatment. In addition, diabetes ketoacidosis (DKA) was a complication of diabetes characterized by severe oxidative stress, with an acute onset and a high mortality rate. Hence, there was an urgent need to construct more effective and scientifically statistical prediction models to serve clinic better. This study aimed to evaluate the levels of trace elements and the relationship between trace elements and clinical parameters in T1D and DKA patients, and construct sex-specific auxiliary prediction model combined with trace elements and clinical parameters.

Methods:

In this study, a total of 105 T1D patients (43 males and 62 females, aged from 1 to 21 years) with negative insulin autoantibodies were collected from January 2019 to December 2020 of the our hospital, including 47 DKA patients (23 males and 24 females, aged from 2 to 18 years); At the same time, 105 healthy individuals (43 males and 62 females, ranging from 1 to 21 years old) with age/sex matching the disease group from January 2019 to December 2020 were selected. Calcium (Ca), magnesium (Mg), zinc (Zn), copper (Cu), iron (Fe) and selenium (Se) in serum were

determined by inductively coupled plasma mass spectrometry. Clinical biochemical index data of patients were screened and exported from the medical record system. The subjects were divided into training set and verification set with a ratio of 7:3, and the prediction model of nomograph was established by logistics regression analysis. The ROC curve, goodness of fit test, decision curve analysis and other statistical methods were used to verify the model. LMS method was used to evaluate the correlation between trace element level, diagnostic efficacy and the number of abnormal clinical indicators.

Results:

Compared with the healthy population, the level of serum Mg, Ca and Fe of female T1D population was lower, while the level of Fe, Zn and Cu in the serum of T1D individuals was higher than that of male healthy population. There were significant differences in serum Mg, Fe and Cu levels in T1D group ($P<0.05$). The serum Fe and Cu levels in males were higher than those in females, while the serum Mg levels in males were lower than those in females. The serum Mg, Ca and Zn showed low levels in DKA patients, while the serum Fe, Cu and Se levels of DKA patients showed opposite trend. There was a significant difference in serum Fe and Zn between DKA group and non DKA group. The auxiliary prediction model (triglyceride, total protein, serum magnesium) had the highest prediction efficiency in males (AUC=0.993), while the female model (apolipoprotein A, creatinine, Fe, Se, Zn/Cu ratio) had the best prediction efficiency (AUC=0.951). The model had passed the validation set, and the goodness of fit test and DCA results had confirmed its satisfactory clinical applicability. Low level of total protein (TP), serum Zn and high level of lipase were effective combinations to predict DKA (AUC of training set and verification set were 0.867 and 0.961 respectively). The levels of serum Mg and Zn in males fluctuated with the increase in numbers of abnormal clinical parameters (NACP). The serum Zn level of females increased with NACP; Serum Se in males and females increased first and then decreased with NACP. The relationship between prediction efficiency of the DKA prediction model and NACP showed the same trend.

Conclusions:

1. Sex-specific difference were found in serum Mg, Fe and Cu in T1D.
2. The combination of triglyceride, TP and serum Mg for males, and apolipoprotein A, creatinine, Fe, Se, Zn/Cu ratio for females could effectively predict T1D in patients with negative anti-bodies, which would provide alarm for the population with high-risk of T1D and serve the T1D prediction in patients with negative anti-bodies.
3. The combination of TP, lipase and Zn could predict DKA efficiently, which would benefit the early identification and prevention of DKA to improve prognosis.

Key words:

Type 1 diabetes, Diabetes ketoacidosis, Trace elements, Prediction model

目 录

第 1 章 引 言	1
第 2 章 综 述	3
2.1 微量元素在糖尿病和 DKA 中的作用及研究现状	3
2.1.1 血清钙	3
2.1.2 血清镁	4
2.1.3 血清锌	5
2.1.4 血清铜	6
2.1.5 血清铁	8
2.2 本研究完成的工作	9
第 3 章 材料和方法	10
3.1 研究对象	10
3.1.1 纳入标准	10
3.1.2 糖尿病组排除标准	11
3.2 研究方法	11
3.2.1 资料收集	11
3.2.2 标本采集	11
3.2.3 标本测定	12
3.2.4 统计方法	14
第 4 章 结 果	17
4.1 评估研究对象人群的基本特征	16
4.1.1 T1P 与 HP 的比较	16
4.1.2 DP 与 NDP 的比较	16
4.2 评估组间微量元素水平及临床生化指标基本特征	20
4.2.1 评估糖尿病组与健康人间微量元素水平及性别差异	20
4.2.2 评估 DKA 组与非 DKA 组和健康人间微量元素水平	21
4.3 糖尿病组中微量元素与临床生化指标之间的相关性分析	22
4.4 评估异常临床生化指标数目与微量元素浓度之间的关系	23
4.5 预测模型的建立	24

4.5.1 胰岛自身抗体阴性预测模型的建立	24
4.5.2 DKA 预测模型的建立	40
第 5 章 讨 论	47
5.1 受试者基本特征	47
5.2 微量元素水平的评估	48
5.2.1 糖尿病组微量元素的性别差异	48
5.2.2 DKA 组微量元素的性别差异	50
5.3 糖尿病组微量元素与临床参数的相关性评估	51
5.4 建立模型	53
5.4.1 胰岛自身抗体阴性预测模型的建立	53
5.4.2 DKA 患者预测模型的建立	54
5.5 LMS 曲线评估 NACP 和微量元素、预测模型间关系	55
5.6 本研究的创新性和局限性	56
5.6.1 本研究的创新性	56
5.6.2 本研究的局限性	56
第 6 章 结 论	57
参考文献	58
作者简介及在学期间所取得的科研成果	69
致谢	71

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
T1D	Type 1 diabetes	1 型糖尿病
DKA	Diabetes ketoacidosis	糖尿病酮症酸中毒
T1P	Type 1 diabetes population	1 型糖尿病人群
HP	Healthy population	健康人群
NDP	non-DKA-population	非 DKA 人群
DP	DKA-population	DKA 人群
NACP	Numbers of abnormal clinical parameters	异常临床生化指标数目
HbA1C	Glycosylated hemoglobin	糖化血红蛋白
CK	Creatine kinase	肌酸激酶
CK-MB	Creatine kinase isoenzyme	肌酸激酶同工酶
LDH	Lactic dehydrogenase	乳酸脱氢酶
AST	Aspartate aminotransferase	天冬氨酸转氨酶
γ -GGT	γ - Glutamine transpeptidase	γ -谷氨酰胺转肽酶
ALP	Alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
Glb	Globulin	球蛋白
SF	Ferritin	铁蛋白
TP	Total protein	总蛋白
Alb	Albumin	白蛋白
TBIL	Total bilirubin	总胆红素
DBil	Direct bilirubin	直接胆红素
IBil	Indirect bilirubin	间接胆红素
PAB	Prealbumin	前白蛋白
Cre	Creatinine	肌酐
RBP	Retinol binding protein	视黄醇结合蛋白
CHO	Cholesterol	总胆固醇
TG	Triglyceride	甘油三酯
HDL	High density lipoprotein	高密度脂蛋白
Apo A	Apolipoprotein A	脂蛋白 A
LDL	Low density lipoprotein	低密度脂蛋白
PLT	Platelet	血小板
LR	Lymphocytes rate	淋巴细胞比例
Hb	Hemoglobin	血红蛋白
AMY	Amylase	淀粉酶
TIBC	Total iron binding force	总铁结合力
UIBC	Unsaturated iron binding force	不饱和铁结合力

第1章 引言

1 型糖尿病 (Type 1 diabetes, T1D) 是一种内分泌紊乱型的慢性代谢性疾病, 以胰岛 β 细胞受损为主要特征, 通常由自身免疫损伤引起。长期的自身免疫破坏将导致胰岛素合成减少, 伴随而来的则是高血糖状态的形成以及胰岛素依赖性细胞能量储存和合成过程的破坏。而 T1D 的进展还有可能触发其他病理过程, 如氧化应激、微生物菌群异常等。在 T1D 患者中, 糖尿病酮症酸中毒 (Diabetes ketoacidosis, DKA) 是最主要且最危险的并发症, 伴有严重的氧化还原平衡失调特征。尽管 DKA 是一种完全可以预防的疾病, 但它在医院并不罕见, 相当多的患者在住院期间也会发生 DKA。在过去十年中, 临床对 DKA 的管理发生了变化, 并引入了国家指南, 以帮助标准化护理、传播最佳实践方法以降低发病率和死亡率。氧化应激及氧化还原平衡失调是引起代谢综合征众多危险因素的“交叉口”, 被认为是代谢综合征类疾病的核心发病机制。而由于微量元素在氧化还原过程中具有重要地位, 使得其在 T1D 及其并发症的发生发展中备受关注。

微量元素平衡状态的破坏, 不仅是引起氧化应激、胰岛素抵抗等生物学过程失调的原因, 同时也是上述病理过程的临床结果。微量元素多维度的影响糖尿病的发生和发展, 如血糖控制、细胞能量转移、糖酵解、调节 β 细胞功能等。此外, 在 DKA 中, 微量元素水平的变化促进了一些代谢失衡, 从而导致更严重的病理损害。因此, 微量元素的评估将有助于进一步研究 T1D 患者的氧化损伤, 并为疾病进展期间的营养补充方案提供参考。此外, 在 T1D 患者中发现了微量元素性别特异性的异常水平变化, 这引起了学者们对 T1D 中微量元素性别差异的研究热潮。对病理过程 (包括氧化应激、炎症反应等) 的性别特异性影响将使反映上述异常状态的临床生化指标也呈现出性别差异, 而微量元素被认为是与氧化应激相关的最具代表性的指标组合之一。因此, 基于微量元素水平在糖尿病患者以及 DKA 患者中的异常水平以及性别差异 (甚至在不同研究中的矛盾结果), 临床上需要更多的研究来进一步评估微量元素水平对 T1D 的影响。

临床参数在疾病诊断中起着重要作用, 可以反映不同器官或代谢的损伤情况。随着临床生化指标异常程度的增加, 机体指征可能表现出一定的波动趋势。在最近的研究中, 临床参数组合模型已用于多种疾病的临床辅助预测。T1D 最特异的

