

自身抗体和细胞因子与成人隐匿性自身免疫糖尿病亚型的关系

何凤屏 广西医科大学第一附属医院临床实验中心 广西 南宁 530021

摘要 目的 探讨谷氨酸脱羧酶抗体(ADA)、胰岛细胞抗体(ICA)水平检测和细胞因子检测在成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊断中的临床价值并探索 LADA 患者两种不同亚型的特点。方法 对 500 例临床诊断为 2 型糖尿病患者用酶免法进行 GADA、ICA 和细胞因子测定。结果 GADA 在 2 型糖尿病中的阳性率为 11%。同时伴高血压、肥胖等与 2 型糖尿病相似。LADA-2 型糖尿病 ICA 在 2 型糖尿病中的阳性率为 9.6%。同时伴有起病年龄小、胰岛功能差、需要使用胰岛素治疗等临床症状类似 1 型糖尿病。LADA-1 型糖尿病细胞因子对 GADA、ICA 有促进作用。两者呈正相关。结论 LADA 存在 LADA-1 型和 LADA-2 型两种亚型。ADA、ICA 和细胞因子测定对 LADA 诊断有重要临床价值。

关键词 谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子、成人隐匿性自身免疫糖尿病

中图分类号 R587.1 **文献标识码** **文章编号** 1000-2588(2003)12-1323-03

Association of autoantibody and cytokines with latent autoimmune diabetes in adults

HE Feng-ping

Clinical Laboratory Center, First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: Objective To assess the clinical value of detecting glutamic acid decarboxylase antibody (GADA), islet cell antibody (ICA) and cytokines in the diagnosis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA), and define the characteristics of the two different types of LADA. Methods A total of 500 patients with an initial diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) were tested for GADA, ICA and cytokines by enzyme-linked immunosorbent assay. Results In type 2 diabetic patients approximately 11% were positive for GADA, who had similar symptoms as hypertension, hyperlipidemia and other diabetic complications to justify the diagnosis of LADA-2 subtype. Another 9.6% of the total patients were ICA-positive, and when compared with T2DM, these patients had similar clinical findings typical of type 1 diabetes such as younger age of onset, impaired beta cell function and dependence on insulin treatment. Therefore they had more resemblance to insulin-dependent diabetes and can be diagnosed as having LADA-1 subtype. It was also found that cytokines positively acted on GADA and ICA, showing positive correlation between them. Conclusion LADA has LADA-1 and LADA-2 subtypes, and GADA, ICA and cytokines test have important clinical significance for diagnosis of LADA.

Key words: glutamic acid decarboxylase antibodies; islet cell antibody; interleukin-6; tumor necrosis factor; latent autoimmune diabetes in adults

1 型和 2 型糖尿病是糖尿病常见的两大类型。成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)是从 2 型糖尿病患者中筛选出来的 1 型糖尿病。LADA 的发病机制与胰岛素依赖型糖尿病大致相同。不同的是 LADA 患者的胰岛 β 细胞免疫损害过程进行缓慢。国外学者已有报道谷氨酸脱羧酶抗体(ADA)和胰岛细胞抗体(ICA)阳性或高滴度有助于识别 LADA 患者中的异质性。即 LADA-1 型和 LADA-2 型。本研究测定 GADA 和 ICA 这两种血清抗体的水平和细胞因子即白细胞介素-6、IL-6、肿瘤坏死因子-α、TNF-α 并讨论其在 LADA-1 型和 LADA-2 型患者中的意义。

1.1.1 分组 选择 500 例 2 型糖尿病患者。符合 1997 年自身免疫糖尿病标准。起病年龄大于 16 岁。并发酮症。试验分 LADA 组。再分为 LADA-1 和 LADA-2 组。2 型糖尿病组和正常对照组。具体分组如下。GADA 假阳性或 ICA 假阳性的患者。结合病史、临床表现、辅助检查等给予排除。

