

• 临床检验研究论著 •

糖化血红蛋白对广州地区人群糖尿病前期的筛查价值*

伍绍国¹, 黄钰君², 陈波³, 李志海¹, 鲍蓓¹, 段传伟⁴, 杨烈⁴, 朱常青³, 李婉媚³, 孙燕³

(1. 广州市第十二人民医院检验科, 广东广州 510600; 2. 广州市妇女儿童医疗中心儿童院区检验科, 广东广州 510120; 3. 广州市第十二人民医院内分泌科, 广东广州 510600; 4. 广州市第十二人民医院体检中心, 广东广州 510600)

摘要:目的 探讨糖化血红蛋白对广州地区人群糖尿病前期的筛查价值。方法 选择 525 例健康体检的广州人, 进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT), 并采用 BIO-RAD D-10 型全自动糖化血红蛋白分析仪检测 GHbA1c, 以 OGTT 结果为诊断标准, 通过受试者工作特征(ROC)曲线分析获得 GHbA1c 诊断葡萄糖调节受损(IGR)的最佳临界值。结果 GHbA1c 诊断 IGR 的最佳临界值为 5.95%, GHbA1c \geq 5.95% 和 GHbA1c \geq 5.7% 诊断 IGR 时的敏感性分别为 53.3%、84.8%, 特异性分别为 72.8%、31.0%。GHbA1c \geq 5.95% 及 FPG \geq 5.6 mmol/L 联合诊断 IGR 的敏感性与单独 GHbA1c \geq 5.7% 的差异性无统计学意义($P=0.406$), 而特异性明显升高($P=0.000$)。结论 GHbA1c \geq 5.7% 可用于糖尿病前期的筛查但不宜用于诊断。GHbA1c \geq 5.95% 与 FPG \geq 5.6 mmol/L 联合可在广州人中有有效筛查糖尿病前期患者。

关键词: 血红蛋白 A, 糖基化; 筛查; 糖尿病前期; 葡萄糖耐量试验; 广州

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)09-1114-03

Values of glycosylated hemoglobin in screening for patients with prediabetic state in Guangzhou region*

Wu Shaoguo¹, Huang Yujun², Chen Bo³, Li Zhihai¹, Bao Bei¹,

Duan Chuanwei⁴, Yang Lie⁴, Zhu Changqing³, Li Wuanmei³, Sun Yan³

(1. Department of Clinical Laboratory, the Twelfth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510600, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Children's District of Guangzhou Women and Children Medical Center Affiliated

to Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510600, China; 3. Department of Endocrinology,

the Twelfth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510600, China; 4. Medical

Center, the Twelfth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510600, China)

Abstract: Objective To study the values of glycosylated hemoglobin in screening for patients with prediabetic state in Guangzhou region. **Methods** 525 Guangzhou people who had accepted health examination were enrolled and were subjected to oral glucose tolerance test(OGTT). BIO-RAD D-10 automatic glycosylated hemoglobin analyzer was employed to detect their glycosylated hemoglobin A1c(GHbA1c). OGTT results were served as diagnostic criteria, Receiver operator characteristic(ROC) curve analysis was performed to obtain the optimal threshold of GHbA1c in diagnosing impaired glucose regulation(IGR). **Results** The optimal threshold of GHbA1c in diagnosing IGR was 5.95%. The sensitivities of GHbA1c \geq 5.95% and GHbA1c \geq 5.7% in diagnosing IGR were 53.3% and 84.8%, respectively, while their specificities were 72.8% and 31.0%, respectively. The difference of sensitivity between GHbA1c \geq 5.95% combined with FPG \geq 5.6 mmol/L and GHbA1c \geq 5.7% alone in diagnosing IGR showed no statistical significance($P=0.406$), while the specificity increased obviously($P=0.000$). **Conclusion** The criteria of GHbA1c \geq 5.7% can be used for prediabetic state screening but not for diagnosis. GHbA1c \geq 5.95% combined with FPG \geq 5.6 mmol/L can be used effectively for prediabetic state screening in Guangzhou people.

