

参考文献

[1] Hozumi N, Tonegawa S. Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1976, 73(10):3628-3632.

[2] Tonegawa S. That great time in Basel [J]. Cell, 2004, 116(2 Suppl):S99-101.

[3] Brack C, Hiram M, Lenhard-Schuller R, et al. A complete immunoglobulin gene is created by somatic recombination [J]. Cell, 1978, 15(1):1-14.

[4] Bernard O, Hozumi N, Tonegawa S. Sequences of mouse immunoglobulin light chain genes before and after somatic changes [J]. Cell, 1978, 15(4):1133-1144.

[5] Lenhard-Schuller R, Hohn B, Brack C, et al. DNA clones containing mouse immunoglobulin kappa chain genes isolated by in vitro packaging into phage lambda coats [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1978, 75(10):4709-4713.

[6] Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity [J]. Nature, 1983, 302(5909):575-581.

[7] 郭晓强. 自动测序仪的发明者——记科学家胡德 [J]. 生物学通报, 2005, 40(6):58-59.

[8] Lim AC, Ketchum RR, Borges L, et al. A diversity of antibody epitopes can induce signaling through the erythropoietin receptor [J]. Biochemistry, 2010, 49(18):3797-3804.

[9] Faith HO, Weedall GD, Verra F, et al. Plasmodium falciparum apical membrane allele-specific antibody responses to Infect [J]. Immun, 2010, 78(11):4620-4625.

[10] Hommel M, Elliott SR, Soma V, et al. Evaluation of the antigenic diversity of placenta-binding Plasmodium falciparum variants and the antibody repertoire among pregnant women [J]. Infect Immun, 2010, 78(5):1963-1978.

[11] Lantto J, Haahr Hansen M, Rasmussen SK, et al. Capturing the natural diversity of the human antibody response against vaccinia virus [J]. J Virol, 2011, 85(4):1820-1833.

[12] Lisowska E, Duk M. Diversity of natural anti- α -galactosyl antibodies in human serum [J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 705:571-583.

[13] Prabakaran P, Chen W, Singarayan MG, et al. Expressed antibody repertoires in human cord blood cells; 454 sequencing and IMGT/HighV-QUEST analysis of germline gene usage, junctional diversity, and somatic mutations [J]. Immunogenetics, 2012, 64(5):337-350.

[14] Hancock GE, Scheuer CA, Sierzeza R, et al. Adaptive immune re-

sponses of patients with asthma to the attachment (G) glycoprotein of respiratory syncytial virus [J]. J Infect Dis, 2001, 184(12):1589-1593.

[15] Harker JA, Lee DC, Yamaguchi Y, et al. Delivery of cytokines by recombinant virus in early life alters the immune response to adult lung infection [J]. J Virol, 2010, 84(10):5294-5302.

[16] Chen WZ, Zhu ZY, Feng Y, et al. A large human domain antibody library combining heavy and light chain CDR3 diversity [J]. Mol Immunol, 2010, 47(4):912-921.

[17] Mahmoud TI, Schroeder HW Jr, Kearney JF. Limiting CDR-H3 diversity abrogates the antibody response to the bacterial polysaccharide α 1 \rightarrow 3 dextran [J]. J Immunol, 2011, 187(2):879-886.

[18] González-Muñoz A, Bokma E, O'shea D, et al. Tailored amino acid diversity for the evolution of antibody affinity [J]. MAbs, 2013, 4(6):664-672.

[19] Nagaoka H, Tran TH, Kobayashi M, et al. Preventing AID, a physiological mutator, from deleterious activation; regulation of the genomic instability that is associated with antibody diversity [J]. Int Immunol, 2010, 22(4):227-235.

[20] Pavri R, Nussenzweig MC. AID targeting in antibody diversity [J]. Adv Immunol, 2011, 110:1-26.

[21] Pollard AJ, Hill AV. Antibody repertoire: embracing diversity [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(93):89-93.

[22] Russell CJ. Stalking influenza diversity with a Universal antibody [J]. N Engl J Med, 2011, 365(16):1541-1542.

[23] Lee HY, Topham DJ, Park SY, et al. Simulation and prediction of the adaptive immune response to influenza A virus infection [J]. J Virol, 2009, 83(14):7151-7165.

[24] Verma N, Dimitrova M, Carter DM, et al. Influenza virus H1N1pdm09 infections in the young and old; evidence of greater antibody diversity and affinity for the hemagglutinin globular head domain (HA1 Domain) in the elderly than in young adults and children [J]. J Virol, 2012, 86(10):5515-5522.

