

血清糖化白蛋白、糖化血红蛋白、空腹血糖 对糖尿病的诊断价值的分析与比较

米洁

(郑州市第二人民医院 中医老年病科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 分析与比较血清糖化白蛋白 (GA)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FPG) 对糖尿病 (DM) 的诊断价值。**方法** 招募 2021 年 1 月至 2023 年 6 月期间在郑州市第二人民医院进行一般体检和筛查的 411 例患者作为研究对象, 诊断为 DM 的患者为病例组 ($n=62$), 否则为对照组 ($n=349$)。对比两组的一般资料和生化指标, 使用皮尔森相关系数分析 GA、FPG、餐后 2 h 血糖 (2hPG) 和 HbA1c 之间的相关性, 使用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析 GA、FPG 和 HbA1c 对 DM 的临床诊断价值。**结果** 对照组的体重、体重指数 (BMI)、总胆固醇、总甘油三酯、HbA1c、FPG、GA 大于对照组 ($P<0.05$)。空腹血清 GA 与 FPG ($r=0.816, P<0.001$)、2hPG ($r=0.689, P<0.001$)、HbA1c ($r=0.858, P<0.001$) 呈显著正相关。HbA1c 与 FPG ($r=0.830, P<0.001$) 和 2hPG ($r=0.716, P<0.001$) 呈正相关。以 15.7% 为临界点的 GA 预测 DM 的 ROC 曲线下面积 (AUC) ($0.9577, 95\%CI=0.9283\sim0.9872, P<0.001$) 与 FPG ($0.9748, 95\%CI=0.9488\sim1.000, P<0.001$) 和 HbA1c ($0.9968, 95\%CI=0.9929\sim1.000, P<0.001$) 相当。根据 ROC 分析, 最能预测 DM 的 GA 临界值为 15.7%, 灵敏度为 93.14%, 特异度为 94.00%, 似然比为 2.14, 约登指数为 0.8714。**结论** GA 与 FPG 和 HbA1c 对 DM 的诊断价值相当, GA 可被用作衡量血糖异常的指标, 用于临床对糖尿病诊断。

关键词: 糖尿病; 糖化白蛋白; 糖化血红蛋白; 空腹血糖; 诊断价值

中图分类号: R587.1

糖尿病 (DM) 是一个重大的健康问题, 如今全球有近 5 亿人患有糖尿病^[1]。糖尿病是一种慢性病, 除了控制血糖外, 还需要持续的医疗护理和多因素风险降低策略。美国糖尿病协会 (ADA) 糖尿病医疗标准中的建议包括筛查、诊断和治疗措施, 这些措施已知或被认为会对糖尿病患者的健康状况产生有利影响^[2-3]。目前, 糖尿病可根据空腹血浆葡萄糖 (FPG)、75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 后的 2 h 血浆葡萄糖 (2hPG) 或糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 进行诊断^[4]。OGTT 仍是糖尿病诊断中灵敏度较高的标准推荐方法。与 FPG 和 HbA1c 临界点相比, 其优点在于 2hPG 临界点能诊断出更多的糖尿病患者^[5]。然而, OGTT 测量缺乏可重复性, 耗时长, 需要空腹并采集两次血样。HbA1c 被认为是糖尿病患者常规监测的参考指标, 也是糖尿病的主要诊断工具^[6]。与 FPG 和 OGTT 相比, HbA1c 有更方便 (无需空腹) 和分析前稳定性更高等优点。然而, HbA1c 不适用于红细胞周转改变的情况, 如血红蛋白病、慢性肾病和贫血^[7]。这些情况会干扰 HbA1c 的测量,

