

·指南与共识·

糖化血红蛋白测定专家共识

糖化血红蛋白测定专家共识委员会

糖尿病是21世纪全球范围的流行病,糖化血红蛋白(haemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})达标既是糖尿病患者血糖控制目标,又是评价血糖管理治疗方案的有效指标。HbA_{1c}还是世界卫生组织(WHO)和许多国家糖尿病学会推荐的糖尿病首选诊断指标^[1-2]。与传统的糖尿病诊断指标——血糖相比,HbA_{1c}具有生物学变异性小、不易受血糖波动的影响、无需空腹或特定时间取血、分析前的不稳定性小等特点,是20世纪90年代中期开始在国际上逐步推广应用的一个指标。

为提高国内HbA_{1c}测定质量,适应临床应用的需,更科学、合理、有效地运用HbA_{1c}并发挥其作用,有必要在充分参考和吸收国际理念、共识以及经验的基础上,根据国内HbA_{1c}检测现状,制定符合我国国情的HbA_{1c}检测共识。卫生部临床检验中心、北京大学人民医院和国家食品药品监督管理总局北京医疗器械检验所牵头组织专家共同起草《糖化血红蛋白测定专家共识》。本共识在制定过程中,通过多种方式广泛征求临床糖尿病学专家、检验医学工作者以及各类、各级医疗机构相关医务工作者意见后,几经讨论、修改,在此呈现给大家以供参考。

鉴于本共识是参考目前国内、外大量相关研究并根据我国HbA_{1c}检测的具体国情而制定,今后随着新的共识理念、研究结果及更多证据的出现,应适时修订本共识,以适应临床应用发展的需要。

本共识分4个部分,包括HbA_{1c}检测的干扰因素、方法选择、方法应用及结果质量监测和保证方面的内容。

一、HbA_{1c}的定义、表达、定期检测原则及其干扰因素(一)HbA_{1c}的定义

HbA_{1c}是人体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稳定的化合物,全称为:血红蛋白β链(血液)-N-(1-脱氧果糖-1-基)血红蛋白β链^[3]。

(二)HbA_{1c}的表达

糖基化血红蛋白(glycated hemoglobin)是葡萄糖与血红蛋白的结合产物,是一类化合物的总称。其中HbA_{1c}为主要组成成分,占总糖基化血红蛋白的60%。HbA_{1c}由葡萄糖的游离醛基与血红蛋白的β链N末端缬氨酸的氨基经非酶促结合反应,先形成不稳定的醛亚胺(schiff碱),然后经过葡萄糖胺(amadori)重排,最后形成稳定的酮胺化合物,其含量主要取决于血糖浓度及血糖与血红蛋白的接触时间,可以反

映测定前120 d的平均血糖水平,HbA_{1c}的个体内生物学变异小于2.0%^[4]。

目前临床应用及实验室定量测定的是HbA_{1c}组分或“相当于HbA_{1c}”组分,即采用HbA_{1c}占总血红蛋白的比例(%)来表示HbA_{1c}的浓度。为避免HbA_{1c}与总糖基化血红蛋白的混淆,国际专家组织达成共识^[5]。

建议1 糖化血红蛋白的术语应为HbA_{1c},在指南或教育资料中亦可以使用缩写A1C。

(三)HbA_{1c}的定期检测原则

一般情况下,HbA_{1c}的控制目标应小于7%。治疗未能达标不应视为治疗失败,因为控制指标的任何改善对患者都将有益,将会降低相关危险因素引发并发症的风险,如HbA_{1c}水平的降低与糖尿病患者微血管并发症及神经病变的减少密切相关。2型糖尿病患者在不发生低血糖的情况下,如果病程较短、预期寿命较长、没有并发症、未合并心血管疾病,则应使其HbA_{1c}水平尽可能接近正常。而儿童、老年人、有频发低血糖倾向、预期寿命较短以及合并心血管疾病或严重的急、慢性疾病等患者,HbA_{1c}的控制目标宜适当放宽。

