

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.014

妊娠期妇女 HbA1c 水平测定及其在妊娠期糖尿病的早期筛查及诊断应用*

王 泓,王 霞[△],崔亚利,戴 维,李莹莹,蒋冬梅,张晓东,刘剑龙

(四川大学华西第二医院检验科,成都 610041)

[摘要] **目的** 检测正常妊娠期妇女早、中、晚期糖化血红蛋白(HbA1c)水平,评价 HbA1c 在妊娠期糖尿病早期筛查诊断中的应用。**方法** 用 BIO-RAID D-10 HbA1c 分析仪测定正常妊娠期妇女、妊娠期糖尿病患者、非妊娠健康妇女 HbA1c 水平,西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)及口服 75 g 葡萄糖后 1、2 h 血糖水平用以诊断妊娠期糖尿病。**结果** 正常妊娠期妇女早、中、晚期 HbA1c 分别为(5.21±0.35)%、(5.18±0.39)%、(5.53±0.34)%。早、中孕组 HbA1c 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),晚孕组 HbA1c 明显高于早、中孕组($P<0.01$),但与非妊娠健康对照组妇女 HbA1c(5.47±0.32)% 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);以 HbA1c 5.60% 作为高危孕妇早期筛查的有效切点,其敏感性为 96.90%,特异性为 58.14%。**结论** 妊娠早期即开展 HbA1c 测定可在早期有效发现妊娠妇女糖耐量受损,对妊娠期糖尿病提前诊断、治疗监测及预防母婴并发症的发生均具重要临床意义。

[关键词] 血红蛋白 A,糖基化;葡萄糖耐量试验;糖尿病,妊娠

[中图分类号] R714.256

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)13-1770-03

HbA1c level detection in normal pregnant women and its application in early screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus*

Wang Hong, Wang Xia[△], Cui Yali, Dai Wei, Li Yingying, Jiang Dongmei, Zhang Xiaodong, Liu Jianlong

(Department of Clinical Medicine, West China Second Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** The detect the HbA1c level in early, middle and late pregnant normal women and to evaluate its application in early screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods** The HbA1c level was determined by using the BIO-RAID D-10 glycosylated hemoglobin analyzer, and the Siemens ADVIA 2400 automatic biochemical analyzer was used to determine the fasting blood glucose (FPG) level and the glucose levels at 1, 2 h after oral 75 g glucose for diagnosing GDM. **Results** The HbA1c levels in the early, middle and late normal pregnant women were (5.21 ± 0.35)%, (5.18 ± 0.39)% and (5.53 ± 0.34)% respectively, the difference between the early pregnancy group and the middle pregnancy group was not statistically significant ($P>0.05$), but the HbA1c level in the late pregnancy group was significantly higher than that in the middle pregnancy group, and the difference between them was statistical significance ($P<0.01$), but compared with the non-pregnancy healthy control women, the difference had no statistical significance ($P>0.05$); with HbA1c 5.60% as the effective cut-point for early screening of high risk pregnant women, its sensitivity was 96.90% and the specificity was 58.14%. **Conclusion** Conducting the HbA1c detection in early pregnancy can effectively find the glucose tolerance impairment in pregnancy women and has an important clinical application significance in early diagnosis of GDM, its treatment and monitoring, and prevention of maternal and child complications.

[Key words] hemoglobin A, glycosylated; glucose tolerance test; diabetes, gestational

糖化血红蛋白(HbA1c)是血液中红细胞内血红蛋白与血糖结合的产物,主要成分有 3 种 HbA1a、HbA1b 和 HbA1c,其中 HbA1c 占 80% 左右。检测 HbA1c 是了解糖尿病控制良好与否的重要指标,现在国外已将 HbA1c 监测作为糖尿病疗效判定和调整治疗方案的金标准^[1]。2010 年美国糖尿病学会(ADA)已将 HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为非孕期人群糖尿病诊断切点^[2],但对妊娠期糖尿病(GDM)患者 HbA1c 水平未给予明确的界定。本文通过对 2013~2014 年本院 1 993 例正常妊娠期妇女早、中、晚期 HbA1c 水平的检测,建立各妊娠期妇女 HbA1c 参考范围,同时探讨 HbA1c 参数在孕早期的诊断切点,为孕早期筛查 GDM 的诊断及治疗提供理论基础,这对于

预防母婴并发症的发生具重要临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月产科门诊及住院的正常妊娠期妇女 1 993 例,均在本院孕前检查各项指标正常,无糖尿病和心、肝、肾脏疾病及其他疾病,年龄 20~40 岁;其中,早孕(<13 周)125 例,中孕(13~28 周)868 例,晚孕(>28 周)1 000 例;且整个孕期糖耐量正常。另 132 例 GDM 患者均符合 ADA 2011 年 GDM 诊断指南^[3];年龄 21~40 岁,作为 HbA1c 诊断 GDM 观察组。选取非妊娠健康妇女 125 例为非妊娠组,年龄 19~42 岁,排除有糖代谢异常、高血压、高脂血症等疾病。

