

论著 • 临床研究

3 种自身抗体联合生化指标检测在 2 型糖尿病患者的临床意义*

张培莉, 邹建文, 邵 婧[△], 陈兰兰, 王景鸿, 牛登冉
(山东大学附属省立医院临床医学检验部, 山东济南 250021)

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病患者中血清谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、抗胰岛素抗体(IAA)、抗胰岛细胞抗体(ICA)和生化指标检测的临床意义及成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)比例。方法 对 107 例 2 型糖尿病患者和 50 例健康对照者进行 3 种自身抗体、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化清蛋白(GA)、空腹胰岛素(INS)、空腹 C 肽进行检测, 结合临床诊断出其中的 LADA 患者, 对上述检测指标进行比较分析。结果 GADA、IAA、ICA 在 2 型糖尿病患者检测的阳性率分别为 15.88%、17.75%、3.73%; 联合检测阳性率为 28.03%, 高于健康对照组和单一抗体患者。自身抗体阳性组和阴性组比较, HbA1c、GA、空腹 C 肽水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。107 例 2 型糖尿病患者中确诊 11 例 LADA 患者, LADA 患者 HbA1c、GA 水平高于非 LADA 2 型糖尿病患者, C 肽水平低于非 LADA 2 型糖尿病患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在 2 型糖尿病患者中检测胰岛自身抗体对检出其中的 LADA 有重要指导价值, 联合生化指标连续监测有利于对疾病鉴别诊断, 从而尽快采取措施保护胰岛 β 细胞功能, 减少进一步损伤。

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

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.24.016

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2019)24-3007-04

文献标识码:A

Clinical significance of detection of three autoantibodies combined with biochemical markers in serum of patients with type 2 diabetes*

ZHANG Peili, ZOU Jianwen, SHAO Jing[△], CHEN Lanlan, WANG Jinghong, NIU Dengran
(Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan, Shandong 250021, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of serum glutamate decarboxylase antibody (GADA), anti-insulin antibody (IAA), anti-islet antibody (ICA) and biochemical markers in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the proportion of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). **Methods** Three autoantibodies, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), glycosylated albumin (GA), fasting insulin (INS) and fasting C peptide were detected in 107 patients with type 2 diabetes and 50 normal controls. Combined with the clinical diagnosis of LADA patients, the above detection indicators were compared and analyzed. **Results** The positive rates of GADA, IAA and ICA in T2DM patients were 15.88%, 17.75% and 3.73%, respectively. The positive rate of combined detection was 28.03%, which was higher than that of normal control group and single antibody group. There were significant differences in the levels of glycosylated hemoglobin, glycosylated albumin and fasting C peptide between the autoantibody positive group and the negative group ($P < 0.05$). Among 107 patients with T2DM, 11 patients with LADA were diagnosed. The levels of glycosylated hemoglobin and glycosylated albumin in LADA patients were higher than those in non-LADA T2DM patients. The C-peptide level was lower than that in non-LADA T2DM patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The detection of islet autoantibodies in patients with type 2 diabetes has important guiding value for the detection of LADA. The continuous monitoring of combined biochemical indicators is beneficial to the differential diagnosis of diseases, so as to take measures to protect islet β -cell function and reduce further damage as soon as possible.

* 基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2016HM52、ZR2017BH074); 济南市科技计划项目(201704103)。

作者简介: 张培莉, 女, 主管技师, 主要从事免疫学检验工作研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhgood007@163.com。

本文引用格式: 张培莉, 邹建文, 邵婧, 等. 3 种自身抗体联合生化指标检测在 2 型糖尿病患者的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 3007-3009.

Key words:insulin autoantibody; type 2 diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; glutamate decarboxylase antibody

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,在我国有较高的发病率,1 型和 2 型糖尿病是糖尿病的经典类型。成人隐匿性糖尿病(LADA),起病相对较晚,临床表现类似 2 型糖尿病,但实质上却与 1 型糖尿病的发病机制相符,是通过自身免疫机制导致 β 细胞损伤所引起的 LADA,美国糖尿病协会(ADA)指出这类患者约占 2 型糖尿病的 10%~15%,这类患者的胰岛 β 细胞功能以较快的速度衰减,达到 2 型糖尿病患者胰岛细胞衰竭速度的 3 倍^[1]。由于 LADA 和 2 型糖尿病早期临床表现类似因而容易漏诊和误诊,若能及时识别并进行针对性治疗,保护胰岛 β 细胞功能,对该疾病的预后有重要意义。本研究通过对 2 型糖尿病患者血清谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、抗胰岛素抗体(IAA)、抗胰岛细胞抗体(ICA)、生化指标检测,比较胰岛自身抗体阳性和阴性患者各生化指标情况,了解 LADA 患者和非 LADA 2 型糖尿病患者生化指标情况,为临床对 LADA 的早期诊断、疾病评估及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年初诊为 2 型糖尿病的 107 例患者(糖尿病组),其中男 72 例,女 35 例;年龄 10~79 岁。另选取本院体检健康者 50 例作为健康对照组,其中男 24 例,女 26 例,年龄 9~86 岁,空腹血糖(FBG)正常,无糖尿病家族史。对所选取样本进行 GADA、IAA、ICA 检测,3 种抗体任一项阳性为自身抗体阳性组,全阴性为自身抗体阴性组。

