

血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测结果及方法学的影响

韦 唯*, 莫秋菊, 周献青, 马润瑶, 易 艳[#]

中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院检验科, 广西 桂林

收稿日期: 2025年6月17日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月18日

摘 要

糖化血红蛋白(HbA1c)是评估糖尿病患者血糖长期控制水平的重要指标。然而, 血红蛋白变异体的存在会干扰HbA1c的准确检测。本文系统综述了血红蛋白变异体对糖化血红蛋白(HbA1c)检测结果的影响。首先, 阐述了血红蛋白变异体的类型及其地理分布, 并分析了这些变异体如何影响高效液相色谱法(HPLC)和毛细管电泳法(CE)。其次, 讨论了这些变异体如何具体影响HbA1c的检测系统, 包括变异体的影响程度、范围及其具体表现。进一步, 本综述详细探讨了血红蛋白变异体如何影响HbA1c水平的机制, 并对不同检测方法下的HbA1c水平进行了比较, 特别是IE-HPLC与CE法, 同时也提及了LC-MS/MS法的应用及其结果。此外, 还讨论了血红蛋白变异体的检测与鉴定方法, 包括Sanger测序法和其他分子生物学技术, 并探讨了这些方法的选择与应用。最后, 本综述总结了主要发现, 讨论了研究的局限性和未来研究方向, 并为临床实践提供了启示与建议。

关键词

血红蛋白变异体, 糖化血红蛋白, 高效液相色谱法, 毛细管电泳法, 检测与鉴定

Effects of Hemoglobin Variants on the Detection Results and Methodology of Glycosylated Hemoglobin

Wei Wei*, Qiuju Mo, Xianqing Zhou, Runyao Ma, Yan Yi[#]

Department of Clinical Laboratory, No. 924 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Guilin Guangxi

Received: Jun. 17th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 18th, 2025

*第一作者。

[#]通讯作者。

Abstract

Glycated hemoglobin (HbA1c) is a critical indicator for assessing the long-term blood glucose control in diabetic patients. However, the presence of hemoglobin variants can interfere with the accurate measurement of HbA1c. This article systematically reviews the impact of hemoglobin variants on HbA1c testing results. It begins by detailing the types and geographical distribution of hemoglobin variants and how these variants affect high-performance liquid chromatography (HPLC) and capillary electrophoresis (CE). The article then discusses how these variants specifically influence the HbA1c detection system, including the extent, scope, and specific manifestations of their effects. Furthermore, it explores the mechanisms by which hemoglobin variants affect HbA1c levels and compares HbA1c levels under different testing methods, particularly IE-HPLC and CE methods. It also mentions the application and results of LC-MS/MS methods. Additionally, the article examines the detection and identification methods for hemoglobin variants, including Sanger sequencing and other molecular biology techniques, and discusses the selection and application of these methods. Finally, the article summarizes the main findings, discusses the limitations of the research, and outlines future research directions, providing insights and recommendations for clinical practice.

Keywords

Hemoglobin Variants, Glycated Hemoglobin, High-Performance Liquid Chromatography, Capillary Electrophoresis, Detection and Identification

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 研究背景

糖化血红蛋白(HbA1c)作为评估近 2~3 个月血糖控制水平的金标准,在糖尿病及其并发症管理中具有不可替代的临床价值。然而,血红蛋白变异体(如点突变、基因缺失等)的存在可能通过干扰检测方法的分子识别机制,导致 HbA1c 检测结果偏差,进而影响血糖控制状况的准确评估。尤其当使用依赖血红蛋白分子特性的高效液相色谱法(HPLC)和毛细管电泳法(CE)时,变异体引发的检测干扰问题更为突出。

1.2. 研究目的与重要性

HbA1c 检测结果的准确性直接关系到糖尿病预防、监控及治疗策略的制定。血红蛋白作为 HbA1c 的分子基础,其变异体可能通过结构改变或理化性质差异影响检测系统的识别效率。因此,深入解析血红蛋白变异体对 HbA1c 检测的影响机制,对优化检测方法、提升临床诊断准确性具有重要的学术价值与实践意义。

2. 血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测的影响

2.1. 变异体类型与分布

2.1.1. 常见血红蛋白变异体

多项研究表明,血红蛋白变异体对 HbA1c 检测结果的干扰具有显著异质性:

高冉等[1]通过 IE-HPLC 法与 CFP 法的对比研究发现, Hb G-Coushatta 和 Hb G-Taipai 杂合子血红蛋白的 β 链在两种方法中表现出良好的检测一致性;

纪玲等[2]评估四种检测系统时发现, Sebia CapillaryS2 Flex Piercing 和 IMmus Ultra2 系统对变异体具有更强的识别能力;

潘少霞等[3]针对广东清远地区的研究显示, Hb E、G-Taipai、New York 及 J-Bangkok 等变异体对 IE-HPLC 的干扰程度与其理化性质密切相关;

宋蓓玲等[4]的多系统评估研究指出, 除 Hb D-Los Angeles 和 Hb S 外, 其他常见变异体在不同检测平台的识别能力存在显著差异。

综上所述, 血红蛋白变异体的存在对糖化血红蛋白的检测结果有着不容忽视的影响。不同的检测系统对这些变异体的识别和定量检测能力存在差异, 这可能会影响最终的检测结果和患者的临床管理。因此, 在进行糖化血红蛋白检测时, 了解和识别这些变异体的存在是至关重要的, 尤其是在变异体高发地区。未来的研究应继续深入探讨如何改进检测方法, 以准确地反映患者的平均血糖水平, 从而为患者提供更精确的疾病管理建议。

2.1.2. 变异体的地理分布

从高冉的研究中, 我们了解到了血红蛋白变异体如 Hb G-Coushatta 和 Hb G-Taipai 对 HbA1c 检测的具体影响, 以及通过离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)与毛细管电泳法(CFP)对这些变异体进行检测的方法和结果的一致性分析[1]。此外, 纪玲等的研究扩展了我们对血红蛋白变异体对多种糖化血红蛋白检测系统的影响的认识, 尤其是对于 Sebia CapillaryS2 Flex Piercing、Bio-Rxid VariantII、Arkray HA8160 和 Primus Ultra2 等检测系统的比较分析[2]。潘少霞等的研究则具体探讨了广东清远地区常见的血红蛋白变异体对 IE-HPLC 检测 HbA1c 的干扰程度和干扰因素, 为了解本地区常见变异体的地理分布提供了更具体的地理和环境背景[3]。最后, 宋蓓玲等的研究进一步扩展了我们的视野, 通过对多种糖化血红蛋白检测系统的评估, 评估了这些系统对血红蛋白变异体识别能力和定量检测结果的准确性, 特别是在上海地区常见 Hb 变异体的情况[4]。

综上所述, 血红蛋白变异体的地理分布和这些变异体可能对糖化血红蛋白检测结果的影响是一个不断发展的研究领域, 不同地区的研究结果为我们提供了关于血红蛋白变异体分布差异及其潜在影响的宝贵信息。

2.2 影响因素与检测结果的关联

2.2.1 高效液相色谱法(HPLC)的影响

高冉[1]通过分析北京协和医院的样本, 评估了离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)与毛细管电泳法(CFP)对含有常见血红蛋白变异体标本的糖化血红蛋白检测结果的一致性。研究表明, HPLC 在检测过程中受到血红蛋白变异体的不同程度干扰, 尤其是对于 Hb E、Hb G-Coushatta、Hb G-Taipai 等变异体。这些干扰可能导致 HbA1c 测定结果存在过大的偏倚, 从而影响对患者血糖水平的准确评估。

此外, 潘少霞等[3]的研究进一步探讨了广东清远地区常见血红蛋白变异体对 IE-HPLC 检测 HbA1c 的干扰程度和干扰因素。他们的研究发现, 血红蛋白变异体的理化性质与 IE-HPLC 的干扰程度密切相关, 其中 Hb E、Hb G-Taipai 等变异体对 HPLC 检测结果的影响尤为显著。

更近期的研究由宋蓓玲等[4]进行, 他们评估了 6 种临床常用的 HbA1c 检测系统对血红蛋白变异体的识别能力和定量检测结果的准确性。通过对 245 例疑似 Hb 变异体干扰样本的分析, 发现不同的检测系统对变异体的识别能力存在差异, 其中 HPLC 法对某些变异体的识别率较低, 可能影响结果的准确性。

