

· 综述 ·

糖化血红蛋白作为糖尿病诊断标准的相关研究进展

赵楠¹, 高继东², 张惠莉²

1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810028; 2. 青海大学附属医院, 青海 西宁 810001

关键词: 糖化血红蛋白; 糖尿病; 诊断标准

中图分类号: R 587.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)01-0127-02

糖尿病是一组以葡萄糖水平增高, 从而合并多种并发症的慢性代谢性疾病。为减少糖尿病及其并发症的患病率, 对糖尿病进行早期诊断、治疗和长期控制尤为重要。糖化血红蛋白可反映受检者近 2~3 个月平均血糖水平, 可用于评估血糖控制状况, 是调整治疗方案的重要临床依据^[1]。2011 年美国糖尿病协会 (ADA) 正式将糖化血红蛋白死亡亚型 HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为诊断非妊娠糖尿病的切点^[2]。目前, 我国已开展 HbA1c 教育计划。HbA1c 在中国能否成为诊断标准, 国外制定的切点是否适合中国糖尿病患者, 本文就此作一探讨。

1 我国糖尿病患病的现状

目前, 中国糖尿病患者约 9 240 万例, 中国糖尿病治疗费用每年达 1 734 亿元人民币, 而其中超过 80% 的费用是用于糖尿病并发症的治疗。糖尿病尤其是 2 型糖尿病起病隐匿, 往往在出现并发症时才被诊断, 目前人群中糖尿病诊断率远低于实际患病率。因此, 迫切需要提高糖尿病的诊断效率, 以便及时进行干预, 改善患者的预后。

2 HbA1c 概述

正常人有 3 种血红蛋白 (Hb), HbA 占 95% 以上, HbA2 占 2%~3%, HbF 在初生时占血红蛋白的 70%~90%, 以后逐渐减少, 生后 6 个月含量降至 Hb 的 1% 左右^[3]。成人 HbA 由 2 个 α 链和 2 个 β 链组成, 每个链都包含 1 个亚铁血红素分子和一系列氨基酸。Hb 分子上的 N-末端缬氨酸和 α 链、 β 链的赖氨酸残基上都存在一些能够和糖类进行生化反应的位点, 结合的成为醛亚胺, 这个过程相对迅速且可逆。而后醛亚胺中葡萄糖分子的 C2 位置处的 1 个羟基发生双键转变, 重新排列后形成氨基酮化合物, 这一过程缓慢但不可逆。由于正常人 Hb 相对稳定, 糖基化水平取决于葡萄糖的浓度, 也和其与葡萄糖接触时间有关^[4]。HbA1c 作为糖化血红蛋白的一种亚型, 占糖化血红蛋白总量的 60%~70%, 结构稳定, 且容易使用阳离子交换层析法和电泳法等分离, 目前已被广泛使用。

3 HbA1c 在糖尿病诊断中的意义

传统空腹血糖 (FPG) 敏感性低, 要求患者受检前空腹至

少 8 h, 变异系数较大, 若单靠 FBG 诊断糖尿病会漏掉一半以上的餐后高血糖患者。口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 目前作为诊断糖尿病的“金标准”, 需要患者分次取血, 患者依从性差、不适用于特殊人群 (儿童、昏迷及危重患者、老年体弱等)、影响因素较多 (近期饮食、药物、疾病、应激等), 变异系数较大^[5], 限制了其在临床上的应用, 使得相当一部分糖尿病患者不能得到及时确诊。HbA1c 测定结果能够反应患者 2~3 个月内的平均血糖水平, 可作为评估患者长期血糖控制情况的临床指标, 与糖尿病的慢性并发症密切相关, 且由于 HbA1c 的检测方便, 不受空腹、胰岛素及短期生活改变的影响, 变异性小, 所反映的血糖状况相对稳定。同时检测 FPG、OGTT、HbA1c 可以起到互相补充的作用, 分别为临床医生提供纵向、可比对、全程的血糖信息^[6]。糖尿病易引起肾脏、眼部、周围神经血管的病变。HbA1c 直接提示了糖尿病的各种并发症的风险。英国的一项前瞻性研究 (UKPDS) 证实, HbA1c 每下降 1%, 在糖尿病并发症中, 心肌梗死和脑卒中的发生率分别下降 14% 和 12%; 白内障摘除术下降 19%; 微血管疾病发生率下降 37%; 周围血管疾病导致的截肢或病死率下降 43%^[7]。

