**评估糖化血红蛋白（糖化或糖基化）血红蛋白体外诊断器械的审查标准（纯文本）**

本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导实践（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

评估糖化血红蛋白（糖化或糖基化）血红蛋白体外诊断器械的审查标准（纯文本）

这是一个灵活的文件，代表当前关于糖化血红蛋白体外诊断器械的主要关注和建议。其基于1）当前的基础科学，2）临床经验和3）先前由制造商提交给食品药品监督管理局的提交资料以及4）1990年的“安全医疗器械法案”（SMDA）和美国联邦法规（CFR）中的法规。随着科学和医学不断进步和国会立法实施方式出现变化，这些审查标准将在必要时进行重新评价和修订。

本指南草案的目的

本文件是21 CFR 800-1299部分的附件。虽然其并不旨在取代CFR，但是本文件将提供有关食品药品监督管理局（FDA）可许可上市某一器械之前所需要的信息的指南和说明。FDA可以根据统一的数据库做出更为合理的决定。我们希望其可以使将商业试验更可靠、可复现以及标准化。

定义

本文件讨论所有适用于临床实验室的通用型器械，其中，其作为体外诊断试验以用于定量测定血液样本中糖血红蛋白（糖化或糖基化）血红素（GHb％）的分数（以百分比表示）。1

产品代码：LCP

法规编号：21 CFR 864.7470

分类：II类

小组：血液学（81）

所需审查：上市前通告（510（k））。

1.0糖蛋白胆固醇试验的临床适应症/显著性/预期用途。

1. 临床适应症/显著性/预期用途

糖高血红蛋白（GHb）的使用频率越来越高，以监测糖尿病患者的长期血糖控制和符合性。GHb试验提供前两到三个月期间的血糖平均浓度的指标。其可补充对葡萄糖控制的更传统的测量，如尿液和血液中的葡萄糖定量。2

糖尿病是以碳水化合物代谢障碍为特征的代谢疾病。已经确定其具有两种主要类型。在I型胰岛素依赖性糖尿病中，胰腺B细胞无法产生胰岛素，即在体内细胞内发生葡萄糖氧化所必需的蛋白激素。II型或非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM）患者有两种亚型：非肥胖和肥胖。非肥胖II型糖尿病患者胰岛素产生能力受损。II型肥胖NIDDM患者表现为胰岛素无法有效刺激目标细胞，这被视为靶组织中的后受体缺陷。不同类型的糖尿病患者存在不同的体征和症状，但所有患者都具有空腹高血糖或葡萄糖在1-2小时时升高的特征。治疗糖尿病的目的是将血糖水平控制在尽可能接近正常水平，以阻止（如果未得到预防）血管疾病进展，例如中风、失明、肾衰竭、心脏病发作，循环系统无法到达下肢等。根据糖尿病的类型和个体患者的差异，这可以通过饮食、减肥、口服降糖药或通过定期注射胰岛素来实现。3，4

术语“糖血红蛋白”（GHb）是指血红蛋白与各种糖形成的稳定加合物的一系列次要血红蛋白成分。葡萄糖和血红蛋白之间的反应是葡萄糖与血红蛋白的球蛋白（蛋白质）组分上的游离氨基的无酶缩合的示例。1这个过程相当缓慢，但会连续进行且不可逆转。人体红细胞可以透过葡萄糖。在每种红细胞内，GHb由血红蛋白以与葡萄糖环境浓度相关的速率形成。5当前血糖水平越高，GHb水平越高。糖尿病患者的红细胞中的百分比GHb增加。6

用于糖尿病血红蛋白的试验无法对糖尿病进行可靠诊断。这样的应用产生太多的假阴性和假阳性结果。2然而，其可用于筛查糖尿病并发症风险最大的患者。目前尚不清楚是否基于口服葡萄糖耐量试验结果被确诊为糖尿病但具有持续正常百分数的糖化血红蛋白GHb％值的患者是否发生典型的糖尿病并发症。然后，GHB试验可用于诊断糖尿病的声明将需要上市前批准。

