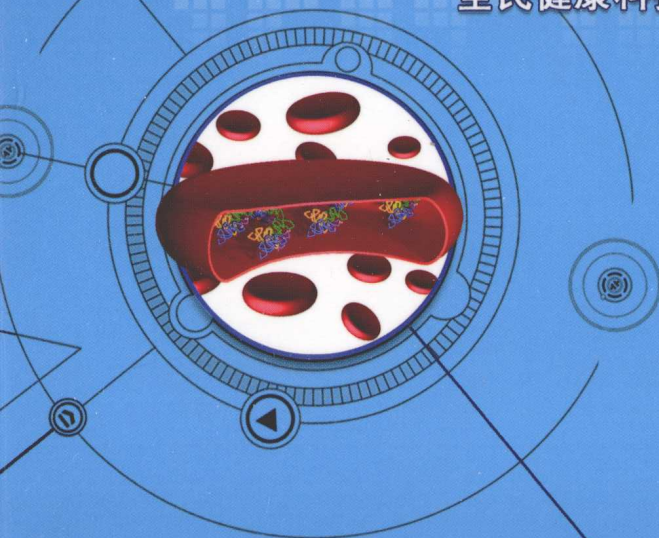


国家科技支撑计划课题“常见多发病防治技术要点筛选和普及研究”培训用书

全民健康科技行动



主编 纪立农 宁光



HbA_{1c}



“中国糖化血红蛋白教育计划”教材

糖化血红蛋白

Glycosylated Hemoglobin



人民卫生出版社

中国临床检验学会《临床检验操作规程》(第4版)指定教材

临床检验操作规程(第4版)



临床检验操作规程(第4版)



HbA_{1c}

《临床检验操作规程》(第4版)指定教材

糖化血红蛋白

《临床检验操作规程》(第4版)指定教材

人民卫生出版社

糖化血红蛋白

Glycosylated Hemoglobin

主 编 纪立农 宁 光

编 者 (按姓氏笔画排列)

王冬环 (卫生部临床检验中心)

王丽娟 (拜耳医药保健有限公司)

申子瑜 (卫生部医政司)

宁 光 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)

母义明 (中国人民解放军总医院)

刘 蔚 (北京大学人民医院)

安凌王 (德麦迪公关顾问有限公司)

祁国明 (中华医学会)

纪立农 (北京大学人民医院)

李光伟 (中日友好医院)

邹大进 (上海长海医院)

张传宝 (卫生部临床检验中心)

陆菊明 (中国人民解放军总医院)

陈文祥 (卫生部临床检验中心)

洪天配 (北京大学第三医院)

郭立新 (北京医院)

唐 芹 (中华医学会)

学术秘书 安凌王 (兼)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

糖化血红蛋白/纪立农等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2010. 8

ISBN 978-7-117-13232-9

I. ①糖… II. ①纪… III. ①糖尿病—诊疗
IV. ①R587.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (2010) 第 129537 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

糖化血红蛋白

主 编: 纪立农 宁 光

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/32 印张: 6

字 数: 161 千字

版 次: 2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13232-9/R · 13233

定 价: 24.60 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

近几十年来，糖尿病患病率在世界范围内呈上升趋势，IDF 2009年公布的统计数据显示，2007年全球糖尿病患者人数已达2.46亿，预计到2025年将增加55%，达到3.8亿；根据最新的流行病学调查数据推算的中国糖尿病患者人数为9240万，中国成为糖尿病大国。糖尿病给患者、家庭和社会造成的危害来自于糖尿病的急、慢性并发症，这些并发症严重地威胁着患者的健康甚至生命，导致医疗费用急剧增长，给个人、家庭和社会均带来了沉重的负担。

早期发现发生糖尿病的高风险者和早期诊断糖尿病并对他们进行及时的干预和规范治疗，是减少糖尿病的发病人数和延缓糖尿病并发症的发生、发展的关键措施。在糖尿病的管理中，糖化血红蛋白（ HbA_{1c} ）一直是用于评价治疗方案有效性的金标准。此外，因 HbA_{1c} 是反映长期血糖变化的稳定指标，近些年来用 HbA_{1c} 诊断糖尿病成为研究的热点。2009年美国糖尿病协会（ADA）、欧洲糖尿病研究协会（EASD）和国际糖尿病联盟（IDF）共同组织了国际专家委员会对 HbA_{1c} 是否可以被用作诊断糖尿病的方法进行了系统的证据回顾和讨论，最后一致同意推荐使用 HbA_{1c} 诊断糖尿病并发表了工作报告。紧随其后，ADA在其《2010年糖尿病诊疗指南》（Standards of Medical Care in Diabetes—2010）及同期发布的《糖尿病诊断和分类》

(Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) 中正式将HbA_{1c}推荐作为诊断糖尿病的首选方法。

鉴于HbA_{1c}在糖尿病诊断和管理中的重要地位,而目前我国尚无系统介绍HbA_{1c}相关知识的书籍,特邀国内从事糖尿病临床防治和临床检验的专家共同编写此书。本书分为HbA_{1c}的基础知识、HbA_{1c}与糖尿病管理、HbA_{1c}与糖尿病诊断和筛查、HbA_{1c}的检测四大部分,是国际上第一本全面介绍HbA_{1c}的书,适用于从事临床及检验工作的各级医生和糖尿病健康保健相关人员。我们衷心地希望《糖化血红蛋白》能帮助临床医生更好地理解HbA_{1c}这个反映长期血糖控制状况的金标准和糖尿病诊断的重要手段,在临床上更好地使用这个指标指导糖尿病的治疗,使之成为提高糖尿病患者整体健康水平、降低糖尿病及其并发症、有效提高我国糖尿病治疗水平的重要工具。

同时,《糖化血红蛋白》也是“中国糖化血红蛋白教育计划”项目指定使用教材。“中国糖化血红蛋白教育计划”(www.chep-med.com)是由中华医学会科普部“糖尿病防治技术筛选和普及研究”课题组主办、卫生部临床检验中心协办的项目,也是国家科技支撑计划课题“常见多发病防治技术要点筛选和普及研究”中的重要部分。目的是为了促进糖化血红蛋白检测技术在我国糖尿病管理中的广泛和正确使用,加速糖化血红蛋白检测方法的标准化进程,开展与糖化血红蛋白应用相关的研究工作,最终提高我国糖尿病的诊断、治疗和管理水平,更好地控制糖尿病。该计划预计用2~3年时间,培训卫生技术人员1.8万人左右,教育糖尿病患者2万余人,活动将覆盖我国4个直辖市以及内地27个省(自治区)的省会城市及2个地级市。

《糖化血红蛋白》的编写历时1年，经过诸多作者的辛勤努力，在此我向辛苦付出的各位编委会成员致以真挚的谢意！“中国糖化血红蛋白教育计划”是一项服务于大众的公益事业，得到了来自拜耳医药保健有限公司、爱科来国际贸易（上海）有限公司、赛诺菲安万特（中国）投资有限公司、礼来苏州制药有限公司的支持！在此，我也向这些与我们医务工作者一起致力于更好地控制糖尿病的企业致以衷心的感谢！

纪立农

2010年6月于北京

父
子
孫
弟
妹
妻
妾
家
人
等
同
行
禮
拜
祭
禮
畢
後
各
人
分
別
回
家
禮
拜
祭
禮
畢
後
各
人
分
別
回
家

子
孫
弟
妹
妻
妾
家
人
等
同
行
禮
拜
祭
禮
畢
後
各
人
分
別
回
家

子
孫
弟
妹
妻
妾
家
人
等
同
行
禮
拜
祭
禮
畢
後
各
人
分
別
回
家

1.2 血糖	22
1.3 糖化血清蛋白	24
1.4 HbA _{1c}	26
2. HbA _{1c} 是反映糖尿病患者血糖长期控制水平的金标准	26
2.1 HbA _{1c} 在人群中的分布特征	26
2.2 HbA _{1c} 与糖尿病并发症的相关性	28
2.3 HbA _{1c} 降低与糖尿病并发症发生风险的改善	37
2.4 临床医师和患者对HbA _{1c} 的了解程度影响 糖尿病控制效果	63
2.5 在多个糖尿病指南中HbA _{1c} 的地位和控制目标	64
3. 如何在糖尿病管理中综合应用HbA _{1c} 及其他血糖监测指标	68
3.1 根据病理生理状态选择血糖监测指标	68
3.2 HbA _{1c} 的监测	69
3.3 自我血糖监测	69
3.4 动态血糖监测	71
3.5 尿糖监测	72
3.6 同时检测血糖、GSP及HbA _{1c} 的意义	72