诊断标准是胰岛素自身抗体阳性。然而，对 T1D 儿童自身抗体谱的研究表明，胰岛素特异性自身抗体的检测率为 10%—65%，且并非所有 T1D 患者均具有自身抗体阳性特征。因此，如果患者有糖尿病症状但不具备自身抗体阳性特征，则不利于临床医生进行 T1D 的明确诊断以及与 2 型糖尿病的鉴别诊断。在预测研究中可使用临床生化指标来反映与疾病相关的因素进而提高 T1D 的诊断效率。然而，简单的临床生化指标在实践中可能具有较差的辅助预测价值，这需要使用科学的统计计算方法来获得预测参数的最佳组合，这一点在近年来得到了广泛应用。因此，结合临床生化指标建立更有效的预测模型对于诊断自身抗体阴性的 T1D 人群至关重要。此外，当模型中的参数在常规健康检查中显示出异常趋势时，预测模型的重要性再次显现，即可能预警 T1D 的发病，特别是对于那些 T1D 发病的高危人群。此外，目前 DKA 的诊断通常取决于葡萄糖、酮体和血气分析。然而，如果能够根据常见的临床参数对 DKA 进行早期预警并采取预防措施（如加强日常护理、提高血糖控制意识等），将显著改善患者的预后情况。因此，结合 DKA 急性发作和危险发作的特点，临床上应强调多样化预防和预测方法的重要性。

在这项研究中，我们评估了 T1D 患者中微量元素水平的性别差异以及微量元素与临床参数之间的相关性，同时评估了微量元素水平随异常生化指标的累积程度的波动趋势。我们在 T1D 患者和 DKA 患者中分别构建了预测模型，并评价其临床实用性，为 T1D 及 DKA 的预测提供参考，辅助临床诊断。

第2章 综述

糖尿病是最常见的慢性疾病之一，当胰腺没有产生足够的胰岛素时，或者当身体不能有效利用它产生的胰岛素时时，就会发生糖尿病。糖尿病患病率逐年增加，尤其是在西方国家每 10 万人中发病就有 8-17 个糖尿病患者^[1]。患有 1 型糖尿病的儿童通常表现为多尿、多饮和体重减轻的症状；约三分之一的患者患有糖尿病酮症酸中毒^[2]。1 型糖尿病的发病患者中大部分人可能表现出更为复杂的症状，可能不会出现儿童中常见的典型症状。尽管传统的定义将 1 型糖尿病归类为青少年发病，但这种疾病可以发生在任何年龄，高达 50% 的病例发生在成年期^[3]。多达 50% 的 1 型糖尿病成年人最初可能被误认为患有 2 型糖尿病^[4]。

矿物质和微量元素是人体正常功能所需的基本微量营养素。这些元素对生理功能特别有益^[5]。矿物质和微量元素是酶和蛋白质的稳定成分，也是许多酶的辅助因子，为许多生化反应所必需。某些微量元素通过与细胞膜的受体位点结合或通过改变受体的性状来调节关键的生物过程，以防止特定分子进入细胞^[6]。微量营养素具有双重作用：它们将细胞结构的稳定维持在最佳水平，但其不足会导致其他途径，并可能导致疾病^[7]。这些必需的微量营养素具有重要的生理意义，并与糖尿病直接相关。许多队列研究表明，糖尿病可改变微量元素的稳态^[8]。特定元素的早期失衡可能在破坏胰岛素代谢中发挥重要作用^[9, 10]。

2.1 微量元素在糖尿病和 DKA 中的作用及研究现状

2.1.1 血清钙

钙稳态在胰岛素抵抗和分泌中起主要作用^[11]。糖尿病患者的钙稳态受损，导致红细胞、心肌、血小板和骨骼肌的细胞调节功能发生缺陷。由于钙稳态可能是调节胰岛素分泌和作用的重要因素，因此体内钙稳态受损令人担忧，也会作为独立因素影响各种血管并发症的发生^[12, 13]。

研究表明，低维生素 D 状态与钙或乳制品摄入量以及糖尿病甚至是代谢综合征的患病率之间存在一定的关联。高血糖对维生素 D 和钙缺乏

产生不利影响，而补充这两种营养素对葡萄糖代谢产生有益影响^[14]。此外，在北苏丹喀土穆，对 40 名糖尿病患者和与其匹配的健康对照进行了横断面研究，以评估血清钙和糖化血红蛋白（HbA1c）水平之间的关系。结果表明，与 HbA1c 水平正常组相比，高水平 HbA1c 组患者的血清钙水平显著降低，糖尿病患者血清钙水平与 HbA1c 之间存在负相关关系，未控制的高血糖糖尿病患者存在低钙血症的风险。

血清钙浓度升高的个体患糖尿病的风险升高。研究指出 77 例糖尿病患者在随访期间血清钙水平总体升高。这些结果与之前的横断面研究一致，在这些横断面研究中，糖尿病患者的血清钙水平高于非糖尿病患者，在排除了服用钙补充剂或钙水平超出正常范围的个体后，结果仍然显著，从而证明了血清钙水平升高会增加糖尿病风险的结论^[15]。以上研究表明，血清钙水平与糖尿病发病机制之间存在复杂的联系，需要进一步讨论与探究。

2.1.2 血清镁

镁是葡萄糖进入细胞和碳水化合物代谢所需的辅因子。它参与胰岛素的细胞活性。低镁摄入是发生糖尿病的危险因素之一^[16]。缺镁会抑制细胞对氧化损伤的防御，进而导致机体对糖尿病引起的氧化应激的抵抗力下降，从而加速糖尿病相关并发症的进展。因此，低镁血症可能会加剧糖尿病症状。但也有研究表明，摄入镁可以通过缓解胰岛素抵抗从而降低发生糖尿病和代谢综合征的风险^[17-19]。动物研究表明，膳食镁可降低糖尿病小鼠的血糖水平，改善线粒体功能，降低氧化应激^[20]。

低镁血症是糖尿病的常见特征，在糖尿病患者中发生率为 13.5%至 47.7%^[21, 22]。糖尿病患者血浆中游离镁含量通常较低^[23]，而镁缺乏会加剧胰岛素抵抗。此外，镁是胰岛素级联的下游作用的辅因子，细胞内镁的减少会损害酪氨酸激酶活性，并阻断细胞内的胰岛素作用，导致胰岛素耐受性增加。许多临床试验发现，补充镁对糖尿病患者有益^[24]。在一项横断面研究中，糖尿病患者血浆镁浓度较低，这种异常很容易归因于血红蛋白糖基化的增加。此外，还有研究通过评估尿液、血浆以及红细

胞中镁的浓度，证实了其与空腹血糖之间的关系，其中血浆镁与肌酐清除率相关。因此，可以得出结论，镁在维持血糖方面发挥着重要的作用[25]。

2.1.3 血清锌

锌是代谢所必需的微量营养素，可调节 100 多种酶，用于蛋白质折叠、基因表达以及 ROS 的产生和中和。锌的保护作用通过调节炎症、减少氧化应激以及参与脂质和葡萄糖代谢发生，这一点在人体中得到证实[26]。然而，锌对人体的保护作用及其与代谢性疾病的关系尚未得到令人满意的证实，甚至一些研究结果相互矛盾[27,28]。在这项研究中，男性糖尿病组中发现的锌水平高于健康人中的锌水平，这表明锌对糖尿有损害作用而不是保护作用，并且在先前的研究中也发现了糖尿病组更高的血清锌水平[29]。

锌会抑制细胞因子的产生，其缺乏可能导致免疫功能受损[30]。锌可用作抗氧化剂，补充锌会减少氧化应激标志物的产生，这对抑制衰老和控制糖尿病有好处[31]。锌对于哺乳动物胰腺细胞中胰岛素的适当加工、储存、分泌和作用至关重要[32]，锌缺乏会增强自身免疫攻击中细胞因子诱导的损伤，导致 T1D 患者胰岛细胞的破坏。它可能通过锌转运蛋白 8 基因和与糖尿病相关的金属硫蛋白（MT）编码基因的遗传多态性促进糖尿病进展[33, 34]。糖尿病、胰岛素和锌具有复杂的相关性。一项研究发现糖尿病儿童的血清锌水平显著低于健康对照组。血清锌水平与 HbA1c 呈负相关。因此，该研究得出结论：T1D 儿童缺锌，补充锌的药物治疗可能是一种可行的治疗方法。先前在糖尿病大鼠中补充氯化锌（5 mg/kg）1 个月的动物研究显示，血糖浓度和氧化损伤标志物发生变化[35]。

另一项研究调查非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）和胰岛素依赖性糖尿病（IDDM）受试者血清锌水平相关性的研究结果显示，与对照组相比，糖尿病患者的锌含量显著降低。与 IDDM 受试者相比，NIDDM 受试者的升高程度更显著（ $p < 0.001$ ）。该研究得出结论，糖尿病患者的氧化应激程度更高，NIDDM 患者的氧化应激水平更高[36]。此外，高血压患者和糖尿病患者的血清锌水平都较高。作者得出结论，两种疾病

之间血清锌水平的差异暗示了不同的病因机制。一项横断面研究调查了儿童血清锌水平与 T1DM 之间的关系。结果发现两组间血清锌水平无统计学意义，血清锌水平、空腹血糖、疾病严重程度（HbA1c）和疾病持续时间之间没有相关性。作者得出结论，血清锌水平与血糖控制无关^[37]。

2.1.4 血清铜

铜可以促进自由基的清除，被认为是慢性炎症的有益因素^[38]。在一些研究中发现，铜与代谢疾病的发生呈正相关^[39, 40]，但也发现了负相关^[41]。看似矛盾的结果实际上表明，过量或不足的铜水平均会导致毒性和细胞损伤^[42]。Ahmed MM 等人观察到 T1D 患者血清铜水平较低^[43]；Salmonowicz 等人，Lin 等人和 Zargar, A.H 等人都发现 T1P 中的铜水平较高^[29, 44, 45]；但 Samadi 等人惊奇地发现 T1P 中血清铜的水平正常^[46]。不同研究中相互矛盾的发现表明，血清铜可能参与体内生化物质相互作用的复杂途径，从而导致不确定的最终效果。此外，T1P 中男性和女性在铜代谢受损的路径上存在相反的趋势，这导致了不同性别不同趋势。男性因铜过量而加重氧化应激，而女性因铜缺乏而无法达到标准的抗氧化效果。男性和女性在面临代谢疾病时的不同损伤方式可能解释了这一现象。根据血清锌和铜水平的升高或降低程度，锌/铜比值也将呈现不确定的趋势。在这项研究中，尽管 T1D 男性的锌和铜水平下降，但由于血清锌水平下降的程度更大，锌/铜比值也最终呈现下降趋势。在女性中，血清铜的下降趋势更为明显，这导致了锌/铜比值最终呈上升趋势。

