

## 成人与儿童 1 型糖尿病甲状腺自身免疫性相关性的研究

陈 阳<sup>1</sup>, 石 星<sup>2</sup>, 倪世宁<sup>2</sup>, 刘倩琦<sup>2</sup>, 顾 威<sup>2</sup>, 胡 吉<sup>3</sup>, 方 晨<sup>3</sup>, 胡晴芳<sup>3</sup>, 徐晶晶<sup>1</sup>, 袁翠萍<sup>1</sup>, 蔡 娅<sup>1</sup>, 杨 涛<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学附属南京儿童医院内分泌科, 江苏 南京 210008; <sup>3</sup>苏州大学附属第二医院内分泌科, 江苏 苏州 215004)

**[摘要]** 目的:研究 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)患者甲状腺自身免疫抗体与胰岛自身抗体及甲状腺功能的关系、成人与儿童患者甲状腺自身免疫性的差异。方法:对 491 例 T1D 患者进行临床资料的收集及甲状腺功能、甲状腺及胰岛自身抗体的检测。结果:22.0%的 T1D 患者合并甲状腺自身抗体(T-Ab)阳性(女性占 62%);T-Ab 阳性患者其胰岛自身抗体阳性率均较 T-Ab 阴性者高( $P$ 均  $< 0.05$ );甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性率与 5 种胰岛自身抗体阳性率均成正相关( $P < 0.05$ ),而甲状腺球蛋白抗体(TGAb)仅与谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)相关( $P=0.005$ );多胰岛自身抗体阳性患者 T-Ab 阳性率显著高于单个胰岛自身抗体阳性及 T-Ab 阴性者(30.2%,  $P=0.000$ );成人 T1D 患者 22.6%出现 T-Ab,其中 TGAb 及 TPOAb 均阳性的患者较儿童多(双甲状腺抗体阳性:57.8% vs 36.4%,  $P=0.028$ );TPOAb 与 TGAb 均阳性的患者血清促甲状腺素(TSH)水平较高( $P=0.008$ ),其发生甲状腺功能异常风险高(甲状腺功能异常:64.2% vs 30.9%,  $P=0.002$ )。结论:成人及儿童 T1D 均易合并出现甲状腺抗体阳性,其中女性、GADA 阳性、多胰岛自身抗体阳性者自身免疫性甲状腺疾病(AITD)发病风险更高;成人患者 AITD 发病风险与儿童无明显差异,但甲状腺自身免疫程度更剧烈;合并多甲状腺自身抗体阳性的患者更易出现甲状腺功能异常,需密切跟踪随访。

**[关键词]** 1 型糖尿病;甲状腺自身免疫性;胰岛自身抗体;甲状腺自身抗体

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)08-1104-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20150810

### Screening for thyroid autoimmunity in adults and pediatrics with type 1 diabetes

Chen Yang<sup>1</sup>, Shi Xing<sup>2</sup>, Ni Shining<sup>2</sup>, Liu Qianqi<sup>2</sup>, Gu Wei<sup>2</sup>, Hu Ji<sup>3</sup>, Fang Chen<sup>3</sup>, Hu Qingfang<sup>3</sup>, Xu Jingjing<sup>1</sup>, Yuan Cuiping<sup>1</sup>, Cai Ya<sup>1</sup>, Yang Tao<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Nanjing Children's Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210008; <sup>3</sup>Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China)