第三章 HbA_{1c}与糖尿病诊断和筛查 / 79

1. 筛查和早期诊断糖尿病是糖尿病管理的重要环节	79
1.1 糖尿病的国内外流行形势	79
1.2 筛查和早期诊断糖尿病的意义	86
2. 糖尿病诊断标准（血糖切点）的确定方法和历史变迁	88
2.1 基于血糖水平分布的糖尿病诊断	88
2.2 基于血糖水平与长期并发症发生风险的糖尿病诊断	90
3. 现有糖尿病诊断方法的缺陷	93
3.1 两个血糖检测方法诊断糖尿病的符合率不高	94
3.2 血糖变异率高、重现性差	96
3.3 实验室检测前误差与检测误差对结果的影响	98

3.4 OGTT在实施中遇到的问题	100
4. 用HbA _{1c} 诊断糖尿病的探索	101
4.1 HbA _{1c} 是否可用于诊断糖尿病	102
4.2 用HbA _{1c} 诊断糖尿病的切点应为多少	104
4.3 HbA _{1c} 检测是否可以定义特定的亚糖尿病性 “高危”状态	106
4.4 是否应该用HbA _{1c} 发现糖尿病高危人群	106
4.5 使用HbA _{1c} 诊断糖尿病的局限性	107
4.6 用HbA _{1c} 诊断糖尿病的国际动态	110
5. 用HbA _{1c} 筛查糖尿病	114

第四章 HbA_{1c}的检测 / 127

1. HbA _{1c} 常规测定方法的原理及特点	127
1.1 离子交换层析法	127
1.2 亲和层析法	128
1.3 免疫法	128
1.4 电泳法	129
1.5 酶法	129
2. HbA _{1c} 检测的标准化	130
2.1 HbA _{1c} 检测标准化的意义	130
2.2 国际上HbA _{1c} 检测标准化的工作介绍	131
3. HbA _{1c} 检测的规范化	162
3.1 国内、国际常用的HbA _{1c} 检测方法（仪器）	162
3.2 HbA _{1c} 检测的质量保证	166
3.3 HbA _{1c} 检测的干扰因素	168

第一章 HbA_{1c}的基础知识

1. HbA_{1c}与糖尿病关系的发现历史

在HbA_{1c}与糖尿病关系的发现历史中，Rahbar做出了重要贡献。1962~1965年Rahbar^[1]应用醋酸纤维素膜电泳技术电泳血红蛋白（hemoglobin，Hb），发现许多异常的Hb变种。当应用醋酸纤维素膜和淀粉凝胶在pH 8.6电泳溶血产物时，Rahbar发现其电泳产物为主要的快速泳带血红蛋白A（HbA，占Hb的98%）和次要的慢速泳带血红蛋白A₂（HbA₂，占Hb的2%）。在对1例患者的血样本进行醋酸纤维素膜电泳时，Rahbar发现了一条异常的快速泳带组分，该成分为脱尾的条带，不能与正常的HbA分开，出现于HbA条带之前，与已知的快速泳带Hb变种不同。这种异常的成分在pH 6.0的柠檬酸缓冲液中进行凝胶电泳时显示出清晰的条带，位于胎儿血红蛋白（HbF）之前，泳动速度比HbA快，占HbA的10%~15%。这种异常的Hb能耐受50℃的热变性和异丙醇实验，与其他的Hb变种无关。直到1967年这种快速Hb的身份仍然是个谜。后来在对Vaziri医院的1例67岁的女性患者的血样进行醋酸纤维素膜电泳时，发现在她的电泳产物中也存在这种异常的快速Hb，回顾她的病史时发现她是1例血糖控制不佳的严重糖尿病患者。起初认为这是偶然现象，因为遗传性异常Hb患者也可能罹患糖尿病。然而随后一些糖尿病患者的血样本经电泳后也得到相同的结果。于是，对糖尿病患者的血样本进行电泳成为Rahbar的研究重点，为保证能检测到异常的快速Hb，他用长达3

个月的时间对47例糖尿病患者进行了研究，于1968年发表了题为糖尿病血红蛋白成分的文章^[2]。1969年，Rahbar发表了他进一步的研究发现，快速泳动的Hb实际上与HbA_{1c}的结构相同，在糖尿病患者中其浓度增加2~3倍^[3]。至此，研究者认识到糖尿病与HbA_{1c}之间的初步关系，进而对HbA_{1c}的化学形成过程进行了大量的研究。此后的大量临床研究均证实，HbA_{1c}可作为糖尿病患者长期血糖控制的指标，而且与糖尿病慢性并发症的发生及发展有密切关系。

