

糖化血红蛋白的临床应用进展

周小娜, 朱星成(综述), 杨永林(审校)

作者单位: 671000 云南,大理大学临床医学院(周小娜); 671000 云南,大理市第一人民医院检验科(朱星成); 671000 云南,大理大学第一附属医院消化内科(杨永林)

作者简介: 周小娜(1984-),女,在读研究生,主治医师,研究方向:内科疾病的诊治。E-mail:dafuyuanxiaohuake@163.com

通讯作者: 杨永林(1963-),男,大学本科,医学学士,教授,硕士生导师,研究方向:内科疾病的诊治。E-mail:463265295@qq.com

〔摘要〕 美国糖尿病协会(ADA)和世界卫生组织(WHO)正式推荐糖化血红蛋白(HbA1c)作为糖尿病的诊断标准之一,国内关于HbA1c检测方法的标准化及其筛查、诊断糖尿病前期和糖尿病切点等问题仍存在争议。该文就HbA1c的检测方法标准化及其临床应用等作一综述。

〔关键词〕 糖化血红蛋白; 糖尿病; 临床应用

〔中图分类号〕 R 587.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2017)06-0592-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.06.31

The research progress in the clinical application of hemoglobin A1c ZHOU Xiao-na, ZHU Xing-cheng, YANG Yong-lin. School of Clinical Medicine, Dali University, Yunnan 671000, China

〔Abstract〕 American Diabetes Association and World Health Organization recommend hemoglobin(HbA1c) as one of the diagnostic standards for diabetes. The testing standardization for HbA1c and diagnostic cut-off points of pre-diabetes and diabetes remain controversial. The testing standardization for HbA1c and its clinical application on diagnosing diabetes are reviewed in this paper.

〔Key words〕 Hemoglobin A1c(HbA1c); Diabetes mellitus; Clinical application

我国成年人糖尿病(DM)患病率高达11.6%^[1],糖尿病的最大危害在于其并发症,快速检测、早期诊断并评估其血糖控制水平以及预测并发症显得极为重要。糖化血红蛋白(HbA1c)是人体血液中葡萄糖与血红蛋白β链N末端缬氨酸残基以共价键结合的稳定的化合物,全称为血红蛋白β链(血液)-N-(1-脱氧-果糖-1-基)血红蛋白β链^[2],HbA1c在生物学上变异性小^[3],可反映既往2~3个月的平均血糖水平,在临床上已作为评估长期血糖控制状况的金标准,又是评价糖尿病血糖管理治疗方案的有效指标和重要依据^[4,5]。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)虽然是国际上既往公认的确诊糖尿病和糖耐量减低的金标准,但对DM并发症的预测能力较差^[6]。HbA1c对DM的诊断及延缓DM并发症的发生、发展具有极为重要的意义。该文就HbA1c的检测方法标准化及其临床应用等作一综述。

1 HbA1c的检测方法及标准化

根据检测原理不同,HbA1c的测定方法分为两大类,一类是根据血红蛋白所带电荷不同来区分

HbA₀与HbA1c,包括离子交换高效液相色谱法、毛细管电泳法、等电聚焦法等;另一类是利用HbA1c与非HbA1c的分子结构差异来分辨,多采用亲和色谱法和免疫化学方法。目前HbA1c最常用检测方法是高效液相色谱法,其精密度高、重复性好且操作简单,已被临床广泛采用。1993年,美国临床化学学会和糖尿病控制与并发症研究建立了美国国家糖化血红蛋白标准化计划(NGSP),并建立了参考实验室网络,指定离子交换高效液相色谱法为参考方法,确保不同级别的参考实验室,采用可溯源到糖尿病控制与并发症试验(DCCT)参考物质的方法,使报告的结果都能溯源到DCCT的结果。2011年美国90%实验室以HbA1c报告糖化血红蛋白的结果,所有参加美国国家HbA1c标准化计划活动的实验室测定结果的室内CV<5%,HbA1c结果与靶值的偏差<0.8%,因此建立了美国HbA1c测定的标准化模式。1995年,国际临床化学与医学实验室联盟(IFCC)成立了HbA1c标准化工作组,旨在研究一个可供追溯的参照系统,研发HbA1c参考物质和参

