

· 论著 ·

HbA1c 对高原不同血红蛋白人群 糖代谢异常诊断价值的研究

孙曾梅 王溯源 何华 孙舒瑶 叶燕 姚璿羽 龙文春 张惠勤 张成慧 李明霞
唐冬梅 邬云红

西藏自治区人民政府驻成都办事处医院内分泌代谢科 成都, 610041

通信作者: 邬云红, Email: Wu_Yunhong@163.com

【摘要】 目的 探索 HbA1c 在高原不同血红蛋白水平人群糖尿病和糖尿病前期诊断价值的差异。**方法** 纳入来自西藏高原(平均海拔 $\geq 3\,000\text{ m}$)、无糖尿病既往史的健康体检者 904 人,按血红蛋白分为正常血红蛋白组(460 人)、高血红蛋白组(332 人)和高原红细胞增多症(HAPC)组(112 人),均行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),检测空腹血糖、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、HbA1c、血常规和生化相关指标。测定血压、身高、体重。以 1999 年 WHO 诊断糖代谢异常的标准为金标准,绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算高原不同血红蛋白人群 HbA1c 诊断糖尿病和糖尿病前期的最佳切点、曲线下面积(AUC)、特异性、灵敏性。**结果** 正常血红蛋白组、高血红蛋白组和 HAPC 组 HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点分别为 6.1%、6.5%、7.1%,AUC 分别为 0.96、0.91、0.74,特异性分别为 0.94、0.90、0.82,灵敏性分别为 0.87、0.82、0.57。HbA1c 诊断糖尿病前期的最佳切点分别为 5.8%、5.9%、6.2%,AUC 分别为 0.73、0.72、0.61,特异性分别为 0.77、0.68、0.57,灵敏性分别为 0.59、0.68、0.67。**结论** HbA1c 诊断高原糖尿病和糖尿病前期的切点随血红蛋白水平升高而升高,HbA1c 并不适用于 HAPC 人群糖代谢异常的诊断。

【关键词】 HbA1c;糖尿病;糖尿病前期;高原

基金项目: 西藏自治区自然科学基金(2016ZR-QY-12)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.001

The value of HbA1c for diagnosis of abnormal glucose metabolism in highland dwellers with different hemoglobin levels Sun Zengmei, Wang Suyuan, He Hua, Sun Shuyao, Ye Yan, Yao Xuanyu, Long Wen-chun, Zhang Huiqin, Zhang Chenghui, Li Mingxia, Tang Dongmei, Wu Yunhong. Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu Office of People's Government of Tibetan Autonomous Region, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Wu Yunhong, Email: Wu_Yunhong@163.com

【Abstract】 Objective To explore the discrepancy of HbA1c for diagnosis of diabetes mellitus and pre-diabetes in highland dwellers with different hemoglobin (Hb) level. **Methods** A total of 904 health volunteers living in Tibet altitude(average altitude is above 3 000 m) were recruited. Subjects were divided into three groups according to the Hb level: normal Hb group ($n=460$), high Hb group ($n=332$) and high altitude polycythemia (HAPC) group ($n=112$). Oral glucose tolerance tests (OGTT) with 75 g glucose was performed. Fasting blood glucose(FBG), 2-hour post-prandial blood glucose(2 hPG), HbA1c, blood routine and biochemical indexes were tested. Blood pressure, height and weight were measured. Based on criteria for diagnosis of abnormal glucose metabolism by WHO in 1999, receiver operating characteristic curves (ROC) were drawn to determine the optimal HbA1c diagnostic cut-off point, areas under the curves (AUC), specificity, sensitivity of diabetes and pre-diabetes status respectively in highland dwellers with different Hb levels. **Results** Among normal Hb group, high Hb group and HAPC group, the best threshold of HbA1c for detecting diabetes was 6.1%, 6.5% and 7.1% respectively, the AUC for detecting diabetes was 0.96, 0.91 and 0.74 respectively, the specificity for detecting diabetes was 0.94, 0.90 and 0.82 respectively, the sensitivity for detecting diabetes was 0.87, 0.82 and 0.57 respectively. The best threshold of

HbA1c for detecting pre-diabetes was 5.8%, 5.9% and 6.2% respectively, the AUC for detecting pre-diabetes was 0.73, 0.72 and 0.61 respectively, the specificity for detecting pre-diabetes was 0.77, 0.68 and 0.57 respectively, the sensitivity for detecting pre-diabetes was 0.59, 0.68 and 0.67 respectively.

