

- [8] 施俊柱, 刘爱胜, 文艳. 深圳地区三级区属医院铜绿假单胞菌感染分布及耐药性分析[J]. 海南医学, 2015, 26(16): 2397-2399.

甘肃科技, 2015, 31(10): 105-106.

- [9] 马利祯. 铜绿假单胞菌的感染性分布和耐药性分析[J].

(收稿日期: 2016-03-08 修回日期: 2016-06-07)

· 临床研究 ·

糖尿病自身抗体检测在成人隐匿型糖尿病诊断中的应用

胡晖, 陆伟成, 刘伟才

(广东省佛山市三水区人民医院检验科 528100)

摘要: 目的 为 2 型糖尿病患者中成人隐匿型糖尿病(LADA)的早期诊断、病情评估及治疗提供依据。方法 通过免疫印迹四联检测试剂条对 319 例 2 型糖尿病患者进行糖尿病自身抗体[谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素抗体(IAA)、酪氨酸磷酸化酶自身抗体(IA-2)]检测, 同时通过生化仪对空腹血糖、糖化血红蛋白、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽进行检测, 计算阳性率, 并对结果进行分析。结果 GAD、IA-2、IAA、ICA 的阳性率分别为 14.42%、4.70%、4.70%、5.33%, GAD、IA-2、IAA、ICA 联合检测的阳性率为 24.50%, 显著高于单一抗体检测。自身抗体阴性组和阳性组空腹血糖、空腹 C 肽水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 糖化血红蛋白、餐后 2 h C 肽水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 检测血清 GAD、IA-2、IAA、ICA 能够为 LADA 的早期诊断提供依据, 同时更好地进行病情评估和治疗方案的调整。

关键词: 糖尿病自身抗体; 免疫印迹; 胰岛细胞功能; 成人隐匿型糖尿病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.052

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2016)16-2329-02

糖尿病是胰岛素分泌或胰岛素作用缺陷引起的以高血糖为特征的代谢性疾病, 主要分为 1 型和 2 型糖尿病, 在我国有较高的发病率, 特别是以甜食为主的地区。成人隐匿型糖尿病(LADA)起病相对较晚, 临床表现酷似 2 型糖尿病, 因而容易导致漏诊和误诊。本研究通过对 2 型糖尿病患者糖尿病自身抗体[谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素抗体(IAA)、酪氨酸磷酸化酶自身抗体(IA-2)]的联合检测, 结合相应生化指标, 为临床对 LADA 的早期诊断、病情评估及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 糖尿病组为本院 2014 年 12 月至 2015 年 9 月经临床初诊的 319 例 2 型糖尿病患者, 其中男 176 例, 年龄 22~86 岁、平均 56.9 岁; 女 143 例, 年龄 21~88 岁、平均 55.7 岁。对照组为同期本院健康体检者 100 例, 其中男 50 例, 年龄 24~85 岁、平均 55.1 岁; 女 50 例, 年龄 22~88 岁、平均 56.0 岁, 空腹血糖及餐后 2 h 血糖均正常, 无糖尿病家族史。

1.2 仪器与试剂 空腹 C 肽和餐后 2 h C 肽采用雅培 i2000 分析仪及原装试剂检测, 空腹血糖、糖化血红蛋白采用雅培

C16000 生化分析仪及原装试剂检测, GAD、IA-2、IAA、ICA 采用 Tenfly Blot-c 免疫印迹分析仪及深圳亚辉龙自身免疫性糖尿病抗体谱检测试剂盒检测。

1.3 方法 采用免疫印迹法对所有研究对象的血清同时作 GAD、IA-2、IAA、ICA 4 项联合检测, 同时采用生化分析仪对相应血清和静脉血做空腹血糖、空腹 C 肽、糖化血红蛋白、餐后 2 h C 肽检测。所有操作严格按照仪器及试剂说明书进行。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS11.5 软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

