

糖化血红蛋白检测技术的临床应用进展

李远芳*

(北京大学第一医院检验科, 北京 100034)

摘要: 糖化血红蛋白的检测水平受红细胞寿命、血红蛋白变体、血液系统疾病和检测方法学差异等多种因素的影响, 不同检测技术对干扰因素的敏感性不同。本文围绕糖化血红蛋白检测技术的临床应用, 系统论述糖化血红蛋白的生物形成机制和影响因素, 分析离子交换高效液相色谱法、免疫法、酶法、毛细管电泳法、亲和层析法 5 种主流检测技术的原理特性, 精密度和准确度差异, 并针对血红蛋白变体干扰、血液系统疾病、终末期肾病等特殊临床状态下的方法适用性展开探讨。本文提出的在血红蛋白病高发地区和特殊人群中应建立方法学联合检测的观点, 建议临床实验室应根据患者人群特征、疾病谱分布和实验室条件综合选择检测方法。强调对已知或疑似血红蛋白病的患者应结合图谱分析、替代指标检测和多方法学对比方式确保结果准确性, 旨在为临床实验室科学选择糖化血红蛋白检测方法、正确解读特殊状态下的检测结果提供理论参考和实践指导, 对提升糖尿病诊疗的精准性、避免误诊具有一定临床意义, 为推动基层医疗机构检测标准化和技术普及提供参考。

关键词: 糖化血红蛋白; 检测; 血红蛋白变体; 临床应用; 离子交换高效液相色谱法

0 引言

糖化血红蛋白水平可反映平均血糖浓度, 且不受血糖波动和进食状态的影响, 已被纳入糖尿病诊断标准, 作为血糖控制监测的指标^[1]。随检验技术的发展, 糖化血红蛋白从早期的比浊法、电泳法发展到高效液相色谱法、免疫分析法, 但不同检测方法基于不同的检测原理, 对于血红蛋白变体、血液系统疾病的抗干扰能力存在显著差异^[2]。尤其在血红蛋白病高发地区和伴有贫血、慢性肾病等特殊人群中, 方法选择不当可能导致检测结果偏差, 影响临床决策。深入分析各类检测方法的技术特点、潜在干扰因素, 建立标准化检测流程和质量控制体系, 对于提升糖化血红蛋白检测的准确性具有重要意义^[3]。本文就糖化血红蛋白生物学特点、主要检测方式的原理性能, 常见的干扰因素和临床应用进展进行综述, 为临床实验室方法选择提供参考。

1 糖化血红蛋白生物学特性

糖化血红蛋白是评估长期血糖控制效果的标准, 其水平并非仅由血糖浓度决定, 其生成和代谢受到红细胞寿命等生物学因素影响, 同时也与检测人群的人口学特征、

生活方式和合并症相关。

1.1 糖化血红蛋白形成机制

糖化血红蛋白为血红蛋白的氨基与葡萄糖分子醛基之间产生的非酶促反应产物, 其生成量与血糖水平直接相关, 因红细胞寿命固定, 故血红蛋白可为监测长期血糖控制的可靠生物标志物^[4]。该反应具有时间依赖性和浓度依赖性, 反应过程缓慢且不可逆, 其生成量和血糖水平、高血糖的持续时间存在正相关, 红细胞平均寿命约 120 d, 糖化血红蛋白可反映过去 2~3 个月的平均血糖水平^[5]。

1.2 影响糖化血红蛋白水平的因素

既往研究结果指出^[6], 影响糖化血红蛋白的因素呈现明显性别差异, 对于男性, 较高的身体指数 ($\beta=0.17$, $P<0.001$)、年龄增长 ($\beta=0.09$, $P=0.038$) 及当前吸烟状态 ($\beta=0.10$, $P=0.024$) 是主要影响因素; 而对于女性, 除身体指数 ($\beta=0.25$, $P<0.001$) 关联强度高于男性外, 独居 ($\beta=0.09$, $P=0.037$) 和糖尿病家族史 ($\beta=0.11$, $P=0.009$) 亦显著相关, 提示在年轻成年人中, 糖化血红蛋白的调控需考虑性别特异性风险因素。针对儿童 1 型糖尿病人群的研究显示^[7], 饮食控制、血糖检测频率和体重状态为影响糖化血红蛋白控制水平的关键因素。此外, 针对社区 2 型糖尿病患者的大