Key words: hemoglobin A, glycosylated; screening; prediabetic state; glucose tolerance test; Guangzhou

糖尿病前期又称为葡萄糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)或糖尿病风险增加, 包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)和葡萄糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT), 及时筛查出 IGR 人群以进行恰当的干预是有效减少糖尿病及其并发症发生、发展的关键。目前中国对 IGR 人群地发现主要依靠健康体检等筛查, 推荐的筛查方法是口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)和空腹血浆葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG)检测。OGTT 由于操作的不方便性, 一直不是常规体检项目, 而单用 FPG 则会造成大量漏诊。2010 年美国糖尿病学会(American Diabetes

Association, ADA)推荐糖化血红蛋白 A1c(glycosylated hemoglobin A1c, GHbA1c)值 5.7%~6.4% 新增为 IGR 的判定标准之一^[1]。然而, 这一标准在中国人群中, 尤其是广州地区人群的验证报道不多, 且结果各异。本研究先验证 ADA 标准对 OGTT 定义的 IGR 的诊断价值, 进而寻找适合本地区人群用 GHbA1c 筛查诊断 IGR 的方法, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2011 年 12 月在本院进行健康体检的广州户籍汉族人, 共 525 例, 其中, 男 284 例, 女 241 例; 年龄 49~86 岁, 平均(59.4 \pm 7.0)岁。所有纳入研究

* 基金项目: 广东省医学科研基金立项课题资助项目(B2012311); 广州市医药卫生科技基金资助项目(201102A213229); 广州市医药卫生科技项目(20121A011099)。 作者简介: 伍绍国, 男, 硕士, 副主任技师, 主要从事临床检验诊断工作和糖尿病及其并发症早期诊断的研究工作。

的受试对象既往无糖尿病病史,未进行过 OGTT 试验,血液常规显示无贫血,无明显急性感染等应激状态,未进行过饮食控制及降糖、降脂药物治疗。所有受试者均知情同意。

1.2 主要仪器与试剂 主要仪器:岛津 CL-8000 型全自动生化仪(日本岛津公司)、BIO-RAD D-10 型全自动糖化血红蛋白分析仪(美国 Bio-Rad 公司)。主要试剂:血糖测定试剂为上海科华东菱诊断用品有限公司产品,GHbA1c 检测试剂为 BIO-RAD D-10 型全自动糖化血红蛋白分析仪原装配套产品。

1.3 方法 研究对象空腹 8~12 h,行问卷调查、体格检查及 OGTT 检查。取空腹静脉血(同时行血液常规、GHbA1c、血糖、肝功能、肾功能、血脂等检验),服葡萄糖 75 g 后进行餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)检测。血糖测定方法为己糖激酶法,所有生化检测项目均采用岛津 CL-8000 型全自动生化仪检测,每日均行室内质控,并显示在控。GHbA1c 测定采用 BIO-RAD D-10 型全自动糖化血红蛋白分析仪及其原装配套试剂、校准品、双水平室内质控品进行检测,参加并通过卫生部临检中心全国室内质评,批内变异系数(coefficient of variation, CV) < 2%。OGTT 对 IGR 的诊断依据 2005 年中华医学会糖尿病学分会^[2]的标准。

1.4 分组 为比较 GHbA1c 对不同 IGR 亚组的诊断效能,将 IGR 分为 5 组:(1)IGR-A 组(FPG: 5.6~<6.1 mmol/L,且 2hPG<7.8 mmol/L),(2)IGR-B 组(FPG: 6.1~<7.0 mmol/L,且 2hPG<7.8 mmol/L),(3)IGR-C 组(FPG:<5.6 mmol/L,且 2hPG: 7.8~<11.1),(4)IGR-D 组(FPG: 5.6~<6.1 mmol/L,且 2hPG: 7.8~<11.1 mmol/L),(5)IGR-E 组(FPG: 6.1~<7.0 mmol/L,且 2hPG: 7.8~<11.1 mmol/L)。正常糖尿病量(normal glucose tolerance, NGT): FPG < 5.6 mmol/L,且 2hPG<7.8 mmol/L。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验。组间的比较用单因素方差分析,方差分析存在统计学差异者行组间两两比较。评价诊断试验的指标包括 Youden 指数、敏感性、特异性、两指标受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)的统计学比较采用 *Z* 检验,取 Youden 指数最大时对应的临界值为最佳临界值。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 IGR 组及 NGT 组受检者性别、年龄、FPG、2hPG、GHbA1c 水平的比较 各组受检者性别、年龄构成无统计学差异($P>0.05$)。除 IGF-C 组外,IGR 各组受检者 GHbA1c 水平均高于 NGT 组($P<0.05$)。

