

• 临床检验研究论著 •

糖化血红蛋白检测用于妊娠糖尿病诊断的 meta 分析

梁培松, 王结珍

(中山大学附属中山市人民医院检验医学中心, 广东中山 528400)

摘要:目的 评价糖化血红蛋白(HbA1c)检测在妊娠糖尿病的诊断中的价值。方法 检索 PubMed、Ovid、Springer 数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库中的相关文献,根据纳入和排除标准筛选文献,然后提取纳入文献的反应诊断性能的特征信息。数据采用 Meta-Dise1.4 和 SPSS12.0 软件进行统计分析,检验各研究结果的异质性,并根据异质性检验结果选择相应效应模型,综合评价诊断优势比、灵敏度、特异度、似然比和汇总受试工作者特征曲线(SROC)的曲线下面积(AUC)等指标。结果 共纳入 18 篇文献,经异质性检验为同质,采用固定效应模型作 meta 分析,得到合并诊断优势比、敏感度、特异度、阳性似然比和阴性似然比分别为 159.02(95%CI:110.70~228.43)、0.83(95%CI:0.81~0.86)、0.97(95%CI:0.96~0.98)、26.20(95%CI:19.39~35.41)和 0.17(95%CI:0.15~0.20),SROC AUC=0.974 0, $Q^* = 0.926 5$ 。结论 HbA1c 检测是一种可以用于妊娠糖尿病诊断的敏感、特异、快速、简便的方法。

关键词: 血红蛋白 A, 糖基化; 糖尿病, 妊娠; meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-1969-02

The diagnostic performance of glycosylated hemoglobin measurement for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis

Liang Peisong, Wang Jiezheng

(People's Hospital of Zhongshan City Affiliated to Sun Yat-sen University, Zhongshan, Guangdong 528400, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the validity of glycosylated hemoglobin measurement in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. **Methods** Pertinent literature retrieval was performed in PubMed, Ovid, Springer Database, China Academic Journals Full-Text database, VIP database and Wanfang database. Literature was selected according to the selecting criteria, from which the data indicated the diagnostic performance was extracted. Then the data was analyzed by software Meta-Dise1.4 and SPSS12.0. Appropriated effects mode was selected to analyse diagnostic odds ratio, sensitivity, specificity, likelihood ratio, the area under the SROC curve and other indexes, according to the results of tests for heterogeneity. **Results** 18 articles were included in the study and the homogeneous tests indicated no statistically significance. Therefore, the data was analyzed by meta-analysis with the fixed-effects model, the summarized diagnostic odds ratio, sensitivity, specificity, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 159.02(95%CI:110.70-228.43), 0.83(95%CI:0.81-0.86), 0.97(95%CI:0.96-0.98), 26.20(95%CI:19.39-35.41) and 0.17(95%CI:0.15-0.20), respectively. The SROC AUC was 0.974 0 and Q^* was 0.926 5. **Conclusion** HbA1c mesurment is a sensitive, specific, rapid and convenient method for the diagnosis of gestational diabetes mellitus.

Key words: hemoglobin A, glycosylated; diabetes, gestational; meta-analysis

妊娠糖尿病是妊娠期最常见的并发症之一,如未及时发现和合理处理可引起巨大儿、胎儿畸形等,并使先兆子痫、难产的发生率及母婴围生期病死率增加,是常见的产科高危因素之一。目前,诊断妊娠糖尿病的常规方法有空腹血糖、葡萄糖耐量试验(OGTT)和糖化血红蛋白(HbA1c)检测。仅依靠常规空腹血糖检查易造成漏检而延误治疗,而 OGTT 操作繁琐,花费时间长,重复性差,受多种因素影响和限制,给患者带来痛苦和不便。因此,寻找一种敏感度和特异度较高、操作简单易行的检查方法诊断妊娠糖尿病极为重要。HbA1c 作为糖尿病筛选、诊断、血糖控制及疗效检测的有效指标,在临床上应用逐渐增多。由于 HbA1c 对妊娠糖尿病的诊断存在种族差异,本研究仅对已发表的关于 HbA1c 检测用于中国妊娠妇女妊娠糖尿病诊断的报道进行 meta 分析,评价 HbA1c 检测在妊娠糖尿病诊断中的应用价值,为 HbA1c 检测的临床应用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准 纳入标准:(1)研究对象为中国妊娠妇女;(2)研究目的为评价或探讨 HbA1c 检测用于妊娠糖尿病诊断的价值;(3)研究对象包括血糖正常妊娠组和妊娠糖尿病组;(4)能直接或间接获得 HbA1c 诊断妊娠糖尿病的真阳性值、假阴性值、真阴性值、假阳性值、敏感度、特异度、诊断优势比;(5)有明确的妊娠糖尿病诊断标准或用 OGTT 确诊妊娠糖

