

# 溶血性疾病相关糖化血红蛋白降低患者的临床及实验室特征

王朝 孙雪 施均 郑以州 赵玉平

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

通信作者:赵玉平,Email:zhaguinv@163.com

**【摘要】** 目的 观察溶血性疾病相关糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)降低患者的临床及实验室特征,探讨HbA<sub>1c</sub>与溶血相关实验室指标的关系,发掘其对溶血性疾病的提示意义。**方法** 回顾性分析2016年10月至2017年11月192例HbA<sub>1c</sub>降低血液病患者临床资料,比较各类疾病溶血相关实验室指标的检测数据,分析HbA<sub>1c</sub>和溶血相关实验室指标的关系。**结果** HbA<sub>1c</sub>降低病例的诊断主要包括红细胞膜病(88例)、免疫性溶血性贫血(72例)、血红蛋白病(4例)和红细胞酶病(5例),其中HbA<sub>2</sub>和HbF正常者与HbA<sub>2</sub>和(或)HbF异常升高者在免疫性溶血性贫血(41.7%对22.0%, $\chi^2 = 5.574, P = 0.018$ )和血红蛋白病(0.7%对7.3%, $P = 0.031$ )中的分布差异有统计学意义。相对于非溶血性疾病患者,溶血性疾病患者显示出HbA<sub>1c</sub>降低和网织红细胞比值(Ret)、间接胆红素(IBIL)、游离血红蛋白(F-Hb)升高的趋势,Ret、网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)、平均红细胞体积(MCV)、IBIL、F-Hb在不同溶血性疾病之间表现出了水平的差异,但造成差异的原因并不一致。在红细胞膜病和免疫性溶血性贫血中,HbA<sub>1c</sub>与其他各项实验室指标均呈现负相关趋势。**结论** 溶血性疾病可导致HbA<sub>1c</sub>假性降低,但不同病种对其影响程度的差异不显著。HbA<sub>1c</sub>与溶血相关实验室指标具有密切关系,对红细胞膜病和免疫性溶血性贫血等疾病具有潜在的提示意义。

**【关键词】** 溶血性疾病; 糖化血红蛋白; 临床特征; 实验室特征

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.008

## Clinical features and laboratory data analysis of decreased glycosylated hemoglobin related to hemolytic disease

Wang Zhao, Sun Xue, Shi Jun, Zheng Yizhou, Zhao Yuping

Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhao Yuping, Email: zhaguinv@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the effects of different hemolytic diseases on the level of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) to further explore the relationship between HbA<sub>1c</sub> and laboratory indexes to disclose implications of HbA<sub>1c</sub> in hemolytic diseases. **Methods** The distribution of 192 decreased HbA<sub>1c</sub> cases in 4 categories of hemolytic diseases was analyzed. Laboratory indexes related to hemolysis were tested and analyzed in each kind of disease, and relationship between laboratory indexes and HbA<sub>1c</sub> was statistically explored. **Results** Diagnoses of decreased HbA<sub>1c</sub> cases mainly included erythrocyte membranopathies (88 cases), immunohemolytic anemia (72 cases), hemoglobinopathy (4 cases) and erythrocyte enzymopathy (5 cases). The distribution of HbA<sub>2</sub> and normal HbF subjects in immunohemolytic anemia and hemoglobinopathy was significantly different from those of HbA<sub>2</sub> and / or abnormal HbF subjects (41.7% vs 22.0%,  $\chi^2 = 5.574, P = 0.018$ ; 0.7% vs 7.3%,  $P = 0.031$ ). Compared with non-hemolytic disease patients, those who suffered from 4 categories of hemolytic diseases showed lower HbA<sub>1c</sub> level and higher reticulocyte percentage (Ret), indirect bilirubin (IBIL) and free hemoglobin (F-Hb). Different levels of Ret, reticulocyte hemoglobin content (Ret-He), mean corpuscular volume (MCV), IBIL and F-Hb among the 4 kinds of diseases were observed, but the causes of the differences were not the same. HbA<sub>1c</sub> was negatively correlated with other laboratory indexes in erythrocyte membranopathies and immunohemolytic anemia. **Conclusions** Hemolytic disease resulted in false lower HbA<sub>1c</sub>, but impact of difference on HbA<sub>1c</sub> between different diseases was not significant. HbA<sub>1c</sub> was closely connected to laboratory indexes related to hemolysis, which might have potential implications for hemolytic diseases such as erythrocyte membranopathies and immunohemolytic anemia.