LADA 组目前诊断 LADA 尚无统一标准。我们参考 Lohmann 的 GADA 阳性和 ICA 阳性并符合上述糖尿病入选标准。其中 LADA-1 组在 500 例 2 型糖尿病患者中选择 48 例。男 23 例。女 25 例。ICA 阳性。GADA 阴性者。BMI 17.9 依 3.3 kg/m²。年龄 9.5 依 7.7 岁。LADA-2 组在 500 例 2 型糖尿病患者选择 55 例。男 26 例。女 29 例。GADA 阳性。ICA 阴性。BMI 1.3 依 6.6 kg/m²。年龄 0.5 依 6.6 岁。如有 GADA 阳性和 ICA 阳性同时存在的患者。以 ICA 为主。归入 LADA-1 组。而中老年人。5~65 岁。以 GADA 为主。归入

1 对象和方法

1.1 研究对象

收稿日期 2003-08-29

作者简介 何凤屏 1962 年。女。1983 年毕业于广西医科大学。硕士生导师。副教授。电话 791-5351130

LADA-2组遥

2 型糖尿病组 97 例 男 190 尧女 207 兔 型糖尿病患者 尧年龄 渊2.7 依 0.9 岁 渊8~70 冤 GADA 阴性 尧ICA 阴性 尧MI 渊4.7 依 0.3 冤 kg/m² 遥

正常对照组院选择 80 例 男 42 尧女 38 冤 年龄 渊5.0 依 0.7 岁 渊5~45 冤 无糖尿病家族史 尧空腹血糖和餐后 2 h 血糖正常 尧MI 渊8.9 依 0.7 冤 kg/m² 遥

1.1.2 合并症诊断标准 高血压院收缩压 18.62 kPa 或舒张压 11.97 kPa 尧或血压未达上述标准但有高血压史和服降压药史者 尧高血脂院空腹血清甘油三酯 1.7 mmol/L 或总胆固醇 6.0 mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇 3.12 mmol/L 者 遥肥胖院计算 BMI 遥糖尿病肾病院留取 24 h 尿 尧用放射免疫法测定尿蛋白浓度 尧并计算尿蛋白排泄率 尧药盒购自中国原子能科学院同位素研究所 遥

1.2 方法

对 2001 年 3 月 ~2003 年 5 月在广西医科大学第一附属医院就诊并符合上述条件的 500 例 2 型糖尿病患者清晨采集血清 尧测定 GADA 尧ICA 尧糖化血红蛋白 渊HbA1c 冤 尧空腹和餐后 C 肽 尧IL-6 和 TNF-琢 尧并同时记录病史 尧测量血压 尧身高 尧体重 尧计算 BMI 遥

1.2.1 GADA 尧ICA 测定 采用美国 BLOMEARIC 公司试剂盒 尧用酶联免疫法测定 尧按说明书操作加以改良 遥5 益温育 60 min 尧并温柔水平摇匀 尧用酶标仪计数 遥每批测试均设置标准对照 尧阴性各 2 管 遥批内变异系数 4.8% 尧批间变异系数 9.7% 遥结果以 GADA > 1.05 为阳性 尧ICA > 1.5 为阳性 遥对 80 例正常人测定 GADA < 0.9 为阴性 尧ICA < 1.0 为阴性 遥

1.2.2 血清 C 肽测定 采用北京原子能研究院试剂盒 尧放射免疫法测定 遥

1.2.3 HbA1c 测定 采用高效液相法 尧美国 Bio-Rad VARIANT 糖化血红蛋白分析仪 尧按试剂盒说明书进行操作 尧正常参考值 4.2%~6.2% 冤 遥

1.2.4 IL-6 尧TNF-琢测定 采用美国 BLOMEARIC 公司试剂盒 尧用酶联免疫法测定 遥严格按说明书进行 尧批内变异系数 6.8% 尧批间变异系数 10.7% 遥

1.3 统计学处理

采用 SPSS 9.0 软件行方差分析 尧多个样本均数两两比较采用 SNK 法 尧方差不齐采用秩和检验分析 遥

2 结果

500 例 2 型糖尿病中 55 例 GADA 阳性 尧即 LADA-2 型 GADA 占 11% 渊5/500 冤 300 例 2 型糖尿病中 48 例 ICA 阳性 尧即 LADA-1 型 ICA 占 9.6% 渊8/500 冤 300 例 2 型糖尿病中 397 例 GADA 阴性 尧ICA 阴性 尧即 GADA 和 ICA 占 0% 遥 LADA-2 和