2.2 GHbA1c 在 ADA 推荐值及最佳临界值时诊断不同类型 IGR 的诊断试验评价指标值 以 OGTT 为金标准,GHbA1c $\geq 5.7\%$ 对诊断 IGR 的敏感性较高(总体为 84.8%),尤其是 FPG ≥ 6.1 mmol/L 的 2 个亚组最高(94.4%和 100%),其次为 FPG ≥ 5.6 mmol/L 的 2 个亚组(84.4%和 92.6%),最低的 IGR-C 组也有 72.4%;但特异性仅为 31%。而在最佳临界值 5.95% 诊断 IGR 时的特异性为 72.8%,敏感性为 53.3%。GHbA1c 在 ADA 推荐值和最佳临界值诊断 IGR 时与 OGTT 结果间的 Kappa 系数为 0.019~0.312。

2.3 FPG 和 GHbA1c 诊断 IGR 的 AUC 比较 FPG 诊断 IGR 的 AUC 为 0.888[95% 可信区间(confidence interval, CI): 0.859~0.917],明显高于 GHbA1c 的 AUC[0.661(95% CI:

0.615~0.708)]($Z=10.18, P=0.000$)。

2.4 GHbA1c 与 OGTT 标准同时诊断 525 例受检者时的频数分析 以 OGTT 为金标准,GHbA1c 和 FPG 均诊断为 NGT 者占 79.8%(83/104),IGT 占 20.2%。在 2hPG: 7.8~<11.1 mmol/L 的 162 例受检者中,GHbA1c $\geq 5.7\%$ 占 83.3%(135 例),明显高于 FPG ≥ 5.6 mmol/L[53.1%(86 例)]($P=0.000$)和 FPG ≥ 6.1 mmol/L[11.1%(18 例)]($P=0.000$)。GHbA1c $\geq 5.7\%$ 对所有 IGR 的检出率为 84.8%(218/257),明显高于 FPG ≥ 5.6 mmol/L 对所有 IGR 的检出率[70.4%(181/257)]($P=0.000$)。GHbA1c $\geq 5.95\%$ 及 FPG ≥ 5.6 mmol/L 联合对 IGR 诊断的敏感性为 82.1%(211/257),与单独 GHbA1c $\geq 5.7\%$ 的敏感性(84.8%)相近,差异无统计学意义($P=0.406$),特异性为 72.8%(195/268),明显高于单独 GHbA1c $\geq 5.7\%$ 的特异性[31.0%(83/268)]($P=0.000$)。

3 讨 论

GHbA1c 反映了过去 8~12 周前的平均血糖水平,长期以来是评估葡萄糖稳态的金标准^[3]。2007 年 GHbA1c 测定标准化全球共识的达成,促进了 GHbA1c 从以往的糖尿病控制及并发症风险的“评估指标”向糖尿病“诊断指标”的延伸。鉴于 GHbA1c 与视网膜病变有很好的相关性,以及相较于血糖检测更优越的技术属性,2010 年 ADA 建议将 GHbA1c 作为诊断糖尿病及糖尿病前期的指标之一^[1]。而中国由于目前 GHbA1c 检测方法的标准化程度不够及中国人群 GHbA1c 诊断切点是否与国际一致尚待证实等原因,目前不推荐采用 GHbA1c 诊断糖尿病。有研究显示,通过合理措施有望使区域性三级医疗机构间的 GHbA1c 测定结果具有较好的一致性^[4-5],从而为 GHbA1c 的区域标准化奠定基础。本研究采用经过“美国国家糖化血红蛋白标准化计划”认可的 GHbA1c 检测系统,每日进行双浓度室内质控,并参加卫生部全国室内质评,符合官方对 GHbA1c 用于糖尿病诊断项目所建议的条件^[6],结果具有可比性。