假性结果可能表明长期血糖控制不当。然而，与血液和尿液中的葡萄糖的直接试验一起使用时，可以在采取严重措施之前评价假性GHb％试验结果，因为血液和/或尿液中可能存在短期较低或较高的葡萄糖水平，但又具有较高或较低的GHb％水平（长期效应）。

样本类型：

列出制造商声称看用于试验的所有样本类型/矩阵。矩阵的定义为涵盖待分析的患者样本中的分析物的环境（以下，“样本类型”包括矩阵或环境的考虑因素）。15其可以为全血、浓集的红细胞和/或裂解洗涤的浓集红细胞等。

2. 器械描述：

讨论器械方法的原理，以及此类原理是否已经确定，或为新的、未经验证的原理。

3. 非临床实验室研究：具体性能特性

FDA要求在上市体外诊断器械的申请中提供不同类型和数量的数据和统计分析。所要求数据的量和类型取决于：1）试验分析物，2）预期用途（决定申请是否为510（k）的材料，即原始上市前批准申请（PMA），3）试验为定量试验还是定性试验，4）数据设计是独立还是配对，以及5）制造商做出的某些声明。

可以通过将该器械与比较器械（任何合法销售的器械）进行比较来确定该器械的性能。国家临床实验室标准委员会（NCCLS）是参考方法来源的一个示例。应证明所有实质等同性声明以及用于使用该器械的具体参数。提供数据，以支持试验可用于所有声明的样本类型/矩阵。

A.分析/实验室/体外研究。

1. 统计

充分说明所使用的统计方法、假设、统计分析和相应的计算机输出和参考文献，以使具有相关知识并可访问原始数据的读者可以验证所报告的结果。

提供使用器械确定的数据和统计分析，支持特定于操作器械以及对其极为重要的性能参数，例如复现性。

讨论用于所提交数据类型的统计方法，例如定量连续数据、定性离散数据等。数据分布（正常与非正常类型数据（配对与独立））。

使用来自标准文本和/或参考生物医学期刊的研究设计和统计方法的参考。

试验数据：

2. 性能特性

确定与样本血红蛋白浓度相关的试验线性度。应使用不同浓度的血红蛋白，记录获得精确GHb％结果的血红蛋白范围。

在包装说明书中，列出可能导致试验过载或欠载，并产生异常结果的血红蛋白水平。在包装说明书中提供有关样本高于或低于线性范围时应采取的措施的说明。

3. 特异性/交叉反应性/干扰研究

如果制造商做出有关限制性测定特异性的声明，例如，其声明：基于免疫学的试验、电泳或阳离子交换方法仅可检测HbA1c而不是HbA1，则应证明该检测对所声明的受限物种的特异性。

对于使用阳离子交换、HPLC和电泳方法的试验，提供试验气液和液相色谱法生成的色谱图或使用电泳技术生成的电泳图谱，以便用户可以看到从其他峰值分离所声明的糖基血红蛋白峰值的有效性，并观察矩阵中干扰物质的分辨率。通过Rf进行快速迁移（或列的保留时间）。列出温度条件。详细说明溶剂或载体及其使用顺序。17提供与色谱法类型相似的电泳信息（如果适用）。

提供含有血红蛋白F的样本的色谱图或电泳图，以确定是否存在干扰。

提供来自患有各种血红蛋白病（例如HbS、HbG、HbH、Hb Wayne、HbC、地中海贫血等）的患者的样本的色谱图或电泳图，以确定是否存在干扰。说明列和包装材料的确切来源以及其处理方式。给出溶剂源和溶剂成分，并说明每列的经验历史。

应提供数据，以证明如果在特定水平下其溶解、为脂质（仅亲和层析）或胆红素血症，样本不会干扰试验。24应在包装说明书中声明发现可干扰试验的任何此类条件以作为干扰条件。

