

• 临床检验研究论著 •

空腹和餐后 2 h 血糖与糖化血红蛋白关联度的研究

沈雄文, 孙关忠, 裘敏丽, 谭焕腾

(中国人民解放军第一一七医院检验科, 浙江杭州 310013)

摘要:目的 探讨空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2h-PG)对糖化血红蛋白(HbA1c)的相关性,影响 HbA1c 水平的因素,以及 HbA1c 用于血糖控制效果评估的价值。方法 选取健康体检者 1 001 人作为对照组,糖代谢异常患者 1 422 例。糖代谢异常患者分为 3 组分别为 I 组: $\text{HbA1c} < 5.7\%$, II 组: $5.7\% \leq \text{HbA1c} < 6.5\%$ 和 III 组: $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$,剔除离群值,作多重回归分析。观察相关系数、偏回归系数及标准回归系数,推断 FPG 和 2h-PG 对 HbA1c 的贡献度。结果 随 HbA1c 的增高,线性回归的相关性增强,常数项随 HbA1c 的增加而增加。糖尿病组的相关性最好, r^2 为 0.890。FPG 对 HbA1c 的贡献较大,2h-PG 的贡献在 II 组最大,标准偏回归系数为 0.265。结论 影响 HbA1c 的主要因素是 FPG, HbA1c 降低主要依赖空腹血糖的降低,并且 HbA1c 难以反映 2h-PG 的控制情况,部分达到或接近 HbA1c 控制目标的患者可能出现过低的空腹血糖和不受控制的 2h-PG,糖尿病患者 HbA1c 检测不应该取代 2h-PG 的监控。

关键词:糖尿病, 2 型; 血糖; 血红蛋白 A, 糖基化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)16-2083-02

Study on the correlation between HbA1c and fasting plasma glucose or 2 h plasma glucose

Shen Xiongwen, Sun Guanzhong, Qiu Minli, Tan Huanteng

(Department of Clinical Laboratory, the No. 117 Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

Abstract: Objective To establish a regression model between fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial glucose (2h-PG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c). To investigate the influencing factor on HbA1c level, and evaluate the use of HbA1c as an indicator in blood glucose control. Methods 1 001 healthy people were enrolled as control group, and 1 422 patients with abnormal glucose metabolism were as abnormal glucose metabolism group, which was divided into three smaller groups including group I: $\text{HbA1c} < 5.7\%$, group II: $5.7\% \leq \text{HbA1c} < 6.5\%$ and group III: $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$. Outliers were excluded and data left were dealt with multiple regression analysis. The correlation coefficient, partial regression coefficient and standardized regression coefficients were calculated, then the contribution of FPG and 2h-PG to HbA1c was concluded. Results Linear regression correlation enhanced with the increase of HbA1c level and constant term increases with the increasing of HbA1c too. Group III has the best correlation, the R^2 of which was 0.890. FPG contribution much more to HbA1c, 2h-PG contribution much to Group II, and standardized partial regression coefficient is 0.265. Conclusion The main factors affecting the HbA1c is FPG, the reduction of HbA1c depends on lower FPG, and HbA1c is difficult to reflect the control of 2h-PG. Some patients who have reached or nearly reached the HbA1c control targets may still have too low level of FPG or 2h-PG out of control. The HbA1c level measurement should not take the place of 2h-PG test in diabetes monitoring.

Key words: diabetes mellitus, type 2; blood glucose; hemoglobin A, glycosylated

美国糖尿病联合会(ADA)糖尿病诊疗标准 2011^[1]制定的糖尿病诊断标准中,糖化血红蛋白(HbA1c)百分浓度、空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2h-PG)是主要的糖尿病诊断依据。有文献认为 HbA1c 由平均血糖决定的^[2],但其没有考虑血糖短期波动周期对 HbA1c 的影响程度,因为血红蛋白的糖化有两个阶段,第一阶段是可逆的,如果餐后血糖升高时间不足以使反应进入不可逆的第二阶段,就不会影响 HbA1c 的含量。探索 HbA1c 与空腹及餐后 2 h 血糖之间是否相互独立,抑或是存在某种关联是必要的。笔者通过对 2011~2012 年间患者资料的回顾分析,对上述三者之间的关系进行初步探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 10 月至 2012 年 9 月间来本院体检,检查资料全面,血脂、糖代谢正常,无心血管疾病者($n=1\ 001$)作为对照组;糖代谢异常组:来自体检($n=149$)、门诊($n=869$)和住院($n=404$)经确诊为糖代谢异常的患者,共 1 422

