

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2024. 03. 027

四川地区藏族健康人群糖化血红蛋白参考区间建立

廖清智,刘 萍,姜灵路,苟甜甜[△]
三六三医院检验科,四川成都 610041

摘要:**目的** 分析四川地区藏族健康人群糖化血红蛋白(HbA1c)水平,初步建立四川地区藏族健康人群 HbA1c 的参考区间。**方法** 选取该院 2020 年 1 月至 2022 年 12 月藏族健康者 2 380 例作为研究对象,按照年龄分为≤30 岁组、>30~40 岁组、>40~50 岁组、>50~60 岁组、>60~70 岁组、>70 岁组,采用离子交换高效液相色谱法检测 HbA1c 水平,并对数据进行正态性检验,分析比较不同性别及各年龄组 HbA1c 水平的差异。采用 Pearson 相关分析评估 HbA1c 水平与年龄的相关性。采用间接法建立 HbA1c 参考区间,并验证获得参考区间。**结果** 四川地区男、女性藏族健康人群 HbA1c 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HbA1c 水平与年龄呈正相关($r=0.226, P<0.05$);≤30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁及>50 岁藏族健康人群 HbA1c 参考区间分别为 4.73%~6.57%、4.91%~6.75%、4.94%~7.02%和 5.02%~7.20%。**结论** 四川地区藏族健康人群 HbA1c 水平与年龄有关,与性别无关;各地区有必要建立适宜的参考区间,为区域内糖尿病的筛选、诊断及管理提供参考依据。

关键词:藏族表观健康人群; 糖化血红蛋白; 参考区间; 性别; 年龄
中图法分类号:R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)03-0402-03

Establishment of reference intervals for glycated hemoglobin in healthy Tibetan population in Sichuan

LIAO Qingzhi, LIU Ping, JIANG Linglu, GOU Tiantian[△]

Department of Clinical Laboratory, 363 Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract:**Objective** To analyze the level of glycated hemoglobin (HbA1c) in healthy Tibetan population in Sichuan province, and establish the reference interval of HbA1c in healthy Tibetan population in Sichuan province. **Methods** A total of 2 380 healthy Tibetan people in the hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research objects. The patients were divided into ≤30 years old group, >30-40 years old group, >40-50 years old group, >50-60 years old group, >60-70 years old group, and >70 years old group according to age. The HbA1c level was detected by ion exchange high performance liquid chromatography, and the data were tested for normality. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between HbA1c level and age. Indirect method was used to establish and validate the HbA1c reference intervals. **Results** There was no significant difference in HbA1c levels between male and female Tibetan healthy people in Sichuan province ($P>0.05$). HbA1c level was positively correlated with age in Tibetan healthy population ($r=0.226, P<0.05$). The reference intervals of HbA1c were 4.73%-6.57%, 4.91%-6.75%, 4.94%-7.02% and 5.02%-7.20% in ≤30 years old, >30-40 years old, >40-50 years old and >50 years old, respectively. **Conclusion** The level of HbA1c in healthy Tibetan population in Sichuan province is related to age, but not to gender. It is necessary to establish appropriate reference intervals for the screening, diagnosis and management of diabetes in each region.

Key words: apparent healthy tibetan population; glycated hemoglobin; reference interval; gender; age

糖尿病是一种以血糖升高为特征的碳水化合物代谢异常疾病^[1]。近年调查显示,我国糖尿病患病率从 1980 年至 2017 年增加了 15 倍以上^[2],且一直呈上升趋势,目前仍未见到拐点。2011 年 1 月,WHO 提出,在满足相应要求的前提下,糖化血红蛋白(HbA1c)可以作为糖尿病的诊断指标,并建议糖尿病的诊断切点为 HbA1c≥6.5%^[3]。2020 年《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[4]将 HbA1c 纳入诊断,并规定在满足相应条件的前提下可以作为糖尿病

补充诊断指标。国内目前大部分地区糖尿病患者 HbA1c 的诊断阈值为 HbA1c≥6.5%,由于人群种族和生活地区的差别,这一标准是否适合于中国人群还有待考证,且不同实验室检测仪器、试剂及方法均不同,盲目使用国外标准或者厂家提供的参考范围可能造成严重信息局限^[5]。四川范围内藏族人群多世居在甘孜藏族自治州和阿坝藏族羌族自治州,该地区平均海拔 3 500~4 000 米,其地理气候等环境特殊是四川地区藏族人群与其他人群存在差异的主要原因。

