

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.10.002

南京及周边地区糖化血红蛋白诊断糖尿病的截点值^{*}

朱芝娴,李思洋,朱小飞[△]

(南京中医药大学附属医院检验科,江苏南京 210029)

摘要:**目的** 研究南京及其周边地区糖化血红蛋白(HbA1c)应用于糖尿病及糖调节受损(IGR)筛查与诊断的可行性,并预测其最佳的诊断截点值。**方法** 将该院就诊的糖尿病患者及糖尿病高危人群共 2 767 例作为研究对象,行葡萄糖耐量试验,用空腹血糖及糖耐量试验 2 h 血糖进行分组,检测 HbA1c,并利用受试者工作特征曲线寻找诊断最佳截点值。**结果** 南京及其周边地区健康、糖尿病及 IGR 人群的 HbA1c 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且随着病情的严重程度,HbA1c 结果呈上升趋势。HbA1c 诊断糖尿病的最佳截点值为 6.45%,而诊断 IGR 的最佳截点值为 6.05%。**结论** 南京及其周边地区可以尝试采用 6.05%与 6.45%分别作为 HbA1c 诊断 IGR 与糖尿病的截点值。

关键词:糖尿病; 糖调节受损; 糖化血红蛋白; 诊断截点值

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)10-1317-04

Study on cut-off point of glycosylated hemoglobin in diagnosis for diabetes mellitus in Nanjing and its surrounding areas^{*}

ZHU Zhixian, LI Siyang, ZHU Xiaofei[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To study the feasibility of glycosylated hemoglobin (HbA1c) applying in screening and diagnosis for diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Nanjing and its surrounding areas, and to predict the best diagnostic cut-off point. **Methods** A total of 2 767 objects with diabetes mellitus and the high-risk group of diabetes mellitus were selected from our hospital. Those objects were divided into three groups according to fasting blood glucose and 2 h blood glucose. The glycosylated hemoglobin was detected and the receiver operator characteristics analysis curve was used to find the best cut-off point for diagnosis within the three groups. **Results** There were significant differences on glycosylated hemoglobin among normal people, diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Nanjing and its surrounding areas, the differences showed statistical significance and the results of glycosylated hemoglobin increased with the severity of the disease. The best cut-off point for glycosylated hemoglobin was 6.45% for diabetes mellitus and 6.05% for impaired glucose regulation. **Conclusion** 6.05% and 6.45% could be used as diagnostic cut-off points for impaired glucose regulation and diabetes mellitus in Nanjing and its surrounding areas.

Key words: diabetes mellitus; impaired glucose regulation; glycosylated hemoglobin; diagnostic cut-off point

糖尿病自发现以来,一直被认为是严重威胁人类健康的慢性疾病之一。由于其并发症众多,且难以治愈,糖尿病对于患者生活质量会造成严重的负面影响。国际糖尿病联盟发布的“糖尿病地图”显示,2015 年全球糖尿病患者总人数为 4.15 亿^[1]。随着我国经济水平与人民生活质量的提高,饮食结构发生了巨大改变,同时糖尿病的发病率在近些年里也节节攀升,

总患病人数达到了约 1 亿人^[1]。早期干预能有效减慢或推迟糖尿病的进程,因此早期诊断糖尿病及糖尿病前期症状,即空腹血糖(FPG)受损就显得极为重要。口服葡萄糖耐量试验是目前我国所采用的金标准诊断方法。但该操作方法复杂,耗时耗力,因此无法应用于大规模人群筛查。2010 年美国糖尿病学会(ADA)发布的《2010 年糖尿病诊疗指南》和同期发布

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81503368)。

作者简介:朱芝娴,女,技师,主要从事生化检验相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: zxfxyjy@163.com。

