

• 论 著 •

胰岛自身抗体定量检测在糖尿病分型诊断中的应用价值*

黄惠¹, 林小凤², 谢思¹, 梁淑慧¹, 邓日辉^{1△}

1. 广州中医药大学第一附属医院检验科, 广东广州 510405; 2. 厦门大学附属福州

第二医院内分泌科, 福建福州 350007

摘要:目的 探讨抗酪氨酸磷酸酶抗体(IA2)、抗胰岛细胞抗体(ICA)、抗胰岛素抗体(IAA)和抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)及生化指标在糖尿病分型诊断中的应用价值。方法 选取 2019 年 9 月至 2021 年 6 月广州中医药大学第一附属医院收治的 195 例糖尿病患者作为研究对象。研究对象中 2 型糖尿病(T2DM)患者 150 例(T2DM 组)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)患者 45 例(LADA 组),另同时选取体检健康者 50 例作为对照组。各组分别进行 4 种胰岛自身抗体、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化血清蛋白(GA)、果糖胺(FRA)、空腹胰岛素、空腹 C 肽、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHOL)检测并对其结果进行比较分析。结果 LADA 组的 ICA、IAA、GADA 阳性率均高于对照组和 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LADA 组 GADA、ICA+GADA、ICA+IAA+GADA 阳性率均高于 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LADA 组的 ICA、GADA 水平均高于对照组和 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LADA 组 HbA1c、GA、FRA、FBG 水平均高于 T2DM 组,空腹胰岛素、空腹 C 肽、TG 水平均低于 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LADA 组患者的 GADA 水平与 HbA1c、GA、FRA、FBG 呈正相关($P < 0.05$),与空腹胰岛素、空腹 C 肽呈负相关($P < 0.05$);而 LADA 组患者的 ICA、IAA 水平与各生化指标均无相关性($P > 0.05$)。结论 胰岛自身抗体联合生化指标的定量检测对糖尿病初期 LADA 的鉴别诊断和胰岛 β 细胞功能预判具有重要价值,对 LADA 的早期诊断和早期治疗有一定的指导意义。

关键词:胰岛自身抗体; 成人隐匿性自身免疫性糖尿病; 抗谷氨酸脱羧酶抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.011

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2023)05-0565-06

文献标志码:A

Application of quantitative detection of islet autoantibodies in the diagnosis of diabetes types*

HUANG Hui¹, LIN Xiaofeng², XIE Si¹, LIANG Shuhui¹, DENG Rihui^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. Department of Endocrinology, Fuzhou Second Hospital of Xiamen University, Fuzhou, Fujian 350007, China

Abstract: **Objective** To investigate the application value of anti-tyrosine phosphatase antibody (IA2), islet cell antibody (ICA), insulin autoantibodies (IAA) and glutamate decarboxylase antibody (GADA) and biochemical indicators in the diagnosis of diabetes. **Methods** A total of 195 diabetic patients admitted to the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine from September 2019 to June 2021 were selected as the research subjects. 150 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM group) and 45 patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA group) were included in the study, and 50 healthy subjects were selected as control group. All cases were tested for 4 islet autoantibodies, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), glycosylated serum protein (GA), fructosamine (FRA), fasting insulin, fasting C-peptide, triglyceride (TG) and total cholesterol (CHOL) were detected in each group, and the results were compared and analyzed. **Results** The positive rates of ICA, IAA and GADA in the LADA group were higher than those in the control group and T2DM group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of GADA, ICA+GADA, ICA+IAA+GADA in the LADA group were higher than those in the T2DM group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of ICA and GADA in the LADA group were higher than those in the control group and T2DM group, and the

* 基金项目:广东省中医药局中医药科研项目(20211131)。

作者简介:黄惠,女,技师,主要从事临床免疫学检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: drh200200806@126.com。

difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of HbA1c, GA, FRA, and FBG in the LADA group were higher than those in the T2DM group, and the levels of fasting insulin, fasting C-peptide, and TG were lower than those in the T2DM group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The GADA level in the LADA group was positively correlated with HbA1c, GA, FRA, and FBG ($P < 0.05$), and negatively correlated with fasting insulin and fasting C-peptide ($P < 0.05$); while the ICA and IAA level of the LADA group were There was no correlation with each biochemical index ($P > 0.05$). **Conclusion** The quantitative detection of islet autoantibodies combined with biochemical indicators is of great value for the differential diagnosis of LADA in the early stage of diabetes and the prediction of islet β -cell function, and has certain guiding significance for the early diagnosis and early treatment of LADA.

