

WS

中华人民共和国卫生行业标准

WS/T 461—2024
代替 WS/T 461—2015

糖化血红蛋白检测指南

Guideline for measurement of hemoglobin A_{1c}

2024 - 05 - 09 发布

2024 - 11 - 01 实施

中华人民共和国国家卫生健康委员会 发布

目 次

1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 符号与缩略语	2
5 生物学特性和临床意义	2
6 检验前过程	2
7 检验过程	2
8 检验后过程	5
附录 A (资料性) HbA _{1c} 参考系统	6
附录 B (资料性) HbA _{1c} 检测的影响因素	8
参考文献	11

前 言

本标准为你推荐性标准。

本标准代替WS/T 461—2015《糖化血红蛋白检测》，与WS/T 461—2015相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 删除了“引言”（见2015年版的“引言”）；
- 增加了“规范性引用文件”（见第2章）；
- 更改了“术语和定义”（见3.3、3.4，见2015年版的2.3）；
- 增加了“符号与缩略语”（见第4章）；
- 增加了“生物学特性和临床意义”（见第5章）；
- 调整技术标准内容框架结构，根据分析流程进行技术指标分层细化；
- 删除了“干扰”，将其相关内容改编为附录B（见2015年版的第4章，见附录B）；
- 增加了对各检测方法分析原理的描述（见7.1）；
- 更改了室内质量控制和室间质量评价方案的设计和要求（见7.4，见2015年版的7.3、9.1、9.2）；
- 更改了性能验证技术指标的设定（见7.3.2、7.3.3、7.3.4，见2015年版的6.2）；
- 更改了“结果报告”（见8.1，见2015年版的第8章）；
- 更改了“参考区间”（见8.2，见2015年版的8.2）；
- 更改了“异常结果的处理”（见8.3，见2015年版的7.4）；
- 删除了WS/T 461—2015的附录B、附录C，相关内容以规范性引用文件代替（见2015年版的附录B、附录C）。

本标准由国家卫生健康标准委员会临床检验标准专业委员会负责技术审查和技术咨询，由国家卫生健康委医疗管理服务指导中心负责协调性和格式审查，由国家卫生健康委员会医政司负责业务管理、法规司负责统筹管理。

本标准起草单位：北京医院/国家卫生健康委临床检验中心、首都医科大学附属北京朝阳医院、上海市临床检验中心、复旦大学附属中山医院、中国医学科学院北京协和医院、北京市医疗器械检验研究院。

本标准主要起草人：陈文祥、张天娇、张传宝、郭立新、王清涛、居漪、郭玮、程歆琦、王冬环、续勇。

本标准于2015年首次发布，本次为第一次修订。

糖化血红蛋白检测指南

1 范围

本标准规定了糖化血红蛋白检测的技术要点和质量要求。

本标准适用于开展糖化血红蛋白检测的实验室，有关体外诊断产品厂商可参照使用。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS/T 225 临床化学检验血液标本的采集与处理

WS/T 408 定量检验程序分析性能验证指南

WS/T 641 临床检验定量测定室内质量控制

WS/T 661 静脉血液标本采集指南

ISO Guide 80:2014 Guidance for the in-house preparation of quality control materials (QCMs)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

分析系统 analytical system

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。

注：对于临床检验，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。

[来源：改写自 ISO/IEC 导则 99-2007，定义 3.2]

3.2

验证 verification

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。

注：本文件中的验证主要是指分析系统的验证，即分析系统在实验室的性能是否与规定性能指标或生产厂商提供的性能指标一致。

[来源：GB/T 19000—2016，定义 3.8.12]

3.3

糖化血红蛋白 hemoglobin A_{1c}; HbA_{1c}

血液中葡萄糖与血红蛋白 1 个或 2 个 β 链 N 末端缬氨酸反应，发生不可逆糖基化所形成的稳定化合物。

注1：IFCC与国际纯粹与应用化学联合会的命名、属性和单位（the Committee on Nomenclature, Properties and Units, NPU）委员会的数据库中，HbA_{1c}的NPU全称记为血红蛋白β链（血液）-N-（1-脱氧果糖-1-基）血红蛋白β链；物质的组分；毫摩尔/摩尔。