[25] Gorny MK, Wang XH, Williams C, et al. Preferential use of the VH5-51 gene segment by the human immune response to code for antibodies against the V3 domain of HIV-1 [J]. Mol Immunol, 2009, 46(5):917-926.

[26] 邵红霞, 章黎, 杨彬, 等. 天然人源 IgG Fab 噬菌体抗体库的构建及多样性分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(11):1007-1010, 1015.

(收稿日期:2013-12-26)

• 综 述 •

不同血糖指标诊断糖尿病的价值比较

马文彬 综述, 张云良[△] 审校

(保定市第一中心医院内分泌科, 河北保定 071000)

关键词: 糖尿病; 诊断; 果糖胺; 糖化清蛋白; 糖化血红蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)09-1149-03

日益加快的城市化、营养过剩和缺乏运动所致的相对短时间内糖尿病的爆发性增长是一场针对全球公共卫生事业的危

机。如何有效预防和延缓其发生, 早期诊断和及时治疗是方法之一。目前国内沿用口服葡萄糖耐量试验(oral glucose toler-

ance test, OGTT) 作为糖尿病诊断和分类的金标准, 而欧美国家已将糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, GHbA1c) 纳入至其诊断标准中。GHbA1c 在中国是否能担当这一角色, 有无其他血糖指标可用于糖尿病的诊断和筛查, 这些问题值得进一步探讨。

1 GHbA1c 在糖尿病诊断中的价值

GHbA1c 是一种可靠的反映糖尿病患者血糖控制水平的检测方法。目前国际上达成一致, 所有 GHbA1c 检测方法均必须溯源到国际临床化学与实验室医学联盟的参考方法, 同时必须得到美国国家 GHbA1c 标准化计划的认证。标准化后的 GHbA1c 特指血红蛋白分子中 β 链氨基末端缬氨酸与葡萄糖经非酶催化结合形成的稳定产物。GHbA1c 合成过程较慢, 相对不可逆, 持续存在于红细胞的生命周期中 (约 120 d), 合成速率同血液中葡萄糖浓度及其与血红蛋白接触时间成正比。它反映了过去 2~3 个月的平均血糖水平, 而且与糖尿病患者血管并发症的发生和病死率有很好的相关性。因此, GHbA1c 监测已成为国际上公认的糖尿病治疗措施中一个不可或缺的成分, 其水平高低反映了将来各种严重影响患者生活质量的慢性并发症的发生和发展。

1.1 GHbA1c 作为诊断糖尿病标准方法的依据 国外几项人群调查探讨了采用 GHbA1c 检测未确诊糖尿病患者的效果, 以及应用 GHbA1c 作为糖尿病筛查工具的可能性^[1-2]。国际专家委员会发布的报告中建议将 GHbA1c $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病的诊断标准之一, 依据是 GHbA1c 与糖尿病并发症风险的关系。美、日学者的一项纵向研究对受试者进行了为期 3 年的随访^[3], 数据分析显示 GHbA1c 为 6.5%~6.9% 的受试者罹患视网膜病变的风险显著升高, 而 GHbA1c 为 5.5%~6.4% 的受试者无风险升高证据, 结果支持将 GHbA1c 6.5% 作为阈值诊断糖尿病的有效性。另一项非糖尿病成人的社区研究中^[4], GHbA1c 与糖尿病风险相关联, 同空腹血浆葡萄糖 (fasting plasma glucose, FPG) 比较, 更与心血管疾病和任何原因死亡风险密切相关。这些数据支持了 GHbA1c 作为糖尿病诊断指标的证据。国内学者李岚岚等^[5] 研究显示, 将 GHbA1c $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病诊断临界值, 其诊断的敏感性和特异性分别为 99.18% 和 94.45%, 均优于 FPG (分别为 76.43%、89.82%)。从中可以看到, GHbA1c 用于诊断糖尿病有很多优点: (1) 检测方法达到标化, 与血糖检测比较, 稳定性好、精确度高, 实验室变异系数小; (2) 不受急性血糖波动的影响 (如应激、疾病相关); (3) 无需空腹或特定时间取血, 检测更便捷; (4) GHbA1c 与糖尿病并发症的相关性至少与血糖和糖尿病并发症的相关性一致。据此, 美国糖尿病学会在《2010 年糖尿病诊疗指南》中正式确定将 GHbA1c 检测纳入到糖尿病早期诊断指标中。该指南提出, GHbA1c 在 5.7%~6.4% 之间可诊断为糖尿病前期, 如果大于 6.5%, 即可初步判断为糖尿病。