的《糖尿病诊断和分类》中均正式确定将测定糖化血红蛋白(HbA1c)作为糖尿病诊断的一种方法,诊断的界值,即截点值为 $\geq 6.5\%$ ^[2-3]。2011 年世界卫生组织在发表的《应用糖化血红蛋白诊断糖尿病》咨询报告中也明确指出 HbA1c 可以作为糖尿病的诊断指标。虽然目前我国已广泛开展 HbA1c 的检测,但由于存在检测标准化问题,以及无相关的大规模临床试验资料的支持,尚没有将 HbA1c 纳入糖尿病的诊断标准,也无专家委员会推荐 HbA1c 在国内的诊断标准。筛查截点值与临床诊断、判断预后等密切相关^[4]。《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)》中也明确指出鉴于检测方法的标准化程度不够,测定 HbA1c 的仪器和质量控制尚不能符合目前糖尿病诊断标准的要求,不推荐在我国采用 HbA1c 诊断糖尿病。因此,本研究分析了南京及周边地区糖尿病患者与高危人群的 HbA1c 最佳诊断截点值,为 HbA1c 的进一步临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 7 月至 2018 年 8 月在本院就诊的糖尿病患者及糖尿病高危人群作为研究对象,共 2 767 例,其中男 1 325 例,女 1 442 例;年龄 11~95 岁。

1.2 检测方法 采用离子交换的高效液相色谱法(HPLC)原理,使用日本东曹株式会社 G8 全自动 HbA1c 分析仪及配套试剂进行 HbA1c 检测,所用标准品、质控品也均为配套产品。采用葡萄糖过氧化物酶法(GOD-PAP 法)检测血糖,使用美国贝克曼库尔

特 AU5800 全自动生化分析仪及国产迈克葡萄糖测定试剂盒进行检测,所用标准品及质控品均为迈克公司配套产品。

1.3 分组 根据 2010 年 ADA 诊断标准^[3],采用 FPG 与糖耐量试验 2 h 血糖(2 h PG),将研究对象分为糖调节受损(IGR)组[包括 FPG 调节受损(IFG)($5.6\text{ mmol/L}\leq\text{FPG}<7.0\text{ mmol/L}$,且 $2\text{ h PG}<7.8\text{ mmol/L}$)及糖耐量受损(IGT)($\text{FPG}<7.0\text{ mmol/L}$,且 $7.8\text{ mmol/L}\leq 2\text{ h PG}<11.1\text{ mmol/L}$)],糖尿病组($\text{FPG}\geq 7.0\text{ mmol/L}$ 或 $2\text{ h PG}\geq 11.1\text{ mmol/L}$),以及对照组($\text{FPG}<5.6\text{ mmol/L}$,且 $2\text{ h PG}<7.8\text{ mmol/L}$),并记录各组研究对象的 HbA1c 检测结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 HbA1c 对糖尿病及 IGR 的临床诊断价值,并将约登指数(灵敏度+特异度-1)最大点作为 HbA1c 诊断糖尿病及 IGR 的最佳截点值。

2 结 果

2.1 各组研究对象临床资料比较 IGR 组 920 例,包括 IFG 278 例和 IGT 642 例,糖尿病组 1 228 例,对照组 619 例。糖尿病组 HbA1c 水平明显高于对照组与 IGR 组,而 IGR 组 HbA1c 水平又明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组研究对象临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	619	47.64±16.12	4.92±0.43	5.90±0.99	5.80±0.49
IGR 组	920	55.14±14.01	5.84±0.66	8.39±1.63	6.31±0.64*
糖尿病组	1 228	56.44±13.60	8.52±2.92	14.40±4.33	8.08±1.84*△

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 IGR 组比较,△ $P<0.05$

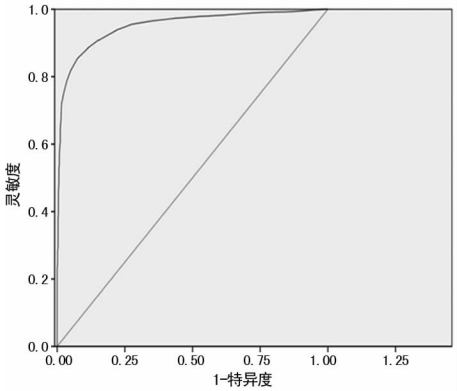


图 1 HbA1c 诊断糖尿病的 ROC 曲线

2.2 IGR 和糖尿病对应 HbA1c 最佳诊断截点值 使用 SPSS19.0 软件,以各组别作为状态变量,HbA1c 结果作为检测变量绘制 ROC 曲线,见图 1~2,计算出 HbA1c 各点的约登指数,见表 2。其中 HbA1c 诊断糖尿病的 ROC 曲线下面积为 0.951,最佳截点值为 6.45%,其灵敏度与特异度分别为 0.855 和 0.924。而 HbA1c 诊断 IGR 的 ROC 曲线下面积为 0.761,最佳截点值为 6.05%,其灵敏度与特异度分别为 0.686 和 0.725。