自 2010 年 ADA 建议将 GHbA1c $\geq 5.7\%$ 用于诊断 IGR 以来,国内多数研究仍仅仅停留在研究 GHbA1c 对糖尿病的诊断价值,GHbA1c 对 IGR 诊断价值的报道不多。且多数研究仅从最佳切点处的诊断敏感性或特异性不高的角度得出诊断(筛查)价值不大的结论^[7-9]。也有研究认为,GHbA1c 诊断 IGR 与 OGTT 一致性好、敏感性高、是有效而方便的方法^[10-12]。在最佳临界值的诊断价值上,本研究与多数研究结果相近:以 OGTT 为金标准,在 GHbA1c 最佳临界值 5.95% 诊断 IGR 时的特异性为 72.8%,敏感性为 53.3%,AUC 为 0.661,GHbA1c 与 OGTT 诊断结果间的一致性差,似乎显示出 GHbA1c 对由 OGTT 定义的 IGR 的诊断价值不大,甚至还不如 FPG。

但笔者对 ADA 建议的 GHbA1c 诊断 IGR 切点进行验证时发现,GHbA1c 在筛查 IGR 上似乎有进一步探讨的应用价值。当以 GHbA1c $\geq 5.7\%$ 诊断 IGR 时,有较高的敏感性(84.8%),但较低的特异性(31%),与文献^[13]报道的高特异性、低敏感性截然不同。从筛查性试验应注重敏感性而非特异性的角度而言,用 GHbA1c $\geq 5.7\%$ 在健康体检人群中筛查 IGR 完全可行,甚至可能有更低的漏诊率。但这并非最佳的筛查方案。因为笔者发现,GHbA1c $\geq 5.7\%$ 筛查 IGR 时的特异性只有 31%,也即有多达 69% 的筛查阳性者为了确证而不得不进行原本不需要的 OGTT 试验,因此,有必要提高筛查的切点。GHbA1c 在最佳临界值 5.95% 诊断 IGR(下转第 1118 页)

肾损害无疑具有重要意义。

UmAlb 是由肝脏分泌的一种蛋白质,带负电荷,由于肾小球滤过膜电荷选择性屏障的静电同性排斥作用,绝大多数 Alb 不能透过滤过膜,正常人通过毛细血管网滤入尿中的血浆清蛋白 99% 被近曲小管重吸收,故尿液中几乎不含清蛋白,当肾小球滤过膜的通透性增加或肾小管对蛋白质的重吸收功能受损时,会引起明显蛋白尿;当肾小球轻度受损时,UmAlb 可明显升高。DN 早期病变以肾小球损害为主,UmAlb 的测定可反映肾小球的受损情况^[9-13]。从本研究结果可以看出,DN 组患者 UmAlb 的阳性检出率、准确性分别为 79.20%、86.07%,在单项检测中最高,且随着糖尿病病程的延长呈明显上升趋势。表明 UmAlb 能很好地反映肾小球滤过功能的轻微变化,是早期肾小球滤过功能减退的敏感指标。

本实验表明,单项指标诊断 DN 不能满足临床早期诊断的需要,而 4 项指标的联合检测大大提高了敏感性和准确性,且方便、快捷、无创伤,对 DN 的早发现、早治疗有极其重要的临床价值,值得推广应用^[14]。

参考文献

[1] 刘续春. 2 型糖尿病早期肾损害与血清同型半胱氨酸的关系[J]. 中国实用医药, 2011, 6(1): 97-98.

[2] 关悦. 同型半胱氨酸与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(5): 547-549.

[3] Li J, Shi M, Zhang H, et al. Relation of homocysteine to early nephropathy in patients with Type 2 diabetes [J]. Clin Nephrol, 2012, 77(4): 305-310.

[4] Salles GF, Bloch KV, Cardoso CR. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2004, 27(6): 1299-1305.