考方法。于 2002 年推出了一套 HbA1c 参考方法,即先水解 HbA1c 再用高效液相-电喷雾电离质谱或高效液相-毛细管电泳方法测定 β 链 N 末端六肽片段比例和含量,从而得出 HbA1c 的百分含量。经过大量的研究,证实 IFCC 的参考方法与其他指定参考方法之间有非常确定的关联,可作为溯源系统的最高参考方法^[7]。我国各地区 HbA1c 检测标准尚未统一,尤其是偏远地区可能还无法进行 HbA1c 检测,缺乏相关的参考实验室网络及正确性验证的途径,检测结果的可比性不容乐观,全国范围内的 HbA1c 检测标准化面临严重挑战。2010 年 3 月,中国 HbA1c 教育计划在北京启动,该计划是国内首次由内分泌和检验医学界专家共同参与的大型学术活动,旨在提高 HbA1c 检测的标准化,以及在糖尿病管理中的地位,以加强临床医师对 HbA1c 的认识和重视^[8]。

2 影响 HbA1c 检测结果的因素

糖化血红蛋白是红细胞中血红蛋白与葡萄糖的结合产物,因此,任何引起血红蛋白数量与质量变化的因素都会干扰 HbA1c 测定,对结果产生影响。(1)任何可能缩短红细胞寿命的因素,如溶血性贫血、大量失血、脾肿大、风湿性关节炎及慢性肝脏疾病等可使 HbA1c 的测定结果呈假性降低;任何可引起红细胞平均寿命增加的因素,如脾切除、再生障碍性贫血、维生素 B₁₂ 缺乏及肾损伤等可使 HbA1c 的测定结果呈假性升高。妊娠中期女性 HbA1c 水平略降低,而妊娠晚期略升高^[9],高甘油三酯血症和高胆红素血症 HbA1c 水平可升高,而慢性肝病 HbA1c 水平可降低^[7]。(2)药物:维生素 C 和维生素 E 可抑制血红蛋白的糖基化,长期大剂量服用可以使 HbA1c 测定结果呈假性降低;长期大剂量服用乙酰水杨酸盐、嗜酒会导致血红蛋白乙酰化,使 HbA1c 测定结果呈假性升高^[7]。(3)种族差异:HbA1c 存在种族差异,并且独立于血糖水平,不同种族间 HbA1c 差异的程度还有待于进一步研究^[10]。(4)性别和年龄:金宏伟等^[11]研究表明 HbA1c 水平会受到性别的影响,男性的总体水平高于女性,不同性别人群的 HbA1c 水平均呈现出随年龄增大而逐渐增高的趋势。Sacks 等^[12]研究表明的非糖尿病个体每年增加 0.010%~0.012%,表明年龄是与 HbA1c 显著相关的因素,可以作为 HbA1c 的独立影响因子。(5)方法学特异的干扰因素:血红蛋白若发生结构变异会对 HbA1c 的测定结果造成影响^[13],HbE 和 HbD 会干扰高效液相色谱法的 HbA1c 的检测结果,但对免

疫法没有干扰;HbS 和 HbC 会干扰一些免疫法和个别离子交换高效液相色谱法的 HbA1c 的检测^[14],随着 HbA1c 浓度的增高,干扰也会增加^[15]。

3 HbA1c 在糖尿病诊断中的应用

2010 年,ADA 将 HbA1c $\geq 6.5\%$ 列为糖尿病的诊断标准^[16],HbA1c 5.7%~6.4% 的人群归为糖尿病前期患者。2011 年,WHO 也正式发布应用 HbA1c 诊断糖尿病,6.5% 为诊断糖尿病的临界值,可指出 HbA1c $< 6.5\%$ 并不能排除经血糖检测诊断的糖尿病^[17]。根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》的建议,采用标准化检测方法,并有严格质量控制,正常参考值为 4.0%~6.0%,HbA1c $\geq 6.5\%$ 可作为诊断糖尿病的参考,在治疗之初建议每 3 个月检测 1 次,一旦达到治疗目标可每 6 个月检查 1 次^[18]。HbA1c 诊断糖尿病切点一直是近年探讨的热点,美国国家卫生统计中心 2009 年的一项全国调查显示,以 HbA1c 6.5% 作为诊断切点,对应的 DM 数量为 240 万;如果诊断切点降到 6.0%,则 DM 人数可上升至 710 万;诊断切点提高到 7.0% 时 DM 则锐减至 150 万^[19]。由此可见,DM 诊断切点的选择和设定关系到了数以百万计甚至更多患者的切身利益。由于 HbA1c 存在种族、地域性等差异,中国人群 HbA1c 诊断糖尿病切点可能有别于国外标准,尚需要大样本研究为确定中国人 HbA1c 诊断糖尿病的适宜切点提供循证医学证据。大量研究表明,HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点为 6.2%~6.4%,以 6.3% 的证据为多^[20,23],低于 ADA 和 WHO 发布的 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的糖尿病诊断标准。Tankova 等^[24]推荐 HbA1c 6.1% 作为日本人群糖尿病的诊断切点, Lee 等^[25]报道的韩国人群诊断糖尿病的最佳切点为 6.1%。可见 HbA1c 切点值的确定与所选择的研究人群密切相关,亚洲人群的 HbA1c 切点值可能低于白色人种。

