

• 临床检验研究论著 •

成人隐匿性自身免疫糖尿病的预测与诊断

张利方,涂建成,刘 莹,石莉萍,龚 勋
(广州军区武汉总医院检验科,湖北武汉 430070)

摘要:目的 探讨临床初诊为 2 型糖尿病(T2DM)患者中成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)的患病率及与自身抗体的关系。**方法** 对 1 221 例临床初诊为 T2DM 患者采用 ELISA 法测定谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)和酪氨酸磷酸酶抗体(IA2-Ab)水平,了解 LADA 的患病率并分析其临床特征。**结果** 临床初诊为 T2DM 患者中 LADA 检出率为 8.27%(101/1 221),其中 GAD-Ab 和 IA2-Ab 的阳性率分别为 5.56%和 0.90%。抗体阳性组患者年龄、病程、空腹及餐后 2 h C 肽值均明显低于抗体阴性组患者($P<0.05$)。**结论** 自身抗体阳性患者存在明显的胰岛功能损伤,从 T2DM 患者中及早检出 LADA 对指导治疗以及改善预后具有重要意义。

关键词:糖尿病; 自身抗体; 谷氨酸脱羧酶; 蛋白质酪氨酸磷酸酶类
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.07.004 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)07-0774-02

The adult goes into hiding own immunity diabetes forecast and the diagnosis

Zhang Lifang, Tu Jiancheng, Liu Ying, Shi Liping, Gong Xun

(Department of Clinical Laboratory, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan, Hubei 430070, China)

Abstract: **Objective** To discusses newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with latent autoimmune diabetes in adult(LADA) the relationship between the prevalence and associated with autoantibodies. **Methods** 1 221 cases diagnosed as T2DM patients by ELISA method determination of glutamic acid decarboxylase antibody(GAD-Ab) and tyrosine phosphatase antibody(IA2-Ab) level, to understanded the prevalence of LADA and to analyze their clinical features. **Results** LADA detection rate in newly diagnosed T2DM was 8.27%(101/1 221). The positive rates of GAD-Ab and IA2-Ab were 5.56% and 0.90% respectively. Antibody positive patients age, disease course, fasting and 2 h postprandial C peptide were lower than in antibody negative patients($P<0.05$). **Conclusion** There was obvious positive autoantibodies in patients with injury of islet function. From T2DM patients in early detection of LADA has important clinical significance to guide the treatment and improve the prognosis.

Key words: diabetes mellitus; autoantibodies; glutamate decarboxylase; protein tyrosine phosphatases

成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)是胰岛自身反应性 T 细胞所介导,最终导致胰岛 β 细胞遭受自身免疫损害,有较长亚临床阶段的自身免疫性疾病^[1]。2005 年国际糖尿病免疫学会(IDS)提出其诊断标准将谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)和酪氨酸磷酸酶抗体(IA2-Ab)阳性的特殊类型糖尿病归属于 LADA 范畴^[2]。本文对 1 221 例临床初诊为 2 型糖尿病(T2DM)患者进行抗体筛查分析,了解抗体在初诊 T2DM 患者中的分布规律及阳性抗体对 LADM 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院内分泌科初诊 T2DM 患者 1 221 例(初诊 T2DM 组,又分为抗体阴、阳 2 组),其中,男 823 例,女 398 例;平均年龄 55 岁;均符合 2004 年中华医学会糖尿病学会建议诊断标准^[3]。另选 180 例健康体检者为对照组,其中,男 128 例,女 52 例;平均年龄 48 岁;排除糖尿病既往史、家族史,严重肝、肾功能损伤及其他自身免疫性疾病史。

1.2 方法 所有对象均记录年龄、病程、测量身高、体质量,计算体质量指数;于清晨空腹和餐后 2 h 采静脉血 4 mL,分离血清,置 -20℃ 保存待检。采用 ELISA 法测定 GAD-Ab 和 IA2-Ab,试剂盒购置德国 EUROIMMUN 公司,操作严格按试剂说明书进行,其结果均为不小于 10 IU/mL 为阳性。电化学发光

Cobas 6000 仪器测定血清 C 肽,试剂由罗氏公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件处理数据。计量资料结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间均数比较采用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LADA 检出率及 2 组自身抗体阳性率比较 T2DM 患者中 LADA 检出率为 8.27%(101/1 221),其中初诊 T2DM 组自身抗体阳性检出率[GAD-Ab 68(5.56%)、IA2-Ab 11(0.90%)、两者均阳性 22(1.80%)]与对照组(自身抗体阳性率均为 0.00%)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 抗体阴、阳性组临床资料比较 初诊 T2DM 抗体阴性组[年龄(52.4 $\pm$ 9.5)岁、病程(8.2 $\pm$ 2.3)年、空腹 C 肽(2.95 $\pm$ 1.80) μ g/L、餐后 2 h C 肽(4.75 $\pm$ 2.70) μ g/L]与抗体阳性组[年龄(30.0 $\pm$ 4.1)岁、病程(4.0 $\pm$ 1.0)年、空腹 C 肽(0.63 $\pm$ 0.35) μ g/L、餐后 2 h C 肽(1.10 $\pm$ 0.45) μ g/L]比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。其他临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