2. HbA_{1c}的化学结构

正常人出生后有3种血红蛋白：①HbA，由一对 α 链和一对 β 链组成（ $\alpha_2\beta_2$ ），为正常人主要血红蛋白，占血红蛋白总量的95%以上。HbA胚胎2个月时即有少量出现，初生时占血红蛋白的10%~40%，出生6个月后即达成人水平。②HbA₂，由一对 α 链和一对 δ 链组成（ $\alpha_2\delta_2$ ），自出生后6~12个月起，占血红蛋白的2%~3%。③HbF，由一对 α 链和一对 γ 链组成（ $\alpha_2\gamma_2$ ），初生时占体内血红蛋白的70%~90%，以后逐渐减少，至生后6个月，含量降至血红蛋白总量的1%左右（表1-1）^[4, 5]。成人HbA的2个 α 链和2个 β 链在结构上相似，每个链都包含1个亚铁血红素分子和一系列氨基酸（ α 链和 β 链分别含有141个和146个氨基酸）。由于分子结构的独特性，血红蛋白分子上的N-末端缬氨酸以及 α 链和 β 链的赖氨酸残基上都存在着一些能够和包括葡萄糖在内的糖类进行生化反应的位点，生成的产物称为糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, GHb）。

表1-1 血红蛋白3种组分的比例

血 红 蛋 白		结 构	占总血红蛋白的比例
胎儿血红蛋白	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	1%左右
成人血红蛋白	HbA	$\alpha_2\beta_2$	>95%
	HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	2%~3%

根据所带电荷的不同,使用阳离子交换层析法或电泳法分离HbA,按照迁移的顺序而不考虑所连接糖类的不同,其亚组分可以被命名为HbA₀、HbA_{1a1}、HbA_{1a2}、HbA_{1b}和HbA_{1c},没有连接糖类的血红蛋白迁移到的区域被称为A₀(表1-2)。引起临床研究兴趣的主要是4种含有葡萄糖的稳定的糖化血红蛋白,其中含量最多的是 $\alpha_2(\beta\text{-N-glucose})_2$,这个组分根据迁移的位置被命名为HbA_{1c};由于所连接的葡萄糖没有导致净电荷的改变,另外3种稳定的糖化血红蛋白随着HbA₀一起迁移。“总A₁”是指电荷依赖方法中所测量到的组分HbA_{1a1}、HbA_{1a2}、HbA_{1b}和HbA_{1c},而不包括位于A₀位置的3种稳定的糖化血红蛋白。

图1-1为HbA和HbA_{1c}的结构示意图[Glycated Hemoglobin (GHb)].www.tulipgroup.com/Common_New/techseries_list.htm。

表1-2 血红蛋白的结构

血红蛋白		结 构
HbA	$\alpha_2\beta_2$	
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	
HbA _{1a1}	$\alpha_2(\beta\text{-N-fructose-1, 6-diphosphate})_2$	
HbA _{1a2}	$\alpha_2(\beta\text{-N-glycose-6-phosphate})_2$	
HbA _{1b}	$\alpha_2(\beta\text{-N-unidentified carbohydrate})_2$	
(labile) HbA _{1c}	$\alpha_2(\beta\text{-N=glucose})_2 \rightarrow$	易变成分,是稳定HbA _{1c} 的前体
(stable) HbA _{1c}	$\alpha_2(\beta\text{-N-glucose})_2$	稳定的糖基化血红蛋白
HbA-Glc	$\alpha_2(\beta\text{-LysN-glucose})_2$	
	$(\alpha\text{-LysN-glucose})_2\beta_2$	
	$(\alpha\text{-N-glucose})_2\beta_2$	

HbA_{1c}与空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、葡萄糖耐量试验中的葡萄糖峰值以及曲线下面积、过去数周的平均血糖水平之间存在密切关系。正常人维持一定的血糖水平,即会形成正常范围内的HbA_{1c},当血糖浓度增加时, β 链与 α 链糖化的比值增加, β 链上的糖基化位点数目也增加^[6]。因此,HbA_{1c}是评价血糖控制好坏的重要标准。