注2：本标准中定义的糖化血红蛋白特指糖化血红蛋白A_{1c}，简称HbA_{1c}或A_{1c}（见本标准第5章）。HbA_{1c}的国际单位（又称IFCC单位）为mmol/mol，常用单位（又称NGSP单位）为%。两者可通过主方程在规定测量范围内进行转换（见本标准第3.4条、本标准附录A）。

注3：使用NGSP单位时，为避免与相对百分号（%）混淆，可加注HbA_{1c}以示区分，即以“%HbA_{1c}”的形式表达。

3.4

主方程 master equation

在规定检测范围内，用于 HbA_{1c} 检测结果国际单位和常用单位换算的经验方程。

注1：主方程由方法比对导出，且通过每年持续比对维持和验证其有效性（见本标准附录A）。主方程及其适用范围公布在IFCC糖化血红蛋白网络网站（www.ifcc.org）。

注2：主方程适用于患者样本HbA_{1c}检测结果的换算，未经验证，不可用于制备物（如校准品、质控品）标示值的换算。

4 符号与缩略语

下列符号与缩略语适用于本标准。

DCCT：糖尿病控制和并发症试验（Diabetes Control and Complications Trial）

IFCC：国际临床化学和检验医学联合会（International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine）

NGSP：美国国家糖化血红蛋白标准化计划（National Glycohemoglobin Standardization Program）

POCT：即时检验（Point-of-Care testing）

SOP：标准操作程序（Standard Operation Procedure）

5 生物学特性和临床意义

血液中 HbA_{1c} 的浓度与红细胞寿命（平均 120 天）及同时期内血糖的浓度有关，反映检测前约 2~3 个月的平均血糖水平，不受每天血糖波动的影响，也不受运动或食物的影响。

HbA_{1c} 是目前评估糖尿病患者长期（2~3 个月）血糖控制状况的主要指标之一，也是调整降糖治疗方案的重要依据，与糖尿病慢性并发症的发生及发展有密切关系。2011 年世界卫生组织（WHO）建议在条件具备的国家和地区采用 HbA_{1c} 诊断糖尿病，诊断切点为 $\geq 6.5\%$ HbA_{1c}（48 mmol/mol）同时指出，当 HbA_{1c} $< 6.5\%$ （48 mmol/mol）时，不能排除经静脉血糖检测诊断的糖尿病。《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》推荐在采用标准化检测方法且有严格质量控制的医疗机构，可以将 HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ （48 mmol/mol）作为糖尿病的补充诊断标准。使用 HbA_{1c} 诊断糖尿病时，需考虑可能影响糖化血红蛋白检测的其他因素（见本标准附录 B）。

HbA_{1c} 的局限性是检测结果对调整治疗后的评估存在“延迟效应”，不能精确反映患者低血糖的风险，也不能反映血糖波动的特征。

6 检验前过程

6.1 标本采集

6.1.1 通常情况下，采集 HbA_{1c} 标本时患者无需空腹，也无特定采血时间要求。

6.1.2 按照 WS/T 661 的要求采集静脉全血用于 HbA_{1c} 检测。推荐使用乙二胺四乙酸盐（EDTA 盐）为抗凝剂的采血管，也可根据检测方法选用其他种类的抗凝剂。

6.1.3 可按照 WS/T 225 的要求采集手指末梢血用于 POCT 方法检测。

6.2 标本处理、保存和运输

6.2.1 标本采集后应确保血液与抗凝剂充分混匀。

6.2.2 应根据检测方法的原理和性能选用适宜的标本保存和运输条件。通常情况下，全血标本在 2℃~8℃ 条件下可以稳定保存 1 周；在 -70℃ 或更低温度条件下可稳定保存至少 1 年；不宜在 -20℃ 条件下长期保存。