尿病。排除标准:无诊断妊娠糖尿病的方法,数据不全或有误,重复发表的文献,对照组不是妊娠妇女,以及文摘、讲座、综述、述评类文献。

1.2 方法

1.2.1 数据库检索 西文数据库:PubMed、Ovid 和 Springer 数据库;中文数据库:中国期刊全文数据库、万方数据库和维普数据库。检索已发表的在库文献。检索策略:英文检索词为“Gestation”、“diabetes”、“glycosylated hemoglobin”;中文检索词为“妊娠”、“糖尿病”、“糖化血红蛋白”。

1.3 文献资料提取 由 2 名评价员按预先制定的数据提取表提取文献资料:(1)研究背景和设计信息,包括作者、发表时间、试验方法及诊断阈值;(2)妊娠糖尿病的诊断标准;(3)诊断试验参数信息的提取及处理,包括真阳性值、假阴性值、真阴性值、假阳性值、诊断优势比、敏感度、特异度、阳性似然比和阴性似然比。

1.4 文献的质量评价 文献的质量分级主要参照诊断试验质量评价标准^[1],由 2 名评价者独立评价,若评价不一致者,经讨论决定。

1.5 统计学处理 采用 Meta-Dise1.4 和 SPSS12.0 软件进行数据统计分析。采用 Spearman 秩相关分析检查有无阈值效应引起的异质性;对敏感度和特异度采用 χ^2 检验;对阳性似然比

和阴性似然比及诊断优势比采用 Cochrane-Q 检验;如存在异质性则采用随机效应模型进行 meta 分析,反之采用固定效应模型进行。 I^2 是异质性检验的定量指标,在 Cochrane 系统评价中, $I^2 \leq 50\%$ 时,研究结果间无明显异质性; $I^2 > 50\%$ 时,研究结果间存在异质性。然后,按照相应的效应模型计算合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比及其 95% CI。建立汇总后的受试者工作特征曲线(SROC),并计算曲线下面积(AUC)和 Q^* 指数, Q^* 指数为 SROC 曲线与直线相交处(敏感度等于特异度)的敏感度, Q^* 指数越大,表示诊断试验的准确性越大;AUC 在 0.5~<0.7 的范围,表明诊断价值较

低;AUC 在 0.7~0.9 的范围,表明诊断价值中等;AUC 大于 0.9 则表明诊断价值较高。

2 结 果

2.1 纳入本研究文献的基本情况 根据纳入和排除标准最终纳入 18 篇,均为中文文献,其基本特征见表 1。其中 13 篇文献有明确的诊断标准;5 篇用 OGTT 确诊妊娠糖尿病,但未提及 OGTT 诊断的阈值。所有的文献均未提及是否采用盲法、是否有退出病例及研究对象是否为连续纳入。不同研究采用的试剂和仪器不尽相同,试验设定的诊断阈值也不完全相同。

表 1 18 篇文献基本特征

作者及发表年份	诊断阈值 (%)	血糖正常妊娠组(n)	妊娠糖尿病组(n)	真阳性值	假阳性值	假阴性值	真阴性值	敏感度	特异度	诊断优势比
马勇 2004 ^[2]	>6.0	50	36	29	2	7	48	0.81	0.96	99.43
徐震 2005 ^[3]	>6.0	50	40	33	2	7	48	0.83	0.96	113.14
蒋微 2006 ^[4]	>6.5	50	36	29	2	7	48	0.81	0.96	99.43
李继红 2006 ^[5]	>6.0	60	56	45	2	11	58	0.80	0.97	118.64
张丽珍 2007 ^[6]	>7.0	80	62	50	3	12	77	0.81	0.96	106.94
刘金菊 2007 ^[7]	>6.4	86	119	102	1	17	85	0.86	0.99	510.00
吕宜华 2008 ^[8]	>6.3	40	36	29	2	7	38	0.81	0.95	78.71
鄢斌 2008 ^[9]	>6.2	68	32	26	3	6	65	0.81	0.96	93.89
廖彦 2009 ^[10]	>6.0	40	40	32	1	8	39	0.80	0.98	156.00
林云华 2009 ^[11]	>6.0	38	40	33	1	7	37	0.83	0.97	174.43
邓兆亨 2010 ^[12]	>6.0	139	59	48	4	11	135	0.81	0.97	147.27
李晶 2010 ^[13]	≥ 6.0	60	46	37	2	9	58	0.80	0.97	119.22
陈国新 2010 ^[14]	>6.0	80	64	56	2	8	78	0.88	0.98	273.00
庞铃霞 2010 ^[15]	>6.0	318	105	87	6	18	312	0.83	0.98	251.33
谢艳红 2010 ^[16]	>7.0	60	43	33	1	10	59	0.77	0.98	251.33
王韶明 2011 ^[17]	≥ 6.0	50	32	26	2	6	48	0.81	0.96	251.33
秦燕 2011 ^[18]	>6.0	44	28	26	1	2	43	0.93	0.98	251.33
胡俊 2012 ^[19]	>6.0	78	63	60	6	3	72	0.95	0.92	251.33