铜缺乏会导致多种心血管疾病，同时还会导致多种全身疾病，如高血压、炎症加剧、贫血、凝血功能减弱以及动脉硬化等。到目前为止，还没有明确的证据表明铜缺乏对糖尿病发病具有明显作用。然而，有研究显示给小鼠以铜剂补充可以通过抑制氧化应激来预防 1 型糖尿病^[47, 48]。一些研究间接表明，铜过量可能是糖尿病并发症的重要致病因素。研究发现，补充铜螯合剂三丁醚可去除糖尿病患者或大鼠体内的全身铜，从而改善这些患者和糖尿病动物的心脏功能^[48]，并保护大鼠的眼睛免受

糖尿病影响^[49]。

2.1.5 血清铁

铁会影响葡萄糖代谢。葡萄糖稳态和铁代谢之间的双向联系越来越受到人们的重视。铁摄取功能障碍可能是影响葡萄糖代谢的一个因素^[50, 51]。T2DM 患者血清铁蛋白浓度可能影响胰岛素敏感性、血管阻力、粘度和氧化损伤。血清铁蛋白水平和 BMI 均可作为糖耐量试验的独立预测指标^[51]。在 401 名女性中, 97 名被诊断为妊娠期糖尿病 (GDM), 的患者作为实验组与非糖尿病高危病例的对照组进行了检验指标的比较。结果显示, 妊娠晚期体重、体重指数或血红蛋白水平没有变化, 但血清铁蛋白、铁、转铁蛋白饱和度和产后血红蛋白浓度显著升高, 表明铁储存增加与葡萄糖耐量之间存在相关性^[52]。

另一项调查对糖尿病患者贫血风险做出研究, 实验中对 820 名糖尿病患者进行了长期随访。在两年的时间里, 对这些患者进行了多项检测, 包括血液检测、尿液检测和全血计数。结果显示几乎 23% 的患者患有不易识别的贫血^[53]。在这项横断面研究中, 对血浆铁指数进行了评估, 结果显示, 糖尿病患者的转铁蛋白饱和度增加 ($>35\%$), 与非糖尿病患者相比, 这一比例高出 3 至 4 倍。这项研究还表明, 高转铁蛋白水平、低 C 反应蛋白水平和空腹血糖水平升高有关, 这一现象在男性患者中更为常见^[54]。一项随访研究中 10 年的血液检测结果显示, 698 名女性患上了糖尿病, 并且铁蛋白水平升高与健康女性发生糖尿病风险增加相关^[55]。

铁是一种强促氧化剂, 氧化应激水平的升高与体内铁水平的升高相关, 并可能会增加糖尿病患病风险^[56]。许多流行病学研究已经描述了循环铁蛋白水平与糖尿病和其他胰岛素抵抗状态之间的联系^[57]。静脉切开术通过降低体内铁水平提高了人体对胰岛素的敏感性, 这表明铁超载与糖尿病发病风险之间存在联系^[58]。此外, 铁在胎盘中含量丰富, 并有助于自由基的产生, 自由基在 GDM 中发挥作用, 约 7% 的孕妇受到影响。为了比较怀孕 24-28 周时的铁状况, 一项研究中的对照组中 34 名

诊断为 GDM 的女性和 34 名非 GDM 女性进行了铁蛋白、血红蛋白(Hb)、血清铁、平均红细胞体积(MCV)、总铁结合能力(TIBC)和平均红细胞血红蛋白(MCH)的检测。结果显示, GDM 组的 TIBC 较低, 而血清铁蛋白、MCV、MCH 铁、转铁蛋白饱和度和血红蛋白水平较高^[59]。根据性别和血糖控制状态对 200 名糖尿病患者的贫血发生率和发生风险进行了评估, 与男性相比, 女性贫血的发生率和风险更高, 这表明不良血糖控制事件与糖尿病患者贫血的发生之间的关系具有性别差异^[60]。

2.1.6 血清硒

膳食硒(Se)是一种微量营养素, 对合成硒蛋白以实现生物功能至关重要。硒蛋白因其抗氧化和细胞保护特性而被公众认可, 并且补充硒被普遍认为是可以预防疾病的^[61]。

在一项针对美国成年人的横断面分析中, 采用原子吸收光谱法对空腹血糖水平为 126 mg/dl 的糖尿病患者、接受胰岛素治疗的糖尿病患者和一个对照组受试者的血清硒水平进行了检测。研究得出结论, 高血清硒水平与糖尿病患病率呈正相关^[62, 63]。然而, 没有关于补充硒或限制硒摄入用于预防糖尿病的建议。在非肥胖糖尿病小鼠的饮用水中以 0.2 μ mol/ μ L 的硒处理 3 周, 结果显示小鼠具有较低的血糖水平并且观察到脂质代谢也有一定改善^[64]。此外, 另一项关于中国中老年以及成年人的一项糖尿病和饮食硒相关性研究的结果显示膳食硒摄入量与糖尿病之间存在显著的正相关, 这与类似研究的结论一致^[61]。此外, 根据国家健康和营养调查结果也证实较高的血清硒水平与糖尿病患病率呈正相关^[65, 66]。

硒对谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性至关重要。糖尿病由于产生活性氧(ROS)而导致氧化负荷增加。GPx 是对抗自由基的重要细胞防御。有研究显示糖尿病患者 GPx 活性和硒水平均显著降低。因此, 糖尿病中的氧化应激损伤可能与血清硒的异常水平有关^[67]。

糖尿病可以改变微量元素的浓度, 这可能进一步导致个体营养状况的改变。虽然已知某些微量营养素参与糖尿病的发生和进展, 但其他微

量营养素的异常可能只是碳水化合物不耐受和胰岛素抵抗能力下降的结果。糖尿病患者血清或组织中某些元素（如铜、锰、铁和硒）的含量可能高于非糖尿病对照组；此外，在一组患者中发现了锌、铬和镁缺乏，但正如上所述，很多研究经常显示出相互矛盾的结果，因此临床上需要更多的队列研究来确定糖尿病与微量元素异常之间的关系并分析产生此种不确定结果的原因。该综述表明，微量元素缺乏直接或间接与氧化应激有关，而氧化应激是导致胰岛素抵抗或糖尿病的重要因素之一，因此，需要更深入的探究以明确微量元素与糖尿病之间的关系，并利用微量元素为临床诊疗提供更多帮助。

2.2 未来展望

本研究详细评估了 1 型糖尿病患者以及 DKA 患者的微量元素水平以及其与临床指标的相关性。同时，应用多因素回归方法建立了辅助预测胰岛素自身抗体为阴性的 1 型糖尿病人群和 DKA 人群的统计模型，并采用 DCA、ROC 曲线以及拟合优度检验等方法对模型进行了验证，证实了模型的可行性和准确性。本研究为阐明微量元素与糖尿病之间的关系提供了参考依据，同时预测模型的建立为诊断胰岛素自身抗体为阴性的 1 型糖尿病患者提供帮助，也可为 DKA 的发生提供预警作用。

第3章 材料与方法

3.1 研究对象

选取 2019 年 1 月-2020 年 12 月于我院内分泌代谢科住院的胰岛素自身抗体为阴性的 105 例 T1D 病人（43 例男性和 62 例女性，年龄范围为 1-21 岁），其中 DKA 患者共 47 例（23 例男性和 24 例女性，年龄范围为 2-18 岁）；同时选取 2019 年 1 月-2020 年 12 月年龄/性别与疾病组匹配的 105 例健康个体（43 例男性和 62 例女性，年龄范围为 1-21 岁）。

3.1.1 纳入标准

本次研究将研究对象分为健康人组（HP, healthy population）、糖尿病组无 DKA 组（NDP, non-DKA-population）、糖尿病伴 DKA 组（DP, DKA-population）、1 型糖尿病组（T1P, DP+NDP），纳入标准如下：

3.1.1.1 糖尿病组纳入标准

（1）符合 WHO 糖尿病诊断标准（2019）^[68]的糖尿病患儿，有三多一少临床表现，且符合下列任意一项标准即可诊断为糖尿病：

- ① 空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 。
- ② 口服糖耐量负荷后 2h 血糖 $> 11.1\text{mmol/L}$ [葡萄糖 1.75g/kg （体重），葡萄糖最大量 75g]。
- 糖化血红蛋白（HbA1C） $\geq 6.5\%$ 。
- ③ 随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 且伴糖尿病症状体征。

符合上述标准但对于无症状者建议在随后的 1d 重复检测以确认诊断。

（2）锌转运蛋白 8 抗体、抗胰岛细胞抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗酪氨酸磷酸酶抗体、胰岛素抗体、胰岛抗原-2 自身抗体阴性结果。

3.1.1.2 DP 组纳入标准

- (1) 符合上述糖尿病诊断标准。
- (2) 符合糖尿病酮症酸中毒诊断标准^[69]：参照儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009年版):除糖尿病诊断标准外,需满足以下标准:pH 值<7.3; 血浆 HCO_3^- 浓度<15mmol/L; 血清 β -羟丁酸浓度 $\geq$ 3mmol/L。

3.1.1.3 HP 组纳入标准

- (1) 临床生化检查指标值(肝脏功能、肾脏功能、甲状腺功能检、血常规、血脂检查)均在正常范围内。
- (2) 没有全身性疾病病史及症状。
- (3) 没有吸烟或饮酒的习惯。
- (4) 过去3个月内没有经任何途径的补充微量元素史。