**[Abstract]** **Objective:** The aim of this study was to investigate in patients with type 1 diabetes (T1D): the prevalence of thyroid autoantibodies (T-Ab); the association between thyroid autoimmunity with either islet autoantibodies or thyroid function; and the differences of thyroid autoimmunity between adults and pediatrics. **Methods:** A total of 491 T1D patients were analyzed for thyroid autoimmunity in addition to islet autoantibodies and thyroid function. **Results:** Twenty-two percentage T1D patients had thyroid autoantibodies (62% were female). Patients with T-Ab had higher prevalence of islet autoantibodies (all  $P < 0.05$ ). While thyroid peroxidase (TPOAb) was positively associated with all the 5 islet autoantibodies (all  $P < 0.05$ ), thyroglobulin (TGAb) was only associated with glutamic acid decarboxylase antibody (GADA,  $P=0.005$ ). In addition, the positive number of islet autoantibodies was positively associated with the prevalence of T-Ab (30.2%,  $P=0.000$ ). Twenty-two point six percentage adults with T1D had T-Ab, adults with double anti-thyroid autoantibodies positivity was more than that in the pediatric group (prevalence of double T-Abs: 57.8% vs 36.4%,  $P=0.028$ ). The presence of T-Ab was positively associated with serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels ( $P=0.008$ ). The presence of both anti-thyroid antibodies was positively associated with thyroid dysfunction (prevalence of thyroid dysfunction: 64.2% vs 30.9%,  $P=0.002$ ). **Conclusion:** Thyroid autoimmunity was commonly happened in adults and pediatrics with T1D. Thyroid autoimmunity was associated with female gender, the persistence of GADA and multiple islet autoantibodies positivity. The risk of thyroid autoimmunity did not differ from adults to pediatrics; however, the thyroid au-

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助(81270897);江苏省临床医学科技专项(BL2012026)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: yangt@njmu.edu.cn

toimmunity was severe in the adults. Multiple anti-thyroid autoantibodies indicated thyroid dysfunction.

[Key words] type 1 diabetes; autoimmune thyroid disease; islet autoantibody; thyroid autoantibody

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(08): 1104-1109]

1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)是致病性 T 细胞介导的自身免疫病,由于自身免疫反应对胰岛  $\beta$  细胞的选择性破坏,最终导致患者终身依赖外源性胰岛素。对初诊的 T1D 患者进行胰岛自身抗体的检测,约 90%患者抗体阳性<sup>[1]</sup>。胰岛自身抗体不仅可以为 T1D 确诊提供有力证据,而且为 T1D 预测提供较早的免疫学标志<sup>[2]</sup>。主要的胰岛自身抗体包括:谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素自身抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)<sup>[3]</sup>。

T1D 患者常合并其他自身免疫疾病,其中以自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)最常发生,为正常人群的 2~4 倍<sup>[4]</sup>。AITD 以致病性 T 淋巴细胞浸润腺体并产生甲状腺自身抗体(T-Ab)为特征,常见的自身抗体包括:甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)及甲状腺球蛋白抗体(TGAb)<sup>[5]</sup>。仅部分初诊的 T1D 患者合并出现 AITD,多数患者将在糖尿病病程中检测到 T-Ab<sup>[4]</sup>,抗体阳性的患者随后会出现不同程度的甲状腺功能异常,主要表现为甲状腺功能减退,而出现甲状腺功能亢进的较少<sup>[6]</sup>。由于亚临床甲减、甲亢会增加低血糖事件风险,不利于 T1D 患者血糖及其他代谢指标的控制<sup>[7]</sup>。因此,对初诊 T1D 患者进行 T-Ab 的筛查,并持续跟踪随访十分必要。

值得注意的是胰岛自身抗体与 AITD 发病也存在相关性。胰岛自身抗体 ZnT8A 不仅表达于胰岛  $\beta$  细胞<sup>[8]</sup>,也表达于甲状腺滤泡上皮细胞<sup>[9]</sup>。相关研究发现 GADA 及 ZnT8A 阳性的 T1D 患者更易出现甲状腺自身抗体<sup>[10-11]</sup>。我国 2005—2008 年对 71 例初诊 T1D 患儿的跟踪随访也发现 IA-2A 阳性患儿更易发生甲状腺功能异常<sup>[12]</sup>。因此,为了提高 AITD 以及甲状腺功能异常的预测及诊断能力,对胰岛自身抗体与甲状腺自身免疫关系的调查十分必要。

2014 年美国糖尿病协会(ADA)声明中指出:尽管成人 T1D 患者为数众多,但由于诊断难度大、缺乏系统的治疗管理措施,长期以来并没有受到应有的重视,相应的流行病学调查资料仍十分匮乏<sup>[13]</sup>。因此,本研究回顾性分析了 2009 年 8 月至 2015 年 1 月收治的 491 例成人(>20 岁)及儿童( $\leq 20$  岁)T1D

