

## • 临床检验研究论著 •

## 应用 ROC 曲线评价糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病诊断中的临床价值\*

梁瑞莲<sup>1</sup>, 周远青<sup>1</sup>, 谢健敏<sup>1</sup>, 张 婷<sup>2</sup>, 梁玉全<sup>1</sup>, 刘传桂<sup>3</sup>, 吴建辉<sup>1</sup>, 罗建伟<sup>1</sup>  
 (南方医科大学附属顺德第一人民医院: 1. 检验科; 2. 产科, 广东顺德 528300;  
 3. 顺德区均安医院检验科, 广东顺德 528329)

**摘要:**目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)在妊娠期糖尿病(GDM)诊断中的临床价值。方法 收集 59 例正常妊娠妇女(正常妊娠组)和 66 例 GDM 患者(GDM 组), 采用高效液相色谱法(HPLC)检测各组静脉血 HbA1c 水平, 使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对 HbA1c 在 GDM 诊断中的统计学指标进行评价, 统计工具采用 SPSS17.0 统计软件。结果 正常妊娠组和 GDM 组的 HbA1c 检测结果分别为(5.36±0.26)%和(5.95±0.85)%, GDM 组明显高于正常妊娠组,  $P<0.01$ 。HbA1c 用于诊断 GDM 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.843,  $P<0.01$ ; HbA1c 对 GDM 的诊断截断值为 5.65%, 其诊断灵敏度和特异度分别为 69.7%和 84.7%。结论 HbA1c 检测具有简便、快速、准确、影响因素少的优点, 可作为 GDM 筛查和辅助诊断的理想指标。

**关键词:** ROC 曲线; 血红蛋白 A, 糖基化; 糖尿病, 妊娠

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.23.005

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)23-2826-02

### The clinical value evaluating of glycosylated hemoglobin A1c detection in diagnosis of gestational diabetes mellitus by using ROC curves\*

Liang Ruilian<sup>1</sup>, Zhou Yuanqing<sup>1</sup>, Xie Jianmin<sup>1</sup>, Zhang Ting<sup>2</sup>, Liang Yuquan<sup>1</sup>, Liu Chuangui<sup>3</sup>, Wu Jianhui<sup>1</sup>, Luo Jianwei<sup>1</sup>  
 (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Shunde, Affiliated to Southern Medical University, Shunde, Guangdong 528300, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Jun'an Hospital of Shunde District, Shunde, Guangdong 528329, China)

**Abstract:** Objective To explore the clinical value of glycosylated hemoglobin(HbA1c) detection in diagnosis of gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods** 58 cases normal pregnant women and 66 cases gestational diabetes mellitus patients were enrolled in the study. The HbA1c levels of vein blood of the each group were detected by high performance liquid chromatography(HPLC). The receiver operating characteristic curve(ROC) was used to evaluate the value of HbA1c for GDM diagnosis. Statistical analysis was performed with SPSS17.0 statistical software. **Results** The HbA1c levels of the normal pregnancy group and the GDM group were(5.36±0.26)% and(5.95±0.85)%, respectively. There were significant differences in the comparison of the HbA1c level between the GDM group and the normal pregnancy group( $P<0.01$ ). The HbA1c levels of the GDM group was higher than that of normal pregnancy group. The area under receiver operating characteristic curve(AUC)of HbA1c was 0.843 for GDM diagnosis,  $P<0.01$ , and with the optimal cut-off value of 5.65%, HbA1c showed a diagnostic sensitivity of 69.7% and specificity of 84.7%. **Conclusion** The HbA1c detection has the advantage of simple, rapid, accurate, and impact factors less, it can be used in clinical screening and auxiliary diagnosis of GDM.

**Key words:** ROC curve; hemoglobin A, glycosylated; diabetes, gestational

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期出现的糖耐量异常或糖尿病。早期发现 GDM, 并采取积极的干预措施, 可降低母婴并发症的发生率。孕期仅依靠空腹血糖(FPG)检查容易造成 GDM 漏诊, 而口服 50 g 葡萄糖激发试验(OGCT)、75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT), 给患者带来痛苦和不便。HbA1c 作为糖尿病筛选、诊断、血糖控制、疗效考核的重要指标, 在临床上得到广泛应用<sup>[1]</sup>。本研究拟通过建立受试者工作特征(ROC)曲线, 综合评价 HbA1c 在 GDM 诊断中的临床价值, 现报道如下。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究以 2011 年 7 月至 2012 年 2 月在本院产科门诊的 1 426 例孕检妇女作为研究对象, GDM 诊断标准采用 2007 年中华医学会妇产科学分会产科学组以及中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组起草的《妊娠合并糖尿病临床诊治推荐指南(草案)》<sup>[2]</sup>。根据纳入标准筛选后, 最后

