

论著·临床研究

抗心磷脂抗体与抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体在 2 型糖尿病微血管病变中的意义\*王金玲, 刘霞, 王培昌<sup>△</sup>

(首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053)

**摘要:**目的 探索抗心磷脂抗体(aCL)与抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体(a $\beta 2$ GP1)在 2 型糖尿病微血管病变中的作用。方法 将 2014—2016 年在该院内分泌科住院的 322 例糖尿病患者分为 3 组:糖尿病视网膜病变(DR)组 150 例,糖尿病肾病(DN)组 103 例,糖尿病无微血管并发症组(NDC)69 例;该院体检中心体检健康者 100 例为健康对照组。用酶联免疫吸附试验法分别测定各组血清中 aCL、a $\beta 2$ GP1 水平;用循环酶法检测血清同型半胱氨酸(Hcy)的水平。结果 与 100 例健康对照组相比,糖尿病各组血清中 Hcy、aCL、a $\beta 2$ GP1 水平均明显高于健康对照组( $P < 0.05$ );DR 与 DN 组 Hcy 与 a $\beta 2$ GP1 水平明显高于 NDC 组( $P < 0.05$ );aCL 水平在 DR、DN、NDC 各组间差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 早期监测糖尿病患者血浆抗心磷脂抗体谱尤其是 a $\beta 2$ GP1 的水平有助于判断糖尿病微血管并发症的发生发展。

**关键词:**抗心磷脂抗体; 抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体; 2 型糖尿病微血管病变; 磷脂综合征

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.18.012 **中图法分类号:**R446.6;R587.1

**文章编号:**1673-4130(2018)18-2246-03

**文献标识码:**A

The significance of the anticardiolipin antibody and anti- $\beta 2$  glycoprotein 1 antibody in the type2 diabetic microangiopathy\*

WANG Jinling, LIU Xia, WANG Peichang<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**Abstract: Objective** To explore the significance of anticardiolipin antibody(aCL) and anti- $\beta 2$  glycoprotein 1 antibody(a $\beta 2$ GP1) in the type2 diabetic microangiopathy. **Methods** A total of 322 cases of diabetic patients hospitalized in the Department of Endocrinology from 2014 to 2016 were divided into 3 groups: diabetic retinopathy (DR) group 150 cases, diabetic nephropathy (DN) group 103 cases, diabetes without microvascular complication group (NDC) 69 cases, and 100 healthy persons in the medical center of our hospital were selected as health control group. The levels of aCL and a $\beta 2$ GP1 in serum of each group were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the level of serum homocysteine (Hcy) was determined by cyclic enzymatic method. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of serum aCL, a $\beta 2$ GP1 and Hcy were significantly higher in the diabetes group ( $P < 0.05$ ); the levels of a $\beta 2$ GP1 and Hcy were significantly higher in the DN and DR group than the NDC group ( $P < 0.05$ ); there were no significant difference of the aCL levels between the group of NDC and DN and DR ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Early monitoring of plasma anticardiolipin antibody profile, especially the level of a $\beta 2$ GP1 in diabetic patients, is helpful in judging the occurrence and development of diabetic microvascular complications.

**Key words:** anticardiolipin antibody; anti- $\beta 2$  glycoprotein 1 antibody; type2 diabetic microangiopathy; antiphospholipid syndrome

抗心磷脂抗体(aCL)是一种自身抗体,其靶抗原是带负电荷的磷脂成分,参与各种细胞膜的构成。aCL 阳性常常与以下疾病关系密切:血小板减少,反复性自然流产,动静脉血栓以及抗磷脂综合征(APS)

等。aCL 在执行免疫活动时依赖于靶抗原的辅助, $\beta 2$ 糖蛋白 1( $\beta 2$ GP1)是最主要的成员之一。 $\beta 2$ GP1 是一种血浆蛋白,是作为 aCL 和心磷脂抗原结合的重要的辅助因子,它与相应的抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81501841)。

作者简介:王金玲,女,主管技师,主要从事自身抗体的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: pcw1905@126.com。

本文引用格式:王金玲,刘霞,王培昌.抗心磷脂抗体与抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体在 2 型糖尿病微血管病变中的意义[J].国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2246-2248.