并对 HbA1c 结果的解释产生不利影响^[8]。多项研究显示, 对于接受血液透析的患者以及病情波动大、控制不佳的 2 型糖尿病患者来说, 糖化白蛋白 (GA) 是更可靠的糖尿病监测指标, 它是通过葡萄糖与白蛋白的非酶反应产生的, 也是比 HbA1c 更好的血糖控制指标^[9]。此外, 血清 GA 不受血红蛋白代谢的因素的影响^[10]。在这项横断面研究中, 研究者的目的是确定 GA 作为血糖控制指标的有效性, 并评估 GA 作为糖尿病诊断工具在人群中的实用性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在这项分析中, 选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月在郑州市第二人民医院进行一般体检和筛查的患者 411 例作为研究对象, 年龄 19~87 岁, 平均年龄 51.11 岁。诊断为 DM 的患者为病例组 ($n=62$), 否则为对照组 ($n=349$)。DM 的诊断依据是中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)^[11] 对 FPG 和/或 OGTT 标准, 其中 $FPG\geq 7.0$ mmol/L, 和/或 OGTT

2hPG≥11.1 mmol/L，HbA1c≥6.5% 即为 DM。本研究已经获得医院伦理委员会批准，且所有研究对象均签署知情同意书。

排除标准：①患者患有任何会影响研究评估或正在进行的其他疾病治疗的临床重大疾病，包括慢性肾病或终末期肾病、肝硬化、未控制的甲状腺疾病、贫血、已知的血红蛋白病；②过去 6 个月内输血或接受糖尿病相关治疗；③年龄在 18 岁以下。

1.2 研究方法

①一般生化项目检测：测量每位参与者的身高、体重和血压，并计算其体重指数（BMI）。经过 8 h 的一夜禁食后，每位参与者都抽取了等分的全静脉血、新鲜血清和血浆样本（装在氟化钠抗凝管中）。使用标准的 75 g 口服葡萄糖耐量试验（OGTT）测量 FPG 和 2 h 血浆葡萄糖水平。此外，还进行了其他生化项目的检验，包括尿素、肌酐、白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆固醇和总甘油三酯。以上项目均在西门子 ADVIA2400 全自动生化仪上进行检测，试剂使用原厂家的配套试剂。②血糖及 HbA1c 的检测：血糖浓度采用己糖激酶/葡萄糖-6-磷酸脱氢酶法测定（使用西门子 ADVIA2400 全自动生化仪）。用于 HbA1c 分析的样本置于 EDTA 管中，在处理前（6 h 内）保持低温，并使用 Bio-Radvariant II 高效液相色谱法（HPLC）进行测量（制造商参考范围：4%~6%）。高效液相色谱根据国家糖化血红蛋白标准化计划

（NGSP）的标准化校准进行。HbA1c 水平转换为 NGSP 水平（%）。在 HbA1c 值为 5.8% 和 9.8% 时，测定间变异系数（CV）分别为 1.85% 和 1.34%。③GA 采用 Lucica®GA-L 酶联试剂盒（日本东京，旭化成制药公司）的酶联法测定（制造商参考范围：8%~16%）。使用对照血清样本测定的 GA 值为 16% 和 44%，测定间 CV 值分别为 2.2% 和 1.3%。

1.3 统计学方法

使用 Graph Pad Prism 统计软件 8.0 版本处理所有数据，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，统计分析采用非配对 *t* 检验进行分组比较。通过简单回归分析计算相关系数，分析 GA、FPG、2hPG 和 HbA1c 之间的相关性。比较 GA、HbA1c 和 FPG 筛查未确诊 DM 的受试者操作特征（ROC）曲线分析曲线下面积（AUC）。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

在筛选出的 550 名受试者中，462 名被录取，15 名受试者拒绝随访，其他受试者因个人或研究人员相关原因退出，最终有 411 名完成了研究。在登记的受试者中，349 名被分配到对照组，62 名被分配到病例组。男性受试者略多于半数；平均年龄为 51.11 岁。对照组的体重、BMI、总胆固醇、总甘油三酯、HbA1c、FPG、GA 大于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