纳入本研究的研究对象 GDM 组为 66 例, 年龄 22~36 岁, 平均 32 岁; 随机选择非 GDM 的正常妊娠妇女 59 例作为正常妊娠组, 年龄 23~38 岁, 平均 31 岁, 孕前无心血管、泌尿及血液系统病史。本研究经医院伦理委员会批准。所有入选本研究实验者均按要求抽取静脉血 2 mL, 确诊为 GDM 在未接受治疗前抽血, 抽血时间随机, 无饮食限制, 静脉血标本用于检测 HbA1c。

**1.2 HbA1c 检测方法** HbA1c 检测方法采用高效液相色谱法(HPLC)检测。结果判断: 正常值为 4.0%~6.0%, >6.0% 为异常。HbA1c 测定采用美国 Bio-Rad 公司 VARIANT II 全自动血红蛋白检测系统进行分析, 使用原厂配套试剂和室内质控品。该仪器通过美国国家糖化血红蛋白标准化计划组织(NGSP)认证, 检测结果可溯源到国际临床化学和检验医学联合会(IFCC)标准。检测操作严格按试剂盒和仪器说明书进行。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。各组

\* 基金项目: 佛山市科技局医学类科技攻关项目(201108257); 佛山市卫生局医学科研立项课题(2011474)。

数据计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间均数比较采用方差分析。建立 ROC 曲线, 计算 ROC 曲线下面积(AUC), 获得不同 HbA1c 切点值下的灵敏度及特异度指标, 并找出最佳诊断界点。

## 2 结 果

**2.1 正常妊娠组、GDM 组的静脉血 HbA1c 检测结果** 正常妊娠组、GDM 组的静脉血 HbA1c 检测结果分别为 (5.34 ± 0.42)% 和 (6.02 ± 0.76)%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

**2.2 利用 ROC 曲线分析 HbA1c 在 GDM 诊断中的临床价值** 根据 HbA1c 检测结果及 GDM 的诊断结果建立 HbA1c 用于 GDM 诊断的 ROC 曲线(见图 1), HbA1c 诊断 GDM 时的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.843 (95% 可信区间: 0.774 ~ 0.911),  $P < 0.01$ 。HbA1c 在不同诊断界点处的诊断灵敏度和特异度比较见表 1。Youden 指数越大, 试验的诊断价值越高。表 1 中 Youden 指数最大为 0.544, 对应 HbA1c 诊断界点值 5.65% 即可作为诊断截断(cut-off)值, 其诊断灵敏度和特异度分别为 69.7% 和 84.7%。

表 1 HbA1c 在不同诊断界点值的诊断灵敏度和特异度比较

HbA1c 诊断界点 (%)	灵敏度	特异度	Youden 指数*
5.25	0.970	0.305	0.275
5.35	0.909	0.475	0.384
5.45	0.864	0.627	0.481
5.55	0.788	0.695	0.483
5.65	0.697	0.847	0.544
5.75	0.561	0.949	0.510
5.85	0.379	0.966	0.345
6.05	0.258	0.966	0.224
6.25	0.258	0.983	0.241

\* Youden 指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1。

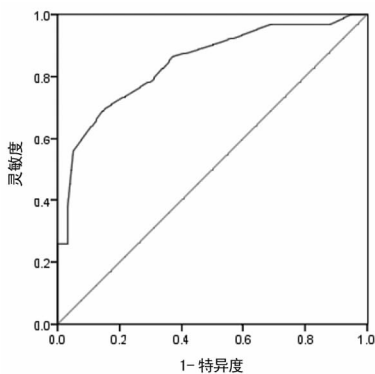


图 1 HbA1c 用于 GDM 诊断的 ROC 曲线

## 3 讨 论

GDM 是指妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖耐量异常, 1979 年世界卫生组织(WHO)将其列为糖尿病的 1 个独立类型。GDM 约占全部妊娠的 7%, 由于种族、确诊方法及诊断标准的不同, 其发病率为 1% ~ 14%<sup>[3]</sup>, 本研究对 1 426 例孕妇作筛查, 共检出 GDM 患者 66 例, 发病率为 4.63%。目前全球对 GDM 的筛查和诊断方案逐渐达成共识<sup>[4-8]</sup>。临床应高度重视 GDM 早期发现、治疗, 控制血糖水平, 降低母婴并发症的发生率<sup>[9]</sup>。

