

• 短篇论著 •

胰岛自身抗体及生化指标在成人隐匿性自身免疫性糖尿病诊断中的应用

卢建强, 王伟佳, 黄秋洪

(中山大学附属中山医院检验医学中心, 广东中山 528403)

摘要:目的 探讨初诊 2 型糖尿病患者中检测胰岛自身抗体及血糖等相关生化指标对成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)诊断的应用价值。方法 回顾分析 386 例初诊为 2 型糖尿病患者的临床资料和实验室检测结果, 比较其胰岛自身抗体与各项生化指标水平, 分析其与疾病的联系。结果 386 例初诊为 2 型糖尿病患者中, 共检出 LADA 27 例, 检出率为 7.0%, 在胰岛的自身抗体中谷氨酸脱羧酶抗(GADA)、抗胰岛细胞抗体(ICA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)、锌转运蛋白 8 抗体(ZnT-8A)阳性检出率分别为 5.95%、1.55%、1.03%、0.78%、1.55%。在生化指标中 LADA 组空腹血糖 $[(12.74 \pm 11.13) \text{ mmol/L}]$ 、餐后 2 h 血糖 $[(14.80 \pm 10.61) \text{ mmol/L}]$ 及糖化血红蛋白(HbA1c) $[(10.4 \pm 2.8)\%]$ 明显高于非 LADA 2 型糖尿病组[分别为 $(9.77 \pm 8.91) \text{ mmol/L}$ 、 $(12.31 \pm 9.42) \text{ mmol/L}$ 、 $(8.33 \pm 2.92)\%$]。空腹 C 肽 $[(0.36 \pm 0.27) \text{ ng/mL}]$ 及餐后 2 h C 肽 $[(1.02 \pm 0.23) \text{ ng/mL}]$ 均明显低于非 LADA 2 型糖尿病组[分别为 $(1.42 \pm 0.87) \text{ ng/mL}$ 、 $(4.04 \pm 2.53) \text{ ng/mL}$]。差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 新诊断 2 型糖尿病患者中检测胰岛细胞自身抗可检出其中的 LADA 患者, 空腹血糖、C 肽等常见生化指标的连续监测对疾病鉴别诊断和病情进展具有重要意义。

关键词:胰岛自身抗体; 成人隐匿性糖尿病; 2 型糖尿病; 谷氨酸脱羧酶抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.036

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2018)02-0238-03

文献标识码:B

糖尿病是继心脑血管疾病、癌症以外危害人类健康的第三大疾病, 由多种因素共同作用引起, 并可导致严重的并发症。1 型糖尿病和 2 型糖尿病是糖尿病的经典类型, 成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)属于 1 型糖尿病的亚型, 具有典型的 1 型糖尿病的发病机制, 以及成年起病、病程进展缓慢的特点。该病先由 TUOMI 等^[1]提出, 患者胰岛 β 细胞缓慢遭受自身免疫性损伤, 可检测到多种胰岛自身抗体。由于 LADA 具有成人发病、早期临床表现类似于 2 型糖尿病的特点, 临床上往往不容易确诊。致使患者胰岛 β 细胞功能持续下降, 衰退速度甚至为 2 型糖尿病患者的 3 倍。若能够及时从 2 型糖尿病患者中识别出 LADA 患者, 并进行针对性治疗, 保护残存的胰岛 β 细胞功能, 将对该类疾病预后产生重要意义。本研究主要对中山市人民医院初诊为 2 型糖尿病患者血清中抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、抗胰岛细胞抗体(ICA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)、锌转运蛋白 8 抗体(ZnT-8A)进行检测, 并与非 LADA 的 2 型糖尿病进行血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 肽水平进行比较, 以了解 LADA 的患者胰岛自身抗体与常见生化指标情况, 供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取中山市人民医院 2015—2016 年内分泌门诊及内科住院部 386 例初诊为 2 型糖尿病患者作为研究对象, 其中男 247 例, 女 139 例, 男女