例。依文献[1]根据 HbA1c 值,将糖代谢异常患者分为 3 组: I 组为 $\text{HbA1c} < 5.7\%$,即 HbA1c 正常; II 组为 $5.7\% \leq \text{HbA1c} < 6.5\%$,即糖尿病前期的 HbA1c 范围; III 组为 $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$,即 HbA1c 诊断糖尿病的界值。

1.2 仪器与试剂 日本 Tosoh 公司自动糖化血红蛋白分析仪 HLC-723G8 及配套试剂,用于检测 HbA1c。美国 Abbott 公司 AEROSSET 全自动生化分析仪,用于检测 FPG 和 2h-PG。

1.3 方法 隔夜空腹采集静脉血标本检测空腹 FPG 和 HbA1c,口服 75 g 葡萄糖后,采集静脉血标本检测 2h-PG。所有标本如不能在采集后 2 h 内检测,则放置 4℃ 冰箱保存,待检时间不超过 6 h。住院患者标本为入院后的首次检测标本。

1.4 统计学处理 多重回归分析相关统计数据由 IBM SPSS 19.0 软件处理制作。分别以体检、门诊和住院患者的 HbA1c 作为因变量, FPG 和 2h-PG 作为自变量进行多重回归分析。残差大于 2 的数据组怀疑为离群值,予以剔除。观察 FPG 和

2h-PG 是否与 HbA1c 存在关联,及对因变量的贡献程度。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同性别间血糖和 HbA1c 水平的比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与糖代谢异常组血糖和 HbA1c 及相关资料 见表 1,对照组和糖代谢异常组不同性别间的血糖和 HbA1c 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 对照组与糖代谢异常组血糖和 HbA1c 数据

性别	对照组		糖代谢异常组	
	男性	女性	男性	女性
<i>n</i>	456	545	965	457
年龄	42.2±18.6	43.8±19.9	49.3±20.8	52.4±19.6
FPG(mmol/L)	4.76±1.05	4.83±0.97	9.86±4.22	9.02±4.68
2h-PG(mmol/L)	5.98±1.84	5.77±1.69	12.72±5.68	12.13±5.11
HbA1c(%)	5.26±0.96	5.11±1.03	8.97±2.53	8.49±2.36

2.2 FPG、2h-PG 与 HbA1c 的相关性 剔除离群值后的各组结果见表 2。常数、FPG 和 2h-PG 的偏回归系数 t 检验 P 值均小于 0.01。随 HbA1c 的增高,线性回归的相关性增强,同时常数项也随 HbA1c 的增加而增加。其中,Ⅲ组的相关性最好, r^2 为 0.890。FPG 对 HbA1c 的贡献较大,2h-PG 的贡献在Ⅱ组最大,标准偏回归系数为 0.265。各组及总体残差分布比较均匀,直方图近似正态分布,总体残差直方图(未剔除离群值)见图 1。

表 2 多重回归模型分析数据

组别	<i>n</i>	离群数	r^2	Beta1*	Beta2	B_0^{**}	B_1	B_2
对照组	1 001	29	0.318	0.398	0.298	2.035	0.172	0.073
I组	561	7	0.309	0.498	0.222	3.774	0.222	0.050
Ⅱ组	432	8	0.358	0.461	0.265	4.001	0.214	0.048
Ⅲ组	408	3	0.890	0.681	0.244	4.447	0.344	0.119
总体	2 402	54	0.659	0.487	0.256	3.143	0.268	0.129

:Beta1 和 Beta2 分别为 FPG 和 2h-PG 的标准化偏回归系数的绝对值。: B_0 、 B_1 和 B_2 分别为常数、FPG 和 2h-PG 的偏回归系数。

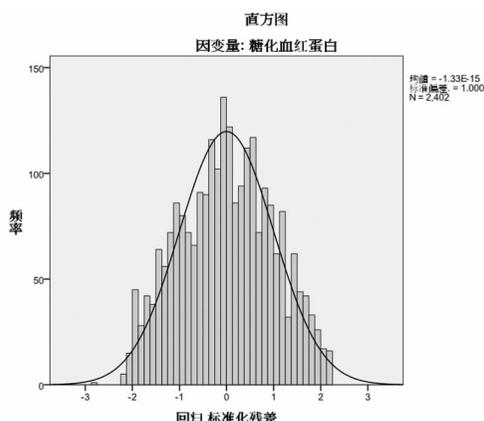


图 1 总体残差分布直方图

3 讨 论

随着 HbA1c 测量标准化的推广,美国糖尿病联合会(ADA)^[1] 和世界卫生组织(WHO)^[3] 都已将 HbA1c 定为糖尿

病的诊断项目。ADA 更确定了成人血糖的控制目标,主要内容有 3 点:(1)HbA1c 降低至 7% 以下;(2)病程短的患者、生命预期长和无明显心血管疾病者,无明显低血糖或其他疾病,可制订更严格的接近正常的 HbA1c 目标;(3)有严重低血糖史,有限的生命预期,严重微血管或大血管并发症,糖尿病病程长难以控制的患者可适当放宽 HbA1c 目标。