[5] Ozdemir G, Ozden M, Maral H, et al. Malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase and homocysteine levels in type 2 dia-

betic patients with and without microalbuminuria [J]. Ann Clin Biochem, 2005, 42(Pt 2): 99-104.

[6] Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004, 112(4): 195-200.

[7] 田卫东, 杨志娜, 崔征, 等. 监测血清同型半胱氨酸和尿 β_2 微球蛋白在原发性高血压早期肾脏损伤中的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(4): 487-488.

[8] 陈桂媛, 高鹏霞, 林涛. 血清 Hcy、hs-CRP 和尿 β_2 -m 联检对 DM2-N 的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(2): 209-211.

[9] 孙慧博, 高伟, 刘继军. 糖尿病肾病的早期诊断方法研究进展[J]. 中国医药导报, 2011, 8(30): 11-12.

[10] Negrean M, Stirban A, Stratmann B, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(5): 1236-1243.

[11] Wong WT, Wong SL, Tian XY, et al. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 55(4): 300-307.

[12] Hashemipour S, Charkhchian M, Javadi A, et al. Urinary total protein as the predictor of albuminuria in diabetic patients[J]. Int J Endocrinol Metab, 2012, 10(3): 523-526.

[13] Lin L, Guo XZ, Li M. Analysis on relationship of Chinese medicine syndrome pattern with urinary albumin excretion rate and its related factors in early stage diabetic nephropathy[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2010, 30(9): 912-914.

[14] Cho EH, Kim EH, Kim WG, et al. Homocysteine as a risk factor for development of microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. Korean Diabetes J, 2010, 34(3): 200-206.

(收稿日期: 2013-12-12)

(上接第 1115 页)

时的特异性(72.8%)明显升高,虽然敏感性降为 53.3%,但可以通过与 FPG 的联合检测来弥补,GHbA1c 与 FPG 联合检测用于 IGR 的筛查既保证了特异性(72.8%)又提高了敏感性(82.1%),具有最佳的筛查效果。

综上所述,以 OGTT 为金标准,ADA 推荐的 GHbA1c \geq 5.7% 诊断糖尿病前期标准对广州健康体检人群具有高敏感性、低特异性的特点,可用于糖尿病前期的筛查,但不宜用于诊断。GHbA1c \geq 5.95% 或 FPG \geq 5.6 mmol/L 者进一步行 GOTT 检测确诊是在本地区健康体检人群中筛查糖尿病前期的有效方法。

参考文献

[1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S81-90.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 空腹血糖受损下限诊断切割点的建议[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(28): 1947-1950.

[3] 沈雄文, 孙关忠, 裘敏丽, 等. 空腹和餐后 2h 血糖与糖化血红蛋白关联度的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2083-2084.

[4] 吴炯, 邵文琦, 周琰, 等. 上海地区糖化血红蛋白一致性计划建立和结果初步评价[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 370-372.

[5] 徐志哗, 张葵, 魏红霞. 南京市 35 家实验室糖化血红蛋白 A1c 检

测结果的初步调查[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(6): 406-409.

[6] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 糖尿病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(1): 8-15.

[7] 胡丽敏, 毕艳, 李莉蓉, 等. 糖化血红蛋白切点和糖调节异常的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(12): 812-814.

[8] 田慧, 李春霖, 方福生, 等. 糖化血红蛋白诊断糖尿病切点的横断面研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 375-380.

[9] 杨宏云, 徐国宾, 李海霞. HbA1c 对糖调节受损和 2 型糖尿病的诊断价值[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(3): 193-195.

[10] 孟作龙, 李坤山, 方莹, 等. 糖化血红蛋白与糖调节受损血糖水平相关性的研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(1): 38-42.

[11] 熊陈岭, 刘扬, 李瑞炎, 等. 2 型糖尿病及糖调节受损诊断中的糖化血红蛋白切点分析[J]. 微循环学杂志, 2012, 22(4): 57-59.

[12] 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.

[13] Olson DE, Rhee MK, Herrick K, et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2184-2189.

(收稿日期: 2013-12-10)