

· 综述 ·

糖化清蛋白的检测及临床应用^{*}史德宝 综述, 吕礼应[△] 审校

(安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽合肥 230022)

关键词: 糖尿病; 糖化清蛋白; 糖化血红蛋白; 并发症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.037

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)17-2543-03

糖尿病(DM)患病率逐年升高,持续性高血糖可促进 DM 并发症的发生、发展,而良好的血糖控制可有效降低 DM 并发症的发生率。糖化血红蛋白(HbA1c)是目前公认的血糖监控标准,可反映既往 2~3 个月的血糖平均水平,与 DM 并发症的发生、发展相关。但是, HbA1c 受到溶血性贫血、红细胞寿命和血红蛋白变异体等因素的影响。糖化清蛋白(GA)是另一重要的血糖监控指标,因清蛋白(Alb)半衰期较短(约 17 d),与血糖的结合速度比血红蛋白快,所以在短期血糖监控上较 HbA1c 更加敏感,可反映近 2~3 周血糖变化。本文将就 GA 的检测方法、参考区间、临床应用及与其他血糖监控指标的比较做一综述。

1 GA 的酶法检测及参考区间

目前已知的 GA 检测方法有离子交换法、染色法、亲和法、高效液相色谱法等,均因精密度低和(或)检测时间长等缺点未能在临幊上广泛应用。2002 年 Kouzuma 等^[1]在 GA 干性酶法检测的基础上提出液态酶法检测,并于 2004 年进行改进。其原理是首先通过酮胺氧化酶去除内源性糖化氨基酸的干扰;然后使用 Alb 特异的蛋白酶水解 GA 生成糖化氨基酸,酮胺氧化酶氧化糖化氨基酸生成葡萄糖醛酮、氨基酸和 H₂O₂,染色法定量检测 H₂O₂;最后用改良 BCP 法检测 Alb,用 GA/Alb 比值表示 GA 的值。该方法去除了 Alb 浓度对检测结果的影响,具有分析时间短、效率高、精密度高、自动化检测等优点。

GA 液态酶法检测在临幊上已广泛应用,但尚缺乏公认的参考区间。2006 年日本糖尿病协会提出,日本人群 GA 参考区间为 12.3%~16.9%。2009 年周翔海等^[2]对北京地区 576 例正常糖耐量人群分析显示,GA 参考区间为 11.89%~16.87%,且 GA 与年龄成正相关。2011 年 Kohzuma 等^[3]研究显示,美国人群 GA 参考区间为 11.9%~15.8%,性别间无差异但种族间有差异(黑人比白人高)。何詠等^[4]对 1 296 例健康体检者分析显示,GA 在性别、年龄间均有差异,并根据性别和年龄将 GA 的参考区间划分为 5 个部分:18~29 岁的男女均为 8.7%~13.7%;30~49 岁的男性为 8.1%~13.7%;女性为 9.4%~14.2%;50~59 岁男女均为 9.1%~14.9%;大于 60 岁的男女均为 9.6%~15.7%。

Hiramatsu 等^[5]对 574 例健康孕妇研究指出,GA 值随妊娠的进展而降低,中孕期、晚孕期(分别为 13.7%±1.9%、13.3±2.0%)明显低于早孕期(14.44%±2.2%),但中孕期与晚孕期之间无明显差异。王凤环等^[6]对 691 例非 GDM 健康孕妇研究表明,孕 12~16 周、孕 24~28 周、孕 36~38 周的 GA

参考区间分别为 10.53%~15.30%、10.00%~13.98%、9.03%~13.50%,结果也显示 GA 值随妊娠的进展而降低。

2 GA 的临床应用

2.1 GA 在糖尿病并发症中的应用

2.1.1 冠心病(CAD) 蒲里津等^[7]对 T2DM 伴或不伴 CAD 患者的对照研究显示,T2DM 伴 CAD 患者 GA 水平显著高于不伴 CAD 患者(20.57%±4.23% vs. 19.00%±4.48%),GA ≥19% 可作为 T2DM 伴 CAD 的独立危险因素,GA ≥21% 提示 3 支冠状动脉血管病变,并且 GA 在评估 T2DM 伴 CAD 的发生和严重程度上要优于 HbA1c,可用于预测 T2DM 患者心血管事件的发生。郝亚平等^[8]研究表明,CAD 患者 GA 水平显著升高,GA 不仅在高血糖人群的 CAD 发病中起重要作用,而且在正常糖耐量人群中亦是冠心病的独立危险因素。相关研究也表明,GA 水平增加和 T2DM 伴稳定性心绞痛、冠状动脉慢性完全闭塞病变侧支生长受损有关。

