

糖尿病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议

中华医学会检验分会 卫生部临床检验中心 中华检验医学杂志编辑委员会

为了在糖尿病的诊断和治疗中科学合理地应用实验室检测项目,中华医学会检验分会、卫生部临床检验中心和中华检验医学杂志编辑委员会共同决定制定糖尿病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议,并委托中华医学会检验分会临床疾病实验室检测项目应用建议编写组负责起草制定。本应用建议在制定过程中,通过多种方式广泛征求临床糖尿病学专家和检验医学工作者的意见,作为修改的重要参考依据。

本应用建议最后经中华医学会检验分会和卫生部临床检验中心组织专家进行讨论修改后,由中华医学会检验分会、卫生部临床检验中心和中华检验医学杂志编辑委员会共同公布。

由于医学科学技术发展迅速,本应用建议应适时修订,以适应医学发展和临床应用的需要。

本应用建议分 2 个部分:(1) 糖尿病诊治中应用的实验室检测项目。(2) 实验室检测项目在糖尿病中的应用。

糖尿病诊治中应用的实验室检测项目

糖尿病是以胰岛素分泌和(或)作用缺陷引起的高血糖为主要特征的一种全身性代谢性疾病。长期高血糖可引起多脏器(尤其是眼、肾、神经、心脏和血管)的损害或功能衰竭。

实验室检测在糖尿病的诊断、病情监测和疗效观察中起重要作用。

用于糖尿病的诊断、代谢控制水平和治疗效果的观察判定中常用的检测项目包括^[1-2]:葡萄糖(血液、尿液),OGTT,酮体(血液、尿液),HbA_{1c},糖化血清白蛋白(果糖胺),尿白蛋白测定(尿白蛋白排泄率,尿白蛋白/尿肌酐比值),肌酐,尿素,内生肌酐清除率以及血脂等。

用于糖尿病分型的自身免疫标志物检测项目有^[1-2]:谷氨酸脱羧酶自身抗体(autoantibody to glutamic acid decarboxylase, GAD65),胰岛细胞自身抗体(islet cell autoantibody, ICA),胰岛素自身抗体(autoantibody to insulin, IAA),酪氨酸磷酸化酶自身抗体(autoantibody to tyrosine phosphatases IA-2A and IA-2BA)等。

用于反映和了解胰岛 β 细胞功能的检测项目有^[1-2]:血清(浆)胰岛素,C肽等。

一、葡萄糖检测

(一) 血葡萄糖

检测血中葡萄糖浓度是了解体内碳水化合物代谢状况的最重要的指标,在糖尿病诊断、治疗中具有重要的临床意义。

1. 分析前因素:临床常用的检测血葡萄糖的标本类型有^[2]:全血(毛细血管血或静脉血)、血浆、血清等。

由于血细胞的容积效应,同体积全血中的葡萄糖浓度比血浆葡萄糖低约 12%~15%。临床通常采用静脉血血浆(清)作为检测对象。

加入适量抗凝剂的血标本离心后可分离得到血浆(清)。若未加入糖酵解抑制剂,血液标本中的红细胞

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2010.01.003

通信作者:潘柏申,电子邮箱:pan.baishen@zs-hospital.sh.cn

本文直接使用的缩略语:OGTT(oral glucose tolerance test),葡萄糖耐量试验;HbA(glycosylated hemoglobin),糖化血红蛋白;EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid),乙二胺四乙酸;POCT(point of care testing),即时检验;FPG(fasting plasma glucose),空腹血糖;IGT(impaired glucose tolerance),糖耐量受损;SMBG(self-monitoring of blood glucose),血葡萄糖自我监测;DKA(diabetic ketoacidosis),糖尿病酮症酸中毒;HPLC-MS(high-performance liquid chromatography-mass spectrometry),高效液相质谱测定法;HPLC-CE(high-performance liquid chromatography-capillary electrophoresis),高效液相色谱-毛细管电泳;CV(coefficient of variation),变异系数;ACR(albumin/creatinine ratio),白蛋白/肌酐比值;LDL(low-density lipoprotein),低密度脂蛋白;HDL(high-density lipoprotein),高密度脂蛋白

在体外仍可继续利用葡萄糖。全血标本中的葡萄糖在室温情况下可由于糖酵解作用而每小时降低约 5% ~ 7%。因此未添加抑制剂时,必须在采集标本后 1 h 内分离出血浆(清)并进行葡萄糖检测。分离后的血清葡萄糖 25 ℃ 可稳定 4 ~ 8 h; 4 ℃ 可稳定 72 h^[2,3]。