1.2 GHbA1c 作为诊断糖尿病指标的缺陷 虽然美国糖尿病学会兼顾到诊断试验涉及的多方面问题, 应用 GHbA1c $\geq 6.5\%$ 重新定义了糖尿病诊断标准, 但同时指出, GHbA1c 作为糖尿病诊断指标将有延误诊断的可能性^[6]。因此, 关于选择恰当的 GHbA1c 切点值来诊断糖尿病的议题被广泛讨论。一些研究中, GHbA1c 对 OGTT 确诊糖尿病和糖尿病前期所表现的敏感性并不理想, 这似乎对其作为诊断指标提出了异议^[7]。近年来国内学者也开展了相应研究, 探讨在中国人群中应用 GHbA1c 筛查及诊断糖尿病、糖尿病前期的可能性。唐松涛等^[8] 纳入 11 篇文献进行 Meta 分析, 系统评价 GHbA1c 在中国成人糖尿病诊断中的价值。研究指出, GHbA1c $\geq 6.5\%$ 在中

国成人糖尿病中的诊断特异性非常高, 但敏感性相对较低, 存在一定的漏诊率, 需结合血糖检测以降低漏诊率。对上海地区糖尿病初筛人群的调查结果表明, GHbA1c $\geq 6.1\%$ 有良好的诊断能力, 但与 FPG 的诊断能力的差异无统计学意义, 二者联合应用可有效提高糖尿病诊断水平^[9]。Bao 等^[10] 发现在筛查人群中, GHbA1c 诊断糖尿病的切点值为 6.3% (敏感性为 62.8%, 特异性为 96.1%)。更有研究显示^[11], 单独采用 GHbA1c 判断糖尿病状态的敏感性和特异性低于 FPG, 其受试者工作特征曲线下面积亦略低于 FPG, 提示用 FPG 筛查糖尿病优于 GHbA1c。非糖尿病患者中, HbA1c 鉴别诊断葡萄糖调节受损 (impaired glucose regulation, IGR) 和葡萄糖耐量正常 (normal glucose tolerance, NGT) 的能力亦显著低于 FPG 和餐后 2 h 血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)^[10]。各结果差异可能与研究对象和检测方法不同有关, 但结果均表明, 在中国人中诊断糖尿病的 GHbA1c 切点值低于国际标准推荐的 6.5%, 且与血糖比较, 未表现出公认的诊断优越性。可能因为红细胞相对长的生命周期不适合评估血糖波动的短期变化, GHbA1c 的“延迟效应”导致了诊断糖尿病的低敏感性和切点值下移。对于有高危因素的人群, 应定期复查, 以尽早发现 GHbA1c 低于上述切点的糖尿病人群。尽管当 GHbA1c 在上述切点以上的受检者患糖尿病的可能性增加, 但仍有部分为 IGR 或 NGT 者, 故对这部分人群仍应行 OGTT。除此以外, GHbA1c 自身还有一些局限性, 如: (1) 应用 GHbA1c 诊断糖尿病的切点值存在种族差异^[12]; (2) 人群不同代谢特征 (身体质量指数、血脂等) 可能影响 GHbA1c 结果^[13]; (3) 任何改变红细胞寿命的因素都将导致 GHbA1c 结果不准确; (4) 一些血红蛋白亚型会干扰 GHbA1c 检测; (5) 检测方法标准化普及程度低, 使用不同测定方法或不同测定设备得出结果可能不同。

由此可见, GHbA1c 作为糖尿病的诊断指标, 敏感性较差, 且缺乏公认的切点值, 并受多种因素制约, 尚不能取代现行的 OGTT 标准。作为一种非空腹、管理更简单的化验, GHbA1c 与提高糖尿病筛查率相关联, 可列为初级保健机构的健康检查项目^[14]。

2 其他血糖指标在糖尿病诊断中的价值

血糖波动在体内会留下多种“印迹”, 除 GHbA1c 外, 还包括糖化清蛋白 (glycated albumin, GA)、果糖胺和血清 1,5-脱水葡萄糖醇 (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG) 等化学物质。