LADA-1 患者 GADA 尧ICA 水平的临床生化指标 尧细胞因子 尧糖尿病并发症与正常对照组比较情况见表 1 遥 LADA-2 型糖尿病患者 GADA 尧ICA 水平与 IL-6 和 TNF-琢 的相关系数为 r=0.451 尧 LADA-1 型糖尿病患者 GADA 尧ICA 水平与 IL-6 和 TNF-琢 的相关系数为 r=0.407 渊P < 0.05 冤 两者呈正相关 遥

表 1 各组糖尿病患者的临床生化指标 尧细胞因子 尧糖尿病并发症比较

Tab.1 Comparison of clinical biochemical markers, cytokines, diabetic complications in patients of different groups

Item	LADA-2	LADA-1	T2DM	Control
n	55	48	397	80
HbA1c (%)	7.2~15.2	7.8~16.1	7.2~13.7	4.2~6.1
C peptide before meal (nmol/L)	0.28 依 0.14*	0.24 依 0.13*	0.89 依 0.13**	0.43 依 0.17
C peptide 2 h after meal (nmol/L)	0.65 依 0.34**	0.52 依 0.32**	1.52 依 0.37*	2.76 依 0.33
Hypertension (%)	57.8	9.1 ^{ab}	58.9	0
High blood fat (%)	66.2	12.8 ^{ab}	71.3	0
Insulin treatment (%)	33.3	78.6 ^{ab}	9.8	0
Diabetic kidney disease (%)	72.7	8.9 ^{ab}	68.9	0
IL(pg/ml)	110.3 依 0.34**	109.5 依 0.31**	105.6 依 0.29*	90.45 依 0.36
TNF-琢(ng/L)	3.72 依 0.28**	3.65 依 0.26**	3.57 依 0.21*	1.78 依 0.26

T2DM: Type 2 diabetes mellitus. *P < 0.05, **P < 0.01 vs control group; ^{ab}P < 0.01 vs LADA-2 or control group

3 讨论

LADA 是一类特殊的糖尿病 尧其发病机制与 1 型糖尿病相似 尧是 T 细胞介导的自身免疫性疾病 遥 LADA 患者体内存在的 GADA 和 ICA 表明了该病的免疫特性 遥 LADA 的早期临床表现既与 2 型糖尿病相似 尧又具有 1 型糖尿病的特点 遥我们的研究发现 尧GADA 在 2 型糖尿病中的阳性率为 11% 尧同时伴高血压 尧肥胖等 尧与 2 型糖尿病相似 尧为 LADA-2 型糖尿病 遥 ICA 在 2 型糖尿病中的阳性率为 9.6% 尧同时伴有起病年龄较为年青 尧胰岛功能差 尧需要使用胰岛素治疗等临床症状 尧类似 1 型糖尿病 尧为 LADA-1 型糖尿病 遥这些抗体阳性实际就是 LADA 尧与国内外学者的研究基本相符 遥

LADA 所有患者都具有异质性 尧这种异质性可通过抗体水平加以反应 遥我们的研究结果表明 尧院 LADA-1 型糖尿病具有经典 1 型糖尿病的特征 尧起病年龄比较年青 尧BMI 较小 尧胰岛功能较差 尧依赖胰岛素治疗 尧并发生高血压 尧高血脂 尧糖尿病肾病的发生率较低 尧比较容易发生酮症 遥 LADA-2 型糖尿病具有与 2

型糖尿病相似的临床和代谢特点。胰岛素水平较低，容易并发高血压、高脂血症、糖尿病肾病等慢性并发症。LADA-1 型糖尿病并发症与 LADA-2 型比较有显著性差异。Lohmann 看法一致。LADA-2 型糖尿病组与 2 型糖尿病组比较，前者的 GADA 阳性率较高，后者没有抗体阳性。我们还发现一些 LADA 糖尿病患者同时存在 GADA 和 ICA 两种抗体。在青壮年以 ICA 为主，在中老年以 GADA 为主，与文献报道一致。