**【Key words】** Hemolytic disease; Glycosylated hemoglobin; Clinical feature; Laboratory feature  
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.008

糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub>)是血液中的葡萄糖与红细胞内血红蛋白的主要组分血红蛋白A(hemoglobin A, HbA)糖化反应的产物,其含量能够反映1~2个月内血糖控制水平,高效液相色谱(HPLC)法是测定HbA<sub>1c</sub>的参考方法<sup>[1]</sup>。有报道显示部分溶血性疾病可能导致HbA<sub>1c</sub>检测结果降低,合并地中海贫血的糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>水平不能正确反映其血糖控制情况<sup>[2]</sup>,遗传性球形红细胞增多症(HS)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)等疾病也可影响HbA<sub>1c</sub>水平<sup>[3-4]</sup>,溶血所致的红细胞寿命缩短可能是HbA<sub>1c</sub>合成减少的主要原因<sup>[5]</sup>。目前,不同类型溶血性疾病对HbA<sub>1c</sub>水平影响程度的比较研究仍然少见,HbA<sub>1c</sub>与溶血相关实验室指标的关系也有待于进一步探讨。本研究我们通过分析HbA<sub>1c</sub>降低血液病患者的临床与实验室特征,为相关疾病的辅助诊断提供参考。

### 病例与方法

1. 病例:以2016年10月至2017年11月我院血红蛋白组分检测HbA<sub>1c</sub>降低的192例疑诊溶血性疾病患者为研究对象。全部患者就诊时血糖均处于正常水平(3.9~6.1 mmol/L)。

2. 血红蛋白组分检测:采用HPLC法进行血红蛋白组分检测。静脉血以EDTA-K<sub>2</sub>抗凝后,使用Bio-Rad D-10型血红蛋白测定系统检测HbA<sub>2</sub>、HbF和HbA<sub>1c</sub>水平。参考值范围:HbA<sub>2</sub> 2.5%~3.5%; HbF 0~2.5%; HbA<sub>1c</sub> 3.6%~6.0%。

3. 网织红细胞检测:静脉血以EDTA-K<sub>2</sub>抗凝后,使用XN-9000型全自动血细胞分析系统(日本Sysmex公司产品)检测网织红细胞比值(Ret)、网织红细胞血红蛋白含量(Ret-He)和平均红细胞体积(MCV)。

4. 血清胆红素检测:空腹静脉血经促凝、离心后,取上层血清,使用AU5800型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司产品)检测总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL),并计算间接胆红素(IBIL)。

5. 血清游离血红蛋白(F-Hb)检测:空腹静脉血经促凝、离心后,取上层血清,采用过氧化物酶法<sup>[6]</sup>测定F-Hb。

6. 统计学处理:使用GraphPad Prism 6.0软件对

实验数据进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;分类变量以例数(构成比)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。采用Pearson或Spearman进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般情况:192例HbA<sub>1c</sub>降低患者中,151例(78.6%)HbA<sub>2</sub>和HbF均正常,41例(21.4%)HbA<sub>2</sub>和(或)HbF升高,二者性别构成、HbA<sub>2</sub>、HbA<sub>1c</sub>水平差异无统计学意义,但后者中位年龄低于前者( $P = 0.001$ )(表1)。

2. 临床诊断:192例患者中169例确诊为溶血性疾病,其中红细胞膜病88例(45.8%),包括HS 82例、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)6例;免疫性溶血性贫血全为AIHA,共72例(37.5%);血红蛋白病全为地中海贫血,共4例(2.1%);红细胞酶病5例(2.6%),包括葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(G6PDD)4例、嘧啶5'-核苷酸酶缺乏症(P5'ND)1例。16例具有溶血症状待确诊。7例诊断为非溶血性贫血,其中再生障碍性贫血(AA)4例,骨髓增生异常综合征(MDS)3例。比较HbA<sub>2</sub>和HbF均正常患者与HbA<sub>2</sub>和(或)HbF升高患者临床诊断构成情况,二者在AIHA和地中海贫血中分布差异有统计学意义(表1)。

