

糖化血红蛋白水平与微量白蛋白尿的相关性研究

饶小胖, 王琳, 卢俊丽

作者单位: 266109 山东, 青岛市城阳区人民医院内分泌科

作者简介: 饶小胖(1972-), 男, 研究生, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病及肥胖流行病学调查。E-mail: 123raoxiaopang@163.com

[摘要] **目的** 探讨青岛市人群中糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平与微量白蛋白尿(microalbuminuria MAU)之间的关系,并确定其最佳切点。**方法** 选取青岛市3 506人年龄在20~70岁、无明确糖尿病病史的研究对象,应用高压液相色谱分析法(HPLC)测定血HbA1c,采用放射免疫分析法(RIA)测定尿微量白蛋白排泄率(UAER),运用受试者工作特征曲线(ROC)确定血HbA1c预测MAU发生的最佳切点。**结果** (1)不同血HbA1c水平患者的UAER水平之间存在显著差异($P < 0.01$),且随着血HbA1c水平的提高,其UAER水平亦随之升高($P < 0.01$);(2)HbA1c水平与UAER水平之间呈明显的正相关,差异有统计学意义($P < 0.01$);(3)由ROC曲线得到HbA1c预测微量白蛋白尿发生的切点为6.3%,敏感性和特异性分别为85.7%和75.3%。**结论** (1)HbA1c水平与微量白蛋白尿密切相关,可作为预测、评估微量白蛋白尿患病风险的指标;(2)HbA1c $\geq 6.3\%$ 作为预测微量白蛋白尿发生的最佳切点。

[关键词] 微量白蛋白尿; ROC曲线; 糖化血红蛋白; 尿微量白蛋白排泄率

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)12-1181-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.12.09

Relationship between glycosylated hemoglobin level and Microalbuminuria RAO Xiao-pang, WANG Lin, LU Jun-li. Department of Endocrine Branch, Chengyang of Qingdao City People's Hospital, Shandong 266109, China

[Abstract] **Objective** To study the relationship between glycosylated hemoglobin and microalbuminuria. The optimal sensitivity and specificity of various cut-off values of glycosylated hemoglobin for predicting microalbuminuria were examined by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Methods** Data came from the Qingdao area population-based cross-sectional study, and 3 506 Chinese adults aged 20~70 year and no known diabetes history were enrolled in this study, glycosylated hemoglobin (HbA1c) was measured by HPLC analysis, and UAER was measured by RIA. One ROC curve for the best blood glycosylated hemoglobin cut-offs values for predicting microalbuminuria was made by ROC analysis method. **Results** (1) Differences among the urinary quantities of UAER in the five groups of people (divided according to the HbA1c levels) were also significant ($P < 0.01$), with increase of blood glycosylated hemoglobin levels, the quantities of UAER significantly increased ($P < 0.01$); (2) There were positive correlations between blood glycosylated hemoglobin levels and the quantities of UAER; (3) The best blood glycosylated hemoglobin cut-offs values for predicting microalbuminuria was 6.3% (sensitivity and specificity are 85.7% and 75.3% respectively). **Conclusion** (1) The blood HbA1c levels is closely related to microalbuminuria, and it may predict and evaluate the risk of microalbuminuria. (2) HbA1c $\geq 6.3\%$ is the best HbA1c cut-point for predicting microalbuminuria.

[Key words] Microalbuminuria; Receiver operating characteristic (ROC) curve; Glucosylated hemoglobin; Urinary micro albumen excretion rate(UAER)

HbA1c作为糖尿病(DM)的筛查、血糖控制、疗效考核的有效检测指标已被临床上广泛使用,对预示微小血管并发症,估计糖尿病慢性并发症的发生与发展都有重要的临床意义^[1],近年来在糖尿病诊

断方面,采用血糖水平确定糖尿病的切点和定义受到了质疑和挑战,而采用HbA1c诊断糖尿病的呼声则越来越高,但其诊断切点还有待于进一步明确。微量白蛋白尿(MAU)是指尿常规检查显示尿蛋白