对于患有贫血和血红蛋白异常疾病的患者,HbA_{1c}的检测结果是不可靠的^[6]。

建议2 在治疗之初每3个月检测1次,一旦达到治疗目标可每3~6个月检测一次。

(四)HbA_{1c}检测的干扰因素

HbA_{1c}是红细胞中血红蛋白与葡萄糖的结合产物,因此,任何引起血红蛋白数量与质量变化的因素都会干扰HbA_{1c}的测定,对其结果产生影响^[7-9]。干扰因素包括:血红蛋白病、衍生血红蛋白、红细胞生存周期的异常及药物等。有些干扰因素及其干扰程度取决于所采用的测定方法(方法学特异),而有些干扰无论采用何种方法都无法克服(非方法学特异)^[10]。

1. 非方法学特异的干扰因素:红细胞生存周期的异常:任何可能缩短红细胞寿命的因素如:溶血性贫血、大量失血、脾肿大、风湿性关节炎、慢性肝脏疾病等可使HbA_{1c}的测定结果假性降低。任何可以引起红细胞平均寿命增加的因素如:脾切除、再生障碍性贫血、缺乏维生素B₁₂、肾损伤等可使HbA_{1c}的测定结果假性升高。

血红蛋白病:目前许多测定方法可以在一定程度上克

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.12.003

基金项目:国家自然科学基金(81171665, 81201337, 81301488)

通信作者:王冬环,北京医院 卫生部临床检验中心,Email: dhwang@nccl.org.cn

服大部分常见的变异血红蛋白的干扰,但仍有特殊的变异血红蛋白干扰测定结果。

某些药物如:维生素C和E可以抑制血红蛋白的糖基化,长期大剂量服用可以使HbA_{1c}测定结果假性降低。长期大剂量服用乙酰水杨酸盐、嗜酒会导致血红蛋白乙酰化,使HbA_{1c}测定结果假性升高。长期使用慢性麻醉剂、羟基脲,可以使HbA_{1c}测定结果假性升高。

妇女妊娠时由于血容量的增加,使HbA_{1c}测定结果假性降低。

对进展迅速的1型糖尿病,HbA_{1c}不能真实反映急性血糖变化情况,测定结果假性降低。

严重的黄疸可能使测定结果假性升高,高脂血症可能使测定结果假性降低。

其他因素如:种族和年龄,有报道:某些族群的HbA_{1c}水平明显偏高^[11];年龄每增加10岁,HbA_{1c}增加0.1%^[12]。

2. 方法学特异的干扰因素:通常情况下,变异血红蛋白及衍生血红蛋白主要干扰基于糖化与非糖化血红蛋白所带电荷不同的离子交换色谱法,包括离子交换高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC);理论上变异血红蛋白对免疫法不干扰,而实际上对某些免疫法有干扰存在^[13-14]。

有的测定方法在HbA_{1c}参考区间(范围)内不受变异血红蛋白及衍生血红蛋白的干扰,但在测定高值患者样本时,随着HbA_{1c}值的增高,干扰也会增加,需仔细观察测定结果图谱。

变异血红蛋白HbS、HbC、HbD和HbE等可影响HbA_{1c}测定结果,影响的程度取决于所采用的测定方法。

肾病患者由于血红蛋白的甲酰化,使测定结果假性升高。

schiff碱是HbA_{1c}形成过程的中间体,也称“HbA_{1c}前体”或“不稳定的HbA_{1c}”,主要干扰基于糖化与非糖化血红蛋白所带电荷不同原理的离子交换色谱法,可参照厂家操作说明自动或手工去除schiff碱的干扰。目前许多全自动的测定方法已经在很大程度上消除了schiff碱的干扰,但个别样品的干扰依然存在,会使测定结果假性升高,离子交换HPLC法亦包括在内^[15],因此,应仔细观察测定结果图谱。

不同分析系统干扰因素是不同的,相关医务工作者应知晓所用分析系统可能存在的干扰因素,如:HbE和HbD对一些离子交换HPLC法有干扰,但对免疫法没有干扰;HbS和HbC会干扰一些免疫法和个别离子交换HPLC法,更多对HbA_{1c}测定的影响参见<http://www.ngsp.org/factors.asp>。

