

糖化血红蛋白及糖化清蛋白水平 对糖尿病视网膜病变的诊断价值分析*

季雄娟¹, 邵静², 陆胜¹ (1. 无锡市锡山人民医院检验科, 江苏无锡 214000;
2. 盐城市大丰人民医院检验科, 江苏盐城 224100)

摘要:目的 探讨糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)及糖化清蛋白(glycated albumin, GA)水平对糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的诊断价值及诊断截点。方法 将500例2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者依据视网膜病变诊断标准,分为无视网膜病变组(non-DR, NDR)215例、背景期视网膜病变组(background-DR, BDR)183例以及增殖期视网膜病变组(proliferative-DR, PDR)102例,同时选择165例健康体检者作为正常对照组。检测各组空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2h血糖(postprandial 2h blood glucose, 2hPG)、HbA1c和GA水平。采用Pearson相关分析评估GA、HbA1c与DR的关系;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价GA及HbA1c对DR的诊断价值。结果 NDR组、BDR组及PDR组各检测指标水平逐渐增高,各组之间差异均有统计学意义($F=7.936\sim11.348$, 均 $P<0.05$)。患者组GA、HbA1c与FPG、2hPG均呈正相关(r 值分别为0.754, 0.782, 0.691, 0.782, 均 $P<0.05$);GA、HbA1c诊断DR的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.932和0.856,GA的AUC较大,两者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 GA和HbA1c能反映DR的严重程度;GA和HbA1c诊断DR的最佳截点约为19.25%和8.05%;GA在DR的诊断效能上高于HbA1c。

关键词:空腹血糖;餐后两小时血糖;糖化血红蛋白;糖化清蛋白;糖尿病视网膜病变

中图分类号:R587.2;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)05-077-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.021

Diagnostic Value of Glycosylated Hemoglobin A1c and Glycated Albumin Levels in Diabetic Retinopathy

Ji Xiong-juan¹, Shao Jing², Lu Sheng¹ (1. Department of Clinical Laboratory,
Wuxi City Xishan People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China; 2. Department of
Clinical Laboratory, Yancheng City Dafeng People's Hospital, Jiangsu Yancheng 224100, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value and diagnostic cut-off point of glycosylated hemoglobin A1c and (HbA1c) glycated albumin (GA) levels in diabetic retinopathy (DR). Methods According to the criteria of DR, 500 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were classified into non-diabetic retinopathy (NDR) group (215 cases), background-diabetic retinopathy (BDR) (183 cases) and proliferative-diabetic retinopathy (PDR) group (102 cases), while 165 healthy subjects were selected as the normal control group. The levels of fasting plasma glucose (FPG), postprandial 2h blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) and glycated albumin (GA) were measured. The relationship between GA and HbA1c and DR was evaluated by Pearson correlation analysis. The diagnostic value of GA and HbA1c in diabetic retinopathy was evaluated by the receiver operating characteristics (ROC) curve. Results The levels of NDR group, BDR group and PDR group gradually increased, the difference between the groups were statistically significant ($F=7.936\sim11.348$, all $P<0.05$). There was a positive correlation between GA and HbA1c in patients and FPG and 2hPG ($r=0.754, 0.782, 0.691$ and 0.782 , all $P<0.05$). The area under the ROC curve of GA and HbA1c diagnosed DR was 0.932 and 0.856. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion GA and HbA1c could reflect the severity of diabetic retinopathy. The optimal cut-off point of GA and HbA1c was about 19.25% and 8.05%. The diagnostic efficiency of GA was higher than that of HbA1c.

Keywords: fasting plasma glucose (FPG); two hours postprandial plasma glucose (2hPG); glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c); glycated albumin (GA); diabetic retinopathy (DR)

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以高血糖为主要特征的全身性代谢障碍疾病,其主要受遗传、环境等因素的影响,发病率呈逐年上升的趋势^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,

DR)作为一种具有特异性改变的眼底病变,常常会造成视力的减退或失明,是2型糖尿病(T2DM)的主要并发症、微血管病变的后果,严重影响着人类的生存质量。目前临床上主要用于反映血糖控制