1.2 方法

1.2.1 胰岛素自身抗体检测 空腹采集静脉血 3 mL,分离血清。GADA 检测采用德国欧蒙试剂,IAA、ICA 检测采用美国 BIOMERICA 公司试剂,方法为酶联免疫吸附法,操作严格按照试剂说明书。

1.2.2 生化指标采集和检测 FBG、INS、C 肽、糖化清蛋白(GA)常规采集空腹静脉血 3 mL,离心分离上清;糖化血红蛋白(HbA1c)采集静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,用全血进行检测。FBG、GA 采用美国贝克曼 AU5800 分析系统进行检测(试剂为原装试剂),方法分别为己糖激酶法和酶

法;C 肽、胰岛素使用罗氏 Cobas e602 电化学发光分析仪检测(试剂为罗氏原装试剂),方法为电化学发光法;HbA1c 由日本东曹全自动 HbA1c 分析仪 HLC-723G8 检测(试剂采用东曹原装试剂),方法为高效液相色谱法。所有操作均按试剂说明书和仪器标准操作程序进行。

1.3 LADA 诊断标准 参照 2005 年国际糖尿病免疫学会(IDS)的标准及中华医学会糖尿病学分会(CDS)2011 年的“LADA 诊疗共识”:(1)起病年龄 ≥ 18 岁;(2)ICA、GADA、酪氨酸磷酸抗体(IA-2A)和 IAA 4 种抗体之一呈阳性;(3)诊断糖尿病后至少 6 个月内不需要胰岛素治疗。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计数资料用例数、构成比表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病组与健康对照组 GADA、IAA、ICA 3 种抗体阳性率比较 糖尿病组 GADA、IAA、ICA 抗体阳性率分别为 15.88%、17.75%、3.73%,与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。糖尿病组 3 种抗体联合检测阳性率为 28.03%,明显高于单一抗体阳性率,与单一抗体患者比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 糖尿病自身抗体检测结果[n(%)]					
组别	<i>n</i>	GADA	IAA	ICA	联合检测
糖尿病组	107	17(15.88)▲	19(17.75)▲	4(3.73)▲	30(28.03)△
健康对照组	50	2(4.00)	2(4.00)	0(0.00)	2(4.00)
χ^2		4.527	5.566	1.918	
<i>P</i>		0.033	0.018	0.166	

注:与健康对照组比较,▲ $P < 0.05$;与单一抗体患者比较,△ $P < 0.05$

2.2 自身抗体阳性组与阴性组各指标检测结果比较 糖尿病组中自身抗体阳性和自身抗体阴性分别为 30 例和 77 例。抗体阳性组和抗体阴性组 FBG、INS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),HbA1c、GA、空腹 C 肽两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 自身抗体阳性组与阴性组各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	GA(%)	INS(μ U/mL)	C 肽(ng/mL)
抗体阳性组	30	9.17 \pm 3.98	11.32 \pm 2.20	29.26 \pm 8.09	7.33 \pm 9.81	1.03 \pm 1.43
抗体阴性组	77	9.28 \pm 3.65	10.04 \pm 3.58	19.89 \pm 5.00	6.23 \pm 9.07	1.58 \pm 1.33
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

表 3 LADA 与非 LADA 2 型糖尿病患者生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	GA(%)	INS(μ U/mL)	C 肽(ng/mL)
LADA	11	9.35 \pm 2.30	13.05 \pm 1.66	32.08 \pm 8.18	4.53 \pm 5.52	1.3 \pm 1.43
非 LADA 2 型糖尿病	96	9.24 \pm 3.87	10.10 \pm 3.30	21.42 \pm 6.41	5.74 \pm 8.53	2.52 \pm 1.32
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 LADA 与非 LADA 2 型糖尿病患者生化指标比较 107 例 2 型糖尿病患者经诊断 11 例为 LADA (10.28%)。11 例 LADA 患者与 96 例非 LADA 2 型糖尿病患者生化指标比较, LADA 患者 HbA1c、GA 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 C 肽水平低于非 LADA 2 型糖尿病患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