4 HbA1c 的影响因素

HbA1c 的测定结果除了取决于血糖水平以外^[8], 还受到以下因素的影响。

4.1 HbA1c 的检测方法 HbA1c 的检测方法是根据 HbA1c 所带电荷与非 HbA1c 所带电荷的不同, 或是根据 HbA1c 集团的结构不同。因此, 当异常的血红蛋白其氨基酸序列异常, 或者是生化修饰异常时, 不同的检测方法测得的结果可能不尽相同, 如镰状细胞贫血、地中海贫血等^[9]。

4.2 红细胞寿命 Hb 存在红细胞内, 任何影响红细胞寿命的因素都将导致结果不准确, 如溶血性贫血、大量的失血或输血、活动性失血, 会缩短红细胞寿命, 使得网织红细胞增多, 在幼稚的红细胞中的 Hb 暴露给周围葡萄糖结合的位点较少^[10], 将减少 HbA1c 的浓度。相反, 脾切除术, 会使得红细胞清除障碍, 将增加 HbA1c 的浓度。

4.3 年龄 美国全国健康及营养状况调查显示, 人群中 HbA1c 与年龄成正相关。另有类似研究表明, 年龄是 2 型糖尿病的独立危险因素, >45 岁者是 2 型糖尿病高发人群, 且中老年人 HbA1c 升高也是对 2 型糖尿病发生的预警^[11]。

4.4 海拔地区及种族 杨历新等^[12]对不同海拔地区健康人

红细胞数、Hb、HbA1c 水平的检测结果显示高海拔地区红细胞和 Hb 小幅度增多, HbA1c 水平较平原地区明显升高。Herman 等^[13]的研究在校正了年龄、性别、FPG、糖负荷后、血糖、 β 细胞功能、血细胞比容等因素后, 认为非洲裔、西班牙裔、亚洲裔美国人及美国印第安人的 HbA1c 仍高于美国白人。

4.5 妊娠及其他病理、疾病状态 妊娠时 Hb 水平相对较低, 不能反映其真实情况; 处于疾病状态如肝功能异常、甲状腺功能亢进、尿毒症等都会干扰 HbA1c 测定结果。进展迅速的 1 型糖尿病可因为 HbA1c 合成较慢无法反应真实血糖水平。

5 HbA1c 的检测

HbA1c 的检测方法较多, 如离子交换层析法、酶法、电泳法、亲和层析法和免疫学方法, 所用原理也不尽相同。经美国、日本、瑞典等各大协会的协商和努力, 国外 HbA1c 检测方法的标准化已经制定。而我国 HbA1c 测定标准化起步较晚, HbA1c 测定质量与国际先进水平仍有差距。根据刘蔚等^[14]对全国 HbA1c 检测仪器调查, 国内 HbA1c 检测仪器种类繁多, 部分实验室 HbA1c 正常值 $\geq 6.5\%$, 一些实验室使用未经 NGSP 认证的仪器。王美娟等^[15]于上海市临床检验中心在全市范围内进行的室间质量评结果显示, 有些实验室检测仪器的实验室间不精密度 $CV > 10\%$, 这与国际标准水平 $CV < 0.5\%$ 仍有较大差距。