(aβ2GP1)相互结合,从多种途径参与机体凝血和纤溶系统的调节,在病理条件下,通过多种机制促进机体血栓的形成<sup>[1-2]</sup>。aCL与aβ2GP1介导的APS最常见的临床表现就是血栓性事件,且血栓的形成可累及全身各个部位和所有血管,包括动脉系统、静脉系统及微血管系统<sup>[3-6]</sup>。

糖尿病微血管病变主要累及视网膜、肾脏、心肌、神经组织等,临床上常常以糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病肾病(DN)来反映糖尿病微血管病变,该病的最终病症机制是微血栓的形成和微血管闭塞。在此过程中,究竟什么原因导致微血栓的形成,目前有很多学说可解释,如内皮损伤、血液黏稠度增高、血小板聚集和黏附增强等<sup>[7]</sup>,但是否存在免疫因素介导而产生微血栓? aCL与aβ2GP1是否参与糖尿病微血管病变的过程? 均罕见文献报道。本文通过分析2型糖尿病合并微血管病变患者上述两种指标的变化,试图分析免疫因素在糖尿病患者微血栓形成中的意义,也为临床早期预防糖尿病微血管并发症的发生提供诊治和预防参考,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2014年6月至2016年12月在本院内分泌科门诊和住院的322例2型糖尿病患者作为研究对象,糖尿病的诊断符合世界卫生组织提出的糖尿病诊断标准,其中男179例,女143例;年龄35~78岁,平均(49.7±15.4)岁。其中,DR组150例,经眼底检查或荧光造影确诊;DN组103例,以尿微量清蛋白>20 g/min确诊;糖尿病无微血管并发症组(NDC)69例。所有纳入对象均排除体内脏器重大疾病、感染、肿瘤、血脂紊乱、心脑血管等疾病。健康对照组:选取本院体检中心体检健康者,并从中抽取100例,其中男55例,女45例,平均年龄(42.1±10.2)岁,均排除高血压、糖尿病等慢性病、自身免疫性疾病病史,采血前1个月内未服用抗凝及抗血小板等影响凝血/纤溶系统的药物。糖尿病患者与体检健康者性别、年龄差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定IgA/G/M类aCL总抗体与IgA/G/M类aβ2GP1总抗体,试剂盒由德国欧蒙医学试验诊断股份公司提供。aβ2GP1-IgAGM抗体滴度>20 RU/mL为阳性,滴度范

围在20~60 RU/mL为1~3倍滴度升高,>60 RU/mL为3倍滴度升高。aCL-IgAGM抗体滴度>12 RU/mL为阳性,aCL滴度根据第13届抗磷脂抗体国际会议建议:12~20 RU/mL为低滴度;>20~80 RU/mL为中滴度,>80 RU/mL为高滴度<sup>[8]</sup>。血清同型半胱氨酸(Hcy)采用循环酶法,日立全自动生化分析仪测定,正常参考值范围为0~20 mol/L。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS17.0软件分析处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 aCL分别在DR组、DN组、NDC组、健康对照组的表达水平比较** 与健康对照组相比,aCL总抗体阳性率明显增高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );DR组、DN组aCL阳性率高于NDC组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );各组中aCL抗体阳性主要以中等滴度升高为主,其中与NDC组相比,DR组中、高滴度阳性率明显增高(均 $P<0.05$ ),见表1。

表1 aCL分别在DR、DN、NDC组和健康对照组的表达水平[n(%)]

aCL(RU/mL)	n	低滴度	中滴度	高滴度	合计
DR	150	17(11.3)	38(25.3) <sup>△</sup>	7(4.6) <sup>△</sup>	62(41.3)*
DN	103	11(10.6)	19(18.4)	4(3.8)	34(33.0)*
NDC	69	9(13.0)	11(15.9)	1(1.4)	21(30.4)*
健康对照组	100	3(3.0)	1(1.0)	0(0.0)	4(4.0)