Conclusion The cut-off point of HbA1c detecting diabetes elevates with the increase of Hb level. HbA1c may not be suitable for diagnosing diabetes or pre-diabetes in HAPC population.

【Key words】 HbA1c; Diabetes mellitus; Pre-diabetes; Highland

Fund program: Natural Science Foundation of Tibet Autonomous Region of China (2016ZR-QY-12)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.001

HbA1c 是血液中葡萄糖与血红蛋白 β 链 N 末端缬氨酸残基以共价键结合的非酶促的稳定化合物,反映过去 2~3 个月的平均血糖水平^[1]。2009 年国际专家委员会建议将 HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病诊断的切点,随后得到 WHO^[2] 及 ADA^[3] 的采纳。然而大量研究显示,高原人群 HbA1c 受低氧继发的血红蛋白数量升高而改变^[4]。纪立农在“中国 HbA1c 教育计划”中特别指出:分析高海拔地区 HbA1c 检测结果时应格外谨慎^[5]。然而,目前就 HbA1c 对高原人群糖代谢异常的诊断价值是否也受血红蛋白数量的影响尚不明确。因此,本研究选取高原不同血红蛋白水平的人群,分析 HbA1c 对其糖尿病和糖尿病前期的诊断准确性、最佳切点值等,旨在为 HbA1c 运用于高原糖代谢异常的诊断工作提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 18~70 岁,来自青藏高原(平均海拔 $\geq 3\,000$ m)的健康体检者 904 人,其中男性 598 人(66.2%),女性 306 人(33.8%),平均年龄 (43.8 ± 11.8) 岁。排除标准:谷丙转氨酶(ALT) > 100 U/L;肌酐 > 212 $\mu\text{mol/L}$;贫血:男性血红蛋白 < 120 g/L,女性血红蛋白 < 110 g/L;妊娠期及月经期妇女;离开高原 ≥ 3 个月;合并有甲状腺疾病、血液系统疾病、自身免疫系统疾病、严重的心、肝、肾疾病、肿瘤、感染、手术等应激状态;既往有糖尿病病史;近 3 个月服用过激素类药物。根据我国高原红细胞增多症(HAPC)的诊断标准,将受试者分为 3 组:正常血红蛋白组:男性:血红蛋白 < 160 g/L,女性:血红蛋白 < 150 g/L;高血红蛋白组:男性: 160 g/L \leq 血红蛋白 < 200 g/L,女性: 150 g/L \leq 血红蛋白 < 180 g/L;HAPC 组:男性:血红蛋白 ≥ 200 g/L,女性:血红蛋白 ≥ 180 g/L;参照 1999 年 WHO 诊断糖尿病和糖尿病前期的标准,以空腹血糖和餐后 2 h 血糖(2 hPG)结果为金标准诊断糖代谢状态。本研究经医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法 记录患者的年龄、性别,测量身高、体重、血压,计算体重指数。过夜空腹 8~12 h,次晨空腹采集静脉血检测空腹血糖、HbA1c、血常规和血

脂等生化指标。5 min 内口服 75 g 葡萄糖,2 h 后再次抽取静脉血检测 2 hPG。HbA1c 采用离子交换高效液相色谱法(美国 Bio-Rad 公司 D-10)检测。血糖均在采血后 30 min 内分离血浆,采用葡萄糖氧化酶法测定。血常规通过全自动全血细胞分析仪进行分析(日本希森美康有限公司,SYMEX XT-1800i)。血脂、肝功能等生化指标采用全自动生化分析仪进行检测(日本株式会社日立科学系统有限公司,HITA-CHI 7180)。

1.3 统计学处理 一般资料采用描述性分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,计数资料采用百分数表示。HbA1c 对高原不同血红蛋白组人群糖尿病和糖尿病前期的诊断价值评价采用受试者工作特征曲线(ROC)获得。以上所有统计学处理均采用易侖统计学软件完成。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 正常血红蛋白组、高血红蛋白组和 HAPC 组新诊断的糖尿病患者分别为 58 例(12.6%)、35 例(10.5%)、15 例(13.4%)。糖尿病前期者分别为 59 人(12.8%)、44 人(13.3%)、35 人(31.3%)。HAPC 组血压、血红蛋白、HbA1c 等高于正常血红蛋白组(P 均 < 0.05),男性血红蛋白升高的比率高于女性($P < 0.05$),3 组年龄、糖尿病家族史及总胆固醇均无统计学差异(表 1)。