2.1.2 视网膜病(DR) 纪丽君等^[9]研究 DR 与血糖控制关系时结果显示,中长期血糖监控指标(GA、HbA1c)比点血糖监测指标(FPG、2hPG)对 DR 患者的治疗、预后更有价值。Mukai 等^[10]对 2 681 例社区日本人群视网膜病发病率研究显示,受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析 GA 诊断 DR 的最佳阈值为 17.0%。一项国内 GA 预测 DR 的 5 年回顾性研究表明^[11],平均 HbA1c 和 GA 预测 DR 进展的最佳切点分别为 7.27% 和 21.85%。

2.1.3 慢性肾病(CKD) Frederiek 等^[12]对 DM 肾病(CKD4~5 期,eGFR<30 mL·min⁻¹·1.73 m²)与 DM 肾功能正常者随机对照研究显示,HbA1c 低估了 CKD4~5 期患者的血糖水平,而 GA 与 DM 伴 CKD 患者的平均血糖水平显著相关($r=0.54, P<0.01$),较 HbA1c、GA 能更好地反映其血糖水平。Nagayama 等^[13]研究显示,DM 血液透析患者中,GA 比 HbA1c 更好地反映血糖控制情况,而 HbA1c 会低估血糖控制情况。Freedman 等^[14]对 444 例终末期 DM 肾病患者随访研究表明,GA 相对于 HbA1c 和随机血糖更能预测终末期 DM 肾病患者的死亡风险与住院率。

2.2 GA 在 HbA1c 不适用情况下的应用

2.2.1 溶血性贫血 各种病因导致红细胞破坏加速,超过骨髓的代偿能力引起溶血性贫血。为了弥补贫血,红细胞生成增加、寿命缩短,导致 HbA1c 水平降低,而 GA 则不受红细胞寿命的影响。Koga 等^[15]对溶血性贫血患者和 T2DM 无并发症患者的对照研究显示,血红蛋白水平和 HbA1c 显著相关($r=0.541, P<0.01$),而与 GA 无显著相关性,HbA1c 的检测结果

* 基金项目:国家高技术研究发展计划("863"计划)(2011AA02A111)。 作者简介:史德宝,男,硕士研究生,主要从事临床生物化学检验的相关研究。[△] 通讯作者, E-mail: liyenglv@163.com。

比平均血糖估算的 HbA1c 值(依据 Rohlfing 公式)明显偏低,而 GA/3(基于正常个体的结果,GA 约为 HbA1c 的 3 倍左右)估算的 HbA1c 和平均血糖估算的 HbA1c 非常接近,GA 与平均血糖之间有良好的相关性。在溶血性贫血中,GA 是反映血糖控制的良好指标。

2.2.2 缺铁性贫血 日本学者对 104 例糖代谢正常的绝经前妇女观察研究显示^[16],血清铁和 HbA1c 呈负相关,缺铁性贫血和缺铁状态时 HbA1c 均高于铁代谢正常组,而 GA 在各组间无差异,表明铁代谢指标影响 HbA1c,但不影响 GA。应用铁制剂治疗缺铁性贫血,红细胞数量增加但寿命缩短,HbA1c 值会暂时性下降,待贫血纠正后,HbA1c 返回到原来水平,而 GA 并不受这些因素的影响,可用于缺铁性贫血患者的血糖监测。

2.2.3 妊娠 从妊娠中期开始至妊娠晚期,HbA1c 逐渐增加。Hashimoto 等^[17]研究表明,妊娠期铁蛋白与 HbA1c 水平呈负相关,妊娠晚期 HbA1c 水平的升高与缺铁有关,因怀孕晚期对铁需求增加,大多数女性在怀孕晚期将表现为缺铁状态,而 GA 水平不受铁蛋白影响,能更好地反映血糖水平。

妊娠期糖尿病(GDM)通常是妊娠中、晚期出现的不同程度糖代谢异常,是妊娠期常见的并发症之一。妊娠期糖代谢异常与孕妇及胎儿的不良结局相关。一项日本 GA 研究组的报告表明^[18],妊娠末期 GA 值大于或等于 15.8% 者,新生儿并发症(新生儿低血糖症,红细胞增多症和呼吸系统疾病)的发生频率显著高于 GA<15.8% 者,而 HbA1c 与孕产妇和婴儿并发症的发生频率无相关性。GA 可能是 GDM 患者更好的血糖监测指标。