7 检验过程

7.1 检测方法

7.1.1 概述

HbA_{1c}常规检测方法有多种，常见的检测方法包括离子交换色谱法、免疫法、酶法、毛细管电泳法、亲和层析法等；

7.1.2 离子交换色谱法

HbA_{1c}的β链N末端缬氨酸与葡萄糖结合后，糖基化的血红蛋白所带正电荷的数量小于未糖基化的血红蛋白，使HbA_{1c}的等电点降低。用不同离子浓度的缓冲液在不同的时间将血红蛋白从阳离子交换柱中洗脱下来，根据所得各组分的峰面积计算HbA_{1c}占总血红蛋白的比例。

7.1.3 免疫法

用已知浓度过量的抗体与HbA_{1c}特异性结合形成可溶性免疫复合物，测定该复合物的浓度直接得到HbA_{1c}浓度或测定剩余抗体含量间接得到HbA_{1c}结果。

7.1.4 酶法

HbA_{1c}的β链N末端经酶解生成的糖化氨基酸复合物，在果糖基氨基酸氧化酶及过氧化物酶的作用下发生显色反应，用光谱法测定显色产物，得到HbA_{1c}结果。

7.1.5 毛细管电泳法

在碱性缓冲溶液和高压电场作用下，不同血红蛋白在毛细管内的迁移时间有所不同而实现分离，根据所得组分的峰面积计算HbA_{1c}结果。

7.1.6 亲和层析法

血红蛋白糖化所形成的二元醇可与固定相中硼酸基团所携带的羟基发生可逆的结合，使用山梨醇对糖化血红蛋白进行分离洗脱。该法硼酸基团与HbA_{1c}的结合是非特异性的，其他血红蛋白的糖化产物也可发生结合，故其实质上检测的是标本中的“总”糖化血红蛋白，通过校准换算得到HbA_{1c}结果。

7.2 分析系统

7.2.1 分析系统的选择

7.2.1.1 实验室应选用检测结果可溯源至IFCC一级参考方法的分析系统，包括仪器、试剂和校准物（见本标准附录A）。

注：HbA_{1c}溯源认证计划包括下列类型（IFCC系统和NGSP系统之间的关系见本标准附录A）：

——IFCC糖化血红蛋白网络运行IFCC HbA_{1c}认证计划。该计划通过多份（≥24）患者标本对检测方法和IFCC一级或二级参考方法进行比对。IFCC在其网站（www.ifcc.org）公布通过认证的分析系统列表。

——NGSP网络运行DCCT HbA_{1c}认证计划。该计划通过多份（≥40）患者标本对检测方法和DCCT参考方法或指定比对方法进行比对。NGSP在其网站（www.ngsp.org）公布通过认证的分析系统列表。

7.2.1.2 实验室应选用仪器、试剂和校准品配套的分析系统，并进行性能验证和性能评价（见本标准第7.3条）。不推荐使用非配套分析系统进行HbA_{1c}检测。

7.2.1.3 实验室应知晓可能对所选分析系统产生影响的因素（见本标准附录B）。

7.2.2 分析系统的使用

7.2.2.1 在处理标本时，应严格遵循对潜在生物传染性标本处理的相关规定。分析过程中应遵循生物安全规则，并妥善处理废弃物。

7.2.2.2 应按照本标准和制造商的操作说明制定检测方法的SOP文件，并严格按照SOP文件的要求操作。

注：SOP文件应包括检验目的、原理和方法、性能特征、标本类型、仪器和试剂、环境和安全控制、校准程序、操作步骤、质量控制、干扰、结果的计算程序、参考区间和（或）医学决定水平、检验结果可报告区间、临床解释、潜在变异来源、参考文献等内容。

7.3 性能验证

7.3.1 性能验证的通用要求

新的分析系统用于检测前，应按照制造商的说明进行校准和性能验证，包括精密度、正确度、线性和可报告范围等。当改变分析系统时（如更换设备、仪器组件、试剂等），也需进行性能验证。

7.3.2 精密度

通常使用实验室内标准差（*SD*）或变异系数（*CV*）来描述实验室内不精密度水平。应按照 WS/T 408 的要求设计精密度验证方案和计算精密度。HbA_{1c} 检测的 *CV* 要求见本标准表 1。