建议3 相关医务工作者应知晓HbA_{1c}测定存在的干扰因素。

建议4 有些干扰是非方法学特异的,某些患者人群不宜采用HbA_{1c}反映体内血糖水平。

建议5 有些干扰是方法学特异的,某些特殊患者人群可以选择某种特定的HbA_{1c}测定方法。

二、HbA_{1c}分析方法的选择

(一)分析方法概述

1. 方法的定义:对于临床检验,方法指的是分析系统。分析系统定义为:适合对某检验项目在规定浓度范围内给出分析结果的一组按规定条件使用的仪器和装置,包括试剂和物品。方法(分析系统)主要由按规定条件使用的仪器、试剂和校准物组成。

2. HbA_{1c}测定方法:目前临床实验室普遍采用的HbA_{1c}测定方法有多种,按原理可分为两大类:一类是基于糖化与非糖化血红蛋白所带电荷不同,如离子交换层析法,电泳法;另一类是基于糖化与非糖化血红蛋白的结构不同,如免疫法、亲和层析法及酶法等。不同方法采用的原理不同,所测组分不同,如:离子交换色谱法测定HbA_{1c},亲和层析法测定总糖化血红蛋白等,但由于国际临床化学与医学实验室联盟(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)及“美国国家糖化血红蛋白标准化计划”(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)的标准化工作,糖化血红蛋白的测定方法均应以“HbA_{1c}”或相当于“HbA_{1c}”报告结果^[16-17]。

(二)方法的选择

HbA_{1c}的测定方法很多,有专用HbA_{1c}分析仪,也有全自动生化、免疫分析仪。20世纪90年代,由于两项大型多中心研究——糖尿病控制与并发症试验(Diabetes Control and Complication Trial, DCCT)及英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)具有里程碑意义的临床研究结论的发布^[18-20],增加了临床对HbA_{1c}应用的需求,因此,催生了HbA_{1c}的标准化工作^[21]。

对HbA_{1c}标准化工作起关键作用的是美国NGSP, HbA_{1c}检测的标准化使得全球大多数国家、地区的HbA_{1c}测定结果具有可比性。NGSP的突出贡献是对厂商方法的认证,认证主要包括对方法精密度、准确度的评价。只有得到认证的方法才能销售、使用。这一举措从源头上标准化了HbA_{1c}检测,使得出厂方法结果都能够溯源到DCCT/UKPDS。NGSP还通过不断提高认证标准,提高了检测仪器出厂方法的质量。通过NGSP认证的方法有效期为1年,查询网址:<http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>^[22-25]。

目前大多数即时检测(point-of-care testing, POCT)方法检测HbA_{1c}的精密性、准确性无法满足临床需求^[26-27],不能用于糖尿病诊断^[28],但可以用作监测,美国糖尿病学会(ADA)在2014年初更新的《糖尿病诊疗规程》中明确:POCT可以提供及时更改治疗方案的机会^[29]。

建议6 应选用测定结果可溯源至IFCC参考方法的分析系统,如:获得NGSP认证。

建议7 厂商应提供可溯源至IFCC参考方法的相关证明。

建议8 多数POCT方法的精准性不能满足临床需求,目前不能用于糖尿病诊断,但可用作监测。

(三)分析系统性能指标

HbA_{1c}的测定是源于临床需要,作为评价体内糖基化状态的有效指标,HbA_{1c}不仅用来评估糖尿病患者血糖控制的是否理想,HbA_{1c}还用来确定个体化治疗的控制目标,因此,HbA_{1c}测定的精准性理应满足临床需求。那么,究竟怎样的HbA_{1c}测定质量才能满足临床需求?关于此问题目前的共识是^[30]:0.5% HbA_{1c}的改变就是有临床意义的改变^[31],这就要求实验室测定HbA_{1c}的偏差<0.5% HbA_{1c},与满足此要求相对应的就是要求检测方法的室内不精密度(变异系数)应≤2.0%,从而达到满足室间变异系数<3.5%,才能控制测定结果偏差<0.5% HbA_{1c},达到临床需要的测定质量目标,目前许多国际通用测定方法的室内变异系数可以控制在2.0%以下^[22,32]。