2.3 IGR 发展至糖尿病的 HbA1c 截点值预测 使用上述方法将 IGR 组与糖尿病组二者作为状态变量绘制 ROC 曲线,得到的曲线下面积为 0.858,HbA1c

最佳截点值为 6.85%，其对应的灵敏度与特异度分别为 0.719 和 0.872。

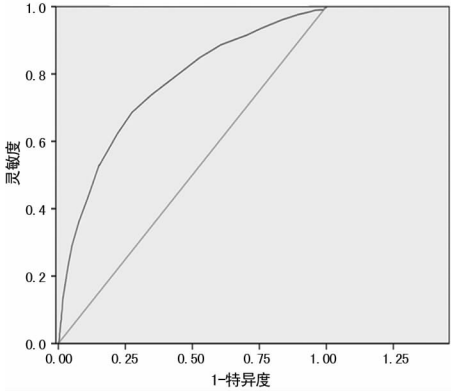


图 2 HbA1c 诊断 IGR 的 ROC 曲线

HbA1c(%)	糖尿病			IGR		
	灵敏度	特异度	约登指数	灵敏度	特异度	约登指数
4.85	0.999	0.016	0.015	0.990	0.016	0.006
4.95	0.999	0.024	0.023	0.990	0.024	0.014
5.05	0.998	0.042	0.040	0.989	0.042	0.031
5.15	0.998	0.060	0.057	0.985	0.060	0.045
5.25	0.994	0.107	0.101	0.976	0.107	0.083
5.35	0.992	0.165	0.157	0.961	0.165	0.126
5.45	0.991	0.239	0.230	0.937	0.239	0.176
5.55	0.988	0.297	0.285	0.915	0.297	0.212
5.65	0.982	0.393	0.375	0.887	0.393	0.280
5.75	0.979	0.472	0.451	0.849	0.472	0.321
5.85	0.973	0.564	0.537	0.792	0.564	0.356
5.95	0.965	0.653	0.618	0.738	0.653	0.391
6.05	0.955	0.725	0.681	0.686	0.725	0.411
6.15	0.939	0.779	0.718	0.624	0.779	0.403
6.21	0.908	0.847	0.755	0.529	0.847	0.376
6.26	0.908	0.848	0.756	0.529	0.848	0.377
6.35	0.886	0.885	0.771	0.443	0.885	0.329
6.45	0.855	0.924	0.779	0.360	0.924	0.284
6.56	0.818	0.950	0.768	0.287	0.950	0.237
6.65	0.787	0.964	0.752	0.226	0.964	0.191

3 讨 论

HbA1c 是红细胞内血红蛋白(Hb)与血糖结合的产物,结合反应不可逆,它与血糖水平呈正比,而且受空腹、饮食和胰岛素使用等因素的干扰较小。血糖水平高时附着于葡萄糖上的蛋白质也增多,进而 HbA1c 百分比升高^[5]。HbA1c 的半衰期为 35 d,能反映过去 2 月左右的平均血糖水平,是国际公认的监测血糖控制水平的最佳指标。HbA1c 主要用于疗效监测,评估血糖控制水平^[6]。但 HbA1c 在临床应用中也存在局

