

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 06. 008

两种类型标本糖化清蛋白检测结果的评估*

杨 浩,付靖瑜[△],尹义军,汪宏良

鄂东医疗集团黄石市中心医院/湖北理工学院附属医院医学检验科,湖北黄石 435000

摘要:目的 评估静脉血浆和血清标本糖化清蛋白(GA)检测结果之间的差异。方法 选取 2019 年 1 月于该院就诊的患者 75 例,无特定的排除标准,收集其乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝静脉血和无添加剂静脉血标本各 1 管,分离出血浆和血清,检测清蛋白(ALB)、GA(%)水平,应用统计学方法分析分别使用血浆标本和血清标本检测 GA(%)的偏倚。结果 ALB 水平为 26.3~47.5 g/L,GA(%)水平为 10.5%~20.0%,静脉血浆与血清的 ALB 水平差异有统计学意义($P<0.05$),GA(%)水平差异无统计学意义($P>0.05$)。呈偏态分布的血浆与血清 GA(%)相对偏差的中位数为-1.01%,Passing-Bablok 回归模型拟合得到的回归方程为 $Y=-1.882+1.126X$,将 GA(%)诊断切点 14.3%和 16.3%代入回归方程,偏倚分别为-0.15%和 1.41%,均小于生物学变异研究的预期偏倚范围($\pm 2.9\%$)。结论 GA(%)的水平在 10.5%~20.0%时,EDTA-K₂ 抗凝静脉血浆与无添加剂静脉血清标本用于 GA 检测的差异小,其偏倚在临床可接受范围内,均可在临床使用。

关键词:糖化清蛋白; 偏倚; 生物学变异; 糖尿病

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0748-03

Evaluation on detection results of glycated albumin in two types of specimens*

YANG Hao, FU Jingyu[△], YIN Yijun, WANG Hongliang

Department of Clinical Laboratory, Huangshi Municipal Central Hospital, Edong Healthcare Group /
Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei 435000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the difference in the detection results of glycated albumin between venous plasma and serum samples. **Methods** EDTA-K₂ anticoagulant venous blood and no additive venous blood were collected from 75 patients treated in the hospital during January 2019 were selected. Each tube of anti-coagulation venous blood by EDTA-K₂ and venous blood without additive was collected for separating plasma and serum. The levels of albumin (ALB) and glycated albumin GA(%) were detected. The bias of GA(%) detected by using the plasma and serum samples was analyzed by using the statistical method. **Results** The ALB levels ranged 26.3-47.5 g/L, the GA(%) levels ranged 10.5%-20.0%, the ALB difference between venous plasma and serum was statistically significant ($P<0.05$), the difference in GA(%) had no statistical significance ($P>0.05$). The relative bias of GA(%) of plasma and serum showing the skewed distribution had the median of -1.01%. The regression equation obtained by the Passing-Bablok regression model fitting was $Y=-1.882+1.126X$, the GA(%) diagnostic cut points of 14.3% and 16.3% were substituted into the regression equation, the biases were -0.15% and 1.41% respectively, which all were less the expectation bias range ($\pm 2.9\%$) in biologic variation study. **Conclusion** When the GA(%) level is in 10.5%-20.0%, the difference is little in the GA detection by using the EDTA-K₂ anti-coagulation plasma sample and serum sample without additive, their bias is acceptable in clinic and all can be used in clinic.