2.2 HbA1c 诊断不同血红蛋白组糖尿病和糖尿病前期的 ROC 结果 ROC 显示, HbA1c 诊断糖尿病和糖尿病前期的最佳切点值分别为:正常血红蛋白组 6.1%、5.8%;高血红蛋白组 6.5%、5.9%;HAPC 组 7.1%、6.2%。3 组 HbA1c 诊断糖尿病和糖尿病前期的 ROC 曲线下面积随血红蛋白水平升高逐渐下降,分别为 0.96 和 0.73、0.91 和 0.72、0.74 和 0.61(图 1)。并且 HAPC 组 HbA1c 诊断糖尿病的特异性和灵敏性均最低(表 2)。

3 讨论

根据国际高原医学协会定义,海拔在 1 500 m 以上的区域统称为高原。目前,世界范围内长期高原居住者已超过 4 亿。美国中部有超过 3 千万人

表 1 研究人群的一般资料 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

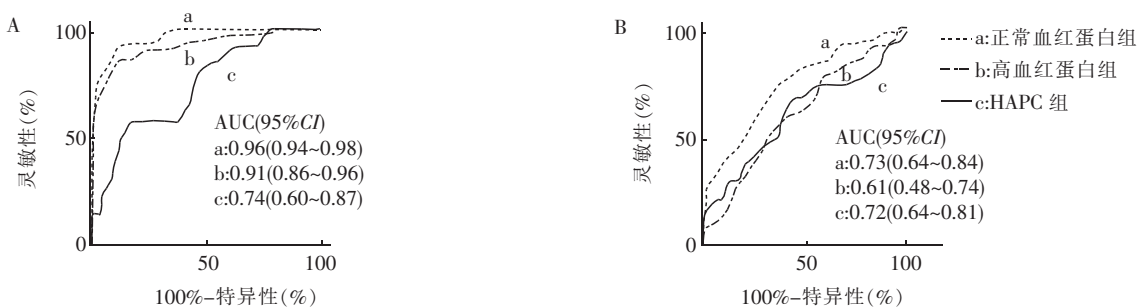
项目	正常血红蛋白组 (n=460)	高血红蛋白组 (n=332)	HAPC 组 (n=112)	F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	43.2 ± 12.0	44.1 ± 11.0	45.1 ± 7.9	1.54	0.22
男性	195(42.3)	297(89.5)	102(91.1)	226.07	0.00
有糖尿病家族史	76(16.6)	50(15.2)	18(16.2)	0.31	0.86
体重指数(kg/m ²)	25.0 ± 4.5	26.5 ± 7.5	27.2 ± 4.7	10.31	0.00
收缩压(mmHg)	115.8 ± 16.5	120.2 ± 14.9	125.1 ± 15.7	18.33	0.00
舒张压(mmHg)	72.5 ± 11.5	77.2 ± 11.7	81.6 ± 11.6	34.85	0.00
空腹血糖(mmol/L)	5.4 ± 1.5	5.7 ± 1.8	5.4 ± 1.2	3.05	0.05
2 hPG(mmol/L)	7.3 ± 4.1	8.2 ± 4.7	8.1 ± 2.9	4.14	0.02
血红蛋白(g/L)	139.8 ± 13.1	175.5 ± 13.0	216.6 ± 14.7	1 784.22	0.00
HbA1c(%)	5.9 ± 1.4	6.2 ± 1.4	6.4 ± 0.8	8.91	0.00
ALT(U/L)	33.4 ± 19.9	47.1 ± 27.6	47.2 ± 30.3	36.02	0.00
白蛋白(g/L)	46.1 ± 4.0	45.8 ± 5.3	42.0 ± 6.4	32.85	0.00
尿酸(μmol/L)	333.6 ± 86.5	402.2 ± 93.3	492.0 ± 113.1	146.63	0.00
总胆固醇(mmol/L)	4.7 ± 0.9	4.8 ± 1.0	4.6 ± 1.0	1.14	0.33
甘油三酯(mmol/L)	1.3 ± 1.0	1.6 ± 0.9	1.6 ± 0.8	9.87	0.00
HDL-C(mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	18.98	0.00
LDL-C(mmol/L)	2.8 ± 0.8	2.9 ± 0.9	2.7 ± 0.8	3.29	0.04

注:HAPC 组:高原红细胞增多症组;2 hPG:餐后 2 h 血糖;ALT:谷丙转氨酶;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;
1 mmHg=0.133 kPa