3.1.2 糖尿病组排除标准

- (1) 2型糖尿病、混合型糖尿病和其他特殊类型糖尿病。
- (2) 门诊糖尿病患者。
- (3) 患有其他使微量元素水平增多或减少疾病的患者。
- (4) 临床资料不完整的患者。
- (5) 过去3个月有微量元素补充史的患者。

3.2 研究方法

3.2.1 资料收集

- (1) 一般资料:姓名、性别、年龄、身高、体重、血压、患病时间、吸烟和饮酒习惯。
- (2) 临床资料:多饮、多食、多尿、呕吐、神经改变、心率等临床表现。
- (3) 实验室资料:收集入院后以下生化指标的第一次检测结果:肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰胺转肽酶(γ -GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、球蛋白(Glb)、铁

蛋白 (SF)、胆碱酯酶、总蛋白 (TP)、白蛋白 (Alb)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil)、视黄醇结合蛋白 (RBP)、胱抑素 C、胆固醇 (CHO)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、载脂蛋白 A (Apo A)、低密度脂蛋白 (LDL)、脂蛋白 A、血小板 (PLT)、淋巴细胞比例 (LR)、血红蛋白 (Hb)、淀粉酶 (AMY)、总铁结合力 (TIBF)、脂肪酶、不饱和铁结合力 (UIBC)。

(4) 微量元素测定结果：收集各组研究对象微量元素 [血清钙 (Ca)、血清镁 (Mg)、血清锌 (Zn)、血清铜 (Cu)、血清铁 (Fe)] 检测结果。

3.2.2 标本采集

在早上采血前，每位参与者至少禁食 8 小时。将血样收集在商用试管中用于分析物浓度检测；并将其放入特殊的无金属试管（预先浸泡在 10% 硝酸中 48 小时）中，用于微量元素浓度检测。将血液离心（3500rpm/分钟，离心 10 分钟），分离后在采集 2 小时内等量分装。除溶血、血脂、黄疸等不合格样品外，所有合格样品尽快送至实验室检测。为了检测微量元素，室温下将 0.5ml 血清在浓度为 10% 的硝酸（2ml）中消化 30 分钟。随后，将血清在 100℃ 下消化 2 小时。向每个样品中加入去离子水以将体积增加至 15ml。

3.2.3 标本测定

3.2.3.1 生化指标的测定

使用日立 7600 全自动生化分析仪、上海科华公司的试剂与标准品、美国伯乐公司的质控品。仪器每年由厂家进行一次校准，每日 8 点前至少对高、中、低值质控品进行测定。测定的指标有 CK、CK-MB、LDH、AST、 γ -GGT、ALP、Glb、SF、胆碱酯酶、TP、Alb、TBil、DBil、Cre、RBP、胱抑素 C、CHO、TG、HDL、Apo A、低密度脂蛋白、脂蛋白 A、PLT、LR、Hb、AMY、TIBF、脂肪酶、UIBC。使用 SYSMEX-SE-2100 全自动血液分析仪及配套试剂进行全血细胞。

精密度评价为每个项目使用 2 个浓度的质控物进行测定, 高值与低值, 每天分析 1 批, 每批对 2 个浓度样本重复测定 3 次, 连续测定 5 天。每天进行正常的室内质量控制, 在控后方可进行检测。正确度评价为从室间质评统计结果评价实验室检测结果的偏倚, 从而评价和验证实验室检测结果的正确度。实验室于 2012 年通过中国国家合格评定委员会 (CNAS) 医学实验室质量与能力认可。所有生化项目标准品均为试剂与配套的标准品。室内质控的变异系数在允许范围内进行实验 (见表 3.1)。

表 3.1 生化分析仪性能验证评估结果

分析物	单位	准确度偏倚 (%)	精密度, CV(%)		临床可报告范围	参考区间
			日内	日间		
HbA1C	(%)	5.56	1.01	1.52	3.00-17.90	4.00-6.00
CK	(U/L)	4.85	1.79	3.27	21.50-1566.00	50.00-310.00
CK-MB	(U/L)	5.51	4.3	4.31	2.70-300.00	0-25.00
LDH	(U/L)	1.91	1.86	1.9	100.00-2150.00	120.00-250.00
AST	(U/L)	4.86	1.4	1.52	9.00-653.00	15.00-40.00
γ -GGT	(U/L)	0.19	2.42	1.8	10.00-1400.00	10.00-60.00
ALP	(U/L)	1.74	3.96	2.98	20.00-1500.00	45.00-125.00
TP	(g/L)	-0.12	1.82	2.13	20.00-110.00	65.00-85.00
Alb	(g/L)	-0.55	0.9	1.2	10.00-60.00	40.00-55.00
TBIL	(μ mol/L)	3.2	1.58	1.46	12.80-871.00	6.80-30.00
DBil	(μ mol/L)	1.52	1.2	1.55	6.40-324.00	0-8.60
Cre	(μ mol/L)	0.81	1.97	1.33	13.00-1238.00	57.00-97.00
CHO	(mmol/L)	1.5	0.62	1.72	1.29-8.40	2.60-6.00
TG	(mmol/L)	-1.11	1.63	1.77	0.41-39.35	0.28-1.80
HDL	(mmol/L)	2.6	1.49	2.23	0.13-2.84	0.76-2.10
LDL	(mmol/L)	1.52	1.51	2.25	0.64-11.00	2.06-3.10
Hb	(g/L)	0.53	0.54	0.45	0-250.00	130.00-175.00
AMY	(U/L)	5.24	1.05	1.24	17.75-23078.00	35.00-135.00
TIBC	(μ mol/L)	-0.47	0.98	2.2	15.20-116.40	45.00-70.00

3.2.3.2 微量元素的测定

血清中的 Ca、Mg、Fe、Zn、Cu、Se 使用电感耦合等离子体光谱仪 (ICP-MS, Agilent Company, 7700X, USA) 测定。样品的质量控制采用中国标准材料中心的标准参考材料进行。ICP-MS 系统的仪器条件如表 3.2 所示, 所有元素水平均

以毫克（mg）/升计算。

表 3.2 ICP-MS 检测仪器参数

仪器参数	参数数值	参数单位
射频功率	1550	W
反馈频率	1	W
等离子体频率	26.94	MHz
喷雾器气体流速	15.04	L/min
采样深度	8	mm
雾化器温度	2	°C
蠕动泵	0.1	rsp
准确度	93.0~98.9	%

3.2.4 统计方法

3.2.4.1 评估组间微量元素水平及临床生化指标基本特征

Kolmogorov-Smirnov 检验用于确定数据是否为正态分布。使用 Mann-Whitney U 检验对连续变量进行分析，并用中位数和四分位数表示（ P_{25} 和 P_{75} ）。使用 Spearman 相关分析以评估生化指标之间的相关性。如果该参数的值低于正常参考区间的下限或高于参考区间的上限，则认为该参数异常，并且在 T1P 中总结了异常临床生化指标数目（NACP, numbers of abnormal clinical parameters）。采用偏态系数中值变异系数（LMS）法评价了微量元素水平随 NACP 累加的动态变化趋势。使用最大惩罚似然估计方法和 Box-Cox 变换[$\lambda(L)$ 、中值 $\mu(M)$ 和变异系数 $\sigma(S)$]来构建连续的百分位数曲线。可以调整和拟合 L 、 M 、 S 的自由度，以使微量元素的连续百分位数曲线作为 NACP 的函数呈现平滑曲线。

3.2.4.2 Logistics 预测模型的建立

(1) 分组：将数据集按 7:3 的比例分为训练集和验证集；训练集用于建立模型，验证集用于检验模型的准确性和预测效能。

- (2) 筛选差异变量: 使用单因素分析方法筛选组间具有显著差异的参数($P<0.05$)。
- (3) 筛选影响临床结局的有效变量: 使用 logistics 单因素回归分析筛选训练集中的预测因素, 将临床结局(即是否患有 T1D 或是否患有 DKA)作为因变量, 临床生化指标和微量元素作为自变量, 分别进行单因素回归分析, 筛选出具有显著影响的因变量指标($P<0.05$), 并计算优势比(OR, odd ratio)和 95%置信区间(CI, confidence interval)。
- (4) 进一步筛选建模变量: 采用 Spearman 相关性分析去除与其他指标具有显著相关性的生化指标, 以避免多因素分析中的多重共线性偏差。
- (5) 建立和验证预测模型: 采用多因素 logistic 回归和 LR 方法构建预测模型。在最终模型的验证集中计算预测得分, 以确定预测模型的相对权重。预测得分的计算公式如下: 预测得分= $\beta_1 \times AL_1 + \beta_2 \times AL_2 + \beta_3 \times AL_3 + \dots + \beta \text{常数}$ 。(β为计算系数, AL 为分析物水平)。基于预测模型参数构建诺模图, 同时计算 ROC (ROC, receiver operating characteristic) 曲线下面积 AUC (AUC, area under curve; AUC>0.75 被认为是良好的模型性能); Hosmer lemeshow 拟合优度检验以 $P>0.05$ 作为检验模型适用性的合格标准, 并且可以通过校准曲线直观地评估模型的拟合条件。

所有统计分析均采用 STATA 15.0 (STATA Corp, College Station, Texas, USA) 和 SPSS 17.0 进行。GraphPad Prism 8.0 (GraphPadSoftware Corp, San Diego, US) 软件用于图形绘制。

3.3 伦理学原则

本研究已通过我院临床伦理委员会审核批准, 批准文号: (19Q046001) 号。

第 4 章 结果

4.1 评估研究对象人群的基本特征

4.1.1 T1D 组与 HP 组

本研究共收集 105 例 T1D 患者和 105 例年龄/性别相匹配的健康人。T1D 组男性平均年龄为 10.2 ± 4.5 岁，女性平均年龄为 12.9 ± 10.1 岁；HP 组男性平均年龄为 11.4 ± 5.9 岁，女性平均年龄为 12.8 ± 8.3 岁。T1D 男性患者的患病持续时间略长于女性，但无显著性别差异。无论在 T1P 还是 HP 中，男性的 BMI 指数都明显高于女性。与 T1D 男性相比，T1D 女性的 HbA1C 水平没有统计学显著差异。血糖控制标准参考之前的研究，限值为 9% ($\geq 9\%$: 血糖控制不良; $\leq 9\%$: 血糖控制良好)。我们发现，尽管在女性中观察到较高的 HbA1C 水平，但发现血糖控制比男性更好。具体基线特征结果见表 4.1。

