

# 血糖、糖化血红蛋白的参考变化值和参考变化因子的应用研究

孔丽蕊, 黄英, 张艳, 徐晓华, 罗宇, 潘跃承, 刘翔

(成都市郫都区中医医院检验科, 成都 611730)

**摘要:** 目的 探讨血糖(GLU)、糖化血红蛋白(HbA1c)的参考变化值(reference change value, RCV)和参考变化因子(reference change factor, RCF)在临床的应用。方法 根据RCV计算公式:  $RCV = Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$  和 RCF 上、下限计算公式:  $RCF_{up} = \exp(Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / 100)$  以及  $RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$ , 分别计算GLU, HbA1c的RCV和RCF在不同概率  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$  时单双侧值。结果 RCV在  $P < 0.05$  时单双侧值分别为GLU(13.50%, 16.04%) 和HbA1c(6.03%, 7.16%); 在  $P < 0.01$  时单双侧值分别为GLU(19.07%, 21.12%) 和HbA1c(8.51%, 9.42%)。RCF在  $P < 0.05$  时单双侧的  $RCF_{up}$  和  $RCF_{down}$  分别为GLU(1.14, 0.87; 1.17, 0.85) 和HbA1c(1.06, 0.94; 1.07, 0.93);  $P < 0.01$  时, RCF单双侧的  $RCF_{up}$  和  $RCF_{down}$  分别为GLU(1.21, 0.83; 1.24, 0.81) 和HbA1c(1.09, 0.92; 1.10, 0.91)。结论 RCV在相同概率下双侧值大于单侧值;  $P < 0.05$  的RCV值小于  $P < 0.01$  的RCV值。RCF在相同概率下, 单侧和双侧RCF的上、下限值变化不大;  $P < 0.05$  的RCF上、下限值大于  $P < 0.01$  的RCF上、下限值。建议临床实验室在监测糖尿病患者GLU, HbA1c指标时, 结合RCV和RCF判读检测结果。

**关键词:** 参考变化值; 参考变化因子; 血糖; 糖化血红蛋白

中图分类号: R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)03-110-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.029

## Application Study of Reference Change Value and Reference Change Factor of Blood Glucose and Glycated Hemoglobin

KONG Li-rui, HUANG Ying, ZHANG Yan, XU Xiao-hua, LUO Yu, PAN Yue-cheng, LIU Xiang

(Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu 611730, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical application of reference change value (RCV) and reference change factor (RCF) for blood glucose (GLU) and glycated hemoglobin (HbA1c). **Methods** According to RCV calculation formula:  $RCV = Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$  and RCF upper and lower limit calculation formula:  $RCF_{up} = \exp(Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / 100)$  and  $RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$ . Single and double-sided values of RCV and RCF of GLU and HbA1c were calculated respectively at different probability  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ . **Results** When  $P < 0.05$ , the unilateral and bilateral values of RCV were GLU (13.50%, 16.04%) and HbA1c (6.03%, 7.16%). When  $P < 0.01$ , the unilateral and bilateral values of RCV were GLU (19.07%, 21.12%) and HbA1c (8.51%, 9.42%). When  $P < 0.05$ , the  $RCF_{up}$  and  $RCF_{down}$  values of unilateral and bilateral RCF were GLU(1.14, 0.87 and 1.17, 0.85), HbA1c(1.06, 0.94 and 1.07, 0.93). When  $P < 0.01$ , the  $RCF_{up}$  and  $RCF_{down}$  values of unilateral and bilateral RCF were GLU(1.21, 0.83; 1.24, 0.81), HbA1c(1.09, 0.92 and 1.10, 0.91). **Conclusion** The bilateral value of RCV was greater than the unilateral value under the same probability. The value of RCV at  $P < 0.05$  was less than its value at  $P < 0.01$ . Under the same probability, the upper and lower limits of one and two sides of RCF dose not change much. The upper and lower limits of RCF with  $P < 0.05$  were greater than those with  $P < 0.01$ . It was suggested that the clinical laboratory should combine RCV and RCF to interpret the test results when monitoring GLU and HBA1C indicators in diabetic patients.

**Keywords:** reference change value; reference change factor; blood glucose; glycosylated hemoglobin

临床应用实验室检测血糖(GLU)、糖化血红蛋白(HbA1c)结果的变化监测糖尿病患者疾病发展过程并基于检测项目的参考值作为判断依据。但实验室检测结果的变化除由于疾病本身导致外还包括个体内生物变异系数(individuals biological

variation,  $CV_I$ ) 和分析中变异系数(analysis variation,  $CV_A$ ), 故每次检测结果都有  $CV_I$  和  $CV_A$  的影响导致检测结果存在差异。因此, 临床监测糖尿病患者疾病的发展过程中, 两次或多次检测结果的差异要有多大才具有临床价值。目前

应用较为广泛的是参考变化值 (reference change value, RCV) [1-2], 强调结果的解释是基于同一个体单次测定结果与前一次结果的比较, 而不是基于群体参考范围, 当个体病人的疾病发生了变化, 其两次结果在数值上的差异应该大于两次测定结果的固有变异值。但实际工作中应用 RCV 时会增加假阳性结果, 采用参考变化因子 (reference change factor, RCF) [3] 评价两次以上结果的变化, RCF 有参考变化上限因子 (reference change upper limit factor, RCF<sub>up</sub>) 和参考变化下限因子 (reference change lower limit factor, RCF<sub>down</sub>), 可克服假阳性判断带来的不良影响, 为临床诊断和监测疾病提供更为科学的依据 [4-5]。本研究采用计算 RCV 和 RCF 的方法对 GLU, HbA1c 检测结果中的两次或多次结果进行评估, 为糖尿病的临床动态判读提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂 GLU 检测仪器为日立 7180 生化分析仪, 试剂及校准品由四川迈克生物有限公司提供, 高、低值质控品购自美国伯乐公司 (批号为: 54631, 54632)。HbA1c 由上海惠中 MQ-2000PT 糖化血红蛋白分析仪采用高效液相色谱法进行检测, 试剂、校准品和质控品购自上海华臣生物试剂公司, 质控品批号为: 170308。