* 作者简介:季雄娟(1976—),女,本科学历,副主任技师,主要从事临床检验工作, E-mail: lusheng32@126.com。

通讯作者:陆胜(1974—),男,本科学历,副主任技师,主要从事临床生化检验方面的研究。

的指标有空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2h 血糖(postprandial 2h blood glucose, 2hPG)以及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、糖化清蛋白(glycated albumin, GA)等。由于 FPG 和 2hPG 容易受饮食、运动以及应激反应等因素的干扰,所以一定程度上影响了诊断效能。HbA1c 血红蛋白的两条 β 链 N 端的缬氨酸与葡萄糖不可逆结合而成,检测不受饮食、运动等因素的影响,2010 年美国糖尿病协会(ADA)就将 HbA1c 列入 DM 诊断的主要指标之一^[2],且 T2DM 患者的 HbA1c 水平与 DR 的发生发展以及程度变化有着显著的相关性^[3],对 DR 的发生发展有一定的预测作用。而 GA 作为晚期糖基化终末产物(AGEs)的前体,可作为致病蛋白参与 DR 的发生发展^[4],故检测 GA 的水平,能实时监测、早期预知 DM 的血糖控制情况,对 DR 预测可能有一定的价值。我们进行了回顾性分析,通过检测 GA 及 HbA1c 的水平,探讨 GA, HbA1c 与 DR 病变程度的关系,初步分析 GA, HbA1c 对 DR 的预测价值和诊断截点。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2014 年 1 月~2017 年 4 月在无锡市锡山人民医院内分泌科或眼科就诊的 T2DM 患者 500 例,病程 4~22 年。所有 T2DM 患者的诊断均符合 2010 年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)的诊断标准:①出现糖尿病症状+随机葡萄糖水平 ≥ 11.1 mmol/L;②空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;③口服葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)中,2 h PG 水平 ≥ 11.1 mmol/L;④ HbA1c $\geq 6.5\%$ 。满足以上条件中的任意一条即可诊断为糖尿病^[2]。在排除视网膜脱离、角膜损伤以及年龄相关性黄斑变性等非糖尿病视网膜病变情况下,由眼科医生进行眼底镜检查或眼底血管荧光造影,根据全国眼底病协作组制定的糖尿病视网膜病变分期标准^[5],将患者分为无视网膜病变组(non-DR, NDR)215 例,其中男性 110 例,女性 105 例,平均年龄 66.38 ± 7.26 岁;背景期视网膜病变组(back-

ground-DR, BDR)183 例,其中男性 100 例,女性 83 例,平均年龄 67.31 ± 7.72 岁;增殖期视网膜病变组(proliferative-DR, PDR)102 例,其中男性 58 例,女性 44 例,平均年龄 69.84 ± 5.92 岁。另选择同期来本院体检的 165 例健康体检者作为健康对照组,其中男性 85 例,女性 80 例,平均年龄 66.97 ± 7.02 岁。所有入选者经体格检查确认均无各种急慢性感染、肝、肾、心、脑、内分泌以及血液系统等各种疾病。

1.2 试剂和仪器 FPG 及 2 h PG 测定采用己糖激酶(HK)法,仪器为罗氏 Cobas c 701 全自动生化分析仪,试剂、标准品及室内质控品均为罗氏公司配套产品;HbA1c 采用高效液相色谱法检测,仪器为伯乐 D-10 全自动糖化血红蛋白分析仪,标准品及室内质控品均为伯乐公司产品;GA 检测采用液态酶法,试剂由日本旭化成制药株式会社提供,配套标准品及室内质控品,仪器为罗氏 Cobas c 701 全自动生化分析仪。一次性真空采血管由广州阳普公司提供。

1.3 方法 所有患者及健康体检者均空腹 10~12 h 后采集静脉血 3 ml,注入分离胶真空促凝管内,颠倒混匀后 3 000 r/min 离心 10 min 待检;采集静脉血 1 ml 注入 EDTA-K₂ 抗凝管内颠倒混匀待检;2 h PG 在进餐后 2 h 进行采集。所有标本检测在 2 h 内完成。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。对计量资料进行正态性检验呈正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多组间均数比较采用方差分析;采用 Pearson 相关分析评估 GA, HbA1c 与 FPG, 2hPG 的关系;采用 MedCalc 统计软件对 GA, HbA1c 进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价及 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDR 组、BDR 组、PDR 组及健康对照组间各检测指标比较 见表 1。