7.3.3 正确度

应按照 WS/T 408 的要求设计正确度验证方案。HbA_{1c} 检测的分析质量要求见本标准表 1。

注：实验室可通过参加正确度验证计划评价所用分析系统的正确度。

7.4 分析质量要求

HbA_{1c} 检测的分析质量要求见本标准表 1。

注：实验室可通过参加经卫生行政部门认定的室间质量评价机构组织的室间质量评价活动或 IFCC、NGSP 等组织的 HbA_{1c} 认证计划评价所用分析系统的总误差。

表 1 HbA_{1c} 检测的分析质量要求

检测单位	HbA _{1c} 浓度水平*	允许总误差	CV
IFCC 单位	> 50 mmol/mol	参考值±8.6%（相对值）	< 2.8%
	≤ 50 mmol/mol	参考值± 4.3 mmol/mol（绝对值）	
NGSP 单位	> 6.7% HbA _{1c}	参考值± 6.0%（相对值）	< 2.0%
	≤ 6.7% HbA _{1c}	参考值± 0.4% HbA _{1c} （绝对值）	

*此处 HbA_{1c} 浓度水平的划分仅用于分析质量要求的设定，与临床意义不相关。
**不同检测单位和不同浓度水平区间对应的分析质量要求是不同的，使用时应注意区分，避免混淆。

7.5 质量控制与保证

7.5.1 室内质量控制

7.5.1.1 质控品的选择

质控品应均一、稳定、与患者待测样本具有相似或相同的基质。所选质控品的浓度应至少具有 2 个浓度水平（包括正常值和异常高值水平）。通常使用商品化质控品。若实验室需使用自制质控品，宜按照 ISO Guide 80:2014 的要求制备。

7.5.1.2 室内质控的频次和时机

应基于分析系统的性能、分析批长度以及错误结果对患者危害的风险确定实验室室内质控的频次和时机。应保证每个工作日开始检测标本前至少进行一次包含两个水平（正常和异常高值水平）的室内质控；使用新开瓶、新复溶试剂或新色谱柱/层析柱进行标本检测前，宜首先进行质控品的检测。

7.5.1.3 质控规则、质控界限和失控情况

应按照 WS/T 641 的要求设定适宜的质控规则和质控界限。实验室应记录室内质控结果，绘制质控图。若发现结果失控需分析查找原因并采取必要的纠正措施，再次进行室内质控且结果在控后方可进行标本的检测。实验室应做好失控原因分析和纠正措施的记录。

7.5.2 室间质量评价

实验室应定期参加经卫生行政部门认定的室间质量评价机构组织的室间质量评价活动，以保证 HbA_{1c} 检测结果的准确性。频次为每年至少 1 次。室间质量评价计划的评价标准不宜低于 HbA_{1c} 检测的允许总误差要求（见本标准第 7.3.4 条）。室间质量评价计划的成绩不合格时，应查找原因并及时纠正。

8 检验后过程

8.1 结果报告

8.1.1 应根据临床需要，报告 IFCC 单位和/或 NGSP 单位结果（见本标准第 3.3 条、第 3.4 条和本标准附录 A）。

注：根据国际共识，在国家或行业标准、指南文件、专业期刊等发表HbA_{1c}检测相关内容时，宜同时报告IFCC单位和NGSP单位结果。

8.1.2 使用 NGSP 单位报告结果时，应至少保留一位小数。

8.1.3 检测报告应注明参考区间（见本标准第 8.2 条）。

8.2 参考区间

根据 DCCT 等研究报道，HbA_{1c}的参考区间为 20 mmol/mol~42 mmol/mol（IFCC 单位）或 4.0%~6.0%（NGSP 单位）。实验室可根据人群适宜性、量值溯源适宜性等对文献报道的参考区间进行适宜性评价。如结论为不确定，则需进行验证后使用；若评价和验证的结果不适用，则应建立适用于本医疗机构的参考区间。