综上所述, 现有研究表明 HPLC 法在检测 HbA1c 时可能受到血红蛋白变异体的显著干扰, 尤其是针对某些常见的血红蛋白变异体。这一点在不同的研究中得到了相似的结论, 说明了在使用 HPLC 法进行 HbA1c 检测时, 特别是在存在血红蛋白变异体的情况下, 需要谨慎对待并考虑使用其他方法以提高检测的准确性。

2.2.2. 毛细管电泳法(CE)的影响

关于血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测的影响, 文献中特别提到了毛细管电泳法(CE)在此方面的应用和结果分析。毛细管电泳法是一种分析化学技术, 利用在毛细管内建立的高电场, 使得样品中的分子根据电泳迁移率的不同而被分离。此方法在分析血红蛋白变异体对糖化血红蛋白(HbA1c)检测的影响方面表现出了其独特优势。

高冉[1]在其研究中采用了离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)与毛细管电泳方法(CFP)对含有常见血红蛋白变异体标本的糖化血红蛋白进行了检测, 并对这两种方法的检测结果进行了一致性比较。

纪玲等[2]的研究则探讨了血红蛋白变异体对四种不同糖化血红蛋白检测系统的影响, 其中也包括了毛细管电泳法。通过比较正常及含有血红蛋白变异体的样本, 研究者评估了这些变异体对不同检测系统的具体影响。

潘少霞等[3]的研究进一步探讨了广东清远地区常见血红蛋白变异体对 IE-HPLC 检测 HbA1c 的干扰程度和干扰因素, 但未直接提及毛细管电泳法的具体应用。

宋蓓玲等[4]的研究中, 毛细管电泳法被用于识别和分析血红蛋白变异体, 特别是在上海地区常见的 Hb 变异体。研究中发现, 尽管毛细管电泳法对某些变异体具有高识别率, 但仍有不报告 HbA1c 结果的情况出现。

综上所述, 毛细管电泳法在识别血红蛋白变异体及其对糖化血红蛋白检测结果的影响方面展现了其有效性。尽管不同的研究方法和地区特性可能会对结果产生一定的影响, 但毛细管电泳法提供了一种重要的分析手段, 有助于提高检测的准确性和可靠性。

2.3. 变异体对检测系统的影响

2.3.1. 影响的程度与范围

通过分析不同的研究, 我们可以了解到变异体如何影响糖化血红蛋白的检测准确性, 以及检测方法的适用性和局限性。

高冉[1]通过分析北京协和医院的临床样本, 探讨了离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)和毛细管电泳法(CFP)对常见血红蛋白变异体(如 Hb G-Coushatta 和 Hb G-Taipei)的 HbA1c 检测结果的一致性, 发现变异体的存在会对检测结果产生一定的影响, 但两种方法在检测变异体时的一致性存在差异。

纪玲等[2]研究了血红蛋白变异体对四种不同糖化血红蛋白检测系统的影响, 结果显示正常成年患者的 HbA1c 检测结果普遍准确, 但当存在血红蛋白变异体时, 检测结果可能会受到影响, 尤其是在某些检测系统中。

潘少霞等[3]的研究进一步探讨了广东清远地区常见血红蛋白变异体(如 Hb E、Hb G-Taipei 等)对 IE-HPLC 检测 HbA1c 的干扰程度, 发现这些变异体会对 HbA1c 的检测造成不同程度的干扰, 其干扰程度与血红蛋白变异体的理化性质密切相关。

宋蓓玲等[4]评估了六种不同的 HbA1c 检测系统对血红蛋白变异体的识别能力和检测结果的准确性, 发现当前临床常用的 HbA1c 检测系统对多种血红蛋白变异体的识别能力存在不足, 且不同检测系统对变异体的反应各异。

叶丹等[5]的研究回顾性分析了高效液相色谱法(HPLC)和毛细管电泳法(CE)进行 HbA1c 检测的数据,发现 HPLC 法对变异体识别率为 43.3%,而 CE 法为 100%。此外,通过对变异体进行 Sanger 测序,研究发现存在 20 种不同的变异体,且这些变异体会对 HPLC 法检测的 HbA1c 产生显著干扰。

综上所述,血红蛋白变异体的存在会对糖化血红蛋白的检测结果产生影响,其影响程度和范围取决于所使用的检测方法和变异体的类型。当前,尽管存在多种检测技术,但每种方法都有其局限性,需要结合临床实践和实验室条件选择合适的检测方法,并对可能的变异体进行相应的风险评估和指导临床决策。