Key words: islet autoantibodies; latent autoimmune diabetes in adults; glutamate decarboxylase antibody

糖尿病是一种由胰岛素分泌或胰岛素生物作用缺陷引起的多病因代谢性疾病,以慢性高血糖为主要特征。长期的碳水化合物、脂肪及蛋白质摄入紊乱会导致多种并发症,急性并发症主要有糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖综合征等,慢性并发症主要体现在眼、心脏、肾、血管、神经的慢性损害及功能障碍。因此,在糖尿病初始阶段的早期诊断和精准分型对于促进血糖控制和保留残留的胰岛 β 细胞功能显得尤为重要^[1]。成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)是自身免疫性糖尿病的常见类型,以隐匿和缓慢为主要特征,血清中常常能检测到胰岛自身抗体。LADA 早期临床症状与 2 型糖尿病(T2DM)相似,但部分 LADA 患者胰岛 β 细胞功能减退平均速率是 T2DM 的 3 倍^[2]。在临床诊疗工作中能从初诊 T2DM 患者中甄别出 LADA,并采取正确的治疗策略以减缓胰岛 β 细胞的功能衰退,对临床患者的治疗具有重要的临床意义。胰岛自身抗体是目前最常用的诊断自身免疫性糖尿病的经典生物标志物之一,应用于临床的标志物有抗酪氨酸磷酸酶抗体(IA2)、抗胰岛细胞抗体(ICA)、抗胰岛素抗体(IAA)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)和锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)等,但指导糖尿病诊断的最佳胰岛自身抗体组合尚未明确。目前国内研究胰岛自身抗体以阳性率、联合检测阳性率为主,且多采用定性实验,对糖尿病早期鉴别诊断具有一定的价值,但该方法灵敏度较低,亦不能准确反映体内胰岛自身抗体的水平。目前有关胰岛抗体水平定量检测研究不多,抗体水平与生化指标的相关研究甚少,本研究采用磁微粒化学发光法检测糖尿病患者胰岛自身抗体,具有高灵敏度、定量监测的优点。通过定量检测胰岛自身抗体 IA2、ICA、IAA、GADA 及生化指标空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化血清清蛋白(GA)、果糖胺(FRA)、空腹胰岛素、空腹 C 肽、甘油三酯(TG)和总胆固醇(CHOL),比较各组自身抗体的阳性率、自身抗体水平及生化指标水平,并分析胰岛自身抗体水平与生化

指标的相关性,探讨糖尿病分型诊断的最佳胰岛自身抗体组合,以及预测 LADA 患者胰岛治疗需要的临床应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2021 年 6 月在广州中医药大学第一附属医院收治的 195 例糖尿病患者作为研究对象,所有患者均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)提出的糖尿病诊断标准,排除近期应用胰岛素治疗、合并器质性病变、存在严重肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤及急慢性感染者。研究对象中 T2DM 患者 150 例(T2DM 组)、LADA 患者 45 例(LADA 组)。T2DM 组男 77 例、女 73 例,年龄 19~85 岁,平均(56.30 ± 12.75)岁;LADA 组男 24 例、女 21 例,年龄 21~77 岁,平均(51.47 ± 13.66)岁。同时选取体检健康者 50 例作为对照组,其中男 24 例、女 26 例,年龄 20~79 岁,平均(52.92 ± 13.12)岁。对照组无血脂和血糖异常,无糖尿病家族史。3 组性别构成和年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。参照 2021 版 LADA 诊疗中国专家共识^[3],具备以下 3 项,即可诊断 LADA:(1)发病年龄 ≥ 18 岁;(2)ICA、GADA、IA2 和 IAA 4 种抗体之一呈阳性,或胰岛自身免疫 T 细胞阳性;(3)诊断糖尿病后至少 6 个月内不需要胰岛素治疗。本研究经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 IA2、IAA、ICA、GADA 采用浩欧博公司的 SMART6500 全自动发光仪及配套试剂进行检测。GA、FRA、FBG、TG、CHOL 采用德国 Roche Cobas8000 分析系统进行检测,其中 GA 使用四川迈克生物提供的试剂,其余项目均采用罗氏全自动生化仪配套试剂。空腹胰岛素和空腹 C 肽采用德国 Roche Cobas e601 电化学发光分析仪及配套试剂进行检测。HbA1c 采用日本 arkary HA8180 糖化血红蛋白仪及 arkary 配套试剂进行检测。