目前 GDM 的筛查方法一般为 FPG、OGCT、OGTT。但 HbA1c 检测相比于血糖检测有许多独到的优势<sup>[10]</sup>, 如个体内变异率小; 它能够评价人体内长期糖代谢情况; 无需空腹或特定时间取血, 检测更便捷; 血中浓度在取血后保持相对稳定。HbA1c 作为糖尿病筛选、诊断、血糖控制、疗效考核的重要指标, 在临床上得到广泛应用。HbA1c 在 GDM 筛查和诊断中的应用也逐渐引起临床关注。孙延祯等<sup>[11]</sup>通过相关文献进行 Meta 分析, 结果显示 HbA1c 测定可以普及应用于临床 GDM 病的筛查和诊断。

ROC 曲线是临床用于评价和比较诊断性试验优劣并确定最佳诊断界点的理想方法。ROC 曲线是表示灵敏度和特异度的相互关系, AUC 越大, 即 ROC 曲线越靠左上方, 表示该方法所能同时达到的灵敏度和特异度越高。Youden 指数是反映诊断试验真实性的综合评价指标, 其值越大, 反映诊断试验的真实性越好, 该试验的临床应用价值越高。

本研究结果显示 GDM 组 HbA1c 水平高于正常妊娠组 ( $P < 0.01$ )。通过建立 HbA1c 用于 GDM 诊断的 ROC 曲线, 显示 HbA1c 诊断 GDM 的 AUC 为 0.843, 诊断准确度为中等接近较高。以上结果提示 HbA1c 对于 GDM 具有较高的筛查与诊断价值。另外, 本研究显示, Youden 指数最大为 0.544, 对应 HbA1c 诊断切点值 5.65% 即可作为 HbA1c 筛查和诊断 GDM 的截断(cut-off)值, 其诊断灵敏度和特异度分别为 69.7% 和 84.7%。钱春妹等<sup>[12]</sup>、龚波等<sup>[13]</sup>报道 HbA1c 对于 GDM 具有较高的筛查与诊断价值, 但他们所报道的诊断 GDM 的截断值与本研究有一定差异, 可能与 HbA1c 检测方法和 GDM 的诊断标准不同有关。HbA1c 最终能否成为 1 种有效的 GDM 的筛查和诊断指标, 还需要进行大样本的研究来证实。

## 参考文献

- [1] 赵碧辉. 糖化血红蛋白测定及其在妊娠期糖尿病中的研究进展[J]. 国外医学妇产科学分册, 2005, 32(1): 16-18.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组和中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗指南(草案)[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(6): 426-428.
- [3] American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Care, 2004, 27(Suppl 1): 88-90.
- [4] 杨慧霞, 魏玉梅, 孙伟杰. 妊娠期糖尿病诊断标准的新里程碑[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(3): 177-180.
- [5] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. Diabetes Care, 2010, 33(3): 676-682.
- [6] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011[J]. Diabetes Care, 2011, 24(Suppl 1): S11-S61.
- [7] 杨慧霞. 推进循证依据在妊娠期糖尿病诊治实践中的应用[J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14(4): 193-195.
- [8] Hadar E, Oats J, Hod M. Towards new diagnostic criteria for diagnosing GDM: the HAPO study [J]. J Perinat Med, 2009, 37(5): 447-449.
- [9] 杨卉, 黄金. 妊娠期糖尿病对妊娠结局的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(1): 61-64.
- [10] International Expert committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1327-1334.
- [11] 孙延祯, 马亚娜, 雷婷, 等. 糖化血红蛋白对妊娠(下转第 2829 页)

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS12.0 统计软件进行统计学分析。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**2 结 果**

经正态检验, 各指标数值均正态分布, 如表 1 所示, 随着 TSH 的升高, TC、TG、LDL-C 相应升高, 而 HDL 却降低; I a 组和 I b 组的 TC、TG、LDL-C 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); I a 组和 I b 组的 HDL 水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。此外, 随 TSH 水平的升高, FIB 和 ET 水平也逐级升高。与对照组水平比较, I a 组和 I b 组的 FIB 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); I a 组和 I b 组的 ET 水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**表 1 3 组患者 TSH、血脂水平、ET 和 FIB 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

项目	观察组		对照组
	I a 组	I b 组	
<i>n</i>	27	23	30
TSH(mIU/L)	6.64(0.01)*	12.26(0.01)*	2.75(0.03)
TC(mmol/L)	5.15(0.01)*	5.90(0.01)*	4.39(0.01)
LDL-C(mmol/L)	3.17(0.01)*	3.45(0.02)*	2.60(0.02)
TG(mmol/L)	1.82(0.01)*	2.06(0.01)*	1.20(0.02)
HDL(mmol/L)	1.12(0.07)*	1.15(0.05)	1.18(0.06)
ET(ng/L)	52.53(0.03)*	53.56(1.10)*	51.76(2.14)
FIB(g/L)	3.22(0.02)	3.76(0.01)*	2.61(0.03)

