

糖化血红蛋白对妊娠期糖尿病筛查及年龄依赖性发病率的 价值探讨

陆 胜, 季雄娟, 郑慧慧(江苏省无锡市锡山人民医院检验科 214011)

【摘要】 目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)筛查妊娠期糖尿病(GDM)及年龄依赖性发病率的价值。**方法** 美国糖尿病协会(ADA)葡萄糖耐量试验(OGTT)作为诊断 GDM 标准,将 1 600 例妊娠妇女(孕期 24~28 周)分为健康妊娠组 1 319 例、GDM 组 281 例,同时测定 2 组 HbA1c 和空腹血糖(FPG)、1 h 及 2 h 血糖,并进行统计学及受试者工作特征(ROC)曲线分析。**结果** GDM 组的 HbA1c 值显著高于健康妊娠组($P<0.05$)。当 HbA1c 诊断截点 4.895% 时,ROC 曲线下面积(AUC)0.905,敏感性 85.8%,特异性 81.9%;FPG、1 h 血糖和 2 h 血糖诊断 GDM 的 ROC AUC 分别为 0.879、0.796 及 0.762。随着年龄的增加,不同年龄阶段 GDM 组中大于 HbA1c 诊断截点(4.895%)比例呈上升的趋势。**结论** 随着年龄的增加,不同年龄阶段 GDM 组中 HbA1c 诊断 GMD 比例呈上升的趋势。OGTT 与 HbA1c 联合检测能提高 GDM 诊断准确性,在 GDM 诊断及监测中有重要价值。

【关键词】 糖化血红蛋白; 妊娠期糖尿病; 葡萄糖耐量试验

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1214-02

To investigate the value of HbA1c for diagnosing gestational diabetes mellitus and incidence of age-dependent LU Sheng, JI Xiong-juan, ZHENG Hui-hui (Department of Clinical Laboratory, Wuxi Xishan People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214011, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of HbA1c for diagnosing gestational diabetes mellitus and incidence of age-dependent. **Methods** A total of 1 600 pregnant with their estimated gestational age between 24 and 28 weeks were enrolled for GDM diagnosis using oral glucose tolerance test(OGTT) based on American Diabetes Association(ADA) criteria, and were classified into normal pregnancy group(1 319 cases) and GDM group(281 cases). HbA1c, FPG, 1 hour glucose and 2 hour glucose were also determined simultaneously, and the results were analyzed statistically and by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The HbA1c level in GDM group significantly higher than those in normal pregnancy group($P<0.05$). The area under ROC curve of HbA1c was 0.905 at the cut-off value of 4.895% with sensitivity 85.8% and specificity of 81.9%. The area under ROC curves of FPG, 1 hour GLU and 2 hour GLU were 0.879, 0.796 and 0.762. With the increase of age, there was an upward trend of the ratio more than the HbA1c diagnostic cut off point(4.895%) in different age stages GDM groups. **Conclusion** With the increase of age, there's an upward trend of the ratio for diagnosing gestational diabetes mellitus in different age stages GDM groups. The combined determination of HbA1c and OGTT can improve the accuracy of diagnosing GDM and it has the significance for diagnosing GDM.

【Key words】 glycosylated hemoglobin A1c; gestational diabetes mellitus; oral glucose tolerance test

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期发生或首次发现的糖尿病,包含一部分妊娠前已患有糖尿病但孕期首次被诊断的患者。1979 年,世界卫生组织将 GDM 列为糖尿病的一个独立类型^[1]。到目前为止,GDM 诊断标准尚未统一,最常用的有美国国家糖尿病数据组(NDDG)和美国糖尿病协会(ADA)诊断标准。不管采用哪种标准,两者都需要口服 100 g 葡萄糖(或 75 g)后多次抽血,给患者带来不便。

糖化血红蛋白(HbA1c)是红细胞中血红蛋白在长期慢性高血糖作用下,发生缓慢、持续而不可逆的非酶促糖基化作用而产生,反映患者过去 2~3 个月血糖平均水平,在糖尿病诊断及病情监控方面已得到充分肯定,但在 GDM 筛查方面的应用还不多见。本研究将对 HbA1c 筛查 GDM 及年龄依赖性发病率价值进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2014 年 6 月本院产科门诊产检孕妇 1 600 例,年龄 17~38 岁;孕期为 24~28 周,平均

26.2 周。所有孕妇均排除孕前糖尿病、甲状腺、高血压、肾脏及贫血等疾病。健康妊娠妇女(健康妊娠组)1 319 例,年龄 17~38 岁;确诊为 GDM 患者(GDM 组)281 例,年龄 19~38 岁。