作者简介:廖清智,女,技师,主要从事临床生化检验方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:591293447@qq.com。

本文拟探讨四川地区藏族健康人群 HbA1c 水平并建立四川地区藏族健康人群 HbA1c 的参考区间,为减少该区域内藏族人群糖尿病的漏诊、误诊提供参考依据,为及时进行早期有效的干预提供帮助。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月本院藏族健康者 2 380 例作为研究对象,年龄 13~102 岁,其中男 1 440 例,女 940 例。纳入标准:(1)空腹血糖检测值正常, <6.0 mmol/L 且尿糖呈阴性;(2)肝、肾功能各项指标检测值正常。排除标准:(1)明确诊断糖尿病和糖耐量受损的患者;(2)有心血管疾病、药物滥用史、3 个月内有手术史的患者;(3)红细胞增多症、贫血等血液病患者;(4)处于妊娠期的女性。文献[6]报道,在 30 岁以上人群中,每增加 10 岁,HbA1c 水平升高 0.1%。本研究将 2 380 例研究对象按照年龄分为 ≤ 30 岁组、 $>30\sim 40$ 岁组、 $>40\sim 50$ 岁组、 $>50\sim 60$ 岁组、 $>60\sim 70$ 岁组、 >70 岁组。

1.2 仪器与试剂 采用日本 ARKRAY 公司 HA-8160 型全自动糖化血红蛋白分析仪及其配套试剂、校准品和质控品。

1.3 方法 采用 EDTA-K₂ 抗凝管采集藏族健康体检者静脉血 2~3 mL,轻轻摇匀并及时检测。每次检测均保证当日质控在控。采用离子交换高效液相色谱法检测 HbA1c 水平。

1.4 参考区间验证 根据 2012 年发布的行业标准^[7],随机选取 2023 年 1~3 月藏族健康者 80 例(≤ 30 岁、 $>30\sim 40$ 岁、 $>40\sim 50$ 岁、 >50 岁各 20 例)按照 1.3 的方法检测 HbA1c 水平,并进行生物参考区间验证。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;采用 Pearson 相关进行藏族人群 HbA1c 水平与年龄的相关性分析;采用非参数检验方法评估 HbA1c 水平的参考区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同性别藏族健康人群 HbA1c 水平比较 男性藏族健康人群 HbA1c 水平为 $(6.02 \pm 0.58)\%$,女性藏族健康人群 HbA1c 水平为 $(6.00 \pm 0.52)\%$,男性和女性藏族健康人群 HbA1c 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 不同年龄藏族健康人群 HbA1c 水平比较 ≤ 30 岁组 HbA1c 水平为 $(5.65 \pm 0.47)\%$ 、 $>30\sim 40$ 岁组为 $(5.83 \pm 0.47)\%$ 、 $>40\sim 50$ 岁组为 $(5.98 \pm 0.53)\%$ 、 $>50\sim 60$ 岁组为 $(6.08 \pm 0.56)\%$ 、 $>60\sim 70$ 岁组为 $(6.13 \pm 0.58)\%$ 、 >70 岁组为 $(6.15 \pm 0.56)\%$ 、 $>30\sim 40$ 岁组、 $>40\sim 50$ 岁组、 $>50\sim 60$ 岁组、 $>60\sim 70$ 岁组、 >70 岁组与 ≤ 30 岁组 HbA1c 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); $>40\sim 50$

岁组、 $>50\sim 60$ 岁组、 $>60\sim 70$ 岁组、 >70 岁组与 $>30\sim 40$ 岁组 HbA1c 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$); $>50\sim 60$ 岁组、 $>60\sim 70$ 岁组、 >70 岁组与 $>40\sim 50$ 岁组 HbA1c 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 $>50\sim 60$ 岁组、 $>60\sim 70$ 岁组、 >70 岁组 HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HbA1c 水平在 ≤ 30 岁组、 $>30\sim 40$ 岁组、 $>40\sim 50$ 岁组、 $>50\sim 60$ 岁组藏族健康人群中随年龄增加呈上升趋势, $>50\sim 60$ 岁组、 $>60\sim 70$ 岁组、 >70 岁组随年龄增加在较高水平保持相对平稳。见图 1。