表 4.1 T1P 与 HP 的基线特征

分析变量	T1P		HP		<i>P</i> _{HP vs T1P}	
	男性	女性	<i>P</i> 1	男性	女性	<i>P</i> _{男性} <i>P</i> _{女性}
基线特征						
性别 (人数)	43	62	-	43	62	-
年龄 (岁)	10.2 ± 4.5	12.9 ± 10.1	0.39	11.4 ± 5.9	12.8 ± 8.3	0.64 0.79
患病时间 (年)	2.1 ± 1.1	1.7 ± 0.9	0.29	-	-	-
BMI (kg/m ²)	21.75 ± 1.50	19.23 ± 0.45	<0.001***	21.43 ± 1.59	19.24 ± 0.51	0.39 <0.001***
生活方式						
饮酒 (人数)	9	2	-	-	-	-
吸烟 (人数)	8	0	-	-	-	-
血糖控制						
HbA1C (%)	8.86 ± 2.70	10.08 ± 3.34	0.09	4.91 ± 0.61	4.76 ± 0.50	<0.001*** <0.001***
HbA1C ≤9% (人数)	27	30	-	-	-	-
HbA1C ≥9% (人数)	19	32	-	-	-	-

注：表中年龄、T1D 患病时间、BMI、HbA1C 值均表示为平均值 ± 标准差。

4.1.2 DP 组与 NDP 组

在 105 例 T1D 患者中有 47 人因 DKA 住院。三组（DP、NDP、HP）的基本信息（年龄、BMI、患病时间）无显著差异。DP 中发现更多患者具有不健康的习惯（酒精和吸烟），DP 的血糖控制状况比 NDP 更糟糕。DP 中动脉血气分析的其他结果均显示出显著的酸中毒特征。具体基线特征结果见表 4.2。

表 4.2 DP 与 NDP 的基线特征

分析变量	T1P		HP (n=105)
	DP (n=47)	NDP (n=58)	
基线特征			
性别（男性，女性）	23, 24	20, 29	43, 53
年龄（岁）	9.9 ± 4.3	10.5 ± 4.3	10.8 ± 4.2
T1D 患病时间（年）	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.4	-
BMI (kg/m²)	20.81 ± 1.50	20.45 ± 0.50	20.12 ± 1.59
生活方式（人数）			
饮酒	3	1	-
吸烟	4	2	-
血糖控制情况			
HbA1C (%)	11.85 ± 1.82	9.41 ± 3.16	4.91 ± 0.61
HbA1C ≤ 9%	4	26	-
HbA1C ≥ 9%	43	23	-
其他检查结果			
#血糖	17.09 ± 3.25	10.71 ± 2.08	-
#PH	7.20 ± 0.06	7.39 ± 0.03	-
#HCO ₃ ⁻	10.30 ± 2.60	24.36± 1.50	-
#P _{O2}	134.51 ± 16.91	89.45 ± 5.90	-
#P _{CO2}	14.43 ± 2.00	40.65 ± 2.76	-

注：表中年龄、T1D 患病时间、BMI、HbA1C、血糖、PH、HCO₃⁻、P_{O2}、P_{CO2} 值均表示为平均值 ± 标准差。

4.2 评估组间微量元素水平及临床生化指标基本特征

4.2.1 评估糖尿病组与健康人间微量元素水平及性别差异

男性血清 Mg、Fe、Zn、Cu 水平在 T1P 和 HP 之间存在显著差异 ($P_{\text{Mg, Zn, Cu}} < 0.001$; $P_{\text{Fe}} = 0.01$)。在男性中, HP 的血清 Mg (HP vs T1P: 12.40 mg/L vs 5.84 mg/L)、Ca (HP vs T1P: 55.60 mg/L vs 54.80 mg/L), Zn/Cu 比值 (HP vs T1P: 0.87 vs 0.85), Se (HP vs T1P: 0.13 mg/L vs 0.12 mg/L) 高于 T1P; HP 组血清 Fe (HP vs T1P: 0.72 mg/L vs 0.96 mg/L)、Zn (HP vs T1P: 0.43 mg/L vs 0.65 mg/L) 和 Cu (HP vs T1P: 0.50 mg/L vs 0.84 mg/L) 均低于 T1P 组。在女性中, 血清 Mg、Ca、Fe、Cu、Zn/Cu 比值和 Se 在 HP 和 T1P 之间存在显著差异 ($P_{\text{Mg, Ca, Fe, Cu}} < 0.001$; $P_{\text{Zn/Cu}} = 0.039$; $P_{\text{Se}} = 0.002$); 除了血清 Se (HP vs T1P: 0.07 mg/L vs 0.11 mg/L) 和 Zn/Cu 比值 (HP vs T1P: 0.73 vs 0.82) 外, 血清镁 (HP vs T1P: 12.34 mg/L vs 8.55 mg/L)、钙 (HP vs T1P: 71.96 mg/L vs 56.04 mg/L)、铁 (HP vs T1P: 1.01 mg/L vs 0.69 mg/L), 锌 (HP vs T1P: 0.64 mg/L vs 0.63 mg/L) 以及铜 (HP vs T1P: 0.87 mg/L vs 0.68 mg/L) 均显示出高于对照组 HP 水平, 这与 T1D 男性结果有明显差异。

在 T1P 中, 男性和女性的血清镁、铁和铜具有统计学显著差异 ($P_{\text{Mg}} = 0.004$; $P_{\text{Fe}} = 0.003$; $P_{\text{Cu}} = 0.012$)。男性的血清 Mg (男性 vs 女性: 5.84 mg/L vs 8.55 mg/L)、Ca (男性 vs 女性: 54.80 mg/L vs 56.04 mg/L) 水平较低, 但男性的 Fe (男 vs 女性: 0.96 mg/L vs 0.69 mg/L), Cu (男性 vs 女性: 0.84 mg/L vs 0.68 mg/L) 和 Zn/Cu 比值 (男性 vs 女性: 0.85 vs 0.82) 以及 Se (男性和女性: 0.12 mg/L vs 0.11 mg/L) 高于女性, 具体结果见图 4.1。

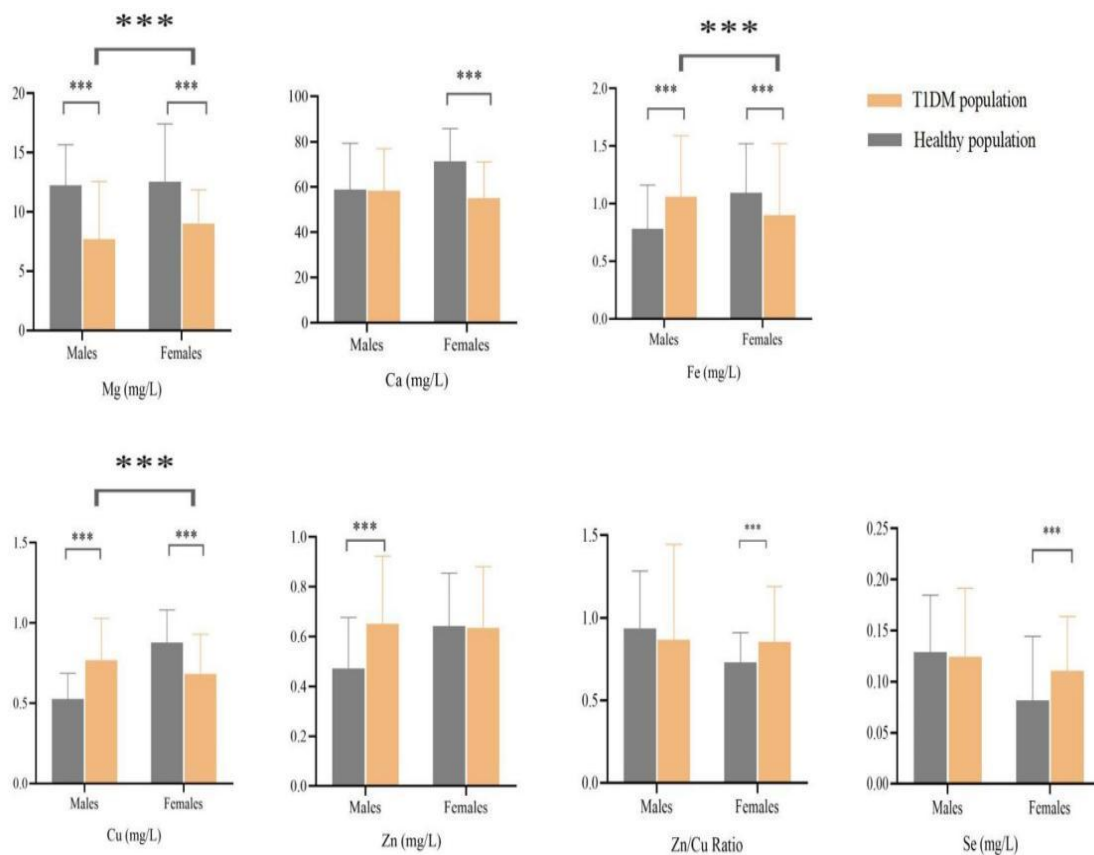


图 4.1 男性和女性 HP 和 T1P 血清微量元素水平的比较

4.2.2 评估糖尿病 DKA 组与糖尿病非 DKA 组和健康人间微量元素水平

HP 组血清 Ca 和 Mg 显著高于 DP 和 NDP 组 (HP_{Ca} vs NDP_{Ca} vs DP_{Ca}: 66.20mg/L, 52.55mg/L, 50.81mg/L; HP_{Mg} vs NDP_{Mg} vs DP_{Mg}: 14.75mg/L, 11.74mg/L, 10.37mg/L)。DP 和 NDP 之间的血清 Ca 含量存在细微差异, 但 DP 中的血清镁水平较低。血清 Fe、Cu 和 Se 水平均低于疾病组, 但随着 T1D 的加重呈升高趋势。三种元素在 DP 中的含量较高 (HP_{Fe} vs NDP_{Fe} vs DP_{Fe}: 0.37mg/L, 0.63mg/L, 0.87mg/L; HP_{Cu} vs NDP_{Cu} vs DP_{Cu}: 0.29mg/L, 0.55mg/L, 0.62mg/L; HP_{Se} vs NDP_{Se} vs DP_{Se}: 0.09mg/L, 0.11mg/L, 0.12mg/L)。DP 组血清 Zn 含量低于 HP 组和 NDP 组, 而 DP 组与 NDP 组血清 Fe 和 Zn 含量差异显著 ($P < 0.05$)。具体结果如图 4.2 所示。

