

探讨糖化清蛋白在糖尿病中的诊断价值及诊断切点*

李云飞, 马建锋, 陈晓婷[△](南京医科大学第一附属医院检验学部 210029)

【摘要】 目的 评估糖化清蛋白(GA)在糖尿病中的诊断价值及诊断切点,比较 GA、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2 h PG)对糖尿病的诊断效能。**方法** 选取 470 例南京医科大学第一附属医院门诊就诊的疑似糖尿病患者,排除严重肝肾疾病者,检测口服葡萄糖耐量试验(OGTT)、GA、HbA1c。采用 SPSS21.0 软件进行统计,采用 ROC 曲线分析各指标对糖尿病的诊断价值并探讨诊断切点。**结果** GA 对于血糖调节受损(IGR)诊断的 ROC 曲线下面积为 0.693,与 HbA1c(0.692)相近;而以最佳截断点 14.57% 作为诊断切点,GA 对 IGR 诊断的敏感度和特异度分别为 0.79 和 0.55;GA 对于糖尿病诊断的 ROC 曲线下面积为 0.911(低于 2 h PG 的 0.994 和 HbA1c 的 0.948),而以最佳截断点 17.50% 作为诊断切点,其敏感度和特异度分别为 0.89 和 0.83,其敏感度略高于 HbA1c(0.85)。**结论** GA 对于 IGR 诊断有一定价值,对于糖尿病诊断有较高价值,可作为 2 h PG 和 HbA1c 的有效补充。

【关键词】 糖尿病; 糖化清蛋白; 糖化血红蛋白; 空腹血糖; 口服葡萄糖耐量试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)07-0865-03

Diagnostic value and diagnostic cut off of glycated albumin in diagnosis of diabetes* LI Yun-fei, MA Jian-feng, CHEN Xiao-ting[△] (Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value and diagnostic cut off of glycated albumin (GA) in diabetes and to compare the diagnostic efficiency of GA, HbA1c, FPG and 2 h PG. **Methods** A total of 470 cases of suspected diabetes in the outpatient department of our hospital, excluding severe liver and kidney disease, were selected. The oral glucose tolerance test (OGTT), GA, glycated haemoglobin A1c (HbA1c) were detected. The SPSS21.0 software was used to conduct statistics. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of various indexes in the diagnosis of diabetes and investigate the optimal cut off value of GA. **Results** The area under the curve (AUC) of GA for the diagnosis of impaired glucose regulation(IGR) was 0.693, which was similar to HbA1c (0.692). With the optimal cut off value 14.57% as the diagnostic cut off, the sensitivity and specificity of GA for diagnosing IGR were 0.79 and 0.55 respectively. AUC of GA for diagnosing DM was 0.911 (lower than 2 h PG and HbA1c, which were 0.994 and 0.948 respectively). With the optimal cut off value 17.50% as the diagnostic cut off, the sensitivity and specificity were 0.89 and 0.83 respectively, its sensitive was slightly higher than that of HbA1c (0.85). **Conclusion** GA has a certain value for the diagnosis of IGR, and a high value for the diagnosis of DM, which can be used as an effective complement to 2 h PG and HbA1c.

【Key words】 diabetes mellitus; glycated albumin; glycated haemoglobin A1c; fasting plasma glucose; oral glucose tolerance test;

近年来,我国糖尿病患病率居高不下,《中国心血管病报告 2013》显示我国糖尿病患病率已高达 11.6%^[1]。糖尿病可引起各种急慢性并发症,严重危害我国人群的身心健康。做好糖尿病的早期诊断和长期治疗监测,对预防并发症至关重要。

目前,常用的糖尿病诊断指标有空腹血糖(FPG)、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)等,常用的糖尿病治疗监测指标除 FPG、餐后 2 h 血糖(2 h PG)外,还有糖化血红蛋白(HbA1c)和糖化清蛋白(GA)等。HbA1c 是血糖与血红蛋白长期非酶促糖基化反应的产物,能反映 2~3 个月的平均血糖水平^[2]。然而 HbA1c 也有局限性,贫血、透析、妊娠、异常血红蛋白病等会影响检测。GA 是近年来开始应用的 1 项指标,它反映了