* 基金项目:四川省卫生计生课题资助项目(120262)。 作者简介:王泓(1962-),本科,主管技师,主要从事临床生化检验。 [△] 通讯作者, Tel:18980957120; E-mail:qqzbb@sohu.com。

1.2 方法

1.2.1 仪器及试剂 BIO-RAID D-10 HbA1c 分析仪;HbA1c 试剂盒及校准液由 BIO-RAID 公司提供;西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪,血糖试剂盒及校准液均采用西门子配套试剂。

1.2.2 标本采集及分离 用 BD 公司真空采血系统采集符合纳入标准的妊娠妇女静脉血 3 mL 于 EDTA-K₂ 抗凝管,颠倒混匀 8 次,于 2 h 内完成测定;口服糖耐量组分别采集空腹、口服 75 g 糖后 1、2 h 静脉血于氟化钠抗凝管中,混匀后 2 379×g 离心 5 min。

1.2.3 将上述 EDTA-K₂ 抗凝管标本在 BIO-RAID D-10 糖化血红蛋白分析仪测定 HbA1c,在西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪上测定血糖,测定前需保证仪器系统校准合格、维护保养按期进行、室内质控在控。

1.2.4 本室对 BIO-RAID D-10 HbA1c 分析仪进行了性能评价,其精密度为批内 CV 0.973%;批间 CV 1.820%;总 CV 2.078%,每年参加卫生部临床检验中心及美国临床病理学认可机构(CAP)组织的 HbA1c 室间质评均合格。

1.2.5 另本室还参加了 BIO-RAID 的糖化血红蛋白 EQAS 计划,该计划由美国病理学家协会(CAP)认可,CAP 定期审核其 EQAS 运行和制备过程。每个月月初测定该计划发放的标本,并将测定结果上报公司,再由 BIO-RAID 公司统一评价;本室从 2012 年开始已连续 3 年取得了 EQAS 的合格证书,进一步保证了本室 HbA1c 测定结果的准确性和可比性。

1.3 统计学处理 使用 MedCalc15.8 软件处理数据,采用 SPSS12.0 软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计算正常妊娠组和妊娠糖尿病组的 HbA1c 的中位数,并进行秩和检验。采用正常妊娠组和妊娠糖尿病组的 HbA1c 的测定值绘制 ROC,以 100-特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,计算 ROC 曲线下面积,确定最佳临界值。

2 结 果

2.1 正常妊娠期妇女早、中、晚孕 3 期参考范围及各组 HbA1c 水平比较 正常妊娠期妇女早、中、晚孕 3 期 HbA1c 水平参考范围见表 1。正常妊娠期妇女早孕与中孕组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),晚孕组 HbA1c 水平明显高于早、中孕组,差异有统计学意义($P < 0.01$),且晚孕组与非妊娠组 HbA1c 水平接近,二者之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 妊娠各期及非孕期 HbA1c 水平及参考范围比较(%)

组别	n	HbA1c($\bar{x} \pm s$)	参考范围
非妊娠组	125	5.47 ± 0.32	4.84~6.09
早孕组	125	5.21 ± 0.35 ^a	4.52~5.89
中孕组	868	5.18 ± 0.39 ^a	4.42~5.94
晚孕组	1 000	5.53 ± 0.34	4.86~6.196

^a: $P < 0.01$,与晚孕组比较。

2.2 HbA1c 诊断 GDM 评价 正常妊娠期妇女和 GDM 观察组的 HbA1c 检测结果绘制 ROC 曲线,见图 1。该 ROC 曲线下面积为 0.788(95%CI 为 0.732 ~ 0.836),面积标准误为 0.029 6,提示孕妇的 HbA1c 检测是有临床意义的。当灵敏

度,特异度之和为最大时,测得值为最佳临床诊断临界值,即在敏感性为 96.90%,特异性为 58.14%时,HbA1c 的最佳临界值为 5.60%时,约登指数为 0.550 4。