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

**3 讨 论**

亚临床甲减是一种好发于中老年人的疾病, 由多种病因引起<sup>[4-5]</sup>。流行病学调查结果显示, 亚临床甲减发病率大约为甲减发病率的 3 倍<sup>[6]</sup>。近年来的研究表明, 亚临床甲减对人有严重的潜在危害, 它通过影响血管内皮功能、凝血及纤溶、血脂代谢等增加 AS 的发病率, 是 AS 的独立危险因素<sup>[7]</sup>。而多数无症状的亚临床甲减患者是需要靠实验室检查来诊断的。因此, 亚临床甲减与 AS 的关系越来越受到关注和重视。

从表 1 可以看出, 各组年龄差异无统计学意义, 随着 TSH 的升高, TC、TG、LDL-C 相应升高, 这可能与亚甲减患者肝细胞内的 LDL 受体数目和活性减低同时使体内 LDL 依赖受体降解的途径受损有关, 从而引起血浆中 LDL-C 水平升高, LDL 的主要脂质成分是 TC; 另外, 在亚临床甲减时, 胆固醇排泄速度远低于其合成速度, 使流向肝脏的游离脂肪酸增多, 从而导致极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)产生增多, 继而使 TG 形成增多; 所以, TC、TG、LDL-C 水平随 TSH 升高而升高, 这与文献报道相同<sup>[4,8]</sup>。而 HDL 却随 TSH 升高而降低, 这与 Danese 等<sup>[9]</sup>的报道相符合。随着 TSH 水平的升高, FIB 逐级升高。亚临床甲减通过影响凝血因子(FIB)进而影响血液的凝血状态来成为 AS 的影响因素, 致使 AS 斑块内有 FIB 降解产物的沉积, 随着病情的加重沉积的量也增多, 这与文献报道相符合<sup>[10-12]</sup>; 而 3 组 ET 水平相差不明显, 这可能是由于亚临床

甲减患者虽存在血管内皮功能紊乱, 但 ET 与正常人缺血缺氧情况下的变化不明显有关。

综上所述, 亚临床甲减患者血清内皮素的水平变化不明显, 而血浆中 HDL 的水平却降低。此外, 亚临床甲减还能引起患者血清中 TC、TG、LDL-C 和 FIB 等动脉硬化危险因素水平显著升高, 尤其 TSH > 10 mIU/L 时, TC、TG、LDL-C 和 FIB 的水平升高更明显, 这增加了患者发生 AS 的概率。因此, 为预防 AS 等心血管等并发症的发生, 对于亚临床甲减采取适当的干预措施或定期随访是非常有必要的。

**参考文献**

- [1] Isaacs A, Aulchenko YS, Hofman A, et al. Epistatic effect of cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase on serum high-density lipoprotein cholesterol levels[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7):2680-2687.
- [2] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(4):526-534.
- [3] Hollowell JG, Stawhing NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II I) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2):489-499.
- [4] Sasaki S, Kawai K, Honjo Y, et al. Thyroid hormones and lipid metabolism [J]. Nihon Rinsho, 2006, 64(12):2323-2329.
- [5] 朱宇航, 付红, 刘莎. 1 000 例甲状腺功能异常患者分类的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19):2293.
- [6] 崔斌, 黄岚, 宋耀明, 等. 冠心病患者循环内皮祖细胞与尿酸检测及相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(1):57-60.
- [7] Mizuma H, Murakami M, Mori M. Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells; expression of type II iodothyronine deiodinase [J]. Circ Res, 2001, 88(3):313-318.
- [8] Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich M, et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women; a need for case-finding? [J]. Clin Endocrinol(Oxf), 1999, 50(2):217-220.
- [9] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure; a quantitative review of the literature [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(9):2993-3001.
- [10] Lau DH, Huynh LT, Chew DP, et al. Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes [J]. Am J Cardiol, 2009, 104(10):1317-1323.
- [11] 马德佳, 李燕妮, 何新发. 亚临床甲状腺功能减退症患者血脂、血糖含量的变化分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21):2534-2536.
- [12] 鲁惠. 血清 NT-proBNP 水平与甲状腺功能的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12):1389-1390.

(收稿日期:2012-06-25)

(上接第 2827 页)

期糖尿病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(9):1428-1430.

[12] 钱春妹, 刘仕英, 陈玉英, 等. 糖化血红蛋白测定在妊娠期糖尿病筛查中的应用[J]. 同济大学学报:医学版, 2012, 32(1):46-50.

[13] 龚波, 俞菁, 张昕明, 等. HbA1c 在妊娠期糖尿病筛查中的临床价值[J]. 检验医学, 2011, 26(3):190-192.

(收稿日期:2012-09-05)