

• 临床检验研究论著 •

胰岛细胞自身抗体对 1 型糖尿病诊断价值的研究

周 薇¹, 杜 静¹, 陆 红¹, 时爱玲²

(1. 北京大学深圳医院检验科, 深圳 518036; 2. 湖北省随州市军分区门诊部 441300)

摘要:目的 评价胰岛细胞 ICA、GADA、IA-2A、IAA 四种自身抗体在 1 型糖尿病患者中的诊断价值。方法 1 型糖尿病患者 51 例, 其中男性 33 例, 女性 18 例, 发病年龄 20~40 岁; 2 型糖尿病患者 80 例, 其中男性 44 例, 女性 36 例, 平均年龄 40~70 岁; 120 例健康者血清, 采用免疫印迹法检测血清 ICA、GADA、IA-2A、IAA 四种自身抗体。结果 1 型糖尿病患者中, ICA、GADA、IA-2A、IAA 四种自身抗体阳性率分别为: 35.3%、52.9%、19.6%、15.7%, 1 型糖尿病患者中四种抗体阳性率均高于 2 型糖尿病患者和健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。四种抗体之间在 1 型糖尿病患者中阳性率有差异, 提示不同抗体出现在 1 型糖尿病患者的不同阶段。结论 ICA、GADA、IA-2A、IAA 的测定对 1 型糖尿病的诊断具有一定价值, 联合检测四种自身抗体可以提高对 1 型糖尿病诊断的灵敏度和互补性。

关键词: 糖尿病, 1 型; 自身抗体; 胰岛

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.14.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)14-1690-02

Significance of auto-antibodies against islet cells in the diagnosis of type 1 diabetes

Zhou Wei¹, Du Jing¹, Lu Hong¹, Shi Ailing²

(1. Department of Clinical Laboratory, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China;

2. Outpatient Department, Military Sub-command of Suizhou City, Suizhou, Hubei 441300, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical diagnostic value of four auto-antibodies against islet cells, including ICA, GAD, IA-2A and IAA, in patients with type 1 diabetes. **Methods** 51 patients with type 1 diabetes (33 males, 18 females, aged from 20 to 40 years old), 80 patients with type 2 diabetes (44 males, 36 females, aged from 40 to 70 years old) and 120 healthy subjects were recruited and detected for the serum levels of the four islet cells auto-antibodies, mentioned above, by using Western blot assay. **Results**

The total positive rates of ICA, GAD, IA-2A and IAA were 35.3%, 52.9%, 19.6% and 15.7% respectively in patients with type 1 diabetes, which were significantly higher than those in patients with 2 diabetes and healthy subjects ($P<0.05$). And the positive rates of these four auto-antibodies in type 1 diabetes patients were with statistical difference, suggesting that different antibodies appeared at different stages in the patients with type 1 diabetes. **Conclusion** Auto-antibodies against islet cells might be valuable for the diagnosis of type 1 diabetes. Combined detection of these four auto-antibodies could increase the sensitivity and complementarity for the diagnosis of diabetes type 1.

Key words: diabetes mellitus, type 1; autoantibodies; islets of langerhans

糖尿病临床上以高血糖为主要特点, 典型病例可出现多尿、多饮、多食、消瘦等表现, 即“三多一少”症状^[1]。它是由于各种不同的病因通过胰岛细胞分泌胰岛素不足或周围组织细胞对胰岛素的生物效应有抵抗性或耐受性, 或者两者兼有而导致机体胰岛功能减退、胰岛素抵抗, 并且进一步引发机体糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱的疾病。糖尿病依据其病因学分为 1 型和 2 型, 1 型糖尿病(T1DM): 自身免疫系统疾病, 使胰岛素的合成和分泌减少或完全缺乏。2 型糖尿病(T2DM): 以胰岛素抵抗为主, 伴胰岛素分泌相对不足, 因此, 准确地分型是实施预防及治疗的基础。T1DM 患者在无症状期及发病后一定时期中, 可检出针对胰岛 β 细胞的自身抗体, 目前临床应用比较广泛的为: 胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素自身抗体(IAA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)。确认免疫介导 T1DM, 主要依赖在糖尿病患者中检出针对胰岛 β 细胞各种抗原的自身免疫抗体^[2-3]。本研究通过联合检测血清中四种抗体, 以探讨其在 T1DM 诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1~12 月本院住院 T1DM 组患者 51 例, 其中男性 33 例, 女性 18 例; 发病年龄 20~40 岁, 平均年龄 29.3 岁, 均为初发病, 有酮症倾向者。所有患者均符