3 讨 论

胰岛自身抗体是一组针对胰岛细胞抗原成分的血清自身抗体的总称, 是糖尿病发病过程中胰岛自身免疫损伤产生的, 主要有 GADA、IAA、ICA 等。其中 GADA 是胰岛细胞遭受破坏出现最早、持续时间较长, 最具特异性的标志, 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^[2-3]。ICA 为针对胰岛自身细胞的抗体, 但同时也可存在于其他自身免疫性疾病, 单独阳性预测糖尿病的发生价值有限。IAA 是可与胰岛细胞内数种抗原相结合的与糖尿病诊断相关的混合抗体, 同胰岛 β 细胞损伤有密切联系^[4]。

1 型糖尿病的根本原因是 β 细胞的自身免疫性损伤, 2 型糖尿病是一种多基因多环境因素共同作用的复杂病, 发病机制尚未明确。在一部分 2 型糖尿病发病过程中存在胰岛自身免疫损伤, 而血清中的 GADA、IAA、ICA 是胰岛细胞自身免疫损伤的免疫标志物^[5]。本研究对 107 例初诊为 2 型糖尿病的患者进行 3 种自身抗体的检测, 结果显示阳性率分别为 15.88%、17.75%、3.73%, 联合检测阳性率为 28.03%, 比钱鹏^[6]报道的 9.61% 偏高, 由于方法和检测抗体种类不同, 不同的研究存在一定的差异。数据可见联合检测比单项抗体检测阳性率高, 可提高检测灵敏度, 有助于将 LADA 从 2 型糖尿病中筛选出来, 及早给予治疗保护胰岛细胞功能。本文研究 LADA 在 2 型糖尿病中所占的比例为 10.28%, 文献报道差异很大 1%~36%, 多数在 10%~15%^[7]。2 型糖尿病是一种多基因多环境因素作用的, 早期不易被发现, 早期胰岛素水平正常或代偿性增加, 而 LADA 是胰岛 β 细胞自身免疫损害所致, 早期症状也不明显, 但已经存在胰岛素抵抗和胰岛素缺乏^[8]。有研究阐述, 对 LADA 患者连续随访, 其中 56.1% 的患者最终需要接受胰岛素的治疗, 这应引起重视, 因此 2 型糖尿病患者普查胰岛自身抗体对早期非胰岛素依赖阶

段的 LADA 的诊断至关重要^[9]。

本研究在自身抗体阳性组和阴性组生化指标比较, LADA 与非 LADA 2 型糖尿病患者的生化指标比较中均显示, FBG、INS 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 这与王竞等^[10]的报道较一致, 笔者认为可能由于 LADA 存在非胰岛素依赖及胰岛素依赖 2 个临床阶段, LADA 的早期可以在相当一段时间内不依赖胰岛素治疗, 紧靠 FBG 和 INS 检测很难在早期将 LADA 与 2 型糖尿病区分; 但本研究样本量稍少还需更多的数据对两项目做进一步的差异比较。HbA1c、GA、空腹 C 肽在组间比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 与卢建强^[11]研究结果一致。HbA1c 反映糖尿病患者 2~3 个月血糖浓度控制情况, GA 反映 2~3 周血糖控制情况, 两者不受饮食和抽血时间的影响^[12]。自身抗体阳性组和 LADA 组 HbA1c、GA 明显高于自身抗体阴性组和非 LADA 2 型糖尿病患者, 由此可得抗体阳性组和 LADA 患者血糖控制不如抗体阴性组和非 LADA 2 型糖尿病患者理想, 需要严格监控血糖变化, 控制血糖水平, 降低对人体的慢性损伤。血清 INS 是由胰岛 β 细胞分泌的降血糖的重要激素, 当患者应用 INS 治疗后, 血清 INS 不能完全反映体内 INS 的分泌状况, 而 C 肽是临床广泛用于判断胰岛 β 细胞功能的指标, 不受胰岛素抗体、胰岛素和 C 肽抗血清交叉反应的干扰^[13]。本研究在 C 肽水平的比较中, 抗体阳性组和 LADA 组比抗体阴性组和非 LADA 2 型糖尿病患者偏低, 说明抗体阳性个体表现为胰岛 β 细胞破坏速度加快, 功能的进行性减退, 分泌胰岛素的功能低下^[14]。临床检测自身抗体尤其是 C 肽水平较低的患者对判断糖尿病类型有一定的价值。

LADA 被某些学者定义为 1 型糖尿病的亚型, T1DM 是由胰腺 β 细胞发生细胞介导的自身免疫反应损伤引起的, 体内可检测到胰岛自身抗体; 但近年来, 越来越多初诊为 2 型糖尿病患者也可检测出这些抗体, 同时出现生化指标的改变, 这类特殊的 2 型糖尿病就是 LADA。LADA 患者胰岛 β 细胞自身免疫损害呈缓慢性, 但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^[15]。

