

糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病筛查中的价值*

朱 梦¹, 朱桃花², 胡传来^{1△} (1. 安徽医科大学公共卫生学院, 合肥 230032; 2. 安徽省铜陵市妇幼保健院 244000)

【摘要】 目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)在妊娠期糖尿病(GDM)诊断中的价值。**方法** 选取 2014 年 1~11 月在铜陵市妇幼保健院产前门诊做常规产前检查的孕妇 411 例, 于孕 24~28 周进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT), 同时测定 HbA1c。根据 OGTT 结果将孕妇分成 3 组, 即 GDM 组、糖耐量异常组和糖耐量正常组, 比较 3 组之间 OGTT 结果及 HbA1c 水平, 评估 HbA1c 在 GDM 筛查中的价值。**结果** GDM 组空腹血糖, 餐后 1 h、餐后 2 h 血糖和 HbA1c 水平均高于其他两组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征曲线显示, HbA1c 最佳诊断临界值为 5.75%, 此时灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 83.4%、74.8%、67.7%、89.2%。**结论** HbA1c 在 GDM 筛查中有重要临床价值, 可以降低 GDM 漏诊率。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 糖化血红蛋白; 口服糖耐量试验

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)23-3456-02

The value of HbA1c in the screening of gestational diabetes mellitus* ZHU Meng¹, ZHU Tao-hua², HU Chuan-lai^{1△} (1. School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2. Tongling Maternal and Child Health Care Centre, Tongling, Anhui 244000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the diagnosis value of HbA1c for gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** 411 pregnant women were recruited in the antenatal clinic of Tongling Maternal and Child Health Care Centre from January 2014 to November 2014. OGTT was processed during 24 to 28 weeks of gestation, and HbA1c was detected at the same time. According to the OGTT results, the pregnant women were divided into 3 groups: GDM group, impaired glucose tolerance group and normal glucose tolerance group. To compare the differences of OGTT results and HbA1c levels among 3 groups, and to assess the value of HbA1c in the screening of GDM. **Results** The levels of fasting plasma glucose (FPG), 1 h plasma glucose, 2 h plasma glucose and HbA1c in GDM group were higher than the other two groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve showed that the optimal diagnostic cut off value of HbA1c was 5.75%, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 83.4%, 74.8%, 67.7%, and 89.2%, respectively. **Conclusion** HbA1c has important clinical value in the screening of GDM, which can reduce the rate of missed diagnosis.

【Key words】 gestational diabetes mellitus; HbA1c; oral glucose tolerance test

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期间首次发生或发现的不同程度的糖代谢异常^[1]。2010 年国际糖尿病与妊娠组(IADPSG)制定了新的 GDM 诊断标准, 即在孕 24~28 周对孕妇行口服葡萄糖耐量试验(OGTT), OGTT 结果中任意一项指标异常, 均诊断为 GDM。GDM 会增加孕妇和胎儿患病风险, 是孕产妇和胎儿健康的一个严重威胁。GDM 不仅会引起巨大儿、新生儿低血糖、早产、死产等不良妊娠结局, 还会给产妇和新生儿的远期带来有害影响, 增加患肥胖、2 型糖尿病及其他一些疾病的风险^[2]。目前, OGTT 虽然是 GDM 诊断的金标准, 但由于 OGTT 抽血次数多, 耗费时间长, 部分孕妇对糖敏感, 服糖后出现头晕、胸闷、呕吐等不适反应, 因此, 许多孕妇拒绝 OGTT, 实施起来有一定难度。此外, 对于孕早期已经发展为 GDM 的孕妇及血糖偏高的孕妇, OGTT 筛查会增加其糖负荷, 可能引起不良结局, 因此, OGTT 实施有一定的风险性。糖化血红蛋白(HbA1c)是葡萄糖和血红蛋白结合后形成的产物, 能够反映近 3 个月血糖平均水平, 与某一时刻血糖的暂时性波动无关, 并且 HbA1c 测定不需空腹^[3-4]。本文对 HbA1c

在 GDM 筛查中价值进行探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1~11 月在铜陵市妇幼保健院产前门诊做常规产前检查的健康孕妇 411 例, 于孕 24~28 周进行 OGTT, 同时测定 HbA1c。根据 OGTT 结果分为 GDM 组($n=157$)、糖耐量异常组($n=189$)和糖耐量正常组($n=65$)。