已经有证据表明，电泳试验不受高甘油三酯血症25的影响，但使用阳离子交换法的试验受到严重的血脂异常26和胆红素血症27的影响。HPLC也受胆红素血症27影响。如果已在相应的包装说明书中对这些局限性进行声明和引用，则不必提供相应的数据。

不稳定GHb是一种急性生成的、非酶的、可逆连接的葡萄糖中间产物，其存在于暴饮暴食后血液中，从而可能导致GHb％试验的假性升高。

提交数据来支持不稳定GHb的存在不会导致实际GHb％值在统计学上显著升高。就此目的而言，可以使用几种试验方案。

表明在37℃下用至少55Mm / L或1400mg / D1葡萄糖28，29孵育3至4小时后的正常和糖尿病样本可给出与原始未处理样本相同的GHb％值。

如果该试验无法满足这种严格的非生理试验，贵公司可以表明，对于高GHb范围的21个样本，使用新试验获得的GHb值与使用公认（已发布）不稳定性移除方法获得的并使用配对学生t检验分析的GHb％值之间在统计学上不具临床显著性差异，且已进行 “不稳定性移除”的值低于未进行不稳定性移除的值，即样本中存在不稳定GHb。例如，取20个样本，且其HbA1c值在10到15％之间。将每个样本分成3个等分试样：a）等分试样编号1 - 无处理，b）等分试样编号2通过待试验方法移除不稳定性，c）等分试样编号3 - 通过将洗涤的红细胞在盐水中于37℃孵育5小时或通过另一种公认（已发布）方法移除不稳定性。在同一测定中运行等分试样编号1、编号2和编号3。等分试样编号2和编号3应该给出相同的结果，并且低于编号1（如果测定本身不受不稳定GHb的影响，则等于编号1）。

如果未检查到干扰，则向包装说明书的局限性部分添加声明，以声明尚未针对一种或多种物质的交叉反应性或干扰对该器械进行测试。

复现性差异分析17、19、20、22、23

国家临床实验室标准委员会（NCCLS）建议23，对方差实验进行分析，其中，该实验测试了分析物的近医学决策极限（亚正常、正常或升高）的两个临床显著水平，但在这种情况下，医学决策极限应为正常和升高。使用模拟患者样本的控制或实际患者样本在同一次运行中测试2次，每天运行两次，共进行20天。这允许单独估计日间、运行间和日内标准偏差（SD）以及运行内和总标准偏差。本引用文件中还讨论了可接受的替代方案，即每天只运行一次。23应使用方差分析的三个重要假设（误差方差的均匀性、相加性和正态性）来证明上述结果的有效性。

计算每组值之间的总、日间和日内和运行间和运行内的平均值以及不精确性的变异系数。

5.比较研究。

将该器械与FDA已许可的器械进行比较。此外，可以将该器械与参考方法进行比较。推荐将GHb A1c的HPLC或亲和色谱法用作参考方法。14 HPLC产品可商购。HPLC显示出优异的测定精确性，并允许快速分离HbA1c与其他次要组分。3 A1c峰值受样本存储条件带来的变异性较HbA1峰值小。4与离子交换或电泳方法相比，亲和层析含有的干扰较少，包括样本降解。所选择的参考方法应用于整个研究中的所有比较。

比较使用浓集红细胞（如果声明）和/或全血样本（其不含干扰物质，且取自整个测定范围（从正常到临床相关的高水平的GHb％）的40到100人）获得结果与使用另一已经上市的试验获得的结果或与参考方法。17、18

使用线性回归方法分析数据18。（X轴是自变量或比较试验，Y轴是因变量或新试验）。19，20线性回归分析通常对于估计两种分析方法之间的差异或误差最有用，因为错误可以以研究范围内的任何医学重要浓度计算；此外，斜率和截距可能会给出系统误差类型的一些指示，从而可能有助于减少分析误差。由于斜率和截距估计值的可靠性可能受数据集中非线性、异常值、数据范围和比较方法的变异性的影响，优选情况下，样本应涵盖可能出现的完整浓度范围。斜率、截距及其估计的标准误差、相关系数、估计的标准误差、测定范围以及试验样本的性质和尺寸应在包装说明书的性能特性部分中报告。