建议9 以“HbA_{1c}”或相当于“HbA_{1c}”报告结果。

建议10 室内变异系数应小于3.0%,以小于2.0%为宜。

建议11 与可接受参考值的差值应在±0.5% HbA_{1c}范围内,以控制在±0.3% HbA_{1c}范围内为宜。

(四)测定质量

在糖尿病患者的长期血糖监测治疗中,如患者更换就诊医院或临床实验室,可能会导致HbA_{1c}的检测方法改变。使用不同厂商、不同方法、不同试剂检测同一患者的HbA_{1c}水平时,其结果可能出现差异,但不能相差太大,可接受的差异应控制在±0.5% HbA_{1c}范围内。原因是由于目前HbA_{1c}测定在国际上已经实现了标准化,采用不同厂商、不同方法、不同试剂测定同一份样本的结果应该是可比的^[21]。

(五)HbA_{1c}测定参考系统

IFCC也对HbA_{1c}标准化工作有重要作用,建立了特异测定HbA_{1c}的参考方法,使得全球HbA_{1c}测定结果从无溯源性到有溯源性。

1. 参考方法:国际公认测定HbA_{1c}的参考方法为IFCC推荐的HPLC串联电喷雾电离一级质谱或HPLC串联毛细管电泳,两种方法结果一致。测定方法主要分为三步:首先制备溶血液;然后采用蛋白内切酶Glu-C将溶血液酶解消化,得到糖基化和非糖基化的β链N末端六肽(HbA_{1c}六肽、HbA₀六肽);最后采用HPLC串联电喷雾电离一级质谱或HPLC串联毛细管电泳对HbA_{1c}六肽和HbA₀六肽进行定量分析。以标准物质IRMM/IFCC-466 HbA_{1c}和IRMM/IFCC-467 HbA₀的混合物作为校准品,同步进行酶解、分析,得到标准曲线,根据HbA_{1c}六肽、HbA₀六肽的峰面积比计算得出HbA_{1c}的量。

2. HbA_{1c}测定指定比对方法(designated comparison method, DCM):美国HbA_{1c}标准化计划使用离子交换HPLC为“参考方法”,目前为HbA_{1c}测定的指定比对方法,方法原理主要基于HbA_{1c}与其他组分所带的电荷不同,分别洗脱检出,由于受技术条件的限制,不能特异测定HbA_{1c},有其他组分被当做HbA_{1c}同时检出,因此,测定结果高于IFCC结果。IFCC参考实验室及NGSP参考实验室经过几年的比对,得出结论:NGSP测定结果与IFCC测定结果之间存在非常确

定的相关性,可用回归方程表示为:NGSP-HbA_{1c}=0.0915×(IFCC-HbA_{1c})+2.15%($r^2=0.998$),因此,现行的NGSP结果可以溯源到IFCC参考系统,即可以溯源到溯源链的最高等级国际单位(SI单位)制。

另外还有2个HbA_{1c}测定的指定比对方法,一个为日本的KO500方法,另一个为瑞典的Mono S方法。三个指定比对方法测定结果与IFCC测定结果之间存在非常确定的相关性,皆可用回归方程表示,方法特异性从高到低的顺序依次为:IFCC方法、瑞典方法、日本方法、美国方法,因此,测定结果从高到低的顺序依次为:美国结果、日本结果、瑞典结果、IFCC结果,如:美国NGSP的7% HbA_{1c}相当于IFCC的53 mmol/mol,日本的6.6% HbA_{1c},瑞典的6.1% HbA_{1c},不难看出,在指定比对方法中瑞典方法特异性最好。

3. 标准物质:HbA_{1c}有国际基准标准物质(primary reference material),为人血基质的IRMM/IFCC-466 HbA_{1c}(认证值:934 mmol/mol,不确定度:22 mmol/mol)及IRMM/IFCC-467 HbA₀(认证值>976 mmol/mol),由比利时的标准物质及测量研究所研制,二个标准物质以一定的比例混合为HbA_{1c}测定的参考方法校准。