1.2 方法

1.2.1 75 g OGTT 筛查 受试者试验前 72 h 内维持正常生活和饮食, 每日食物摄入量大于 150 g 碳水化合物。前 1 d 晚餐后禁食 8~14 h, 次日先抽取空腹血, 然后将 75 g 葡萄糖溶于约 300 mL 水中, 受试者在 5 min 喝糖水第一口开始计时, 1、2 h 后分别抽血。空腹血糖(FPG)、餐后 1、2 h 血糖临界值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L。任意一项偏高均诊断为 GDM。

1.2.2 HbA1c、血糖检测 HbA1c 采用胶乳凝集法测定 HbA1c 抽取 2 mL 全血, 草酸钾-氟化钠抗凝, 在采集后 2 h 内完成测定。血糖测定采用葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行数据分析。计量资料

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373011)。

作者简介: 朱梦, 女, 在读硕士, 主要从事妇幼营养方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: huchuanlai@ahmu.edu.cn。

以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析比较 3 组之间血糖和 HbA1c 水平。HbA1c 筛选 GDM 的标准采用受试者工作特征曲线(ROC)来确定,找到最佳的诊断临界点,采用 Pearson 进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 伦理学支持 本研究由安徽医科大学伦理委员会批准并支持。

2 结 果

2.1 3 组孕妇年龄、孕产次、体质量指数(BMI)比较 见表 1。单因素方差分析比较 3 组研究对象平均年龄、BMI、孕次和产次,结果表明,3 组间人口学特征相似,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 3 组孕妇年龄、孕产次、BMI 比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	BMI (m ² /kg)
GDM 组	157	28.59±4.11	1.92±1.12	0.25±0.47	20.6±2.58
糖耐量异常组	189	27.9±4.15	1.82±0.95	0.28±0.77	20.09±2.82
糖耐量正常组	65	27.55±4.49	1.88±1.19	0.12±0.33	20.23±1.89
F		1.81	0.41	1.65	1.72
P		0.16	0.66	0.19	0.18

2.2 3 组 OGTT 结果、HbA1c 水平比较 见表 2。单因素方差分析结果表明,3 组 FPG,餐后 1、2 h 血糖及 HbA1c 平均水平都存在明显差异,GDM 组 FPG 值,餐后 1、2 h 血糖和 HbA1c 水平均高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 3 组 OGTT 结果、HbA1c 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	FPG (mmol/L)	餐后 1 h 血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)
GDM 组	157	5.16±0.44	9.93±1.59	7.58±1.49	6.06±0.37
糖耐量异常组	189	4.71±0.19	7.83±1.41	6.42±1.07	5.58±0.30
糖耐量正常组	65	4.23±0.15	7.23±1.43	5.99±1.12	5.49±0.39
F		227.36	114.81	52.52	104.54
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 HbA1c 最佳诊断临界值的确定 HbA1c 诊断 GDM 的 ROC 曲线显示(图 1),当 HbA1c 临界值为 5.75% 时,约登(Youden)指数最大,为 0.582。此时灵敏度为 83.4%,特异度为 74.8%,阳性预测值为 67.7%,阴性预测值为 89.2%。ROC 曲线下面积(AUC)为 0.86,由此表明 HbA1c 在筛查 GDM 中有重要价值。

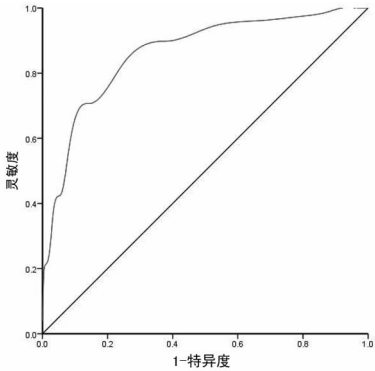


图 1 HbA1c 筛查 GDM 的 ROC 曲线

2.4 HbA1c 与 FPG 的相关性 作 HbA1c 和 FPG 之间的散

点图,由图 2 可以看出,HbA1c 与 FPG 变化一致。经计算,HbA1c 和 FPG 之间 Pearson 相关系数($r=0.571,P<0.05$),HbA1c 与 FPG 之间存在正相关关系。