2~3 周的平均血糖水平,可以用于糖尿病的辅助诊断及治疗监测^[3]。本研究比较了 GA 与其他指标对糖尿病的诊断价值,同时探讨其对糖尿病的诊断切点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年南京医科大学第一附属医院初诊的疑似糖尿病门诊患者,排除严重肝肾疾病,共计 470 例(男 265 例,女 205 例,年龄 14~83 岁,中位年龄 53 岁),检测 OGTT、GA、HbA1c。该人群未诊断过糖尿病,未进行过饮食控制及降糖药治疗。根据我国 2013 年实施的卫生行业标准《WS 397-2012 糖尿病筛查和诊断》,将人群分成 3 组:糖耐量正常(NGT)组:FPG<6.1 mmol/L 且 2 h PG<7.8 mmol/L;血糖

* 基金项目:国家临床检验重点专科建设资助项目(财社[2010]305 号);江苏高校优势学科建设工程基金资助项目(苏政办发[2011]6 号);江苏省实验诊断学重点实验室基金资助项目(XK201114)。

作者简介:李云飞,女,本科,副主任技师,主要从事临床生物化学检验工作。△ 通讯作者,E-mail:ccttnnhh@163.com。

调节受损(IGR)组(又称糖尿病前期):包 FPG 损伤(IFG)($6.1 \text{ mmol/L} \leq \text{FPG} < 7.0 \text{ mmol/L}$ 且 $2 \text{ h PG} < 7.8 \text{ mmol/L}$)和糖耐量减退(IGT)组($\text{FPG} < 7.0 \text{ mmol/L}$ 且 $7.8 \text{ mmol/L} \leq 2 \text{ h PG} < 11.1 \text{ mmol/L}$);糖尿病组: $\text{FPG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 和/或 $2 \text{ h PG} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。

1.2 仪器与试剂 血糖和 GA 仪器采用 Beckman Coulter AU5421 全自动生化分析仪,血糖为 Beckman Coulter 配套试剂;GA 试剂和校准品由北京高吉医学科技有限公司提供。HbA1c 采用美国 BIO-RAD 公司 Varriant II TUOBO 糖化血红蛋白检测仪及其配套试剂。

1.3 方法 OGTT 采用《WS 397-2012 糖尿病筛查和诊断》推荐的方法,测定空腹、口服 75 g 糖后 0.5、1、2、3 h 的静脉血糖,GA、HbA1c 清晨空腹采集静脉血。血糖采用草酸钾氟化钠抗凝管,GA 采用分离胶管,HbA1c 采用 EDTA 抗凝管。血糖和 GA 室温放置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 5 min,于 4 h 内检测,HbA1c 直接测定。检测原理血糖为己糖激酶法,GA 为糖化氨基酸氧化酶法,HbA1c 为离子交换高效液相色谱分析法。整个检测过程严格按照 SOP 进行,室内质控在控后方进行检测。血糖、HbA1c 参加国家卫生和计划委员会及江苏省卫生和计划委员会室间质评结果满意,GA 无室间质评,实验室间比对结果满意。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理,由于 HbA1c 与 GA 数据呈非正态分布(正偏态分布),不同变

量间的相关分析采用 Spearman 相关分析,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。多组间两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GA 水平与 FPG、2 h PG、HbA1c 等指标的相关性 GA 水平与 FPG 呈弱正相关关系($r=0.292$),与 2 h PG、HbA1c 呈高度相关(r 分别为 0.742、0.800),差异有统计学意义($P < 0.05$)。GA 水平与 HbA1c 的相关关系见图 1。

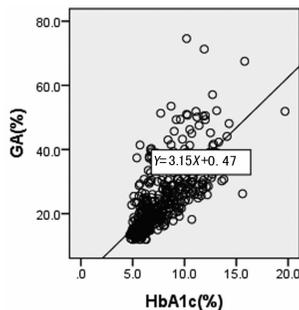


图 1 GA 与 HbA1c 的相关性

2.2 不同组间 HbA1c 与 GA 水平 HbA1c 与 GA 在整体人群中呈正偏态分布,二者在 NGT 组、IGR 组和糖尿病组 3 组间的水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、2。

表 1 各组 HbA1c 与 GA 水平(%)