糖化血红蛋白

Glycosylated Hemoglobin

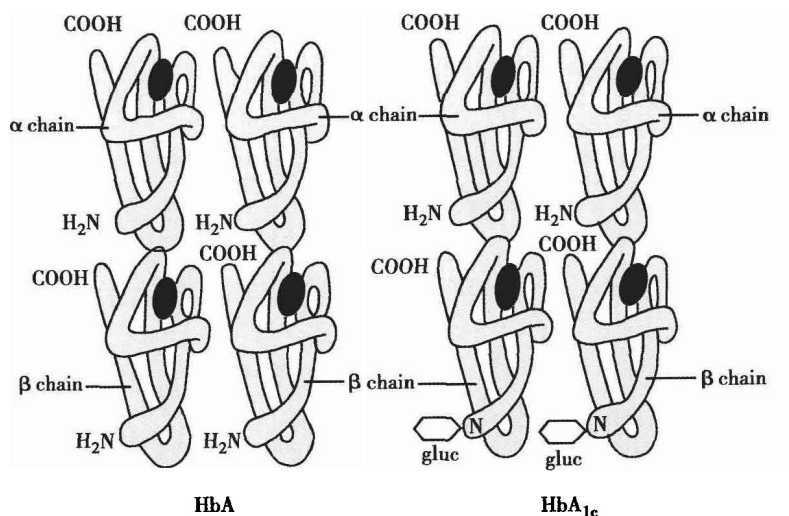
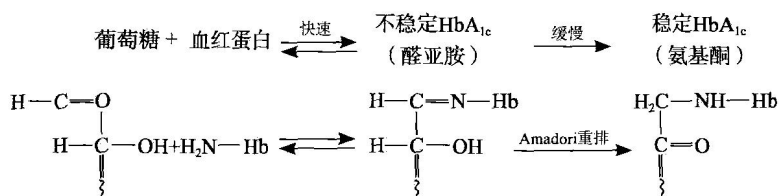


图1-1 HbA与HbA_{1c}的区别

3. HbA_{1c}的生物合成过程

在正常人中，葡萄糖在血液中循环，并可自由扩散通过红细胞膜，红细胞内的葡萄糖浓度和血浆中的葡萄糖浓度大致相同。当血浆葡萄糖水平上升时，红细胞内葡萄糖的浓度也上升。以游离醛基形式存在的葡萄糖，可以与红细胞上的血红蛋白分子发生反应。血红蛋白 β 链N-末端的缬氨酸为最常见的糖基化位点。葡萄糖的游离醛基集团连接到2个或只是其中1个 β 链的N-末端缬氨酸上，或者，与血红蛋白分子的游离赖氨酸集团形成Schiff碱或醛亚胺。这是个相对迅速并且可逆的过程，取决于红细胞中葡萄糖的浓度。然后，由于葡萄糖分子的C2位置存在1个羟基，C2处就可以发生一个双键的转变，也就是经Amadori分子重新排列，形成氨基酮化合物。这是一个缓慢的过程，并且一旦形成就不可逆。这个过程称作糖基化（图1-2）。

图1-2 HbA_{1c}的形成过程

糖化血红蛋白就是红细胞中血红蛋白与葡萄糖持续且不可逆地进行非酶促蛋白糖基化反应的产物，并且其寿命与红细胞的寿命一致。当血液中葡萄糖浓度较高时，人体所形成的糖化血红蛋白含量也会相对较高。正常生理条件下，非酶促糖基化反应产物的生成量与反应物的浓度成正比。由于血红蛋白浓度保持相对稳定，糖基化水平主要取决于血液中葡萄糖的浓度，也与血红蛋白与葡萄糖接触的时间长短有关^[5]。

4. HbA_{1c}形成的动力学

人体内红细胞的寿命一般为120天，在红细胞死亡前，血液中糖化血红蛋白含量也会保持相对恒定。因此，糖化血红蛋白水平反映的是在检测前120天内的平均血糖水平，而与抽血时间、患者是否空腹、是否使用胰岛素等因素无关，是判定糖尿病患者长期血糖控制情况的良好指标。

糖化血红蛋白存在于红细胞的整个寿命过程中，但是在这120天中，近期血糖对糖化血红蛋白值的影响最大^[7]。Tahara^[8]等通过数学模型预测和体内研究证实，HbA_{1c}与最近发生事件的相关性大于较前发生的事件。该研究选取10名2型糖尿病患者，其入院时FPG均大于11mmol/L，HbA_{1c} > 10%。入院后迅速使这些患者的FPG下降，并控制在8mmol/L以下维持4个月。研究结果显示，平均FPG降低一半的时间为(6.9 ± 2.6)天，而HbA_{1c}改变50%、75%的时间分别为(32 ± 6)天和(63 ± 11)天。因此，在

血糖控制稳定的患者中，测定前30天内的血糖水平对当前HbA_{1c}结果的贡献率为50%，再之前的1个月其血糖的贡献率为25%，而测定前90~120天的只占10%（图1-3）。