Key words: glycated albumin; bias; biological variation; diabetes mellitus

在过去的 40 年里,全世界糖尿病患者的数量翻了四番,达到 4.22 亿^[1]。糖尿病患者长期的高血糖状态会导致眼、肾、心脏、血管、神经的结构和功能障碍,不仅给患者带来了沉重的负担,也给糖尿病的诊断与治疗带来了严峻的挑战^[2]。目前,诊断糖尿病

实验室指标包括糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)和口服葡萄糖耐量试验(OGTT),OGTT 和 HbA1c 被普遍认为是糖尿病诊断和疗效监测指标^[3]。然而,在一些影响血红蛋白代谢的情况下,HbA1c 的结果可能会受到干扰而不推荐使用^[4]。糖化清蛋白

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研基金项目(WJ2019M044)。

作者简介:杨浩,男,主管技师,主要从事临床化学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: 2634464267@qq.com。

(GA)与清蛋白(ALB)糖基化率有关,是葡萄糖与血浆 ALB 非酶糖化反应的产物,可反映患者近 2~3 周血糖的平均水平。目前,GA 已被广泛用于糖尿病的筛查和评估^[5]。GA 检测不需要禁食,且不受血红蛋白异常的影响,在贫血、妊娠、餐后高血糖和糖尿病肾病透析等情况下,GA 能更准确地评估血糖的变化^[6]。

在检验指标性能评估过程中需要对不同类型标本的检测结果进行验证、评估,为明确乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝静脉血浆和无添加剂静脉血清标本用于检测 GA 的差异,本研究对 75 例患者的静脉血浆和血清标本进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月于本院就诊的患者 75 例,收集入选患者的 HbA1c、FBG 等指标检测结果,无特定排除标准。收集患者 EDTA-K₂ 抗凝静脉血和无添加剂静脉血标本各 1 管,分离出血浆和血清。

1.2 仪器与试剂 湘仪 KDC-1044 低速离心机、含 EDTA-K₂ 抗凝真空管和无添加剂真空管购自力因精准医疗产品(上海)有限公司。GA 采用酮胺氧化酶法进行检测,ALB 采用溴甲酚紫法检测,检测试剂均购自北京百奥泰康生物技术有限公司,采用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪进行检测。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 按照《全国临床检验操作规程》(4 版)的要求规范采集静脉血^[7],包括含 EDTA-K₂ 抗凝真空管和无添加剂真空管各 1 管。EDTA-K₂ 抗凝真空管以 3 500 r/min 的速度离心 10 min,分离血浆;无添加剂真空管放置于 37 ℃ 恒温水浴箱 15 min 后,以相同离心方式离心后分离血清。

1.3.2 标本检测 检测前使用对应的试剂和高、低两个水平的质控品,保证检测结果准确、可靠。室内质控在控后使用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪对采集的静脉血浆、静脉血清标本分别进行 ALB 和 GA 检测。GA(%)是 ALB 与 GA 的比值,临床 GA 的结果报告均采用 GA(%)的形式。

1.3.3 静脉血浆(EDTA-K₂ 抗凝真空管)和静脉血清(无添加剂真空管)标本 GA 水平比较 绘制散点图,根据不同类型标本间 GA(%)水平偏差所呈现的潜在特征,选择回归模型对不同类型标本间的结果进行回归拟合分析。

1.3.4 GA 偏倚评估 生物学变异研究表明,GA(%)最大允许偏倚为±2.9%,根据回归方程计算诊断切点处的偏倚^[8],以偏倚≤±2.9%为可接受标准。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 MedCalc9.2.0.1 软件对数据进行统计分析。正态分布检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数表示,组间比较采用秩和检验;采用 Passing-

Bablok 回归分析、计算不同类型标本间结果的偏倚。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 静脉血浆和血清标本中 ALB、GA、GA(%)的水平比较 ALB 水平为 26.3~47.5 g/L;GA(%)水平为 10.5%~20.0%。静脉血清与血浆检测的 ALB 水平差异有统计学意义(*P*<0.05),检测的 GA、GA(%)水平差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 静脉血浆、血清标本中 ALB、GA、GA(%)水平比较($\bar{x} \pm s$)

标本类型	<i>n</i>	ALB(g/L)	GA(g/dL)	GA(%)
静脉血清	75	37.66±4.14	0.57±0.10	15.32±2.63
静脉血浆	75	36.83±4.16	0.56±0.11	15.50±2.93
<i>t</i>		-7.99	-1.64	1.39
<i>P</i>		<0.05	0.11	0.16

