

• 论 著 •

LADA 患者维生素 D3 水平与胰岛细胞自身抗体和炎症指标的相关性研究

李德琴, 张 瑞, 耿丽萍

青海省人民医院医学检验科, 青海西宁 810003

摘 要:目的 研究成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)患者体内不同 25 羟维生素 D3[25(OH)D3]水平与胰岛细胞自身抗体和炎症指标的关系。方法 选取 2016 年 8 月至 2019 年 12 月该院临床诊断为 LADA 的患者 67 例,根据 25(OH)D3 水平将其分为充足组、不足组、缺乏组,收集各组一般资料,检测胰岛细胞自身抗体、血常规、C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平。结果 缺乏组中性粒细胞计数、CRP 水平高于充足组,不足组中性粒细胞计数高于充足组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。25(OH)D3 水平与白细胞计数、中性粒细胞计数、CRP 呈明显负相关($P < 0.05$)。5 种胰岛细胞自身抗体阳性率比较:谷氨酸脱羧酶抗体(GADA) > 锌转运蛋白 8 抗体(ZnT-8A) > 蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体(IA-2A) > 胰岛素自身抗体(IAA) > 胰岛细胞抗体(ICA)。3 组各胰岛细胞自身抗体阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。充足组 1 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例高于缺乏组,≥2 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例低于缺乏组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 LADA 患者体内 25(OH)D3 水平越低,中性粒细胞计数、CRP 水平越高,胰岛细胞自身抗体种类越复杂。

关键词:成人隐匿性自身免疫糖尿病; 25 羟维生素 D3; 胰岛细胞自身抗体; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.013 **中图法分类号:**R446.11+2

文章编号:1673-4130(2021)02-0185-04 **文献标志码:**A

Correlation between vitamin D3 level and islet cell autoantibodies and inflammatory indicators in patients with latent autoimmune diabetes

LI Deqin, ZHANG Rui, GENG Liping

Department of Clinical Laboratory, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810003, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between different levels of vitamin D3 [25(OH)D3] with islet cell autoantibodies and inflammation indicators in adult patients with latent autoimmune diabetes (LADA). **Methods** Sixty-seven patients with LADA clinically diagnosed in this hospital from August 2016 to December 2019 were selected and divided into the sufficient group, insufficient group and lack group according to the 25(OH)D3 level. The general data were collected in each group. The islet autoantibodies, blood routine, CRP and SAA levels were detected. **Results** The neutrophil count and CRP level in the lack group were higher than those in the sufficient group, and the neutrophil count in the insufficient group was higher than that in the sufficient group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The 25(OH)D3 level had significantly negative correlation with WBC count, neutrophil count and CRP level ($P < 0.05$). In the comparison among 5 kinds of islet cell autoantibodies positive rates, GADA > ZnT-8A > IA-2A > IAA > ICA. There was no statistically significant difference in the islet cell autoantibodies positive rates among the three groups ($P > 0.05$). The positive ratio of 1 type of islet cell autoantibody in the sufficient group was higher than that in the lack group, the positive ratio of ≥2 types of islet cell autoantibody was lower than that in the lack group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The lower the 25(OH)D3 level in the patients with LADA, the higher the neutrophil count and CRP level, and the more complex the islet autoantibodies types.

作者简介:李德琴,女,主管技师,主要从事医学检验及相关研究。

本文引用格式:李德琴,张瑞,耿丽萍. LADA 患者维生素 D3 水平与胰岛细胞自身抗体和炎症指标的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 185-188.

Key words: latent autoimmune diabetes; 25 hydroxy vitamin D3; islet cell autoantibodies; inflammation reaction