阴性,而定量分析尿微量白蛋白在 30 ~ 300 mg/24 h [尿微量白蛋白排泄率(UAER)在 20 ~ 200 μg/min] 者。尿微量白蛋白是反映糖尿病肾脏微血管病变的灵敏指标,对糖尿病肾病的早期诊断具有重要意义^[2],本文检测 HbA1c、MAU,探讨不同 HbA1c 水平与 MAU 之间的关系,并确定其最佳切点。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 3 506 人年龄在 20 ~ 70 岁、无明确糖尿病病史者为研究对象,男性 1 350 人,女性 2 156 人。所有研究对象根据检测糖化血红蛋白水平结果分为 5 组:HbA1c < 5.4% 组(1 组),5.4% ≤ HbA1c < 5.9% 组(2 组),5.9% ≤ HbA1c < 6.3% 组(3 组),6.3% ≤ HbA1c < 7.0% 组(4 组),HbA1c ≥ 7.0% 组(5 组)。

1.2 方法 采用统一调查表,由研究者根据患者住院病案逐项填写,并对所收集的资料进行复核,以保证资料的准确、完整、可靠。所有研究对象均(1)记录年龄、性别、身高、体重、腰围(WC)、臀围(HC)、血压(BP)、肥胖、糖尿病家族史、糖尿病病程等。(2)采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)、用高压液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)、用自动生化仪测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)。(3)采用放射免疫分析法,在 1 个月内行 2 次 24 h 尿微量白蛋白排泄率测定,取其平均值。

1.3 诊断标准 糖尿病诊断标准参照 1999 年世界卫生组织(WHO)标准。NGT:FPG < 6.1 mmol/L,且 2hPG < 7.8 mmol/L;IFG:FPG ≥ 6.1 mmol/L 但 < 7.0 mmol/L,2hPG < 7.8 mmol/L;IGT:FPG < 6.1

mmol/L,2hPG ≥ 7.8 mmol/L 但 < 11.1 mmol/L;IFG 合并 IGT:FPG ≥ 6.1 mmol/L 但 < 7.0 mmol/L,2hPG ≥ 7.8 mmol/L 但 < 11.1 mmol/L。24 h 尿微量白蛋白尿期参照国际公认的 Mogenson 诊断与分期标准,结合王海燕主编的《肾脏病学(第 4 版)》暂定标准如下:(1)尿常规检查显示尿蛋白阴性。(2)出现尿微量白蛋白明显增高,即 6 个月内 24 h UAER 连续 2 次以上 ≥ 20 μg/min 或 30 mg/24 h 者。(3)排除以下引起的尿微量白蛋白排泄率增加的因素,包括心力衰竭、泌尿系感染、自身免疫性疾病、近期有使用过肾毒性药物史、糖尿病酮症酸中毒、肾炎及其他慢性疾病。

1.4 计算公式 体重指数(BMI) = 体重/身高的平方(kg/m²);腰臀比值(WHR) = 腰围/臀围。

1.5 统计学方法 所有统计处理均采用 SPSS17.0 软件,计量变量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,率和构成比的比较用 χ^2 检验,微量白蛋白尿排泄率为偏态分布,取自然对数值转换为正态分布,通过绘制 ROC 曲线,确定 HbA1c 的最佳切点, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般资料比较 3、4、5 组 BMI、WC、FBG、TG、LDL、UAER 均高于 1、2 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$),2 组的 LNUAER 较 1 组升高;调整年龄、BMI、WC、FBG、TG、LDL 后,2、3、4、5 组的 UAER 仍均高于 1 组,以上 UAER 水平随着血 HbA1c 水平增高,亦随之升高,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。见表 1。

