

# 1 型糖尿病胰岛自身抗体与年龄和病程的关系

季 荔<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:比较 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)胰岛自身抗体阳性率与年龄和病程之间的关系。方法:对 537 例 T1D 患者检测其胰岛自身抗体,并收集一般信息和实验室检查结果,再将患者按年龄和病程进行分组,比较不同年龄和病程组患者胰岛自身抗体阳性率的差异。结果:537 例患者平均年龄为(32.84 ± 17.98)岁,平均病程为 4.31 年。谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)和胰岛细胞抗体(ICA)的阳性率分别为 54.4%、30.8%、28.2%和 23.5%,至少 1 个抗体阳性率为 75.4%。青春期前后的患者抗体阳性率分别为 GADA 76.9% vs 57.4%( $P=0.039$ ), IA-2A 65.4% vs 31.7%( $P=0.001$ ), ZnT8A 38.5% vs 24.1%( $P=0.108$ ),至少 1 个抗体阳性 83.3% vs 75.7%( $P=0.014$ )。病程 5 年以内至少 1 个抗体阳性率为 55.7%,而 5 年以上的阳性率为 44.1%( $P=0.032$ )。结论:随着 T1D 患者病程延长,抗体阳性率逐渐降低;患者年龄越小,抗体阳性率越高。因此对于成人 T1D 的诊断要应该更仔细,避免漏诊。

**[关键词]** 1 型糖尿病;胰岛自身抗体;谷氨酸脱羧酶抗体;锌转运体 8 抗体;蛋白酪氨酸磷酸酶抗体

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)08-1110-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150811

## The association of islet autoantibodies with age and disease duration in type 1 diabetic patients

Ji Li<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:** To identify the positive rate of islet autoantibodies in patients with type 1 diabetes (T1D) according to age and disease duration. **Methods:** We collected the general information and laboratory tests of 537 patients diagnosed with T1D, and measured the levels of islet autoantibodies. The subjects were subdivided into different groups according to their age and disease duration. Then we investigated the association of islet autoantibodies with age and disease duration. **Results:** Among 537 patients, the average age and disease duration was 32.84 ± 17.98 year-old and 4.31 years, respectively. 75.4% of patients were positive for at least one islet autoantibody (55.7% within 5 year of the disease onset; 44.1% after 5 year,  $P=0.032$ ). 54.4% of the patients were positive for glutamic acid decarboxylase antibody (GADA), 30.8% for protein tyrosine phosphatase antibody (IA-2A), 28.2% for zinc transporter 8 antibody (ZnT8A) and 23.5% for islet cell antibody (ICA). The positive rate was significantly higher in patient whose age was less than 12-year-old than in those over 12 (GADA 76.9% vs 57.4%, IA-2A 65.4% vs 31.7%, ZnT8A 38.5% vs 24.1%, at least one islet autoantibody 83.3% vs 75.7%). **Conclusion:** The rates of positive islet autoantibodies significantly decreased along with the disease duration. Younger patients had higher rate of positive islet autoantibodies. Therefore, more attention should be paid when type 1 diabetes is diagnosed in adults.

**[Key words]** type 1 diabetes; islet autoantibodies; glutamic acid decarboxylase antibody; zinc transporter 8 antibody; protein tyrosine phosphatase antibody

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(08): 1110-1113]

**[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

1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)是由遗传和环境(病毒感染、维生素 D 缺乏)等外界因素共同作用于遗传易感个体,激活体内 T 淋巴细胞介导的自身抗原耐受破坏导致的一种器官特异性自身免疫性疾病,可引起胰岛炎和胰岛自身抗体的产生,以及选择性胰岛  $\beta$  细胞数量减少和功能衰竭,以致体内胰岛素分泌绝对不足进行性加重,最终发展为糖尿病<sup>[1]</sup>。我国虽是世界上 T1D 发病率较低的国家之一,但由于我国的人口基数大,T1D 患者的绝对人数仍是一个庞大的人群,并且主要以儿童和青少年居多。近年来,随着医疗水平和保健意识的提高,T1D 也引起了越来越多人的关注<sup>[2-3]</sup>。

从 T1D 的自然病程中可以发现,早期胰岛  $\beta$  细胞虽被破坏,但胰岛素释放水平仍在正常范围,此时患者虽无“三多一少”等临床表现,但在血清中可以检测到多种针对胰岛  $\beta$  细胞的自身抗体,其中以谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素抗体(IAA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)、胰岛细胞抗体(ICA)及锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)最为常见<sup>[4]</sup>。对初发 T1D 的个体进行胰岛自身抗体测定,约 90% 的患者出现抗体阳性,70% 的患者合并 3~4 个抗体阳性。值得一提的是,不同 T1D 患者的胰岛功能衰竭的速度及程度也不尽相同,临床表现上存在着很大的差异性<sup>[5-7]</sup>。