成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)与 1 型糖尿病(T1DM)类似,均为 T 细胞介导胰岛 β 细胞受自身免疫细胞攻击而被选择性地破坏,导致胰岛 β 细胞受损的一种自身免疫性疾病^[1]。一直以来,糖尿病引发的炎症和治疗方法是医学研究的热点。以往研究表明,T1DM、2 型糖尿病(T2DM)患者体内存在不同程度的炎症状态,25 羟维生素 D3[25(OH)D3]可以降低 T1DM、T2DM 发病风险,调节体液免疫应答介导的胰岛自身免疫反应^[2],降低胰岛细胞自身抗体阳性率和滴度。但 25(OH)D3 能否调节 LADA 患者体内的炎性反应,减轻胰岛细胞自身免疫损害的研究较少见报道。本研究收集了临床诊断为 LADA 的患者,探讨其 25(OH)D3 水平与炎性反应和胰岛细胞自身抗体之间关系,以期为揭示 LADA 的发病机制和指导临床治疗提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2016 年 8 月至 2019 年 12 月临床诊断为 LADA 的患者 67 例,其中男 32 例,女 35 例。诊断标准:根据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》^[3],临床诊断为糖尿病并具备以下 3 点,(1)胰岛细胞自身抗体阳性;(2)年龄≥18 岁;(3)诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗。排除 T1DM、T2DM、慢性感染、自身免疫性疾病、肿瘤等患者。符合上述条件即可纳为研究对象。根据 25(OH)D3 水平将研究对象分为 3 组:25(OH)D3≥30 ng/mL 为充足组;25(OH)D3 在 20~<30 ng/mL 为不足组;25(OH)D3<20 ng/mL 为缺乏组。充足组 22 例中男 10 例、女 12 例,年龄(34.55±6.47)岁。不足组 16 例中男 8 例、女 8 例,年龄(36.25±7.44)岁;缺乏组 29 例中男 14 例、女 15 例,年龄(38.75±8.25)岁。各组间性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核通过,所

有研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 主要包括 Sysmex-XN2000 血常规分析仪,贝克曼 AU5831 生化分析仪,罗氏 i2000SR 电化学发光仪及其配套试剂,深圳亚辉龙公司生产的糖尿病自身抗体免疫印迹检测试剂盒等。

1.3 方法 采集患者 EDTA-K₂ 抗凝血 1~2 mL,采用 Sysmex-XN2000 血常规分析仪检测患者血常规,收集白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数结果。另取普通干管采集患者空腹血液,3 000 r/min 离心 10 min 后留取血清,采用糖尿病自身抗体免疫印迹检测试剂盒检测胰岛细胞自身抗体[谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、锌转运蛋白 8 抗体(ZnT-8A)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体(IA-2A)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)]水平。C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)采用贝克曼 AU5831 生化分析仪进行检测,并做好相关质控。25(OH)D3 按照罗氏 25(OH)D3 检测试剂盒要求进行检测,并设立相应对照。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用多样本均数的方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 法;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组炎症指标水平对比 与正常参考值相比,3 组患者 WBC、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、SAA 水平均在正常参考值范围内,CRP 水平均有不同程度升高。缺乏组中性粒细胞计数、CRP 水平高于充足组,不足组中性粒细胞计数高于充足组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其余检测项目在 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9$ /L)	淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)	中性粒细胞计数($\times 10^9$ /L)	CRP(mg/L)	SAA(mg/L)
充足组	22	5.45±0.45	1.67±0.24	3.14±0.28	12.67±2.21	6.71±2.21
不足组	16	5.52±0.37	1.70±0.31	3.47±0.34 ^a	13.33±2.27	7.15±2.48
缺乏组	29	5.82±0.54	1.78±0.41	3.65±0.42 ^a	14.17±1.89 ^a	6.89±2.17
<i>F</i>		2.014	1.685	12.590	3.579	0.791
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:与充足组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 25(OH)D3 水平与炎症指标的相关性分析
LADA 患者 25(OH)D3 水平与 WBC、中性粒细胞计数、CRP 呈一定程度的负相关($r=-0.494$ 、 -0.530 、 -0.290 , $P<0.05$),与淋巴细胞计数、SAA 无相关性($r=-0.167$ 、 -0.078 , $P>0.05$)。

2.3 各组胰岛细胞自身抗体阳性情况分析 67 例 LADA 患者中 GADA 阳性 38 例,阳性率为 56.72%, ZnT-8A 阳性 36 例,阳性率为 53.73%, IA-2A 阳性 15 例,阳性率为 22.39%, ICA 阳性 11 例,阳性率为 16.42%, IAA 阳性 14 例,阳性率为 20.90%。5 种胰岛细胞自身抗体阳性率 GADA>ZnT-8A>IA-2A>IAA>ICA。GADA 阳性(38 例)或 GADA 阴性且 ZnT-8A 阳性(16 例)患者总计 54 例,占 80.60%。各组间胰岛自身抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组胰岛细胞自身抗体阳性情况[<i>n</i> (%)]						
组别	<i>n</i>	GADA 阳性	ZnT-8A 阳性	IA-2A 阳性	ICA 阳性	IAA 阳性
充足组	22	14(63.63)	11(50.00)	4(18.18)	3(13.64)	5(22.73)
不足组	16	9(56.25)	10(62.50)	3(18.75)	3(18.75)	3(18.75)
缺乏组	29	15(51.72)	15(51.72)	8(27.59)	5(17.24)	6(20.69)
χ^2		0.725	0.665	2.394	0.308	0.090
<i>P</i>		0.696	0.717	0.302	0.857	0.956