表 1 调查对象一般临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	WC(cm)	WHR	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
1 组	156	53.8 ± 11.9	23.2 ± 3.6	80.0 ± 5.4	0.85 ± 0.06	128.9 ± 21.1	69.0 ± 11.6
2 组	244	54.0 ± 11.9	23.7 ± 3.6	81.2 ± 5.5	0.85 ± 0.06	129.0 ± 21.1	69.3 ± 11.1
3 组	200	54.3 ± 12.9	25.8 ± 3.5	83.5 ± 5.6	0.86 ± 0.06	129.5 ± 18.4	69.5 ± 11.1
4 组	260	54.69 ± 14.9	26.2 ± 3.6	86.9 ± 5.9	0.85 ± 0.07	130.0 ± 21.1	69.8 ± 11.6
5 组	260	54.89 ± 15.9	27.8 ± 3.6	88.5 ± 5.9	0.85 ± 0.07	130.5 ± 18.4	69.4 ± 11.6
F	-	0.39	3.27	5.07	0.89	1.21	1.68
P	-	>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05
组 别	例数	FBG(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	UAER(μg/min)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
1 组	156	3.3 ± 1.6	1.12 ± 0.5	4.98 ± 1.1	2.04 ± 0.24	1.5 ± 0.3	2.2 ± 1.0
2 组	244	3.8 ± 1.7	1.16 ± 0.4	4.98 ± 1.1	2.35 ± 0.36	1.49 ± 0.3	2.4 ± 1.1
3 组	200	4.5 ± 2.0	1.56 ± 0.8	5.05 ± 1.2	4.29 ± 0.61	1.49 ± 0.3	3.2 ± 1.0
4 组	260	5.6 ± 1.8	1.78 ± 0.9	5.06 ± 1.1	7.70 ± 1.42	1.51 ± 0.3	3.5 ± 1.0
5 组	260	6.8 ± 1.8	2.10 ± 0.9	5.12 ± 1.1	10.70 ± 1.4	1.51 ± 0.3	3.9 ± 1.0
F	-	7.56	4.31	1.78	12.63	1.14	8.25
P	-	<0.01	<0.05	>0.05	<0.001	>0.05	<0.01

2.2 多元线性逐步回归分析结果 以 UAER 为因变量,以年龄、性别、BMI、WC、WHR、TG、TC、HDL、LDL、HbA1c、SBP、DBP、FBG 为自变量,进行多元线性回归分析,结果表明,在 $P < 0.05$ 水平时,有年龄、WHR、WC、TG、LDL、HbA1c、SBP、FBG 进入回归方程。UAER 与 TG、LDL、HbA1c、SBP、FBG 呈正相关,与年龄呈负相关,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 多元线性逐步回归分析结果

因素	回归系数	标准回归系数	t	P
常数项	-5.387	-	-8.312	<0.001
TG	0.402	0.131	5.686	<0.001
SBP	0.013	0.149	6.621	<0.001
FBG	0.194	0.237	6.199	<0.001
LDL	0.272	0.146	4.261	<0.001
WC	0.017	0.103	3.520	<0.001
年龄	0.010	-0.054	-2.610	<0.01
TC	-0.113	-0.078	-2.253	<0.05
WHR	-1.667	-0.069	-2.326	<0.05
HbA1c	0.052	0.068	2.794	<0.01

2.3 HbA1c 与微量白蛋白尿的受试者特征 (ROC) 曲线分析结果 以 UAER 在 $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 诊断微量白蛋白尿,以 HbA1c 为切点进行 ROC 分析发现,在本人群中,ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.873 (95% CI 0.773 ~ 0.843, $P < 0.005$), HbA1c 为 6.3% 作为预测切点的敏感度和特异度最佳,敏感度和特异度分别为 85.7% 和 75.3%。见图 1。

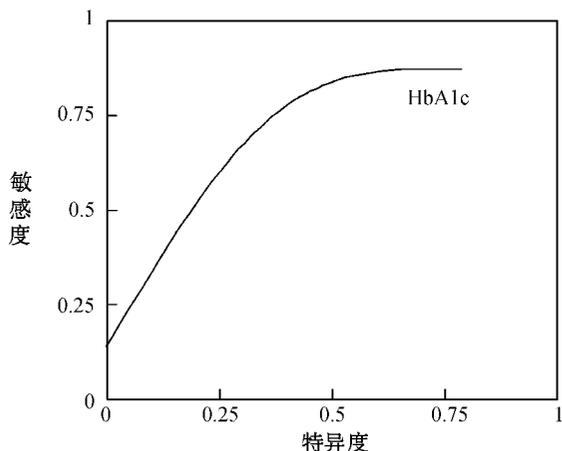


图 1 糖化血红蛋白预测微量白蛋白尿 (ROC) 曲线

3 讨论

3.1 HbA1c 是血液中的葡萄糖游离醛基与血红蛋白游离氨基间的非酶缩合产物。由 HbA1a、HbA1b 和 HbA1c 组成,其中 HbA1c 占 80%,基本代表了 HbA1c 的总体水平,可反映近两个月内的血糖平均水平,因此反映血糖整体控制水平较某时刻血糖更