规模横断面研究显示^[8], 多因素分析表明服药依从性是影响达标的核心因素, 间断服药[比值比(odds ratio, OR)=0.293 和自行停药(OR=0.074)]显著降低糖化血红蛋白达标概率, 同时每日吸烟、饮酒、病程延长、超重肥胖及合并高血压或心脑血管疾病不利于控制。

2 糖化血红蛋白的检测方法

检测糖化血红蛋白为糖尿病诊断、血糖监测的关键, 随检验技术的进展, 常用的检测方式包括离子交换色谱法、免疫法、酶法、毛细管电泳法等, 各类方法基于不同检测原理, 在精密度、准确度、抗干扰能力等方面各具特点, 不同检测方式对血红蛋白变体、血液系统疾病和特殊生理状态的抗干扰能力存在显著差异, 方法的选择需要结合实验室条件, 患者人群特征等综合评估。

2.1 离子交换色谱法

高效液相色谱法在血红蛋白检测中具有显著优势, 与免疫抑制免疫测定法相比, 高效液相色谱法可成功检测所有患者糖化血红蛋白水平, 且高效液相色谱法在血红蛋白水平异常和糖尿病肾病患者中准确性更高^[9]。国产离子交换高效液相色谱仪的性能验证研究显示其各项技术指标均符合临床应用要求^[10], 以国产 MQ-6000 型分析仪为例, 其携带污染率为 0.72%, 批和批间变异系数均小于 1%, 低于 3%标准限值, 与进口 Bio-Rad D-10 对比具有良好相关性, 5 个浓度水平质评物测定相对偏差均在允许范围内, 表明国产离子交换高效液相色谱仪在精密度、准确度等方面均可作为糖化血红蛋白检测的可靠选择, 为基层医疗机构提供可靠检测选择, 助于推动糖化血红蛋白检测普及。离子交换高效液相色谱法在临床应用中面临异常峰干扰, 一项对 175304 例患者的大样本回顾性研究显示^[11], 糖化血红蛋白异常峰在呼吸道、泌尿生殖系统疾病患者中占比较高, 分析与血红蛋白变体、氨基酰化血红蛋白和血液系统疾病相关。与毛细管电泳法对比发现, 离子交换高效液相色谱法对异常峰的识别存在差异, 提示当检测结果与临床表现不符或出现仪器报警时需要结合图谱分析排查血红蛋白变体干扰。进一步研究表明^[12], 在血红蛋白病高发地区, 血红蛋白变体为影响离子交换色谱法检测糖化血红蛋白的主要影响因素, 常见的 β 链变体可通过改变血红蛋白电荷性质或糖化速率, 导致测定值与实际的糖化水平出现偏差, 甚至超出仪器定量分析范围, 对已知或疑似血红蛋白病的患者, 临床实验室应谨慎解读检测结果, 必要时检测糖化血清蛋白等不受血红蛋白变体影响的替代指标检测。