2.4 各组 1 种或≥2 种胰岛细胞自身抗体阳性构成比较 充足组 1 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例高于缺乏组,≥2 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例低于缺乏组,差异有统计学意义($P<0.05$);不足组与缺乏组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 各组 1 种或≥2 种胰岛细胞自身抗体阳性构成比较[n(%)]			
组别	<i>n</i>	1 种抗体阳性	≥2 种抗体阳性
充足组	22	14(63.64)	8(36.36)
不足组	16	8(50.00)	8(50.00)
缺乏组	29	10(34.48)	19(65.52)
合计	67	32(47.76)	35(52.24)

3 讨 论

LADA 是介于 T1DM 和 T2DM 之间的一种特殊类型糖尿病,由于其在免疫学、病理学、代谢、临床治疗等方面与 T1DM 和 T2DM 存在着诸多相似与不同,被认为是处于 T1DM 和 T2DM 之间的“灰色地带”^[4]。由于 LADA 发病人群为成人,早期临床表现与 T2DM 相似,因此临床常把 LADA 误诊为 T2DM,致使患者胰岛 β 细胞功能持续下降,衰退速度加快^[5]。针对 LADA 发病机制的探讨,免疫炎症学说

受关注。以往研究表明,25(OH)D3 的缺乏可以引起 T 细胞介导的免疫反应,Th1/Th2 的平衡被破坏,胰岛细胞抗原特异性的 Th1 表达增强,导致 LADA 的发生与发展^[6]。CRP、SAA 均为急性时相反应蛋白,可于各种急性炎症、组织损伤、心肌梗死、手术创伤、放射性损伤等发生后数小时迅速升高。本研究旨在分析不同 25(OH)D3 水平的 LADA 患者胰岛细胞自身抗体和炎症指标的差异,以期为 LADA 的治疗提供相关依据。

本研究分析了 2016 年 8 月至 2019 年 12 月来本院就诊的 LADA 患者 67 例,根据 25(OH)D3 水平分为 3 组,检测所有研究对象血常规、CRP、SAA、胰岛细胞自身抗体水平。结果显示,各组患者 CRP 水平均超过正常参考值上限,说明体内均存在一定程度的炎性反应。CRP 不仅反映组织感染和创伤,同时其水平在自身免疫性疾病中亦有不同程度升高。SAA 是由肝细胞产生后被分泌到血清中的一种急性时相蛋白^[7],LADA 患者中未见明显增高。缺乏组的中性粒细胞计数、CRP 水平高于充足组,不足组中性粒细胞计数高于充足组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 25(OH)D3 水平高的 LADA 患者体内 CRP 水平更低,炎性反应水平控制得更好。通过研究 25(OH)D3 水平与炎症指标的相关性可知,25(OH)D3 水平与 WBC、中性粒细胞计数、CRP 呈一定程度的负相关($P<0.05$),与淋巴细胞计数、SAA 无相关性($P>0.05$)。25(OH)D3 的免疫调节机制和抗炎机制较为复杂,目前尚未完全阐明,维生素 D 主要通过 1,25 二羟维生素 D3[1,25(OH)2D3]与其受体结合来发挥生物学效应,人体内很多细胞均有其受体存在,1,25(OH)2D3 与 T 细胞的维生素 D 受体结合后可改变细胞的表型及功能,增加其免疫耐受性,抑制过激的免疫反应^[9]。杜弢^[10]的研究结果表明,高水平的 CRP 似乎并不会增加糖尿病的发病风险,炎症并不能影响糖尿病的进程,控制炎性反应程度是否能控制糖尿病的进展有待长期的观察。

胰岛细胞自身抗体是一种针对胰岛细胞抗原的血清自身抗体的总称,是糖尿病发病过程中胰岛自身免疫反应产生的^[11]。GADA 是胰岛细胞遭受破坏出现最早、持续时间最长、具有特异性的抗体,该抗体阳性反映了内源性胰岛素的不足^[12]。ZnT-8A 是近年新发现的自身抗体,属于锌转运体蛋白,仅在胰岛 β 细胞高表达,ZnT-8A 是异常体液免疫应答攻击胰岛 β 细胞的标志^[13]。本研究中 5 种胰岛细胞自身抗体阳性率 GADA>ZnT-8A>IA-2A>IAA>ICA,与余淑芳等^[14]检测结果有部分差异,可能与标本来源、检测方法的不同有关。GADA 阳性或 GADA 阴性且