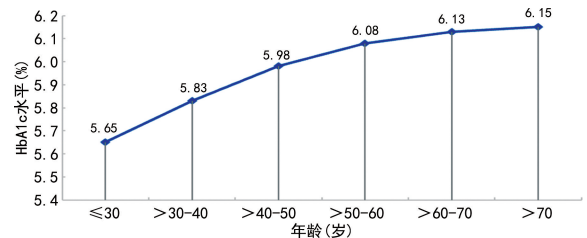


图 1 HbA1c 水平随年龄变化趋势

2.3 藏族人群 HbA1c 水平与年龄的相关性 Pearson 相关分析结果显示,藏族人群 HbA1c 水平与年龄呈正相关($r = 0.226, P < 0.05$)。

2.4 藏族健康人群不同年龄段 HbA1c 参考区间建立 根据 2.1 数据可知,不同性别藏族健康人群 HbA1c 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),故未制订不同性别的 HbA1c 参考区间。由 2.2 数据可知, $>50\sim 60$ 岁组、 $>60\sim 70$ 岁组、 >70 岁组 HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),故按照 ≤ 30 岁、 $>30\sim 40$ 岁、 $>40\sim 50$ 岁、 >50 岁 4 个年龄组初步建立藏族健康人群 HbA1c 参考区间($\bar{x} \pm 1.96s$)分别为 ≤ 30 岁组 $(4.73\% \sim 6.57\%)$ 、 $>30\sim 40$ 岁组 $(4.91\% \sim 6.75\%)$ 、 $>40\sim 50$ 岁组 $(4.94\% \sim 7.02\%)$ 、 >50 岁组 $(5.02\% \sim 7.20\%)$ 。

2.5 参考区间验证 2023 年 1~3 月藏族健康者 80 例(≤ 30 岁、 $>30\sim 40$ 岁、 $>40\sim 50$ 岁、 >50 岁年龄段个体各 20 例)的 HbA1c 检测结果在参考区间外的数据不超过 2 个,验证通过。

3 讨 论

HbA1c 是血液中的糖类分子与血红蛋白的氨基发生不可逆的非酶促反应而产生的,占总血红蛋白的 6%~8%,HbA1c 可分为 HbA1a、HbA1b 和 HbA1c 三类,其分别与磷酸葡萄糖、果糖和葡萄糖结合,其中 HbA1c 水平最高,占 HbA1 的大部分(60%~80%),也是日常检测中最普遍的部分^[8],临床上常用 HbA1c 代替总糖化血红蛋白水平^[9]。当血红蛋白被糖化,则糖化程度(即 A1C 的占比)反映了红细胞中血红蛋白半衰期内(约为 60 d)整体的平均葡萄糖暴露水平,故 HbA1c 能反映近 6~10 周内的平均血糖水平。相对于口服葡萄糖耐量试验过程繁杂导致的耗时较长,患者依从性差,可重复性差等缺点,HbA1c 具有检测时无需空腹的简单条件和检测结果不受短

期生活方式改变等优点,并且能反映一段时间内血糖的总体水平。因此,HbA1c 在衡量机体糖代谢水平方面有重要意义,可为糖尿病早期诊断、评估长期血糖控制情况、预测糖尿病发生率,以及判断糖尿病慢性并发症发生率提供依据。

现在国内糖尿病 HbA1c 诊断阈值来源于 WHO (HbA1c $\geq 6.5\%$),大多数实验室的 HbA1c 参考区间都是参考生产厂商的仪器试剂说明书或者引用相关文献,但因地域和人群的差异,可能会造成严重的信息局限,给糖尿病人群的诊治带来不便。藏族人群长期居住于高原,高原环境下糖代谢正常人群的 HbA1c 水平高于平原人群,其原因可能与高原低氧所致血红蛋白数量或结构改变、民族或种族差异、铁代谢等因素有关^[10]。