3. 实验室检查结果:7例非溶血性疾病患者实验室检查结果分别为:HbA<sub>1c</sub> (3.16±0.32)%, Ret 4.59% (0.06%~14.34%), Ret-He (28.66±7.00)pg, MCV (99.66±10.07)fl, IBIL 10.4(4.8~62.0) $\mu$ mol/L, F-Hb 42.7(3.6~296.9)mg/L。各类型溶血性疾病实验室检查结果见表2。红细胞膜病、AIHA、地中海贫血、红细胞酶病患者显示出相对降低的HbA<sub>1c</sub>和相对升高的Ret、IBIL、F-Hb水平。红细胞膜病患者MCV水平明显低于AIHA患者,而IBIL和F-Hb水平高于AIHA患者( $P$ 值均 $< 0.05$ )。其他各组样本量过低,未进行统计学比较,但可观察到地中海贫血患者的Ret-He、IBIL低于其他类型溶血性疾病患者,红细胞酶病患者的Ret高于其他类型溶血性疾病患者。

表1 溶血性疾病相关糖化血红蛋白降低患者不同组别的一般情况与临床诊断比较

临床特征	HbA <sub>2</sub> 和HbF均正常组 (151例)	HbA <sub>2</sub> 和(或)HbF升高组 (41例)	统计量	P值
年龄[岁,M(范围)]	30(2~76)	19(0.3~63)	-3.305	0.001
性别(例,男/女)	57/94	19/22	0.996	0.318
血红蛋白组分检测[%,M(范围)]				
HbA <sub>2</sub>	3.1(2.5~3.5)	3.0(1.7~4.9)	-0.105	0.916
HbF	<0.8(<0.8~2.5)	3.0(<0.8~8.6)	NA	NA
HbA <sub>1c</sub>	3.0(2.0~3.5)	2.9(1.5~3.5)	-0.851	0.395
溶血性疾病诊断				
红细胞膜病	70(46.4)	18(43.9)	0.030	0.862
AIHA	63(41.7)	9(22.0)	5.574	0.018
地中海贫血	1(0.7)	3(7.3)		0.031
红细胞酶病	3(2.0)	2(4.9)		0.290

注:NA:不适用;AIHA:自身免疫性溶血性贫血

表2 溶血性疾病相关糖化血红蛋白降低患者不同组别的实验室检查结果

组别	例数	HbA <sub>1c</sub> (%)	Ret(%)	Ret-He(pg)	MCV(fl)	IBIL(μmol/L)	F-Hb(mg/L)
溶血性疾病							
红细胞膜病	88	2.90±0.35	10.48(2.42~25.38)	34.79±4.09	92.10±10.59	63.3(14.2~225.1)	117.4(16.7~922.3)
AIHA	72	2.92±0.42	11.59(2.31~40.87)	34.86±5.04	103.00±14.88 <sup>a</sup>	47.8(6.2~123.3) <sup>a</sup>	72.4(1.7~316.9) <sup>a</sup>
地中海贫血	4	3.03±0.25	12.13(2.56~19.44)	26.80±10.66	95.20±22.07	13.8(2.8~87.9)	104.4(9.3~138.3)
红细胞酶病	5	2.64±0.53	26.03(0.11~28.60)	33.58±3.20	106.50±13.88	67.0(22.1~220.6)	52.1(23.7~1305.0)
非溶血性疾病	7	3.16±0.32	4.56(0.06~14.34)	28.66±7.00	99.66±10.07	10.4(4.8~62.0)	42.7(3.6~296.9)

注:AIHA:自身免疫性溶血性贫血;Ret:网织红细胞比值;Ret-He:网织红细胞蛋白含量;MCV:平均红细胞体积;IBIL:间接胆红素;F-Hb:血清游离血红蛋白。与红细胞膜病比较,<sup>a</sup>P<0.05

4. HbA<sub>1c</sub>与溶血相关实验室指标的关系:观察红细胞膜病和AIHA两组患者HbA<sub>1c</sub>与溶血相关实验室指标的相关性,结果见表3。在红细胞膜病中,HbA<sub>1c</sub>与Ret、Ret-He、MCV均呈负相关,在AIHA中,HbA<sub>1c</sub>与Ret、MCV均呈负相关(P值均<0.05)。