B.临床资料/参考范围。

可使用线性回归（斜率接近1.0以及截距接近零）17，18以及具有已发布的健康个体参考范围的方法使器械结果良好关联。如果器械结果良好相关，40-60个受试者足以证实一致性。30，31

如果器械结果不相关，则应确定一个参考范围，并从120至200名正常人中提取样本，其中，其以年龄、性别、地理位置、任何疾病症状以及可影响所获得的值（例如妊娠）的任何其他因素为特征。31

建议在包装说明中说明用于表征人口的统计数据和所使用的置信区间。所研究的人群应根据年龄和疾病状况进行分类。应该说明试验人数。应研究预期用途中所声明的所有样本类型，除非其他数据证明它们之间不存在任何区别。贵公司还可以提供来自特定患者组（例如糖尿病患者）的样本的一系列分析物值。

4.标签注意事项

请勿在包装说明书中做出未经证实的临床意义声明。

以下是标签的其他详细信息。

A.预期用途声明[809.10（b）（2）]

其是否用于临床实验室、医生办公室或非处方场（OTC）。（局限性部分应包括试验性能或使用所需的任何具体培训。）

其是否用于筛查、监测、确认或排除和/或辅助诊断以作为其他手术的辅助手段。

临床意义，如果可用几句话进行声明。（如临床意义声明冗长或复杂，请另行创建单独标题，其标题应为“临床意义”。）

典型的预期用途声明：

 “ABC的\*\*\*试验是一种实验室试验，其旨在通过使用ABC自动化系统（如果适用）以监测糖尿病患者的长期血糖控制的[方法]，来定量测定全血中的百分比糖化血红蛋白。

使用条件

说明该器械的任何特殊应用或具体禁忌症或未在预期用途声明中提供的使用适应症，例如“尽管经过认真考虑，在诊断糖尿病中糖血红蛋白的测量尚未被证明可靠”。2、5例如，一项研究显示，尽管对于糖尿病，高于“正常”人群平均值的标准偏差三倍以上的临界值具有99％的特异性，但敏感性仅为48％。49

B.试验摘要和说明[809.10（b）（3）]

建议本节讨论该试验的以下优点和局限性：

1. 仅适用于亲和色谱法；

这种方法可检测所有糖血红蛋白，而不仅仅是HbA132，

这种方法不受异常血红蛋白的影响。

这种方法不受尿毒症患者的氨基甲酰化血红蛋白的影响。在尿毒症患者中，须对尿素衍生的氰酸酯与HbA的β链上的N-末端氨基组加以考虑。这种尿素结合的血红蛋白可与HbA1在阳离子交换列上一起洗脱，以产生假性升高结果。33、34

2.不稳定糖基血红蛋白（所有方法，如果数据如此证明。）

这种方法不受“不稳定”糖基化血红蛋白的存在的影响。

C.样本收集和分析准备[809.10（b）（7）]

应在510（k）中提供数据或文献参考资料，支持所有声明。

提供对以下内容的说明：

要收集的样本的类型，例如全血、浓集细胞、洗涤的浓集细胞和可接受的抗凝剂。

可接受的抗凝剂或其他添加剂、防腐剂等，以维持样本。

收集注意事项：

患者准备的特殊条件，例如禁食、收集时间、收集间隔等。

对于常规临床应用，通常，每3至4个月进行一次试验就已足够。在某些临床情况下，如糖尿病患者怀孕或治疗出现重大变化后，应以2〜4周的间隔获得GHb％值以使其有。5

电泳方法

应声明高甘油三酯血症不会干扰电泳方法的陈述。25

对于使用阳离子交换方法的试验，严重脂血症的样本可能会给出升高结果。26如果样本出现脂血症，建议使用洗涤的浓集红细胞作为样本。

对于使用阳离子交换或HPLC试验方法的试验，据报道，胆红素水平升高的样本可能给出假性升高糖血红蛋白水平。27

在包装说明书中列出用于保持样本的稳定性的oC（从低到高）、收集、运输、处理和存储条件的范围。请勿在未进行认证的情况下使用 “室温”等术语。应在510（k）中提供数据或适当的文献参考，支持任何声明。