8.3 异常结果处理

8.3.1 对于检测结果低于参考区间下限或高于分析系统可报告范围上限的标本应进行复核。并宜与临床医生沟通。

8.3.2 对于检测结果与患者临床表现不符的标本应进行分析，并与临床医生沟通，结合患者既往病史，考虑可能的影响因素（见本标准附录 B），采取相应的措施。

8.3.3 对于已确认或可能由血红蛋白变异体引起的异常结果，实验室可选用不受该变异体影响的分析系统进行检测（见本标准附录 B），或与临床医生沟通，改用其他检测指标。

附录 A (资料性) HbA_{1c}参考系统

A.1 IFCC 参考系统

A.1.1 IFCC HbA_{1c}一级参考方法

20世纪90年代,IFCC成立了工作组,致力于实现HbA_{1c}检测的标准化。经过多年研究,建立了IFCC HbA_{1c}一级参考方法。该法基于肽谱-高效液相色谱质谱法(HPLC-ESI/MS)或肽谱-高效液相色谱毛细管电泳法(HPLC-CE):使用特定的蛋白内切酶(Glu-C)对溶血处理后血液标本进行酶解,得到糖基化和非糖基化的β链N末端六肽,用HPLC-ESI/MS或HPLC-CE对所得肽段进行检测,通过峰面积计算HbA_{1c}的浓度。IFCC一级参考方法能排除HbS、HbC、HbF和氨基甲酰化血红蛋白等的干扰,具有高度的特异性和准确性。

IFCC一级参考方法是HbA_{1c}参考系统的核心组成部分。IFCC正是基于该法从分子水平对HbA_{1c}进行了明确的定义;采用mmol/mol作为HbA_{1c}的国际单位,使其关联至国际单位(SI单位)制。根据IFCC、美国糖尿病学会(ADA)、欧洲糖尿病学会(EASD)、国际糖尿病联合会(IDF)和国际儿童和青少年糖尿病协会(ISPAD)发表的联合共识,IFCC一级参考方法是HbA_{1c}标准化的唯一有效基础。

A.1.2 HbA_{1c}有证参考物质

欧盟参考物质与测量研究所(IRMM)和IFCC联合研制了人血基质高度纯化的糖化血红蛋白和血红蛋白有证参考物质(IRMM/IFCC-466和IRMM/IFCC-467),用于IFCC一级参考方法的校准。由于使用该参考物质配制校准溶液的过程复杂,不易操作,IRMM又研制了具有系列浓度的有证参考物质ERM AD-500/IFCC,可直接用于IFCC一级参考方法的校准。

目前,国际检验医学溯源联合委员会(JCTLM)的参考物质数据库认可并收录的HbA_{1c}有证参考物质有三种。除ERM AD-500/IFCC外,还包括由我国国家卫生健康委临床检验中心(NCCL)研制的GBW 09181a~09183a(冰冻人溶血基质),及法国国家计量院(LNE)研制的LNE HbA_{1c} 401~403(冻干人溶血液基质)。GBW 09181a~09183a和LNE HbA_{1c} 401~403均具有良好的互换性,可用于HbA_{1c}检测的量值传递,正确度验证和方法比对等。

A.1.3 IFCC HbA_{1c}参考实验室网络

IFCC组织了HbA_{1c}参考实验室网络。该网络每年进行两次国际间参考实验室比对研究,以持续监控参考实验室的参考测量能力、验证和维持主方程的有效性、适时对HbA_{1c}有证标准物质进行赋值、稳定性研究等。我国的NCCL、上海市临床检验中心(SCCL)和北京市临床检验中心(BCCL)是该参考实验室网络的成员。

A.2 NGSP 参考系统

A.2.1 NGSP参考方法

1993年,美国临床化学学会(AACC)成立委员会,制定糖化血红蛋白标准化方案,1996年起开始实施美国国家糖化血红蛋白标准化计划,即NGSP。NGSP使用DCCT方法(一种经优化具有较高分辨率的离子交换色谱法)为参考方法。DCCT方法具有雄厚的临床试验和应用基础,产生了广泛的国际影响,但该法存在非特异性因素,检测时还有其他组分与HbA_{1c}共洗脱,故其结果高于IFCC参考方法。