1.2 方法 所有受试者清晨空腹,用氟化钠真空抗凝管采集静脉血 2 mL,用于空腹血糖(FPG)检测。口服葡萄糖耐量试验(OGTT):空腹血糖受试者抽完血后,将 75 g 无水葡萄糖粉溶于 300 mL 水中,待葡萄糖粉全部溶解后于 5 min 内将糖水喝完,期间禁食,禁止剧烈运动,分别于服糖后 1、2 h 采集静脉血,测定血浆葡萄糖水平。采用 EDTA-K₂ 真空抗凝管采集静脉血 2 mL 用于 HbA1c 测定。

1.2.1 相关指标的检测方法 葡萄糖测定采用己糖激酶法,罗氏 cobas c701 全自动生化分析仪上检测,试剂及标准品均为罗氏公司配套产品;HbA1c 采用高效液相色谱法,仪器为 Bio-Rad Varant 高效液相色谱仪,试剂及标准品均为美国伯乐配套产品。

1.2.2 诊断标准 采用 ADA 建议诊断标准,空腹血糖大于 5.10 mmol/L、1 h 血糖大于 10.10 mmol/L 以及 2 h 血糖大于 8.50 mmol/L,达到或超过 3 项血糖值中的任意 1 项血糖值即诊断为 GDM^[1]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,血糖、HbA1c 均为连续性计量资料且非正态分布,故采用中位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。组间两两比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验,阳性率比较采用 χ^2 检验。建立受试者工作特征 (ROC) 曲线,以 ADA 诊断 GDM 标准作为“金标准”,HbA1c、FPG、1 h 血糖及 2 h 血糖为诊断指标,通过 ROC 曲线,分析评价 HbA1c、FPG、1 h 血糖及 2 h 血糖在诊断 GDM 中价值。通过曲线下面积 (AUC) 分析 HbA1c 筛选 GDM 的诊断截点。

2 结 果

2.1 健康妊娠组和 GDM 组 HbA1c 及 OGTT 结果比较

GDM 组 HbA1c 高于健康妊娠组,差异有统计学意义 ($P<$

0.05)。见表 1。

2.2 HbA1c、FPG、1 h 血糖及 2 h 血糖诊断价值分析

HbA1c、FPG、1 h 血糖及 2 h 血糖诊断 GDM 的 AUC 分别为 0.905、0.879、0.796 及 0.762, HbA1c 的 AUC 最大。

2.3 不同年龄阶段 GDM 组 HbA1c 分布情况 随着年龄的增加,不同年龄阶段 GDM 组大于 HbA1c 诊断截点 (4.895%) 比例呈上升趋势,4 组分别为 62.5% (10/16)、87.0% (167/192)、96.5% (55/57) 和 93.8% (15/16); 前 3 组之间差异有统计学意义 ($P<0.05$); HbA1c $\geq 5.895\%$ 时,各组比例呈明显上升趋势,分别为 12.5% (2/16)、25.0% (48/192)、73.7% (42/57) 和 87.5% (14/16), 4 组之间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。HbA1c 在 GDM 患者中分布情况随着年龄增大有增高趋势,非参数 Spearman 相关分析发现,患者组年龄与 HbA1c 显著相关 ($r=0.566, P<0.05$)。见表 2。

表 1 HbA1c 及 OGTT 结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	OGTT 空腹血糖 (mmol/L)	OGTT 1 h 血糖 (mmol/L)	OGTT 2 h 血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)
健康妊娠组 ($n=1\ 319$)	4.52 (4.29, 4.75)	6.96 (5.96, 8.03)	6.10 (5.40, 6.86)	4.650 (4.500, 4.800)
GDM 组 ($n=281$)	5.19 (4.83, 5.41)	9.18 (7.53, 10.55)	7.46 (6.30, 8.68)	5.550 (5.060, 6.100)

表 2 HbA1c 各组段的人数分布 (n)

年龄组	HbA1c < 4.895%	4.895% $\leq$ HbA1c < 5.395%	5.395% $\leq$ HbA1c < 5.895%	HbA1c $\geq 5.895\%$
<23 岁 ($n=16$)	6	5	3	2
$\geq 23 \sim <28$ 岁 ($n=192$)	25	69	50	48
$\geq 29 \sim <34$ 岁 ($n=57$)	2	5	8	42
≥ 34 岁 ($n=16$)	1	1	0	14

3 讨 论

近年来,随着人们生活方式的改变,2 型糖尿病患病率不断上升,GDM 患病率也有上升趋势。GDM 对妊娠可产生较大影响,大量临床和试验研究证明,孕妇持续高血糖是引起胎儿畸形和巨大儿的主要原因,也是导致围生期母儿合并症的主要原因^[2]。

GDM 诊断标准至今尚未统一。2011 年,ADA 建议采用国际妊娠合并糖尿病研究组织 (IADPSG) 标准作为妊娠期高血糖诊断标准。魏玉梅等^[3]也报道,在我国采用 IADPSG 标准合理。目前,HbA1c 测定已经成为糖尿病患者监测血糖的常规检测项目,2010 年,ADA 提出采用 HbA1c 作为糖尿病诊断新指标,诊断截点 6.500%,而 GDM 的诊断仍旧采用 OGTT。