限,HbA1c 可受到妊娠、透析、血红蛋白病、溶血及红细胞生存周期改变的影响^[7]。

由于 HbA1c 在不同地区、不同种族人群中可能存在差异,同时缺乏基于大样本或多中心研究的中国人群 HbA1c 的数据积累,因此,HbA1c 作为诊断糖尿病的应用一直难以有效推行。目前,已有部分研究者对部分地区的 HbA1c 对于糖尿病的诊断截点值进行了研究。国内一组针对为明确糖尿病诊断而就诊和疑有糖尿病高危因素接受糖尿病筛查的人群研究中,HbA1c 截点值为 6.1%^[8]。李清等^[9]的研究则认为上海地区 HbA1c 诊断糖尿病的最佳截点值为 6.3%,其诊断糖尿病的特异度为 63.0%。柳江等^[10]研究发现南昌社区糖尿病高危人群中 HbA1c 为 6.1%同样是诊断糖尿病前期最佳截点值,灵敏度为 64.6%,特异度为 63.7%。和迎春等^[11]则在一项研究中指出在大理地区 HbA1c 用于诊断 2 型糖尿病的最佳临界值为 6.25%,灵敏度为 86.5%,特异度为 95.2%,另外评估 IFG 的最佳临界值为 5.51%^[12]。这是因为大理地处海拔 1 976 m 的高原地区,缺氧导致机体红细胞代偿性增加,Hb 升高,增强对氧的利用以适应低氧环境,Hb 质和量的改变可能会影响 HbA1c 水平。所以,他们的研究说明地域间的差异很有意义^[11]。

另外,HbA1c 还受到诸如年龄、性别、Hb 等多种因素的影响。有一些研究显示,采用 HbA1c 筛查糖尿病的准确性随着年龄增加而下降,在最佳截点值上,HbA1c 筛查糖尿病的灵敏度随着年龄增加逐渐下降^[12]。也有研究者发现,男性和女性间的 HbA1c 存在差异,且 70 岁以内男性人群 HbA1c 水平高于同年龄段女性人群^[13]。可能是因为我国社会中男性通常在健康保养上投入的时间及精力太少,且不良生活方式太多,导致机体容易出现三高(高血糖、高血脂、高血压)症状,以至于血糖调节能力不断降低,HbA1c 合成增加,本研究的数据也证实了这一研究结果。因此,在 HbA1c 对于糖尿病的诊断截点值研究中可以根据年龄、性别进一步分组细化。Hb 水平过低可能会造成 HbA1c 检测结果假性降低,因此在糖尿病伴贫血患者中,尤其是重度贫血患者,HbA1c 不能反映血糖控制的水平,有研究者就提出 HbA1c 的检测结果此时可以更可靠地反映血糖控制水平^[14]。

南京是中国经济迅速发展的大城市之一,这里的居住人群具有一定的代表性。相比于一些小城市或乡镇地区,南京地区的居民工作节奏快、工作时长、作息不规律、心理压力^[15-16]。所以本研究通过分析南京及其周边地区人员 FPG、HbA1c 水平,以期为 IGR 及糖尿病的诊断提供新的手段,为城市人口糖尿

病防控工作的开展提供科学依据。

本研究结果显示南京及其周边地区健康、糖尿病及 IGR 人群的 HbA1c 水平差异均有统计学意义 ($P<0.05$),且随着病情的严重程度,HbA1c 结果呈上升趋势。HbA1c 诊断糖尿病的最佳截点值为 6.45%,此时具有较高的灵敏度与特异度。而诊断 IGR 的最佳截点值为 6.05%,但如果是用于大规模的人群筛查,建议使用特异度相对较低,而灵敏度更高的 5.95%、5.85%作为截点值。IGR 转归为糖尿病的诊断截点值本研究预测的结果是 6.85%,如果希望有更高的特异度,也可以选择 6.95%。具体采用的诊断截点值应根据需求进行更明确的选择。

综上所述,尽管 HbA1c 因为种种原因尚不能作为诊断糖尿病的标准,但鉴于 FPG 只能检测出某一具体时间的血糖水平,且易受应激、进食、身体状况等一过性因素的影响,同时葡萄糖耐量试验操作过于繁杂,不便于大规模的人群筛查,所以如检测 FPG 时辅助 HbA1c 检测,可以形成优势互补。另外,体检中如发现 HbA1c 值升高者,应建议其前往医院接受糖耐量试验检查,以排除或确诊糖尿病。最后,如果是家族中有糖尿病病史这类糖代谢异常的成员,应该主动到医院对自身的血糖及 HbA1c 水平进行定期检测,只有这样才能早期发现糖尿病或糖代谢异常性疾病,从而及早进行治疗^[17-18]。

参考文献

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2015: 76.