4. IFCC参考系统在HbA_{1c}标准化中的地位及应用:IFCC参考系统是HbA_{1c}测定标准化唯一有效的参考系统。厂商出厂方法应提供可溯源到IFCC参考方法的相关证明。

5. 参考系统的应用方式及范围:参考系统的应用方式包括应用参考物质或参考方法,主要有:(1)分析系统的溯源和量值传递;(2)试剂的制备及质量评价;(3)校准物的制备、定值及质量评价;(4)新常规方法的发展及评价;(5)室间质量评价计划中的靶值确定;(6)协作研究中分析的质量保证。

三、方法的使用

(一)分析系统分类及验证

临床检验中的分析系统可分为3类。

1. 封闭系统:仪器、试剂和校准物来自于同一厂商。
2. 开放系统:试剂和校准物来自同一厂商,仪器另选。
3. 组合系统:仪器、试剂和校准物分别来自不同厂商,由实验室自己组合。

实验室在准备使用一个新的分析系统(或新仪器、新试剂)测定临床样本前,应对系统性能进行验证,本共识中的验证主要是指新的分析系统在本实验室的性能是否与规定性能指标或厂商提供的性能指标一致。

建议12 使用经过认证的分析系统,如厂商给出的性能指标符合二、(三)要求时,只验证准确度即可,不符合二、(三)要求时,应对系统性能进行验证。

建议13 使用未经认证的分析系统,应对分析系统性能进行充分验证,性能指标除二、(三)要求外,还应包括干扰因素、可报告范围等。

建议14 不宜使用组合系统。

(二)准确度、精密度实验方法

1. 准确度验证方法,包括但不限于以下方式:(1)参加

间质量评价(能力验证)活动;(2)采用适当的有证标准物质(certified reference material, CRM);(3)与运行经过认证分析系统的有资质实验室的测定结果进行比对。值得注意的是,只有无法得到验证实验方法的其他替代材料或过程时,才能使用厂商产品校准物或准确度控制物。

2.精密度实验方法:分别采用不少于2个水平的质控物(高、低值)或患者样品(尽量在医学决定水平),每天测定2次(2次时间间隔不少于2 h),每次重复测2个结果,测定20个工作日,以20个工作日的80个结果计算平均值、标准差及变异系数。此实验方法主要是针对未经认证的封闭系统、开放系统以及厂商给出的性能指标不符合本共识要求的分析系统。临床检验中,精密度常用不精密度表达,不精密度由变异系数评估,变异系数越小,精密度越好,反之,变异系数越大,精密度越差。

精密度是决定准确度的先决条件,准确度建立在精密度基础上。因此,精密度实验应慎重,采用的时间长度很重要,只有在相对较长的时间内,一些因素[如:不同批号试剂、校准物、色谱柱(适用时)、不同校准频率、不同操作人员、不同分析仪状况、不同环境条件等]对测定结果的影响才能体现,才可以客观反映实际情况,而实验结果的有效性及可靠性也随时间的延长而增加。

(三)校准物和质控物

可使用冻干或冰冻校准物,校准物复溶或融化后应平衡至室温并充分混匀后再使用,不可反复冻融。

可选用冻干或冰冻全血质控物,质控物复溶或融化后应平衡至室温并充分混匀后再进行测定,不可反复冻融。自制新鲜冰冻全血质控物是HbA_{1c}测定的良好质控物,如自制质控物应认真选择原料和工艺,原料应为足够量的混合新鲜全血,采用冻存管分装,并对均匀性进行考察评价,评价所用仪器应具有良好的精密度,储存于-70℃或更低温度,可以稳定1年以上。