为了阻止标本中糖的继续酵解,可应用糖酵解抑制剂(氟化物或碘化物)。常用的氟化物为氟化钠,可单独用(1 ml 血液用 4.3 mg),也可与草酸盐或 EDTA 合用(1 ml 血液用 2.5 mg 氟化钠 + 2 mg 草酸钾或 1 mg EDTA Na₂)。常用的碘化物为碘化锂,可单独用(1 ml 血液用 0.5 mg),也可与肝素合用(1 ml 血液用 0.5 mg 碘化锂 + 14.3 U 肝素锂)。这两种糖酵解抑制剂可扩散入红细胞,分别抑制糖酵解过程中的烯醇化酶(氟化钠)或葡萄糖-3-磷酸脱氢酶(碘化锂),与血液混合后需 3 h 才能完全发挥作用^[4]。

建议 1 检测血中葡萄糖通常采用加入糖酵解抑制剂的静脉血血浆(清)标本。

建议 2 全血标本中的葡萄糖浓度在室温情况下可由于糖酵解作用而降低。未添加糖酵解抑制剂时,必须在采集标本后 1 h 内分离出血清,进行葡萄糖检测。

通常只有在研究时才采用动脉血作为标本检测葡萄糖浓度。

毛细血管血的葡萄糖浓度接近于动脉血。餐后或 OGTT 时的毛细血管血的葡萄糖浓度比静脉血高约 1.0 mmol/L。采用 POCT 方法测定血葡萄糖浓度时常采用毛细血管血标本,但生产厂商应将报告的检测值校准到以血浆为标本的检测值^[5]。

红细胞压积正常情况时,静脉血的葡萄糖浓度通常低于动脉血(低约 7%),也稍低于毛细血管血。进餐前应用胰岛素后或运动后,这一差别较为明显。

2. 分析中因素:检测葡萄糖的常用方法有化学方法(如邻甲苯胺法)、酶法(如己糖激酶法、葡萄糖脱氢酶法、葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法等)和氧化酶电极法等。化学方法的试剂成本低廉,但易受干扰,检测的特异性相对较差,且检测试剂具有一定毒性。己糖激酶法检测葡萄糖是临床实验室常用的检测方法之一。葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法虽然在理论上可能受到还原性物质的影响,但一般情况下并不会使检测结果产生有临床意义的影响,由于费用低、使用方便,在我国得到较广泛应用。酶法和氧化酶电极法检测葡萄糖的不准确性和不精密性一般都可达到 <3%^[2,3]。

建议 3 测定葡萄糖应采用酶法(如己糖激酶法、葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法)或氧化酶电极法等,结果较准确,检测的不准确性和不精密性都可达到 <3%。

3. 分析后因素:分析检测结果时应注意:血葡萄糖浓度可受饮食、药物、应激等多种因素影响,如咖啡、吸烟、某些药物(如留体类,噻嗪类,雌激素,甲状腺素,苯妥英等)以及创伤、心肌梗死、休克、感染、吸收异常、精神紧张等。

虽然葡萄糖检测是最常见的实验室检测项目之一,但临床应用中还存在一些值得关注的问题^[6-9]。

(二) FPG

FPG 是了解体内葡萄糖水平的重要检测项目。

1. 分析前因素:患者检测前应禁食 8 ~ 14 h。体内血葡萄糖水平 1 d 之内有周期变化,下午的血葡萄糖值比上午高。通常检测血葡萄糖取早上空腹标本。

建议 4 空腹血葡萄糖是了解体内葡萄糖水平的重要检测项目。检测前应禁食 8 ~ 14 h。一般早上空腹进行。

2. 分析后因素:FPG 4.1 ~ 5.6 mmol/L 可视为血葡萄糖水平正常^[10-11]。FPG ≥ 5.6 mmol/L 的个体应接受 OGTT,这可以提高糖尿病或糖尿病前期的检出率^[10-11]。

建议 5 FPG ≥ 5.6 mmol/L 的个体应接受口服 OGTT,以提高糖尿病或糖尿病前期的检出率。

我国糖尿病患者中有一部分以餐后 2 h 血葡萄糖升高为特征,如果仅仅测定 FPG 进行糖尿病诊断有时可能导致漏诊^[10-11]。

(三) OGTT

OGTT 主要用于 IGT、糖尿病的诊断和某些临床研究中^[2]。OGTT 是诊断糖尿病时的主要检测项目之一,比 FPG 的临床敏感性更高。

1. 分析前因素:患者于 OGTT 前应禁食 8~14 h。检测当日尽可能停用各种药物^[2,3],检测期间应取坐位,不要吃东西和吸烟。成人口服 75 g 无水葡萄糖粉(以 300~400 ml 水冲服),儿童为 1.75 mg/kg 体重(总量不超过 75 g)。口服葡萄糖前 10 min 和口服后 2 h 分别采静脉血标本检测。