2.2.4 血红蛋白变异 美国国家 HbA1c 标准化计划(NGSP)最新报告指出,遗传性血红蛋白变体(如 HbS、HbC)、胎儿血红蛋白(HbF)和血红蛋白化学修饰衍生物(如肾衰竭患者体内的氨基甲酰血红蛋白)都可能影响 HbA1c 检测,并且检测结果的准确性还取决于特定血红蛋白变体或衍生物的 HbA1c 检测方法。而 GA 的检测不受血红蛋白变体的影响,因此可以准确反映血红蛋白变异者的血糖变化情况。Koga 等^[19]检测脐带血中 HbA1c 和 GA 水平,评价新生儿血糖监控指标时得出,婴儿血液中包含很高比例的 HbF,HbA1c 很难用高效液相色谱法、乳胶免疫比浊法、酶法、亲和色谱法准确检测,而 GA 的检测不受影响,可作为婴儿血糖控制指标。

2.2.5 慢性肝病 肝硬化时,脾功能亢进导致红细胞寿命缩短,HbA1c 水平下降;而体内 Alb 寿命也会因 Alb 合成障碍而延长,GA 表现高值。所以,无论是 HbA1c 还是 GA 都不能单独作为肝硬化血糖监控指标。

2008 年 koga 等^[20]在研究慢性肝病适宜的血糖监控指标时得出,平均血糖估算的 HbA1c(eHbA1c)可准确反映患者血糖变化情况。HbA1c 检测结果(mHbA1c)低于 eHbA1c,而 GA/3 估算的 HbA1c 高于 eHbA1c。用 mHbA1c 与 GA 的平均值建立新的指标 CLD-HbA1c 与 eHbA1c 高度相关($r=0.883, P<0.01$)。在评估慢性肝病患者血糖监控时,CLD-HbA1c 优于 HbA1c 和 GA。

Bando 等^[21]对 82 例慢性肝病患者和 202 例 T2DM 无慢性肝病患者的对照研究表明,GA/HbA1c 比值与肝功能相关,与血糖水平无明显相关,提示慢性肝病时要警惕 GA/HbA1c 比值升高。Aizawa 等^[22]对 GA/HbA1c 比值与丙型肝炎相关的肝硬化研究显示,GA/HbA1c 比值增加与肝纤维化的组织学严重程度相关,该比值是反映肝纤维化的有用指标。

故慢性肝病患者,应同时测定 HbA1c 和 GA,CLD-HbA1c 用于评价血糖变化情况,GA/HbA1c 比值评估肝功能及肝硬化程度。

3 GA 与 Fruc、1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)的比较

GA 不受红细胞寿命、血红蛋白变异、血液系统疾病、EPO 治疗、Alb 浓度的影响,但易受肾病综合征、甲状腺功能、肝硬化、吸烟、高尿酸血症和高三酰甘油血症的影响,并且不同性别、年龄、种族、生理状况下均有差异,与 BMI、机体脂肪含量和内脏脂肪含量呈负相关^[23]。

Fruc 检测的是血清中总糖化蛋白浓度,其中 GA 占 70% 左右,可反映近 2~3 周血糖变化情况。其受血清蛋白浓度和不同蛋白质含量的影响,简单地用总蛋白校正,不能精确地补偿蛋白质半衰期和血糖浓度的干扰。此外,Fruc 还易受血液中胆红素、乳糜、低分子物质、非特异性还原性物质等因素的影响,特异性较 GA 差。

1,5-AG 是六碳吡喃葡萄糖,其相对分子质量小,亲水性好,每天以 5~10 g/L 的速度通过肾小球滤过,但近 99% 被肾小管重吸收,血液中浓度相对稳定。高血糖时,滤出液中高浓度葡萄糖竞争性抑制 1,5-AG 经近曲小管重吸收,尿液排出增加,血液中水平下降。重复的高血糖事件可急剧降低其正常稳态浓度,故可反映 5~7 d 的高血糖暴露情况。其在血液中不被代谢、在各组织中水平稳定、不受贫血、血红蛋白变异等影响,但受饮食、药物、性别、种族、尿酸、三酰甘油、肝肾疾病等因素的干扰。