2.2 meta 分析结果 纳入文献中,灵敏度对数与(1-特异度)对数经 Spearman 相关分析,其相关系数为 -0.066, $P = 0.796$,表明尚不能认为存在阈值效应。18 项研究资料经异质性检验,诊断优势比(Cochran-Q = 6.84, $P = 0.986$, $I^2 = 0.0\%$)、敏感度($\chi^2 = 15.55$, $P = 0.556$, $I^2 = 0.0\%$)、特异度($\chi^2 = 9.31$, $P = 0.930$, $I^2 = 0.0\%$)、阳性似然比(Cochran-Q = 8.67, $P = 0.950$, $I^2 = 0.0\%$)、阴性似然比(Cochran-Q = 11.24, $P = 0.844$, $I^2 = 0.0\%$)均具有同质性,因此均采用固定效应模型作 meta 分析,得到合并诊断优势比为 159.02(95% CI: 110.70~228.43)、合并敏感度为 0.83(95% CI: 0.81~0.86),合并特异度为 0.97(95% CI: 0.96~0.98),合并阳性似然比为 26.20(95% CI: 19.39~35.41)及合并阴性似然比为 0.17(95% CI: 0.15~0.20),SROC AUC = 0.974 0, $Q^* = 0.926 5$ 。

3 讨 论

针对中国 18 个城市的 1 万多例孕妇的研究显示,采用不同诊断标准,妊娠糖尿病发病率为 4.3%~5.1%^[20-21]。第 2 届妊娠糖尿病国际学术会议建议对所有孕妇进行妊娠糖尿病筛查。临床上常用空腹血糖、糖氏筛查实验及 OGTT 对糖尿病进行筛查和诊断,但会受多种因素限制。而 HbA1c 反映了前 1~2 个月的平均血糖水平,其检测不受抽血时间,患者接受检查时是否为空腹的影响,快速简便,采血量少。近年来,在国际上已逐渐推行使用 HbA1c 对妊娠糖尿病进行诊断和监测。

现今国内外就 HbA1c 对妊娠糖尿病的诊断价值已有很多报道,但是将其作为筛查还是诊断试验仍存在争议。本研究就 HbA1c 用于妊娠糖尿病的诊断进行 meta 分析。本研究检索

到的文献根据纳入标准进行排除,最终纳入 18 篇文献。HbA1c 对妊娠糖尿病的筛查和诊断有较高的合并灵敏度(0.83)和特异度(0.97),同时反映灵敏度和特异度的复合指标阳性似然比为 26.20,提示妊娠糖尿病患者 HbA1c 的阳性率比正常妊娠者高 26.20 倍,阴性似然比为 0.17,提示 HbA1c 检测被错误判断的概率是正确判断的 17%。合并诊断优势比为 159.02。SROC AUC = 0.974 0, $Q^* = 0.926 5$,提示 HbA1c 诊断妊娠糖尿病的准确性很高。

本研究的局限性:(1)本 meta 分析的文献均通过电子检索获得,存在文献漏检的风险,导致资料分析可能不够全面;(2)本研究纳入的文献对妊娠糖尿病的诊断标准不一致,因此,对正常妊娠和妊娠糖尿病的界定不一致,特别是对妊娠糖尿病与糖耐受受损的孕妇界定不一致,严重影响了研究的准确性,研究间的可比性;(3)从纳入的文献可知,用于检测 HbA1c 的方法不一致,致使诊断阈值也不一致,同样影响了研究间的可比性;(4)纳入研究的文献中,对照组中未纳入糖耐受受损妊娠妇女,研究可能存在一定缺陷。

