

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.009

成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者红细胞分布宽度的变化及临床意义*

陈颖, 黄燕华, 邵君

(中山大学附属中山医院临床检验医学中心, 广东中山 528403)

摘要:目的 探讨成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)患者红细胞分布宽度(RDW)的变化及临床意义。方法 回顾性分析 LADA 患者 42 例和健康对照者 50 例基本临床资料,探讨 LADA 患者 RDW 的变化及其与糖化血红蛋白(HbA1c)的关系。结果 LADA 患者组 RDW 水平为(13.9%±0.8%),显著高于对照组的(12.2%±0.3%),差异具有统计学意义($P<0.05$);两组之间 HbA1c、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)和空腹 C 肽(FCP)水平差异均具有统计学意义($P<0.05$);LADA 患者组 RDW 与 HbA1c 呈正相关($r=0.621, P<0.05$)。结论 LADA 患者 RDW 水平较健康人群升高,可用于评估 LADA 患者疾病危险度。

关键词:隐匿性自身免疫性糖尿病; 细胞分布宽度; 糖化血红蛋白

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2390-03

Changes and clinical significance of red blood cell distribution width in adults with latent autoimmune diabetes*

CHEN Ying, HUANG Yanhua, SHAO Jun

(Center of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital Affiliated of Sun Yat-sen
University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of red blood cell distribution width (RDW) in adults with latent autoimmune diabetes (LADA). **Methods** Totally 42 patients with LADA and 50 healthy subjects were enrolled, their data were analyzed retrospectively. The change of RDW in LADA patients and the relationships with glycosylated hemoglobin (HbA1c) were analyzed. **Results** RDW in LADA patients group(13.9%±0.8%) was higher than that in healthy control group(12.2%±0.3%) and the difference was statistically significant. The difference of HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG) and fasting C peptide (FCP) between the two group were statistically significant ($P<0.05$). RDW was positively correlated with HbA1c in LADA patients group ($r=0.621, P<0.05$). **Conclusion** The level of RDW in LADA patients are higher than that in healthy people, which can be a potential index used to assess disease risk in LADA patients.

Key words: latent autoimmune diabetes; red blood cell distribution width; glycosylated hemoglobin

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)是一种自身免疫性疾病,与 1 型糖尿病的发病机制相同,不同之处在于其胰岛 β 细胞所受免疫损害呈缓慢性进展,在诊断后平均 27(13,45)个月不需要胰岛素治疗。红细胞分布宽度(RDW)是反映红细胞体积大小的变异性参数,是血常规检查项目之一,过去常作为贫血性疾病的诊断和鉴别诊断指标,近年来在炎症性疾病鉴别诊断方面应用较多。既往研究指出 RDW 与肝脏疾病、癌症、类风湿关节炎、原发性胆汁性肝硬化等自身免疫性疾病的严重程度相关^[1-2],而有关 RDW 在 LADA 患者中临床应用的文献报道较少。因此,本研究回顾性分析了 LADA 患者的资料,探讨 LADA 患

者 RDW 的变化及其与糖化血红蛋白(HbA1c)的关系。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9 月至 2017 年 5 月中山市附属中山医院住院及门诊电子病例中诊断为 LADA 的患者 42 例(LADA 组),其中男 12 例,女 30 例;年龄 35~72 岁,平均(56.0±11.0)岁。LADA 诊断符合中华医学会糖尿病学分会关于 LADA 诊疗的共识中推荐的中国 LADA 诊断标准:(1)≥30 岁起病;(2)至少一种胰岛自身抗体阳性[谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)];(3)诊断糖

* 基金项目:广东省中山市医学科研基金资助项目(2016A020108)。

作者简介:陈颖,女,主管技师,主要从事临床检验诊断方面的研究。

尿病后至少 6 个月不需要胰岛素治疗^[3-4]。排除标准:(1)线粒体基因突变的糖尿病;(2)青少年起病的成人型糖尿病患者;(3)其他原因所致的糖尿病和妊娠期糖尿病患者;(4)其他自身免疫性疾病患者;(5)合并有感染性疾病。选择同期检查健康者 50 例纳入对照组,其中男 18 例,女 32 例;年龄 38~73 岁,平均(55.3±7.3)岁,无感染病史,无糖尿病家族史,GADA、ICA 均阴性。两组研究对象年龄、性别比例等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 日本 Sysmex XN9000 血球分析仪(配套试剂、质控品及校准品);瑞士罗氏 Cobas-P8000 全自动生化分析仪(配套试剂、质控品及校准品)、美国 Bio-Rad Variant II Turbo2.0 糖化血红蛋白分析仪(配套试剂、质控品及校准品)、德国西门子 ADVIA Centaur CP 全自动化学发光免疫分析仪(配套试剂、质控品及校准品)和 EUROBlotMaster II 全自动免疫印迹仪(配套试剂及质控品)。