2.2 免疫法

免疫比浊法因其操作简便, 在基层医院广泛应用于

糖化血红蛋白水平的检测, 该检测方法是一种利用抗原抗体特异性结合, 并根据形成的免疫复合物产生浑浊程度来进行定性和定量分析的方法; 免疫比浊法重复性较好, 能达到实验室常规检验的要求, 然而其也有一定的局限性。有研究表明^[13], 免疫比浊法可对糖化血红蛋白数值造成系统的低估, 并随浓度增高而加重, 尤其是大于 8% 以上的样品。荧光免疫层析法则属于即时检测方法, 该技术存在一定限制, 需要在规定时间窗内完成检测。根据一项研究^[14], 若样品与稀释剂混合的时间超过 10 min 或者放在检测板上的时间超过 25 min, 那么高糖化的血液样本就会出现虚假降低的现象, 而且, 这种误差会随着时间的推移逐渐扩大, 这可能是由稀释剂中的十二烷基硫酸盐对血红蛋白结构的影响以及荧光信号的自然衰退引起的, 因此在采用荧光免疫层析法检测时, 要注意及时完成实验操作, 避免因延迟导致检验结果出现偏差。对于荧光免疫层析法时效性差以及受基质干扰大的缺陷来说, 在双光路原理下实施的乳胶免疫比浊法是进行床旁检验的另一项新选择。贾艳艳等^[15]设计并制作了采用 660 nm 主光源加 800 nm 辅助光的双光床旁即时检测型乳胶免疫比浊测定仪, 并利用乳胶微球放大效应增强抗原-抗体结合效果的方法, 采用 STM32 微控制器实现精准温控及自动化测量流程。其体积小易使用, 既在家可自测, 也可在社区诊所快速筛检。但免疫法会受血红素变异型的影响, 若有异常值应, 需配以高效液相色谱法定量分析。

2.3 酶法

酶法为近年来发展迅速的糖化血红蛋白检测技术, 通过蛋白水解酶裂解血红蛋白后释放糖化缬氨酸, 再经果糖缬氨酸氧化酶氧化, 显色反应定量检测, 具有操作检测的特点^[16]。既往研究^[17]以迈瑞 BS-600M 生化分析仪配套酶法试剂盒为例, 批内、批间和总精密度小于 2%, 线性范围覆盖 3.96%~20.23%, 与外部质控品偏差小于 $\pm 6\%$, 准确度满足临床需求。酶法胆红素、维生素 C 和血红蛋白衍生物等常见干扰因素均无明显干扰, 且不受血红蛋白变异体的影响。酶法与高效液相色谱法和免疫法测定结果均有良好一致性。鉴于其抗干扰能力强, 不需要样本前处理的优势, 适用于临床化学实验室作为常规筛查方式, 特别是血液系统疾病患者的检测。然而在血液系统疾病患者中需要注意样本类型对酶法结果的影响, 既往研究发现^[18], 在缺铁性贫血患者中, 采用血细胞酶法检测的糖化血红蛋白水平显著高于全血高效液相色谱法结果, 进一步比对发现, 即便采用全血样本缺铁性贫血患者的血细胞酶法结果依然高于全血酶法和全血高效液相色谱法结果, 提示在伴有显著贫血的缺铁性贫血患者中, 血细胞酶法与全血结果存在明显差异。故对于缺铁