1.3 方法 抽取所有受试者清晨空腹状态下的静脉血,分离血清,用于胰岛自身抗体、生化项目及空腹胰

岛素和空腹 C 肽检测。采集静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾抗凝全血标本用于 HbA1c 检测。胰岛自身抗体采用磁微粒化学发光免疫分析法。GA 方法为酶法,检测得出 GA 浓度和清蛋白浓度,计算出 GA 值(%)。FRA、FBG、TG、CHOL 方法分别为比色法、己糖激酶法、GPO-PAP 法和 COD-PAP 法,HbA1c 方法为离子交换层析法。胰岛自身抗体的参考区间:IA2>10 IU/mL 为阳性;ICA>20 RU/mL 为阳性;IAA>20 RU/mL 为阳性;GADA>10 IU/mL 为阳性。各指标联合检测时,若其中任何一个指标为阳性,则判断联合检测的结果为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验。采用 Spearman 相关分析指标间的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 T2DM 组、LADA 组 and 对照组的胰岛自身抗体阳性率比较 3 组间 ICA、IAA、GADA 阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两两比较发现,LADA 组 ICA、IAA、GADA 阳性率均高于对照组和 T2DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM 组 IAA 阳性率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 IA2、ICA、IAA 和 GADA 阳性率比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	IA2	ICA	IAA	GADA
T2DM 组	150	8(5.33)	6(4.00) [#]	26(17.33) ^{*#}	6(4.00) [#]
LADA 组	45	4(8.88)	13(28.88) [*]	16(35.55) [*]	33(73.33) [*]
对照组	50	3(6.00)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)
χ^2		1.002	23.444	19.524	136.217
<i>P</i>		0.646	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 LADA 组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 T2DM 组和 LADA 组的胰岛自身抗体联合检

测阳性率比较 LADA 组 GADA、ICA+GADA、ICA+IAA+GADA 阳性率均高于 T2DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$);LADA 组 ICA+IAA+GADA 阳性率为 93.33%,高于 GADA、ICA+GADA 阳性率,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM 组 ICA+IAA+GADA 阳性率高于 GADA、ICA+GADA 阳性率,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 T2DM 组、LADA 组 and 对照组的胰岛自身抗体水平比较 3 组间 IA2、ICA、GADA 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两两比较发现,T2DM 组 IA2、ICA、GADA 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);LADA 组 ICA、IAA、GADA 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM 组 IA2、ICA、GADA 水平与 LADA 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 T2DM 组和 LADA 组 ICA、IAA 和 GADA 联合检测阳性率比较[n(%)]				
组别	<i>n</i>	GADA	ICA+GADA	ICA+IAA+GADA
T2DM 组	150	6(4.00)	12(8.00)	38(25.33) ^{*#}
LADA 组	45	33(73.33)	34(75.55)	42(93.33) ^{*#}
χ^2		104.000	87.643	66.156
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 GADA 阳性率比较,^{*} $P<0.05$;与 ICA+GADA 阳性率比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 T2DM 组和 LADA 组的生化指标水平比较 LADA 组 HbA1c、GA、FRA、FBG 水平均高于 T2DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$);LADA 组空腹胰岛素、空腹 C 肽、TG 水平均低于 T2DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 LADA 组 ICA、IAA、GADA 水平与生化指标的相关性分析 LADA 组患者的 GADA 水平与 HbA1c、GA、FRA、FBG 呈正相关($P<0.05$),与空腹胰岛素、空腹 C 肽呈负相关($P<0.05$);而 LADA 组患者的 ICA、IAA 水平与各生化指标均无相关性($P>0.05$)。见表 5。