1.3 方法 糖尿病胰岛自身抗体检测采用免疫印迹法;HbA1c 检测采用高效液相色谱法;空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2 hPG)检测采用葡萄糖氧化酶法;空腹 C 肽(FCP)检测采用化学发光法;RDW 值从血常规结果获取。所有研究对象临床资料和实验室检查结果都从住院及门诊病历中提取,如患者多次住院或门诊就诊,使用其初次入院信息。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的数据以中位数(M)和四分位数间距(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。RDW 与 HbA1c 的相关分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者的临床资料分析比较 LADA 组 HbA1c、FPG 和 2 hPG 水平明显高于对照组,LADA 组 FCP 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象的临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	FCP (ng/mL)
LADA 组	42	8.00±0.65	9.10±0.18	15.60±0.16	0.20±0.05
对照组	50	5.10±0.60	5.10±0.80	6.10±1.30	3.20±0.60
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 LADA 组和对照组 RDW 比较 LADA 组 RDW 水平为(13.9%±0.8%),明显高于对照组的(12.2%±0.3%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 LADA 组 RDW 与 HbA1c 的相关性 相关性分析显示,LADA 患者组 RDW 与 HbA1c 呈正相关($r=0.621, P<0.05$)。

3 讨论

RDW 作为红细胞测量参数是自动化血细胞分析仪的测定值,反映了红细胞体积异质的程度(通常称为红细胞大小不均),临床上一般应用于各种贫血的鉴别诊断^[5]。各种原因引起的部分红细胞体积增大或减小,结合体积正常的红细胞组成的红细胞群体,均会引起 RDW 增大。近年研究发现,RDW 与慢性炎症有关,推测可能是慢性炎症发生时,炎症因子抑制红细胞的成熟,使幼稚红细胞进入外周血,导致红细胞体积异质性增加,因此 RDW 升高^[6-7]。

LADA 是近年来备受关注的 1 型糖尿病亚型,是机体诱发以胰岛炎为病理特征的胰岛 B 细胞自身免疫反应,损伤 B 细胞使其失去合成和分泌胰岛素的功能。目前普遍认为,自身免疫性疾病的发生和发展与慢性炎症反应密切相关。RDW 是一项新的简便快捷的临床炎症指标,操作简便、成本低,在判断心力衰竭、冠心病、动脉粥样硬化、胃癌等疾病炎症状态及预后有一定的相关性^[8-9]。最新研究也显示了 RDW 与 2 型糖尿病血糖升高具有相关性^[10]。基于以上研究,本课题组采用回顾性分析发现,LADA 患者 RDW 较对照组水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),并与 HbA1c 具有一定的相关性,说明 RDW 在 LADA 患者病程发展中具有一定的预测作用。LADA 患者 RDW 升高的可能原因为 LADA 是自身免疫性疾病,免疫系统受环境或遗传因素作用产生针对自身正常或变性的组织、器官、蛋白质或酶类等自身抗原的免疫应答,导致自身组织器官损伤或功能障碍,使体内存在持续的慢性炎症反应。

RDW 的检测具有简单、经济和方便等诸多优势,反映了自身免疫性疾病的炎症过程,本文为 RDW 在其他自身免疫性疾病的发病和机制研究提供一定的理论基础。本研究是一项回顾性的观察研究,存在一定的混杂因素,因此关于 RDW 在 LADA 患者的关系及在临床中应用,还有待于通过大样本长期随访及更为深入的研究予以进一步确认。

参考文献

[1] TECER D, SEZGIN M, KANIK A, et al. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? [J]. Biomark Med, 2016, 10(9): 967-974.

[2] WANG L L, WEI T T, YIN J R, et al. Red blood cell distribution width and mean platelet volume are potential prognostic indices for patients with primary biliary cirrhosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(6): E127-E129.

[3] ZHOU Z, XIANG Y, JI L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China(LADA China study):(下转第 2394 页)

在差异,遗传在发病机制中起到了重要作用。在欧洲发达国家,2/3的耳聋病例由遗传因素引起,约70%为非综合征性耳聋,约30%为综合征性耳聋^[11]。剩下的1/3病例可以归因于环境和未知的遗传因素。在东亚的一些国家大约有1/2的病例是由遗传引起的,非综合征性耳聋占到60%~70%,其余的1/2病例归因于其他环境和不能鉴别的遗传因素^[12]。