建议15 校准物在所选用的仪器、试剂条件下应使样品测定结果能溯源至IFCC参考方法。

建议16 质控物应有良好的长期稳定性,稳定性宜在1年以上,冻干粉质控物在更换试剂或色谱柱时可能会有基质效应,程度取决于所用方法。

建议17 可以是已知值质控物,也可以是未知值质控物,至少2个不同水平(高、低值)。

建议18 实验室应知晓本室所用色谱柱可检测样品的数量,达到检测数量限应及时更换,不可超量使用。

(四)色谱(层析)柱

对于使用色谱柱的方法,不同方法的色谱柱可检测样品数量不同。

(五)样本采集、处理和储存

HbA_{1c}存在于人体红细胞的整个寿命过程中,红细胞的

寿命一般为120 d左右,在红细胞凋亡前,血液中HbA_{1c}含量也会保持相对恒定。因此,HbA_{1c}水平反映的是在检测前120 d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^[33]。样本采集应按照适用于临床实验室检测的常规方法采集静脉血,也可采指末端毛细血管血。一般采用含有乙二胺四乙酸(EDTA)盐抗凝剂的采血管,或根据厂家要求使用采血管。

实验室有责任按照厂商方法的要求给临床提供清晰、准确的样本采集指导。应有样本采集、类型、运送、接收(拒收)和储存的具体要求并记录,任何对样本的不当处理,如置于高温环境,可引入大量未知干扰,干扰程度取决于所用方法^[34-35]。

建议19 检测样本不受饮食和采血时间的影响。

建议20 不同测定方法的样本稳定性是不同的。

建议21 一般情况下,全血样本在4℃储存,可以稳定1周。在-70℃或更低温度可以长期储存,至少稳定1年以上,但不宜在-20℃长期储存。

(六)测定

1.安全措施:血液样本及来源于血液的校准物、质控物有可能含有致病微生物,应避免入口或与皮肤接触,在使用后应按国家规定的具有危害性的生物品处理。

2.测定程序:实验室应制定合理的操作规范(标准操作程序),内容至少包括:项目名称、方法学原理、样本(采血管/抗凝剂、储存)、校准程序(校准日期间隔、校准方、校准方法)、室内质量控制程序、样本的测定程序、干扰因素、参考区间(参考范围)、试剂、色谱柱(可测定样品数量,适用于使用色谱柱的方法)、维护程序等。

建议22 实验室应制定合理的标准操作程序。

建议23 所用试剂、耗材应按规定存放,并在有效期内使用。

建议24 所用色谱柱达到检测数量限应及时更换(适用于使用色谱柱的方法)。

建议25 所用仪器应定期维护、保养。

(七)结果报告

1.单位:目前,关于HbA_{1c}的结果报告在国际上已经达成共识,应以IFCC的国际单位制(mmol/mol)以及衍生的NGSP传统单位(% HbA_{1c})共同报告^[22]。NGSP单位与IFCC单位换算的回归方程为:HbA_{1c}(NGSP)=0.0915×HbA_{1c}(IFCC)+2.15%(适用范围为:4% HbA_{1c}~12% HbA_{1c})^[36]。

2.参考区间:HbA_{1c}源于DCCT/UKPDS的参考区间为4% HbA_{1c}~6% HbA_{1c}(20~42 mmol/mol),实验室应对此参考区间进行验证,如不适用,应建立适用于自己实验室的参考范围,并在报告中注明。

实验室应尽量避免更换HbA_{1c}的测定方法,如需改变,

应告知临床医师。

(八)异常结果的处理

在HbA_{1c}的结果解释及报告过程中,应提倡实验室与临床之间的积极沟通。以综合考量、分析对测定结果可能的干扰,为临床糖尿病诊疗提供可靠的依据^[37]。

建议26 以NGSP的传统单位% HbA_{1c}报告糖化血红蛋白测定结果,并同时报告IFCC的国际单位制(mmol/mol)结果。

建议27 以% HbA_{1c}为单位的的结果小数点后保留1位小数。

建议28 如临床需要,应提供方法学名称。

建议29 对于测定结果低于参考区间下限或高于15% HbA_{1c}(140 mmol/mol)的样本应进行复查,并与临床医师沟通。

建议30 对测定结果与临床表现不符的样本应进一步检测。

四、测定质量的监测和保证

测定结果质量监测包括室内质量控制与室间质量评价。

(一)室内质量控制

应进行室内质控物的测定,室内质控物是室内精密度的良好监测工具,是分析系统是否稳定、测定质量是否足够可靠、报告能否发出的判定依据。可以保证HbA_{1c}测定结果的稳定性有利于依据HbA_{1c}水平对患者疾病进行的监测。