研究变量	对照组(<i>n</i> =349)	病例组(<i>n</i> =62)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.61±16.22	51.68±15.34	0.352	0.612
性别[<i>n</i> (%)]				
男	184(52.72)	34(54.84)	0.178	0.977
女	165(47.28)	28(45.16)		
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	70.61±26.12	77.35±25.42	3.434	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.13±4.22	26.87±4.34	4.567	<0.001
谷丙转氨酶($\bar{x} \pm s$, U/L)	16.09±5.68	17.29±5.28	0.525	0.665
谷草转氨酶($\bar{x} \pm s$, U/L)	18.56±10.52	18.48±9.27	0.107	0.728
尿素($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.50±1.68	5.37±1.89	2.801	0.545
肌酐($\bar{x} \pm s$, μmmol/L)	63.79±25.06	61.25±22.57	0.693	0.165
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.19±1.31	4.58±1.20	4.330	<0.001
总甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.03±1.58	2.17±1.63	3.389	<0.001
血清白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	46.21±3.12	45.28±3.04	0.768	0.266
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	6.01±0.52	7.08±1.02	4.383	<0.001
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.86±2.92	8.97±3.11	2.383	<0.001
GA($\bar{x} \pm s$, %)	14.63±1.98	24.78±3.04	7.392	<0.001

2.2 GA 和 HbA1c 与 PG 和 2h-PG 的相关性分析

空腹血清 GA 与 FPG (图 1A: $r=0.816$, $P<0.001$) 和 HbA1c (图 1B: $r=0.858$, $P<0.001$) 呈显著正相关。同样, 在 75 g OGTT 2 h 后, GA 与 2hPG

(图 1C: $r=0.689$, $P<0.001$) 也呈现明显的正相关, 而 HbA1c 与 FPG ($r=0.830$, $P<0.001$) 和 2hPG ($r=0.716$, $P<0.001$) 的相关性无明显差异。回归分析表明, 在研究中, GA 与 FPG 的相关性优于与 2hPG 的相关性。