本研究通过对131例非综合耳聋患者进行GJB2(c.35 del G,c.176_191 del G,c.235 del C,c.299 del AT)、SLC26A4(c.2168A>G,c.IVS7-2A>G)、GJB3(c.538C>T)和mtDNA 12SrRNA(m.1494C>T,m.1555A>G)4个耳聋相关基因的9个致聋突变位点的检测,其中检出率最高的是GJB2基因,其次为SLC26A4基因,这符合国内文献^[3-9]报道。耳聋基因的突变具有明显的区域聚集性和民族差异性,云南是我国少数民族最多的省份,除汉族外,少数民族有25个,各民族分布呈大杂居,小聚居的特点,这为研究耳聋基因的民族差异性和区域聚集性提供了有利的条件。本研究发现,在青少年非综合征性耳聋患者中,GJB2、SLC26A4、mtDNA基因的突变率分别为15.5%、6.1%、1.5%。GJB2最常见的类型是c.235 del C突变,SLC26A4基因的c.2168A>G,c.IVS7-2A>G突变率相同。不同耳聋致病突变位点的携带率存在地区差异,各地区应根据当地人群的携带情况选择筛查位点。

综上所述,本研究采用基因芯片技术对131例青少年耳聋患者进行检测,从分子水平上为耳聋患者提供明确的分子病因学诊断,同时得出非综合性耳聋患者以GJB2基因和SLC26A4基因为最主要的致病基因。其中c.235 del C突变为最常见突变位点,其次为c.IVS7-2A>G和c.2168A>G突变。

参考文献

[1] HUANG S, HUANG B, WANG G, et al. The relationship between the p. V37I mutation in GJB2 and hearing phenotypes in Chinese individuals[J]. PLoS One, 2015, 10(6):

e0129662.

- [2] 满宝华,况雪梅,谭红丽,等.昆明地区青少年非综合征遗传性耳聋患者耳聋基因热点突变的筛查[J].临床检验杂志,2016,34(11):876-877.
- [3] 戴朴,刘新,于飞,等.18个省市聋校学生非综合征性聋病分子流行病学研究(I)-GJB2 235delC和线粒体DNA 12SrRNA A1555G突变筛查报告[J].中华耳科学杂志,2006,4(1):1-5.
- [4] 刘闽,胥亮,刘水霞,等.广西地区222例感音神经性聋患者常见耳聋基因筛查结果分析[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(1):5-8.
- [5] 杨雪,王幼勤,郭洪源,等.贵州省356例非综合征型聋患者常见致聋基因突变分析[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(1):9-13.
- [6] 郭斌,张英.青海地区先天性汉、藏、回族聋儿常见耳聋基因突变情况[J].中国高原医学与生物学杂志,2017,38(2):98-102.
- [7] 段世宏,郭玉芬,冯秀云,等.甘肃省375例非综合征型聋患者聋病易感基因突变检测分析[J].听力学及言语疾病杂志,2017,25(4):357-362.
- [8] 张怡,张蕾,张丽娜.黑龙江某聋哑学校103例耳聋患者耳聋基因分析[J].中国优生与遗传杂志,2016,24(11):101-102.
- [9] 张华,张昊昱,张为霞,等.河北省秦皇岛市聋哑学校耳聋患者基因突变调查分析[J].中华耳科学杂志,2017,15(3):310-313.
- [10] WU C C, TSAI C H, HUNG C C, et al. Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study[J]. Genet Med, 2017, 19(1):6-12.
- [11] DE KEULENAER S, HELLEMANS J, LEFEVER S, et al. Molecular diagnostics for congenital hearing loss including 15 deafness genes using a next Generation sequencing platform[J]. BMC Med Genomics, 2012, 5:17.
- [12] HAO Y, CHEN D, ZHANG Z, et al. Successful preimplantation genetic diagnosis by targeted next-generation sequencing on an ion torrent personal genome machine platform[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4):4296-4302.

(收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-02-28)

(上接第2391页)

- a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study[J]. Diabetes, 2013, 62(2):543-550.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中华医学会糖尿病学分会关于成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗的共识[J].中国糖尿病杂志,2012,4(11):641-647.
- [5] SALVAGNO G L, SANCHIS-GOMAR F, PICANZA A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015, 52(2):86-105.
- [6] MONTAGNANA M, CERVELLIN G, MESCHI T, et al. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(4):635-641.
- [7] HU Z, SUN Y, WANG Q, et al. Red blood cell distribu-

tion width is a potential prognostic index for liver disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7):1403-1408.

- [8] WEI T T, TANG Q Q, QIN B D, et al. Elevated red blood cell distribution width is associated with liver function tests in patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2016, 64(2):149-155.
- [9] GOLCUK Y, GOLCUK B, ELBI H. Relation between red blood cell distribution width and venous thrombosis[J]. Am J Cardio, 2016, 117(7):1196-1197.
- [10] XU L, WANG L, HUANG X W, et al. Baseline red blood cell distribution width predicts long-term glycemic remission in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 131(15):33-41.

(收稿日期:2017-11-24 修回日期:2018-01-18)