患者的甲状腺自身抗体、胰岛自身抗体、甲状腺功能及相关指标,旨在调查:①甲状腺自身抗体出现时间及阳性率;②TPOAb 及 TGAb 与胰岛自身抗体的相关性;③甲状腺自身抗体与甲状腺功能的相关性;④成人与儿童 T1D 患者甲状腺自身免疫性的差异。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2009 年 8 月至 2015 年 1 月在南京医科大学第一附属医院、南京医科大学附属南京儿童医院、苏州大学第二附属医院内分泌科收治的 T1D 患者。入选标准:①按 ADA<sup>[13]</sup>及 T1D Exchange 研究(多中心 1 型糖尿病网络登记研究)<sup>[14]</sup> 诊断标准确诊为 T1D 者;②进行甲状腺功能及甲状腺自身抗体 TPOAb、TGAb 检测;③进行胰岛自身抗体 ZnT8A、GADA、IA-2A、ICA、IAA 检测。未进行甲状腺功能、甲状腺自身抗体、胰岛自身抗体检测者予以排除。患者基本信息见表 1。

表 1 儿童及成人患者一般情况

Table 1 Basic characteristics of pediatrics and adults with T1D

指标	儿童及青少年 (n=208)	成人 (n=283)	P 值
年龄(岁)	15.2 $\pm$ 7.3	40.9 $\pm$ 14.5	<0.001
T1D 发病年龄(岁)	13.1 $\pm$ 4.8	37.7 $\pm$ 13.2	<0.001
女性[n(%)]	107(51.4)	122(43.1)	0.067
甲状腺自身抗体阳性率[n(%)]	44(21.2)	64(22.6)	0.699
胰岛自身抗体阳性率[n(%)]	166(79.8)	228(80.6)	0.835

### 1.2 方法

在患者就诊时收集:①一般情况:性别、出生日期、起病情况、T1D 确诊时间及确诊依据、AITD 确诊时间及确诊依据、甲状腺自身抗体检查时间及结果、T1D 家族史等;②实验室检查结果:身高、体重、游离甲状腺素 T4(FT4)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺自身抗体、胰岛自身抗体等资料的收集。

#### 1.2.1 甲状腺功能及甲状腺自身抗体检测

FT4、TSH、TPOAb 及 TGAb 均依照操作指南使用电化学发光法进行检测,试剂盒购自瑞士罗氏公司。

正常值范围为 FT4:12.0~22.0 pmol/L;TSH:0.27~4.20 mU/L;TPOAb:<34.0 U/mL;TGAb:<115.0 U/mL。本研究中 TPOAb>34.0 U/mL 和(或) TGAb>115.0 U/mL 即表示 T-Ab 阳性,TSH 超出正常范围表示甲状腺功能异常。

1.2.2 胰岛自身抗体检测

胰岛自身抗体 ZnT8A、GADA、IA-2A 采取美国 Barbara Davis Center 实验室改进的放射性免疫沉淀法进行检测。首先将 35S-蛋氨酸标记的抗原 (1 mCi/90 μL,北京中国同位素有限公司)与患者血清于 4℃冰箱进行过夜孵育,再运用蛋白 A 琼脂糖(Amersham Pharmacia 公司,英国)作为沉淀剂将抗原抗体复合物沉淀,最后检测患者血清中相应抗体的滴度,实验过程严格按国际标准化实验步骤操作<sup>[15]</sup>。本实验室已获得胰岛自身抗体标准化检测项目(IASP)的认证,GADA、IA-2A 及 ZnT8A 的敏感性分别为 64%、64%及 36%,特异性则分别为 97.8%、100.0%及 97.8%。

胰岛自身抗体 ICA、IAA 按照操作指南使用 ELISA 方法进行检测,试剂盒分别购自德国 Euroimmun 公司与美国 Biomerica 公司。

1.3 统计学方法

本研究使用 SPSS21.0 统计软件对数据进行分析。定量正态分布数据使用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用 *t* 检验或 ANOVA 检验;定量非正态分布数据则使用中位数表示,使用非参数检验;定性数据以数值(*n*)及构成比或率(%)表示,通过  $\chi^2$  或 Fisher 确切概率法进行分析。*P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T-Ab 阳性率及转阳时间