本研究对 2 380 例藏族健康者 HbA1c 水平进行分析,结果表明,四川地区男、女性藏族健康人群 HbA1c 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与张可等^[6]研究结论一致,说明 HbA1c 水平与性别无关。不同年龄藏族健康人群 HbA1c 水平存在差异,HbA1c 水平随着年龄增长呈上升趋势,并在高年龄段保持较高水平,这与李宗霞^[11]的研究结论一致,这可能与中老年人群基础代谢率下降、胰岛功能减退、靶细胞膜胰岛素受体数量减少有关^[12]。本研究结果显示,四川地区藏族健康人群 HbA1c 参考区间为 4.73%~7.20%,与张可等^[6]报道的林芝地区健康人群 HbA1c 参考区间为 4.41%~6.51%有所不同,与郑佳等^[13]报道青海西宁地区健康人群 HbA1c 参考区间为 4.46%~5.92%差异较大,与朱明慧^[14]报道的 6.13%~7.58%和荣秀花等^[15]报道广州市健康人群 HbA1c 的参考区间为 4.78%~6.14%也有一定差异。原因可能与地域有关。与广州等平原地区比较,四川地区藏族人群主要生活在平均海拔为 3 500~4 000 米的甘孜藏族自治州和阿坝藏族羌族自治州等高海拔地区,该地区的高原低氧环境会使血红蛋白水平升高,从而增加了与葡萄糖发生糖基化的位点^[10],也可能与 HbA1c 构象的改变有关,促红细胞生成素(EPO)是刺激红细胞生成的重要因子,在欧洲人和非裔美国人之间存在基因表达的显著差异性。因此,EPO 相关基因的表达可能具有民族差异性,从而导致红细胞增加,使藏族人群 HbA1c 总体水平高于其他民族^[16]。有文献报道,血红蛋白水平的高低存在民族差异性,因此,四川地区藏族人群血红蛋白水平与其他地区的民族可能存在明显差异,从而导致 HbA1c 总体水平存在差异^[17]。与其他高原地区 HbA1c 参考区间存在差异的原因可能还与不同民族、饮食生活习惯、运动方式等有关。另一方面可能与入选患者的纳入和排除标准不完全一致有关。

本研究初步建立了四川地区藏族健康人群 HbA1c 参考区间,与其他文献报道的参考区间有一定差异,因此,盲目使用诊断阈值或者说明书提供的区

间来诊断疾病可能会造成误诊或漏诊。不同地区人群的参考区间不完全一致,婴幼儿、孕产妇、老年人等特殊人群的参考区间也需进一步探讨。为了获得更可靠的参考区间,接下来还需要进一步研究和验证,以期临床血糖控制,糖尿病诊断,预测糖尿病发生率等提供可靠依据。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S15-S33.
- [2] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American diabetes association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 28: 369.
- [3] 王富军, 王文琦.《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(12): 1365-1371.
- [4] 朱大龙. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 14(4): 315-319.
- [5] 郭永灿, 张帮林, 杨清明, 等. 泸州地区健康成人糖化血红蛋白一致性参考区间的建立及验证[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(21): 3148-3151.
- [6] 张可, 尼玛玉珍, 万建新. 林芝地区健康人群糖化血红蛋白参考区间研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(18): 2524-2527.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [8] 廖波. 西宁地区汉族糖化血红蛋白诊断糖尿病切点值的初步探讨[D]. 西宁: 青海大学, 2017.
- [9] 李晶晶, 赵海波, 翟睿, 等. 糖化血红蛋白(HbA1c)检测技术与标准化研究进展[J]. 生物技术进展, 2022, 12(6): 837-846.
- [10] 孙曾梅, 郭云红, 李秀钧, 等. 高原人群糖化血红蛋白的研究进展[J]. 华西医学, 2017, 32(12): 1935-1938.
- [11] 李宗霞. 不同海拔地区人群糖化血红蛋白值的比较分析[J]. 现代预防医学, 2012, 39(6): 1519-1520.
- [12] 刘春云, 赵露. 4 895 例健康体检者糖化血红蛋白检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15): 2258-2259.
- [13] 郑佳, 王青云. 西宁市健康体检者静脉血糖化血红蛋白检测结果分析[J]. 高原医学杂志, 2015, 25(1): 46-47.
- [14] 朱明慧. 免疫抑制比浊法测定糖化血红蛋白 A1c[J]. 新乡医学院学报, 2002, 19(1): 47-48.
- [15] 荣秀花, 黄亚莉, 李小景, 等. 健康人群糖化血红蛋白水平及其与年龄的相关性[J]. 现代医学, 2015, 43(6): 694-697.
- [16] 刘海平, 郑兆云, 胡扬. 中国北方汉族人群 EPO 基因 SNP/T3541G 多态性研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(2): 133-135.
- [17] 鞠海兵, 杨丽萍, 樊剑, 等. 云南不同海拔不同民族糖尿病患者血糖和糖化血红蛋白的比较[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(5): 631-633.