[2] American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2004 clinical practice recommendations [J]. Diabetes Care, 2004, 27(suppl 1): S3-S11.

[3] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes [J]. Diabetes Care, 2011, 34(1): S11-S61.

[4] 朱长清,石凌波,康红,等.糖化血红蛋白筛查和诊断糖尿病及糖尿病前期的截点值分析[J].广东医学,2014,35(22):3564-3566.

[5] 朱红霞,李英,王敏哲.糖化血红蛋白与空腹血糖检测在

糖尿病临床诊疗中的应用[J].海南医学,2014,25(13): 1956-1957.

[6] 高智勇.健康体检人群空腹血糖、糖化血红蛋白联合检测的应用研究[J].标记免疫分析与临床,2016,23(8):885-887.

[7] SAUDEK C D, DERR R L, KALYANI R R. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c [J]. JAMA, 2006, 295(14): 1688-1697.

[8] 胡耀敏,刘伟,陈雅文,等.糖化血红蛋白用于筛查糖尿病的意义[J].中国糖尿病杂志,2009,17(8):569-571.

[9] 李清,包玉倩,潘洁敏,等.糖化血红蛋白水平的不同截点值在糖尿病诊断中的应用[J].上海医学,2011,34(5): 341-344.

[10] 柳江,晏玲飞,袁娇,等.南昌社区人群中糖化血红蛋白对于诊断及评估糖尿病前期风险的价值[J].现代诊断与治疗,2017,28(19):3538-3540.

[11] 和迎春,朱星成,尹波,等.大理地区糖化血红蛋白截点值的探讨[J].大理大学学报,2016,1(4):64-66.

[12] 李萌,罗樱樱,杨晓燕,等.年龄对糖化血红蛋白和糖化血清白蛋白筛查糖尿病的影响[J].中国糖尿病杂志,2015, 23(5):385-389.

[13] 王洋一,胡宏章.在不同性别及年龄间糖化血红蛋白水平差异分析[J].现代检验医学杂志,2017,32(2):123-125.

[14] 张丽梅,李强,辛瑜,等.糖化白蛋白在糖尿病伴贫血患者中检测的临床意义[J].中国实验诊断学,2017,21(5): 785-788.

[15] 冯雨,唐伟,喻荣彬,等.南京地区成人代谢综合征的流行病学研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2007,27(7):773-776.

[16] 杨瑞霞,宋为娟,唐未名.南京地区医务人员血糖水平及糖尿病患者病情分析[J].检验医学与临床,2015,12(23):3463-3465.

[17] 俞璇,张莺莺,欧成举.糖化血红蛋白检测在 2 型糖尿病诊断中的临床价值及其影响因素[J].皖南医学院学报, 2017,36(2):157-158.

[18] 梁栋.比较糖化血红蛋白与空腹血糖诊断糖尿病的效果[J].中国卫生产业,2013,26(24):88.

(收稿日期:2018-11-16 修回日期:2019-02-08)

(上接第 1316 页)

medicine practice; comparison between two immunoassays [J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(4): 501-504.

[13] KUTZ A, HAUSFATER P, OPPERT M, et al. Comparison between B. R. A. H. M. S PCT direct, a new sensitive point-of-care testing device for rapid quantification of procalcitonin in emergency department patients and established reference methods—a prospective multinational trial [J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(4): 577-584.

[14] FORTUNATO A. A new sensitive automated assay for procalcitonin detection: LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN [J]. Pract Lab Med, 2016, 6(1): 1-7.

[15] 白晶,王治海,杨大伟,等. TRFIA 全血降钙素原检测试剂盒的性能评价[J].检验医学与临床,2017,14(22): 3313-3315.

(收稿日期:2018-10-30 修回日期:2019-01-22)