2.3.2. 影响的具体表现

从高冉[1]的研究开始,该研究通过使用离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)和毛细管电泳法(CFP)对含有常见血红蛋白变异体的标本进行了糖化血红蛋白的检测,并评估了这两种方法在检测结果一致性方面的差异。此外,潘少霞等[3]的研究探讨了广东清远地区常见血红蛋白变异体对 IE-HPLC 检测 HbA1c 的干扰程度和干扰因素,指出了变异体对检测结果的具体影响,特别是在血红蛋白 E (Hb E)、血红蛋白 G-Taipei (Hb G-Taipei)、血红蛋白纽约(Hb Newyork)及异常血红蛋白(Hb J-Bangkok)等方面。进一步地,宋蓓玲等[4]的研究评估了 6 种不同的糖化血红蛋白检测系统对血红蛋白变异体识别能力的影响,发现除了 Hb S 不影响检测结果外,其他变异体均会对这些系统造成一定程度的影响。

最后,叶丹等[5]的研究通过回顾性分析,评估了高效液相色谱法(HPLC)和毛细管电泳法(CE)对 HbA1c 检测的影响,发现尽管 HPLC 法对变异体识别率较低,但 CE 法能有效识别这些变异体。

综上所述,血红蛋白变异体的存在会对糖化血红蛋白的检测结果产生不同程度的影响,这些影响在不同的检测系统之间也存在差异。高冉的研究和潘少霞的研究提供了关于 IE-HPLC 法的具体干扰情况,而宋蓓玲和叶丹的研究则进一步扩展了这一讨论,涵盖了更多的检测系统,并提供了关于不同检测方法的比较视角。这些研究表明,在解释糖化血红蛋白测试结果时,了解患者的血红蛋白变异体情况是至关重要的,以确保结果的准确性和可靠性。

3. 血红蛋白变异体对糖化血红蛋白水平的影响

3.1. 变异体对 HbA1c 水平的影响机制

通过分析近年来的研究文献,我们可以了解到不同的血红蛋白变异体会以不同的方式影响 HbA1c 的检测准确性。早期的研究已经指出,部分变异体通过改变 β 链 N 端结构,影响 HbA1c 的糖基化过程[6]。如 Hb Raleigh ($\beta 1\text{Val} \rightarrow \text{Ala}$)等变异体的氨基酸替换可能干扰葡萄糖与血红蛋白的非酶促结合,从而降低 HbA1c 的生成效率[7]。此外,一些变异体并未直接影响糖基化位点,但由于结构构象改变或亲水/疏水性改变,仍可能间接影响糖基化程度。而变异体可能引起血红蛋白电荷性质变化,干扰色谱分离系统的准确性,尤其是在离子交换高效液相色谱法(IE-HPLC)中表现明显[8]。例如 Hb E ($\beta 26\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$)带正电荷,在色谱图中与 HbA1c 峰重叠或引起假峰,从而造成系统误判。此外,不同变异体对各检测系统的干扰程度不同,如 CE 法对电荷改变影响较小,但可能因迁移率重叠导致检测失败或无法定量。此外,部分变异体可导致红细胞寿命缩短,从而影响 HbA1c 的累积水平,造成检测值偏低。这类干扰主要是由于红细胞平均寿命缩短后,糖基化作用时间不足,如 Hb S 或 β -地中海贫血等患者群体中更为常见。宋蓓玲等[4]的研究评估了 6 种临床常用的 HbA1c 检测系统对血红蛋白变异体的识别能力和定量检测结果的准确性,发现不同系统对变异体的敏感性存在差异。这也提示在实际检测过程中,应充分考虑变异体的可能存在,结合图谱解读和分子生物学手段提高结果的准确性。