4 HbA1c 在预测心脑血管疾病中的临床应用价值

糖尿病是心脑血管疾病的独立危险因素,与非糖尿病人群相比,糖尿病患者发生心脑血管疾病的风险增加 2~4 倍。糖尿病防治领域最具里程碑意义的两项研究—糖尿病控制与并发症研究(DCCT)及英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)认为,HbA1c 为目标的强化血糖控制可降低糖尿病微血管及大血管并发症的发生风险,DCCT 及 UKPDS 研究显示糖尿病微血管并发症的发生风险均随 HbA1c 的升高而升高,UKPDS 研究还发现 HbA1c 每降低 1%,微血管终点事件发生风险可降低 37%^[26,27]。Selvin 等^[28]

研究发现 2 型糖尿病患者, HbA1c 水平每升高 1%, 发生冠心病和脑卒中的风险就相应的显著增加 18%。有荟萃分析平均随访了 9.9 年的心血管死亡事件 (20 840 例) 和心血管非致死性事件 (13 237 例冠心病和 7 603 例脑卒中) 发现, 除外传统心血管危险因素后, HbA1c 仍与心血管疾病密切相关, 即使对于一个没有已知心血管疾病和糖尿病的患者来说, HbA1c 也有助于预测心血管疾病的发病风险^[29]。芬兰 1 项 10 年前瞻性研究显示, 基线时 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的女性 10 年后发生心血管事件的相对风险为 $[2.99(2.50 \sim 3.56)]$ ^[30], 但美国的大型流行病学调查研究认为, HbA1c 可预测未来糖尿病的发生率, 但并不能预测心血管疾病的发生率^[31]。HbA1c 能预测糖尿病患者心脑血管疾病的发生, HbA1c 与非糖尿病人群也有密切的相关性。邹密等^[32]研究认为非糖尿病患者的颈动脉内膜中层厚度与 HbA1c 相关, HbA1c 升高, 可能预示易发展为糖尿病和较严重的动脉粥样硬化性心血管疾病。Chang 等^[33]研究认为在非糖尿病人中, 检测 HbA1c 有助于发现亚临床的动脉粥样硬化疾病。HbA1c 与体内葡萄糖浓度及高血糖持续时间呈正比, 其促进动脉粥样硬化的可能机制: (1) 促进蛋白质糖基化及氧化过程, 从而使糖基化终末产物增加, 而后者促进动脉粥样硬化的发展; (2) 损伤内皮细胞, 一方面葡萄糖的直接毒性作用使内皮细胞复制减少, 修复能力下降, 另一方面通过增加内皮素的释放, 减少一氧化氮、前列环素的释放, 使血管舒缩能力受损, 最终导致内皮细胞损伤, 促进了动脉粥样硬化的形成; (3) HbA1c 增加血液黏稠度, 使得氧合血红蛋白的解离速度减慢, 引起组织细胞缺氧, 促进氧化应激, 最终导致动脉粥样硬化的发生发展^[34]。

5 HbA1c 达标的重要性

HbA1c 达标是糖尿病血糖控制目标以及评价糖尿病治疗方案有效性的标准, 是 20 世纪 90 年代中期开始在国际上逐步推广应用的一个指标^[14]。一般情况下, HbA1c 的控制目标应小于 7%。治疗未能达标不应视为治疗失败, 控制指标的任何改善对患者都将有益, 将会降低相关危险因素引发并发症的风险, 如 HbA1c 水平的降低与糖尿病患者微血管并发症及神经病变的减少密切相关。我国 2 型糖尿病患者中, 心血管危险因素的发生率高但控制率较低, 血糖、血压和血脂控制综合达标率仅为 5.6%^[18]。今后应加强糖尿病教育, 提高自我管理, 强化综合治疗达标, 进一步普及和推广指南的应用。

6 结语

HbA1c 的临床功能已从单一的血糖监测指标延伸至糖尿病的诊断、预测、筛查等各个方面, 对于不同国家和种族的 HbA1c 诊断糖尿病切点越来越受到关注和研究, 中国人群尚需要大样本人群的流行病学研究来确定其诊断、筛查糖尿病的适宜切点。要针对糖尿病患者的病理生理缺陷, 采取个体化治疗、联合治疗, 更早、更积极地进行干预, 实现全面达标并采取积极的行动, 从而降低糖尿病并发症, 减少卫生资源的消耗。