由于用于阳离子交换和电泳方法的样本具有不稳定性，应建议在样本间使用一致的存储条件和时间间隔。例如，所有样本应在收集当天制成溶血液，并在收集后第四天的早晨进行测试。

应声明每个实验室必须根据其具体情况制定和评价样本处理程序。实验室应负责针对由不适当样本处理引起的大量分析误差对临床医生进行教育。

[存储条件可明显影响阳离子交换和电泳测定不精确性]6

一些阳离子交换小柱的温度变化可能为1％HbA1/1oC46。该温度问题必须用几种方法来解决，例如：

然而，报告显示，温度与GHb浓度转换图47可能无法提供准确的结果。6此类图表无法补偿测定期间的温度波动。11

应使用三级校准物来补偿温度变化并提供有关严格温度控制方法的建议。

除糖之外，各种物质可以与血红蛋白形成加合物，从而改变其电荷特性。如果这些加合物与GHb混合，可能会生成假性升高结果。示例包括鸦片成瘾44、铅中毒、尿毒症和酒精中毒的个体5以及接受大剂量阿司匹林（乙酰化血红蛋白）的个体。45在临床上，此类主要干扰加合物一般出现在尿毒症患者中。5这种增加与BUN相关（血尿素氮），并且似乎至少部分地由尿素衍生的氰酸酯（氨基甲酰化血红蛋白）对血红蛋白进行氨基甲酰化而产生。33

D.质量控制[809.10（b）（8）（vi）]

说明如工具盒中没有提供材料，应用于阳性和阴性控制的样本或市售产品，包括推荐的分析物水平。

有关运行内和运行间对质量控制样本的频率和放置的建议。有关解释质量控制样本结果的说明（令人满意的性能局限性）。以类似于以下列语句的声明进行总结：“如果控制不符合上述规定（上述），则试验结果无效。”

E.程序的局限性[809.10（b）（10）]

以下是建议提供的GHb％局限性声明类型的示例：

1. 适用于所有GHb％试验方法的局限性

该试验无法可靠用于诊断糖尿病。2、5 根据所设置的试验临界值，存有过多的假阳性和/或假阴性结果。例如，一项研究显示，尽管对于糖尿病，高于“正常”人群平均值的标准偏差三倍以上的临界值具有99％的特异性，但敏感性仅为48％。49

该试验无法用于判断日间的葡萄糖控制，且不应用于替代尿液和血糖的日常家用试验。5

与任何其他实验室程序一样，如果临床印象和试验结果之间存在巨大差异，则通常需要进行研究。应考虑以下一些试验局限性。

导致红细胞存活时间缩短的原因可能会减少红细胞暴露于葡萄糖的时间，从而降低%Ghb值，例如，溶血性贫血或其他溶血性疾病、怀孕、近期显著的失血等。在任何具有慢性失血和因果性可变红细胞寿命的患者中，百分比Ghb结果并不可靠。6、11、36、37、38

2.除有数据证明不存在不稳定Ghb的干扰的试验外的所有试验。[如果制造商声明，试验方法可移除或不受不稳定糖血红蛋白的影响，则应在510（k）中提供数据以支持该声明。]假性升高的Ghb试验结果可能由“不稳定Ghb”引起，其为一种急性产生的、可逆的、非酶联的葡萄糖中间产物，一般在暴饮暴食后出现。当前的血糖水平越高，出现由不稳定Ghb引起的假性升高的可能性就越高。包装说明书应告知用户，根据所使用的试验方法，可通过以下任何一种方法移除不稳定Ghb：