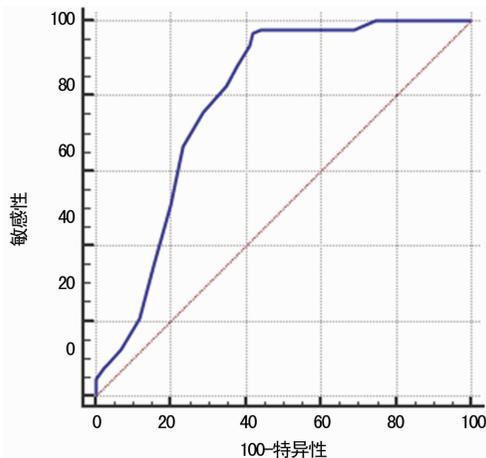


图 1 HbA1c 诊断妊娠妇女的 ROC 曲线

3 讨 论

自 1984 年提出 HbA1c 测定标准化以来,美国、日本、瑞典等国都分别建立了 HbA1c 的国家标准计划,其中最著名的是美国国家 HbA1c 标准化计划(NGSP),该计划对全世界的 HbA1c 测定质量的提高起到了推动作用。国际专家达成的共识提出,HbA1c 检测的仪器厂家应溯源到国际临床化学和实验室医学联盟(IFCC)推荐的参考方法,而常规实验室的方法应得到 NGSP 的认可^[4-5]。目前,参加 NGSP 活动的实验室室间 CV 均小于 5%,HbA1c 结果与 NGSP 靶值的偏差均小于 0.8%,根据生物变异和临床诊断特异性不低于 95%的要求,HbA1c 测定可接受的总误差应小于 3.9%^[6]。本实验室参加 2014 年卫生部临床检验中心和 CAP-PT 组织的 HbA1c 室间质评偏差分别为 -3.4% 和 -1.9%,参加 BIO-RAID 的 HbA1c EQAS 计划,从 2012 年开始已连续 3 年取得了 EQAS 的合格证书,确保了本科 HbA1c 测定结果的准确性和重复性。

多项研究结果显示,正常妊娠期妇女 HbA1c 确与非妊娠期妇女存在差异,其 HbA1c 水平明显低于非妊娠健康妇女。因此,建立正常妊娠期妇女 HbA1c 的正常参考值十分有意义。妊娠妇女 HbA1c 出现变化的原因可能是由于在妊娠这个特殊的生理状态下,孕 6~10 周时其空腹血糖(FPG)开始下降,且同时伴随着新生成的 RBC 寿命相对缩短。国外已有多篇文献报导正常妊娠早期 HbA1c 为 5.1%,国内李坚等^[7] 研究结果支持这一结论。本研究在对 1 993 例正常妊娠期妇女 HbA1c 水平测定后结果显示,妊娠早、中、晚组 HbA1c 参考值范围不同,早、中孕组上、下限接近,晚孕组 HbA1c 水平及参考值范围明显升高,这可能与妊娠晚期,抗胰岛素样物质(雌激素、孕酮、皮质醇等)在孕妇体内增加,使孕妇对于胰岛素的敏感程度降低,进而造成血糖及 HbA1c 水平增高。

很多研究显示,HbA1c 不同程度升高的孕妇的妊娠结局不同,但因 HbA1c 反映的是测定前 2~3 个月的血糖水平,诊断 GDM 的敏感性低。此外,中孕期有一定比例孕妇发生缺铁性贫血,影响了红细胞寿命,进而影响到 HbA1c 反映评价血糖的能力^[8]。故将 HbA1c 作为 GDM 诊断和管理指标尚有争议。

目前,ADA 已将 $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 作为非孕期人群糖尿病诊断切点并已得到公认,但 HbA1c 作为 GDM 诊断的界值尚无统一标准。柳双燕等^[9]以 HbA1c 5.5%、6.0% 为诊断界值联合 BMI 筛查妊娠早期糖尿病, $\text{HbA1c} \geq 5.5\%$ 、 $\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$ 时诊断的敏感性和特异性为 87.4% 和 88.0%。胡璟等^[10]在对 1 280 例 24~28 周的孕妇进行研究后发现以 HbA1c 5.5% 作为切点可保证筛查的高敏感性,而以 HbA1c 6.5% 作为切点则具有较高的诊断特异性。但如果能在孕早期就使用 HbA1c 进行早期诊断和干预则更有价值。

ROC 曲线是一种评价诊断效能的有效工具,它通过改变诊断临界值,获得灵敏度和特异度。以灵敏度为纵坐标,特异度为横坐标,绘制 ROC 曲线,计算与比较曲线下面积,从而客观分析诊断实验的诊断价值,同时,通过 ROC 曲线还可确定诊断性实验的最佳灵敏度。作者利用在本院建卡孕妇的正常妊娠组和 GDM 组的 HbA1c 检测结果绘制 ROC 曲线,其灵敏度为 96.9%,特异度为 58.14%,结果提示孕妇的 HbA1c 检测是有临床意义的。并且,最终确定孕妇的 HbA1c 的最佳临界值为 5.6%,与非孕期人群糖尿病诊断切点 $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 有明显差异。