精确,前 1~2 个月内平均血糖水平,是反映糖尿病较长时间血糖控制水平的良好指标,为临床评定糖尿病病情及治疗预后提供重要的诊断依据^[1]。糖尿病肾病是糖尿病最常见的严重微血管并发症之一,在糖尿病人群中的发生率约为 20%~40%^[2],最早临床信号是尿白蛋白排泄率持续增高,出现微量白蛋白尿,所以微量白蛋白尿可以预测糖尿病肾病的发展及早期诊断。这一阶段干预治疗能逆转白蛋白尿和阻止或延缓肾病的进展^[3],因此微量白蛋白尿已成为 2 型糖尿病慢性并发症主要指标之一。有关 HbA1c 与肾病的关系,国内外研究报道不一,全美糖尿病控制和并发症调查结果显示,HbA1c 水平与糖尿病肾病的微血管病变密切相关^[4,5]。但国内也有文献报道,HbA1c 水平与血肌酐无相关性^[6]。Ladenson 则认为,HbA1c 与糖尿病微血管病变的关系受血脂、纤维蛋白原、血小板凝聚力及白细胞依附性等多种因素影响,并指出 HbA1c 水平高低与糖尿病微血管病变之间的确切关系尚未完全肯定^[7]。本研究显示不同血 HbA1c 水平患者之间的 UAER 水平之间也存在显著差异,且随着血 HbA1c 水平的增高,其 UAER 水平亦随之升高。同时本研究多元线性回归分析显示 HbA1c 与微量白蛋白尿密切相关,为微量白蛋白尿发生的独立危险因素。

3.2 HbA1c 导致微量白蛋白尿发生的可能机理如下:(1)当患者长期处于高血糖状态,HbA1c 生成增多,氧合血红蛋白减少,红细胞携氧能力下降,加之血糖升高致使血液黏稠度增加,微血管灌注不良,引起组织细胞缺血缺氧,损伤血管内皮细胞,使其合成分泌血浆内皮素增加,使肾血管剧烈收缩,升高肾血管阻力,降低肾血流量和肾小球硬化及肾小球微血管病变,通透性增高,白蛋白漏出,形成蛋白尿。(2)同时肾小管滤过膜富含的结构成分如硫酸肝素糖蛋白、唾液酸糖蛋白等含有大量负电荷,对带负电荷的蛋白通过滤过膜起着排斥作用。肾小球基底膜结构蛋白的非酶糖化可改变硫酸肝素糖蛋白与胶原的亲合力 Q,引起基底膜电荷屏障缺陷,也导致蛋白尿的产生^[2,8]。(3)长时间高血糖可形成更为复杂的糖化蛋白终产物 (AGEs),堆积于肾实质内,造成肾脏损伤,并且长期高血糖增加多元醇通路活性和 AGEs 一起使氧自由基增加,引起肾损害^[9]。有作者发现血糖控制佳患者出现糖尿病肾病时间须 10 年以上。因此,HbA1c 可成为观察糖尿病慢性并发症的重要指标之一。