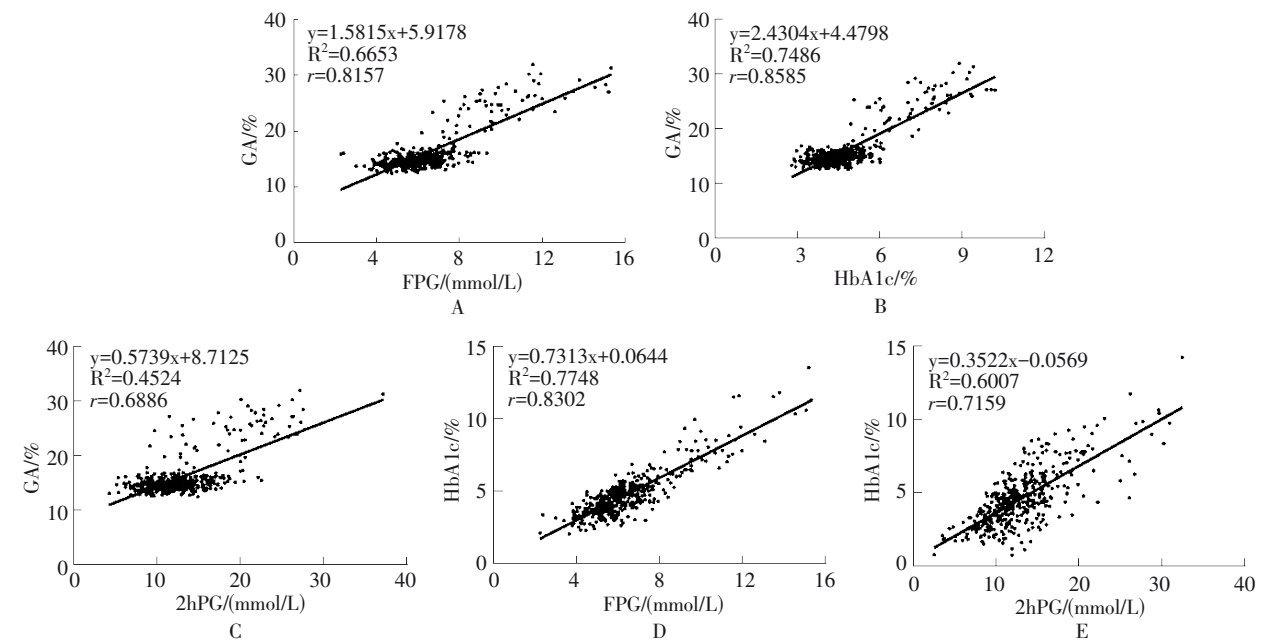


图 1 GA 和 HbA1c 与 PG 和 2hPG 的相关性分析

2.3 GA 对 DM 的诊断作用分析

图 2 显示了 GA 诊断 DM 的 ROC 分析。以 15.7% 为临界点的 GA 预测 DM 的 ROC 曲线的 AUC (0.9577, 95%CI=0.9283~0.9872, $P<0.001$) 与 FPG (0.9748, 95%CI=0.9488~1.000, $P<0.001$) 和 HbA1c (0.9968, 95%CI=0.9929~1.000, $P<0.001$) 相当。根据 ROC 分析, 最能预测 DM 的 GA 临界值为 15.7%, 灵敏度为 93.14%, 特异度为 94.00%, 似然比为 2.14, 约登指数为 0.8714。

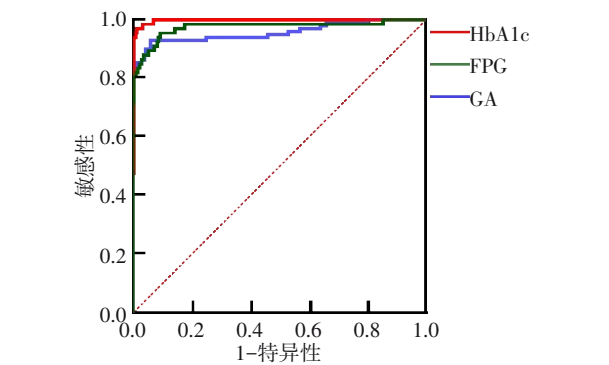


图 2 DM 的诊断作用分析的 ROC 曲线图

3 讨论

GA 是经过验证的替代血糖标志物检测方法之一, 它是通过葡萄糖与白蛋白的非酶反应产生的^[9-10]。目前, GA 可在高通量设计的自动分析仪中通过酶测定法进行测量。GA 与血红蛋白/红细胞无关, 反映的是前 2~3 周的平均葡萄糖浓度, 而不是 HbA1c 所观察到的 2~3 个月的葡萄糖浓度^[11]。GA 的预测值与 HbA1c 相似, 它与微血管和大血管的预后, 甚至死亡都有相关性, 尤其是在糖尿病患者中^[12]。此外, 有研究表明, 与 HbA1c 相比, GA 在糖尿病诊断中的表现似乎相似^[13-15]。因此, 在这些研究中, GA 被认为是一种血糖标志物, 在 HbA1c 不能准确反映血糖状况的情况下, GA 可作为 HbA1c 的补充或替代物。然而, 无论糖尿病诊断参考标准或 GA 阈值如何, 不同的研究都采用了不同水平的 GA 性能。因此, GA 在糖尿病诊断和筛查中的应用尚未得到完全认可。因此, 本研究评估了 GA 作为糖尿病诊断工具的临床作用价值。