2. 分析后因素:OGTT 2 h 血葡萄糖 <7.8 mmol/L 可视为糖耐量正常。

如果有糖尿病临床表现,任意时刻血葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L,或 FPG ≥ 7.0 mmol/L,或 OGTT 的 2 h 血葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L,并经另一日再次检测(以上 3 个项目中任意之一)证实,结合临床表现,应考虑糖尿病的诊断^[10]。

建议 6 OGTT 比 FPG 的临床敏感性更高,是诊断糖尿病时的主要检测项目之一。

在尚未达到糖尿病诊断标准但血葡萄糖水平超过正常的一组患者中,他们的 FPG 高于 5.6 mmol/L (100 mg/dl)但低于 7.0 mmol/L (126 mg/dl)或 OGTT 2 h 的值高于 7.8 mmol/L (140 mg/dl)但低于 11.1 mmol/L (200 mg/dl)。这种状态又称作糖尿病前期。FPG ≥ 5.6 mmol/L 但 OGTT 2 h 血葡萄糖 <7.8 mmol/L 为单纯性空腹血葡萄糖受损(IFG)。FPG <5.6 mmol/L 但 OGTT 的 2 h 血葡萄糖在 7.8~11.1 mmol/L 之间为单纯性 IGT^[10-11]。

(四) SMBG

糖尿病患者的 SMBG 是糖尿病治疗过程中一项常用的监测内容。便携式血液葡萄糖检测仪(简称血糖仪)在 SMBG 中得到广泛应用。由于血糖仪测定的是毛细血管葡萄糖,而且各种血糖仪之间的不精密性和变异较大,所以检测结果不能应用于糖尿病的诊断。血糖仪的应用存在不少问题,主要有:患者如何准确使用血糖仪;血糖仪的检测准确性和检测精密性;不同血糖仪甚至同一型号血糖仪之间测定值的可比性;血糖仪测定值与医院检验部门之间的一致性等等。血糖仪的测定结果应统一以血浆葡萄糖浓度表示^[5]。血糖仪测定值 >4.2 mmol/L 时与医院检验部门之间的差异应 <15%;血糖仪测定值 ≤ 4.2 mmol/L 时的差异应 <0.83 mmol/L^[5,12]。

建议 7 便携式血液葡萄糖检测仪在糖尿病患者血葡萄糖自我监测中得到广泛应用。应对其进行必要的操作培训,帮助使用者准确应用。

建议 8 便携式血液葡萄糖检测仪的测定结果应统一以血浆葡萄糖浓度表示,测定值 >4.2 mmol/L 时与医院检验部门之间的差异应 <15%;测定值 ≤ 4.2 mmol/L 时的差异应 <0.83 mmol/L。

建议 9 由于便携式血液葡萄糖仪检测的是毛细血管血葡萄糖,而且存在检测结果的不精密性和相互间的不一致性问题,因此不能应用于糖尿病的诊断。

(五) 尿葡萄糖

尿葡萄糖检测曾经是 SMBG 的一项重要检测项目。

1. 分析前因素:尿液标本最好立即检测,否则应置于 4℃ 保存或添加抑制剂使 pH <5。

2. 分析中和分析后因素:采用纸条法定性或半定量检测尿葡萄糖的方法具有快速、简便的特点,但临床灵敏度和特异性都欠理想。尿葡萄糖检测受到肾糖阈的影响。当肾糖阈增高时,尿葡萄糖测定结果降低,不能正确反映血糖水平。尿葡萄糖检测还受到其他多种因素影响(例如尿液量的影响;体内代谢物和某些药物对检测方法的干扰等),不能准确反映血葡萄糖浓度,其临床应用价值有限。随着血糖仪的广泛应用,尿葡萄糖检测的应用范围已大大缩小。

建议 10 糖尿病患者 SMBG 中一般不推荐采用半定量的尿葡萄糖检测方式。

但在无条件经常检测血葡萄糖的情况下,仍可以检测尿葡萄糖的方法了解糖代谢状况。

二、酮体(血、尿)