491 例患者中 108 例(22.0%)合并 T-Ab 阳性,其中 20.4% TPOAb 阳性,12.4%TGAb 阳性,TPOAb 及 TGAb 均阳性者占 10.8%。T1D 初诊患者有 62 例出现 T-Ab(62/291,21.3%)。

在合并 T-Ab 的 108 例中,13 例在确诊为 T1D 之前即出现 T-Ab,其余患者中 62.1%(59/95)在 T1D 确诊当年出现 T-Ab。T-Ab 在 T1D 确诊后的 (3.9 ± 6.1)年转阳(表 2)。

2.2 T-Ab 阳性患者性别及发病年龄

491 例 T1D 患者中 46.6%为女性,合并 T-Ab 阳性的患者中 67 例(62.0%)为女性,T-Ab 阳性患者中女性为男性人数的 1.63 倍,而 T-Ab 阴性患者中女性占 42.3%,两者比较差异有统计学意义(*P* < 0.001)。T-Ab 阳性的患者,其 T1D 发病年龄为(29.4 ± 16.6)岁,与 T-Ab 阴性者并无显著差异(*P*=0.117,表 2)。

表 2 甲状腺自身抗体阳性患者基本情况

Table 2 Characteristics of patients with thyroid autoimmunity

指标	T-Ab 阳性 (n=108)	T-Ab 阴性 (n=383)	<i>P</i> 值
T1D 发病年龄(岁)	29.4 ± 16.6	26.7 ± 15.9	0.117
女性[n(%)]	67(62.0)	162(42.3)	<0.001
T-Ab 转阳时 T1D 病程(年)	3.9 ± 6.1	-	-

2.3 T-Ab 与胰岛自身抗体相关性

研究对象胰岛自身抗体阳性率分别为:ZnT8A (34.6%,160/462),GADA (57.3%,280/489),IA-2A (35.2%,172/489),ICA (25%,110/440),IAA (24.3%,160/437)。胰岛自身抗体阳性率达 80.2%,至少 2 个阳性率为 50.5%。

T-Ab 阳性的患者其胰岛自身抗体阳性率均较 T-Ab 阴性者高(表 3):ZnT8A(45.1% vs 31.7%)、GADA(74.1 vs 52.5%)、IA-2A (44.4% vs 32.5%)、ICA (34.7% vs 22.2)、IAA(32.3% vs 21.9%),*P* 值均 < 0.05。

表 3 甲状腺自身免疫疾病与胰岛自身抗体相关性

Table 3 Association between thyroid autoimmunity and islet autoantibodies

胰岛自身抗体	T-Ab 阳性	T-Ab 阴性	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
ZnT8A 阳性	46(10.0)	114(24.7)	1.77	1.13~2.78	0.012
ZnT8A 阴性	56(12.1)	246(53.2)			
GADA 阳性	80(16.4)	200(40.9)	2.58	1.61~4.16	0.000
GADA 阴性	28(5.7)	181(37.0)			
IA-2A 阳性	48(9.8)	124(25.4)	1.65	1.07~2.05	0.022
IA-2A 阴性	60(12.3)	257(52.6)			
ICA 阳性	34(7.7)	76(17.3)	1.85	1.14~3.03	0.012
ICA 阴性	64(14.5)	266(60.5)			
IAA 阳性	32(7.3)	74(16.9)	1.70	1.04~2.79	0.033
IAA 阴性	67(15.3)	264(60.4)			

胰岛自身抗体阳性患者较阴性者 TPOAb 阳性率高 (ZnT8A:27.5% vs 16.6%;GADA:26.8% vs 12.0%; IA-2A:25.6% vs 17.7%;ICA:25.0% vs 17.6%;IAA:28.3% vs 18.7%;*P* 值均 < 0.05)。但 TGAb 阳性率仅与 GADA 相关,GADA 阳性与阴性者 TGAb 阳性率分别为 16.1%及 7.7% (*P*=0.005)。并且合并多个胰岛自身抗体阳性的患者 T-Ab 阳性率(75/248)显著高于单个胰岛自身抗体阳性(25/146)及胰岛自身抗体阴性者(8/97)(T-Ab 阳性率:30.2% vs 17.1% vs 8.2%,*P*=0.000,图 1)。