在这项横断面研究中, 笔者发现 FPG 水平和

OGTT 开始后 2hPG 与 GA 的相关性不亚于与它们与 HbA1c 的相关性。GA 与 FPG 的相关性比与 2hPG 的相关性更高,而 HbA1c 与 FPG 和 2hPG 的相关性相似。总体而言,笔者发现 GA 水平与 HbA1c ($r=0.858$) 和 FPG ($r=0.816$) 呈高度正相关。ROC 分析表明,15.7% 的 GA 水平最能区分 DM 患者和非 DM 患者,灵敏度为 93.14%,特异度为 94.00%,似然比为 2.14。AUC 为 0.958。这些数据支持了 GA 是医学评估中诊断 DM 的合理指标这一论点。虽然在这方面,GA 的表现与使用 HbA1c 相似,但更广泛地使用 GA 测量还能获得其他优势。例如,在某些情况下,GA 比 HbA1c 具有潜在的优势,因为 GA 反映的是前 2~3 周的平均 PG 水平。因此,在开始用药或换药时,它还可用于确认治疗效果。GA 在诊断糖尿病方面的表现与 HbA1c 相似。GA 和 HbA1c 都会导致少数假阳性糖尿病病例,但假阴性糖尿病病例较多。本研究中 15.7% 的 GA 阈值被认为是诊断先前未确诊的糖尿病患者的最佳值,其灵敏度与 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的诊断截断值相当,而特异性没有明显下降。由于 15.7%GA 存在一定的假阴性率,阴性结果最好通过不同的检测方法进行进一步检查,以确诊糖尿病。因此,GA 更像是一种附加检测,而不是传统血糖检测(包括 HbA1c)的替代品。在监测中使用 GA 需要进一步考虑它如何预测和帮助预防糖尿病并发症。此外,有必要像 HbA1c 一样,仔细考虑 GA 检测的标准化问题,以获得高度一致的 GA 结果并提高精确度。本研究的局限性包括样本量相对不足。此外,本研究是横断面研究,今后需要进行纵向研究,以调查 GA 是否是预测糖尿病并发症的潜在工具。

总之,在未来的研究和临床实践中,GA 有可能被用作衡量血糖异常的指标。还需要进一步的研究来确定其作为血糖控制的可靠监测指标的价值,从而确定其作为诊断糖尿病的手段的价值。

参 考 文 献

- [1] 庞元捷,余灿清,郭彧,等. 中国成年人行为生活方式与主要慢性病的关联: 来自中国慢性病前瞻性研究的证据[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(3): 369-375.
- [2] 李光善,汪蛟,徐积兄. 第 81 届美国糖尿病协会(ADA)年会议纪要:糖尿病及其他代谢性疾病学术进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(12): 1127-1130.
- [3] 张金苹,陈晓平. 《2022 年美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标准》解读[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5): 293-298.
- [4] 林璐,王安平,窦京涛,等. 血红蛋白糖化指数对糖尿病诊断影响的研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(11): 1251-1257.
- [5] 席向红,马婷婷,席雪晗,等. OGTT 试验、血清铁蛋白和相关炎症因子在妊娠期糖尿病诊断中的应用[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(08): 816-819+835.
- [6] 廖衍强. FPG 联合 OGTT 及 HbA1c 水平检测在糖尿病诊断中的应用价值探讨[J]. 医药前沿, 2020, 10(31): 143-145.
- [7] 卢亚男,孙志新,刘丽俊,等. GA 及 GA/HbA1c 比值在诊断糖尿病肾病中的临床价值[J]. 重庆医学, 2018, 47(29): 3788-3791, 3795.
- [8] 任丽娜,袁芳,黄馨瑶. 糖化血清白蛋白检验应用于糖尿病诊治的临床价值[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(23): 4827-4828.
- [9] 汪亚华,周朱燕,王兰,等. 糖化血清白蛋白检验诊断糖尿病的临床价值研究[J]. 养生保健指南, 2018(48): 54.
- [10] 朱长清,石凌波,康红. 糖化血清白蛋白对糖尿病及糖尿病前期患者的临床诊断价值[J]. 微循环学杂志, 2017, 27(2): 59-61, 66.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.
- [12] 王永彬. 糖化血红蛋白与糖化血清蛋白诊断妊娠糖尿病的临床价值[J]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(2): 98.
- [13] 王婷. 2 型糖尿病应用血脂与糖化血清蛋白联合检测的诊断价值分析[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(11): 62-64, 68.
- [14] 陈美珺,王欣欣,李文艺. 糖化血清蛋白和糖化血红蛋白联合检测在糖尿病诊断中应用价值[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(19): 55-57, 61.
- [15] 黄丽,任佑凡,龙正勒,等. 糖化血清蛋白、血糖变异度与 2 型糖尿病合并干眼症的相关性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 971-975.

(方丽蓉 编辑)