1. 分析前因素:酮体是临床诊断 DKA 的重要检测项目。酮体包括 β -羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮。体内的 β -羟丁酸和乙酰乙酸通常以等物质的量浓度存在。在缺氧、禁食、DKA 等代谢异常和酒精性酮症酸中毒的情况下,乙酰乙酸与 β -羟丁酸之间的平衡会向 β -羟丁酸的增加方向偏移;在 DKA 的胰岛素治疗过程中乙酰乙酸和丙酮则会随着 β -羟丁酸减少而增加^[2,13]。

2. 分析中和分析后因素:目前实验室使用的大多是硝基盐反应(亚硝酸铁氰化钠)的酮体检测法。这一

方法不能检测 β -羟丁酸,因而有可能会低估总酮体浓度,用于 DKA 的治疗监测尤其是结果解释时应加以注意。尽管目前已有专门检测 β -羟丁酸的方法,但其优越性和临床应用价值还需更多的实验研究加以证实。

建议 11 目前实验室检测酮体大多使用硝基盐反应(亚硝酸铁氰化钠)的方法。这一方法不能检测 β -羟丁酸,因而有可能会低估总酮体浓度,用于 DKA 的治疗监测尤其是结果解释时应加以注意。

三、糖化蛋白

血中各种蛋白质的结构上都含有能够与糖结合的氨基酸。血中的蛋白与糖作用后形成含糖基化的衍生物称为糖化蛋白。这一反应是一种非酶促的反应,在生理条件下进程缓慢。形成糖化蛋白的程度与血糖浓度、高血糖持续时间以及蛋白结构上能结合糖的氨基酸数量有关。测定糖化蛋白能够反映相对较长一段时间内血糖的浓度。

(一)HbA

HbA1 又称 GHb,是红细胞内血红蛋白与血中糖化合物相结合的产物。糖化血红蛋白 A 通常占总血红蛋白的 5%~8%,由 HbA1a(约占 1.6%)、HbA1b(约占 0.8%)和 HbA1c(约占 3%~6%)3 种成分组成。HbA1c 是最重要的亚组分,占 HbA1 的 70%~90%,是结合了葡萄糖的血红蛋白 A。其血红蛋白 β 链 N-末端缬氨酸残基通过非酶促糖化作用以共价键与葡萄糖分子相连接。HbA1c 的含量与体内近 6~8 周血糖的平均水平相关。测定 HbA1c 可用于了解这段时间内的血糖水平,从而得到临床的普遍重视与采用。为观察了解血糖水平与糖尿病并发症的关系,美国曾对 1 型糖尿病患者进行了大规模的糖尿病控制和并发症临床试验(DCCT)^[14-18];英国也对 2 型糖尿病患者中进行了著名的糖尿病前瞻性研究(UKPDS)^[19-21]。这些试验的重要成果之一是证实了血糖控制(通过定量检测 GHb)与发展为糖尿病慢性并发症的危险性之间的关系。DCCT 的结果表明,HbA1c 每降低一个百分点,可使糖尿病慢性并发症的危险性降低 35%~45%^[14-18]。

建议 12 HbA1c 是观察了解糖尿病患者血糖控制水平的重要指标。

1. 分析前因素:检测样品多采用全血。检测标本不受饮食和采血时间的影响。

2. 分析中因素:检测 GHb 的方法主要有色谱层析方法和检测单克隆抗体的免疫化学方法等。由于方法学的原因和干扰因素(主要是异常血红蛋白^[22])的存在,各种检测方法的检测结果之间存在程度不等的差异。考虑到 GHb 检测的重要性和检测方法的多样性,检测实验室应了解血红蛋白有关成分对 GHb 检测方法的干扰,并选用合适的检测方法。检测实验室应参加能力比对计划或室间质评;检测的批内 CV 应 <5%;每次最好能同时检测 2 个不同值的质控标本;GHb 测定结果应以 HbA1c 形式报告。

由于不同的 GHb 测定方法可得到不同的 GHb 测定值,检测实验室应采用可溯源到国际临床化学联合会(IFCC)推荐的检测 HbA1c 的方法(参考方法为 HPLC-MS 或 HPLC-CE)^[23]或 DCCT 采用的方法,即采用经过美国国家糖化血红蛋白标准化计划(NGSP)认可的 HbA1c 检测系统(包括检测的仪器、试剂、校准物和方法)(详细数据可参见:<http://www.ngsp.org>)。