1.2 方法

表 2 GLU 和 HbA1c 的 RCF<sub>up</sub>, RCF<sub>down</sub> 限值 (单侧, 双侧, P<0.05, P<0.01)

项目	CV <sub>I</sub>	CV <sub>A</sub>	RCF(P<0.05)				RCF(P<0.01)			
			单侧 RCF <sub>up</sub>	单侧 RCF <sub>down</sub>	双侧 RCF <sub>up</sub>	双侧 RCF <sub>down</sub>	单侧 RCF <sub>up</sub>	单侧 RCF <sub>down</sub>	双侧 RCF <sub>up</sub>	双侧 RCF <sub>down</sub>
GLU	5.6	1.46	1.14	0.87	1.17	0.85	1.21	0.83	1.24	0.81
HbA1c	1.9	1.75	1.06	0.94	1.07	0.93	1.09	0.92	1.10	0.91

3 讨论

检测结果是临床医生为患者作出医疗决策的重要依据, 不仅与疾病本身的变化有关, 同时还受分析前变异 (CV<sub>p</sub>)、分析中变异 (CV<sub>A</sub>)、个体内生物学变异 (CV<sub>I</sub>) 的影响, 即单个检测结果的总变异  $CV_T = (CV_p^2 + CV_I^2 + CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。CV<sub>p</sub> 由于标准化操作逐步规范可以忽略不计, 故  $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。实验室内 CV<sub>A</sub> 大小直接影响参考变化值范围大小, 当 CV<sub>A</sub> 越大时, 以人群为基础建立参考值范围的假阳性率就越高。为此在临床监测中引入 RCV 统计概念, 在评估检测结果的变化时, 两次检测结果在数值上的变化应该是两次检测结果的固有变化值之和, 当两次检测结果变化大于 RCV 时就具有临床意义, RCV 比以人群为基础的参考值范围有着显著优点, 但只用于监测患者连续两次检测结果的变化, 当两个或两个以上的检测结果时使用

1.2.1 生物学变异: GLU, HbA1c 的 CV<sub>A</sub> 来源于成都市郫都区中医医院检验科 2018 年 1~12 月室内质控累计 CV 值, CV<sub>A</sub> 符合卫生行业标准 WS/T403-2012 要求 [6]。CV<sub>I</sub> 来自 Ricos 2014 年颁布在 Westgard 网站上的生物学变异数据 (<https://www.westgard.com/biodatabasel.htm>)。

1.2.2 RCV 和 RCF 上、下限的计算: RCV 计算公式:  $RCV = Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。

RCF 上、下限计算公式:  $RCF_{up} = \exp(Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / 100)$ ;  $RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$ 。

公式中 Z 在 95% 的概率下 (P<0.05), 单双侧值分别为 1.65 和 1.96; Z 在 99% 的概率下 (P<0.01), 单双侧值分别为 2.33 和 2.58; RCF 上限值 =  $RCF_{up} \times X_1$ , RCF 下限值 =  $RCF_{down} \times X_1$ ; 式中 X<sub>1</sub> 为第 1 次测定结果; 式中 exp 为指数函数。

2 结果

根据公式计算 GLU 和 HbA1c 不同概率下单双侧的 RCV 值、RCF 值。见表 1, 表 2。

表 1 GLU 和 HbA1c 的 RCV 值 (%) (单侧, 双侧, P<0.05, P<0.01)

项目	CV <sub>A</sub>	RCV(P<0.05)		RCV(P<0.01)	
		单侧	双侧	单侧	双侧
GLU	1.46	13.50	16.04	19.07	21.12
HbA1c	1.75	6.03	7.16	8.51	9.42

RCV 会增加假阳性。对于连续检测结果, 推荐使用指数函数正态分布法计算单双侧 RCF 的上、下限, 建立 RCF 的判断范围, 降低假阳性率。RCF<sub>up</sub> 定义为显著性上升的上限乘以第一个检测结果 X<sub>1</sub>, 只有当 X<sub>2</sub> > RCF<sub>up</sub> × X<sub>1</sub> 时说明上升具有显著性意义。RCF<sub>down</sub> 定义为显著性下降的下限乘以第一个结果 X<sub>1</sub>, 只有当 X<sub>2</sub> < RCF<sub>down</sub> × X<sub>1</sub> 时说明下降具有显著性意义。

表 1 提供了 GLU, HbA1c 不同的 RCV 值, 若检测结果单向升高或降低, 则选择单侧的 RCV 值; 若检测结果升高和降低, 则选择双侧的 RCV 值, 为临床医生提供不同的诊断策略 [8]。表 2 提供了 RCF 上下限值, 通过计算评估检测结果是否超过 (RCF<sub>down</sub> × X<sub>1</sub> ~ RCF<sub>up</sub> × X<sub>1</sub>) 范围, 以判断病人疾病改变的情况。例如: 患者 HbA1c 首诊检测为 6.0%, 第 2 次检测为 6.3%, 根据传统参考 (下转 119 页)