ROC 曲线分析 20 世纪 60 年代开始用于医学诊断学,目前已经广泛应用于临床诊疗和人群筛检研究领域。ROC 曲线下面积同时综合了敏感性和特异性 2 个方面,并且考虑到每一个可能的界值,能够比较客观地评价试验的诊断价值,是公认的诊断试验标准评价指标^[4-6]。

本研究发现,GDM 组 HbA1c 水平显著高于健康妊娠组 ($P<0.05$);同时对 HbA1c 和 FPG 进行 ROC 曲线分析发现,当 HbA1c=4.895% 时,敏感性 85.8%,特异性 81.9%,AUC 0.905 (95%CI: 0.888~0.918),表明 HbA1c 有较高诊断价值。以 ADA 空腹血糖诊断标准 5.10 mmol/L 作为诊断截点时,FPG AUC 0.879 (95%CI: 0.862~0.895),与庞玲霞等^[7]研究

相一致。以 ADA 诊断标准作为诊断截点,1 h 血糖 AUC 0.796 (95%CI: 0.763~0.829),2 h 血糖 AUC 0.762 (95%CI: 0.728~0.796)。比较各 AUC 发现,FPG 与 HbA1c 之间差异无统计学意义 ($Z=1.524, P>0.05$);1 h 血糖与 HbA1c 之间差异有统计学意义 ($Z=6.396, P<0.05$);2 h 血糖与 HbA1c 之间差异有统计学意义 ($Z=7.506, P<0.05$)。

目前,GDM 确诊试验依然采用 OGTT 试验,抽血次数较多,抽血间隔时间要求精确,操作繁琐且影响因素较多,只能反映短时间内的血糖水平。本研究数据显示,FPG 诊断 GDM 价值较 1 h 血糖及 2 h 血糖高,可能与 FPG 影响因素较少,而 1 h 血糖及 2 h 血糖需口服葡萄糖,要求孕妇严格掌控服糖量、服糖时间及抽血时间,对患者要求较高有关,故此环节质量控制不易做好,一定程度上影响 OGTT 试验诊断 GDM 的准确性。而 HbA1c 检测不受饮食影响,且诊断价值与 FPG 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。同时,检测 HbA1c 能够发现因 OGTT 操作不当引起的假性增高或减低,提高 GDM 诊断的准确性,在 GDM 的诊断及监测中有较高应用价值。当然,HbA1c 在诊断 GDM 还存在着一些问题:检测方法较多且还未统一、参考范围不一致,不利于各个医院之间结果互认等。此外,24~32 周时 HbA1c 水平与胰岛素抵抗及胰岛素分泌相关,且孕龄和种族均影响 HbA1c 的水平,将 HbA1c 作为 GDM 诊断界值时应考虑到这 2 方面因素^[8]。

HbA1c 在 GDM 患者中分布情况随着年龄增大有增高趋势,非参数 Spearman 相关分析发现,患者组 (下转第 1219 页)

结果,为此追加选择 10 例 $RBC>6.5\times 10^{12}/L$ 标本,先于 BC-5390 进行全血 CRP 检测,再将标本 3 500 r/min 离心 5 min,吸取上层血浆分别在 BC-5390 和 Immage 800 检测 CRP,10 例标本 BC-5390 全血 CRP 结果、血浆 CRP 结果及 Immage 800 血浆 CRP 结果差异不明显,前期发现的高值 RBC 样本于 BC-5390 与 Immage 800 偏差大的现象并没有重现,后续将继续收集相关患者进行验证。其余存在 $WBC>100\times 10^9/L$ 、 $PLT>500\times 10^9/L$ 、 $Hb<70\text{ g/L}$ 、脂血及黄疸的情况时,BC-5390 与 Immage 800 对 CRP 检测结果绝对偏差都比较小,2 台仪器间结果具有可比性,未受上述因素的干扰。

有文献报道,新生儿感染作为儿科常见病症^[8],疾病早期临床症状并不明显,缺乏特异性,不利于及早治疗。CRP 作为急性时相反应蛋白,一旦机体受到感染,则能在 4~6 h 内迅速升高,并于 36~50 h 内达到高峰,机体感染后的 CRP 水平可达健康水平的 100~1 000 倍,且不受年龄、血型、体温、贫血、妊娠等因素的影响,因此,CRP 可用于新生儿感染检测^[9]。传统方法检测血清 CRP 标本用量大,婴幼儿采血十分困难,而床旁检测设备操作繁琐,人为影响因素较多,可能影响结果准确度及精密度,对临床造成误诊及漏诊。BC-5390 作为全自动血细胞分析仪 CRP 一体机,仅需 80 μL 全血,且无需对标本(静脉血/末梢血)进行预处理,即可在 2 min 内获得血常规及 CRP 结果;如果样本连续检测,平均检测时间仅 1 min 左右,能解决婴幼儿同时测定血常规及 CRP 的问题,适合在门、急诊使用。