建议 13 检测实验室应了解检测 HbA1c 方法可能存在的影响因素。

建议 14 检测 HbA1c 应采用可溯源到 IFCC 推荐方法或 NGSP 认可的检测系统。

建议 15 HbA1c 检测实验室应参加能力比对计划或室间质评;检测的批内 CV 应 <5%(最好 <3%);每次最好能同时检测 2 个不同值的质控标本;测定结果应以 HbA1c 形式报告。

3. 分析后因素:IFCC 推荐的检测 HbA1c 方法的结果与 DCCT 的结果存在一定差异。2 个检测系统间差异的换算公式为:NGSP = (0.915 × IFCC) + 2.15。国际糖尿病协会(IDF)、欧洲糖尿病学会(EASD)、美国糖尿病学会(ADA)和 IFCC 先后达成共识^[24-27],提出 HbA1c 的检测方法应该标准化;公认 IFCC 提出的参考方法;报告的结果单位为 mmol HbA1c/mol 血红蛋白,采用 IFCC 的方法或从 NGSP 方法导出等。这些观点正在逐步为临床所接受。

我国糖尿病专家建议^[28]糖尿病的治疗目标是 HbA1c 保持在 <6.5%;如果 >7.5%,则必须调整或重新制定治疗计划。为了解和证实血糖的控制程度,建议糖尿病患者应常规定期进行 HbA1c 检测:每年至少测 2 次;若治疗未达到目标或调整治疗方案,则应每 3 个月至少测定 1 次。

由于 HbA1c 检测结果能够反映较长一段时间的血葡萄糖平均水平,可根据 HbA1c 检测结果报告相关的估计的平均血糖数值(estimated average glucose, eAG)^[29-31];HbA1c 检测结果与糖尿病并发症的危险性密切相关^[14-21,32],而且检测结果(方法)准确、稳定^[33-37],优于葡萄糖检测^[32,37],许多专家推荐将 HbA1c 的检测用于糖尿病的诊断,并为 ADA 接受^[38]。国际专家委员会已经推荐将 HbA1c 检测结果($\geq 6.5\%$)作为糖尿病的重要诊断依据^[32],但目前缺少有关中国人群的资料。

建议 16 HbA1c 检测结果可用于糖尿病的糖代谢状况评估。

建议 17 HbA1c 检测结果报告单位逐步改为 mmol HbA1c/mol 血红蛋白,可采用 IFCC 的方法或从 NGSP 方法导出。

建议 18 可根据临床实验结果,报告与 HbA1c 检测结果相关的估计平均血糖数值(eAG)。

分析检测结果时还应注意:近期内大量失血的患者因出现大量新生红细胞,可使 HbA1c 假性降低;溶血性贫血、大红细胞性贫血或脾切除后,都可影响 HbA1c 的水平;妊娠时 HbA1c 水平降低,妊娠中、后期,往往比非妊娠时降低 2%;异常血红蛋白(HbF/HbS/HbC)可能对某些检测方法产生干扰^[22]。

(二)糖化血清蛋白(果糖胺)

血清蛋白与糖形成的酮胺化合物称为糖化血清蛋白(通常又称为果糖胺)。由于白蛋白是血中含量最多的蛋白,因此检测糖化血清白蛋白(GA)更令人关注。白蛋白血清半衰期约 20 d,因而糖化血清白蛋白的检测有助于了解检测前约 2 周的血糖控制情况。糖化血清白蛋白不仅是监测血糖变化的指标,也是临床鉴别应激性高血糖的重要参数。虽然糖化血清白蛋白检测已可以自动化,精密性较好,但其临床应用价值仍需得到更多的大规模临床试验证实。

糖化血清蛋白的检测方法有氮蓝四唑(NBT)法、比色法等。抗坏血酸、尿酸、胆红素等对某些方法可产生检测干扰。临床应用中存在的问题主要有:检测的标准化尚存在问题;一些检测方法的特异性不高;尿酸盐和高脂血症的干扰等等。

建议 19 糖化血清白蛋白是观察了解糖尿病患者血糖控制水平的有价值的指标,但其临床价值仍需得到更多的大规模临床试验证实。

四、尿白蛋白

糖尿病是引起终末期晚期肾病的主要病因。检测尿中白蛋白尤其是早期出现的尿白蛋白,有利于早期发现糖尿病肾病和进行早期干预治疗,以延缓糖尿病肾病的发生和发展^[2,39]。出现尿白蛋白还是 1 型和 2 型糖尿病患者心血管疾病发病和死亡的危险性增加的标志。