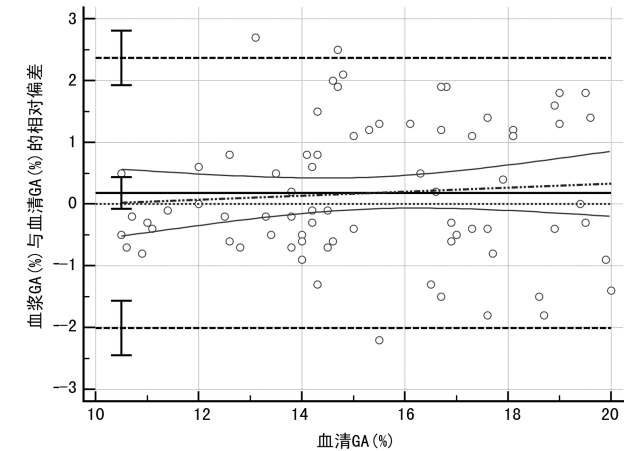


图 1 静脉血浆与血清标本用于检测 GA(%)的偏差图

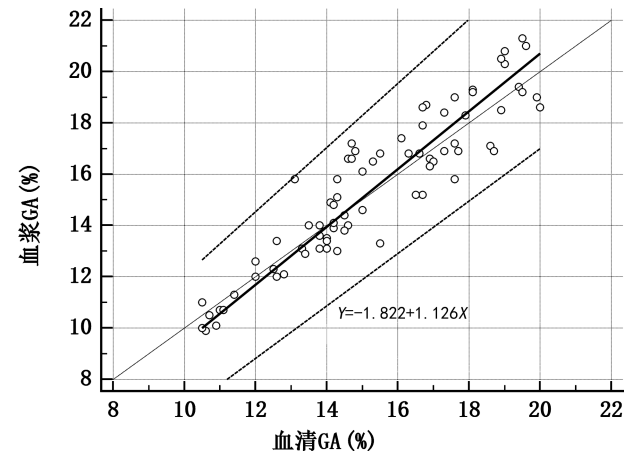


图 2 静脉血浆与血清标本用于检测 GA(%)的 Passing-Bablok 回归模型

2.2 静脉血浆和血清标本中 GA(%)的检测结果比较与偏倚评估 静脉血浆和血清标本检测的 GA(%)水平相关性良好($Y = -0.315 + 1.032X, r = 0.93$),静脉血浆与血清标本之间有 1 个异常值,采用拉依达法计算未发现离群值。静脉血浆与血清标本比较,GA(%)检测结果差值呈现混合变化,见图 1。静脉血

清和血浆标本 GA(%) 的差值为非正态分布,采用中位数估算所有标本检测结果的偏倚,经计算,75 份标本相对偏差的中位数为-1.01%,小于可接受标准。通过 Passing-Bablok 回归模型分析血浆与血清 GA(%) 的检测结果,得到回归方程 $Y = -1.882 + 1.126X$,见图 2。对回归模型进行拟合后将 GA(%) 诊断切点代入回归方程,经计算,静脉血浆与血清标本的偏倚小于生物学变异研究的预期偏倚范围($\pm 2.9\%$),见表 2。

表 2 静脉血浆与血清标本检测 GA(%) 回归模型中偏倚结果					
诊断切点	X (%)	Y (%)	相对偏倚 (%)	可接受范围 (%)	是否可接受
评估糖尿病前期的切点	14.3	14.28	-0.15	± 2.9	是
评估糖尿病的切点	16.3	16.53	1.41	± 2.9	是

3 讨 论

2010 年中国慢性病及其危险因素监测报告显示,我国 18 岁及以上成人的糖尿病患病率达 11.6%,预计 2013 年为 10.7%,由此推测我国成年糖尿病患者人数为 1.14 亿,我国已成为世界上糖尿病患者人数最多的国家^[9-10]。因此,糖尿病的早发现、早治疗及治疗效果监测对于预防和延缓糖尿病并发症的发生具有重要意义。