A.2.2 NGSP参考实验室网络

NGSP组织建立了一级和二级参考实验室网络。NGSP一级参考实验室以DCCT方法为参考方法,二级参考实验室以离子交换色谱法、亲和层析法和毛细管电泳法等为指定比对方法(DCM),开展HbA_{1c}常规方法与参考方法/DCM的比对工作,对常规方法进行认证。该网络每月进行参考实验室比对研究,以持续监控和维持参考实验室的参考测量能力。我国复旦大学附属中山医院是NGSP二级参考实验室网络的成员。

A.3 IFCC系统与NGSP系统的关系

IFCC系统是高度特异和准确的一级参考方法，具有完整的计量学溯源链，可溯源至国际单位（SI单位）制；NGSP系统的DCCT方法与临床试验研究相关，对临床工作有明确的指导意义。但两者的结果存在系统性差异，采用的单位也不同。为解决此问题，IFCC联合NGSP等专业团体，通过大量患者样本方法比对的研究，证明了IFCC系统的结果与NGSP系统的DCCT方法、日本的K0500方法及瑞典的Mono S方法的结果之间均具有良好的相关性，并由此推导得到相应的回归方程，即主方程。目前，IFCC系统与NGSP系统的主方程可表示为 $NGSP=0.09148 \times IFCC+2.152$ 及 $IFCC=10.93 \times NGSP-23.50$ 。通过主方程，IFCC系统的结果得以与DCCT等临床试验研究相联系，NGSP系统的结果得以溯源至IFCC一级参考方法。

主方程的维持对IFCC系统和NGSP系统极为重要。因此IFCC系统和NGSP系统开展长期合作，持续进行方法比对研究。负责组织IFCC参考实验室网络运行的荷兰比阿特丽克斯皇后医院参考实验室和组织NGSP参考实验室网络运行的美国密苏里大学医学院参考实验室同时运行IFCC和NGSP参考方法，且互为网络核心实验室成员。这些工作解决了IFCC系统与NGSP系统的关系问题，为实现HbA_{1c}检测的标准化奠定了基础。

HbA_{1c}检测的标准化已取得明显进展。然而，临床工作中两种分析系统并行的状况仍长期存在。国内外专业团体也在持续对IFCC系统与NGSP系统的科学合理应用进行研究，并已达成一系列国际共识，从而尽力避免为HbA_{1c}临床应用带来困惑。目前，相关国际共识建议：在以IFCC一级参考方法为溯源基础的前提下，根据临床需要以IFCC单位和/或NGSP单位报告HbA_{1c}结果。

附录 B (资料性) HbA_{1c}检测的影响因素

B.1 概述

实验室应知晓HbA_{1c}检测的影响因素。影响HbA_{1c}检测结果的因素主要包括两个方面：生理病理因素和检测方法因素。HbA_{1c}是血液中葡萄糖与红细胞内血红蛋白结合形成的产物，引起血红蛋白数量与质量变化的生理病理因素均可能影响HbA_{1c}测定。根据分析原理，异常血红蛋白、高血脂、黄疸等因素可对部分HbA_{1c}检测方法产生影响。

本附录列出了HbA_{1c}检测的常见影响因素，供实验室进行HbA_{1c}检测时参考。其中一些影响因素是方法（或分析系统）特异的，可通过选择不同方法原理或不同分析系统消除干扰，但某些影响因素在HbA_{1c}检测中难以克服，则需考虑使用其他替代检测项目。

B.2 生理病理影响因素

B.2.1 年龄

年龄是影响HbA_{1c}水平的独立因素，30岁以后，每增加10年，HbA_{1c}水平增长0.1%。

B.2.2 种族和民族

种族和民族是独立于血糖浓度影响HbA_{1c}水平的因素。引起种族间HbA_{1c}差异的生理因素尚不明确，包括一些生物学因素（如红细胞寿命的差异、血红蛋白糖基化水平的差异、红细胞跨膜葡萄糖浓度梯度等）的不均一性等。我国是一个多民族国家，不同民族所生活的海拔也不尽相同，目前关于我国不同民族之间、不同海拔之间HbA_{1c}水平的差异有待进一步研究。