质控物测定值应在控制限以内,否则不能测定患者样本及发出结果报告,应分析、查找失控原因,直到查明原因并纠正失控,才能测定样本并发出结果报告^[38-39]。

建议31 每个测定日的开始和结束都应做质控物分析。

建议32 应同时测定至少2个不同水平(高、低值)的质控物。

建议33 在同一天工作日内,每出现下列情况之一:质控值超出控制限、更换新的试剂、进行新的校准、更换仪器设备的关键配件、按规定进行仪器特别保养后,应重新测定质控物。

(二)室间质量评价(能力验证)

应参加室间质量评价(能力验证)活动,室间质量评价是目前验证实验室测定结果可靠性、可比性并提高测定质量的有效手段,也是标准化工作的主要体现方式。室间质评所用样品应尽可能与临床样本相近,样本浓度也应当接近医学决定水平,这对于HbA_{1c}用于无症状人群的筛查、血糖管理治疗方案的制定及判断疗效非常重要。

建议34 室间质量评价样品应与临床样本同样对待。

建议35 室间质量评价所用样品应尽可能与临床样本相近。

(三)测定质量的保证

1个检验指标在临床的应用程度与其测定质量密切相关,只有持续、全面的努力,才能不断提高HbA_{1c}测定质量,才能为临床糖尿病管理提供更可靠的依据。保证HbA_{1c}测定结果质量应注重以下四个环节。

建议36 选用一个可靠的方法。

建议37 方法使用规范化。

建议38 知晓HbA_{1c}检测的干扰因素。

建议39 参加室间质量评价(能力验证)活动。

执笔者:王冬环、陈文祥(北京医院卫生部临床检验中心);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);贺学英(国家食品药品监督管理总局北京医疗器械检验所)

参与起草共识者(排名不分先后):童明庆(南京医科大学第一临床医学院检验系);张捷(北京大学第三医院检验科);张正(北京大学人民医院消化内科);齐军(中国医学科学院肿瘤医院检验科);郭健(北京医院老年医学研究所);贾政(北京大学人民医院检验科);潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科);杨振华、张传宝(卫生部临床检验中心);孙京昇、续勇、毕春雷(国家食品药品监督管理总局北京医疗器械检验所);徐国宾(北京大学第一医院检验科);张会英(北京积水潭医院检验科);李强(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌代谢病科);秦晓光(全国医学临床实验室和体外诊断系统标准化技术委员会顾问);刘彦虹(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科);高红(青海省人民医院检验科);邹伟民(广东省临床检验中心);孙明晓(北京医院内分泌科);梁红萍(山西省人民医院检验科);彭永祥(香港玛丽医院临床生化科)

参 考 文 献

- [1] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32: 1327-1334.
- [2] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation [EB/OL]. [2014-08-17]. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/.
- [3] International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Recommendation for term and measurement unit for "HbA_{1c}" [J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45: 1081-1082.
- [4] Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, et al. Biological variation of glycohemoglobin [J]. Clin Chem, 2002, 48: 1116-1118.
- [5] Hanas R, John G; International HbA_{1c} Consensus Committee. 2010 Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement [J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48: 775-776.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6: 447-498.
- [7] Spencer DH, Grossman BJ, Scott MG. Red cell transfusion decreases hemoglobin A_{1c} in patients with diabetes [J]. Clin