性贫血等血液系统疾病患者, 临床实验室应谨慎选择样本处理方式, 并结合患者红细胞参数和铁代谢指标综合解读酶法的检测结果, 必要时应用高效液相色谱法重新检测核对。

2.4 毛细管电泳法

毛细管电泳法检测原理为电泳分离, 在高电压环境和碱性缓冲液的作用下, 利用血红蛋白不同组分电荷数差异导致的泳动速率不同, 可实现各组分的分离和测定。与高效液相色谱法的对比研究显示^[19], 在没有干扰因素的状态下, 毛细管电泳法与高效液相色谱法检测结果相关性良好, 在存在干扰因素时, 毛细管电泳法体现出独特的优势。在血红蛋白变异体识别方面, 当存在 Hb E 等变异体时, 高效液相色谱法检测结果与血糖值不符, 易出现误诊, 但毛细管电泳法结果一致, 可提示变异体的存在, 在缺铁性贫血的鉴别诊断中, 毛细管电泳法可通过检测糖化血红蛋白提示缺铁性贫血的存在, 而高效液相色谱法仅显示糖化值的变化, 无法提供病因信息, 而该种特性刚好弥补酶法在缺铁性贫血患者中血细胞和全血样本检测差异的局限性。OLIVIERI 等^[20]研究, 报道了 3 例罕见血红蛋白变异体检出案例, 这些变异体在使用常规血红蛋白变异体筛查试剂盒检测时, 电泳图谱显示正常, 但在使用糖化血红蛋白专用试剂盒检测时出现双峰异常, 提示罕见变异体可能与血红蛋白共迁移导致常规筛查漏诊, 包括二羧基苯基硼酸的糖化血红蛋白检测体系具有较强分辨能力, 可识别这些变异体, 进一步验证毛细管电泳法在血红蛋白病筛查中的优势, 不仅可准确测定糖化血红蛋白, 还可通过不同检测模式联合使用, 提升对罕见血红蛋白变异体的检出率, 弥补单一方法学局限。尽管毛细管电泳法具有一定的变异体识别能力, 但没有任何的单一检测方式可检出全部的血红蛋白变异体, 对于与正常血红蛋白共迁移的罕见变异体, 依然需要结合高效液相色谱法等多种检测方式进行综合判断。另有研究显示^[21], 目前临床常用的糖化血红蛋白检测系统对大部分血红蛋白变异体的识别能力不足, 对于血红蛋白变异体的干扰, 需要采用不同方式检测。

2.5 亲和层析法

亲和层析法提供另一种有效检测方式, 该方式基于顺式二醇基结构和硼酸盐的特异性结合原理, 通过管柱层析分析所有糖化血红蛋白组分, 具有较强的检测特异性。既往研究^[22]对 Premier Hb9210 分析仪的性能验证显示, 该方式精密度较高, 高、中、低水平变异系数分别为 0.82%、0.72% 和 0.79%, 均小于 1%, 线性范围良好, 与离子交换高效液相色谱法检测结果具有高度一致性, 当样本中存在

Hb F 变异体时, 亲和层析法检测结果与血糖值维持高度相关, 而离子交换高效液相色谱法检测结果与血糖无相关性, 提示对于血红蛋白变异体干扰样本, 亲和层析法可提供更准确的糖化血红蛋白检测结果, 适用于临床检测。在特殊人群应用中^[23], 硼酸亲和层析法在终末期肾病患者中体现出可靠的检测性能, 在终末期肾病患者中, 亲和层析法测得的糖化血红蛋白水平中位数低于离子交换高效液相色谱法, 但两种方式回归分析显示良好一致性, 平均偏差较小, 提示尽管亲和层析法在终末期肾病患者中可能存在偏低, 但与常规方法的一致性较好, 仍适用于此类特殊人群的常规检测。

3 结束语

糖化血红蛋白的检测为糖尿病诊疗提供支持, 离子交换高效液相色谱法凭借高精密度和准确度为当前检测的首选方式, 但对血红蛋白变异体干扰时, 需结合图谱分析解读。免疫法适用于基层医疗机构快速筛查, 但需要关注操作时间和系统偏差对结果的影响。酶法不受血红蛋白变异体的干扰, 适用于血液系统疾病患者, 但在缺铁性贫血患者中要注意样本类型选择。毛细管电泳法和亲和层析法在识别血红蛋白变异体等方面存在优势, 为特殊人群检测提供替代检测方式, 但无一种检测方式可完全适用于所有检测场景。随检测技术发展, 多方法学联合检测的完善, 糖化血红蛋白的检测将向更精准的方向发展。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
- [2] 邹奕璋, 邹晓梅, 李瑞哲, 等. 血糖浓度检测技术的研究进展[J]. 中国医学工程, 2025, 33(3): 79-87.
- [3] 胡琼, 李诗琪, 骆怡琳, 等. 糖化白蛋白检测方法的研究进展[J]. 分析化学, 2024, 52(3): 306-312.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 936-948.
- [5] 索明环, 温冬梅, 张秀明, 等. 轻型 β 地中海贫血对糖化血红蛋白 A1c 检测的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2015(10): 691-695.
- [6] MIN D. Factors affecting hemoglobin A1c level in men and women in their 20s: Based on the Korean national health and nutrition examination survey 2022 to 2023 [J]. Western Journal of Nursing Research, 2025, 47(9): 826-835.
- [7] 陈枫, 符榕, 吕玲. 2020—2021 年天津市 1 型糖尿病儿童糖化血红蛋白控制状况及影响因素[J]. 公共卫生与预防医学, 2023, 34(6): 92-94, 103.
- [8] 王慧, 高霞, 朱晓云, 等. 社区 2 型糖尿病患者血糖控制达标的影响因素分析[J]. 预防医学, 2024, 36(5): 423-427.