注:与健康对照组比较,\* $P<0.05$ ;各滴度组内与NDC组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

表2 aβ2GP1分别在DR、DN、NDC组和健康对照组的表达水平[n(%)]

aβ2GP1 (RU/mL)	n	1~3倍滴度升高	3倍以上滴度升高	合计
DR	150	41(27.3)	15(10.0) <sup>△</sup>	56(37.3)*#
DN	103	30(30.0)	12(11.6) <sup>△</sup>	42(40.7)*#
NDC	69	13(18.8)	2(2.8)	15(21.7)*
健康对照组	100	3(3.0)	1(1.0)	4(4.0)

注:与健康对照组比较,\* $P<0.05$ ;与NDC组比较,# $P<0.05$ ;各滴度组内与NDC组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

表3 各组间aCL、aβ2GP1、Hcy水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	DR(n=150)	DN(n=103)	NDC(n=69)	健康对照组(n=100)
aCL(RU/mL)	10.50±5.20*#	8.10±4.30*	7.00±6.00*	3.49±4.12
aβ2GP1(RU/mL)	17.00±12.20*#	12.00±9.70*	9.00±11.50*	7.98±6.22
Hcy(μmol/L)	14.30±6.12*#	13.97±8.99*#	10.12±5.22*	10.50±1.98

注:与健康对照组比较,\* $P<0.05$ ;与NDC组比较,# $P<0.05$

### 2.2 aβ2GP1分别在DR组、DN组、NDC组、健康体

检组的表达水平比较 与健康对照组相比,aβ2GP1

总抗体阳性率明显升高,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );DR 组、DN 组  $\alpha 2$ GP1 阳性率明显高于 NDC 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );各组中  $\alpha 2$ GP1 抗体阳性率主要以 1~3 倍滴度增高为主,其中与 NDC 组相比,DR、DN 组高滴度(3 倍升高)组阳性率明显增高(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3  $\alpha$ CL、 $\alpha 2$ GP1、Hcy 在各组间的比较** 与健康对照组相比,Hcy、 $\alpha$ CL、 $\alpha 2$ GP1 总阳性率均明显升高,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 3。

### 3 讨 论

随着人们生活方式的改变,糖尿病尤其是 2 型糖尿病的发病率逐年增高,已经成为全球面临的重要的公共健康问题,据世界卫生组织统计,糖尿病并发症高达 100 多种,累及全身多个器官和组织,是目前已知并发症最多的一种疾病,而其中,该病的微血管性并发症是其首要的致死、致残因素。因此,如何防治微血管病变是目前糖尿病的研究热点。 $\alpha$ CL 与  $\alpha 2$ GP1 是目前已知的血栓形成最重要的免疫介导因素<sup>[9]</sup>, $\alpha$ CL 在自身免疫性疾病和 APS 中多为自身免疫性抗体,可在体外干扰凝血试验,导致活化部分凝血活酶时间的延长<sup>[10]</sup>;动物实验也显示, $\alpha 2$ GP1 和血栓形成有直接关系<sup>[11-12]</sup>。本研究希望通过检测和分析 DR、DN、和 NDC 患者血清中  $\alpha$ CL 和  $\alpha 2$ GP1 阳性率,明确  $\alpha$ CL 与  $\alpha 2$ GP1 是否可以作为糖尿病微血管病变发生发展的监测、判断的指标。