合 1997 年美国糖尿病协会(ADA)对糖尿病的最新诊断标准。T2DM 患者来自本院门诊与住院患者, 经临床确诊 80 例, 其中男性 44 例, 女性 36 例; 年龄 40~70 岁, 平均年龄 45.2 岁, 均符合 T2DM 的诊断标准。健康对照组为同期在本院体检的健康者 120 例, 其中男性 89 例, 女性 31 例; 年龄 20~65 岁, 平均年龄 37.8 岁。3 组间的性别比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 标本采集方法 留取 T1DM 组患者、T2DM 患者及健康对照组的空腹静脉血, 取血清, 体积不少于 150 μ L, 排除溶血和高血脂标本。-20 $^{\circ}$ C 保存。

1.3 检测方法 采用免疫印迹法(WB)检测糖尿病自身抗体, 试剂盒由深圳伯劳特生物制品有限公司提供。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行, 将 ICA、GAD、IA-2A、IAA 四种特异性抗原包被在同一张硝酸纤维素膜上, 以膜条为载体, 通过抗原抗体反应捕捉被检样品中特异性的 IgG 抗体, 以此形成抗原抗体复合物, 该复合物与标记有抗人 IgG 的免疫酶试剂反应, 通过显色在膜条上相应位置出现蓝色条带, 判断结果。

1.4 统计学处理 用 SPSS13.0 统计软件进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 T1DM、T2DM 组和健康对照组 GADA、ICA、IAA、IA-2A 检测阳性率比较, 见表 1。

表 1 T1DM、T2DM 组和健康对照组 GADA、ICA、IAA、IA-2A 检测阳性率比较[n(%)]

组别	ICA	GADA	IAA	IA-2A	抗体阳性
T1DM	18(35.3)	27(52.9)	8(15.6)	10(19.6)	40(78.4)
T2DM	7(8.8)	13(16.0)	4(5.0)	8(10.0)	23(28.7)
健康对照组	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	2(1.7)

T1DM 和 T2DM 组与健康对照组 GADA、ICA、IAA、IA-2A 检测阳性率比较结果显示, T1DM 和 T2DM 组 GADA、ICA、IAA、IA-2A 抗体检测均显著高于健康对照组, $P<0.05$ 。在 T1DM 组, 四种抗体的阳性率依次为 GADA>ICA>IA-2A>IAA。T1DM 组中 GADA、ICA、IAA、IA-2A 抗体检测明显高于 T2DM, $P<0.05$ 。

2.2 T1DM 自身抗体中 1 项自身抗体阴性其他自身抗体的阳性率, 见表 2。

表 2 T1DM 自身抗体中 1 项自身抗体阴性其他自身抗体的阳性率[n(%)]

抗体阴性组	ICA	GADA	IAA	IA-2A
ICA	—	17(60.7)	4(14.3)	7(25.0)
GADA	8(36.3)	—	4(18.2)	10(45.5)
IAA	14(30.4)	23(50.0)	—	7(15.2)
IA-2A	15(31.9)	27(57.4)	5(10.7)	—

—: 无数据。

四种自身抗体在诊断 T1DM 中的互补关系显示, 四种自身抗体中以 GADA 和 ICA 的阳性率较高, $P<0.05$ 。在 ICA 阴性组, GADA 阳性率明显高于其他两种抗体, $P<0.05$ 。GADA 阴性组, IA-2A 的阳性率明显高于其他两种抗体, $P<0.05$ 。

3 讨 论

T1DM 是自身免疫系统错误地攻击和损伤胰岛 β 细胞, 使胰岛素的合成和分泌减少或完全缺乏的自身免疫性疾病, 近年的研究表明, T1DM 临床表现存在明显差异, 可以表现为急性疾病, 如酮症酸中毒, 也可表现为慢性疾病, 如普通 T2DM。因此, 在任何年龄阶段都可以见到本型患者, 并且随着发病年龄的增大, 起病形式趋于温和^[4]。T1DM 在无症状期及发病后一定时期中, 可检出针对胰岛 β 细胞的自身抗体。胰岛细胞抗体(ICA)是最早确认的一种针对数种胰岛细胞分子的异质抗体, 也是应用最早的免疫学标志^[5], 但它随着病程延长, 阳性率下降很快, 目前认为 ICA 阳性只作为糖尿病的高危指标, 在儿童阳性或高水平持续阳性时, 对 T1DM 才具有较高的预测性^[6]。本研究 T1DM 患者中该抗体阳性率为 35.3%, 明显高于 T2DM 和健康对照组($P<0.05$)。