表 3 3 组 IA2、ICA、IAA 和 GADA 水平比较[M(P_{25}, P_{75})]

组别	<i>n</i>	IA2(IU/mL)	ICA(RU/mL)	IAA(RU/mL)	GADA(IU/mL)
T2DM 组	150	2.000 0(2.000 0,2.075 0) ^{*#}	2.000 0(2.000 0,2.837 5) ^{*#}	3.360 0(2.000 0,9.960 0)	2.000 0(2.000 0,2.312 5) ^{*#}
LADA 组	45	2.000 0(2.000 0,4.365 0)	4.990 0(2.000 0,26.735 0) [*]	5.010 0(2.075 0,31.995 0) [*]	36.650 0(5.235 0,89.350 0) [*]
对照组	50	2.745 0(2.000 0,4.257 5)	2.930 0(2.000 0,6.397 5)	3.250 0(2.202 5,6.445 0)	2.000 0(2.000 0,2.000 0)
<i>H/χ²</i>		25.505	38.641	4.420	94.172
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.110	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 LADA 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 T2DM 组和 LADA 组生化指标水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	GA(%)	FRA(μmol/L)	FBG(nmol/L)
T2DM 组	150	8.35(6.80,10.20)	21.050(16.400,29.325)	332.0(280.0,411.5)	7.435(5.905,9.278)
LADA 组	45	9.70(7.70,12.10)	29.500(21.400,38.600)	421.0(327.0,497.0)	8.660(6.930,11.865)
<i>U</i>		2 404.0	2 167.5	2 229.0	2 496.5
<i>P</i>		0.003	<0.001	0.001	0.008

组别	<i>n</i>	空腹胰岛素(μIU/mL)	空腹 C 肽(ng/mL)	TG(mmol/L)	CHOL(mmol/L)
T2DM 组	150	8.120(4.130,11.600)	1.955(1.400,2.620)	1.490(1.080,2.268)	4.455(3.728,5.320)
LADA 组	45	3.790(0.861,7.510)	0.807(0.369,1.465)	1.030(0.805,1.655)	4.440(4.040,5.295)
<i>U</i>		1 899.5	1 403.0	2 188.5	3 047.0
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.323

表 5 LADA 组胰岛自身抗体水平与生化指标的相关性分析

项目	HbA1c	GA	FRA	FBG	空腹胰岛素	空腹 C 肽	TG	CHOL
ICA 水平								
<i>r</i>	−0.009	0.037	−0.028	0.074	−0.114	−0.021	−0.248	−0.055
<i>P</i>	0.954	0.808	0.854	0.631	0.457	0.890	0.100	0.987
IAA 水平								
<i>r</i>	−0.281	−0.241	−0.239	0.135	−0.285	−0.037	0.094	−0.125
<i>P</i>	0.061	0.111	0.114	0.376	0.058	0.809	0.541	0.412
GADA 水平								
<i>r</i>	0.546	0.525	0.526	0.299	−0.375	−0.338	−0.083	0.209
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.046	0.011	0.023	0.587	0.169

注：45 例 LADA 患者中,IA2 阳性患者只有 4 例,故未进行相关性分析。

3 讨 论

糖尿病是一组由胰岛素分泌或作用缺陷引起的以慢性血糖水平升高为特征的代谢性疾病,其发病率呈逐年上升趋势,据国际糖尿病联合会统计,全球估计有 4.60 亿人患有糖尿病,到 2040 年,这一数字预计将上升至 6.42 亿^[4]。糖尿病已成为目前我国一个严重的、紧迫的公共卫生问题,中国有超过 1 亿的成年人患有糖尿病,比世界上任何其他国家都多。根据 1999 年 WHO 糖尿病专家委员会提出的病因学分型标准,将糖尿病分为四大类:1 型糖尿病(T1DM)、T2DM、其他特殊类型的糖尿病和妊娠期糖尿病,2021 年美国糖尿病协会(ADA)标准糖尿病分型延续了既往的 ADA 标准,并且将 LADA 重新命名为“成人缓慢进展的免疫介导性糖尿病”,认为其应归属于 T1DM 的范畴。LADA 是由自身免疫机制导致胰岛 β 细胞损伤引起的一种自身免疫性糖尿病,发病原因与遗传因素、环境因素和自身免疫机制等有关^[5]。LADA 临床表现类似 T2DM,临床上容易将其误诊为 T2DM。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,因此早期正确的分型诊断和治疗具有重要的临床