- [9] DHINGRA C, RAO N, SINGH S, *et al.* Comparative analysis of HbA1c estimation using immunoturbidimetry and high-pressure liquid chromatography methods in non-dialysis chronic kidney disease patients [J]. *EJIFCC*, 2024, 35(3): 195.
- [10] 谭洪辉. 国产离子交换高效液相色谱法糖化血红蛋白仪的性能评价[J]. *广东医科大学学报*, 2021, 39(2): 204-206.
- [11] 冯广晓, 王倩图, 刘娜. 离子交换高效液相色谱法检测糖化血红蛋白异常峰原因分析与对策[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(10): 1795-1799.
- [12] 潘少霞, 陈冬莲, 刘艳晨, 等. 常见血红蛋白变异体对离子交换高效液相色谱法检测糖化血红蛋白的影响[J]. *江西医药*, 2020, 55(4): 468-470.
- [13] RAKOTONJAFINIARIVO FH, RAKOTOMALALA SM, ANTONANTENAINA T, *et al.* Comparative performance of a routine immunoturbidimetric glycosylated hemoglobin assay and high-pressure liquid chromatography method [J]. *Cureus*, 2026, 18(1): e101019.
- [14] 肖中华. 荧光免疫层析法不同时间检测糖化血红蛋白的结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(17): 2573-2577.
- [15] 贾艳艳, 郭红壮. 双光 POCT 型乳胶免疫比浊法测定糖化血红蛋白关键技术的研究[J]. *生物技术进展*, 2025, 15(2): 333-340.
- [16] WS/T 461—2024 糖化血红蛋白检测指南[S].
- [17] LI M, WU X, XIE W, *et al.* Analytical performance evaluation of the Mindray enzymatic assay for hemoglobin A1c measurement [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 12289.
- [18] KOGA M, ISHIBASHI M. Blood cell HbA1c measured by enzymatic assay show higher than whole blood HbA1c in patients with iron deficiency anemia [J]. *Diabetology international*, 2025, 16(1): 86-91.
- [19] 纪玉松. 毛细管电泳法用于检测糖化血红蛋白的优势性分析[J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19(21): 6-8.
- [20] OLIVIERI M, ROSETTI M, POLETTI G, *et al.* Ability of the capillary electrophoresis-based HbA1c assay to detect rare hemoglobin variants [J]. *Annals of Laboratory Medicine*, 2025, 45(1): 101-104.
- [21] 宋蓓玲, 吴炯, 胡嘉华, 等. 常见血红蛋白变异体对不同糖化血红蛋白检测系统的影响[J]. *检验医学*, 2024, 39(12): 1219-1223.
- [22] 陈雨, 杜娟, 胡莹莹, 等. 亲和层析高效液相法检测糖化血红蛋白的性能验证[J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(16): 2361-2364.
- [23] SŁOWINSKA-SOLNICA K, PAWLICA-GOSIEWSKA D, GAWLIK K, *et al.* Boronate affinity chromatography accurately measures HbA1c also in patients with end-stage renal disease-performance evaluation of the A1c HPLC analyzer [J]. *Clinical Laboratory*, 2018, 64(9): 1451-1455.