- Chem,2011,57:344-346.
- [8] Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, et al. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in haemoglobin A_{1c} [J]. Biochem Biophys Res Commun,1975,67:103-109.
- [9] Roberts WL, Safaar-Pour S, De BK, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods[J]. Clin Chem,2005,51:776-778.
- [10] 纪立农,宁光.糖化血红蛋白[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [11] Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program[J]. Diabetes Care,2007,30:2453-2457.
- [12] Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effects of aging on A1c levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004[J]. Diabetes Care, 2008,31:1991-1996.
- [13] Lin CN, Emery T, Little RR, et al. Effects of hemoglobin C, D, E, S traits on measurements of HbA_{1c} by six methods[J]. Clin Chim Acta,2012,413: 819-821.
- [14] Mongia SK, Little RR, Rohlfing CL, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on 14 commercial glycated hemoglobin assays[J]. Am J Clin Pathol,2008,130:136-140.
- [15] Corb  -Guillard E, Jaisson S, Pileire C, et al. Labile hemoglobin A_{1c}: unexpected indicator of preanalytical contraindications[J]. Clin Chem,2011,57:340-341.
- [16] Miedema K. Towards worldwide standardisation of HbA_{1c} determination[J]. Diabetologia,2004,47:1143-1148.
- [17] 王冬环,张传宝,陈文祥,等.应重视糖化血红蛋白测定技术及量值溯源[J].中华检验医学杂志,2008,31:965-968.
- [18] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl J Med,1993,329:977-986.
- [19] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet,1998,352: 837-853.
- [20] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)[J]. Lancet,1998,352:854-865.
- [21] 王冬环,陈文祥.糖化血红蛋白应用的标准化和实用化进程[J].中华糖尿病杂志,2012,4:389-393.
- [22] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care,2011,34:1419-1423.
- [23] Molinaro RJ. Targeting HbA_{1c}: standardization and clinical laboratory measurement[J]. MLO Med Lab Obs,2008,40:10-14, 16-19.
- [24] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood[J]. Clin Chem Lab Med,2002,40:78-89.
- [25] International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group[J]. Clin Chem Lab Med,2007,45:1077-1080.
- [26] Bruns DE, Boyd JC. Few point-of-care hemoglobin A_{1c} assay methods meet clinical needs[J]. Clin Chem,2010,56:4-6.
- [27] Lenters-Westra E, Slingerland RJ. Six of eight hemoglobin A_{1c} point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria[J]. Clin Chem,2010,56:44-52.
- [28] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010[J]. Diabetes Care,2010,33 Suppl 1: S11-61.
- [29] American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2014[J]. Diabetes Care,2014,37 Suppl 1:S5-13.
- [30] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes [EB/OL]. [2012- 10- 26]. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf>.
- [31] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetes Care,2009,32: 193-203.
- [32] Goodall I, Colman PG, Schneider HG, et al. Desirable performance standards for HbA_{1c} analysis - precision, accuracy and standardisation consensus statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB), the Australian Diabetes Society (ADS), the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), Endocrine Society of Australia (ESA), and the Australian Diabetes Educators Association (ADEA)[J]. Clin Chem Lab Med,2007,45:1083-1097.
- [33] Kilpatrick ES. Glycated haemoglobin in the year 2000[J]. J Clin Pathol,2000,53: 335-339.
- [34] Youngman LD, Clark S, Manley S, et al. Reliable measurement of glycated hemoglobin in frozen blood samples: implications for epidemiologic studies[J]. Clin Chem,2002,48:1627-1629.
- [35] Jones W, Scott J, Leary S, et al. Stability of whole blood at -70  C for measurement of hemoglobin A_{1c} in healthy individuals[J]. Clin Chem,2004,50:2460-2461.
- [36] Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC reference measurement system for HbA_{1c}: a 6-year progress report[J]. Clin Chem,2008,54:240-248.
- [37] 王冬环,陈文祥.应注重糖化血红蛋白在糖尿病诊疗中的临床价值[J].中华检验医学杂志,2012,6:493-496.
- [38] International Organization for Standardization: Medical laboratories—Requirements for quality and competence. ISO 15189:2012 [EB/OL]. [2012- 11- 05]. <http://www.iso.org/iso/home/search.htm?q=15189&sort=rel&type=simple&published=on>.
- [39] 丛玉隆,王前.临床实验室管理[M].2版.北京:中国医药科技出版社,2010.

(收稿日期:2014-08-22)

(本文编辑:杨颖)