比例 1.8:1, 年龄 51.3~68.8 岁, 平均 (59.6 ± 0.1) 岁。患者均符合 2014 年美国糖尿病协会(ADA)的诊断标准, 排除其他自身免疫性疾病, 期间仅采用口服降糖药治疗, 未使用胰岛素。另选医院体检健康者 50 例作为对照组, 其中男 30 例, 女 20 例, 平均年龄 (52.2 ± 0.1) 岁, 对照组空腹血糖正常且无糖尿病史。

1.2 方法 胰岛自身抗体的检测应用免疫印迹技术, 采用由深圳亚辉龙公司生产的糖尿病自身抗体 5 项试剂盒及配套全自动免疫印迹仪, 严格按照操作规程进行实验。试剂盒可同时检测 GADA、IAA、ZnT-8A 等 5 种胰岛自身抗体。空腹血糖、餐后 2 h 血糖采用罗氏 Cobas8000 全自动化学发光化学分析仪; 空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽检测采用西门子全自动化学发光仪检测; HbA1c 采用 VARIANT II 糖化血红蛋白分析仪检测。所有样本均严格按检测时间使用专用采血管采血, 按照操作规程进行实验。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计数资料用例数、构成比表示, 计量资料呈正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 在 386 例初诊为 2 型糖尿病患者中, 按照 LADA 的诊断标准共检出 LADA 27 例, 检出率为 7.0% (27/386), 其中男性 17 例, 占 62.9% (17/27), 女性 10 例, 占 37.1% (10/27)。发病年龄男 56.2~67.4

岁,女 53.4~66.1 岁,差异无统计学意义($P>0.05$)。在检出的 LADA 中,胰岛自身抗体 GADA、ICA、IA-2A、IAA 及 ZnT-8A 阳性检出率分别为 5.95% (23/386)、1.55% (6/386)、1.03% (4/386)、0.78% (3/486)、1.55% (6/386)。其中单项抗体阳性占 9.06% (35/386),两项抗体同时阳性占 3.11% (12/386)、三项及以上抗体阳性为 0.52% (2/386)。50 例

对照组中 5 种胰岛自身抗体均为阴性。

2.2 27 例 LADA 患者与 359 例非 LADA 2 型糖尿病患者生化指标比较,LADA 患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及 HbA1c 明显高于非 LADA 2 型糖尿病患者,差异有统计学意义($P<0.05$);LADA 患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽均明显低于非 LADA 2 型糖尿病患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 LADA 与非 LADA 2 型糖尿病患者相关生化指标的比较($\bar{x}\pm s$)

类型	<i>n</i>	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	空腹 C 肽 (ng/mL)	餐后 2 h C 肽 (ng/mL)	HbA1c (%)
LADA 患者	27	12.74±11.13	14.80±10.61	0.36±0.27	1.02±0.23	10.40±2.80
非 LADA2 型糖尿病	359	9.77±8.91	12.31±9.42	1.42±0.87	4.04±2.53	8.33±2.92
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

LADA 是介于 1 型糖尿病和 2 型糖尿病间的一种特殊类型糖尿病,被某些学者定义为 1 型糖尿病的亚型(自身免疫性缓慢起病型)。对该病的发病机制,目前国内外尚未明了,大部分观点认为由于环境因素变化,触发遗传易感基因导致胰岛细胞自身免疫性损害,患者体内可出现多种胰岛自身抗体^[2]。虽然 LADA 患者胰岛 B 细胞自身免疫性损害呈缓慢性,但其胰岛功能衰退速度却为 2 型糖尿病的 3 倍^[3]。LADA 患者随着病情的进展逐渐发展为胰岛细胞功能衰竭,导致胰岛素分泌不足,最终会发展为胰岛素依赖,需要胰岛素治疗以控制血糖来维持生命^[4],因此早期正确的分型诊断的治疗具有重要的临床意义。