1. 分析前因素:检测标本以定时尿(如 24 h 尿或夜尿)为佳,也可以采用随机尿[以尿白蛋白量与尿肌酐比值($\mu\text{g}/\text{mmol}$ 肌酐或 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 肌酐, ACR)比值报告]。定时尿防腐剂的选择:可选用硼酸(约 5 g)等作为防腐剂。定时尿的留取:24 h 尿可选择早 7 点(或固定时间点)时将尿液排出,弃去;7 点(或固定时间点)以后的尿液全部收集于一个已添加相应防腐剂的大容器内,至第 2 天早 7 点(或固定时间点)将最后一次尿液收集于容器中。准确量取尿量后进行检测。

2. 分析中因素:定量检测尿白蛋白的常用方法有:放射免疫法、酶免疫法、免疫比浊法等。半定量的检测尿白蛋白的常用方法有:金标法、乳胶凝集法等。尿白蛋白检测的 CV 应 $< 15\%$;采用半定量或定性筛查阳性标本(尿白蛋白 30~50 mg/L)时的敏感度必须 $> 95\%$ 才有实用价值;半定量或定性筛查的阳性结果应经过实验室定量检测确认^[2]。

建议 20 检测尿中白蛋白尤其是早期出现的尿白蛋白有利于早期发现糖尿病肾病。检测方法的 CV 应 $< 15\%$ 。半定量或定性筛查的阳性结果应经过实验室定量检测确认。

3. 分析后因素:为减少尿量和尿内含物质的变异的影响,可采用报告单位尿量内尿白蛋白量的结果(mg/L)或 ACR 结果的方式以校正检测结果。由于尿肌酐的排量相对恒定,不受尿量影响,更有助于减少尿量变化等引起的变异,因此采用 ACR 显然更合理。临床实践中尿 ACR 已成为尿白蛋白检测报告的主要方式^[39]。结果判断参见表 1。

五、其他肾功能检测项目

糖尿病患者应该定期检测血肌酐、尿素并计算内生肌酐清除率,以了解肾小球功能,尤其是已患有早期糖尿病肾病(尿白蛋白)者。因为糖尿病肾病进一步发展可以导致肾功能恶化,甚至出现尿毒症。

肌酐检测是临床化学检验最常见的项目之一。血清和血浆肌酐的检测价值相等。检测血肌酐的方法标准化正在进行中。检测血肌酐的碱性苦味酸法(Jaffe 法)易受多种内源性或外源性物质的干扰,特异性相对不高,许多实验室已采用酶法检测血肌酐。常规血肌酐检测方法的偏倚应<5%,总的分析误差应<8%^[41]。

建议 21 检测血肌酐是了解糖尿病患者肾脏功能的一项重要临床检测项目。常规血肌酐检测方法的偏倚应<5%,总的分析误差<8%。

六、血脂检测项目

高 LDL 胆固醇血症、高三酰甘油血症和低 HDL 血症是糖尿病性脂代谢紊乱的特征表现。糖尿病是心血管疾病的重要危险因素;2 型糖尿病患者中心血管疾病发病率较高,是死亡的重要原因;1 型糖尿病患者心血管疾病的发病危险也有所增加。因此,必须重视对糖尿病性血脂紊乱的诊断和治疗。

血脂检测是糖尿病性血脂紊乱的诊断和治疗的一项重要临床工作。糖尿病患者的血脂检测与健康人血脂筛查所用的方法一致。临床评估糖尿病患者的血脂情况应包括血总胆固醇、LDL 胆固醇、HDL 胆固醇、三酰甘油和载脂蛋白等的定量分析。检测要求和结果判断可参照我国糖尿病防治指南^[28]和血脂异常防治建议^[42]以及全美胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗组Ⅲ(ATPⅢ)^[43-44]。

建议 22 血脂检测是糖尿病性血脂紊乱的诊断和治疗的一项重要临床工作。检测要求和结果判断可参照我国的糖尿病防治指南和血脂异常防治建议以及 ATP Ⅲ。

七、自身抗体检测项目

1 型糖尿病发病机制主要是由于胰腺 β 细胞受到自身免疫损伤所致。1 型糖尿病的自身抗体主要包括 GAD65、ICA、IAA 和 IA-2A/IA-2BA 等。上述抗体的检测对糖尿病的分型有参考意义^[1-2]。