基于现有文献中对血红蛋白变异体干扰机制的不同描述,本文在综合分析的基础上,提出了一个“三

机制干扰模型”，将其对 HbA1c 检测结果的影响归纳为以下三类：第一类为糖基化过程受阻型：该类变异体通过影响 β 链 N 端结构或糖基化位点邻近区域，干扰 HbA1c 的形成过程。典型如 Hb Raleigh ($\beta 1\text{Val} \rightarrow \text{Ala}$)，其氨基酸替换降低糖化效率，导致 HbA1c 水平偏低。第二类为电荷干扰型：部分变异体可改变血红蛋白的等电点或电荷分布，进而影响 IE-HPLC 系统中 HbA1c 与其他组分的分离效果。例如 Hb E ($\beta 26\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$)和 Hb G-Taipei 可能引起峰重叠、假峰或峰漂移，误导结果判断。第三类为红细胞代谢异常型：某些血红蛋白变异体如 Hb S、Hb C 会缩短红细胞寿命，减少 Hb 与葡萄糖的接触时间，导致 HbA1c 值在实际高血糖状态下被低估，属于“生理性偏低”。该分类模型有助于临床医生和检验人员根据患者可能存在的变异体类型和检测平台特性，系统识别潜在干扰来源，提高 HbA1c 检测结果的解读能力与准确性，也为后续变异体分类数据库的构建提供思路。

综上所述，血红蛋白变异体的存在会对糖化血红蛋白的检测结果产生影响，不同的检测方法和系统对这些变异体的敏感度存在差异，因此在临床实践中需要注意这些差异，并采取相应的策略以保证检测结果的准确性。

3.2. 不同检测方法下的 HbA1c 水平比

3.2.1. IE-HPLC 与 CE 法的比较

高冉[1]探讨了 IE-HPLC 在检测过程中对常见血红蛋白变异体的影响，并评估了与 CE 法的一致性。通过收集和分析北京协和医院的临床样本，研究发现血红蛋白变异体如 Hb G-Coushatta 和 Hb G-Taipei 会影响 HbA1c 的检测结果，导致解读上的偏差。与 IE-HPLC 相比，CE 法基于分子迁移率分离蛋白组分，对于某些变异体具有更强的区分能力[9]。但其对蛋白空间构象敏感，可能在结构变化显著的情况下发生迁移重叠，导致 HbA1c 结果无法判读或直接被系统“屏蔽”。而 IE-HPLC 对蛋白电荷改变更为敏感，易受到变异体导致的峰重叠或漂移的干扰。潘少霞等[3]的研究指出，在广东清远地区，Hb E、Hb G-Taipei 等常见变异体均对 IE-HPLC 检测结果造成了显著影响，部分患者 HbA1c 水平出现“假高”现象。此外，宋蓓玲等[4]比较了 6 种临床常用 HbA1c 检测系统对变异体的识别能力，进一步证实了不同平台之间检测偏差的存在。其中，部分基于 CE 原理的系统虽然在变异体识别率上具有优势，但仍存在对某些罕见变异体(如 Hb D-Iran)的误判风险。因此，在临床应用中，针对不同地理人群或疑似变异体样本，检测系统的选择应充分结合变异体的类型、分布与干扰模式[10]。综上，IE-HPLC 与 CE 法在检测 Hb A1c 水平时各具优势与局限。IE-HPLC 适用于常规样本的快速筛查，但在遇到电荷改变明显的变异体时易产生干扰；CE 法具备较好的分离分辨率，但对空间构象异常的蛋白识别存在局限。实际应用中，需结合图谱判读及变异体检测结果，合理解读 HbA1c 水平变化，避免误判患者糖代谢状态。

3.2.2. LC-MS/MS 法的应用与结果

LC-MS/MS 法是一种分析化学技术，广泛应用于复杂样品中的目标分析物的定性和定量分析。在糖化血红蛋白分析领域，该技术能够准确识别和量化血红蛋白变异体的存在及其对 HbA1c 检测结果的潜在影响。

高冉[1]通过分析北京协和医院的临床样本，采用离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)和毛细管电泳法(CFP)对含有常见血红蛋白变异体的标本进行了糖化血红蛋白的检测，并评估了这两种方法的一致性。通过 LC-MS/MS 法进一步分析了 Hb G-Coushatta 和 Hb G-Taipei 杂合子血红蛋白中 β 链的糖基化水平，为理解不同血红蛋白变异体的糖化差异提供了重要信息。

此外，宋蓓玲等[4]评估了市面上六种不同的糖化血红蛋白检测系统对血红蛋白变异体的识别能力，涉及的检测系统包括高效液相色谱法和毛细管电泳法。研究结果表明，尽管这些检测系统在识别和量化