大量的研究显示,Hcy 水平在 2 型糖尿病患者中明显增高,且与大血管和微血管并发症密切相关<sup>[13]</sup>,Hcy 已被证实是一种血管损伤性氨基酸,血清 Hcy 水平升高是心、脑、肾、以及外周血管性疾病的独立危险因素<sup>[14]</sup>。本研究把 2 型糖尿病患者分 3 组,分别是 DR、DN、和 NDC 组,以 Hcy 为基准,共同监测糖尿病合并微血管病变组与无微血管病变组患者血清  $\alpha$ CL、 $\alpha 2$ GP1 与 Hcy 的水平,从而达到分析的目的。结果显示,与健康对照组相比,所有糖尿病组 Hcy、 $\alpha$ CL 与  $\alpha 2$ GP1 总抗体水平均明显升高,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中, $\alpha$ CL 阳性患者中以中等滴度升高为主,与 NDC 组相比,DR 组中滴度和高滴度患者阳性率均明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 DN 组的升高并无意义。 $\alpha 2$ GP1 阳性患者在各组均是以 1~3 倍滴度(即低滴度)升高为主,然而与 NDC 组相比, $\alpha 2$ GP1 在 DR 和 DN 组在此低滴度内的升高差异并无统计学意义( $P > 0.05$ ), $\alpha 2$ GP1 的升高 DR 与 DN 组均是 3 倍以上滴度(高滴度)升高的患者差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。本研究结果提示:与  $\alpha$ CL 比较, $\alpha 2$ GP1 是预测血栓形成的更加灵敏和特异的指标,该抗体水平的增高,尤其是高滴度的增高应格外警惕微血管血栓的风险。另外,糖尿病合并微血管病变除去各种学说外,免疫介导似乎是一个

新的可以解释微血管变性的因素, $\alpha$ CL 与  $\alpha 2$ GP1 可以作为初步监测糖尿病微血管病变发生发展的判断指标。

### 4 结 论

本研究提示,对于血栓的高危人群,动态监测  $\alpha$ CL 与  $\alpha 2$ -GP1 水平,对糖尿病微血管病变的患者血栓风险的评估十分有必要,早期监测糖尿病患者血浆抗心磷脂抗体谱尤其是  $\alpha 2$ -GP1 的水平有助于判断糖尿病微血管并发症的发生发展。

### 参考文献

- [1] 张寅,刘湘源,邓晓莉.  $\beta 2$  糖蛋白 1,抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体与抗磷脂综合征[J]. 中国临床研究,2011,24(1):2-4.
- [2] VIACHOYIANNOPOULOS P G,SAMARKOS M. Pathogenetic potential of antiphospholipid antibodies[J]. Future Cardiol,2006,2(3):303-314.
- [3] 冯莹. 抗磷脂综合征的临床管理[J]. 临床血液学杂志,2017,30(1):8-11.
- [4] 李茹,周云杉,贾园,等. 抗磷脂综合征患者血栓事件的危险因素分析[J]. 北京大学学报(医学版),2012,44(5):788-791.
- [5] 张悦,朱德生,管阳太. 抗磷脂综合征 18 例临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,20(3):156-159.
- [6] 许茵茵,赵伟,胡红,等. 抗磷脂综合征 57 例临床分析[J]. 解放军医学院学报,2014,35(6):541-544.
- [7] 李媛,曾克武,王学美. 糖尿病相关脑微血管病变研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(12):2247-2253.
- [8] 陈芯仪,陈月红,孙瑞雪,等. 694 例抗心磷脂抗体阳性病例病因构成和临床特点分析[J]. 血栓与止血学,2015,21(2):65-69.
- [9] 曾晓虹,薛原. 抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体在系统性红斑狼疮合并自身免疫性溶血性贫血中的意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2014,8(1):28-34.
- [10] WILLIS R,LAKOS G,HARRIS E N. Standardization of antiphospholipid antibody testing-historical perspectives and ongoing initiatives[J]. Semin Tromb Hemost,2014,40(2):172-177.
- [11] 郭文玲,薛原. 抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体在 SLE 血栓形成中的临床意义[J]. 医学综述,2014,20(2):234-236.
- [12] 朱晓洁,周红,王晓燕,等. 抗  $\beta 2$ GP1 抗体促进载脂蛋白 E 缺陷小鼠血管炎及血栓相关分子的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2017,33(3):295-299.
- [13] 江孔梅,李海炜,黄芝丽,等. 1 型和 2 型糖尿病患者血清 Hcy 水平及其与糖尿病微血管并发症的关系研究[J]. 广西医科大学学报,2017,34(4):530-533.
- [14] GUILLAND J C,FAVIER A,POTIER DE COURCY G, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease[J]. Pathol Biol (Paris),2003,51(2):111-121.