表 2 HbA1c 在不同血红蛋白组诊断糖尿病和糖尿病前期的比较

组别	例数	HbA1c 最佳 切点(%)	特异性	灵敏性	阳性 似然比	阴性 似然比	阳性 预测值	阴性 预测值
DM	108							
正常血红蛋白组	58	6.1	0.94	0.87	7.43	0.07	0.54	0.99
高血红蛋白组	35	6.5	0.90	0.82	8.45	0.20	0.66	0.96
HAPC 组	15	7.1	0.82	0.57	3.25	0.52	0.33	0.93
Pre-DM	138							
正常血红蛋白组	59	5.8	0.77	0.59	2.59	0.53	0.31	0.92
高血红蛋白组	44	5.9	0.68	0.68	2.09	0.47	0.33	0.90
HAPC 组	35	6.2	0.57	0.67	1.55	0.59	0.47	0.75

注:DM:糖尿病;Pre-DM:糖尿病前期;HAPC 组:高原红细胞增多症组



注:A:糖尿病 B:糖尿病前期;AUC:曲线下面积;HAPC 组:高原红细胞增多症组;ROC:受试者工作特征曲线

图 1 3 组人群 HbA1c 诊断糖尿病和糖尿病前期的 ROC

口居住在高原,秘鲁高原人口高达总人口的三分之一^[6]。我国西藏高原人口也已超过 300 万^[7]。近年,高原人群 HbA1c 随血红蛋白升高的趋势已受到内分泌学者的广泛关注^[8]。由此推测,高原人群 HbA1c 诊断糖代谢异常的切点值也可能随血红蛋白水平升高而上调,本研究用事实验证了该假设的科学性。以空腹血糖和 2 hPG 为金标准,HbA1c 诊断高原糖尿病和糖尿病前期的最佳切点值均随高原人

群血红蛋白水平的升高而升高。其中 HAPC 组 HbA1c 诊断糖尿病和糖尿病前期的切点高达 7.1% 和 6.2%。李娅等^[9]对平均海拔 1 900 m 的昆明高原人群进行分析发现,同样是以空腹血糖和 2 hPG 为金标准,高原人群 HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点值为 7.1%。吕雪梅等^[10]研究显示,拉萨藏族人群中 HbA1c ≥ 6.5% 是糖尿病的最佳诊断切点。ADA 推荐的 HbA1c ≥ 6.5% 为糖尿病的诊断切点,但该数

据均来源于美国人群,而亚洲、日本和韩国学者进行的相关研究证实,诊断糖尿病采用的 HbA1c 切点值为 6.1% 和 5.6%,明显低于美国的 6.5%^[11]。我国北京、上海、广州等地学者研究发现,HbA1c 的切点值为 6.2%~6.4% 诊断糖尿病更适合中国人群^[12-14]。综上所述,高原人群 HbA1c 诊断糖尿病和糖尿病前期的切点不能采用平原其他种族的标准,否则会使该人群糖代谢异常的误诊率增加。

进一步对 HbA1c 诊断高原人群糖代谢异常的准确性进行分析,结果显示:分别以 7.1% 和 6.2% 为切点,HbA1c 诊断高原糖尿病和糖尿病前期的灵敏性、特异性和 ROC 曲线下面积均随血红蛋白水平升高而下降。尤其是 HAPC 组 HbA1c 诊断糖尿病的灵敏性降至 0.57,特异性降至 0.82,ROC 曲线下面积仅 0.74。Bazo-Alvarez 等^[15] 对秘鲁 2 900~3 100 m 高原人群和平原人群进行分析显示,分别以空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和 ≥ 5.6 mmol/L 为金标准诊断糖尿病和糖尿病前期,HbA1c $\geq 6.5\%$ 诊断糖尿病的灵敏性在高原人群显著低于平原人群(40.9% 比 87.3%),ROC 曲线下面积也是高原明显低于平原(0.74 比 0.95)。以 HbA1c $\geq 5.7\%$ 为切点,糖尿病前期的 ROC 曲线下面积也呈现同样的趋势(0.57 比 0.68)。从金标准的选择来看,本研究完善了口服葡萄糖耐量试验,同时采用了空腹血糖和 2 hPG,提高了糖代谢异常诊断的准确性。同时笔者的研究人群来源于青藏高原,平均海拔在 3 000 m 以上,HAPC 人群的比例增加,为本研究纳入足够的人群分析不同血红蛋白亚组 HbA1c 对糖代谢异常的诊断价值差异奠定了基础。从既往的研究中,笔者仅发现 HbA1c 可能不适合高原人群血糖评估及糖代谢异常的诊断^[8]。但通过亚组分析,笔者发现高原人群中,对正常血红蛋白人群而言,HbA1c 诊断糖代谢异常的指标中,无论是诊断切点,还是特异性、灵敏性及 ROC 曲线下面积,均与既往平原人群的相关研究结果类似。因此,高原人群和平原人群 HbA1c 诊断糖代谢结果差异可能主要体现在高海拔 HAPC 人群。