4 种糖尿病自身抗体检测结果显示糖尿病组 GAD、IA-2、IAA、ICA 阳性率分别为 14.42%、4.70%、4.70%、5.33%, 与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$); 糖尿病组 GAD、IA-2、IAA、ICA4 项联合检测的阳性率为 24.50%, 明显高于单一抗体阳性率。自身抗体阴性组和阳性组空腹血糖、空腹 C 肽水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 糖化血红蛋白、餐后 2 h C 肽水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 1、2。

表 1 4 种糖尿病自身抗体检测结果[n(%)]

组别	n	GAD	IA-2	IAA	ICA	4 项联合检测
糖尿病组	319	46(14.42)▲	15(4.70)▲	15(4.70)▲	17(5.33)▲	78(24.5)△
对照组	100	2(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.00)	0(0.00)

注: 与对照组相比, ▲ $P < 0.05$; 与单一抗体相比, △ $P < 0.05$ 。

表 2 自身抗体阳性组与阴性组检测结果($\bar{x} \pm s$)

分组	空腹血糖(mmol/L)	糖化血红蛋白(%)	空腹 C 肽(nmol/L)	餐后 2 h C 肽(nmol/L)
自身抗体阳性组	15.52 ± 7.67	11.11 ± 3.06	0.66 ± 0.58	1.41 ± 1.12
自身抗体阴性组	14.49 ± 6.92	10.25 ± 2.79	0.58 ± 0.39	1.21 ± 0.63
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 自身抗体阳性组为 GAD、IA-2、IAA、ICA 4 联条带中任意条带阳性的患者组合, 自身抗体阴性组为 GAD、IA-2、IAA、ICA 4 联条带中全部条带均阴性的患者组合。

3 讨 论

LADA是胰岛自身反应性T细胞所介导,最终导致胰岛 β 细胞遭受免疫损害的自身免疫性疾病,临床早期表现酷似2型糖尿病^[1]。但因其本质是1型糖尿病,体内存在糖尿病自身免疫性抗体,通过自身抗体的检测可以将其与2型糖尿病区别。目前,LADA的诊断依据主要是:起病年龄 ≥ 30 岁、至少1种胰岛自身抗体阳性、诊断后至少6个月不需胰岛素治疗^[2]。

糖尿病自身抗体是糖尿病发病过程中胰岛自身免疫损伤而产生的,主要包括GAD、IA-2、IAA、ICA。GAD是胰岛 β 细胞遭受免疫破坏的一个特异性标志,也是最早出现的一种抗体,持续时间较长,其阳性预示着内源性胰岛素的缺乏或丧失,对成年人起病、临床初诊为2型糖尿病的患者诊断为LADA起着决定性作用^[3-4]。ICA是唯一一个针对破坏胰岛 β 细胞成分的特异性抗体,也是最早用来预测1型糖尿病的免疫球蛋白,其阳性预示着胰岛 β 细胞功能的衰竭,随着病程的延长阳性率有所减低^[5]。IAA是一种能够与胰岛细胞内多种抗原结合的混合抗体,是胰岛细胞自身免疫的重要指标,在甲状腺疾病和健康人群中均有一定的阳性率,因而不是糖尿病的特异性抗体,单纯IAA阳性不能作为1型糖尿病的标志,仅表明有进展为糖尿病的自身免疫倾向^[6]。IA-2是GAD后发现的又一重要胰岛细胞自身免疫抗体,与胰岛结合分泌相关,是胰岛免疫早期成分,能反映胰岛 β 细胞损坏而导致的早期发病,作用比GAD更具特异性,但抗体可随着病程的延长而阳性率减低,GAD合并IA-2阳性,预示着更快的胰岛 β 细胞功能损害^[7]。

过往针对糖尿病自身抗体的检测主要采用敏感性尚可的ELISA试剂盒,但特异性较差,非特异性反应较多,不利于临床的诊断和治疗^[8],而随着商品化免疫印迹法试剂条带的问世,让更多的基层医院也能准确、及时、标准化地检测糖尿病自身抗体,对胰岛细胞抗体谱进行观察,为临床提供早期诊断、病情评估和治疗的依据。