2.1 GA 在糖尿病诊断中的价值 GA 是一种酮胺类物质, 是血清清蛋白与葡萄糖发生非酶糖化反应的产物, 其形成的量与血糖浓度有关。清蛋白的代谢半衰期 (15~20 d) 明显短于血红蛋白, 且清蛋白通过 4 个赖氨酸残基和葡萄糖结合, 其糖化的速度大约比血红蛋白快 10 倍, 提示 GA 水平可以适应血糖水平的细微波动。因此, 当血糖出现短期变化时, GA 水平的改变较 GHbA1c 更迅速、更明显, 反映了受检者取样前 2~3 周血糖控制情况。GA 检测不需空腹, 不受运动、药物等影响, 可任意时间采血, 且不受红细胞寿命因素影响。李青等^[15] 的研究结果显示, GA、GHbA1c 与 FPG、2hPG、平均血糖均有相似的相关性, GHbA1c 和 GA 的联合检测能进一步提高糖尿病的筛查效率。Ma 等^[16] 研究提示, GA $\geq 17.1\%$ 可以筛查出大部分未经诊断的糖尿病患者, 同时检测 FPG 和 GA 可提高糖尿病筛查率。可见, GA 异常是提示糖尿病高危人群行 OGTT 的重要指征, 尤其对于 FPG 正常者。亚洲人群饮食习惯以碳水化合物为主, 随着环境因素变化、高能量摄入和能量消耗减少, 糖尿病起病的潜伏期更短, 发病时的血糖升高也更明显, 尤以餐后血糖为主。接受了胃切除手术的 NGT 患者血糖通常在

口服葡萄糖 30~60 min 后处于很高的水平,GA 水平升高的幅度大于 GHbA1c,说明 GA 能有效地反映餐后血糖水平。这与国内糖尿病发病的血糖特点相吻合。此外,经国内、外临床研究表明,GA 水平与糖尿病肾病、视网膜病变及冠心病密切相关^[17]。GA 具有良好的稳定性,良好的血糖变化敏感性,与 GHbA1c 一样适合于糖尿病的筛查。虽然 GA 亦有不足,如尚无标准化测定方法,血清蛋白更新速度影响 GA 水平(如甲状腺疾病)^[18],体质因素的影响(如肥胖)^[19]等,但在临床上,GA 与其他检测指标有很好的互补性,在糖尿病诊断方面具有较好的参考价值和应用前景。

2.2 果糖胺在糖尿病诊断中的价值 果糖胺在血清中是以酮胺键形式存在的糖化蛋白。血糖与血清蛋白结合的过程比较容易、快速,具有比血红蛋白更快的代谢速度,所以果糖胺的测定比 GHbA1c 更能灵敏地反映患者 2~3 周前血糖的波动情况,为糖尿病和糖尿病前期提供了简单而可靠的筛查和监测依据^[20]。果糖胺浓度比较稳定,不受饮食、药物、贫血或血红蛋白变异等因素的影响。但与 GA 比较,果糖胺测定结果受到多种蛋白、胆红素、乳糜、低分子物质的影响,准确性较差;而 GA 不受其他成分的影响,稳定性和准确性较高。果糖胺的值是糖化蛋白浓度的绝对值,个体差异大;GA 的值是 GA 和清蛋白的比值,是相对值,个体差异小,受干扰小。Shima 等^[21]以糖尿病筛查为目的,比较了 3 种糖化血清蛋白的效用性,发现其中 GA 与 OGTT 的关联程度与 GHbA1c 相当,均好于果糖胺。

2.3 1,5-AG 在糖尿病诊断中的价值 1,5-AG 不是糖基化产物,是吡喃葡萄糖的 C1-脱氧形式,其含量在多元醇糖类中仅次于葡萄糖。它可反映数日内发生的血糖偏移。糖尿病患者 FPG 浓度与血清 1,5-AG 呈负相关,并且糖尿病患者血清 1,5-AG 减少的程度与糖尿病的严重性有关。即时进食、样品中游离胆红素、乳糜微粒、果糖、乳糖、山梨醇和甘露醇不影响 1,5-AG 的测定。国内魏任雄等^[22]通过对糖尿病患者和 NGT 受试者的检测,指出 1,5-AG 能提高糖尿病的诊断敏感性,为糖尿病的早期预测提供了可靠的依据。但也有学者指出,1,5-AG 水平与高血糖的关联性并不优于 GHbA1c、GA 或果糖胺^[23]。综上所述,1,5-AG 可反映近期血糖波动情况和超过肾糖阈的高血糖状况,敏感性较高,其对于糖尿病诊断、筛查的价值需进一步研究。

