

• 诊治指南 •

糖化血红蛋白检测标准化

潘柏申

糖尿病是当前最重要的慢性非传染性疾病,已成为继肿瘤、心脑血管疾病后威胁人类生命健康的第三大疾病。国际糖尿病联盟(IDF)最新数据显示,2014 年全球糖尿病患者已达 3.82 亿,预计 2035 年患病人数将达 5.92 亿。每年有 490 万人因糖尿病死亡,即每 7 秒就有 1 人死亡。在我国,2014 年共有 9 629 万糖尿病患者,占全球发病人数的三分之一,预计到 2035 年,患病数将增至目前的 1.5 倍。中国已经成为世界糖尿病头号大国,防治形势非常严峻。

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,患者需终身监测及治疗,若无法良好控制血糖,可引起全身各脏器并发症,并最终导致心脑血管疾病、血脂异常、失明、肾功能衰竭和截肢等严重并发症。如何将血糖控制在理想范围内,实行糖尿病的有效诊治,对于延缓糖尿病并发症的发生、发展至关重要。近年来,糖化血红蛋白(HbA1c)因能有效辅助糖尿病的诊断筛查、治疗监测、预后评估,成为糖尿病临床管理的重要指标之一。

日前,在上海举办的罗氏诊断全国生化学术交流暨糖化血红蛋白一致性会议上,与会专家深入探讨了 HbA1c 在糖尿病管理方面的重要价值,以及 HbA1c 检测标准化和一致性发展计划对于促进糖尿病临床诊治的重要指导意义。

1 糖化血红蛋白:糖尿病诊治与筛查的金标准

HbA1c 是指循环中和血红蛋白进行非酶结合的葡萄糖(称为糖基化的血红蛋白)含量。早在 1968—1969 年,就有研究证实糖尿病与 HbA1c 升高有关;1976 年,学者研究发现,糖尿病患者血糖升高与 HbA1c 明显相关;同年,其他研究人员证实 HbA1c 水平与空腹血糖水平相关;1983 年的研究发现 HbA1c 水平在红细胞生命周期中动态变化,随后得到大量研究证实。由于检测较为客观,不依赖于患者的其他条件(如抽血时间、是否空腹、是否应用胰岛素等),20 世纪 80 年代起,因能反映糖尿病患

者 2~3 个月的平均血糖水平,HbA1c 成为判定血糖长期控制情况的良好指标,逐渐被临床广泛应用。

最具权威的两大糖尿病临床研究:美国糖尿病控制与并发症试验(DCCT)与英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)均把 HbA1c 作为糖尿病控制的一个重要评价指标,且都充分证实了血糖控制与发展为糖尿病慢性并发症的危险性间的关系。良好的血糖控制将能大大减少糖尿病并发症(视网膜病变、肾脏损害、血管病变等)的发生和发展。根据 UKPDS 调查,糖尿病患者 HbA1c 水平平均每降低 1%,其所引起的周围血管疾病即可减少 43%,微血管并发症减少 37%,心肌梗死发生率下降 14%,与糖尿病相关的各种原因引起的死亡率下降 21%,糖尿病慢性并发症的危险性降低 45%。

自 2009 年,由美国糖尿病协会(ADA)、欧洲糖尿病学会(EASD)和 IDF 成员组成的专家小组在共识声明中支持将 HbA1c 用于糖尿病诊断以来,近几年,对 HbA1c 用于糖尿病诊断筛查指标的研究逐渐增多。研究表明,由于 HbA1c 反映的是患者检测前 2~3 个月的平均血糖水平,且不受短期血糖浓度波动的影响,其检测的方便性、稳定性和重复性均优于目前常用的血糖检测,如空腹血糖和口服葡萄糖耐量试验,是理想的糖尿病诊断筛查指标。

2010 年,ADA 将 HbA1c $\geq 6.5\%$ 正式纳入糖尿病诊断指标,HbA1c 不仅成为治疗监测、预后评估的“金标准”,还能作为糖尿病诊断筛查的指标,贯穿糖尿病诊疗的全过程。2011 年,世界卫生组织也建议在条件成熟的地方采用 HbA1c 作为糖尿病辅助诊断工具,并建议将 HbA1c $> 6.5\%$ 作为诊断切点。

2 HbA1c 检测的全球标准化和一致性

目前临床实验室中常用的 HbA1c 检测方法可分为两类,一类是基于糖化血红蛋白与非糖化血红蛋白所带电荷的不同,包括电泳法和离子交换色谱法;另一类则基于血红蛋白上糖化基团的结构特点,分为亲和层析法和免疫法。