随着人们生活水平的不断提高,孕妇营养过剩,肥胖者日益增多,GDM 的发病率也呈上升趋势^[10]。北京地区 1996 年发病率为 6.8%,到 2004 年为 7.61%;昆明地区 2007 年发病率为 11.6%^[11];而赵帮勤等^[12]报道的重庆某地区 GDM 的发病率已达到 15.82%,且高龄孕妇的发病率更高达 27.47%。因此,对所有孕妇进行正规合理的筛查,极早预防、诊断、治疗糖尿病及控制孕妇血糖水平在正常和接近正常的范围内,可明显减轻母婴并发症^[13]。

另外, HbA1c 水平与 GDM 母婴并发症发生率的关系随着 HbA1c 水平升高而并发症增多。张艳霞^[14]研究表明,随 HbA1c 水平升高,胎膜早破、妊娠高血压综合征、羊水过多、新生儿窒息和高胆红素血症的发生率也随之上升,故对 GDM 的早期诊断及监测治疗对保障母婴平安具重要临床意义。本研究结果提示,在妊娠 12 周到产科建卡检查血常规、生化常规及输血免疫全套等项目时可同时测定 HbA1c ,如 $\text{HbA1c} < 5.6\%$,FPG 正常并且临床无糖尿病的症状,可在妊娠中期再进行 75 g 糖耐量筛查。如 $\text{HbA1c} \geq 5.6\%$,建议提前进行 75 g 糖耐量试验确诊,以便早期发现 GDM 并进行干预治疗,调整孕妇饮食及营养水平,避免各种 GDM 并发症的发生,尤其对高龄孕妇、有糖尿病家族史、孕前肥胖等均为 GDM 的重点干预对象,即使口服 75 g 葡萄糖后 1、2 h 检测正常,也应根据临床表现多次筛查,避免漏诊^[15]。

总之, HbA1c 测定对 GDM 诊断、治疗及监测提供了新的依据。本研究建立了正常妊娠早、中、晚期的参考值,对

HbA1c 作为 GDM 早期诊断的切点及敏感性、特异性进行了探讨。所以, HbA1c 测定对 GDM 筛查和血糖控制情况的监测及减少母婴并发症的发生均有重要价值。

参考文献

- [1] 严芝光. 糖化血红蛋白的检测技术与临床应用进展[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(6): 714-716.
- [2] Amer DA. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 11-61.
- [3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011 [J]. Diabetes Care, 2011, 34 Suppl 1: S11-61.
- [4] Panteghini M. Traceability as a unique tool to improve standardization in laboratory medicine[J]. Clin Biochem, 2009, 42(4/5): 236-240.
- [5] Glad Working Group A1c Delegates WG, Mosca A, Branca MT, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycosylated hemoglobin in Italy[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(5): 623-626.
- [6] 徐国宾. 糖尿病诊断标准的完善及糖化血红蛋白 A1c 检测的标准化[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(6): 401-405.
- [7] 李坚, 冯莉, 隆维东, 等. 正常妊娠早期妇女 HbA1c 水平调查的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(12): 904-906.
- [8] 王亚南, 吴元健, 陆禅, 等. 糖化血红蛋白在糖尿病中的应用价值[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(6): 414-415.
- [9] 柳双燕, 张静媛, 张亚军, 等. 妊娠早期糖化血红蛋白联合体重指数筛查妊娠期糖尿病的意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(5): 73-74, 34.
- [10] 胡璟, 苏珂, 彭鹰, 等. 糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病筛查中的临床价值探讨[J]. 重庆医学, 2013, 42(18): 2151-2152.
- [11] Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes: diagnosis and management[J]. J Perinatol, 2008, 28(10): 657-664.
- [12] 赵帮勤, 李坚, 隆维东. 某地区妊娠妇女糖尿病发病率调查[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(3): 315-316.
- [13] 向红丁. 关注妊娠糖尿病[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(9): 641-642.
- [14] 张艳霞. 妊娠期糖代谢异常患者糖化血红蛋白检测的临床价值[J]. 当代医学, 2010, 16(33): 13-14.
- [15] 洪姗姗. ADA: 糖尿病医学诊断实用标准纲要[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 2(1): 81-90.

(收稿日期: 2015-11-26 修回日期: 2016-01-09)

(上接第 1769 页)

Molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in Non-Small cell lung cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(6): 2076-2084.

[14] Li X, Ren R, Ren S, et al. Peripheral blood for epidermal

growth factor receptor mutation detection in non-small cell lung cancer patients [J]. Transl Oncol, 2014, 7(3): 341-348.

(收稿日期: 2015-11-21 修回日期: 2016-01-16)