表3 红细胞膜病与自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者HbA<sub>1c</sub>与溶血相关实验室指标的相关性分析

组别	相关系数				
	Ret (%)	Ret-He (pg)	MCV (fl)	IBIL (μmol/L)	F-Hb (mg/L)
红细胞膜病	-0.410 <sup>a</sup>	-0.478 <sup>a</sup>	-0.216 <sup>a</sup>	-0.039	-0.003
AIHA	-0.402 <sup>a</sup>	-0.099	-0.406 <sup>a</sup>	-0.090	-0.092

注:Ret:网织红细胞比值;Ret-He:网织红细胞蛋白含量;MCV:平均红细胞体积;IBIL:间接胆红素;F-Hb:血清游离血红蛋白。<sup>a</sup>P<0.05

## 讨 论

HbA<sub>1c</sub>作为血糖与HbA非酶促结合的产物,其水平与葡萄糖浓度和作用时间呈正比,是监测糖尿病患者近期血糖控制水平的重要指标。包括地中海贫血、HS、AIHA在内的部分溶血性贫血患者的HbA<sub>1c</sub>检测值所反映的血糖控制情况可低于实际水

平,且HbA<sub>1c</sub>与红细胞生存时间呈显著的线性关系,提示由于溶血性贫血患者红细胞寿命缩短,使葡萄糖与HbA的结合时间减少,可能是HbA<sub>1c</sub>降低的原因<sup>[5]</sup>。

本组HbA<sub>1c</sub>降低的患者中,HbA<sub>2</sub>和HbF均正常者占78.6%,HbA<sub>2</sub>和(或)HbF异常升高者仅占21.4%,两组中红细胞膜病和AIHA均是构成比最高的疾病种类,其他疾病包括血红蛋白病(全为地中海贫血)和红细胞酶病,其中AIHA在HbA<sub>2</sub>和HbF均正常组中更常见,而地中海贫血则倾向分布于HbA<sub>2</sub>和(或)HbF升高组。值得注意的是,尽管HbA<sub>2</sub>和(或)HbF异常升高与部分类型地中海贫血的症状相符,但该类病例中地中海贫血仅占7.3%,说明本室检出的HbA<sub>2</sub>与HbF异常与其他溶血性疾病关系更大,这可能与本室地处地中海贫血低流行区有关。

IBIL、F-Hb是反映血管内溶血的常用指标;网织红细胞相关参数能够反映骨髓造血功能,溶血性贫血患者Ret可明显升高,Ret-He常用于缺铁性贫血的诊断,其变化时间通常早于Ret;MCV升高对溶血性贫血具有指示意义,与网织红细胞参数结合应用对不同类型贫血的鉴别诊断具有较高价值<sup>[7-8]</sup>。

本实验室先前的研究发现G6PDD患者中IBIL与Ret、MCV两指标存在正相关<sup>[9]</sup>。上述检验项目临床应用广泛且简便易行,因此本研究选取这些项目作为评价患者溶血性疾病严重程度的指标。结果显示,相比于HbA<sub>1c</sub>降低的非溶血性疾病患者,HbA<sub>1c</sub>降低的溶血性疾病患者的部分指标呈现异常趋势,在各类疾病中存在差异,但造成差异的原因不一致。本研究纳入的血红蛋白病、红细胞酶病样本量较少,相关数据的代表意义可能具有局限性,扩大样本量有助于研究结果的完善,尽管如此,上述结果仍提示HbA<sub>1c</sub>的降低可能与溶血症状相关。

为进一步证实HbA<sub>1c</sub>与溶血症状的关联,我们在对红细胞膜病和AIHA患者中观察了HbA<sub>1c</sub>与其他指标的相关性,发现HbA<sub>1c</sub>在红细胞膜病中均与Ret、Ret-He、MCV呈负相关,在AIHA中与Ret、MCV呈负相关。HbA<sub>1c</sub>与其他指标的相关性不具有统计学意义,但仍能观察到数据均呈现负相关趋势。上述结果进一步说明HbA<sub>1c</sub>是与溶血密切相关的指标,在红细胞膜病和AIHA中得以体现;对于血红蛋白病和红细胞酶病,该结果仍需扩大样本量进一步验证。