6 不同地域 HbA1c 的切点数值

诊断性试验是用于区分有病与无病的状态, 应设置合理数值避免误诊及漏诊, 目前切点的确立多使用 ROC 曲线, 即通过比对曲线下面积的大小对诊断试验做量化分析, 面积越大说明其诊断价值越高, 同时根据曲线拐点选取理论上的最适切点。然而中国地域广阔, 个别地区海拔、民族组成差异较大, 所测得切点也有不同。莫喜明等^[16]对长沙地区人群糖尿病诊断中, 运用 ROC 曲线得到该地区糖尿病诊断切点为 6.3% , 其灵敏度为 85.3% , 特异度为 93.6% , 曲线下面积为 0.950 。王伟超等^[17]对石家庄社区 ≥ 60 岁老人进行糖尿病诊断, 运用 ROC 曲线得到该地区糖尿病诊断切点为 6.2% , 其灵敏度为 69.8% , 特异度为 95.8% , 曲线下面积为 0.860 。李青等^[18]对 4 886 例社区人群研究结果为糖尿病诊断切点为 6.3% , 且以 HbA1c $\geq 6.3\%$ 诊断糖尿病要优于 $FPG \geq 7.0$ mmol/L 及 HbA1c 6.5% 。李娅等^[19]对昆明地区(平均海拔 1 900 米)行糖尿病筛查, 结果为仅以 FPG 或 2hPG 诊断糖尿病, 对应的 HbA1c 最佳切点均为 7.1% 。吕雪梅等^[20]对中国西藏藏族人群糖尿病进行诊断, 运用 ROC 曲线得到该地区糖尿病诊断切点为 6.5% , 其敏感性为 93.9% , 特异性为 95% 。

7 展望

HbA1c 在诊断、疗效检测以及糖尿病慢性并发症等方面发挥越来越重要的作用。随着我国 HbA1c 标准化进程的推动, HbA1c 也可在中国作为诊断性指标。然而其具体切点的制定、检测仪器的精确性等问题, 仍需要各地医院、医务人员共同努力去解决。相信 HbA1c 的标准化以及用作糖尿病的诊

断标准, 可以方便糖尿病的诊治和临床研究, 让国内糖尿病医生、科研人员及患者共同受益。

参考文献

- [1] Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c [J]. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3(3): 439.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2010, 33 Suppl 1: 62-69.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [4] Burtid CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry [M]. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2010.
- [5] Mooy JM, Grootenhuys PA, Vries H, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study [J]. Diabetologia, 1996, 39(3): 298-305.
- [6] 纪立农, 宁光. 糖化血红蛋白 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 102-103.
- [7] Vlassor F. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men. Medicine is now using diagnostic criteria rather than reference ranges [J]. B M J, 2001, 322(7292): 997.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2007 年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1445.
- [9] Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of haemoglobin variant and chemically modified derivatives on assays for glycohaemoglobin [J]. Clin Chem, 2001, 47(2): 155-163.
- [10] Kutter D, Thoma J. hereditary spherocytosis and other hemolytic anomalies distort diabetic control by glycated hemoglobin [J]. Clin Lab, 2006, 52(9-10): 477-481.
- [11] Longo-Mbenza B, On'kin JB, Okwe AN, et al. Metabolic syndrome, aging, physical inactivity, and incidence of type 2 diabetes in general African population [J]. Dia Vasc Dis Res, 2010, 7(1): 28-39.
- [12] 杨历新, 米娜, 王叶, 等. 不同海拔地区非糖尿病成人糖化血红蛋白水平及影响因素研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 412-413.
- [13] Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program [J]. Diabetes Care, 2007, 30(10): 2453.
- [14] 刘蔚, 纪立农. 2011 年全国糖化血红蛋白检测仪器现状调查 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(8): 682-685.
- [15] 王美娟, 居漪, 唐立萍, 等. 2008 至 2009 年度上海市糖化血红蛋白项目室间质评结果分析 [J]. 检验医学, 2010, 25(11): 891.
- [16] 莫喜明, 刘茵茵, 李影, 等. 应用国际糖化血红蛋白诊断标准对中国长沙地区成年人糖代谢异常筛查的比较研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(2): 18-22.
- [17] 王伟超, 张洁, 伍巧华, 等. 糖化血红蛋白在老年人群诊断 2 型糖尿病标准的意义 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5): 1011.
- [18] 李青, 包玉倩, 潘洁敏, 等. 糖化血红蛋白水平的不同切点在糖尿病诊断中的应用 [J]. 上海医学, 2011, 34(5): 341-344.
- [19] 李娅, 贾德梅, 赵滢, 等. 高原地区不同人群糖化血红蛋白切点探讨 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(2): 142-145.
- [20] 吕雪梅, 高贲, 鄢云红, 等. 糖化血红蛋白检测对中国西藏藏族糖尿病及糖尿病前期诊断价值的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(8): 686-688.