GA 在过去的十多年中已被广泛用于糖尿病的临床研究,尤其是酮胺氧化酶法检测 GA 的标准化研究与临床应用研究取得了长足进步^[11],但目前评估不同类型标本对 GA 检测结果的影响报道较少。

本研究结果表明,静脉血浆标本与血清标本的 ALB 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),可能与 EDTA 干扰 ALB 与溴甲酚紫的显色反应有关,但 GA、GA(%) 水平在两种类型的标本间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这与 BONETTI 等^[12]的研究结果一致。同时,血浆与血清标本 GA(%) 的偏倚评估表明,呈偏态分布的 75 份标本相对偏差的中位数为-1.01%,小于生物学变异研究的预期偏倚范围($\pm 2.9\%$),也小于 MONTAGNANA 等^[13]研究的 GA 个体内生物学变异系数(2.1%)。在诊断切点 14.3% 和 16.3% 处的偏倚分别为-0.15% 和 1.41%,均在可接受范围内。在研究过程中,由于标本采集的局限,笔者未能进一步探讨其他抗凝标本在检测 GA 时的偏倚。此外,本研究中 GA(%) 的水平为 10.5%~20.0%,在今后的研究中需进一步扩大标本类型和标本覆盖范围,以便全面评估不同类型标本用于检测 GA 时的偏倚。

本研究结果表明,GA(%) 水平为 10.5%~20.0% 时,EDTA-K₂ 抗凝静脉血浆与无添加剂静脉

血清标本用于 GA 检测时的差异小,检测偏倚在临床可接受范围内,两种类型标本均可在临床使用。

参考文献

[1] HOU B, LU Y, HAJIFATHALIAN K, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4 • 4 million participants [J]. The Lancet, 2016, 387(10027): 1513-1530.

[2] SKANDAR I. News and views September 2019; American Diabetes Association (ADA) 79th scientific session highlights[J]. Diabet Obesit Metab, 2019, 21(9): 2183-2186.

[3] ZOU D, YE Y, ZOU N, et al. Analysis of risk factors and their interactions in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey in Guilin, China [J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(2): 188-194.

[4] CAVAGNOLLI G, PIMENTEL A L, CORREA FREITAS P A, et al. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: review and meta-analysis[J]. Clin Chimica Acta, 2015, 445(1): 107-114.

[5] BELLIA C, ZANINOTTO M, COSMA C, et al. Clinical usefulness of glycated albumin in the diagnosis of diabetes: results from an Italian study[J]. Clin Biochem, 2018, 54: 68-72.

[6] DOZIO E, CORRADI V, PROGLIO M, et al. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D) [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 140(1): 9-17.

[7] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1007-1008.

[8] 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.

[9] SELVIN E, RAWLINGS A M, LUTSEY P L, et al. Fructosamine and glycated albumin and the risk of cardiovascular outcomes and death [J]. Circulation, 2015, 132(4): 269-277.

[10] 宁光. 中国糖尿病防治的现状与展望[J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(8): 810-811.

[11] MIYAMOTO H, KOHZUMA T, OHNISHI A. Changes in the albumin glycation site, plasma pentosidine and es-RAGE concentrations before and after intensive diabetic treatment in patients with abnormally high glycated albumin levels[J]. Ann Clin Biochem, 2018, 55(1): 84-91.

[12] BONETTI G, DI GAETANO N, PALEARI R, et al. Effects of different anticoagulants on glycated albumin quantification[J]. Biochem Med, 2019, 29(1): 010901.

[13] MONTAGNANA M, PALEARI R, DANESE E, et al. Evaluation of biological variation of glycated albumin (GA) and fructosamine in healthy subjects[J]. Clin Chim Acta, 2013, 423(1): 1-4.