HS和AIHA分别属于红细胞膜病和免疫性溶血性贫血,是本研究纳入例数最多的两种疾病。HS是一组红细胞膜蛋白缺陷引发的遗传性溶血性疾病,其主要发病机制是细胞形态改变及渗透脆性增加致使其被脾脏捕获并破坏。渗透脆性试验、流式细胞术及分子生物学检查是诊断HS的重要方法,而Ret、IBIL等溶血相关指标的变化也是其主要实验室表现<sup>[10]</sup>。有病例报道指出,对于合并HS的糖尿病患者,HbA<sub>1c</sub>检测结果低于其实际的血糖控制水平,而红细胞渗透脆性和网织红细胞计数呈现升高的趋势<sup>[3]</sup>。AIHA是以红细胞寿命缩短且体内存在红细胞自身抗体为特征的一类溶血性贫血。直接抗人球蛋白试验(Coomb试验)对诊断AIHA具有重要意义,而Ret、IBIL等指标对AIHA引起的溶血症状具有提示作用<sup>[11]</sup>。研究显示,AIHA可引起糖尿病患者和无糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>水平降低,当通过药物治疗缓解溶血性贫血症状后,HbA<sub>1c</sub>出现回升<sup>[4,12]</sup>。本研究观察到与上述报道相似的结果,提示HbA<sub>1c</sub>降低与HS和AIHA引起的溶血相关指标的改变具有一定关系。

综上所述,在排除糖代谢异常的前提下,HbA<sub>1c</sub>降低可与溶血性疾病相关,特别是同时伴有网织红细胞相关参数、MCV、IBIL、F-Hb异常升高时更应

引起关注。血红蛋白组分检测有助于地中海贫血的筛查,但是在该病低流行区域,考虑到HS和AIHA是造成HbA<sub>1c</sub>下降的最常见两种疾病,无论HbA<sub>2</sub>和HbF正常与否,都应慎重作出诊断,必要时进行膜缺陷、酶缺陷、免疫损伤性溶血性贫血的相关实验室检查以辅助诊断。

## 参考文献

- [1] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA<sub>1c</sub> in human blood[J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40 (1): 78-89. DOI: 10.1515/CCLM.2002.016.
- [2] 索明环,温冬梅,张秀明,等.警惕糖化血红蛋白A1c在地中海贫血患者中误用[J].临床检验杂志,2014,32(2):151-152. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2014.02.019.
- [3] Alghothani N, Dungan KM. HbA<sub>1c</sub> an inaccurate measure of glycemic control in a female with hereditary spherocytosis despite normal hemoglobin levels [J]. AACE Clinical Case Report, 2015, 1(3): e194-e198. DOI: 10.4158/EP14394.CR.
- [4] Jandrić BM, Lukenda V, Jandrić I, et al. HbA<sub>1c</sub> - overall glycemia marker and hemolytic anemia indicator [J]. Med Glas (Zenica), 2012, 9(2):406-408.
- [5] Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival [J]. Blood, 1982, 59(6): 1348-1350.
- [6] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].4版.江苏:东南大学出版社,2015:63-81.
- [7] 彭碧,马永能,何芳,等.网织红细胞相关参数在珠蛋白生成障碍性贫血和缺铁性贫血中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2018,(2):153-155. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.008.
- [8] 赵丽,毛志刚,江虹,等.MCV/RDW结合网织红细胞参数在多种贫血中的鉴别诊断作用[J].中国实验血液学杂志,2015,23(6):1662-1666.
- [9] 王朝,刘思涵,薄丽津,等.葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的临床特征与实验室特征分析[J].中国实验血液学杂志,2018,26(5):1437-1441. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.04.030.
- [10] Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics [J]. Haematologica, 2012, 97(4):516-523. DOI: 10.3324/haematol.2011.052845.
- [11] Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia [J]. Blood, 2017, 129(22): 2971-2979. DOI: 10.1182/blood-2016-11-693689.
- [12] Mitani N, Taguchi A, Sakuragi S, et al. Undetectable glycosylated hemoglobin in autoimmune hemolytic anemia [J]. Bull Yamaguchi Med School, 2005, 52(1-2): 21-23.

(收稿日期:2018-09-01)

(本文编辑:刘爽)