变异体方面表现出不同程度的能力,但 LC-MS/MS 法在处理含有血红蛋白变异体的样本时提供了更高的准确性和可靠性。

综上所述,LC-MS/MS 法的应用为血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测结果的影响研究提供了一种强有力的分析工具。它不仅可以提高检测的准确度,还能了解和解释在存在血红蛋白变异体时 HbA1c 检测值的变化提供科学依据。随着技术的不断进步,LC-MS/MS 法在该领域的应用将更加广泛,为临床提供更可靠的数据支持。

4. 血红蛋白变异体的检测与鉴定

4.1. 常用的检测方法

4.1.1. Sanger 测序法

Sanger 测序法是一种用来确定 DNA 或 RNA 分子序列的方法,通过这种方法可以精确地识别出血红蛋白基因中的变异,这对于理解变异体对糖化血红蛋白检测的具体影响具有重要意义。高冉[1]收集了北京协和医院的临床样本,利用离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)和毛细管电泳法(CFP)对 HbA1c 进行检测,并通过 Sanger 测序法对血红蛋白变异体进行了类型鉴定。研究结果表明,IE-HPLC 和 CFP 在检测 Hb G-Coushatta 杂合子、HbG-Taipei 杂合子和 HbE 杂合子的 HbA1c 结果上具有良好的一致性。

纪玲等[2]通过比较四种不同的糖化血红蛋白检测系统(包括利用毛细管电泳法)对血红蛋白变异体的影响,也强调了 Sanger 测序法在确认变异体类型方面的重要性。研究结果表明,对于携带特定血红蛋白变异体的个体,某些检测系统可能会出现结果不准确的情况。潘少霞等[3]的研究进一步分析了血红蛋白变异体对 IE-HPLC 检测 HbA1c 的干扰程度,通过对 40 例体检者的 HbA1c 测定、血糖测定、毛细管电泳法分析和基因测序,发现血红蛋白变异体对 IE-HPLC 的干扰与变异体的理化性质密切相关。

宋蓓玲等[4]评估了六种不同的糖化血红蛋白检测系统对血红蛋白变异体的识别能力和定量检测结果的准确性。他们收集了大量的疑似 Hb 变异体干扰样本,通过测序法确认了 Hb 变异体的类型,并以 cobasc513 全自动糖化血红蛋白仪的检测结果为标准,评估了不同检测系统的准确性。

综上所述,Sanger 测序法作为一种能够精确识别血红蛋白基因变异的方法,在评估血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测结果的影响研究中发挥了关键作用。通过对相关的研究分析,可以看出 Sanger 测序法对于理解和解决变异体对糖化血红蛋白检测影响的研究提供了重要的技术支持。

4.1.2. 其他分子生物学技术

高冉[1]通过离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)和毛细管电泳法(CFP)的方法评估了常见血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测的影响,并对 β 链糖基化水平进行了详细的分析。此外,潘少霞等[3]的研究探讨了广东清远地区常见血红蛋白变异体对 IE-HPLC 检测 HbA1c 的干扰程度和干扰因素,为理解血红蛋白变异体对检测结果的潜在影响提供了地域特异性的见解。同时,宋蓓玲等[4]评估了 6 种临床常用糖化血红蛋白检测系统对血红蛋白变异体的识别能力和定量检测结果的准确性,强调了在存在血红蛋白变异体时,不同的检测系统可能导致不同的检测结果。综合以上研究,我们可以看到,随着分析技术的发展,对血红蛋白变异体在糖化血红蛋白检测中的影响有了更深入的认识,但同时也强调了在临床实践中选择适当的检测方法以减少变异体可能带来的影响的重要性。

4.2. 检测方法的选择与应用

高冉[1]通过分析北京协和医院的临床样本,探讨了离子交换高压液相色谱法(IE-HPLC)和毛细管电泳法(CFP)在检测含有血红蛋白变异体的糖化血红蛋白时的一致性,并对不同检测方法的准确性进行了比