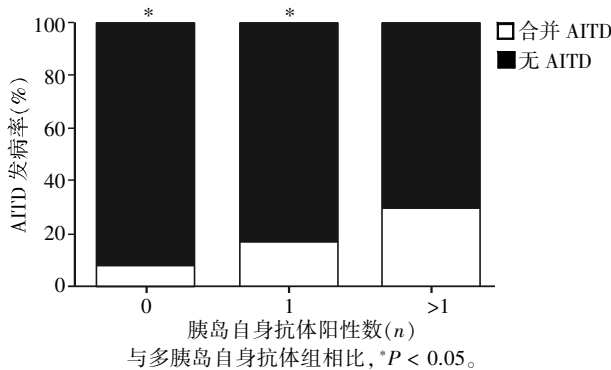


图 1 AITD 发病率与胰岛自身抗体阳性数目的关系

Figure 1 Prevalence of AITD in relation to the positive number of islet autoantibodies

### 2.4 成人 与 儿童 甲状腺 自身 免疫 性 差异

491 例中 57.6%发病年龄超过 20 岁。成年发病的 T1D 患者相较于儿童,T-Ab 抗体阳性率均无明

显差异 (TPOAb:22.3% vs 17.8%;TGAb:13.4% vs 11.1%;*P* 均>0.05)。

T-Ab 阳性的 108 例中,59.3%为成人发病的 T1D 患者;较儿童发病的 T1D 而言,TGAb 及 TPOAb 均阳性的患者多(*P*=0.028),而两组患者性别、T-Ab 转阳时糖尿病病程并无明显差异(表 4)。

表 4 成人 与 儿童 甲状腺 自身 免疫 性 的 差异

Table 4 Heterogeneity of thyroid autoimmunity between adults and pediatrics

指标	成人 (n=64)	儿童及青少年 (n=44)	<i>P</i> 值
女性[n(%)]	41(64.1)	26(59.1)	0.601
双甲状腺抗体阳性率[n(%)]	37(57.8)	16(36.4)	0.028
T-Ab 转阳时 T1D 病程(年)	2.4 ± 7.3	2.8 ± 6.7	0.767

### 2.5 T-Ab 阳性 数 对 发病 特征 的 影响

根据 TPOAb、TGAb 阳性数目将 491 例 T1D 患者分为 3 组:抗体均阴性组、单抗体阳性组、双抗体阳性组(表 5)。双甲状腺自身抗体阳性组患者年龄及糖尿病发病年龄较大(*P* 值分别为 0.007、0.018),女性较多(*P* < 0.001),同时血清 TSH 水平较高(*P*=0.008),但 FT4 水平并无差异(*P*=0.171)。TPOAb 及 TGAb 同时阳性组的患者发生甲状腺功能异常(34/53,64.2%)的风险要高于单甲状腺抗体阳性组(17/55,30.9%)患者(*P*=0.002)。

表 5 甲状腺抗体阳性数对发病特征的影响

Table 5 Characteristics of patients according to the presence of anti-thyroid antibodies

指标	TPOAb(-)和 TGAb(-) (n=383)	TPOAb(+)或 TGAb(+) (n=55)	TPOAb(+)和 TGAb(+) (n=53)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	29.0 ± 17.4	28.5 ± 17.0	37.2 ± 17.1	0.007
T1D 发病年龄(岁)	26.7 ± 15.9	25.9 ± 15.4	33.1 ± 17.2	0.018
女性[n(%)]	162(42.3)	29(52.7)	38(71.7)	<0.001
T1D 病程(年)	3.6 ± 5.9	3.6 ± 5.6	5.0 ± 6.8	0.272
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.6 ± 4.3	20.5 ± 3.5	21.1 ± 3.3	0.719
FT4(pmol/L)#	16.2	17.0	16.1	0.171
TSH(mU/L)#	2.0	2.4	3.5	0.008