综上所述,虽然 HbA1c 检测用于妊娠糖尿病的诊断仍存在争议,有很多问题有待解决,但不可否认 HbA1c 检测仍是一种敏感、特异、快速、简便妊娠糖尿病诊断方法。

参考文献

[1] 王吉耀. 循证医学与临床实践[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 14-22.
 [2] 马勇, 覃艳玲. 糖化血清蛋白及糖化血红蛋白在(下转第 1972 页)

表 2 不同比值对多发性骨髓瘤患者生存的影响

检测值及范围	n(%)	总体生存率(%)	
		1 年	3 年
IgG _κ /IgG _λ : 0.40~13.00	10(55.6)	92.4±4.5	79.2±10.4
IgG _κ /IgG _λ : 小于 0.40 或大于 13.00	8(44.4)	64.2±8.3	36.9±9.2
IgG _κ <23.70 g/L 或 IgG _λ <22.15 g/L	9(50.0)	95.2±3.0	57.2±5.7
IgG _κ ≥23.70 g/L 或 IgG _λ ≥22.15 g/L	9(50.0)	75.5±7.5	33.5±8.6

3 讨 论

多发性骨髓瘤是一种恶性单克隆增殖病。单克隆免疫球蛋白升高是指一个细胞在某一分裂阶段发生突变,然后急剧分化、增殖,并大量表达某一单一的免疫球蛋白,即 M 蛋白^[2]。免疫球蛋白检测结果显示,各型多发性骨髓瘤所占比例不同, IgG 型最多,但与某些疾病还是难以鉴别,同时检测轻链比例可以对疾病加以区分^[3]。

免疫球蛋白分子由 2 条重链和 2 条轻链组成,多发性骨髓瘤患者体内 IgG_κ、IgG_λ、IgG_κ/IgG_λ 明显异常。Hevylite™ 法是一种检测完整的免疫球蛋白分子的重链和轻链恒定区之间独特的交界抗原表位的方法,可以分别测定不同的轻链类型的免疫球蛋白的,即 IgG_κ、IgG_λ、IgA_κ、IgA_λ、IgM_κ、IgM_λ^[1]。本研究对多发性骨髓瘤患者的血清样本进行了 IgG_κ、IgG_λ 水平及 IgG_κ/IgG_λ 检测。大多数多发性骨髓瘤患者体内的同种型特异性单克隆蛋白水平大于正常范围的上限^[4]。曾有文献分析了健康人群中血清游离轻链(sFLCs)与年龄和性别相关性,显示随年龄的增长, sFLC 值逐渐增高,60 岁以上的增加更明显^[5],并且肾功能的变化对 sFLC 水平也有影响^[6]。

现在临床应用比较广泛的预后分期系统有 Durie-Salmon 分期和 ISS 分期^[7],有研究显示 Durie-Salmon 分期更多的是反映的是疾病的临床进程^[8]。与此同时,人们也开始关注其他因素在多发性骨髓瘤患者预后评价中的作用,如染色体异常^[9], sFLCs 的检测^[10-11]。本研究显示:初诊时的 IgG_κ、IgG_λ 水平、IgG_κ/IgG_λ 比值均与患者的预后相关。

这些结果表明, Hevylite™ 法检测 IgG_κ、IgG_λ 水平,并计算 IgG_κ/IgG_λ 比值,操作简便,检测指标可定量,在多发性骨髓瘤

的诊断、疗效判断、病情检测和预后评价等方面均具有应用的价值,结合其他相关检测,有助于制定和调整多发性骨髓瘤患者的治疗方案,最大程度的延长多发性骨髓瘤患者的生存期和改善其生活质量,应当在临床中广泛推广应用。