表 1 各组各检测指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	健康对照组($n=165$)	NDR 组($n=215$)	BDR 组($n=183$)	PDR 组($n=102$)	F 值	P 值
FPG(mmol/L)	5.94 ± 0.63	6.63 ± 0.60	7.52 ± 0.80	8.72 ± 0.95	9.663	0.000
2hPG(mmol/L)	8.16 ± 1.20	11.14 ± 1.58	13.64 ± 1.71	14.94 ± 1.86	10.209	0.000
HbA1c(%)	5.67 ± 0.27	7.19 ± 0.69	8.31 ± 1.11	10.18 ± 1.21	7.936	0.000
GA(%)	13.86 ± 1.83	17.58 ± 1.22	20.69 ± 2.03	27.33 ± 2.31	11.348	0.000

各组间各检测指标水平差异均有统计学意义($F=7.936 \sim 11.348, P < 0.01$);且随着病变程度

的加重,各检测指标水平呈逐渐上升的趋势。Pearson 相关分析显示,患者组 GA 与 FPG($r=0.754, P=0.000$), 2 h PG($r=0.782, P=0.000$), HbA1c 与 FPG($r=0.691, P=0.000$), 2 h PG($r=$

$=0.782, P=0.000$)均呈正相关。

2.2 诊断效能评价 见表2。经 ROC 分析,GA 的诊断效能高于 HbA1c,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 HbA1c 及 GA 水平对 DR 的诊断效能比较

指标	AUC	95%可信区间	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Youden 指数	最佳诊断截点
HbA1c	0.856	0.822~0.886	69.5	87.9	82.3	78.0	0.574	8.05
GA	0.932	0.906~0.952	84.6	89.3	89.8	83.8	0.739	19.25

3 讨论 2型糖尿病作为成年性发病性糖尿病,近年来发病率逐渐上升,以高血糖为主要特征,临床症状主要表现为三多一少(多饮、多食、多尿,体重下降),成为威胁人类健康的重要疾病。DR 作为 T2DM 的主要微血管并发症,发病机制复杂,是一个多因素、多途径、多阶段的过程。除了经典的四条致病途径[晚期糖基化终末产物(AGEs)生成增多、多元醇通路和醛糖还原酶增加、己糖胺通路和蛋白激酶 C(PKC)]激活外,现更多的研究目光聚焦在炎症反应、统一机制[氧化应激(ROS)效应、血糖“代谢记忆”以及神经退行性变化]等多因素协同或拮抗作用上^[6]。DR 的病理生理机制是由于长期高血糖,超出“糖阈值”所产生的“糖毒性”效应,使得周细胞丧失,内皮细胞以及基底膜增厚,从而造成管腔狭窄闭塞,视网膜缺氧缺血,释放血管增殖物质,形成新生血管^[7],出现机化、出血,发生增殖性病变,以致最终发展成 DR。糖代谢紊乱在早期是一个可逆的过程,若是血糖水平能得到及时的控制,可使 NDR 逆转或者阻止其进一步发展,为改善糖尿病患者的生活质量提供契机。

传统的血糖监测多采用 FPG 来反映血糖水平,但由于影响因素多,不能全面反映机体的糖代谢状态,所以又通过口服葡萄糖耐量实验(OGTT),检测餐后血糖水平来作为监测指标,可发现早期糖尿病以及早期糖耐量减低。但由于检测过程繁琐,且糖耐量减低时容易出现糖尿病酮症酸中毒和高血糖症,不如 HbA1c 的检测结果稳定可靠,可反映较长一段时间的平均血糖水平,因而 2010 年国际糖尿病学会将 HbA1c 列入诊断标准之一。

HbA1c 是红细胞内血红蛋白与血糖发生持续且不可逆的非酶促蛋白糖基化反应的产物,能够反映近 6~8 周的平均血糖水平。作为反映血糖控制情况的敏感指标,被许多研究所证实^[8,9]。同时 HbA1c 对 DR 的发生发展起着不可忽视的作用,因为 HbA1c 的含量与红细胞的聚集速度呈正比,红细胞的聚集速度越快,HbA1c 的含量就越高,而

大量的红细胞快速聚集时会使得微小动脉形成血栓,从而导致血管损伤。但由于红细胞半衰期较长,更新速率较低,血糖水平变化一定的时间才能影响 HbA1c,因而 HbA1c 在反映早期血糖代谢紊乱这一情况中存在一定的劣势,对 DR 发生发展的预测作用存在一定的不足。同时 HbA1c 检测结果易受红细胞的质量、数量和抗氧化剂等影响^[10],如各种原因导致的贫血,以及大量失血或输血、肝硬化、透析等因素,或者由于所处地区海拔不同而造成的血红蛋白高低差异,这些因素都将影响 HbA1c 的检测结果。