参考文献

- Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948.
- FCC Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c" [J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(8): 1081-1082.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37 (Suppl 1): S14-S80.
- Home P, Haddad J, Latif ZA, et al. Comparison of National/Regional Diabetes Guidelines for the Management of Blood Glucose Control in non-Western Countries[J]. Diabetes Ther, 2013, 4(1): 91-102.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(10): 603-613.
- Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 1090-1101.
- 卫生部临床检验中心, 北京市医疗器械研究所, 北京大学人民医院. 糖化血红蛋白实验室检测指南[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(8): 673-678.
- 宋智心, 徐国宾, 马怀安, 等. 糖化血红蛋白测定的标准化现状[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(6): 497-500.
- Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it [J]. Singapore Med J, 2010, 51(8): 616-622.
- 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): 2453-2457.
- 金宏伟, 傅建国, 王欣欣, 等. 厦门地区 10487 名成人糖化血红蛋白水平调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 912-916.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2011, 34: e61-e99.
- 潘琦, 李维依, 张丽娜, 等. 三种检测方法对变异血红蛋白患者糖化血红蛋白测定结果比较分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(9): 665-667.
- 糖化血红蛋白测定专家共识委员会. 糖化血红蛋白测定专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(12): 853-858.
- 王冬环. 解析糖化血红蛋白测定专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(12): 849-852.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of dia-

betes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(Suppl 1):S62 – S69.

17 World Health organization. Use of glycated haemoglobin(HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus; abbreviated report of a WHO consultation[EB/OL]. Geneva; WHO, 2011 [2015-08-20]. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/.

18 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(3):26 – 86.

19 Bruns DE, Boyd JC. Few point-of-care hemoglobin A1c assay methods meet clinical needs[J]. Clin Chem, 2010, 56(1):4 – 6.

20 Yu Y, Ouyang XJ, Lou QL, et al. Validity of glycated hemoglobin in screening and diagnosing type 2 diabetes mellitus in Chinese subjects[J]. Korean J Intern Med, 2012,27(1):41 – 46.

21 Huang H, Peng G, Lin M, et al. The diagnostic threshold of HbA1c and impact of its use on diabetes prevalence-a-population-based survey of 6898 Han participants from southern China[J]. Prev Med, 2013, 57(4):345 – 350.

22 Liang K, Sun Y, Li WJ, et al. Diagnostic efficiency of hemoglobin A1c for newly diagnosed diabetes and prediabetes in community-based Chinese adults aged 40 years or older[J]. Diabetes Technol Ther, 2014, 16(12):853 – 857.

23 Wu S, Yi F, Zhou C, et al. HbA1c and the diagnosis of diabetes and prediabetes in a middle-aged and elderly Han population from northwest China (HbA1c)[J]. J Diabetes, 2013, 5(3):282 – 290.

24 Tankova T, Chakarova N, Dakovska L,et al. Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes[J]. Acta Diabetol, 2012, 49(5):371 – 378.

25 Lee H, Oh JY, Sung YA, et al. Optimal hemoglobin A1C cutoff value for diagnosing type 2 diabetes mellitus in Korean adults[J]. Diabetes Res Clin Pract,2013,99(2):231 – 236.

26 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and pro-

gression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1993, 329:977 – 986.

27 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet,1998, 352(9131):837 – 853.

28 Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. Ann Intern Med, 2004,141(6):421 – 431.

29 Tsioufis C, Dimitriadia K, Andrikou E, et al. ADMA, C-reactive protein and albuminuria in untreated essential hypertension;a cross-sectional study[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(6):1050 – 1059.

30 Cederberg H,Saukkonen T,Laakso M,et al. Postchallenge Glucose, A1 C,and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease a 10-year prospective cohort study[J]. Diabetes Care,2010,33(9):2077 – 2083.

31 Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, et al. Hemoglobin Alc predicts healing rate in diabetic wounds[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(10):2121 – 2127.

32 邹 密, 蒋 利, 钟 健, 等. 非糖尿病代谢综合征与颈动脉粥样硬化的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(5):323 – 325.

33 Chang Y, Yun KE, Jung HS,et al. A1C and coronary artery calcification in nondiabetic men and women[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2013,33(8):2026 – 2031.

34 Rivera JJ, Choi EK, Yoon YE, et al. Association between increasing levels of hemoglobin Alc and coronary atherosclerosis individuals without diabetes mellitus[J]. Coron Artery Dis,2010,21(3):157 – 163.

[收稿日期 2016 – 10 – 28][本文编辑 谭 毅 吕文娟]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,务请补全以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送)A4 纸打印稿一份,并发电子邮件到本编辑部。
7. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E – mail。