参考文献

[1] 孙俊.全自动血细胞分析仪对 CRP 与白细胞联合检测的

(上接第 1215 页)

年龄与 HbA1c 呈显著相关($r=0.566,P<0.05$)。HbA1c $\geq 4.895\%$,各组比例分别为 62.5%、87.0%、96.5%和 93.8%,前 3 组之间差异有统计学意义($P<0.05$);HbA1c $\geq 5.895\%$,各组比例分别为 12.5%、25.0%、73.7%及 87.5%,4 组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。<23 岁组的阳性例数较少,未作组间的比较。以上数据证实孕妇年龄是 GDM 高危因素之一,随着年龄的增加,发病率也随之增加^[9]。同时,数据显示随着年龄增大,患者有病情加重的趋势。有研究认为亚洲妇女 GDM 和年龄相关性更显著^[10]。

总之,随着年龄的增加,不同年龄阶段 GDM 组中 HbA1c 诊断 GDM 比例呈上升趋势。OGTT 与 HbA1c 联合检测,能提高 GDM 诊断准确性,在 GDM 诊断及监测中有重要价值。由于本文通过 ROC 曲线获得的 HbA1c 诊断截点仅仅基于小样本数据资料,此后仍需扩充样本作进一步深入研究。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科分会产科学组,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推荐指南(草案)[J].中华围产医学杂志,2007,10(4):283-285.
[2] 钱荣兰.第二届全国妊娠糖尿病学术会议纪要[J].中国糖尿病杂志,2008,16(5):320.

临床应用评价[J].医疗器械,2011,8(11):277-280.
[2] 王文静,郭丙申.C-反应蛋白与白细胞联合检测的临床应用[J].医学理论与实践,2009,22(6):701-702.
[3] 张莉.C-反应蛋白和血常规测定的临床意义[J].当代医学,2012,18(36):93-94.
[4] 王燕,刘中娟,林嘉友.C 反应蛋白的临床应用进展[J].医药前沿,2008,29(6):530-531.
[5] 王玉敏,王权,杨广民.急性冠状动脉综合征患者肌钙蛋白 I、超敏 CRP、脑钠肽水平变化及临床意义[J].中国实验诊断学,2013,17(10):1871-1872.
[6] 王前,郑磊,曾方银.超敏 C-反应蛋白的研究现状及临床应用[J].中华检验医学杂志,2004,27(8):542-544.
[7] 储怡星,张锦锋,范基农,等.C-反应蛋白水平对判断炎症反应和创伤转归的价值[J].上海医学检验杂志,2000,15(3):155-156.
[8] 薛可.CRP 检测与新生儿感染的关联性[J].中国卫生标准管理,2015(6):29.
[9] 陈潮青,罗学虹,陈宜升.PCT 与 hs-CRP 在新生儿感染早期诊断的临床研究[J].中国临床医生,2013,41(8):26-27.

(收稿日期:2015-10-11 修回日期:2015-12-28)

[3] 魏玉梅,杨慧霞.妊娠期糖尿病不同诊断标准适宜性的比较[J].中华妇产科杂志,2011,46(8):578-581.
[4] 姚碧容,谭建锡,成婧,等.ROC 曲线法分析糖化血红蛋白在妊娠糖尿病诊断中的作用[J].临床与病理杂志,2014,34(5):542-545.
[5] Moore HE,Andlauer O,Simon N,et al. Exploring medical diagnostic performance using interactive, multi-parameter sourced receiver operating characteristic scatter plots[J]. Computers in Biology and Medicine,2014,47:120-129.
[6] Kumar R, Raghava GP. Hybrid approach for predicting coreceptor used by HIV-1 from its V3 loop amino acid sequence[J]. PloS One,2013,8(4):61437.
[7] 庞玲霞,王友沛,龚永,等.妊娠期糖尿病患者糖化血红蛋白水平测定及意义[J].山东医药,2010,50(3):95-96.
[8] 娜塔莎,廖宇.轻度妊娠糖尿病诊断界值是否需要修正[J].糖尿病临床,2013,7(2):80-85.
[9] 李海素,王宇宏,谭冲,等.妊娠期糖尿病相关因素分析[J].中国实用医药,2012,7(5):123-124.
[10] Carolan M,Davey MA,Biro MA,et al. Maternal age, ethnicity and gestational diabetes mellitus[J]. Midwifery,2012,28(6):778-783.

(收稿日期:2015-10-27 修回日期:2015-12-17)