#:以中位数表示。

## 3 讨 论

既往国内外相关研究多关注初诊 T1D 儿童<sup>[13]</sup>,而相当一部分患者是在糖尿病病程中出现 AITD,这样的调查结果并不能反映甲状腺自身免疫反应在病程中的变化情况,并且由于对成人 T1D 认识的不足,成人 T1D 患者甲状腺自身免疫性相关调查较少。因此本研究对 2009 年 8 月至 2015 年 1 月

江苏地区的 491 例 T1D 合并甲状腺自身免疫抗体的情况进行了报道,讨论了 T-Ab 阳性患者的发病特点,并比较了成人 与 儿童 T1D 患者甲状腺自身免疫性的差异。另外,本文首次对 T1D 的免疫学标志物——5 种胰岛自身抗体(ZnT8A、GADA、IA-2A、ICA、IAA)与 T-Ab 的关系进行了详尽分析。尽管先前研究显示 GADA、ZnT8A 阳性患者更易出现 T-Ab<sup>[10-11]</sup>,我国对 71 例初诊 T1D 患儿的跟踪随访也发现 IA-2A

阳性患儿更易发生甲状腺功能异常<sup>[12]</sup>,但本研究结果首次证实了多胰岛自身抗体阳性者 T-Ab 阳性率更高。最后本研究对甲状腺自身免疫程度与糖尿病发病年龄、甲状腺功能进行了分析。目前国内外均无大型流行病学调查关注到以上几点。

本研究发现 T-Ab 阳性在 T1D 患者中较为普遍,22.0%的 T1D 患者合并 T-Ab, TPOAb、TGAb 阳性率分别为 20.4%、12.4%,其中 T1D 初诊患者有 21.3%出现 T-Ab,研究结果与先前的报道基本一致(15.8%~29.0%)<sup>[10,16]</sup>。既往研究指出仅少部分患者在糖尿病确诊时发生 AITD<sup>[17-19]</sup>,本研究中有 62.1%的患者在 T1D 确诊当年 T-Ab 转阳。由于 AITD 导致的甲状腺功能减退会妨碍少年儿童生长发育、智力发展,并对 T1D 患者的血糖控制产生不良影响,因此在 T1D 患者首诊及病程中持续监测评估甲状腺功能及 T-Ab 至关重要。

本研究结果显示女性 T1D 患者更易出现 T-Ab,这与既往研究报道一致<sup>[10,18]</sup>。即使在普通人群中,女性也更容易发生 AITD,这可能是由于性激素对自身免疫反应的作用。T1D 患者及 AITD 动物模型均证实,雌二醇通过上调 2 型辅助性 T 细胞(Th2)促进自身免疫反应,而雄激素则起保护作用<sup>[4]</sup>。

在关于 T1D 甲状腺自身免疫性的调查中,本文是唯一对 5 种胰岛自身抗体与其相关性进行全面分析的研究。结果证实 T-Ab 患者其胰岛自身抗体阳性率均较阴性者高;TPOAb 阳性率与 5 种胰岛自身抗体均成正相关,而 TGAb 阳性率仅与 GADA 相关;多胰岛自身抗体阳性的患者 T-Ab 阳性率显著升高(30.2%)。其中 GADA 与甲状腺自身免疫密切相关可能是由于 GAD 抗原不仅表达于脑组织及胰腺,在甲状腺滤泡细胞及胃壁细胞也同样存在<sup>[20-21]</sup>,因此 GADA 阳性可能是甲状腺及其他器官自身免疫疾病的预测指标。同样,ZnT8 抗原在甲状腺滤泡上皮细胞中也富集表达<sup>[9]</sup>,这也解释了 ZnT8A 与 TPOAb 阳性率的相关性。值得注意的是,由于多胰岛自身抗体阳性的患者 T-Ab 阳性率显著高于单抗体阳性及抗体阴性组,多胰岛自身抗体阳性可能是 AITD 发病的重要预测指标,因此对合并多胰岛自身抗体阳性的患者进行更加密切的随访观察十分必要。

成人 T1D 由于缺乏系统的管理措施,长期以来并没有受到应有重视,相应的流行病学调查仍十分匮乏。由于成人 T1D 患者病程进展较缓慢,易与 2 型糖尿病混淆,为了提高诊断的敏感性及特