较。此外,纪玲等[2]探讨了血红蛋白变异体对四种不同糖化血红蛋白检测系统的影响,强调了检测系统在识别变异体方面的差异。潘少霞等[3]研究了血红蛋白变异体对 IE-HPLC 检测糖化血红蛋白的干扰程度,指出了血红蛋白变异体对检测结果的潜在影响。宋蓓玲等[4]评估了六种不同的糖化血红蛋白检测系统对血红蛋白变异体的识别能力和检测结果的准确性,发现不同检测系统对变异体的识别能力存在差异。叶丹等[5]则通过回顾性分析,评估了 HPLC 和 CE 在检测 HbA1c 时对血红蛋白变异体的影响,发现 CE 法对变异体具有更高的识别率。

综上所述,血红蛋白变异体的存在对糖化血红蛋白的检测结果有显著影响,不同的检测方法在识别和分析这些变异体时的敏感性和准确性各异。因此,在选择适合的检测方法时,应充分考虑变异体的可能存在,并根据检测结果的准确性和变异体的识别能力进行综合判断。未来研究应继续探索更先进的检测技术,以提高对血红蛋白变异体的检测准确性,确保糖化血红蛋白检测结果的准确性和可靠性。

5. 结论

5.1. 研究的主要发现

本研究通过对现有文献的系统综述,详细探讨了血红蛋白变异体对糖化血红蛋白(HbA1c)检测结果的影响。研究表明,血红蛋白变异体的类型与分布、检测方法的选择与优化以及变异体对 HbA1c 水平的具体影响机制是当前研究的三个关键领域。常见的血红蛋白变异体及其在不同地理区域的分布差异对 HbA1c 的检测结果有着直接影响,尤其是在使用高效液相色谱法(HPLC)和毛细管电泳法(CE)时。此外,变异体对不同检测系统的影响程度和具体表现也是评估和优化检测方法时不可忽视的因素。

研究发现,某些血红蛋白变异体可能导致 HbA1c 的测定值出现系统性偏差,影响糖尿病管理和治疗决策。如, β -thalassemia 和 sickle cell disease 等遗传性血红蛋白病可显著影响 HbA1c 的检测结果。不同的检测方法在识别和量化这些变异体方面的敏感性和特异性也存在差异,这对于实验室工作的标准化和变异体对检测结果影响的准确评估至关重要。

未来的研究方向应包括但不限于:(1) 开发更为敏感和特异的检测方法以准确评估血红蛋白变异体对 HbA1c 检测结果的影响;(2) 建立标准化的变异体数据库,以便在不同研究和临床实践中共享和比较数据;(3) 研究不同类型的血红蛋白变异体与糖化血红蛋白水平之间的关系,以便更好地理解其对糖尿病管理的潜在影响。

本研究的局限性主要在于现有的研究质量和数据的局限性,包括研究设计的局限性、样本量的限制以及方法论的差异等。未来研究需要采用多中心、大样本的研究设计,并采用统一的检测方法和标准化的数据收集来提高研究的可靠性和普遍性。

对于临床实践而言,本研究的发现强调了在糖化血红蛋白检测中评估和控制血红蛋白变异体影响的重要性。实验室应定期评估和校准其检测系统,以确保变异体对检测结果的影响得到适当控制。此外,了解和记录患者的血红蛋白变异体情况对于提供准确的 HbA1c 测试结果和制定个体化的糖尿病管理计划至关重要。

5.2. 研究的局限性与未来方向

我们总结了当前关于血红蛋白变异体对糖化血红蛋白(HbA1c)检测结果影响的主要发现,包括变异体类型、分布、检测方法的影响,以及变异体对 HbA1c 水平的具体影响。尽管现有研究提供了有关变异体影响机制和不同检测方法比较的见解,但研究仍存在局限性,这为未来的研究提供了新的方向。

首先,研究的局限性主要体现在以下几个方面:(1) 研究样本量普遍较小,可能影响结果的普遍性和

可靠性；(2) 研究多集中在常见变异体上，对于稀有变异体的影响研究较少；(3) 目前的研究主要集中在特定的检测方法上，缺乏对不同检测平台准确性的全面评估；(4) 大多数研究未考虑变异体对不同人群(如不同种族、遗传背景)的影响差异。