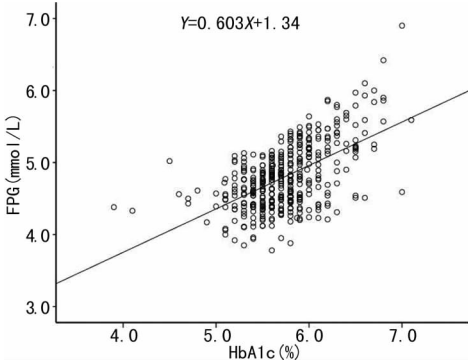


图 2 FPG 与 HbA1c 之间的散点图

3 讨 论

3.1 GDM 的危害 GDM 是常见的妊娠并发症之一,由于孕妇孕期营养食品摄入过多,尤其是高糖高脂类食物,GDM 患病率呈逐年升高趋势。GDM 患者存在不同程度的胰岛素抵抗,抑制脂肪氧化分解的能力降低,血脂代谢紊乱,导致血脂升高,从而导致胎儿血脂代谢异常,脂肪过度堆积,引起巨大儿产生。高血糖影响母胎营养物质传递,可能造成胚胎发育异常,引起自然流产、胎膜早破、早产、新生儿低血糖、胎儿畸形等[5]。此外,GDM 增加孕妇和新生儿患肥胖、2 型糖尿病的风险。因此,控制 GDM,应做到早发现,早治疗,及时采取合理的干预措施,促进良好的妊娠结局,促进母婴健康。

3.2 OGTT、FPG 筛查 GDM 的限制 目前,我国主要采用 OGTT 结合 FPG 诊断 GDM。由于 OGTT 筛查需多次抽血,耗费时间长,部分孕妇无法忍受长时间饥饿或者对高浓度糖水不耐受,服糖后出现头晕、呕吐等不良反应,许多孕妇拒做 OGTT 筛查。FPG 是即时血糖水平,受孕妇近期饮食、活动量、心情等影响,波动较大,不能作为 GDM 的诊断标准。HbA1c 是葡萄糖和血红蛋白结合后形成的产物,其形成过程是一个缓慢、相对连续、不可逆的非酶促反应[6]。HbA1c 反映 3 个月以来的血糖平均水平,HbA1c 不受近期饮食和运动量的影响[7]。因此,测定 HbA1c 不需空腹,且快速、方便,易被孕妇接受。

3.3 HbA1c 在 GDM 筛查中的作用 本研究结果发现,GDM 组 FPG、服糖后 1、2 h 血糖及 HbA1c 平均水平明显高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,HbA1c 与 FPG 之间呈正相关关系($r=0.571,P<0.05$)。HbA1c 的变化可反映近期血糖水平的变化,HbA1c 对血糖变化较敏感,约 1% 的 HbA1c 变化可代表 2 mmol/L 的血糖变化[4]。

ROC 曲线分析结果表明,当 HbA1c 的临界值取 5.75% 时,其诊断 GDM 的灵敏度和特异度均较高,分别为 83.4%、74.8%,此时阳性预测值为 67.7%,阴性预测值为 89.2%。AUC 达到 0.86,大于 0.5 且接近 1,说明 HbA1c 在 GDM 筛查中有较高的诊断价值。目前,临床上以 HbA1c $>6.5\%$ 作为 GDM 的诊断界值,存在一定的不合理性[8]。一方面,由于 GDM 诊断标准降低,更多的孕妇会被诊断为 GDM,因此 HbA1c 诊断 GDM 的标准也应有所降低;另一方面,由于地域、饮食习惯、种族等的差异,HbA1c 筛查 GDM 的临界值尚无统一的标准。王亚南等[9]研究 HbA1c 最佳临界值为 4.90%,程晨等[10]的研究为 5.15%。本研究以最新 GDM(下转第 3460 页)

考作用。

近年来发现,CRP 不仅是炎症反应指标,其本身也参与炎症反应的进程,有致动脉粥样硬化的作用,与 CA 关系密切。研究表明,所有炎症反应与细胞因子中,hs-CRP 是预测未来心血管危险最有力的炎症标志物之一,hs-CRP 水平的升高与心血管危险性呈正相关,且与 CA 的严重程度呈正相关^[9]。本研究中心功能分级越高,hs-CRP 水平越高,说明随着 hs-CRP 水平的升高,CA 患者的心功能越来越差,这与 Rajendiran 等^[10]的研究结果一致。hs-CRP 不仅可以作为 CA 的检测指标,还有成为 CHF 炎症反应稳定标记的潜能。炎症反应在 CA 和 CHF 中都有重要作用,hs-CRP 有望成为联合测量二者的有意义指标。

在不同的心功能分级中,UA、 β_2 -MG、hs-CRP 都表现出不同的相关性,特别是在心功能Ⅱ级, β_2 -MG 与 UA 及 hs-CRP 呈显著正相关(r 分别为 0.409、0.420, $P<0.05$);在心功能Ⅲ级, β_2 -MG 与 UA 呈显著正相关($r=0.388$, $P<0.05$);在心功能Ⅳ级, β_2 -MG 与 hs-CRP 呈显著正相关($r=0.502$, $P<0.05$),说明在 CA 及 CHF 的发生和发展过程中,UA、 β_2 -MG、hs-CRP 的关系密切。

