

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

陈 杰, 胡小平[△] (湖北省孝感市中心医院检验科 432100)

【摘要】 目的 研究蛋白酪氨酸磷酸酶抗体对成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)的诊断效果及意义,对临床糖尿病的检验及诊断提供指导依据。**方法** 选择该科室自 2012 年 12 月至 2013 年 6 月接受检验的 300 例患者作为研究对象,其中 50 例经葡萄糖耐量试验(OGTT)餐后 2 h 血糖及空腹血糖正常,且均无任何自身免疫性疾病和糖尿病家族史;250 例初诊为 2 型糖尿病(T2DM)。应用放射配体检验方法检测患者的谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)以及蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)。**结果** LADA 患者 IA-2A 阳性的滴度较高者,空腹 C 肽低、体质量轻、年龄小、胰岛素的使用率高、GAD-Ab 常为阳性;C 肽水平以及体质量较轻的患者 IA-2A 阳性率更高,且阳性检出率与患者年龄负相关,在老龄人群中阳性率更低;联合应用 IA-2A 及 GAD-Ab 检测时可使 T2DM 的检出率提高。**结论** IA-2A 对 LADA 的诊断有着较好的辅助效果,应在临床检验科加以推广应用。

【关键词】 蛋白酪氨酸磷酸酶抗体; 成人隐匿性自身免疫性糖尿病; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.09.049 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)09-1252-02

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)与 1 型糖尿病(T1DM)的发病机制相同,属于 T1DM 的一种亚型,主要是患者的胰岛 β 细胞因自身的免疫性因素而受到损伤,受免疫介导作用影响的胰岛 β 细胞受到慢性损伤引起细胞及体液免疫。该病患者的临床症状类似于 2 型糖尿病(T2DM),可在长时间内表现为非胰岛素依赖状态, β 细胞的损害程度逐渐发展,且过程较为漫长,患者较晚才会发病^[1],需常年进行胰岛素的治疗,在对该病进行诊断时,需对各项免疫学指标进行检测,根据检测结果进行诊断及相关治疗。本研究利用放射配体法检测蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)对 LADA 的诊断效果及意义,对临床糖尿病的检验及诊断提供指导依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 12 月至 2013 年 6 月在本科室接受检验的 300 例患者作为研究对象,其中 50 例经葡萄糖耐量试验(OGTT)餐后 2 h 血糖(2 hBG)及空腹血糖(FBG)正常,且均无任何自身免疫性疾病和糖尿病家族史,男 30 例,女 20 例,年龄 32~78 岁,平均(49.5±2.9)岁;其他 250 例初诊为 T2DM,发病年龄均在 15 岁以上,已经继发性糖尿病患者排除。研究对象在起病的半年之内均未出现酮症酸中毒或是酮症,所有患者均符合研究标准。其中男 145 例,女 105 例,年龄 49~81 岁,平均(50.2±1.9)岁。

1.2 方法

1.2.1 IA-2A 的检测方法 应用放射配体方法,构建并逐渐扩增 IA-2 重组质粒,将其在试管内进行转录以及翻译,纯化被标记过的抗原;各准备两管质控血清以及标本,分别为 5 μ L,使用 1.5 mL 的 EPPendod 管,将其与 200 μ L 的 35S-IA-2 抗原混匀后使其放射性达 3×10^4 ,在 4 $^{\circ}$ C 的环境中混匀保存^[2]。第 2 天,将各管中分别加入蛋白 A-琼脂糖沉淀抗原抗体复合物 30 μ L^[3],混匀后继续在 4 $^{\circ}$ C 的环境中保存 1 h。将沉淀物冲洗 4 次,冲洗液选择 750 μ L 的 Iris 缓冲盐液,冲洗完毕后分别在各管内注入闪烁液 1 mL,将其放于闪烁技术仪中,观察 3 min。结果为阳性时可显示为 IA-2A 指数超过 0.007^[4];检测

谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)时,GAD-Ab 指数大于或等于 0.05 时可记录为阳性。