动脉粥样硬化社区研究的亚组分析^[24],横向比较 1 719 例参与者 GA、Fruc、1,5-AG 与 HbA1c、FPG 的关系。以 HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为 DM 诊断依据,GA、Fruc、1,5-AG 诊断 DM 的 ROC 曲线面积(AUC)面积分别为 0.87、0.83、0.74。1,5-AG 相对于其他指标诊断 DM 的性能最差。而 GA、Fruc 可能作为 DM 诊断的辅助指标。

1,5-AG 诊断 DM 的性能较差,可能与其水平只有在血糖浓度很高时才会有明显的改变有关。2011 年孙杰等^[25]对 71 例连续血糖检测的 T2DM 患者研究显示,1,5-AG 与血糖波动指标有良好的相关性,可反映血糖控制良好者的餐后血糖水平,而 GA 值仅与平均血糖和空腹血糖水平相关,1,5-AG 作为血糖波动的标志物要优于 GA。而有研究显示 GA 可反映餐后血糖和血糖波动,可能与 1,5-AG 比 GA 反映血糖变化的周期更短有关^[11]。

4 GA 能否作为 DM 诊断指标

2010 年美国糖尿病协会(ADA)及 2012 年世界卫生组织(WHO)已分别将 HbA1c $\geq 6.5\%$ 纳入 DM 的诊断和筛查标准,而 GA 作为 DM 诊断和筛查指标的价值尚处于研究阶段。2010 年上海市糖尿病研究所对 1 971 例糖尿病高危患者研究显示,GA 与 HbA1c 相似,同样适合于糖尿病的筛查,GA $\geq 17.1\%$ 可以筛查出大部分未经诊断的糖尿病患者,同时检测 FPG 和 GA 可以提高糖尿病筛查率^[26]。GA 异常是提示糖尿病高危人群需行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检查的重要指征,尤其对于 FPG 正常者意义更为明显。

Hwang 等^[27]基于 OGTT 的回顾性研究表明,GA 诊断韩国人 DM 最佳 Cut-off 值为 14.3%,GA 结合 FPG 较 HbA1c 结合 FPG 提前诊断出 DM。Furusyo 等^[28]对参加健康调查的 1 575 例日本个体研究显示,GA $\geq 15.5\%$ 是预测早期 DM 的最佳阈值,灵敏度、特异度均为 83.3%。我国学者杨静等^[29]研究 GA 诊断性能结果表明,2hPG 的诊断 DM 性能最佳,其次为

HbA1c, 而作为诊断指标单独使用 GA 并无更好的临床意义 (GA 的 AUC 明显小于 2hPG 和 HbA1c, $0.87 < 0.97, 0.92$)。但作为 2hPG 和 HbA1c 的补充, 当 OGTT 2hPG 和 HbA1c 检测结果可能受影响时, 与 FPG 相比较, GA 仍具有较高的临床价值。

综上所述, GA 是评价短期血糖监控的良好指标, 与 DM 并发症的发展密切相关。在 DM 诊断和筛查上, 单独使用 GA 作为诊断指标尚不成熟, 而与其他诊断标准联合使用可能提高 DM 的筛查效率, 可作为诊断标准的补充。在某些特殊人群中 (如贫血、妊娠、血红蛋白变异), GA 较 HbA1c 更好地反映血糖控制情况。后期研究应着重于: 大样本、多中心合作, 针对不同性别、年龄、种族、生理状态, 建立适合中国人群 GA 的参考区间; 探索 GA 与 DM 及其并发症、其他血糖监控指标的关系, 并确定其在 DM 诊断和筛查上的价值。