美国病理学家协会 1995 年进行室间质评发现,54%的实验室均采用亲和层析法检测 HbA1c

值。而 2007 年,参与 PT 的 2 498 个实验室中,大部分开始使用免疫比浊法和离子交换层析法(比例分别为 65%、32%)。实验室检测方法的转变,说明这两种检测方法更符合常规临床实验室的需求。近年来,随着样本集中化检测需求的不断提升和检测方法(技术)的进步,免疫比浊法得到广泛应用。免疫比浊法因无需特殊检测仪器而在常用的生化分析仪即可检测,大大方便临床实验室的检测应用,提高了检测效率。至 2011 年,采用免疫比浊法的实验室更高达 71%,成为检测 HbA1c 的最主要方法。

在缺乏国际统一标准之前,全球不同地方开始采用本土化的统一标准,如瑞典、日本等。1995 年国际临床化学协会(IFCC)设立 HbA1c 标准化工作组(WG-HbA1c),正式开始 HbA1c 全球标准化工作,并建立了 IFCC 参考方法。1996 年,美国也开启“国家血红蛋白标准化计划(NGSP)”,其目的主要是实现 HbA1c 检测的标准化,保证 HbA1c 检测结果相一致,使各临床实验室检测结果与 DCCT 研究报道结果更具可比性,便于运用 DCCT 试验建立的平均血糖与糖尿病并发症发病风险间的关系。

为了使全球报告 HbA1c 一致,2007 年和 2010 年,EASD、ADA、IDF 和 IFCC 四大权威组织达成 HbA1c 检测标准化共识,指出 HbA1c 检测结果必须在全世界内标准化,包括参考系统和结果报告;IFCC 参考系统是 HbA1c 检测标准化唯一有效的参考系统;HbA1c 检测结果需同时以 IFCC 单位(mmol/mol)和衍生的 NGSP 单位(%)报告。

罗氏诊断 Tina-quant®HbA1c Gen.3 特异性检测采用免疫比浊法,检测方法稳定高效,2014 年 12 月最新数据显示,在全球 3 200 多家参与 CAP HbA1c PT 的用户中,cobas c 501/502 系统已成为用户数量最多的 HbA1c 检测平台。作为首家经美国食品药品监督管理局批准用于糖尿病诊断的 HbA1c 产品,其具有独特的抗变异体及抗衍生物干扰的能力,可保证高准确度的检测结果。

3 上海 HbA1c 检测结果一致性计划

HbA1c 作为反映平均血糖和评价血糖控制的金标准已被广泛应用,流行病学和循证医学研究也证明 HbA1c 能稳定和可靠地预测患者预后,但目前中国尚未正式将 HbA1c 用于糖尿病诊断。复旦大学附属中山医院潘柏申教授指出,在我国当前临床实

践中,存在的主要问题包括缺乏有效的量值溯源体系和室间质控方式、未正确使用定标品,或使用室内质控均值调整、操作使用不规范、对血红蛋白的干扰认识不足、无法给予临床合理解释等。对上海部分医院的糖化血红蛋白检测结果首批调查显示,以 NGSP 要求为标准,参与的 31 家实验室中,仅 7 家符合精密度及准确性要求。

为了实现 HbA1c 检测结果的一致性,复旦大学附属中山医院检验科联合交通大学附属瑞金医院内分泌代谢病研究所、交通大学附属第六人民医院糖尿病研究所共同开展了上海糖化血红蛋白一致性计划(SHGHP)。上海市临床检验中心和复旦大学附属华山医院检验科也曾先后参加。该非盈利性地区性合作计划以上海地区 3 家 NGSP 认证实验室为核心,组建实验室网络,以定值新鲜全血及新鲜全血比对的形式传递糖化血红蛋白一致性,并得到国家临床检验重点专科项目支持。

SHGHP 主要分为 3 个阶段:第一阶段旨在进行参考实验室的性能验证,发现三家 NGSP 认证检测单位全血 HbA1c 检测值具有很好一致性,每次检验 10~20 份样品,经过多次比对证实实验结果均准确且高度一致,可为样品定值;第二阶段以 9 家三级医院为主,发现校准后 9 家三级医院间平均变异系数(CV) < 5%,检测值与参考实验室定值偏差 < 8%,达到了 NGSP 的要求;第三阶段则扩大到更多的一、二级医院,进行全血标本比对和全血校准品校准,包括 15 家三级医院、33 家二级医院、32 家一级医院及其他 5 家医院。实验证实全血校准后 CV 下降,且稳定于 5%以内,一、二级医院与三级医院间差距缩小,达到了 NGSP 要求的通过率保持在 85%以上,同时达到 NGSP 两项标准的实验室显著增加至 91.1%。

上海市临床检验中心室间质评调查发现,项目实施后参加实验室的总 CV 由 16.8%下降至 4.13%。目前上海地区已先后有 85 家医院参加了该项目,每年可进行 1 200 000 例检测,HbA1c 检测结果的准确性得到保障。SHGHP 项目正逐步稳妥向周边地区辐射,旨在为上海地区以及更大范围的 HbA1c 检测结果一致性做出贡献。全国已有 30 多家检验科(实验室)参加,标本发放改为每 3 个月 1 次,且判断标准更为严格,初步结果令人满意。

(收稿日期:2015-03-13)