B.2.3 血红蛋白病

异常血红蛋白病是指血红蛋白（Hb）一级分子结构异常，也称为血红蛋白变异体或不稳定血红蛋白病，主要是由于血红蛋白的 α 、 β 、 γ 链上的点突变而引起的血红蛋白氨基酸序列的改变。血红蛋白变异体可引起红细胞寿命或者血红蛋白糖基化速率的改变，使HbA_{1c}不能正确反映平均血糖水平；此外。根据分析原理，血红蛋白变异体可对部分HbA_{1c}检测方法产生影响（参见本标准附录B.3.1）。

常见的血红蛋白变异体包括：HbF（Hb的 β 链由 γ 链替代）、HbS（ β 链第6位谷氨酸被缬氨酸替代）、HbC（ β 链第6位赖氨酸被谷氨酸替代）、HbE（ β 链第26位谷氨酸被赖氨酸替代）等。

B.2.4 贫血

B.2.4.1 缺铁性贫血

缺铁导致HbA_{1c}水平升高，但其机制尚不完全明确。可能与红细胞寿命延长有一定关系。

B.2.4.2 溶血性贫血

溶血性贫血是造成红细胞寿命缩短最为常见的疾病，可导致HbA_{1c}水平降低。

B.2.4.3 急性失血后贫血

急性失血后贫血患者短期内丢失大量血液，引起血容量降低和贫血，造成血红蛋白与血液中葡萄糖接触时间短，可导致HbA_{1c}水平偏低，应避免在急性失血后的2个月内检测HbA_{1c}。

B.2.5 慢性肾衰

肾病患者因频繁透析而影响红细胞寿命，导致其HbA_{1c}水平低于正常人；还可因血液中尿素水平高增加了氨甲酰化血红蛋白形成，影响部分HbA_{1c}检测方法（参见本标准附录B.3）

B.2.6 妊娠

妊娠早期（12周内）由于促红细胞生成素分泌增多，造成红细胞代谢旺盛、寿命缩短、新生红细胞增多，可导致HbA_{1c}水平下降。中期妊娠（13周～27周）和晚期妊娠（28周后）时HbA_{1c}水平常升高。

B. 2. 7 药物

B. 2. 7. 1 维生素C

维生素C的摄入是否会影响HbA_{1c}水平，目前研究结论不一。有研究表明，维生素C \geq 50 mg/dL会对某些HbA_{1c}分析系统产生干扰，但这一浓度远远高于口服维生素C所能达到的血药浓度（ $<$ 0.4 mg/dL）。因此常规剂量服用维生素C可能不会对HbA_{1c}水平产生显著影响。

B. 2. 7. 2 利巴韦林

可引起可逆性溶血性贫血，导致HbA_{1c}降低。

B. 2. 7. 3 α 干扰素

可引起可逆性溶血性贫血，导致HbA_{1c}降低。

B. 2. 7. 4 阿片类药物

可引起HbA_{1c}假性升高，影响机制尚不明确

B. 2. 7. 5 乙酰水杨酸盐

长期大剂量服用乙酰水杨酸盐会导致血红蛋白乙酰化，引起离子交换色谱法和毛细管电泳法检测结果偏高，亲和层析色谱法则不受影响（参见本标准附录B.3）。

B. 2. 8 其他生理病理影响因素

B. 2. 9 酗酒

长期酗酒会导致血红蛋白乙酰化，引起离子交换色谱法和毛细管电泳法检测结果偏高，亲和层析色谱法则不受影响（参见本标准附录B.3）。

B. 2. 9. 1 铅中毒

铅中毒可引起HbA_{1c}假性升高，影响机制尚不明确。

B. 3 检测方法影响因素

B. 3. 1 影响离子交换色谱法检测的因素

B. 3. 1. 1 血红蛋白病

变异血红蛋白HbS、HbC、HbD和HbE等可使离子交换色谱法检测结果假性降低或升高，主要取决于变异血红蛋白的种类和所采用的分析系统。NGSP的官方网站公布了部分常用分析系统及其干扰因素（www.ngsp.org/factors.asp）。