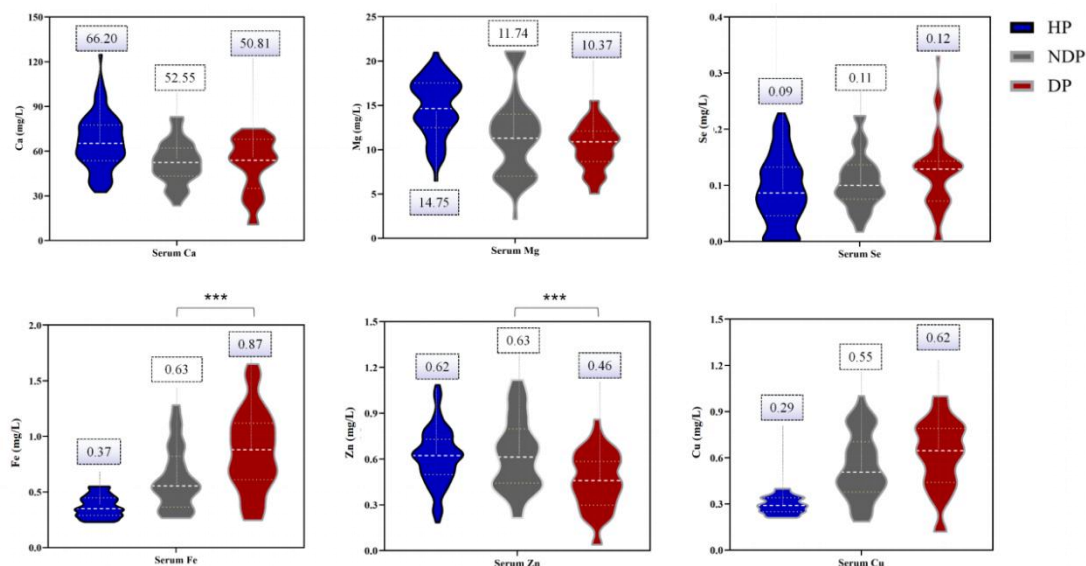


图 4.2 HP、NDP 和 DP 中微量元素水平的比较

4.3 糖尿病组中微量元素与临床生化指标之间的相关性分析

在男性和女性中，血清 Mg 与血清 Ca 呈显著相关($r_{\text{男性 Mg-Ca}}$ vs $r_{\text{女性 Mg-Ca}}$: 0.48 vs 0.34); Zn/Cu 比值与血清 Mg 和 Ca 显著相关($r_{\text{Zn/Cu 比值-Mg}}$ =0.37; $r_{\text{Zn/Cu 比值-Ca}}$ =0.52); 女性血清铁 ($r_{\text{Fe-Mg}}$ =0.32) 和铜 ($r_{\text{Cu-Mg}}$ =0.25) 与血清 Mg 有关。血清 Ca 与血清 Fe ($r_{\text{男性 Ca-Fe}}$ vs $r_{\text{女性 Ca-Fe}}$: 0.50 vs 0.49) 和血清 Zn ($r_{\text{男性 Ca-Zn}}$ vs $r_{\text{女性 Ca-Zn}}$: 0.65 vs 0.50) 相关; 女性血清 Cu ($r_{\text{女性 Cu-Ca}}$ =0.50) 与 Ca 呈显著相关。血清 Fe 在男性和女性中均与 Zn ($r_{\text{男性 Fe-Zn}}$ vs $r_{\text{女性 Fe-Zn}}$: 0.51 vs 0.28), Cu ($r_{\text{男性 Fe-Cu}}$ vs $r_{\text{女性 Fe-Cu}}$: 0.24 vs 0.37), Zn/Cu 比值 ($r_{\text{男性 Fe-Zn/Cu 比值}}$ vs $r_{\text{女性 Fe-Zn/Cu 比值}}$: 0.29 vs 0.22) 之间存在显著相关性。Zn 与 Cu ($r_{\text{男性 Zn-Cu}}$ vs $r_{\text{女性 Zn-Cu}}$: 0.24 vs 0.37) 和 Zn/Cu 比值 ($r_{\text{男性 Zn-Zn/Cu 比值}}$ vs $r_{\text{女性 Zn-Zn/Cu 比值}}$: 0.25 vs 0.38) 相关。

根据性别对微量元素和临床参数进行相关性分析，结果显示男性和女性中血清铁、铜与心肌标志物具有显著相关性; 女性的大多数肝功能指标 ($r_{\text{TP-Cu}}$ =0.25, $r_{\text{γ-GGT-Cu}}$, $r_{\text{SF-Cu}}$ =0.29, $r_{\text{ALP-Cu}}$, $r_{\text{Glb-Cu}}$ =0.26, $r_{\text{Alb-Cu}}$ =0.28) 与血清 Cu 显著相关，而男性中这些指标与血清 Cu 的相关性则不明显。男性血清 Cu、Fe 和 Zn 与胆红素和 PAB 密切相关，女性血清 Mg、Ca 和 Fe 与上述两个临床指标有显著相关性。在女性中，血清 Mg、Ca、Fe 和 Cu 通常与蛋白质 (如 TP 和 Alb) 相关。血清 Mg 和 Ca 主要与男性和女性的肾功能指标相关; 此外，男性的其他类型指标之间存在细微的相关性，而女性的微量元素与血脂指标 (CHO、HDL、Apo A 或 TG)、

血常规指标之间存在更明显的相关性。男性血清 Se 始终未显示出与其他指标显著的相关性结果，但在女性血清 Se 显示出与一些临床指标的显著相关性。具体相关结果如图 4.3 所示。

Analytes Category	Analytes	Males							Females						
		Mg	Ca	Fe	Zn	Cu	Zn/Cu ratio	Se	Mg	Ca	Fe	Zn	Cu	Zn/Cu ratio	Se
Trace elements	Mg (mg/L)	1							1						
	Ca (mg/L)	0.48	1						0.34	1					
	Fe (mg/L)	0.14	0.50	1					0.32	0.49	1				
	Zn (mg/L)	0.23	0.65	0.51	1				0.11	0.47	0.28	1			
	Cu (mg/L)	-0.16	0.12	0.24	0.32	1			0.25	0.74	0.37	0.45	1		
	Zn/Cu ratio	0.37	0.52	0.29	0.65	-0.47	1		0.11	0.16	0.22	0.58	-0.15	1	
	Se (mg/L)	0.03	-0.01	0.1	-0.02	0.17	-0.19	1	0.03	0.04	-0.04	0.05	0.04	-0.01	1
Cardiac markers	CK (U/L)	0.17	-0.11	-0.27	-0.38	-0.4	-0.05	0.08	0.21	0.18	0.20	0.01	0.21	-0.20	-0.09
	CK-MB (U/L)	0.01	-0.11	-0.15	-0.16	-0.03	-0.12	0.02	-0.08	-0.05	0.03	-0.07	-0.01	-0.08	-0.01
	LDH (U/L)	0.04	-0.04	-0.14	-0.16	-0.24	0.02	0.11	0.16	0.29	0.20	0.13	0.30	-0.09	-0.14
	AST (U/L)	0.01	-0.16	-0.26	-0.33	-0.3	-0.08	0.02	-0.04	0.12	0.05	0.17	0.22	-0.178	-0.15
Liver function parameters	γ-GGT (U/L)	0.37	0.17	-0.02	0.02	0.02	0.06	0.01	0.22	0.30	0.12	-0.07	0.29	-0.216	0.01
	ALP (U/L)	-0.48	-0.04	0.19	0.37	0.4	-0.02	0.03	-0.26	-0.26	-0.26	0.01	-0.26	0.14	0.18
	Glb (g/L)	0.16	-0.02	-0.03	-0.21	-0.24	-0.02	0.03	0.04	0.15	0.14	-0.05	0.26	-0.12	-0.04
	SF (μg/L)	0.38	0.15	-0.12	-0.11	-0.26	0.11	0.06	0.27	0.27	0.28	0.1	0.29	-0.01	-0.03
	Cholinesterase (U/L)	0.16	0.25	0.12	0.1	0.08	0.06	-0.04	-0.06	0.11	0.1	0.1	0.24	-0.08	-0.204
	TP (g/L)	0.15	0.19	0.01	-0.1	-0.17	0.11	-0.01	0.39	0.38	0.40	0.04	0.25	0.01	-0.31
	Ab (g/L)	0.28	0.05	-0.12	-0.15	-0.18	0.04	0.06	0.34	0.41	0.35	0.06	0.28	-0.03	-0.30
	TBil (μmol/L)	0.06	-0.02	-0.04	-0.2	-0.1	-0.04	0	0.23	0.18	0.11	-0.08	0.11	-0.03	-0.01
Kidney function parameters	DBil (μmol/L)	0.27	-0.12	-0.31	-0.42	-0.29	-0.14	-0.03	0.31	0.43	0.53	0.16	0.41	-0.02	-0.05
	IBil (μmol/L)	0.23	-0.1	-0.23	-0.32	-0.30	0	-0.06	0.33	0.27	0.44	-0.02	0.16	0.03	-0.08
	PAB (g/L)	0.38	-0.05	-0.27	-0.40	-0.35	-0.06	0.02	0.32	0.41	0.36	0.01	0.38	-0.16	-0.17
	Cre (μmol/L)	0.53	0.23	-0.01	-0.1	-0.13	0.07	-0.02	0.36	0.42	0.12	0.13	0.37	0.01	-0.09
	RBP (mg/L)	0.47	0.03	-0.17	-0.22	-0.31	0.09	-0.07	0.35	0.49	0.28	0.07	0.43	-0.11	-0.19
	γstatin C (mg/L)	-0.06	-0.05	0.03	-0.07	0.1	-0.15	0.02	0.02	0.27	0.11	0.03	0.25	-0.1	-0.08
	CHO (mmol/L)	-0.11	-0.01	0.14	0.17	0.09	0.14	0.03	-0.37	-0.05	-0.11	-0.08	0	-0.06	0.05
	TG (mmol/L)	-0.11	0.14	0.17	0.23	0.33	-0.07	0.01	-0.07	-0.14	-0.1	-0.1	-0.180	0	0.09
Blood lipid parameters	HDL (mmol/L)	0.02	0.08	0.16	-0.06	-0.18	0.13	-0.1	0.37	0.16	0.09	-0.01	0.13	0.03	-0.200
	Apo A (g/L)	0.04	0.18	0.09	0.02	0.08	-0.05	0.02	0.26	0.42	0.1	0.15	0.33	0.07	-0.09
	LDL (mmol/L)	-0.09	-0.14	-0.06	-0.04	0.09	-0.06	-0.06	-0.03	-0.05	0.02	0.01	0.09	-0.02	-0.11
	ipoprotein a (g/L)	0	0.01	0.18	-0.02	-0.02	-0.02	0.12	-0.04	0.05	-0.02	-0.02	0.05	-0.05	-0.255
Routine blood test	PLT (10 ⁹ /L)	-0.19	-0.02	0.09	0.12	0.13	0.04	0.02	-0.19	-0.16	-0.1	-0.203	-0.12	-0.02	0.04
	LR (%)	0.35	0.1	-0.21	-0.13	-0.26	0.12	-0.06	0.29	0.32	0.29	0.1	0.24	-0.12	-0.18
Other parameters	IB (g/L)	0.17	-0.11	-0.22	-0.35	-0.2	-0.16	-0.08	0.20	0.36	0.34	-0.03	0.27	-0.04	-0.14
	AMY (U/L)	0.06	-0.04	-0.1	-0.19	-0.23	-0.01	0.07	0.34	0.33	0.26	-0.04	0.24	-0.05	-0.07
	TIBC (μmol/L)	0.43	0.01	-0.13	-0.25	-0.36	0.08	-0.07	0.1	0.16	-0.06	0.271	0.180	0.15	-0.03
	Lipase (U/L)	0.07	0.15	0.06	0	-0.12	0.13	0.08	-0.08	0.08	0.03	-0.07	0.06	-0.13	-0.12
	UIC (μmol/L)	0.38	0.13	-0.07	-0.1	-0.33	0.17	-0.1	0.14	0.18	0.16	0.08	0.17	-0.12	-0.301