鉴于当前 HbA1c 检测在血红蛋白变异体干扰下的准确性仍存在挑战，未来研究可从以下几个方向深入拓展：(1) 开发融合分子识别与图谱解析的智能化检测系统。结合人工智能与机器学习技术，建立 HbA1c 色谱图谱的异常模式识别模型，实现对变异体干扰样本的自动筛查与分类判定；(2) 构建跨地区、多中心的血红蛋白变异体数据库，整合临床图谱表现、序列信息与检测误差数据，提升对罕见变异体的识别能力，并推动标准化解读流程的建立；(3) 探索检测方法组合策略下的协同优化路径，如采用“CE 初筛 + LC-MS/MS 验证 + 分子测序确认”的分层诊断流程，提高在临床常规检验条件下对复杂样本的处理能力；(4) 研究 Hb 变异体与糖代谢之间的协同关系，明确其对糖化机制本身的影响机制，进一步厘清“假性 HbA1c 升高或降低”与真实血糖控制的差异，提高 HbA1c 作为慢病管理指标的可靠性。上述方向将有助于提升 HbA1c 检测在复杂遗传背景人群中的适用性和解释力，推动个体化血糖评估策略的临床转化。

综上所述，血红蛋白变异体对糖化血红蛋白的检测结果存在影响，未来研究需要解决现有研究的局限性，并从多角度深化对该现象的理解，以便为临床提供更为准确和个性化的建议。

5.3. 对临床实践的启示与建议

我们系统地分析了血红蛋白变异体对糖化血红蛋白(HbA1c)检测结果的影响，这一研究对于优化实验室诊断、提高疾病控制目标的达成率具有重要意义。通过研究不同的变异体如何影响 HbA1c 的检测，我们发现某些变异体可以导致检测结果的不准确，这在临床实践中可能会对疾病管理和患者的健康管理产生影响。

基于现有研究，为优化血红蛋白变异体干扰下的 HbA1c 检测准确性，本文建议建立分层检测策略：第一步使用 CE 法进行初筛与峰型图谱分析；若存在变异体干扰风险，则转 LC-MS/MS 进行验证；若样本异常但无明确分型结果，可进一步进行 Sanger 测序确认血红蛋白突变类型。此种“双层检测 + 分子验证”流程可在不显著增加成本的前提下提升检测质量。

未来的研究方向包括更深入地探索血红蛋白变异体与 HbA1c 检测的相互作用，以及这些变异体如何影响糖化血红蛋白的长期稳定性。此外，研究应该集中在开发和标准化针对特定变异体的标准化操作流程，以提高临床实验室的检测能力和准确性。最后，进一步的研究也应该关注这些变异体在不同人群中的分布情况，以便更好地理解其对公共卫生的潜在影响。

参考文献

- [1] 高冉. 常见血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测结果的影响及 β 链糖化水平的差异研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [2] 纪玲, 喻晶, 徐安平, 等. 血红蛋白变异体对 Sebia Capillarys 2 Flex Piercing、Bio-Rad Variant II、ArkrayHA8160 和 Primus Ultra2 检测糖化血红蛋白的影响[C]//中华医学会, 中华医学会检验分会. 中华医学会第八次全国中青年检验医学学术会议报告集. 2014: 84-85.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 叶丹, 唐燕, 张玫. 血红蛋白变异体对糖化血红蛋白检测的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(5): 1019-1023.
- [6] Stolz, A., Hedeland, Y., Salzer, L., Römer, J., Heiene, R., Leclercq, L., *et al.* (2020) Capillary Zone Electrophoresis-

- Top-Down Tandem Mass Spectrometry for In-Depth Characterization of Hemoglobin Proteoforms in Clinical and Veterinary Samples. *Analytical Chemistry*, **92**, 10531-10539. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01350>
- [7] Lee, P., Chambliss, A.B. and Marin, M.J. (2021) Sky High or Undetectable? A Patient with Discordant Hemoglobin A1c. *Laboratory Medicine*, **52**, e129-e132. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmab012>
- [8] Imai, K. (1999) The Origin of Molecular Disease: Functional Abnormalities and Consequent Clinical Symptoms Caused by Single Amino Acid Substitutions. *Rinsho Byori*, **47**, 238-243.
- [9] 徐志邦, 钟泽艳, 贺海林, 等. 运用毛细管电泳筛查惠州市地区的异常血红蛋白病[J]. 名医, 2018(7): 118.
- [10] 杨灿. 糖化血红蛋白检测在不同类型糖尿病诊断中的价值分析[J]. 哈尔滨医药, 2025, 45(2): 78-80.