由于现在已能够对 GAD65、ICA、IAA 和 IA-2A/IA-2BA 进行免疫分析,可以将这些抗体作为筛查检测项目,这能显著提高诊断 1 型糖尿病的临床敏感性和特异性。联合检测这些抗体有助于提高 1 型糖尿病的临床检出率。在检测糖尿病患者自身抗体时,抗体分析的特异性应较高;检测实验室应参加室间质量评价证实。检测实验室应努力减少假阳性和假阴性的结果^[2]。

建议 23 检测血中 GAD65、ICA、IAA 和 IA-2A/IA-2BA 等胰岛细胞自身免疫抗体有助于糖尿病的分型。检测实验室应提高检测质量。

八、胰岛素、C 肽

血清胰岛素和 C 肽浓度的测定是糖尿病分型、糖尿病患者胰岛功能和胰岛素抵抗的评价的主要检测项目之一。测定空腹葡萄糖/胰岛素比值对空腹低血糖的病因诊断和鉴别诊断中具有重要价值。胰岛素检测会受外源性胰岛素影响,而 C 肽则不受此影响。虽然测定血中 C 肽有助于了解内源性胰岛素分泌的总量,但由于血清 C 肽的生物半衰期约是胰岛素的 10 倍,难以准确反映胰岛素的急剧变化,对提示胰岛素分泌模式的意义可能有限^[2]。

检测血清胰岛素已有 50 多年的历史,但至今还没有标准化的检测方法。胰岛素和 C 肽检测多采用免疫分析方法,公认的参考范围没有完全确立。由于缺少标准化,抗血清的特异性不高,存在与胰岛素原程度不同的交叉反应,这些都使得胰岛素和 C 肽检测的可靠性受到一定影响。临床应用时,应考虑建立检测条件下的参考范围。

建议 24 检测血中胰岛素和 C 肽有助于了解葡萄糖/胰岛素比值和有关胰岛素分泌等情况。但胰岛素和 C 肽的检测标准化和方法学仍存在一些需改进的问题。

表 1 微量白蛋白尿和临床白蛋白尿的分类^[1,40]

标本	白蛋白排泄		
	mg/24 h	μg/min	μg/mg 肌酐或 mg/mmol 肌酐
健康人尿	<30	<20	<30 (<3.0)
微量白蛋白尿	30~300	20~200	30~300 (3.0~35.0)
临床白蛋白尿	>300	>200	>300 (>35.0)

实验室检测项目在糖尿病诊治中的应用

一、1 型糖尿病的实验室检测

1 型糖尿病与自身免疫引起的胰岛 β 细胞损伤有关。常见的自身免疫抗体有:GAD65、ICA、IAA、IA-2A 和 IA-2BA 等。

实验室检测可发现:(1)高血糖;(2)尿酮、血酮增高;(3)血清胰岛素和 C 肽水平降低;(4)GAD65、ICA、IAA、IA-2A 和 IA-2BA 等一种或多种自身抗体。

还应定期进行糖化蛋白(如 HbA1c、糖化血清白蛋白等)、尿白蛋白、肾功能和血脂等项目检测。

二、2 型糖尿病的实验室检测

2 型糖尿病是由于胰岛素相对缺乏或利用下降引起的,具有遗传倾向,常有家族史。

实验室检测可发现:(1)高血糖;(2)血脂谱异常;(3)血清胰岛素和 C 肽水平可以正常,也可以增高或降低;(4)还应定期进行糖化蛋白(如 HbA1c、糖化血清白蛋白等)、尿白蛋白、肾功能和血脂等项目检测。

三、妊娠糖尿病的实验室检测

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指怀孕期间发生或存在葡萄糖耐量实验结果异常。

妊娠糖尿病的实验室筛查和诊断方法如下^[6,27]:

1. 单次 100 g 葡萄糖 OGTT:(1)一步法:直接采用 100 g 葡萄糖负荷试验。(2)两步法:先进行 50 g 葡萄糖负荷试验,若 1 h 血浆葡萄糖水平 >7.77 mmol/L,再采用 100 g 葡萄糖负荷试验。

100 g 葡萄糖 OGTT 应在空腹 8 h 后的上午进行。诊断标准:空腹 ≥ 5.27 mmol/L,1 h 血糖 ≥ 10 mmol/L,2 h 血糖 ≥ 8.60 mmol/L,3 h 血糖 ≥ 7.77 mmol/L。以上不同时点血浆葡萄糖水平有 2 项或多项满足标准即可诊断 GDM。