图 4.3 糖尿病组中微量元素与各临床指标之间相关性结果

4.4 评估异常临床生化指标数目与微量元素浓度之间的关系

以下结果由图中的中位线（第 50 百分位）解释，因为它们是最稳定和最具代表性的生理学曲线。大多数微量元素在女性身上观察到细微的变化。女性血清 Zn 与 NACP 成正比，血清 Fe 和 Se 水平随 NACP 先升高后降低。男性血清 Mg 和 Zn 呈双峰波动趋势，血清 Fe 随 NACP 呈下降趋势。NACP 似乎对男性和女性的 Zn/Cu 比值影响较小。血清 Se 随 NACP 呈先升后降的变化趋势，这种变化趋势无性别差异。尽管微量元素随 NACP 的变化有明显的波动，但微量元素的下行趋势主要出现在后期。微量元素水平随临床指标异常程度的动态趋势如图 4.4 所示。

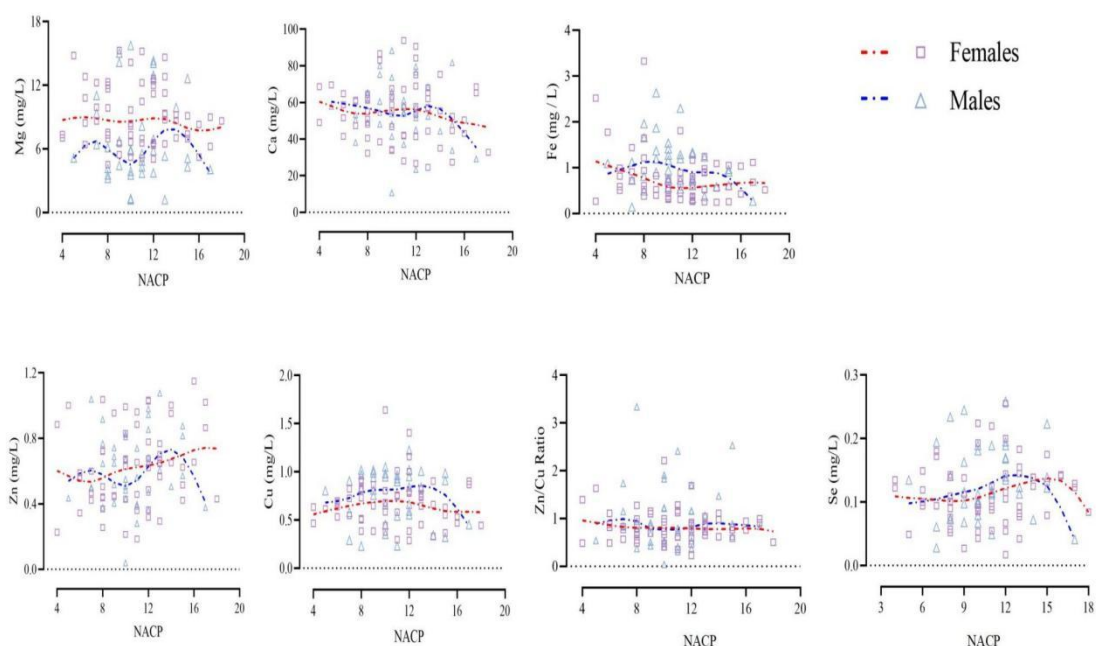


图 4.4 微量元素水平随 NACP 变化趋势

4.5 预测模型的建立

4.5.1 胰岛自身抗体阴性预测模型的建立

4.5.1.1 受试者特征

共有 210 名研究对象（HP 和 T1P）被随机分为训练集（ $n = 146$ ）和验证集（ $n = 64$ ），比例为 7:3。在男性训练集和验证集中分别纳入 60 名和 26 名受试者，女性训练集和验证集中分别纳入 86 名和 38 名受试者。两组的基线特征如表 4.3 所示。

表 4.3 训练集和验证集受试者的基线特征

分 析 物 类 型	分析物	训练集 ($n=146$)				验证集 ($n=64$)			
		男性 ($n=60$)		女性 ($n=86$)		男性 ($n=26$)		女性 ($n=38$)	
		HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P
微 量 元 素	Mg (mg/L)	11.11	4.90	10.75	7.65	14.94	13.32	16.61	12.15
		(9.18,	(3.67,	(6.98,	(6.48,	(12.28,	(10.68,	(14.48,	(10.80,
		13.20)	5.99)	14.23)	8.76)	17.60)	15.40)	18.64)	14.16)
	Ca (mg/L)	53.28	53.16	70.80	51.40	71.67	58.71	72.75	63.55
		(42.98,	(43.66,	(58.16,	(40.56,	(43.44,	(53.4,	(64.40,	(50.80,
		63.40)	64.86)	81.80)	62.32)	96.00)	84.2)	78.72)	69.60)
	Fe (mg/L)	0.69	1.05	1.07	0.68	1.00	1.06		1.06
		(0.44,	(0.60,	(0.81,	(0.38,	(0.67,	(0.74,	0.91	(0.82,
		0.92)	1.30)	1.36)	0.91)	1.22)	1.39)	(0.77, 1.02)	1.21)
	Zn (mg/L)	0.42	0.61	0.63	0.62	0.61	0.75		0.66
		(0.29,	(0.42,	(0.46,	(0.43,	(0.40,	(0.50,	0.67	(0.47,
		0.50)	0.82)	0.77)	0.78)	0.84)	0.86)	(0.55, 0.80)	0.96)
	Cu (mg/L)	0.49	0.79	1.02	0.85	0.62	0.72		0.81
		(0.41,	(0.45,	(0.78,	(0.65,	(0.49,	(0.57,	0.85	(0.61,
		0.51)	0.98)	1.26)	1.01)	0.75)	0.84)	(0.72, 1.00)	0.87)
	Zn/Cu 比值	0.89	0.99	0.70	0.84	0.98	1.09		0.89
		(0.61,	(0.47,	(0.62,	(0.62,	(0.84,	(0.78,	0.79	(0.61,
		1.18)	1.18)	0.82)	0.99)	1.10)	1.47)	(0.71, 0.90)	1.16)
	Se (mg/L)	0.11	0.12	0.07	0.11	0.12	0.12		0.11
		(0.08,	(0.07,	(0.03,	(0.08,	(0.06,	(0.03,	0.06	(0.03,
		0.15)	0.16)	0.10)	0.14)	0.19)	0.19)	(0.01, 0.10)	0.15)

续表：

表 4.3 训练集和验证集受试者的基线特征

分 析 物 类 型	分析物	训练集 (n=146)				验证集 (n=64)			
		男性 (n=60)		女性 (n=86)		男性 (n=26)		女性 (n=38)	
		HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P
心 肌 标 志 物	CK (U/L)	130.27	80.27	104.44	74.26	134.69	66.62	89.74	68.58
		(102.75,	(56.51,	(78.00,	(54.00,	(97.00,	(55.00,	(66.00,	(55.00,
		146.52)	91.25)	116.00)	84.00)	151.50)	77.00)	106.00)	82.00)
	CK-MB (U/L)	25.83	22.87	24.81	36.35	20.62	19.62	16.74	23.98
		(22.75,	(17.68,	(21.00,	(15.40,	(13.00,	(14.70,	(13.00,	(21.40,
		28.25)	25.53)	28.00)	27.80)	30.50)	24.95)	21.00)	28.40)
	LDH (U/L)	248.97	210.27	243.49	213.58	217.31	255.00	210.11	236.32
		(229.75,	(166.52,	(227.00,	(165.00,	(178.00,	(183.50,	(189.00,	(189.00,
		288.00)	247.54)	270.00)	230.00)	258.50)	310.50)	228.00)	267.00)
	AST (U/L)	28.10	20.63	27.58	20.81	20.08	20.14	20.51	18.72
		(24.90,31	(15.40,	(22.30,	(14.30,	(17.45,	(15.20,	(16.80,	(15.40,
		.60)	24.15)	32.20)	23.30)	23.75)	22.00)	23.50)	23.40)
肝 功 能 标 志 物	γ -GGT (U/L)	17.99	19.09	17.30	12.06	24.82	22.06	18.32	12.52
		(11.81,	(8.63,	(10.60,	(7.70,	(14.20,	(8.80,	(12.10,18.8	(9.90,
		21.33)	12.68)	15.20)	12.40)	36.50)	26.46)	0)	14.30)