相比于 HbA1c,GA 由于能够反映近段时间内的血糖波动水平,对于血糖控制不佳的患者,GA 可能会比 HbA1c 更好地反映血糖的变化状态。因此近年来,GA 的检测越来越受到临床的重视。学者们在逐步发现 GA 的性能与优势下,考虑到在 DM 以及 DR 的监测过程中是否会存在比 FPG, 2hPG 以及 HbA1c 更好的诊断效能。GA 的半衰期是 17~20 天,检测采用 GA 浓度与血清清蛋白水平的百分比来表示,消除了个体差异的影响,且不受胆红素、球蛋白以及乳糜微粒等的影响。同时 GA 作为非酶促糖基化结合的产物,一方面能通过级联反应,形成 AGEs 损伤血管,影响了血管的抗氧化活性,使得线粒体内的活性氧(ROS)生成增加,可直接导致动脉粥样硬化,与 DR 紧密相关;另一方面,GA 也能诱导视网膜外周细胞凋亡,凋亡的细胞在糖尿病视网膜聚集后,会和视网膜色素单核细胞、上皮细胞以及巨噬细胞上面的晚期糖基化终末产物受体(RAGE)结合,进一步改变生长因子和细胞因子的局部浓度。与此同时,激活 AP-1, PTK 和 PKC 等信号的传导通路,从而诱导促炎细胞因子的分泌与释放,以至于 GA 本身可直接对视网膜视神经造成损伤,从而导致视网膜病变的加重。此外,还有研究表明^[11],GA 不仅可作为诊断、监控 DM 时血糖和 HbA1c 的有效补充,而且在评价短期血糖水平波动方面也比 HbA1c 更具优势,与 DM 并发症密切相关。在最新版《中国血糖监

测临床应用指南(2015年版)》中GA被列入血糖监测的有效方法,与DR等糖尿病并发症具有良好的相关性^[12]。因而实时监测GA的水平在某种程度上能更早的发现DR发生的可能性,为诊断、指导治疗DR提供更及时的信息。

此外,GA的诊断效能比HbA1c更高,这有可能同GA本身可对视网膜视神经造成直接损害,导致DR的发生发展加重有关^[6]。进一步分析发现,GA诊断DR的敏感度、特异度以及Youden指数(即敏感度与特异度之和减一)都比HbA1c高,表明不仅GA对DR的预测有着高灵敏度与特异度,而且比HbA1c更敏感、更特异,能够早期诊断DR的发生,对DR的预测有更明显的优势。2011年Selvin等^[13]在纳入的227例糖尿病患者的横断面研究中发现,GA和DR之间具有显著的相关性,随着GA水平的提高,视网膜病变患病率呈上升趋势。随后在美国社区人群中开展的一项研究^[14]中亦显示GA与DR患病风险呈显著的正相关,而且基线水平GA也可预测DM的发生风险。我国学者研究^[15]亦发现GA是DR的危险因素,DR患者的GA水平明显高于NDR患者。这与本实验的结论是基本一致的。

本实验比其他研究多一步最佳诊断截点的分析。沙敏等^[15]研究得出的GA与HbA1c的诊断截点分别为24%及9.35%,尤其是GA的诊断截点,与本研究差别较大(19.25%)。这可能同病例的选择以及检测仪器、方法有关。本结果只是基于对500例样本做出的分析判断,所以有一定的局限性。同时本文只是对DM的常用监测指标用于DR的预测做了些初步探讨,由于DR的最终确诊还得依靠眼科学相关指标的诊断,多指标联用在实际应用中意义不大,故本文未对多指标联用作ROC分析。另外,同HbA1c的检测相比,GA的检测目前还存在一定的问题。2010版ADA糖尿病诊疗指南将HbA1c作为糖尿病新的诊断标准和治疗监测指标,其很大程度上是因为美国糖化血红蛋白教育计划(NGSP)已经于1996年解决了HbA1c结果的标准化问题,实现了各个厂家仪器检测结果的一致化问题。目前国内HbA1c的室内能力验证(PT)也已开展得较为普遍,故HbA1c检测的质量问题已经能得到保证。而GA检测的标准化问题还未得到解决,目前国内多数地区还未开展GA的室内能力比对,检测质量仅仅依靠校准品校准以及各自实验室每日室内质控品的检测,可比性较差。所以GA的检测存在一定局限性。前述GA诊断截点的差异可能也有这方面的因素。