参考文献

- [1] Kouzuma T, Uematsu Y, Usami T, et al. Study of glycated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method[J]. Clin Chim Acta, 2004, 346(2): 135-143.
- [2] 周翔海, 纪立农, 张秀英, 等. 我国正常糖耐量人群糖化白蛋白的参考范围[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 572-575.
- [3] Kohzuma T, Yamamoto T, Uematsu Y, et al. Basic performance of an enzymatic method for glycated albumin and reference range determination[J]. J Diabetes Sci Technol, 2011, 5(6): 1455-1462.
- [4] He H, Lv R, Li S, et al. Reference intervals and factors contributing to serum glycated albumin levels in West China[J]. Clin Lab, 2014, 60(1): 119-124.
- [5] Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, et al. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy[J]. Endocr J, 2012, 59(2): 145-151.
- [6] 王凤环, 李华萍, 赵芳. 孕期糖化血清白蛋白的正常参考值范围及相关影响因素初探[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6): 443-446.
- [7] Pu LJ, Lu L, Shen WF, et al. Increased serum glycated albumin level is associated with the presence and severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients[J]. Circ J, 2007, 71(7): 1067-1073.
- [8] 郝亚平, 马晓静, 周密, 等. 糖化血清白蛋白与冠心病的相关性研究[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(30): 2095-2098.
- [9] 纪丽君, 孙景莹, 梁俊芳, 等. 糖尿病视网膜病变与血糖控制情况临床分析[J]. 中国实用眼科杂志, 2014, 32(4): 478-480.
- [10] Mukai N, Yasuda M, Ninomiya T, et al. Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13(45): 45.
- [11] Pan J, Li Q, Zhang L, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of diabetic retinopathy—a five year retrospective longitudinal study[J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(6): 772-778.
- [12] Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring[J]. Nephrology (Carlton), 2012, 17(2): 182-188.
- [13] Nagayama H, Inaba M, Okabe R, et al. Glycated albumin as an improved indicator of glycemic control in hemodialysis patients with type 2 diabetes based on fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test[J]. Biomed Pharmacother, 2009, 63(3): 236-240.
- [14] Freedman BI, Andries L, Shihabi ZK, et al. Glycated albumin and risk of death and hospitalizations in diabetic dialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(7): 1635-1643.
- [15] Koga M, Hashimoto K, Murai J, et al. Usefulness of glycated albumin as an indicator of glycemic control status in patients with hemolytic anemia[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(3/4): 253-257.
- [16] Koga M, Saito H, Mukai M, et al. Influence of Iron metabolism indices on glycated haemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women[J]. Acta Diabetol, 2010, 47(Suppl 1): 65-69.
- [17] Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of Iron deficiency in late pregnancy in diabetic women[J]. Diabetes Care, 2010, 33(3): 509-511.
- [18] Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, et al. Glycated albumin reflects maternal and perinatal outcome in a multicenter study in Japan [J]. Diabetes Pregnancy, 2010, 10(1): 27-31.
- [19] Koga M, Murai J, Saito H, et al. Measurement of glycated hemoglobin and glycated albumin in umbilical cord: evaluation of the glycemic control indicators in neonates[J]. J Perinatol, 2011, 31(6): 430-433.
- [20] Koga M, Kasayama S, Kanehara H, et al. CLD(chronic liver diseases)-HbA1C as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 81(2): 258-262.
- [21] Bando Y, Kanehara H, Toya D, et al. Association of serum glycated albumin to haemoglobin A1C ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(Pt 5): 368-372.
- [22] Aizawa N, Enomoto H, Imanishi H, et al. Elevation of the glycated albumin to glycated hemoglobin ratio during the progression of hepatitis C virus related liver fibrosis[J]. World J Hepatol, 2012, 4(1): 11-17.
- [23] Wang F, Ma X, Hao Y, et al. Serum glycated albumin is inversely influenced by fat mass and visceral adipose tissue in Chinese with normal glucose tolerance[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e51098.
- [24] Juraschek SP, Steffes MW, Selvin E. Associations of alternative markers of glycemia with hemoglobin A1c and fasting glucose [J]. Clin Chem, 2012, 58(12): 1648-1655.
- [25] Sun J, Dou JT, Wang XL, et al. Correlation between 1,5-anhydroglucitol and glycemic excursions in type 2 diabetic patients[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(22): 3641-3645.
- [26] Ma XJ, Pan JM, Bao YQ, et al. Combined assessment of glycated albumin and fasting plasma glucose improves the detection of diabetes in Chinese subjects[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(10): 974-979.
- [27] Hwang YC, Jung CH, Ahn HY, et al. Optimal glycated albumin cutoff value to diagnose diabetes in Korean adults: a retrospective study based on the oral glucose tolerance test[J]. Clin Chim Acta, 2014, 437(11): 1-5.
- [28] Furusyo N, Koga T, Ai M, et al. Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) [J]. Diabetologia, 2011, 54(12): 3028-3036.
- [29] 杨静, 孙林, 孟志民, 等. 糖化白蛋白临床诊断切点的选择和评估[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(12): 1120-1125.