随着对疾病研究的深入,国内学者纷纷意识到开展中国人群 LADA 多中心研究的重要性,并与 2006 年率先启动了中国成人隐匿性自身免疫糖尿病多中心研究——LADA China 研究。目前中国 LADA 专家共识认为 LADA 的诊断标准为糖尿病诊断成立后,排除妊娠糖尿病或其他特殊类型糖尿病,并具备下述 3 项:(1)胰岛自身抗体阳性;(2)年龄≥18 岁;(3)诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗。符合上述条件则可诊断为 LADA。

本研究显示 LADA 患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及 HbA1c 均明显高于非 LADA 2 型糖尿病患者,而非 LADA 患者空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽均明显低于非 LADA 2 型糖尿病患者,反映在 2 型糖尿病治疗过程中,如血糖、糖化血红蛋白等指标出现异常难控制的现象时,应考虑发展为 LADA 的可能性。同时也要对 C 肽进行动态观察,以及时了解患者胰岛 β 细胞的功能,调整治疗方案。

在不同人群的大样本研究中,LADA 在 2 型糖尿病患者的阳性率差异较大^[5],国外报道为 4%~10%。2013 年我国多中心进行的 LADA China 研究,发现

LADA 在我国 15 岁以上人群中的患病率为 6.2%。本次统计本院 386 例临床初诊为 2 型糖尿病患者中,通过实验检测和查看临床病历资料,符合诊断标准的 LADA 为 27 例,患病率为 7.0%,与 LADA China 研究相接近。

LADA 区别于 2 型糖尿病的是患者体液中存在针对胰岛细胞的自身抗体,本研究显示 GADA、ICA、IA-2A、IAA、ZnT-8A 阳性检出率分别为 5.95%、1.55%、1.03%、0.78%、1.55%,其中以 GADA 的阳性率最高,是 LADA 最敏感的诊断指标^[6]。这是由于谷氨酸脱羧酶(GAD)是将谷氨酸转化为抑制性神经递质 γ-氨基丁酸(GABA)的限速酶,据研究报道 GADA 在 1 型糖尿病患者血清中存在时间比抗胰岛素抗体(ICA)长,可达 10 年以上,ICA 出现在 T1MD 早期,存在时间短^[7-8]。因此对于 LADA 的诊断,检测 GADA 比 ICA 更合适。在胰岛自身抗体检测中单项抗体阳性占 9.06%,两项抗体同时阳性占 3.11%、三项及以上抗体阳性为 0.52%,在两项抗体同时阳性中以 GADA+ICA 最多,多种抗体同时检测可提高其诊断灵敏度^[9]。

据 LADA China 研究,GADA 高滴度 LADA 患者的自身免疫反应似乎更强烈,胰岛 β 细胞损伤更严重。在临床特征方面,GADA 低滴度的 LADA 患者与 2 型糖尿病更接近,而 GADA 高滴度的 LADA 患者更接近于经典 1 型糖尿病^[10]。故建议对 GADA 抗体阳性患者,应进行 GADA 滴度检测,及时了解胰岛 β 细胞功能以提高 LADA 的早期诊断,并进行免疫干预治疗,保护 LADA 患者的胰岛 B 细胞功能,延缓慢性并发症,改善其生活质量。

参考文献

[1] TUOMI T,GROOP L C,ZIMMET P Z,et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune

diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease[J]. Diabetes, 1993, 42(2): 359-362.

[2] 周智广, 向宇飞. 中国人的成人隐匿性自身免疫糖尿病多中心研究——LADA China[J]. 中华糖尿病杂志, 2009, 20(1): 15-18.

[3] 杨琳, 周智广, 黄干, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的 6 年前瞻性研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(1): 335-339.

[4] PIPI E, MARKETOU M, TSIROGIANNI A. Distinct clinical and laboratory characteristics of latent autoimmune diabetes in adults in relation to type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2014, 5(4): 505-510.

[5] 李霞, 周智广, 杨琳, 等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病与代谢综合征的关系[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 22(6): 676-679.

[6] 杨琳, 周智广, 黄干, 等. 四种胰岛自身抗体诊断成人隐匿性自身免疫性糖尿病的临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 22(4): 327-330.