3.3 2009 年有 ADA、EASD 和 IDF 组成的国际专家

委员会推荐将 HbA1c 作为糖尿病新的诊断标准,鼓励全球临床医生尽快采用标准化方法和设备进行 HbA1c 检测,2010 年 ADA 颁布的糖尿病指南中正式将其作为非妊娠糖尿病的首选诊断标准,并 HbA1c 水平 $\geq 6.5\%$ 作为诊断糖尿病的点,原因主要是基于它与视网膜病变的相关性。在低于 6.5% 的人群中,随访发现几乎没有人出现糖尿病视网膜病变。相反,高于该水平的人群开始发生视网膜病变,且 HbA1c 越高,危险性越大^[10]。但有关 HbA1c 预测早期糖尿病肾病诊断切点为多少,目前无统一的定论,需要进一步研究明确,有助于确定应用 HbA1c 诊断糖尿病的点。本研究通过 ROC 曲线显示 HbA1c 6.3% 为界值,为敏感度和特异度最佳,HbA1c 在 6.3% 以下尿微量白蛋白排泄率逐渐升高,但均正常,且升高的幅度较平缓,而 HbA1c 在 6.3% 以上尿微量白蛋白排泄率升高明显,且大多数达到微量白蛋白尿水平,升高的幅度加大。本文确定了 HbA1c 对微量白蛋白尿的预测价值。

3.4 微量白蛋白尿发生受多种因素影响,存在着个体差异,在血糖长期升高慢性病程中,各项生化指标的水平并不是固定不变。因此需要对患者在病程中各项生化指标的变动发生进行全面细致的长期观察随访,进而对预防微量白蛋白尿发生的血糖控制水

平做更深入的探索。

参考文献

- 1 张志利. 糖尿病的现代诊断和治疗[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:14-17.
- 2 万长春,孟泽. 糖尿病肾病早期诊断的实验室研究进展[J]. 临床检验杂志,1998,16(3):185-186.
- 3 American Diabetes Association of Position statement: Diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care,1988,21(suppl8):S50.
- 4 Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients with special reference to IDDM[J]. Diabetes,1997,46(suppl2):s104-s111.
- 5 Alberti KG, Zimmet PZ. Report of a WHO consultation: Definition, Diagnosis and classification of diabetes Mellitus and its complication [J]. Diabet Med,1999,16(5):442-443.
- 6 Acks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus[J]. Clin Chem,2002,48(3):436-472.
- 7 史玉萍,李仁达,张丽. 糖化血红蛋白与糖尿病及其并发症的关系[J]. 同济医科大学学报,1998,27(4):328-329.
- 8 Ladenson JH. Glycated Hemoglobin and Diabetes: A case and an overview of the subject[J]. Clin Chem,1985,31(6):1060-1067.
- 9 王怀斌,沈亚琪. 尿 α_1 -m、 β_2 -mRFA 对糖尿病早期肾功能损害的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志,1999,12(4):234-235.
- 10 廖二元,超楚生,等. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:1545-1546.

[收稿日期 2010-08-09][本文编辑 刘京虹 吕文娟]

博硕论坛·论著

补肾活血中药治疗女性抗精子抗体阳性不孕的文献系统评价

刘久英, 王琳, 李林, 李莉

作者单位: 430015 湖北,武汉市妇女儿童保健中心妇产科(刘久英); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院妇产科(王琳); 530021 南宁,广西中医学院附属瑞康医院妇产科(李林,李莉)

作者简介: 刘久英(1968-),女,研究生,医学硕士,主治医师,研究方向:不孕症与妇科肿瘤诊治。E-mail:liujiuying0@163.com

通讯作者: 王琳(1962-),女,本科,医学学士,主任医师,研究方向:产前诊断。E-mail:WangXiaoLin122@163.com

[摘要] **目的** 评价补肾活血中药治疗肾虚血瘀型抗精子抗体阳性不孕的效果和安全性。**方法** 通过计算机检索中国期刊全文数据库、中国引文数据库、中文科技期刊数据库、会议论文及手工检索所选中文文献的参考文献,比较中医药与西医治疗的随机对照试验结果。对纳入研究的数量与质量进行循证医学评价,并用 RevMan4.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 有 7 篇文献满足标准,与避孕套隔绝及强的松、泼尼松、地塞米松等激素或其他西药治疗相比,补肾活血中药治疗抗精子抗体阳性不孕症,在不孕妇女的妊娠率及抗体转阴率方面效果较好,经 Meta 分析,差异有统计学意义。**结论** 中医药治疗肾虚血瘀型抗精子抗体阳性不孕可能有