参考文献

- [1] Koulieris E, Panayiotidis P, Harding SJ, et al. Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite™ assay: clinical and prognostic impact in multiple myeloma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2011, 1(1): 9.
- [2] 王敏, 赵成艳, 王玉梅, 等. 血清免疫球蛋白, 轻链测定对多发性骨髓瘤诊断的临床价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(3): 334-335.
- [3] 黄翠波. 78 例多发性骨髓瘤的实验室诊断分析与评价[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(29): 64-65.
- [4] Drayson M, Carr-Smith H. Clinical comparison of new monoclonal antibody-based nephelometric assays for free light chain κ and λ to polyclonal antibody-based assays and immunofixation electrophoresis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(3): 587-588.
- [5] 李芳芳, 方红辉, 张杰, 等. FLC-ELISA 用于多发性骨髓瘤早期诊断的临床评价[J]. *热带医学杂志*, 2006, 6(1): 23-26.
- [6] Bradwell AR. 6th international symposium on clinical applications of serum free light chain analysis (plus Hevylite) [J]. *Hematol Repo*, 2011, 2(Suppl 1): S50-56.
- [7] Leleu X, Koulieris E, Maltezas D, et al. Novel M-component based biomarkers in Waldenström's macroglobulinemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(1): 164-167.
- [8] 陶中飞, 傅卫军, 陈玉宝, 等. 206 例多发性骨髓瘤预后因素分析及分期评价[J]. *癌症*, 2006, 25(4): 461-464.
- [9] 王燕婴, 安刚. 13 号染色体异常与多发性骨髓瘤[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(7): 438-440.
- [10] 陈海飞, 侯健, 袁振刚, 等. 血清游离轻链的检测及其在不分泌型多发性骨髓瘤中的临床意义[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(2): 113-116.
- [11] 石晶, 崔中光, 汪洪毅. 多发性骨髓瘤患者血清游离轻链检测的临床意义[J]. *齐鲁医学杂志*, 2011, 26(3): 192-194.

(收稿日期: 2013-03-10)

(上接第 1970 页)

- 妊娠糖尿病诊断的探讨[J]. *中国医学工程*, 2004, 12(6): 87-88.
- [3] 徐震, 吴继华. 糖化血红蛋白测定在妊娠糖尿病诊断中的临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2010, 17(4): 235-237.
- [4] 蒋薇, 曾玲. 糖化血红蛋白在妊娠糖尿病筛查中的临床价值[J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2006, 3(3): 57-59.
- [5] 李继红, 陈晓薇, 朱锋. 糖化血红蛋白测定在妊娠糖尿病诊断中的临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2006, 21(1): 111-113.
- [6] 张丽珍. 糖化血红蛋白测定在妊娠糖尿病诊断中的临床应用[J]. *山西医药杂志: 下半月刊*, 2007, 36(5): 359-360.
- [7] 赖丽萍, 陆泽元, 邵豪, 等. 妊娠糖尿病患者糖化血红蛋白测定的临床意义[J]. *实用预防医学*, 2009, 16(4): 1011-1013.
- [8] 吕宜华, 李淑明. 糖化血红蛋白检测在妊娠糖尿病筛查中的应用[J]. *山东医药*, 2009, 49(13): 97.
- [9] 郇斌. 即时检验糖化血红蛋白在妊娠糖尿病筛查中的应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(1): 63-64.
- [10] 廖彦, 谢勇, 卢晓珠. 糖化血红蛋白在妊娠糖尿病诊断中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(11): 2160-2161.
- [11] 蒙天生, 蒙开喜. 糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病的筛查中的价值及意义[J]. *中国现代医生*, 2009, 47(24): 97-98.
- [12] 邓兆亨, 彭杰雄, 钟惠霞. 糖化血红蛋白、空腹血糖和 50g 糖筛查对妊娠糖尿病诊治的临床价值[J]. *国际检验学杂志*, 2010, 31(2): 153-155.

- [13] 李晶, 张志利. 糖化血红蛋白在妊娠糖尿病早期诊断中的意义[J]. *医学信息: 中旬刊*, 2010, 5(4): 828-830.
- [14] 陈国新, 周善明, 陈月梅, 等. 果糖胺及糖化血红蛋白在妊娠糖尿病诊断中的临床应用[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(12): 78-79.
- [15] 庞玲霞, 王友沛, 龚永生, 等. 妊娠期糖尿病患者糖化血红蛋白水平测定及意义[J]. *山东医药*, 2010, 50(3): 95-96.
- [16] 谢艳红. 糖化血红蛋白测定在妊娠糖尿病诊断中的价值[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(5): 69.
- [17] 王韶明, 郑柏波, 贾云杰, 等. 糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病早期诊断中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(19): 2914-2915.
- [18] 秦燕, 吴艾霖, 赵鑫. 糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病诊断中的意义[J]. *中外妇儿健康*, 2011, 19(6): 24-25.
- [19] 胡俊. 糖化血红蛋白与果糖胺在妊娠糖尿病诊断中的临床应用[J]. *当代医学*, 2012, 18(3): 11-12.
- [20] 魏玉梅, 杨慧霞, 高雪莲. 全国部分城市妊娠期糖尿病发病情况的调查及适宜诊断标准的探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(9): 647-650.
- [21] Yang H, Wei Y, Gao X, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in Chinese women: a prospective study of 16, 286 pregnant women in China[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(11): 1099-1104.

(收稿日期: 2013-03-22)