4 结 论

在 2 型糖尿病患者疾病的早期阶段进行胰岛自身抗体检测对检出 LADA 有重要价(下转第 3013 页)

- 院内感染患者耐药情况及危险因素[J]. 医药导报, 2018, 37(1):59-62.
- [2] 吴华,周晓君,李天娇,等. 2016 年海南省高毒力肺炎克雷伯菌的临床分布、毒力基因和分子流行病学特点[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(1):10-15.
- [3] 王晓丽,葛亮,李兴华. 产超广谱 β -内酰胺酶和头孢菌素酶肺炎克雷伯菌的分布及耐药特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(1):5-9.
- [4] 李继红,时东彦,李媛媛,等. 2015—2017 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药变迁及流行调查[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(5):572-576.
- [5] 徐艳霞,梁璐,陈建丽,等. 三种常用检测肺炎克雷伯菌超广谱 β -内酰胺酶方法的分析与研究[J]. 贵州医药, 2018, 20(1):18-21.
- [6] 洪宇,冯福英,郑宗富,等. 17 株耐亚胺培南肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌相关耐药基因及分子流行病学分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 22(5):610-615.
- [7] 贾海霞,宗义强,过健俐,等. 产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌的分子流行病学研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2005, 34(5):625-627.
- [8] 韩玲芳,李医,陈利涛,等. 124 株肺炎克雷伯菌耐药性分析和产 ESBLs 株耐药基因分型研究[J]. 现代实用医学, 2013, 25(4):398-400.
- [9] 倪桂莲,王冬国. 神经内科住院患者感染肺炎克雷伯菌耐药性分析与产 ESBLs 酶耐药基因检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(16):3326-3328.
- [10] 冯福英,洪宇,杨湘越,等. 耐亚胺培南肺炎克雷伯菌耐药基因检测与分子流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12):2650-2653.
- [11] 张丽,朱元祺,张小兵,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药基因检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 20(23):5734-5736.
- [12] 唐韵,潘丽萍,章蓓蕾. 产超广谱 β -内酰胺酶菌的耐药性与基因型分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(18):3938-3941.
- [13] 余倩,胡志东,田彬,等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因及毒力因子研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 32(1):52-58.
- [14] 吴连根,刘旗明. ICU 产 ESBLs 大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌感染的分布及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 22(11):1658-1660.
- [15] 张致平. β -内酰胺类抗生素研究的进展[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(1):61-67.
- [16] 丁百兴,王明贵. 非碳青霉烯类 β -内酰胺类抗生素治疗产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(1):96.

(收稿日期:2019-04-12 修回日期:2019-08-12)

(上接第 3009 页)

值,联合生化指标检测对糖尿病正确的分型及治疗具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes care, 2011, 34 (Suppl 1): S62-S69.
- [2] 胡晖,陆伟成. 糖尿病自身抗体检测在成人隐匿型糖尿病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16):2329-2330.
- [3] MIAO D, GUYER K M, DONG F, et al. GAD65 autoantibodies detected by electrochemiluminescence assay identify high risk for type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(12):4174-4178.
- [4] 周培刚. 自身免疫性糖尿病相关抗体检测的研究进展[J]. 临床医药文献杂志, 2018, 5(11):185-187.
- [5] 王庆淑. 糖尿病自身抗体阳性与胰岛细胞功能关系的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22):2757-2758.
- [6] 钱鹏. 2 型糖尿病患者胰岛自身抗体阳性分布及 C 肽和相关生化指标的变化[J]. 检验医学杂志, 2016, 31(1):9-12.
- [7] 蒙桂文. 胰岛自身抗体联合生化指标检测在成人隐匿性糖尿病诊断中的临床意义[J]. 检验医学与临床杂志, 2012, 9(12):1430-1431.
- [8] 韩静,苏胜偶,李亚伟,等. 老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝血清 nesfatin-1 变化及其影响因素[J]. 临床输血与检验杂志, 2017, 19(2):158-161.
- [9] ZAMPETTI S, CAMPAGNA G, TIBERTI C, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow up (NIRAD study 7) [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(6):697-704.
- [10] 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.
- [11] 卢建强. 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[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2):238-240.
- [12] 徐新波. 糖化白蛋白检测在妊娠期血糖监测中的应用[J]. 临床输血与检验, 2014, 16(2):168-170.
- [13] 徐丽珍,王晓燕,朱丽萍. 胰岛 β 细胞自身抗体及 C 肽检测对成人迟发型糖尿病诊断的意义[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(3):293-294.
- [14] 李翠. 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.
- [15] 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.

(收稿日期:2019-03-18 修回日期:2019-07-26)