1.2.2 统计学处理 应用 SPSS10.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;用非参数检验应用非正态分布资料。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖尿病患者抗体处在不同状态时的特点 (1)和 T2DM 患者相比,单纯 IA-2A 阳性者的餐后 2 h C 肽(2 hC-P)、空腹 C 肽(FC-P)、心室收缩(SBP)水平较低,体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)值较低,自身年龄,发病年龄均较小,C 肽、血清 LDL 水平较低;糖尿病引发周围神经的病变、糖尿病肾病的概率较低,2 hBG、FBG 更高,胰岛素治疗的使用比例更高,以上数据对比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)设定 0.1 为 IA-2A 指数的切点,将 IA-2A 阳性患者分为两个不同抗体滴度的亚组,相对于低滴度患者,高滴度患者的起病年龄及自身年龄更小,高血压的比例更低,FC-P、BMI 值低,GADAb 的阳性率、胰岛素治疗的使用率更高。

2.2 GAD-Ab 阳性检出率高于 IA-2A 阳性检出率;单独 IA-2A 阳性检出率低于 IA-2A、GAD-Ab 联合检出阳性率。若 GAD-Ab 检测呈阳性时再次进行 IA-2A 检测,可有效提高 LADA 的阳性检出率;在初诊为 T2DM 患者中 IA-2A 的阳性率为 2.1%;在病程不满 1 年的患者中,年龄在 25~65 岁的患者中阳性率为 2.7%,年龄 35~75 岁的患者中,阳性率为 2.3%;起病年龄在 25~34 岁的患者,IA-2A 阳性率最高,且随着患者年龄增大逐渐降低。

2.3 IA-2A 和 GAD-Ab 阳性患者的特点 糖尿病患者两者均为阳性的患者起病年龄及自身年龄最小,2 hC-P、FC-P 水平最低,WHR、BMI 值最低,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、舒张压(DBP)、SBP、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平均较低,胰岛素治疗的使用比例较高,和两者均为阴性的患者之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

[△] 通讯作者,E-mail:huxiaoping0501@163.com。

表 1 各指标在不同类型患者中的比较

指标	IA-2A(+) GAD-Ab(+)	IA-2A(+) GAD-Ab(-)	IA-2A(-) GAD-Ab(+)	IA-2A(-) GAD-Ab(-)
<i>n</i>	5	5	35	205
性别(男/女)	2/3	2/3	18/17	125/80
年龄(岁)	46(29~70)	52(26~79)	53(27~81)	54(15~89)
起病年龄(岁)	39(23~64)	48(27~78)	51(17~80)	53(16~87)
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	20.7 $\pm$ 2.9	22.9 $\pm$ 4.1	22.5 $\pm$ 3.6	23.4 $\pm$ 3.1
WHR($\bar{x}\pm s$)	0.85 $\pm$ 0.05	0.86 $\pm$ 0.04	0.88 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.05
DBP(mm Hg)	80(54~151)	81(57~131)	75(56~134)	74(51~127)
SBP(mm Hg)	121(91~182)	121(96~159)	131(92~243)	124(81~223)
FBG(mmol/L)	12.7(2.5~25.9)	11.5(4.1~20.3)	8.6(2.1~29.3)	7.6(2.3~31.2)
2hBG(mmol/L)	15.4(3.2~29.1)	18.2(7.1~29.1)	14.2(4.2~35.4)	13.2(2.6~30.4)
HbA1c(%)	10.2(4.3~16.2)	10.1(5.7~16.2)	9.1(1.3~17.3)	8.2(0.1~19.2)
FC-P(mmol/L)	0.24(0.05~1.32)	0.51(0.13~3.20)	0.50(0.02~1.57)	0.52(0.04~3.21)
2hC-P(mmol/L)	0.42(0.04~4.21)	1.39(0.12~4.23)	0.95(0.03~1.65)	1.12(0.07~7.53)
TG(mmol/L)	1.2(0.3~2.2)	1.6(0.9~18.2)	1.4(0.6~6.9)	1.5(0.2~23.8)
TC(mmol/L)	4.0(2.3~5.2)	5.0(0.8~18.2)	4.5(0.2~15.3)	4.6(1.2~17.9)
HDL-C(mmol/L)	1.1(0.2~2.1)	1.2(0.2~2.3)	1.3(0.3~2.4)	1.2(0.3~4.1)
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.0 $\pm$ 0.1	2.5 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.1	2.9 $\pm$ 1.2
DR(%)	13.4	10.2	13.9	21.3
DN(%)	13.4	10.1	21.0	30.2
DPN(%)	26.8	15.3	25.7	36.0