本次研究显示,糖尿病组GAD、IA-2、IAA、ICA的阳性率分别为14.42%、4.7%、4.7%、5.33%,与对照组相比差异有统计学意义,与陈美才等^[9]研究的放射配体法报道相比,阳性率相当,但相对放射配体法,免疫印迹法操作更加简单,更易于标准化,有利于基层医院的项目开展,为临床诊断提供更加及时的依据。熊东林等^[10]也曾报道2型糖尿病组中GAD、ICA、IAA3种抗体的阳性率分别为9%、16%、11%,和本文接近但有一定的差异,可能与选择的人群有关。在不同人群的大样本研究中,LADA在2型糖尿病患者中的阳性率差异较大,国外报道为4%~10%^[11]。这也从一定程度上让联合检测变得更加有意义,能更好地提高检测的敏感性,降低漏诊率,免疫印迹法一个测试条带可同时检测多个抗体,更加省时省力,本次研究GAD、IA-2、IAA、ICA中任一条带阳性的概率为24.50%,明显高于单项目阳性率。

本研究还显示糖尿病自身抗体阳性组与阴性组空腹血糖、空腹C肽水平差异无统计学意义($P>0.05$),这与王竞等^[12]报道的LADA与2型糖尿病临床特点的较一致,表明仅靠空

腹血糖和空腹C肽的检测很难在早期将LADA与2型糖尿病区分开,及早地进行糖尿病自身抗体的筛查更有利于LADA的早期诊断。同时抗体阳性组与阴性组在糖化血红蛋白、餐后2hC肽水平上差异有统计学意义($P<0.05$),这表明抗体阳性组长期血糖控制不如阴性组理想,需要更加严密的监控,实时监测血糖变化,将血糖控制在合适水平,降低对人体的慢性损伤。因此,糖尿病自身抗体的检测能更好地辅助诊断LADA,为临床早期诊断、病情评估和治疗提供依据。

参考文献

- [1] 张利方,涂建成,刘莹,等.成人隐匿性自身免疫糖尿病的预测与诊断[J].国际检验医学杂志,2013,34(7):774-775.
- [2] 李翠,李丽.胰岛自身抗体测定对糖尿病分型的临床意义[J].现代中西医结合杂志,2013,22(1):85-86.
- [3] 陈杰,胡小平.蛋白酪氨酸磷酸酶抗体对成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断研究[J].检验医学与临床,2014,11(9):1252-1253.
- [4] Miao D, Guyer KM, Dong F, et al. GAD65 autoantibodies detected by electrochemiluminescence assay identify high risk for type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(12):4174-4178.
- [5] 周淑杰,李辉,高申,等.胰岛素自身抗体的联合检测在糖尿病分型中的诊断意义[J].中国实验诊断学,2013,17(1):146-147.
- [6] 林江,温先勇,郭永灿.T2DM患者糖尿病自身抗体检测及其临床价值[J].成都医学院学报,2015,10(5):588-590,594.
- [7] 张利方,刘莹,石莉萍,等.成人隐匿性自身免疫糖尿病实验室诊断的临床意义[J].华南国防医学杂志,2013,27(3):159-161.
- [8] 胡纪文,熊建辉,张永顶.免疫印迹试验检测血清胰岛自身抗体的应用价值[J].重庆医学,2013,42(20):2413-2414.
- [9] 陈美才,张玲,王雯娟,等.免疫印迹法与放射免疫法检测抗谷氨酰脱羧酶抗体结果的比较[J].国际检验医学杂志,2014,35(22):3132-3133.
- [10] 熊东林,黄芬.糖尿病自身抗体的检测及临床意义[J].中国医药指南,2012,10(17):66-67.
- [11] Pietropaolo M, Towns R, Eisenbarth GS. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(10):a012831.
- [12] 王竞,孙静,谢云,等.LADA与2型糖尿病患者临床特点的比较[J].天津医科大学学报,2011,17(3):335-337.

(收稿日期:2016-02-12 修回日期:2016-05-19)