2. 75 g 葡萄糖负荷试验:但其有效性不如 100 g 葡萄糖 OGTT。

四、糖尿病筛查的实验室检测

糖尿病的实验室筛查基本项目有:(1)空腹血糖;(2)任意时刻血糖;(3)OGTT;(4)HbA1c。

若空腹血糖 FPG ≥ 5.6 mmol/L,可结合餐后 2 h 血糖或 OGTT 2 h 血糖的检测结果进行临床判断。检测 HbA1c 可用以了解近 2 个月的血葡萄糖平均水平。

参与本建议修改和审定人员:樊琦诗,姜晓峰,李小鹏,沈茜,沈佐君,田亚平,王兰兰,吴健民,杨振华,张捷,张正,张远春,赵卫国,邹雄

执笔:潘柏申,高鑫

志谢 本建议承蒙郭筱蕙教授、贾伟平教授、杨文英教授等审阅并提出宝贵意见

参 考 文 献

- [1] WHO. Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus. WHO Documents Production Services, 2002, Geneva, Switzerland.
- [2] Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem, 2002, 48:436-472.
- [3] Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, eds. Tietz textbook of clinical chemistry. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005:837-902.
- [4] 潘柏申. 标本的采集和处理. 见梅振武主编. 实验诊断. 上海:上海医科大学出版社, 1999:3.
- [5] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Ancillary (bedside) blood glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline C30-A. Villanova, PA: NCCLS, 2002.
- [6] Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. Clin Chem, 2007, 53:2040-2041.
- [7] Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132:838-846.
- [8] Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples; why it matters. Clin Chem, 2009, 55:850-852.
- [9] Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. Clin Chem, 2009, 55:1019-1021.
- [10] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2009, 32:S62-67.
- [11] 中华医学会糖尿病分会. 空腹血糖受损下限诊断切割点的建议. 中华医学杂志, 2005, 85:1947-1950.
- [12] U. S. Food and Drug Administration. Glucose Meters and Diabetes Management [EB/OL]. [2009-11-04]. <http://www.fda.gov/diabetes/glucose.html#1>.
- [13] American Diabetes Association. Tests of glycemia. Diabetes Care, 2000, 23(suppl 1):S80-82.
- [14] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, 1993, 329:977-986.
- [15] Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Kidney Int, 1995, 47:1703-1720.
- [16] Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Cardiol,

- 1995, 75:894-903.
- [17] The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*, 1995, 122:561-568.
- [18] The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113:36-51.
- [19] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352:837-853.
- [20] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352:854-865.
- [21] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321:405-412.
- [22] Roberts WL, Safa-Pour S, De BK, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. *Clin Chem*, 2005, 51:776-778.
- [23] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40:78-89.
- [24] ADA/EASD/IDF. Report of the ADA/EASD/IDF working group of the HbA1c assay. *Diabetologia*, 2004, 47:R53-54.
- [25] Mosca A, Goodall I, Hoshino T, et al. Global standardization of glycated hemoglobin measurement; the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45:1077-1080.
- [26] Nordin G, Dykaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45:1081-1082.
- [27] ADA/EASD/IFCC/IDF; Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabetes Care*, 2007, 30:2399-2400.
- [28] 《中国糖尿病防治指南》编写组. 中国糖尿病防治指南. 北京: 北京大学出版社, 2005.
- [29] Kahn R, Fonseca V. Translating the A1C Assay. *Diabetes Care*, 2008, 31:1704-1707.
- [30] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 2008, 31:1473-1479.
- [31] Sacks DB. Translating hemoglobin A1c into average blood glucose: implications for clinical chemistry. *Clin Chem*, 2008, 54:1756-1758.
- [32] Nathan DM, Balkau B, Bonora E, et al. International Expert Committee Report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32:1327-1334.
- [33] Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, et al. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement; evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther*, 2007, 9:36-42.
- [34] Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem*, 2008, 54:240-248.
- [35] Ollerton RL, Playle R, Ahmed K, et al. Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 1999, 22:394-398.
- [36] Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, et al. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem*, 2002, 48:1116-1118.
- [37] Petersen PH, Jorgensen LG, Brandslund I, et al. Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and HbA1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2005, 240:51-60.
- [38] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32:S13-61.
- [39] Miller WG, Bruns DE, Horti GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*, 2009, 55:24-38.
- [40] American Diabetes Association. Diabetes nephropathy. *Diabetes Care*, 1999, 22(suppl 1):S66-69.
- [41] Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement; a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*, 2006, 52:5-18.
- [42] 《中国成人血脂异常防治指南》编写组. 中国成人血脂异常防治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [43] Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285:2489-2497.
- [44] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110:227-239.

(收稿日期:2009-09-21)

(本文编辑:史红)