意义^[6]。在 T2DM 治疗过程中如 HbA1c、血糖水平等异常难控制时,应考虑 LADA 的可能,并对空腹 C 肽进行动态观察,及时了解胰岛 β 细胞功能,调整治疗方案。

胰岛自身抗体是自身免疫性糖尿病的血清标志物,临床上常用 IA2、ICA、IAA、GADA 等。检测胰岛自身抗体可以指导糖尿病临床分型,预测胰岛 β 细胞功能,有助于从 T2DM 中筛查出 LADA 及预测疗效。谷氨酸脱羧酶是一种糖尿病自身抗原,是谷氨酸转化为抑制性神经递质 γ 氨基丁酸的限速酶。GADA 具有出现早、持续时间长、年龄跨度大、阳性率高等特点,是目前诊断和预测胰岛功能特异度和灵敏度俱佳的血清标志物,其阳性有助于排除 T2DM^[7]。ICA 为针对胰岛自身细胞的抗体,其靶抗原是胰岛细胞的细胞质和微粒体成分,属于一种混合抗体,主要为 IgG 类抗体,是胰岛细胞中 β 细胞损伤的标记物,具有高敏感性和高特异性的特点,可作为疾病早期的预测指标。高水平的 ICA 常预示疾病进展迅速,随着病程延长,阳性率逐渐减低,因此是良好的早期预测指标^[8]。IAA 是指尚未使用外源性胰岛素或使用时间不超过 7~10 d 的个体中产生的针对内源性胰岛素的自身抗体,主要为 IgG 抗体,随着年龄增长阳性率逐渐下降,

被认为是持续时间最短的抗体^[9]。IA2 在神经内分泌细胞中表达,主要存在于新发的 T1DM 患者中,但在 T1DM 确诊多年后也仍可检测到 IA2 的存在,属于胰岛自身免疫活动的早期标志物,其出现通常预示疾病进展迅速。

本研究结果显示,LADA 组的 ICA、IAA、GADA 阳性率分别为 28.88%、35.55%、73.33%,均显著高于对照组和 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),IAA、GADA 阳性率与秦雪鸽^[10]报道结果一致,但比李秀平^[11]报道结果高,可见磁微粒化学发光法和电化学发光法的灵敏度都较高,且均高于酶联免疫吸附法,化学发光法能检测到较低浓度的胰岛自身抗体,从而提高胰岛自身抗体的阳性率,能更早为糖尿病的鉴别诊断提供辅助依据;而 ICA 阳性率较秦雪鸽等^[10]和李秀平^[11]报道结果低,可能与磁微粒化学发光法生物素标记抗原种类及研究选取的人群不同有关,不同的研究存在一定的差异。此外,3 组 IA2 阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与黄干等^[12]报道结果较一致,进一步加测 IA2 并不能增加 LADA 的疾病预测价值,一般不推荐其作为一线的筛查指标。LADA 组 ICA+GADA 阳性率显著高于 T2DM 组,LADA 组 ICA+IAA+GADA 阳性率显著高于 T2DM 组。LADA 组 ICA+GADA、ICA+IAA+GADA 联合检测的阳性率均高于单项检测的阳性率。表明联合检测多种抗体可减少 LADA 尤其是临床特征与 T2DM 相似的 LADA 患者的漏诊^[13]。

LADA 组的 ICA、GADA 水平均显著高于对照组和 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),可能由于 LADA 的 β 细胞遭到免疫性破坏,机体产生较强的免疫应答,从而产生较高水平的抗体。由于 ICA 水平会随着病程进展而下降,从而动态监测 ICA 水平对于胰岛功能具有一定的预测功能。GADA 水平能预测患者的胰岛 β 细胞功能,GADA 高水平的 LADA 患者的胰岛 β 细胞衰竭速度更快,更早依赖于胰岛素的治疗^[14]。目前有关 LADA 胰岛自身抗体水平定量检测相关研究较少,本研究结果表明,联合测定 ICA 及 GADA 水平变化,为糖尿病的鉴别诊断提供新思路,为临床确定治疗方案提供参考。3 组 IAA 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可能由于本研究纳入对象的年龄过大有关系,随着年龄增长,IAA 水平逐渐下降,同时说明单项检测容易造成漏诊,多个胰岛自身抗体联合检测更具优势。