组别	n	HbA1c				GA			
		均值	标准差	中位数	四分位数间距	均值	标准差	中位数	四分位数间距
NGT 组	94	5.51	0.39	5.50	0.50	15.33	4.13	14.45	1.90
IGR 组	86	5.97	0.94	5.80	0.70	17.28	5.10	15.60	2.90
糖尿病组	290	8.80	2.32	8.35	3.50	28.06	10.33	25.95	13.00

表 2 HbA1c 和 GA 不同组间 K-W *H* 检验和组间 M-W *U* 检验比较

指标	多组间比较(K-W <i>H</i> 检验)			组间两两比较(M-W <i>U</i> 检验)					
	χ^2	df	P	NGT 组与 IGR 组			IGR 组与糖尿病组		
				M-W <i>U</i>	Z	P	M-W <i>U</i>	Z	P
HbA1c	273.87	2	0.000	2 490.50	-4.45	0.000	2 058.00	-11.78	0.000
GA	232.05	2	0.000	2 482.00	-4.47	0.000	3 090.50	-10.60	0.000

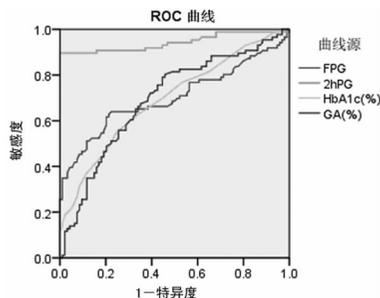


图 2 各指标对 IGR 诊断的 ROC 曲线

2.3 GA 与其他指标对 IGR 及糖尿病的诊断价值及 GA 的诊断截断点确定。

2.3.1 FPG、2 h PG、HbA1c 与 GA 对 IGR 的诊断 ROC 曲线 见图 2,其 ROC 曲线下面积(AUC)、根据 ROC 曲线选择的最佳截断点(cut off 值)以及该截断点处的诊断敏感性与 1-特异度见表 3。

表 3 FPG、2 h PG、HbA1c 与 GA 对 IGR 的诊断价值

指标	ROC AUC	cut off 值	敏感度	1-特异度
FPG	0.701	5.39	0.64	0.78
2 h PG	0.942	7.77	0.89	1.00
HbA1c	0.692	5.75	0.55	0.76
GA	0.693	14.57	0.79	0.55

2.3.2 FPG、2 h PG、HbA1c 与 GA 对糖尿病的诊断 ROC 曲线见图 3,其 ROC AUC、cut off 值以及该截断点处的诊断敏感度与 1-特异度见表 4。

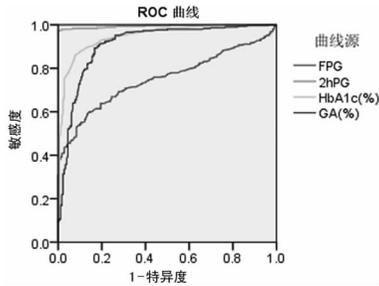


图 3 各指标对 DM 诊断的 ROC 曲线

表 4 FPG、2 h PG 与 GA 对糖尿病的诊断价值比较

指标	ROC AUC	cut off 值	敏感度	1-特异度
FPG	0.751	5.94	0.59	0.87
2 h PG	0.994	11.00	0.97	1.00
HbA1c	0.948	6.45	0.85	0.92
GA	0.911	17.50	0.89	0.83

3 讨 论

长期糖代谢紊乱可引起多系统损害,导致各组织器官的慢性进行性病损、功能减退及衰竭,直接影响患者的生存率和生存质量^[4]。早期诊断糖尿病并做好治疗监测显得尤为重要。目前我国实施的《WS 397-2012 糖尿病筛查和诊断》,推荐同时检查 FPG 及 75 g OGTT 糖负荷后 2 h PG 评估糖代谢状态。本文中 FPG 的 ROC AUC 为 0.751,是 4 项指标中诊断效能最低的,这与 FPG 易受饮食和运动的干扰,变异较大有关。虽然 2 h PG 诊断效能很高(本研究 ROC AUC 为 0.994),但 OGTT 操作繁琐、耗时较长,影响了其应用^[4]。