B. 3. 1. 2 氨甲酰化血红蛋白

肾病患者血液中尿素水平高增加了氨甲酰化血红蛋白形成，可引起离子交换色谱法检测结果偏高。

B. 3. 1. 3 乙酰化血红蛋白

长期大剂量服用乙酰水杨酸盐或酗酒导致的乙酰化血红蛋白可引起离子交换色谱法检测结果偏高。

B. 3. 2 影响毛细管电泳法检测的因素

B. 3. 2. 1 氨甲酰化血红蛋白

氨甲酰化血红蛋白形成可引起毛细管电泳法检测结果偏高。

B. 3. 2. 2 乙酰化血红蛋白

乙酰化血红蛋白可引起毛细管电泳法检测结果偏高。

B.3.2.3 高血脂

甘油三酯 >15 mmol/L、胆固醇 >8.5 mmol/L可干扰毛细管电泳法检测，导致结果偏低。

B.3.3 影响免疫法检测的因素

B.3.3.1 高血脂

乳糜微粒(≥ 15000 FTU)可影响免疫法的HbA_{1c}检测，导致结果偏低。

B.3.4 影响酶法检测的因素

B.3.4.1 胆红素

胆红素影响酶法检测HbA_{1c}，导致结果偏低，干扰程度随胆红素浓度的增加而增加。

B.3.5 影响POCT方法检测的因素

B.3.5.1 溶血

通常情况下，溶血是HbA_{1c}检测过程中的一个步骤，因此标本溶血不会干扰HbA_{1c}检测结果。但受分析原理影响，部分POCT方法不能检测溶血的标本。

参 考 文 献

- [1] Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1327-1334.
- [2] World Health organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva. 2011:1-25.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版). *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):317-411
- [4] Hanas R, John G; International HbA(1c) Consensus Committee. 2010 Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(6):775-7566.
- [5] IFCC Scientific Division, Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(8):1081-1082.
- [6] 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(1):78-89.
- [7] IFCC Scientific Division, 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(8):1077-80.
- [8] Jones W, Scott J, Leary S, et al. Stability of whole blood at -70 degrees C for measurement of hemoglobin A(1c) in healthy individuals. *Clin Chem*. 2004 Dec;50(12):2460-2461.
- [9] Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem*. 2008 Feb;54(2):240-248.
- [10] Zhang T, Zhang C, Chen W, et al. Quantification of hemoglobin A1c by off-line HPLC separation and liquid chromatography-tandem mass spectrometry: a modification of the IFCC reference measurement procedure. *Clin Chem Lab Med*, 2016;54(4):569-76.
- [11] Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al; IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*, 2004, 50(1):166-74.
- [12] Weykamp CW, Mosca A, Gillery P, et al. The analytical goals for hemoglobin A(1c) measurement in IFCC units and National Glycohemoglobin Standardization Program Units are different. *Clin Chem*. 2011 Aug;57(8):1204-6.
- [13] Weykamp C, John G, Gillery P, et al. Investigation of 2 models to set and evaluate quality targets for hb a1c: biological variation and sigma-metrics. *Clin Chem*, 2015, 61(5):752-759.
- [14] 张天娇, 张传宝, 王冬环, 等. 全国糖化血红蛋白检测的质量水平和标准化现状. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(3):203-208.
- [15] 张传宝, 张天娇. 迎接我国糖化血红蛋白检测标准化的新挑战. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(11):797-799.
- [16] 高冉, 钟健, 程歆琦. 糖化血红蛋白诊断糖尿病: 知晓影响因素, 合理优化使用. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 304-308.
- [17] 陈颖, 温冬梅, 张秀明, 等. 四种方法检测糖化血红蛋白的干扰性能评价. *临床检验杂志*, 2013, 10(31):786-787.