GADA 是抑制性神经介质氨基酸的生物合成酶, 存在于人和动物脑和胰岛组织内^[7]。目前认为 GAD 是破坏胰岛细胞, 引起 T1DM 的关键抗原, 并且极可能是 T1DM 自身免疫的始动靶抗原, GADA 抗体与其他抗体相比, 有与 β 细胞慢性损伤相关性好、持续时间长、阳性率高的特点。本研究 T1DM 患者中该抗体阳性率为 52.9%, 在四种抗体中阳性率最高, 同

T2DM 的 16.0% 和健康对照组的 0.8% 差异明显。

IA-2A 或称 ICA512 是 T1DM 重要的自身抗原, 是自身反应性 T 淋巴细胞的靶分子, 也是体液性自身免疫反应的一个主要靶抗原^[8], IA-2A 在儿童及青少年发病患者中阳性率较高, 可达 50%。但在成年发病患者中阳性率不到 30%。因此, IA-2A 主要与经典的 T1DM 相关^[9], 在本研究中 IA-2A 阳性率 19.6%, 明显低于 GADA 抗体阳性率, 但 IA-2A 抗体阳性和 GADA 抗体阳性并不重叠, 尤其是在成年发病的 T1DM 中 GADA 抗体的阳性率明显高于 IA-2A。

四种抗体联合检测有助于提高检测的敏感性, 尤其是在 ICA 阴性组, GADA 阳性率明显高于其他两种抗体, $P<0.05$ 。有国外研究表明, 在初发 T1DM 患者中, GADA 的检出率很高, 一般为 60%~80%^[10], 而 GADA 阴性组, IA-2A 的阳性率明显高于其他两种抗体, $P<0.05$ 。因此, 单一抗体检测由于各抗体出现的阶段、状况等并不相似, 难免会对 T1DM 的诊断带来漏诊、误诊^[11]。四种抗体联合检测能确认免疫介导型 T1DM, 为临床准确分型提供重要的实验室检测手段^[12], 并且还将在预测胰岛细胞的功能衰竭和在高危人群中筛查 T1DM 方面发挥更大的作用。

参考文献

[1] 李琳, 鄢盛恺. 代谢综合征及其实验室诊断的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 699-701.

[2] 欧阳玲莉, 周智广, 彭健, 等. 胰岛素自身抗体在诊断 1 型糖尿病的价值[J]. 中华内分泌杂志, 2004, 20(3): 232-233.

[3] Bingley PJ, Bonifacio E, Mucker PW, et al. Diabetes antibody standardization program: first assay proficiency evaluation[J]. Diabetes, 2003, 52(5): 1128-1136.

[4] 黄知敏, 黎凤珍, 陈月英, 等. 1 型糖尿病起病过程的临床异质性分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(4): 309-313.

[5] 冯春颜, 张永顶, 胡记文. 免疫印迹法检测 1 型糖尿病自身抗体的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(6): 593-594.

[6] 茅华英, 金文君, 王笑颜. 血清 GADA、ICA、IAA、IA-2A 的测定在糖尿病分型中的应用及诊断价值[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(4): 536-537.

[7] 王晓敏, 张立莹, 何伯林, 等. 中老年成人隐匿性自身免疫性糖尿病临床分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3): 101.

[8] 陈克林, 王岩, 曹丽岩, 等. 糖尿病患者体内自身抗体检测的观察[J]. 中国医学理论与实践, 2003(12): 1649-1650.

[9] 沙悦, 王姐, 孙琦, 等. 胰岛自身抗体联合检测在不同病程 1 型糖尿病中的阳性率[J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(3): 273-276.

[10] 张如根, 项坤三, 潘晓平. IA-2 抗体及 GAD 抗体联合检测筛查自身免疫中介 1 型糖尿病[J]. 上海医学, 2001, 24: 214-216.

[11] Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody workshop[J]. Diabetes, 1998, 47(12): 1857-1866.

[12] 吴艺捷. 糖尿病患者自身抗体检测的进展及临床应用[J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2004, 3(12): 55-58.