ZnT-8A 阳性患者总计 54 例,占 80.60%,进一步证明了 ZnT-8A 在 LADA 诊断中的重要作用。3 组各类胰岛细胞自身抗体阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),说明 25(OH)D3 水平高低不能影响胰岛细胞自身抗体类别。LADA 患者可产生不止一种胰岛细胞自身抗体,部分患者可产生两种甚至两种以上抗体。将 3 组的胰岛细胞自身抗体数量分为两个级别,经统计分析发现,充足组中 1 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例高于缺乏组, ≥ 2 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例低于缺乏组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这说明 25(OH)D3 水平较低的 LADA 患者体内,胰岛细胞自身抗体种类越复杂,胰岛细胞损伤越严重。目前 25(OH)D3 对糖尿病患者胰岛功能的具体作用机制未明,推测可能与抑制炎症或者免疫调节有关。

综上所述,充足组中性粒细胞计数、CRP 水平均低于缺乏组,1 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例高于缺乏组, ≥ 2 种胰岛细胞自身抗体阳性的比例低于缺乏组,且 25(OH)D3 水平与 WBC、中性粒细胞计数、CRP 呈负相关。如果通过饮食、药物提高患者 25(OH)D3 水平,可能会影响 LADA 患者炎症因子水平和胰岛细胞自身抗体数量,控制胰岛细胞炎症反应和减少胰岛细胞自身抗体的进一步产生,至于具体的治疗效果和治疗方案需要大样本、双盲、多中心的参与,才能得出科学的结论。

参考文献

[1] 徐有伟. 胰岛素强化治疗对成人隐匿性自身免疫性糖尿病老年患者合并糖尿病痛性神经病变的疗效[J]. 中国老年学杂志,2019,39(12):2870-2873.

[2] BAEKE F, GYSEMANS C, KORF H, et al. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(9):1597-1606.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 关于成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)诊疗的共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4

(11):641-647.

[4] 卢建强, 王伟佳, 黄秋洪. 胰岛自身抗体及生化指标在成人隐匿性自身免疫性糖尿病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2):238-240.

[5] 张鹏. 西格列汀联合胰岛素治疗成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者的疗效[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(5):765-766.

[6] MADDALONI E, CAVALLARI I, NAPOLI N, et al. Vitamin D and diabetes mellitus[J]. *Front Horm Res*, 2018, 50(2):161-176.

[7] 罗新. 血清淀粉样蛋白 A 和尿清蛋白/肌酐比值联合应用在早期糖尿病肾病诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23):2893-2896.

[8] GONOODI K, TAYEFI M, SABERI-KARIMIAN M, et al. An assessment of the risk factors for vitamin deficiency using a decision tree model[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(3):1773-1777.

[9] LIU Y, WEN H. Impact of Vitamin D deficiency on clinical parameters in treatment-naïve rheumatoid arthritis[J]. *Z Rheumatol*, 2018, 77(9):833-840.

[10] 杜戮. 维生素 D 免疫调节作用及其受体基因多态性与自身免疫性糖尿病的关系[D]. 长沙:中南大学湘雅医学院, 2008:76.

[11] 赵鸿斌, 李彦青, 孙晓慧. ZnT-8A 对成人隐匿性免疫性糖尿病诊断价值的初步研究[J]. 河北医药, 2017, 39(19):2959-2961.

[12] 蔡新杰, 邢光辉. 胰岛自身抗体和生化指标在糖尿病分型诊断中的应用价值[J]. 临床研究, 2019, 27(1):133-134.

[13] 赵鸿斌, 祁洁, 孙晓慧, 等. 锌转运蛋白 8 在 1 型糖尿病诊断中的敏感性和特异性研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(4):463-466.

[14] 余淑芳, 孙曙光, 李祖芳. ZnT-8A 对成人隐匿性免疫性糖尿病诊断价值的初步研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(17):1192-1194.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-08-20)

(上接第 184 页)

[J]. *Eur J Med Genet*, 2015, 58(1):1-10.

[4] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2012 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6):476-480.

[5] REDLINE R W. Thrombophilia and placental pathology[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2006, 49(4):885-894

[6] MORETTI R, CARUSO P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):231-242.

[7] SEN U, MISHRA P K, TYAGI N, et al. Homocysteine to

hydrogen sulfide or hypertension[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2010, 57(2/3):49-58.

[8] MARISSA N F, MRAD M, KLAI S, et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4):465-469.

[9] 隋霜, 黄莺, 焦永慧, 等. 高同型半胱氨酸与妊娠高血压疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(6):890-893.

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-08-10)