HAPC 人群 HbA1c 诊断切点上调及 HbA1c 对其糖代谢异常的诊断特异性、灵敏性和 ROC 曲线下面积不佳的原因可能主要与其 HbA1c 水平随血红蛋白水平升高而升高有关。HAPC 人群血红蛋白水平升高,其糖基化位点增加是 HbA1c 水平升高的主要原因^[16]。此外,有学者发现,HAPC 人群除血红蛋白数量改变外,血红蛋白结构发生改变以提高携氧亲和力和力,也是高原人群适应低氧环境的另一重要机制^[17]。而血红蛋白的这种结构发生改变则可能提高糖基化速率,进而影响 HbA1c 的水平。HbA1c 水平升高是因为高血红蛋白而非高血糖所致的现象,严重削弱了 HbA1c 对 HAPC 人群糖代谢异常的诊断价值。

综上所述,本研究进一步明确了高原人群中 HbA1c 的诊断局限性主要表现在 HAPC 人群中。

提示该类人群应该重视口服葡萄糖耐量试验,利用空腹血糖和 2 hPG 准确评估其糖代谢状态,避免过度治疗。因此,有必要进一步探究不受血红蛋白影响的血糖监测指标,如糖化血清白蛋白对 HAPC 人群的糖代谢异常的诊断价值。

参 考 文 献

- [1] Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2239-2244. DOI: 10.1007/s00125-007-0803-0.
- [2] Mbanya JC, Henry RR, Smith U. Presidents' statement on WHO recommendation on HbA1c for diabetes diagnosis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(3): 310-311. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.06.026.
- [3] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (Suppl 1): S11-S61. DOI: 10.2337/dc10-S011.
- [4] 姚勇利, 白秀玲. 高原地区红细胞增多人群血红蛋白与 HbA1c 关系的初步研究 [J]. *高原医学杂志*, 2006, 16(2): 31-32.
- [5] 糖化血红蛋白测定专家共识委员会. 糖化血红蛋白测定专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(12): 853-858. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.12.003.
- [6] Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(2): 149-173. DOI: 10.1210/er.2014-1063.
- [7] 扎西达瓦, 王文华, 旺珍, 等. 西藏地区卫生资源配置动态与分布差异分析 [J]. *中国卫生经济*, 2016, 35(6): 47-50. DOI: 10.7664/CHE20160612.
- [8] 孙曾梅, 邹云红, 李秀钧, 等. 高原人群糖化血红蛋白的研究进展 [J]. *华西医学*, 2017, 32(12): 1935-1938.
- [9] 李娅, 贾德梅, 赵莹, 等. 高原地区不同人群糖化血红蛋白切点探讨 [J]. *中华检验医学杂志*, 2013, 36(2): 142-145. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.02.011.
- [10] 吕雪梅, 高赞, 邹云红, 等. 糖化血红蛋白检测对中国西藏藏族糖尿病及糖尿病前期诊断价值的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(8): 686-688. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2013.08.004.
- [11] Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, et al. Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(1): 99-106. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03378.x.
- [12] 梁国威, 何美琳, 徐旭, 等. 疑似糖尿病患者中 HbA1c 诊断糖尿病应用价值及其切点研究 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(12): 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.12.042.
- [13] 李青, 包玉倩, 潘洁敏, 等. 糖化血红蛋白水平的不同切点在糖尿病诊断中的应用 [J]. *上海医学*, 2011, 34(5): 341-344.
- [14] 朱长清, 石凌波, 康红, 等. 糖化血红蛋白筛查和诊断糖尿病及糖尿病前期的切点分析 [J]. *广东医学*, 2014, 35(22): 3564-3566.
- [15] Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Pillay TD, et al. Glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose relationships in sea-level and high-altitude settings [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(6): 804-812. DOI: 10.1111/dme.13335.
- [16] Zhou L, Yang L, Zhou X, et al. A comparison of HbA1c concentration in people with type 2 diabetes at sea level and high altitude in China: an observational study [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(6): 862-864. DOI: 10.1111/dme.13356.
- [17] Wagner PD, Simonson TS, Wei G, et al. Sea-level haemoglobin concentration is associated with greater exercise capacity in Tibetan males at 4200 m [J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(11): 1256-1262. DOI: 10.1113/EP085036.

(收稿日期: 2018-11-08)

(本文编辑: 饶颖)