尽管控制 HbA1c 对于降低微血管病变的危险确实是有利的,但对于大血管并发症的作用存在争议^[4-5],有几个大型临床试验显示过于严格的控制 HbA1c 不但没有好处甚至存在害处。HbA1c 作为评估葡萄糖稳态的金标准,是对 3 个多月内空腹和餐后血糖(PPG)的整合^[6]。

上述方程中最不稳定的变量是,从此角度似乎可以推测 PPG 应该是影响 HbA1c 的主要因素。但回归分析结果显示,影响 HbA1c 的因素主要是 FPG。其原因可能是 HbA1c 的合成所需时间较长,且合成中间产物醛亚胺血红蛋白(L-HbA1c)的反应是可逆的,到达稳定的酮胺血红蛋白(S-HbA1c)需要约 2~6 h^[7]。这应该是 PPG 对 HbA1c 贡献较小的原因。

同时根据 FPG 和 2h-PG 对 HbA1c 的贡献度也可推断,HbA1c 降低主要依赖空腹血糖的降低,并且 HbA1c 难以反映 2h-PG 的控制情况,部分达到或接近 HbA1c 控制目标的患者可能出现过低的空腹血糖和不受控制的 2h-PG,如文献^[6]所述,不受控制的 2h-PG 增加了大血管病变的风险。从回归分析结果可见,各组 FPG 的标准回归系数均为大于 2h-PG,因此可以判断,FPG 对 HbA1c 的贡献要大于 2h-PG。从分析数据可知,随 HbA1c 值的升高,多重线性回归方程的相关因子 r^2 也相应增大,但主要是 FPG 对 HbA1c 的贡献增加,这说明糖代谢异常者 HbA1c 升高主要的决定因素是 FPG,HbA1c 达到控制目标并不能确保 2h-PG 也达到控制目标。2h-PG 增高是一个心血管疾病并导致死亡的独立危险指标。在病理和不良预后方面,2h-PG 区别于空腹血糖,餐后高血糖主要是肌肉胰岛素敏感性和胰岛素对口服葡萄糖响应延迟相下降;而空腹高血糖主要是肝胰岛素敏感性和第一相胰岛素响应的缺陷^[7]。合理用药加上适当的血糖监控手段是降低糖尿病并发症的关键,因此糖尿病患者检测 HbA1c 不应该取代对 2h-PG 的监控。

同时,也应注意到,随 HbA1c 的增加,常数项也随之增高,这似乎是 2 型糖尿病血糖控制失败的表现,药物对血糖的调节失去作用使基础血糖(夜间和餐间)慢性、持续性升高导致基础 HbA1c 升高^[8-9]。当然,也不能排除糖代谢异常导致红细胞代谢周期改变的可能性。糖代谢异常对红细胞代谢周期是否产生影响,这方面的研究是必要的。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011[J]. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl 1):S11-61.
- [2] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the a1C assay into estimated average glucose values[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8):1473-1478.
- [3] Colagiuri S. Glycated haemoglobin(HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus—practical implications[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(3):312-313.
- [4] Hanefeld M, Bornstein SR, Pistrosch F. Shifting the disease management paradigm from glucose; what are the cons[J]. Diabetes Care, 2009, 32(Suppl 2):S353-356.

78.57%(11/14)。而对照组患者血清 β -HCG 和 AFP 均在正常参考值范围内。

表 1 各组 β -HCG、AFP 检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	β -HCG 值(mIU/mL)	AFP(ng/mL)
生殖细胞肿瘤组	14	23.05 \pm 38.02	13 270.56 \pm 20 218.06
对照组	18	0.59 \pm 0.57	2.24 \pm 1.11

2.3 β -HCG 和 AFP 对生殖细胞肿瘤诊断效能 β -HCG 和 AFP 对男性患者生殖细胞肿瘤诊断的特异度及阳性预测均较好,见表 2。当两者联合应用诊断生殖细胞肿瘤时,ROC 面积为 0.893,用于判断生殖细胞肿瘤有统计学意义($P=0.000$),两者联合诊断可进一步提高生殖细胞肿瘤的诊断敏感度,见图 1。

表 2 β -HCG 和 AFP 对生殖细胞肿瘤诊断效能

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
β -HCG	50.00	100	100	72.00
AFP	57.14	100	100	75.00
β -HCG+AFP	78.57	100	100	85.71