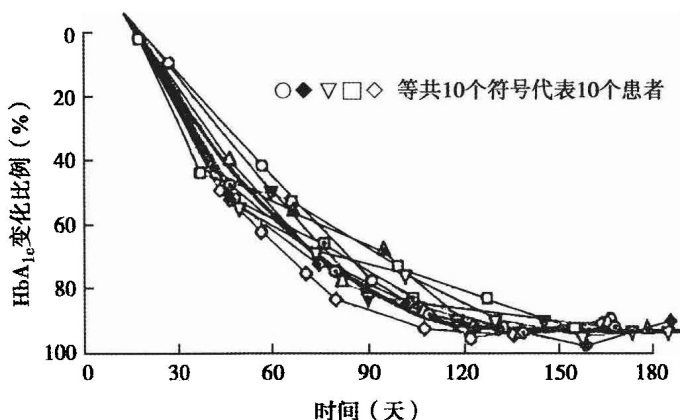


图1-3 线性动力模型中HbA_{1c}水平相对于血糖逐步下降的理论反应

目前尚无证据表明2个平均血糖水平相同但血糖波动性不同的患者是否会有相似的糖化血红蛋白水平。但是，McCarter等^[9]对糖尿病控制和并发症试验（DCCT）研究中的数据进一步分析显示，血糖的不稳定性可能对糖化血红蛋白的结果影响较小。Derr等^[10]对256名患者的自我监测血糖数值及HbA_{1c}进行了分析，发现血糖控制较差的患者血糖波动较大，个体的血糖波动与HbA_{1c}相关（ $r=0.375$ ），但在用线性回归模型调整了平均血糖对HbA_{1c}的影响后，个体血糖波动对HbA_{1c}的影响变得不显著了。

5. 影响HbA_{1c}测定结果的因素

5.1 血糖水平

HbA_{1c}的测定结果取决于血糖水平，几十年来，已经有很多研究证明HbA_{1c}与平均血糖、FPG及餐后血糖都有很好的相关性^[11-15]。

DCCT研究中测定了1441名受试者的HbA_{1c}和7个时间点血糖（三餐前、三餐后及睡前），平均随访时间为6.5年。Rohlfing等^[12]对来自DCCT研究的数据库进行分析，发现平均血糖与HbA_{1c}间存在线性关系（图1-4），线性回归方程可表示为：平均血糖（mmol/L）=1.98×HbA_{1c}（DCCT）-4.29（ $r=0.82$ ）。与7个时间点血糖谱相比，单个时间点与HbA_{1c}的相关性较低；相对于单个时间点来说，下午及夜间的血糖（午餐后、晚餐前后及睡前）与HbA_{1c}的相关性较上午的时间点（早餐前后及午餐前）更强。一项日本人的研究入选了自1980~1998年进行过75g-口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT）的13 174个个体，应用高效液相色谱法检测HbA_{1c}，结果发现，HbA_{1c}无论是跟FPG还是OGTT测得的2小时血糖（2hPG）都有很好的线性关系（图1-5，图1-6）^[13]。

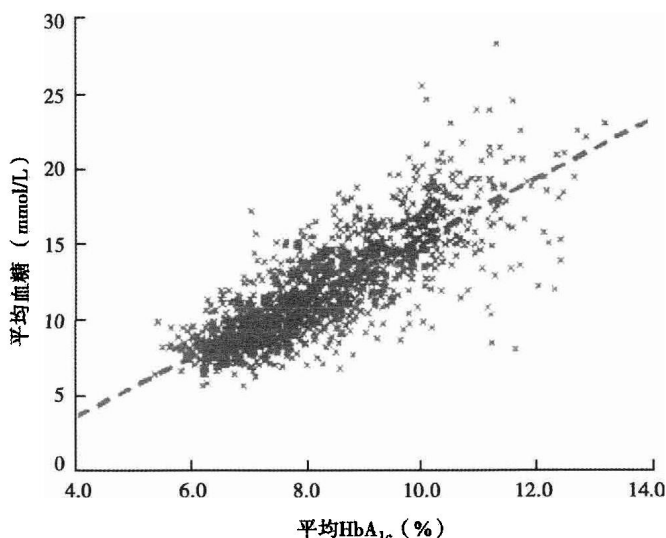


图1-4 HbA_{1c}与平均血糖的相关性

$n=1469$, $r=0.82$, 平均血糖（mmol/L）=1.98×HbA_{1c}（DCCT）-4.29