虽然 GHbA1c 成为糖尿病筛查的重要指标,但因其诊断糖尿病敏感性偏低,而且缺乏适合中国人群血糖变化特点的 GHbA1c 切点,同时,GA、果糖胺和 1,5-AG 凭借各自特点在糖尿病筛查中均占有一席之地,有些方面甚至优于 GHbA1c,因此,尚不能将 G HbA1c 单独作为确诊糖尿病指标。

参考文献

[1] Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of a1C for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population[J]. Diabetes Care, 2007, 30(9): 2233-2235.

[2] Nakagami T, Tominaga M, Nishimura R, et al. Is the measurement of glycosylated hemoglobin A1c alone an efficient screening test for undiagnosed diabetes? Japan National Diabetes Survey[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(2): 251-256.

[3] Tsugawa Y, Takahashi O, Meigs JB, et al. New diabetes diagnostic threshold of hemoglobin A(1c) and the 3-year incidence of retinopathy[J]. Diabetes, 2012, 61(12): 3280-3284.

[4] Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycosylated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults[J]. N Engl J

Med, 2010, 362(9): 800-811.

[5] 李岚岚,涂干卿,但加容. 糖化血红蛋白对糖尿病的诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12): 1326-1327.

[6] Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 101-103.

[7] 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.

[8] 唐松涛,章秋,王长江,等. 糖化血红蛋白对中国糖尿病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 21-25.

[9] 王连升,庄兴,张琦,等. 糖化血红蛋白对糖尿病的诊断价值[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(3): 193-194.

[10] Bao Y, Ma X, Li H, et al. Glycosylated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey[J]. BMJ, 2010, 340: e2249.

[11] 周翔海,纪立农. 空腹血糖和糖化血红蛋白用于筛查糖尿病的研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(3): 203-205.

[12] Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA1(c) as a diagnostic test: the ethnic conundrum[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(10): 589-593.

[13] Vlaar EM, Admiraal WM, Busschers WB, et al. Screening South Asians for type 2 diabetes and prediabetes: (1) comparing oral glucose tolerance and haemoglobin a1c test results and (2) comparing the two sets of metabolic profiles of individuals diagnosed with these two tests[J]. BMC Endocr Disord, 2013, 13(1): 1-8.

[14] Love-Osborne KA, Sheeder J, Svircev A, et al. Use of glycosylated hemoglobin increases diabetes screening for at-risk adolescents in primary care settings[J]. Pediatr Diabetes, 2013, 14(7): 512-518.

[15] 李青,潘洁敏,马晓静,等. 糖化血红蛋白和糖化血清蛋白联合检测在糖尿病筛查中的应用[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(26): 1813-1816.

[16] Ma XJ, Pan JM, Bao YQ, et al. Combined assessment of glycosylated albumin and fasting plasma glucose improves the detection of diabetes in Chinese subjects[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(10): 974-979.

[17] 华红. 糖化血清白蛋白与糖化血红蛋白在糖尿病诊疗中的价值比较[J]. 中国卫生产业, 2012, 9(18): 132-133.

[18] 梁国威,贾玫,徐旭,等. 糖化白蛋白在甲状腺功能紊乱患者中的水平变化及其影响因素[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(1): 95-98.

[19] Koga M, Matsumoto S, Saito H, et al. Body mass index negatively influences glycosylated albumin, but not glycosylated hemoglobin, in diabetic patients[J]. Endocr J, 2006, 53(3): 387-391.

[20] 李元宏. 血清果糖胺测定作为糖尿病诊断单一指标可行性的研究[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(21): 2321.

[21] Shima K, Abe F, Chikakiyo H, et al. The relative value of glycosylated albumin, hemoglobin A1c and fructosamine when screening for diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1989, 7(4): 243-250.

[22] 魏任雄,熊彬. 1,5-脱水葡萄糖醇对 2 型糖尿病诊断的临床意义[J]. 现代实用医学, 2006, 18(6): 385-386.

[23] Beck R, Steffes M, Xing D, et al. The interrelationships of glycaemic control measures: HbA1c, glycosylated albumin, fructosamine, 1, 5-anhydroglucitol, and continuous glucose monitoring[J]. Pediatr Diabetes, 2011, 12(8): 690-695.