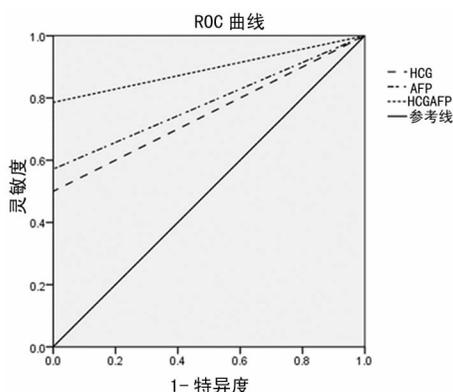


图 1 β -HCG、AFP 及两者联合对生殖细胞肿瘤诊断效能的 ROC 分析

3 讨论

HCG 是由胎盘合体滋养层细胞分泌的一种糖蛋白,在维持孕妇妊娠、胎儿性别分化及防止母体排斥妊娠产物等方面具有重要生理功能。多种肿瘤如生殖细胞来源的精原母细胞瘤、绒毛膜癌,以及肺腺癌、胃癌等均表达 β -HCG,且不受性激素调控。

在本研究中,生殖细胞肿瘤组患者血清 β -HCG 和 AFP 阳

性率和水平均高于对照组。美国临床肿瘤学会临床应用指南推荐采用 AFP 和 HCG 联合检测的方式对男性生殖细胞肿瘤进行诊断^[3]。有研究报道 β -HCG 对睾丸生殖细胞肿瘤诊断效果明显^[4]。Bonet 等^[5]一项跨度 18 年的研究发现男性生殖细胞肿瘤患者 β -HCG 和 AFP 阳性率均升高,早期干预有利于患者的预后。Lempiäinen 等^[6]随后分析了血清总 HCG 和 β -HCG 水平检测在精原细胞癌中的诊断价值,精原细胞癌患者总 HCG 和 β -HCG 水平均高于对照组非精原细胞癌患者,且和疾病分期相关。精原细胞癌患者 β -HCG 阳性率可达 57%,认为 β -HCG 是精原细胞癌诊断的重要指标。本研究的对象在入院时均通过问诊排除肺腺癌或胃癌等可分泌 β -HCG 肿瘤的患者,且部分患者已在下级医院进行初步诊断。这些均导致了本研究中生殖细胞肿瘤患者 β -HCG 和 AFP 的阳性率较高。

综上所述, β -HCG 和 AFP 联合检测能够提高生殖细胞肿瘤的检出率,且高水平的血清 β -HCG 和 AFP 可能提示预后较差。

参考文献

[1] Hahn NM, Sweeney CJ. Germ cell tumors: an update of recent data and review of active protocols in stage I and metastatic disease [J]. Urol Oncol, 2005, 23(4): 293-302.

[2] Pan BJ, Zhang XB, Liu SJ, et al. Application of ROC analysis in SPSS for the evaluation of test/diagnosis methods [J]. Strait J Prev Med, 2003, 19(13): 16-20.

[3] Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3388-3404.

[4] Takizawa A, Kishida T, Miura T, et al. Clinical effectiveness of measurement of serum total human chorionic gonadotropin for diagnosis and management of testicular seminomatous germ cell tumor [J]. Hinyokika Kyo, 2012, 58(3): 137-142.

[5] Bonet AS, Munoz-Delgado EG, Vico FJ, et al. Analysis of clinical-pathologic variables, staging and prognostic groups, and therapeutic results of 106 germ-cell testicular tumors [J]. Arch Esp Urol, 2011, 64(10): 972-980.

[6] Lempiäinen A, Stenman UH, Blomqvist C, et al. Free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in serum is a diagnostically sensitive marker of seminomatous testicular Cancer [J]. Clin Chem, 2008, 54(11): 1840-1843.

(收稿日期:2013-04-13)

(上接第 2084 页)

[5] Stirban A, Tschoepe D, Stratmann B. Shifting the disease management paradigm from glucose: what are the pros [J]. Diabetes Care, 2009, 32(Suppl 2): S349-352.

[6] Monnier L, Colette C. Target for glycemic control: concentrating on glucose [J]. Diabetes Care, 2009, 32 Suppl 2(S2): s199-s204.

[7] 徐小红,谷卫,何晓雯. 血糖“良好”控制的 2 型糖尿病患者动态血糖分析 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2005, 34(6): 570-573.

[8] Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events [J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1389-1394.

[9] Lin HJ, Lee BC, Ho YL, et al. Postprandial glucose improves the risk prediction of cardiovascular death beyond the metabolic syndrome in the nondiabetic population [J]. Diabetes Care, 2009, 32(9): 1721-1726.

(收稿日期:2013-04-18)