异性,本文参照 T1D Exchange 研究入选标准对患者进行了严格筛选<sup>[14]</sup>。研究结果显示成人 T1D 患者 TPOAb 和(或)TGAb 阳性率达到 22.6%,与既往报道一致<sup>[22]</sup>。但成人发病的 T1D 患者相较于儿童,性别、T-Ab 转阳时糖尿病病程、TPOAb 和 TGAb 阳性率均无显著差异。在合并 T-Ab 的患者中,成人组 TGAb 及 TPOAb 均阳性的患者多(双甲状腺抗体阳性:57.8% vs 36.4%, $P=0.028$ )。这说明成人 T1D 患者 AITD 的发病风险虽与儿童无明显差异,但其甲状腺自身免疫程度要高于儿童患者。

同时本研究证实,双甲状腺自身抗体阳性组患者血清 TSH 水平较高,更易发生甲状腺功能异常。这可能是由于这些患者的免疫攻击更强烈,容易发生甲状腺功能异常,因此,对这部分患者应提高随访频率,及早发现甲状腺功能异常,予以治疗。

综上所述,成人及儿童 T1D 均易合并出现甲状腺抗体阳性,其中女性、GADA 阳性、多胰岛自身抗体阳性者 AITD 发病风险更高;成人患者 AITD 发病风险与儿童无显著差异,但甲状腺自身免疫程度更剧烈;合并多甲状腺自身抗体的患者更易出现甲状腺功能异常,需密切跟踪随访。

#### [参考文献]

- [1] Gale EAM. Prediction of IDDM in the general population strategies based on combinations of autoantibody markers [J]. *Diabetes*, 1997, 46(11): 1701-1710
- [2] Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 25-33
- [3] Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(5): 608-615
- [4] Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *Ups J Med Sci*, 2009, 114(4): 214-220
- [5] Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1211-1213
- [6] Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(6): 518-521
- [7] Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(1): 70-73

- [8] Chimienti F, Devergnas S, Favier A, et al. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules [J]. *Diabetes*, 2004, 53(9): 2330-2337
- [9] Murgia C, Devirgiliis C, Mancini E, et al. Diabetes-linked zinc transporter ZnT8 is a homodimeric protein expressed by distinct rodent endocrine cell types in the pancreas and other glands [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(6): 431-439
- [10] De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes [J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 126(2): 236-241
- [11] Jonsdottir B, Andersson C, Carlsson A, et al. Thyroid autoimmunity in relation to islet autoantibodies and HLA-DQ genotype in newly diagnosed type 1 diabetes in children and adolescents [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(8): 1735-1742
- [12] 杨 敏, 辛 颖, 张丽华, 等. 1 型糖尿病患儿胰岛自身抗体与甲状腺自身免疫的关系 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(20): 6
- [13] Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7): 2034-2054
- [14] Miller KM, Xing D, Tamborlane WV, et al. Challenges and future directions of the T1D Exchange Clinic Network and registry [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2013, 7(4): 963-969
- [15] Gu Y, Zhang M, Chen H, et al. Discordant association of islet autoantibodies with high-risk HLA genes in Chinese type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(8): 899-905
- [16] Barker JM, Yu J, Yu L, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(4): 850-855
- [17] Kordonouri O, Charpentier N, Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis [J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 12(1): 31-33
- [18] Piatkowska E, Szalecki M. Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2011, 17(4): 173-177
- [19] Joseph J, Saroha V, Payne H, et al. Thyroid function at diagnosis of type I diabetes [J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(8): 777-779
- [20] Gebauer H, Pabst MA. Autoradiographic localization of 3H-GABA uptake in the thyroid gland of the rat [J]. *Cell Tissue Res*, 1981, 220(4): 873-879
- [21] Tsai LH, Taniyama K, Tanaka C. Gamma-Aminobutyric acid stimulates acid secretion from the isolated guinea pig stomach [J]. *Am J Physiol*, 1987, 253(5 Pt 1): G601-G606
- [22] Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, et al. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening [J]. *Diabet Med*, 1995, 12(7): 622-627

[收稿日期] 2015-02-13