自身抗体阳性对早期诊断、制定合理的治疗措施,保护 LADA 患者的胰岛 β 细胞功能有预测作用^[4]。本研究对 1 221

例临床初诊 T2DM 患者进行 GAD-Ab 和 IA2-Ab 的检测, 检出率分别为 5.56% 和 0.90%, 占初诊 T2DM 患者的 8.27% (101/1 221), 低于英国 CKPDS 报道的 10.0%^[5], 高于国内周健等^[6]报道的 6.70% 阳性率。GAD-Ab 阳性率明显高于 IA2-Ab, GAD-Ab 阳性患者有 25.0% 合并 IA2-Ab 阳性, 而 IA2-Ab 阳性患者有 68.7% 合并 GAD-Ab 阳性。说明 GAD-Ab 由于可与 IA2-Ab 同时早期出现在患者血清中, 而且其在体内以稳定的浓度维持较长时间, 并且年龄跨度大, 因此检出的阳性率高。而 IA2-Ab 的靶抗原是利用 T1DM 患者或前驱期患者的血清筛选胰岛细胞 cDNA 文库得到的新的 β 细胞自身抗原^[6]。另外, 本研究初诊 T2DM 抗体阴性组临床资料(年龄、病程、空腹及餐后 2 h C 肽等)与抗体阳性组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明抗体阳性率与年龄有一定的相关性且抗体阳性组胰岛素分泌水平的衰减程度要比阴性组快, 需要更早期地开始胰岛素替代治疗^[7]。

血清中自身抗体的出现往往先与临床症状^[8-12], 自身抗体的检测有助于早期保护胰岛 β 细胞遭受免疫损害, 对处于亚临床状态的 LADA 有预测和辅助诊断功能。

参考文献

[1] Katulanda P, Shine B, Katulanda GW, et al. Diabetes mellitus among young adults in Sri Lanka—role of GAD antibodies in classification and treatment; the Sri Lanka Young Diabetes study[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(8): 1368-1374.

[2] Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(11): 2206-2212.

[3] 项坤三, 纪立农, 向红丁, 等. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 156-161.

(上接第 773 页)

可以干扰卵的发育、成熟、排卵、受精、受精卵的着床、胚胎发育成熟等过程, 是原发性自然流产的原因之一。

综上所述, BA 的缺乏及 ACA 的产生与反复自然流产有关, 且在原发性自然流产中更明显。检测 BA、ACA 对诊断反复自然流产有较大的临床意义, 建议对原因不明的反复自然流产患者特别是原发性自然流产患者应进行相关抗体的检测, 以便让患者得到及早治疗。

参考文献

[1] 李晓梅, 许燕雪, 江森. 同型半胱氨酸代谢异常与不明原因反复性自然流产相关性研究[J]. *生殖医学杂志*, 2003, 12(4): 206-210.

[2] 陈秀莲, 何明娟, 吴春红, 等. 封闭抗体、抗子宫内抗体在反复自然流产中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(7): 813-814.

[3] Pandey MK, Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss; a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion[J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(2): 289-298.

[4] Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2005, 272(2): 95-108.

[5] 吴勤如, 钟永红, 何惠玲, 等. ACA、AsAb、EMAb、BA 抗体与反复自然流产关系的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 29(11): 967-

[4] 薛声能, 雷娟, 戚以勤, 等. 胰岛自身抗体测定对成人隐匿性自身免疫糖尿病的诊断价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2011, 21(5): 1228-1229.

[5] Murao S, Kondo S, Ohashi J, et al. Anti-thyroid peroxidase antibody, IA-2 antibody, and fasting C-peptide levels predict beta cell failure in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA)—a 5-year follow-up of the Ehime study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 80(1): 114-1121.

[6] 周健, 马晓静, 包玉倩, 等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病的患病率调查及其与代谢综合征的关系[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(18): 1250-1254.

[7] Pal A, Farmer AJ, Dudley C, et al. Evaluation of serum 1,5 anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 252-257.

[8] Kawasaki E, Nakamvra K, Kuriyag, et al. Autoantibodies to insulin, insalino-associated antigen 2, and zinc transporter 8 improve the prediction of early insulin requirement in adult-onset autoimmune diabetes[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 707-713.

[9] 超晨, 周智广. 成人隐匿性自身免疫糖尿病[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(5): 419-421.

[10] 侯璨, 周智广. 糖尿病分型的新挑战[J]. *实用医学临床杂志*, 2010, 4(7): 4-5.

[11] 李玉种, 孙媛, 易琼, 等. LADA 患者的临床及实验室特征随病程进展而变化[J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 9(15): 524-525.

[12] Lundgren VM, Isomaa B, Lyssenko V, et al. GADA antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population[J]. *Diabetes*, 2010, 59(2): 416-422.

(收稿日期: 2012-11-09)

969.

[6] 黄建林, 张振荣. 封闭抗体缺乏与反复流产相关性分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(11): 2544-2545.

[7] Pandey MK, Saxena V, Agrawal S. Characterization of mixed lymphocyte reaction blocking antibodies (MLR-Bf) in human pregnancy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2003, 3(1): 2.

[8] 陆丽华, 戴钟英. 复发性流产的原因及治疗初步探讨[J]. *实用妇产科杂志*, 2001, 17(4): 213-214.

[9] 卢巧云, 刘珮瑜. 封闭抗体、抗心磷脂抗体与复发性流产间的关系研究[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(12): 33.

[10] 冯杏琳, 申华, 罗素霞, 等. 复发性流产中抗心磷脂抗体阳性疗效分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(10): 86.

[11] Fishman P, Falach-Vaknine E, Zigelman R, et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(4): 1834-1837.

[12] Malinowski A, Wilczynski J, Zeman K, et al. Immunological characteristics of nonpregnant women with unexplained recurrent spontaneous abortion who underwent paternal lymphocytes immunization[J]. *Zentralbl Gynakol*, 1998, 120(10): 493-502.

(收稿日期: 2012-08-09)