HbA1c、GA、FRA 都是反映抽血前一段时间的血糖平均水平的指标,均不受抽血时间和饮食的影响。HbA1c 是 Hb β 链末端氨基酸与葡萄糖进行缩合反应形成 HbA1c 酮氨化合物,反映抽血前 2~3 个月的血糖水平。GA 是葡萄糖与血清清蛋白发生非媒促糖化反应的产物,半衰期 17~19 d,反映近 2~3 周

的平均血糖水平。FRA 是连接在血液和组织蛋白上的非酶性糖化,反映近 1~3 周的平均血糖水平,是糖尿病诊断和治疗中的快速指示剂。本研究结果显示,LADA 组 HbA1c、GA、FRA、FBG 水平均高于 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与朱红娟等^[15]报道结果较一致,可见 LADA 组患者的血糖控制不如 T2DM 组理想。因此,LADA 组患者需更严格地控制血糖水平,监测血糖变化,降低高血糖对人体器官和组织的慢性损伤,且 HbA1c、GA、FRA 均可作为糖尿病患者监测血糖水平的指标,三者趋势变化较一致,可根据患者的具体情况选择具体项目。空腹 C 肽和胰岛素都是反映胰岛细胞贮存和分泌功能的指标,本研究 LADA 组空腹胰岛素、空腹 C 肽都低于 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与王佳佳等^[16]报道结果较为一致,可能由于胰岛自身抗体结合胰岛细胞形成抗原抗体复合物,免疫反应使胰岛细胞发生损伤、溶解、死亡,残留的正常功能的胰岛 β 细胞较少,从而导致血清中空腹胰岛素和空腹 C 肽水平明显降低。TG 是机体储存能量的形式,受生活条件和饮食方式、年龄、性别等影响,本研究 LADA 组 TG 水平低于 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与 T2DM 的发病机制和发病特点相符。

此外,本研究结果显示 LADA 组患者的 GADA 水平与 HbA1c、GA、FRA、FBG 呈正相关($P < 0.05$),与空腹胰岛素、空腹 C 肽呈负相关($P < 0.05$)。有研究观点认为,LADA 患者中 GADA 水平呈双峰性分布,可分为低水平的 LADA-2 型与高水平的 LADA-1 型,与低水平 GADA 的 LADA 患者相比,高水平 GADA 的 LADA 患者的胰岛素缺乏证据更明显,临床特征和治疗方案更接近于 T1DM^[17]。本研究结果也说明,尽早检测 GADA 水平能正确指导 LADA 分型,有助于预判胰岛 β 细胞的功能,指导临床采取正确的治疗策略,对 LADA 患者的诊断和治疗具有重要的临床意义。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究的样本量较小,可能使研究结果中显示出来的趋势与其他研究报道结果存在一定的差异^[10-11]。其次,本研究纳入的患者年龄较大,可能导致胰岛自身抗体阳性率降低,未来需要进一步扩大样本量。

综上所述,在糖尿病的诊疗和分型中,LADA 患者 ICA、IAA、GADA 这 3 种胰岛自身抗体阳性率及 ICA、GADA 水平都显著高于对照组和 T2DM 组。单项胰岛自身抗体的检测应用比较局限,ICA+IAA+GADA 联合检测可显著提高 LADA 患者检出率,降低其漏诊率。LADA 患者血糖控制不如 T2DM 患者理想,胰岛功能损伤证据更充分,尤其是高水平 GADA 的 LADA 患者。故在糖尿病初期对胰岛自身抗体联合生化指标进行定量检测,对糖尿病初期 LADA

的鉴别诊断和胰岛 β 细胞功能预判具有重要临床意义。

参考文献

[1] AULANNI' AM A, WURAGIL D K, SUSANTO H, et al. The early detection of type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) through rapid test reverse-flow immunochromatography for glutamic acid decarboxylase 65 kDa (GAD65)[J]. *Heliyon*, 2021, 8(1): e08695.