IL-6 是体内许多细胞产生的一种具有多种生物活性的刺激因子，为细胞因子的重要成员，参与机体的各种病理生理过程。糖化蛋白的终末产物 AGEs 能诱发糖尿病患者的外周淋巴细胞分泌 IL-6。同时 TNF- α 与 AGEs 能协同刺激血管内皮细胞分泌 IL-6。我们的研究结果显示，在 LADA-2 型与 LADA-1 型糖尿病病人的 IL-6 和 TNF- α 水平较高，分别与正常对照组、2 型糖尿病组比较有显著性差异。其机制可能是 IL-6 作为一种多功能因子，通过与肾小球系膜细胞上的 IL-6 受体结合，刺激肾小球系膜的增殖和细胞外基质产生糖尿病自身抗体，参与胰岛素抵抗。有文献报道 TNF- α 促进系膜细胞合成前列素素、白介素、血小板活化因子等炎症介质，通过超氧离子改变胰岛 B 细胞抗原化学结构，引起自身免疫反应而刺激糖尿病自身抗体的产生。细胞因子对 GADA 和 ICA 有促进作用。正如我们的研究结果表示，IL-6 和 TNF- α 的分泌与 GADA 和 ICA 抗体水平升高有关，两者密切相关，呈正相关。

LADA 是 T 细胞介导的自身免疫性疾病。Th 细胞亚群在疾病的发生过程中起了一定的作用。其中致病性免疫过程是 T 细胞亚群 Th1 介导的，而 Th2 细胞亚群则是介导保护性免疫反应的。Th1 型细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 通过直接促进细胞凋亡和 / 或上调选择性粘附分子的表达，以及 Th1 细胞因子可促进自身反应性 T 细胞在胰腺的浸润。二者均导致胰岛细胞的破坏。Th1 细胞介导的针对谷氨酸脱羧酶的自身免疫反应增强，并通过分子内和分子间传导的机制转导至其他胰岛细胞。了解 LADA 的异质性及其亚型对于充分揭示糖尿病的病理过程和指导其临床治疗都有重

要意义。研究具有不同抗体的 LADA 患者的病理改变有助于了解胰岛细胞的免疫破坏进程，从而为 LADA-1 型糖尿病的预防和治疗提供有力的依据。两种 LADA 亚型的区分更详细地指导这部分患病人群的治疗。由于 LADA-1 型患者体内免疫破坏进展迅速，这部分患者尽早采用胰岛素治疗，使空腹血糖和餐后血糖控制到正常水平，保护受自身免疫破坏的胰岛细胞功能，防止糖尿病慢性并发症。对 LADA-2 型糖尿病患者是否单用口服降糖剂或与胰岛素合用来纠正胰岛素不足或者是使用胰岛素增敏剂来处理，防治糖尿病还有待进一步的研究。

参考文献

- 李霞, 周智广, 黄干, 等. 谷氨酸脱羧酶抗体水平对两种成人隐匿性自身免疫糖尿病亚型的识别. 中华内科杂志, 2003, 42(1): 7-10.
- Li X, Zhou ZG, Huang G, et al. Identification of the subtypes of latent autoimmune diabetes in adults by glutamic acid decarboxylase 65 antibody titers. Chin J Intern Med, 2003, 42(1): 7-10.
- Lohmann T, Kellner K, Verloren HJ, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct type of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetologia, 2001, 44(8): 1005-10.
- 董维平, 张洪德, 胡远峰, 等. 谷氨酸脱羧酶抗体和胰岛细胞抗体联合检测对 1 型糖尿病早期诊断的意义. 中华内分泌代谢杂志, 1999, 15(5): 267-70.
- Dong WP, Zhang HD, Hu YF, et al. Significance of combined determination of GADA and ICA in early diagnosis of type 1 diabetes mellitus. Chin J Endocrinol Metab, 1999, 15(5): 267-70.
- 黄敬泽, 王健, 黄培基, 等. 域型糖尿病患者血清白介素-6 变化的意义. 中国免疫学杂志, 2002, 18(10): 729-31.
- Huang JZ, Wang J, Huang PJ, et al. The clinical significance of elevated plasma and urinary interleukin-6 level in type II diabetes mellitus. Chin J Immunol, 2002, 18(10): 729-31.
- 刘颖慧, 李红. TNF- α 与糖尿病肾病. 国外医学内分泌学分册 (Foreign Med Sci Endocrinol Sect), 2002, 22(4): 253-5.
- Dubuquoy L, Bourdon C, Peuchmaur M, et al. Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) gamma: a new target for the treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin Biol, 2000, 24 (8-9): 719-24.

责任编辑 隋开颜