HbA1c 不受进食影响,与 OGTT 相比,其测定方便,重复性好。2011 年 WHO 建议将 HbA1c \geq 6.5% 纳入糖尿病的诊断^[5]。而早在 2010 年,美国糖尿病学会糖尿病诊断和分类指南已开始将 HbA1c $>$ 6.5% 作为糖尿病诊断标准之一^[6]。HbA1c 具有极高的诊断特异性,本研究以 6.45% 作为糖尿病诊断切点时,1-特异度为 0.92,这与唐松涛等^[7]的分析一致。然而,血红蛋白的糖化过程,自红细胞的生成开始,延续红细胞的整个生命周期。因此,红细胞的寿命对 HbA1c 的水平有显著影响^[8]。任何可能缩短红细胞寿命的因素,如溶血性贫血、大量失血、脾大、风湿性关节炎、慢性肝脏疾病等均可使 HbA1c 的测定结果假性降低。任何可以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、缺乏维生素 B₁₂、肾损伤等均可使 HbA1c 的测定结果假性升高。

GA 是葡萄糖与血浆清蛋白发生非酶糖化反应的产物,它能反映短期内的血糖变化。GA 不同于果糖胺(血清中各种蛋白质的糖化值),它只测量血液中 GA 一种物质的量,稳定性和准确性高;而且 GA 值是糖化血清清蛋白浓度与清蛋白浓度计算出的一个百分比,减少了血清清蛋白水平的影响。由于清蛋白与葡萄糖结合位点更多(4 个赖氨酸残基),结合比 HbA1c 更为迅速和牢固。对血糖波动较大的患者,GA 是评价其短期血糖控制的较好指标,优于 HbA1c。而对于 GA 在糖代谢紊

乱方面的诊断价值,本研究显示,GA 对于 IGR 诊断有一定价值,其 ROC AUC 为 0.693,与 HbA1c(0.692)相近;而以最佳截断点 14.57% 作为诊断切点,GA 对 IGR 诊断的敏感度明显高于 HbA1c(HbA1c 以 5.75% 作为切点,二者敏感度分别为 0.79 和 0.55),1-特异度明显低于 HbA1c(二者分别为 0.55 和 0.76)。GA 对于糖尿病诊断的价值较高,ROC AUC 达 0.911,而以最佳截断点 17.50% 作为诊断切点,其敏感度和 1-特异度分别为 0.89 和 0.83。虽然其糖尿病诊断效能仍不如 2 h PG 和 HbA1c(ROC AUC 为 0.994 和 0.948),但其敏感度略高于 HbA1c 的 0.85。因此,当 HbA1c 可能受影响时,GA 可以作为一个很好的补充,其价值优于 FPG(ROC AUC 为 0.751)。不过 GA 可能会受到与清蛋白代谢相关疾病的影响。肝硬化的程度与 GA 异常率有紧密关系。GA 水平也受肾小球滤过功能的影响,临床应用中需加以考虑。

目前,我国 GA 的研究较少,没有公认的糖尿病诊断切点,大部分采用厂商提供的参考值上限进行临床诊断,这是很不合适的。利用 SPSS 软件做出诊断的 ROC 曲线,找出 ROC 曲线上最接近左上角的点,此点诊断效能最高(敏感度+1-特异度最高),可以此作为诊断切点。本研究中 GA 对于 IGR 和糖尿病的诊断切点分别为 14.57% 和 17.50%。由于我国 GA 的检测方法尚未标准化,此诊断切点仅适用于糖化氨基酸氧化酶法。GA 诊断切点的最终确定仍依赖于检测方法的标准化及大规模的临床研究。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2013[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(7): 487-491.
- [2] Lenters-Westra E, Schindelm RK, Bilo HJ, et al. Hemoglobin A1c: Historical overview and current concepts[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(2): 75-84.
- [3] 艾艳琴, 邓华聪. 糖化白蛋白与糖尿病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(3): 177-179.
- [4] 许淑文, 李艳, 郑红云. 3 项指标联合检测对糖尿病及其并发症的意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(9): 1185-1187.
- [5] Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes[J]. Endoc J, 2008, 55(3): 503-507.
- [6] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(Suppl 1): S62-S69.
- [7] 唐松涛, 章秋, 王长江, 等. 糖化血红蛋白对中国人糖尿病诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 21-25.
- [8] Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c[J]. Blood, 2008, 112(10): 4284-4291.