[7] 吴敏, 杨宏山, 黄淑玉. 新诊断 2 型糖尿病患者谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体和胰岛素自身抗体联合筛查成人隐匿性自身免疫性糖尿病的意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 32(11): 1018-1020.

[8] 周晖, 李正康, 徐晓明, 等. 胰岛自身抗体和生化指标在糖尿病分型诊断中的应用价值[J]. 重庆医学, 2016, 45(21): 2909-2913.

[9] 杨秉潜. 胰岛自身抗体检测在糖尿病分型诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(20): 2741-2742.

[10] 池莲祥, 李秀钧, 童南伟. 成人缓发型自身免疫性糖尿病研究进展[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(15): 955-957.

(收稿日期: 2017-07-24 修回日期: 2017-10-11)

• 短篇论著 •

急性胰腺炎血清降钙素原与血小板平均体积检测临床价值探讨

尹连杰, 徐英军, 王乃存

(山东省莘县人民医院检验科, 山东聊城 252400)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)与血小板平均体积(MPV)对急性胰腺炎病情及预后的评估价值。方法 选择急性胰腺炎患者 120 例, 根据病情分为轻症型 33 例, 中重症型 49 例, 重症型 38 例, 按临床转归分为康复组 86 例与死亡组 14 例, 所有患者均进行 PCT、MPV 检测及急性胰腺炎床边指数(BISAP)评分。结果 轻症型血清 PCT、MPV 水平及 APACHE II 评分低于中重症型与重症性, 中重症型低于与重症性; 死亡组血清 PCT、MPV 水平及 APACHE II 评分均高于康复组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 血清 PCT 与 MPV、APACHE II 评分相关性检验呈正相关性($r=0.814, 0.924, P<0.05$), MPV、APACHE II 评分相关性检验呈正相关性($r=0.758, P<0.05$); 根据最大约登系数, PCT 以 3.85 ng/mL 为截断点, 评估 AP 患者死亡的灵敏度、特异度分别为 92.9% 和 60.5%。MPV 以 12.32 fL 为截断点, 灵敏度、特异度分别为 85.7% 和 53.5%。PCT 联合 MPV 评估 AP 患者死亡的灵敏度、特异度分别为 100.0% 和 78.6%。结论 PCT 与 MPV 检测对评估急性胰腺炎病情及预后具有良好的应用价值。

关键词:降钙素原; 血小板平均体积; 急性胰腺炎; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.037 **中图法分类号:**R576

文章编号:1673-4130(2018)02-0240-04 **文献标识码:**B

急性胰腺炎(AP)是临床常见的急危重症之一, 其起病急, 病情进展迅速, 极易导致脓毒血症, 多器官功能衰竭, 甚至休克、死亡^[1]。因其临床表现个体化差异较大, 根据临床症状早期评估病情、预测预后存在较大困难, 对早期采取合理的治疗方案也构成一定影响。近年来, 部分国内外学者研究发现血清降钙素原(PCT)与血小板平均体积(MPV)在预测、评估重症感染性疾病方面具有一定优势, 对指导临床制定治疗方案有一定帮助^[2-3], 在此基础上本研究采取 PCT、MPV 联合检测的方法, 对 AP 患者病情及预后进行评估, 现将具体结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月医院收治的急性胰腺炎患者 120 例, 参照 2012 年美国亚特兰大急性胰腺炎分型标准分为轻症型 33 例, 男 21 例, 女 12 例, 年龄 29~58 岁, 平均(46.35±9.78)岁, 病程 24~48 h, 平均(37.85±8.68)h; 中重症型 49 例: 男 32 例, 女 17 例, 年龄 30~58 岁, 平均(47.07±10.22)岁, 病程 8~48 h, 平均(37.72±10.05)h; 重症型 38 例: 男 25 例, 女 13 例, 年龄 31~59 岁, 平均(46.85±11.73)岁, 病程 25~47 h, 平均(37.16±8.86)h; 按临床转归分为康复组 99 例与死亡组 21