3 讨 论

IA-2A 是一种重要的胰岛细胞抗体。近年来,有研究显示该种抗体存在于 T2DM 患者体内^[5-7]。而不同患者体内 IA-2A 的阳性检出率存在一定的差异,可因患者的检测方法、标本数等的不同而获得不同的结果。本研究中,LADA 患者 IA-2A 阳性的滴度较高者,FC-P 肽低、体质量轻、年龄小、胰岛素的使用率高、GAD-Ab 常为阳性;C 肽水平以及体质量较轻的患者 IA-2A 阳性检出率更高,且阳性检出率与患者年龄负相关,在老龄人群中阳性率更低;联合应用 IA-2A 及 GAD-Ab 检测时可使 T2DM 的检出率提高,患者中 GAD-Ab 阳性检出率比 IA-2A 阳性检出率高。根据研究结果分析,可知单纯 IA-2A 阳性患者有着较多的 T2DM 特点,有较重的胰岛素抵抗效果,但本身胰岛素缺乏不严重,可将单纯 IA-2A 阳性患者作为 T1DM 的一种亚型^[8]。临床上糖尿病主要是因患者的胰岛 β 细胞受损,使其代谢出现异常或细胞数量减少。患者病情的严重程度受多种因素的作用,根据作用强度表现不同阶段的临床特点,疾病渐进性发展。对于成年以后才发病的患者,通过检测患者 IA-2A 和 GAD-Ab 的阳性率,可以对胰岛 β 细胞受损程度及功能变化情况进行判断,处在 IA-2A 阳性低滴度状态的患者有较多的抗体呈阴性 T2DM 的特点,胰岛功能良好^[9];处在 IA-2A 阳性高滴度状态的患者有较多的 T1DM 特点,胰岛功能受损较严重,以上研究同样表明,IA-2A 滴度对疾病的诊断存在一定的意义;GAD-Ab 与 IA-2A 同时存在时,通常患者的胰岛 β 细胞受到了较为严重的损害;若 IA-2A 单独存在时,仅对胰岛 β 细胞的分泌功能产生微小的影响。糖尿病患者的 IA-2A 呈阳性时,在患病的 3 年之内均需应用胰岛素进行治疗。当 IA-2A 检验呈阳性时,在患者诊断后 6 年内应用胰岛素进行治疗,价值较高。

综上所述,IA-2A 对 LADA 的诊断有着较好的辅助效果,应在临床检验科加以推广应用。

参考文献

[1] 薛莲,陈贤云,黄保荣,等.血清胰抑素 C 在诊断糖尿病早期肾损伤中的价值[J]. 检验医学与临床,2011,8(23): 2840.

[2] 董喜环.自身抗体在成人隐匿性自身免疫性糖尿病中的诊断价值[J]. 中国现代医生,2009,47(15):49-50.

[3] 程欣.谷氨酸脱羧酶抗体测定对于筛查 LADA 的临床意义[J]. 安徽医药,2009,13(5):541-542.

[4] 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,2012,9(12):1430-1431.

[5] 张德贵.糖化血红蛋白检测在糖尿病中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2012,9(18):2340-2341.

[6] 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.

[7] 彭湘杭,杨锐,艾雅琴,等.糖化血红蛋白与空腹血糖诊断糖尿病效果比较[J]. 广东医学,2011,32(7):863-865.

[8] 程欣,叶山东.糖化血红蛋白诊断和筛查糖尿病的临床进展[J]. 医学综述,2010,16(21):3308-3311.

[9] 朱永芳,唐伟,李红.2 型糖尿病慢性血管并发症的危险因素分析[J]. 广东医学,2011,32(13):1722-1724.

(收稿日期:2013-11-08 修回日期:2014-01-10)