1）在室温下将二十倍样本稀释放入等渗盐水中孵育一晚上。39

2）在4℃下透析一晚上，两次更改含有4.59g NaH 2 PO 4·H 2 O、1.18g Na 2 HPO 4和0.65g KCN / l（pH7.0）40的缓冲液的体积。

3）在37℃下放入0.9％的盐水中孵育5小时。41

4）在38℃下放入30mM氨基脲和12mM苯胺（pH 5）中孵育30分钟。请注意：这些化学物质具有毒性。

5）在37℃下在体积为50的0.05M二硫代磷酸氢裂解缓冲液（pH 5）中，裂解红细胞15分钟。必须注意避免使血红蛋白变性。29、42

3.对于所有阳离子交换（包括HPLC）和电泳方法

请注意，血红蛋白F（HbF）水平升高通常存在于婴儿和一些孕妇中，且其会导致假性升高结果，因为HbF可与HbA1c43混合。43

患有各种血红蛋白病的患者（如HbS、HbG、HbH、Hb Wayne、HbC、地中海贫血等）可能会给出错误结果，这取决于这些变体的电荷特征。6

4.对于仅量化HbA1的测定，请注意，在大多数以下情况中（包括尿毒症），HbA1a和b分数比HbA1c分数更易受影响。因此，量化HbA1c的测定仅具体显示因此类干扰而产生的轻微改变（很少大于1 GHb％）。5

F.结果/预期结果的解释 [809.10（b）（11）]

如果根据血红蛋白浓度，样本的试验结果高于或低于线性范围，则应采取一定措施，如稀释程序。

健康人员范围

既定疾病组的范围。

来自科学文献的参考范围

另外，参考范围研究也可以根据文献参考来进行报道，特别是如果作者使用了新试验，或者如果性能特性显示结果与作者使用的试验获得的结果类似，例如回归方程斜率= 1.0，r =约0.95。否则所有预期值应使用所提交的产品来确定。

在正常健康人群中，GHb约占总血红蛋白的4〜8％。在糖尿病患者中，该水平可能翻倍。因为与血红蛋白结合的葡萄糖缓慢出现并且依赖于血糖的循环水平，所以GHb％水平代表了一个时间平均的血糖水平。在GHb％可反映血糖水平的变化之前，应大约有两到四周的时间滞差。

已知的胰岛素依赖性糖尿病患者通常具有升高的GHb％水平。48 根据高血糖症程度，对这些患者进行的百分比GHb定量可能在9-17％范围内。处于良好控制下的糖尿病患者也可能具有正常范围内的GHb％值。迄今为止，不存爱被视为指示“良好”或“不良”控制的特定GHb％值。使用GHb％监测糖尿病患者时，结果必须单独解释；也就是说，应该对患者本身进行监测，并将值与特定方法的正常范围相比。

对于电泳和高效液相色谱试验方法。应提供图形

提供来自常见血红蛋白病（例如HbS和C）的电泳图的示例。详细讨论如何在存在遗传异常血红蛋白的情况下计算GHb％并给出示例。

G.性能特性[809.10（b）（12）]

应提供比较研究的统计结果。推荐使用散射图，但贵公司可自行选择。

报告在运行内、日内、日间和总测定精确性研究中各种水平的%GHb的平均值、标准偏差和/或百分比变异系数。平均值应从最低到最高（或反之亦然）排列，以给出可识别的趋势。

根据血红蛋白浓度，确定测定线性，对研究进行总结并得出结论。

5.参考文献

1. Fuentes-Arderiu X。“糖基血红蛋白，”不是“糖化血红蛋白”或“糖基化血红蛋白”。临床化学，1990年；36：1254。

2. Lester E，糖化血红蛋白和糖化血浆蛋白的临床价值。临床生物化学纪事，1989年；26：213-9。

3. Karam JH。糖尿病、低血糖症和脂蛋白疾病。Schroeder SA、Krupp MA、Tierney LM Jr、McPhee SJ，编辑。现代医学诊断与治疗，1991年。Norwalk和San Mateo：Appleton＆Lange，1991年：852-893。