CA 与 CHF 是临床心内科重要的疾病,二者具有紧密联系。临床在诊断及治疗动脉粥样硬化时,联合检测 UA、 β_2 -MG 及 hs-CRP,在诊断 CA 的同时关注并预测心功能变化,对于预防严重心血管事件,改善患者预后具有一定的临床意义。

参考文献

[1] 曹宝国,葛健文,王国泰,等.中西医结合治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病合并慢性充血性心力衰竭 90 例[J]. 中医研究,2011,24(4):33-35.
[2] Jensen LJ, Munk K, Flyvbjerg A, et al. Soluble receptor of advanced glycation end-products in patients with acute myocardial infarction treated with remote ischaemic con-

ditioning[J]. Clin Lab, 2015, 61(3):323-328.

[3] 张宏力,范书平,张国平. 辛伐他汀联合多贝斯治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病后慢性充血性心力衰竭的观察[J]. 河北医药, 2009, 38(9):1071-1072.
[4] 杨瑞霞,宋为娟,黎青. 南京地区健康体检者血尿酸检测结果及与高血压相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(3):342-344.
[5] 杨月莲,张小新,谢睿彬,等. 冠状动脉粥样硬化病变与尿酸的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(32):3565-3567.
[6] 耿磊,杜立红,王娟. 慢性心力衰竭患者血清尿酸水平变化临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(21):52.
[7] Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, et al. β_2 -microglobulin, cystatin C, and creatinine and risk of symptomatic peripheral artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(4):107-117.
[8] Kawai K, Kawashima S, Miyazaki T, et al. Serum beta2-microglobulin concentration as a novel marker to distinguish levels of risk in acute heart failure patients[J]. J Cardiol, 2010, 55(1):99-107.
[9] 何平,谢贤和,丁毅鹏. hs-CRP、脂蛋白 a、尿酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 17(16):2414-2416.
[10] Rajendiran KS, Ananthanarayanan RH, Satheesh S, et al. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure[J]. Br J Biomed Sci, 2014, 71(1):29-32.

(收稿日期:2015-03-20 修回日期:2015-06-14)

(上接第 3457 页)
诊断标准为“金标准”,确定 HbA1c 的最佳临界值为 5.75%。由于本研究样本量相对较小,因而需要扩大样本量以调整 HbA1c 筛查 GDM 的最佳临界值。

综上所述,HbA1c 在 GDM 诊断中有重要的价值,其结合 FPG、OGTT 共同诊断 GDM,可以提高诊断 GDM 的准确性。但 HbA1c 或 HbA1c 联合 FPG 能否代替 OGTT 来诊断 GDM,仍需广泛的大样本研究和临床验证,从而为 GDM 的预防、诊治提供科学依据。

参考文献

[1] Katon J, Reiber G, Williams MA, et al. Antenatal haemoglobin A1c and risk of large-for-gestational-age infants in a multi-ethnic cohort of women with gestational diabetes[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2012, 26(3):208-217.
[2] Rowan JA, Budden A, Sadler LC. Women with a nondiagnostic 75 g glucose tolerance test but elevated HbA1c in pregnancy: an additional group of women with gestational diabetes[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2014, 54(2):177-180.
[3] 蔡慧华,何援利,王雪峰,等. 糖化血红蛋白联合空腹血糖检测在妊娠期糖尿病筛查中的应用价值[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3):205-208.

[4] 林叶飞,曾蓉蓉,金松. 糖化血红蛋白早期预测妊娠期糖尿病的临床效果和应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(10):1567-1570.
[5] 关莉. 605 例妊娠期糖尿病患者实验室筛查结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(19):2680-2681.
[6] 关莉. 糖化血红蛋白与糖耐量联合检测在妊娠期糖尿病诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(3):355-356.
[7] Jovanovic L, Savas H, Mehta M, et al. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy[J]. Diabetes Care, 2011, 34(1):53-54.
[8] Choi YJ, Kahng J, Bin JH, et al. The relationship between the timing of gestational diabetes screening and HbA1c level and neonatal outcome[J]. Korean J Lab Med, 2009, 29(2):110-115.
[9] 王亚南,吴元健,陆婵,等. 糖化血红蛋白 A1c 在妊娠期糖尿病中的应用价值[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(6):414-415.
[10] 程晨,张越,何笑图,等. 糖化血红蛋白及糖化白蛋白在妊娠期糖尿病诊断中的价值[J]. 检验医学, 2014, 29(2):135-138.

(收稿日期:2015-03-25 修回日期:2015-06-15)