

糖化血红蛋白测定专家共识

- 糖尿病是 21 世纪全球范围的流行病，糖化血红蛋白（haemoglobin A1c, HbA1c）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。HbA1c 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。与传统的糖尿病诊断指标——血糖相比，HbA1c 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 HbA1c 测定质量，适应临床应用的需要，更科学、合理、有效地运用 HbA1c 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 HbA1c 检测现状，制定符合我国国情的 HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 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、HbA1c 的定义、表达、定期检测原则及其干扰因素

（一）HbA1c 的定义

HbA1c 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。

（二）HbA1c 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 HbA1c 为主要组成成分，占总糖基化血红蛋白的 60%。HbA1c 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 120d 的平均血糖水平，HbA1c 的个体内生物学变异小于 2.0%。

目前临床应用及实验室定量测定的是 HbA1c 组分或“相当于 HbA1c”组分，即采用 HbA1c 占总血红蛋白的比例（%）来表示 HbA1c 的浓度。为避免 HbA1c 与总糖基化血红蛋白的混淆，国际专家组织达成共识。

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）HbA1c 的定期检测原则

一般情况下，HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 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，HbA1c 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，HbA1c 的检测结果是不可靠的。

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）HbA1c 检测的干扰因素

HbA1c 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 HbA1c 的测定，对其结果产生影响。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）。

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 HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c 测定结果假性升高。长期使用慢性麻醉剂、羟基脲，可以使 HbA1c 测定结果假性升高。

妇女妊娠时由于血容量的增加，使 HbA1c 测定结果假性降低。

对进展迅速的 1 型糖尿病，HbA1c 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 HbA1c 水平明显偏高；年龄每增加 10 岁，HbA1c 增加 0.1%。

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。

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乙酰化，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，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. HbA1c 测定方法：目前临床实验室普遍采用的 HbA1c 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 HbA1c，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“HbA1c”或相当于“HbA1c”报告结果。

（二）方法的选择

HbA1c 的测定方法很多，有专用 HbA1c 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，增加了临床对 HbA1c 应用的需求，因此，催生了 HbA1c 的标准化工作。

对 HbA1c 标准化工作起关键作用的是美国 NGSP，HbA1c 检测的标准化使得全球大多数国家、地区的 HbA1c 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 HbA1c 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>。

目前大多数即时检测（point-of-care testing, POCT）方法检测 HbA1c 的精密性、准确性无法满足临床需求，不能用于糖尿病诊断，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。

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:0.5%HbA_{1c}的改变就是有临床意义的改变,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。

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1份样本的结果应该是可比的。

(五) HbA_{1c}测定参考系统

IFCC 也对 HbA1c 标准化工作有重要作用，建立了特异测定 HbA1c 的参考方法，使得全球 HbA1c 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 HbA1c 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（HbA1c 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 HbA1c 六肽和 HbA0 六肽进行定量分析。以标准物质 IRMM/IFCC-466 HbA1c 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 HbA1c 六肽、HbA0 六肽的峰面积比计算得出 HbA1c 的量。

2. HbA1c 测定指定比对方法（designated comparison method, DCM）：美国 HbA1c 标准化计划使用离子交换 HPLC 为“参考方法”，目前为 HbA1c 测定的指定比对方法，方法原理主要基于 HbA1c 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 HbA1c，有其他组分被当做 HbA1c 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： $NGSP-HbA1c = 0.0915 \times (IFCC-HbA1c) + 2.15\%$ ($r^2=0.998$)，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 HbA1c 测定的指定比对方法，一个为日本的 K0500 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% HbA1c 相当于 IFCC 的 53mmol/mol，日本的 6.6% HbA1c，瑞典的 6.1% HbA1c，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：

HbA1c 有国际基准标准物质（primary reference material），为人血基质的 IRMM/IFCC-466 HbA1c（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 HbA1c 测定的参考方法校准。

4. IFCC 参考系统在 HbA1c 标准化中的地位及应用：IFCC 参考系统是 HbA1c 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。

（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）参加室间质量评价（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 2h），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其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 HbA1c 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°C 或更低温度，可以稳定 1 年以上。

(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 HbA1c 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 HbA1c 含量也会保持相对恒定。

因此，HbA1c 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。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。

（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。

（七）结果报告

1. 单位：目前，关于 HbA1c 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（% HbA1c）共同报告。NGSP 单位与 IFCC 单位换算的回归方程为： $\text{HbA1c (NGSP)} = 0.0915 \times \text{HbA1c (IFCC)} + 2.15\%$ （适用范围为：4% HbA1c ~ 12% HbA1c）。

2. 参考区间:HbA1c 源于 DCCT/UKPDS 的参考区间为 4%HbA1c~6% HbA1c (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 HbA1c 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 HbA1c 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。

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 HbA1c 测定结果的稳定性有利于依据 HbA1c 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。

(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 HbA1c 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。

（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 HbA1c 测定质量，才能为临床糖尿病管理提供更可靠的依据。保证 HbA1c 测定结果质量应注重以下四个环节。

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）；贾玫（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）。