4. 国家糖尿病数据组。糖尿病，1979年；28：1039

5. Goldstein DE、Little RR、Wiedmeyer HM、England JD和McKenzie EM。糖化血红蛋白：方法和临床应用。临床化学，1986年；32：B64-B70。

6. Goldstein DE、Wiedmeyer HM、England JD、Little RR、Parker KM。糖基化血红蛋白测量的最新进展。临床检验科学评论，1984年；21：187-228。

7. Larsen ML、HþrderM、Mogensen EF。长期监测糖尿病血红蛋白水平对胰岛素依赖性糖尿病的影响。新英格兰医学杂志， 1990年；323：1021-1025。

8. DCCT研究组。糖尿病控制和并发症试验（DCCT）；更新。糖尿病护理，1990年；13：427-33。

9. Kunkel HG和Wallenuis G。正常成人血液中的新血红蛋白。科学， 195年5；122：288。

10．Bookchin RM、Gallop PM。血红蛋白结构A1c：N端β链阻断组的性质。生物化学与生物物理研究通讯， 1968年；32：86-93。

11. Peacock I。糖基化血红蛋白：测量和临床应用。临床病理学杂志，1984年；37：841-51。

12. Mallia AK、Hermanson GT、Krohn RI、Fujimoto EK、Smith PK。分析简讯，1981年；14：649-61。

13. DCCT研究组。在糖尿病控制和并发症试验中集中测量糖化血红蛋白的可行性：一项多中心研究。临床化学，1987年；33：2267-71。

14. Little RR、England JD、Wiedmeyer HM、McKenzie EM、Mitra R、Erhart PM、Durham JB和Goldstein DE。糖化血红蛋白测定的实验室间标准化。临床化学，1986年；32：358-60。

15.用于临床实验室国家参考系统的命名和定义。5（21）：561。法令代码NRSCL8-P，ISBN 0273-3099

16.国际医学期刊编辑委员会。特别报道。对提交给生物医学期刊的手稿统一要求。新英格兰医学杂志， 1991年；324：424-428。

17.作者信息。临床化学，1991年；37：1-3。

18.国家临床实验室标准委员会。使用患者样本的定量临床实验室方法的用户比较，拟定指南。1985；6（1）。法令代码EP9-P。

19. Peters T、Westgard JO。方法评价，第7章：Tietz NW，编辑。临床化学基础，第三版，Philadelphia：Saunders。1987年：225-37。

20. Westgard JO、de Vos DJ、Hunt MR、Quam EF、Carey RN、Garber CC。方法评价。美国医技学会，Bellaire，TX，1978。

21.作者信息。临床化学，1990年；36：1-4。

22. Vadlamudi SK、Stewart WD、Fugate KJ和Tsakeris TM。免疫测定的性能特性。斯堪的纳维亚临床与实验室研究杂志，1991年；51：134-138。

23.国家临床实验室标准委员会。临床化学器械精确性性能评价 - 第二版；暂定指南。1991年：1-56。法令代码EP5-T2。

24.国家临床实验室标准委员会。临床化学中的干扰试验，拟定指南。1986年，法令代码EP7-P

25.Aleyassine H、Gardiner RJ、Blankstein LA、Dempsey ME。琼脂凝胶电泳测定糖基化血红蛋白：变体血红蛋白、高脂血症和体温的影响。临床化学，1981年；27：472。

26.Dix D、Cohen P、Kingsley S、Lea MJ、Senkbeil J、Sexton K。糖化血红蛋白分析中的泌乳素干扰。临床化学， 1979年；25：494-5。