续表：

表 4.3 训练集和验证集受试者的基线特征

分 析 物 类 型	分析物	训练集 (n=146)				验证集 (n=64)			
		男性 (n=60)		女性 (n=86)		男性 (n=26)		女性 (n=38)	
		HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P
ALP (U/L)		90.10	236.81	83.02	194.79	79.38	168.52	96.95	169.94
		(65.52,11	(175.28,	(58.00,	(117.70,	(58.00,97.	(120.25,	(72.00,	(99.80,
		0.33)	285.18)	118.00)	263.30)	00)	209.40)	117.00)	199.20)
Glb (g/L)		28.99	25.04	30.28	25.22	30.48	23.93	29.14	24.08
		(23.31,	(21.90,	(24.60,	(21.30,	(24.60,	(17.05,	(23.50,	(18.90,
		33.34)	27.30)	36.10)	30.30)	37.40)	27.95)	34.30)	27.50)
SF (μg/L)		162.67	97.17	134.88	113.21	192.25	92.30	153.71	96.69
		(102.12,	(67.13,	(56.40,	(77.70,	(146.05,	(74.80,	(78.50,	(93.20,
		222.90)	118.95)	213.90)	139.90)	239.80)	105.55)	242.90)	103.40)
Choline sterase (U/L)		8502.57	8031.63	7968.55	7428.88	8635.78	8717.69	7520.52	7321.95
		(7530.52,	(6703.25,	(6969.30,	(5762.00,	(7801.10,	(6287.50,	(6546.30,	(5932.00,
		9510.41)	9079.25)	8821.30)	8057.00)	9526.90)	10397.00)	8429.70)	8598.00)
TP (g/L)		72.27	61.61	75.00	55.49	77.92	68.68	74.33	67.44
		(68.64,	(55.53,	(72.10,	(47.50,	(75.50,	(58.90,	(70.30,	(56.80,
		76.32)	66.68)	77.70)	64.30)	80.55)	76.85)	78.70)	76.80)
Alb (g/L)		47.03	39.53	47.00	36.47	46.93	38.43	47.67	36.57
		(45.42,	(36.38,	(45.14,	(31.80,	(42.28,	(32.25,	(45.82,	(30.50,
		49.14)	43.33)	48.71)	40.60)	51.43)	45.05)	50.17)	43.90)

续表：

表 4.3 训练集和验证集受试者的基线特征

分 析 物 类 型	分析物	训练集 (n=146)				验证集 (n=64)			
		男性 (n=60)		女性 (n=86)		男性 (n=26)		女性 (n=38)	
		HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P
肾 功 能 参 数	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	14.20	11.50	14.71	11.30	17.68	11.25	17.49	11.27
		(9.29,	(8.80,	(10.18,	(7.50,	(11.90,	(7.40,	(13.21,	(7.40,
		19.22)	13.75)	17.86)	12.90)	21.10)	14.85)	21.33)	15.30)
	DBil ($\mu\text{mol/L}$)	4.99	2.33	4.28	2.53	5.07	2.74	4.78	2.83
		(3.53,	(1.58,	(3.40,	(1.60,	(3.70,	(2.05,	(3.30, 6.40)	(2.00,4.30
		6.33)	3.15)	5.40)	3.20)	6.60)	3.30)		)
	IBil ($\mu\text{mol/L}$)	13.96	8.58	13.20	8.61	14.52	9.62	13.99	10.37
		(11.98,	(6.42,	(10.18,	(5.60,	(12.15,	(6.35,	(10.80,	(7.60,
		18.22)	10.45)	17.85)	9.90)	17.75)	13.30)	17.90)	12.30)
	PAB (g/L)	2.04	0.18	2.30	0.19	1.70	0.23	2.43	0.19
		(0.93,	(0.12,	(1.30,	(0.10,	(0.75,	(0.06,	(1.10, 3.60)	(0.10,
		3.18)	0.22)	3.40)	0.23)	2.50)	0.32)		0.22)
肾 功 能 参 数	Cre ($\mu\text{mol/L}$)	59.35	38.50	55.88	36.40	68.08	64.24	61.23	45.31
		(50.40,63.	(28.18,	(43.80,	(28.90,	(56.15,	(35.90,	(49.30,	(35.30,
		73)	45.78)	61.60)	46.10)	78.45)	57.00)	71.80)	60.10)
	RBP (mg/L)	55.34	21.36	52.40	19.73	56.90	36.53	53.78	29.64
		(42.75,	(14.89,	(43.30,	(12.10,	(51.80,	(17.80,	(44.20,	(16.50,
		68.25)	29.68)	61.70)	24.70)	64.00)	47.50)	64.90)	33.50)

续表：

表 4.3 训练集和验证集受试者的基线特征

分 析 物 类 型	分析物	训练集 (n=146)				验证集 (n=64)			
		男性 (n=60)		女性 (n=86)		男性 (n=26)		女性 (n=38)	
		HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P
血 脂 参 数	Cystatin C	0.77	0.68	0.79	0.61	0.81	0.94	0.83	0.75
	(mg/L)	(0.52, 1.09)	(0.53, 0.92)	(0.54, 1.04)	(0.46, 0.71)	(0.51, 1.07)	(0.66, 0.90)	(0.59, 1.12)	(0.57, 0.91)
	CHO	3.97	4.50	4.19	4.60	3.83	4.15	4.03	3.98
	(mmol/L)	(3.20, 4.67)	(3.67, 5.11)	(3.55, 5.01)	(3.64, 5.06)	(3.07, 4.46)	(3.57, 4.76)	(3.47, 4.69)	(3.35, 4.70)
	TG	0.81	1.47	0.91	1.69	1.04	1.68	0.99	1.23
	(mmol/L)	(0.56, 0.87)	(1.19, 1.77)	(0.61, 1.29)	(0.83, 1.51)	(0.80, 1.26)	(1.05, 2.26)	(0.75, 1.17)	(0.71, 1.56)
	HDL	1.36	1.24	1.39	1.22	1.21	1.13	1.30	1.17
	(mmol/L)	(1.13, 1.65)	(0.95, 1.53)	(1.17, 1.63)	(0.95, 1.38)	(0.95, 1.47)	(0.87, 1.36)	(1.12, 1.43)	(1.04, 1.27)
	Apo A	1.34	1.14	1.26	1.02	1.29	1.07	1.32	1.10
	(g/L)	(1.20, 1.48)	(0.95, 1.30)	(1.07, 1.43)	(0.87, 1.23)	(1.13, 1.46)	(0.95, 1.21)	(1.15, 1.45)	(0.92, 1.27)
	LDL	2.20	2.50	2.34	2.34	2.21	2.23	2.16	2.21
	(mmol/L)	(1.73, 2.67)	(1.79, 3.24)	(1.95, 2.77)	(1.78, 2.85)	(1.62, 2.76)	(1.51, 3.01)	(1.78, 2.37)	(1.78, 2.60)
	Lipoprotein a	0.14	0.20	0.16	0.15	0.13	0.22	0.18	0.16
	(g/L)	(0.06, 0.21)	(0.06, 0.26)	(0.08, 0.23)	(0.08, 0.22)	(0.07, 0.19)	(0.07, 1.04)	(0.14, 0.23)	(0.07, 0.24)

续表：

表 4.3 训练集和验证集受试者的基线特征

分 析 物 类 型	分析物	训练集 (n=146)				验证集 (n=64)			
		男性 (n=60)		女性 (n=86)		男性 (n=26)		女性 (n=38)	
		HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P	HP	T1P
血 常 规 参 数	PLT (10 ⁹ /L)	243.40	292.30	237.86	269.95	247.46	264.15	241.84	241.84
		(186.00,	(249.00,	(179.00,	(206.00,	(107.50,	(206.50,	(205.00,	(193.00,
		295.00)	325.00)	306.00)	310.00)	285.50)	309.50)	312.00)	298.00)
	LR (%)	0.62	0.40	0.58	0.35	0.59	0.39	0.61	0.29
		(0.60,	(0.31,	(0.52,	(0.25,	(0.53,	(0.28,	(0.54,	(0.23,
		0.66)	0.51)	0.64)	0.46)	0.65)	0.55)	0.68)	0.41)
其 他 指 标	Hb (g/L)	153.77	137.47	151.74	131.91	154.15	127.85	150.74	138.00
		(141.75,	(131.75,	(139.00,	(122.00,	(144.50,	(103.00,	(138.00,	(130.00,
		164.50)	143.00)	164.00)	140.00)	163.50)	146.00)	161.00)	146.00)
	AMY (U/L)	60.83	53.73	75.58	70.60	75.18	49.25	69.42	49.10
		(34.25,	(33.85,	(39.55,	(50.30,	(50.15,	(33.70,	(43.80,	(10.00,
		59.90)	65.80)	82.55)	88.30)	101.75)	67.20)	92.70)	51.00)
	TIBC (μmol/ L)	62.48	40.36	47.75	42.16	51.20	48.49	39.81	39.81
		(56.70,	(33.20,	(30.20,	(34.20,	(47.20,	(41.85,	(2.25,	(2.25,
		68.30)	47.23)	52.50)	52.00)	63.80)	54.25)	62.00)	62.00)
	Lipase (U/L)	51.09	35.73	58.42	32.91	57.95	35.54	68.16	35.11
		(31.56,	(22.00,	(39.55,	(16.00,	(30.00,	(20.00,	(59.60,	(36.40,
		43.93)	45.50)	82.55)	34.00)	82.95)	46.00)	83.10)	61.00)

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/79803306500006041>