[2] NIU X, LUO S, LI X, et al. Identification of a distinct phenotype of elderly latent autoimmune diabetes in adults: LADA China Study 8[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(1): e3068.

[3] 罗说明, 周智广. 《成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021 版)》解读[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(1): 17-20.

[4] WANG Z D, ZHANG J, XU H, et al. Development and validation of a prevalence model for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) among patients first diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM)[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27(1): e932725.

[5] HUANG J, PEARSON J A, WONG F S, et al. Innate immunity in latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(1): e3480.

[6] CARLSSON S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes[J]. *Front Physiol*, 2019, 10(1): 320.

[7] AL-ZUBAIRI T, AL-HABORI M, SAIF-ALI R. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its metabolic characteristics among Yemeni type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14(1):

4223-4232.

[8] 吕磊, 何亚琼, 王玲玲, 等. 三种抗体联合 C 肽检测诊断糖尿病分型与评估病情应用价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(9): 1457-1460.

[9] 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.

[10] 秦雪鸽, 马斌, 关慷慷, 等. ICA、GAD-Ab、IAA 联合检测在成人隐匿性自身免疫性糖尿病诊断中的应用[J]. *右江医学*, 2021, 49(3): 220-223.

[11] 李秀平. 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价值分析[J]. *系统医学*, 2021, 6(8): 59-61.

[12] 黄干, 周智广. 胰岛自身抗体在糖尿病精准诊断和预测中的价值及进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(1): 40-44.

[13] 刘艺文, 余洁, 马明磊, 等. 1 型糖尿病患者血清胰岛自身抗体阳性率及其与临床指标的相关性[J]. *中国医刊*, 2019, 54(4): 371-375.

[14] 刘雪芳, 夏碧文, 李素燕, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病并肾脏病变的临床特征及其与 GAD 抗体滴度的关系[J]. *现代医院*, 2021, 21(9): 1448-1450.

[15] 朱红娟, 金海勇, 覃江凤. 胰岛自身抗体和 C 肽在成人隐匿性自身免疫性糖尿病诊断与鉴别诊断中的价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(2): 189-192.

[16] 王佳佳, 林洁, 肖小芬. 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检验效果分析[J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(18): 77-80.

[17] 肖扬, 李霞, 周智广. 糖尿病连续疾病谱: 理念与实践[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(7): 457-460.

(收稿日期: 2022-08-18 修回日期: 2023-01-09)

(上接第 564 页)

[9] 范世珍, 陈旭娜, 于波海. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(5): 800-803.

[10] 黄冉冉, 徐英英, 陈矢. 比较中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞和平均血小板体积对早期糖尿病肾病的预测价值[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2019, 13(1): 76-80.

[11] 谢而付, 蒋理, 凌芸, 等. 血清 CEA、CA19-9 和 CHI3L1 在胰腺癌患者中的诊断价值比较[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(2): 309-311.

[12] MA B, AKOSMAN B, KAMLE S, et al. CHI3L1 regulates PD-L1 and anti-CHI3L1-PD-1 antibody elicits synergistic antitumor responses[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(21): e137750.

[13] CHOI Y Y, SEONG K M, LEE H J, et al. Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells ameliorated intestinal inflammatory response by radiation through SOCS3 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 826.

[14] LIU W, LONG Q, ZHANG W, et al. miRNA-221-3p de-

rived from M2-polarized tumor-associated macrophage exosomes aggravates the growth and metastasis of osteosarcoma through SOCS3/JAK2/STAT3 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(15): 19760-19775.

[15] 朱缘圆, 陈敏, 樊燕, 等. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 在诊断慢性乙型肝炎肝纤维化中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(19): 2853-2855.

[16] TAO H, SHI P, ZHAO X D, et al. DNMT1 deregulation of SOCS3 axis drives cardiac fibroblast activation in diabetic cardiac fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3481-3494.

[17] MO G, FU H, HU B, et al. SOCS3 Promotes ALV-J virus replication via inhibiting jak2/stat3 phosphorylation during infection[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11(1): 748795.

[18] 梁珊燕. 血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 检测在 HBV 相关慢性肝病中的临床价值研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2019.

(收稿日期: 2022-04-21 修回日期: 2023-01-22)