27. Simon M、Eissler J。糖基血红蛋白（HbA1）的色谱测量中的关键因素。糖尿病，1980年；29：467-74。

28. Nathan DM、Avezzano ES和Palmer JL。移除不稳定糖血红蛋白的快速化学方法。糖尿病，1981年；30：700-1。

29.Biss，E、Berger W、Flckiger R。糖化血红蛋白的定量，在样本以pH 5溶血期间移除不稳定的糖血红蛋白。糖尿病，1982年；31：630-3。

30. Ash，KO。参考间隔（正常范围）：对实验者的挑战。美国医学技术杂志， 1980年；46：504-11。

31.国家临床实验室标准委员会。如何界定、确定和利用临床实验室的参考区间；拟定指南。Villanova，PA。1991年。法令代码C28-P。

32. Klenk DC、Hermanson GT、Krohn RI、Fujimoto EK、Mallia AK、Smith PK、England JD、Wiedmeyer HM、Little RR、Goldstein DE。通过亲和层析测定糖基化血红蛋白：与比色和离子交换方法比较，以及常见干扰的影响。临床化学，1982年；28：2088-94。

33. Fluckiger R、Harmon W、Meier W、Loo S、Gabbay KH。尿毒症中的血红蛋白氨基甲酰化。新英格兰医学杂志， 1981年；304：823-7。

34. Bruns DE、Lobo PI、Savory J、Wills MR。尿毒症患者中糖化血红蛋白的特异性亲和层析测定。临床化学，1984年；30：569-71。

35.国家临床实验室标准委员会。内部质量控制试验：原理和定义；已批准指南。Villanova，PA。1991年。法令代码C24-A：4

36. Bunn HF、Gabbay KH、Gallop PM。血红蛋白的糖基化：与糖尿病的相关性。科学，1987年；200：21-7。

37. Horton BF、Huisman THJ。血红蛋白异质性研究VII；血液疾病中的轻微血红蛋白成分。英国血液学杂志， 1965年；11：296-304。

38. Lind T、Cheyne GA。正常妊娠对糖基化血红蛋白的影响。英国妇产科学杂志，1979年；86：210-3。

39. Shenouda FS、Cockram CS、Baron MD、Tsatsoulis A、Wen Han L、Sonksen PH。糖化血红蛋白短期变化的重要性。英国医学杂志，1982年；284：1084-5。

40. Trevilli LA、Ranney HM、Lai H。糖尿病患者的血红蛋白成分。新英格兰医学杂志，1971年；284：353-7。

41.Goldstein DE、Peth SB、England JD、Hess RL、Da Costa J。血糖急性变化对HbA1c的影响。糖尿病，1980年；29：623-8。

42. Bannon P。pH对移除糖基化血红蛋白不稳定部分的影响。临床化学，1982年；28：2183。

43. Menard L、Dempsey ME、Blankstein LA、Aleyassine H、Wacks M、Soeldner JS。通过琼脂凝胶电泳定量测定糖基化血红蛋白a1。临床化学，1980年；26：1598。

44. Coriello A、Giugliano D、Dello Russo P、Sgambato S、D'Onotrio F。增加阿片剂中糖基化血红蛋白A1。吗啡高血糖作用的证据。糖尿病学，1962年；22：379。

45. Nathan DM、Francis TB、Palmer JL。阿司匹林对糖基化血红蛋白测定的影响。临床化学，1983年；29：466-9。

46.Schellekens APM、Sanders GTB、Thornton W、von Groenestein T。糖基血红蛋白（HbA1）的列-色谱测定的变化来源。临床化学，1981年；27：94-9。

47.Hankins WD、Holladay L。糖基化血红蛋白分析的温度转换列线图。临床化学学报， 1980年；104：251。

48.Rahbar S。生物化学和生物物理研究通讯， 1969年；36：838-43。

49. Forrest RD、Jackson CA、Yudkin JS。作为糖尿病筛查试验的糖血红蛋白测定：伊斯灵顿糖尿病研究。糖尿病医学，1987年；4：254-9。

HFK-440 NChace/chron 1991年2月24日，版本1991年9月274日

截至1997年7月，本文件仍被视为最新文件。

将在1998年7月再次审查。