本文运用Pearson相关分析以及ROC曲线等

分析方法对HbA1c以及GA作了分析评价,发现两者都能较好地预测DR。而两者相比,GA具有更高的ROC曲线下面积以及诊断敏感度及特异度,诊断效能较高,为临床医生诊断治疗DR提供了新的思路 and 手段。但目前GA的检测还存在一定的缺陷,基于本实验得出的结论也有一定的局限性。所以在今后工作中还要加大样本量,同时从各个方面提高GA检测的可靠性,对GA预测诊断DR的价值做进一步的分析研究。

参考文献:

- [1] 陆菊明. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)更新要点的解读[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(10): 865-869.
Lu JM. Updated key points of 2013 China guideline for type 2 diabetes[J]. Chin J Diabetes, 2014, 22(10): 865-869.
- [2] American Diabetes Association Diagnosis, Classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33 (Suppl 1): S62-S69.
- [3] 余良瑛. 2型糖尿病患者糖化血红蛋白和空腹血糖水平与视网膜病变的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2015, 12(34): 71-74.
Yu LY. The correlation anylasis of type 2 diabetic patients' glycosylated hemoglobin and fasting biood glucose level with diabetic retinopathy[J]. Medical Innovation of China, 2013, 12(34): 71-74.
- [4] Kim, KJ, Lee BW. The roles of glycated albumin as intermediate glycation index and pathogenic protein [J]. Diabetes & Metabolism Journal, 2012, 36(2): 98-107.
- [5] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
Chinese Ocular Fundus Diseases Society, Chinese Ophthalmological Society, Chinese Medical Association. The clinical diagnosis and treatment guidelines for diabetic retinopathy in China (2014) [J]. Chin J Ophthalmol, 2014, 50(11): 851-865.
- [6] 沈 玺, 张 琼. 多因素协同拮抗、上下游因子级联的庞大网络: 糖尿病视网膜病变机制研究热点[J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(1): 5-8.
Shen X, Zhang Q. Network of multipie factors and cascades: hotspots of mechanism studies for diabetic retinopathy[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2013, 29(1): 5-8.
- [7] 贾洪强, 徐 深. 糖尿病视网膜病变神经纤维层研究进展[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(1): 17-20.
Jia HQ, Xu S. The research prograss of retial nerve fiber layer in diabetic retinopathy [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2014, 32(1): 17-20.
- [8] Kim JM, Kim DJ. The optimal cutoff value of glycated

- hemoglobin for detection of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(1):16-26.
- [9] 莫喜明, 刘茵茵, 李影, 等. 应用国际糖化血红蛋白诊断标准对中国长沙地区成年人糖代谢异常筛查的比较研究[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(2):18-22.
- Mo XM, Liu YY, Li Y, et al. Application international HbA1c diagnostic criteria in screening abnormal glucose metabolism in Changsha adults populations[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(2):18-22.
- [10] 胡高娃. 糖化血红蛋白检测的影响因素与临床应用进展[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2016, 31(6):530-533.
- Hu GW. Influencing factors and clinical application of glycosylated hemoglobin detection[J]. Journal of Inner Mongolia University for Nationalities, 2016, 31(6):530-533.
- [11] Lee EY, Lee B, Kim D, et al. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients[J]. Acta Diabetologica, 2011, 48(2):167-172.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(10):603-613.
- Chinese Diabetes Society. Chinese Clinical Guidelines of blood Glucose Monitoring(2015 Edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2015, 7(10):603-613.
- [13] Selvin E, Francis LM, Ballantyne CM, et al. Nontraditional markers of glycemia—associations with microvascular conditions[J]. Diabetes Care, 2011, 34(4):960-967.
- [14] Selvin E, Rawling AM, Grams M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(4):279-288.
- [15] 沙敏, 石冬敏, 王亚南, 等. 血清糖化白蛋白水平升高对糖尿病视网膜病变的诊断价值[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(4):64-66, 70.
- Sha M, Shi DM, Wang YN, et al. Diagnosis value of increased serum glycated albumin levels in diabetic retinopathy[J]. Chinese Journal of Micro Circulation, 2014, 24(4):64-66, 70.