因此,本研究回顾性分析了 2008 年 1 月至 2013 年 12 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及苏州大学附属第二医院内分泌科就诊的 T1D 患者的临床各项指标,探讨 T1D 患者胰岛自身抗体与临床特征间的关系,为分析 T1D 的异质性提供依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取各院就诊的 537 例 T1D 患者。纳入标准:①按照 1999 年世界卫生组织诊断标准确诊为 T1D,并排除继发性糖尿病、妊娠糖尿病及其他自身免疫性疾病患者;②反复出现酮症或酮症酸中毒者;③口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素释放实验提示胰岛功能不良者;④胰岛自身抗体检测至少有 1 个阳性者。研究设计遵循《赫尔辛基宣言》原则,得到了南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,所有研究对象均知情同意。

### 1.2 方法

研究内容包括 T1D 患者的人口学数据和实验

室检查结果,前者包括性别、年龄、病程、起病情况、身高、体重、体重指数(BMI)、血压、治疗方式、有无糖尿病相关并发症、有无糖尿病家族史等,后者包括尿酮体、血脂水平、OGTT、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛自身抗体(GADA、ICA、IAA、IA-2A、ZnT8A)等。

血糖和血脂检测采用美国贝克曼公司的全自动酶分析仪检测。采用瑞士罗氏公司的诊断试剂盒,以化学发光免疫分析法检测 3 h 糖耐量试验中 0、30、60、120、180 min 时的血糖、胰岛素和 C 肽释放值。HbA1c 检测采用离子交换层析方法。胰岛自身抗体(GADA、ICA、IAA、IA-2A)采用德国欧蒙生物技术公司的 ELISA 试剂盒检测,同时还采用国际标准的放射免疫沉淀法检测同一患者的 3 种胰岛自身抗体(GADA、IA-2A、ZnT8A),具体过程如下:体外转录翻译-蛋氨酸标记的抗原,标记抗原与患者血清中的相应抗体结合,以蛋白 A 琼脂糖为沉淀剂沉淀抗原抗体复合物,检测患者血清中相应抗体滴度。结果以抗体指数表示,抗体指数=(样品 CPM 值-阴参 CPM 值)/(阳参 CPM 值-阴参 CPM 值),抗体阳性的截取值为正常人群抗体指数的 99.5% 百分位数。分别以 ZnT8A 指数  $\geq 0.054$ 、IA-2A 指数  $\geq 0.018$ 、GADA 指数  $\geq 0.042$  判为阳性。阴性和阳性质控血清标本均由美国 Barbara Davis 儿童糖尿病中心实验室赠送。根据年龄四分位数将所有患者分成 4 组,分别是 0~17 岁(组 1)、18~28 岁(组 2)、28~45 岁(组 3)及 45 岁以上(组 4);并以 12 岁为界值,另将患者分为 2 组。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件进行统计学分析,计量资料数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验及单因素方差分析,组间两两比较采用  $q$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各年龄组的临床特点

研究共纳入 T1D 患者 537 例,男 287 例,女 250 例,各占总人数的 53.4%和 46.6%(表 1)。患者的平均年龄为(32.84  $\pm$  17.98)岁,各年龄组人数及所占比例分别为 85(22.2%)、101(26.4%)、99(25.8%)、98(25.6%),平均病程为 4.31 年。不同年龄组患者临床表现存在明显差异,组 1 患者 HbA1c 水平显著高于其他 3 组,虽然各组空腹 C 肽的值无显著差异,但是 OGTT 结果显示,组 1 患者 C 肽曲线下面

积最低,提示该组患者胰岛功能最差( $P < 0.05$ )。各组间酮症或酮症酸中毒的发生率、血脂水平、糖尿病相关并发症的情况无显著差异(数据未列出)。

2.2 不同年龄组抗体阳性率的差异

本研究中有300例T1D患者胰岛自身抗体至少有1个为阳性,总体阳性率为75.4%,GADA、IA-2A、ZnT8A和ICA的阳性率分别为54.4%、30.8%、28.2%和23.5%。抗体阳性率在不同年龄组的分布存在差异,由表1可见,抗体阳性率随着年龄增长而逐渐降低,年龄18岁以下的患者IA-2A和ZnT8A阳性率

要显著高于其他3组( $P < 0.001$ 和 $P=0.005$ )。此外,83.3%年龄在青春期前的患者外周血清中至少存在1个胰岛自身抗体阳性(表2)。

2.3 不同病程抗体阳性率的差异

病程5年以内患者胰岛自身抗体的阳性率分别为GADA 55.4%、IA-2A 34.5%、ZnT8A 29.6%,至少1个抗体阳性率55.7%。病程超过5年的患者对应抗体的阳性率分别为51.3%、18.5%、23.8%和44.1%,虽然各抗体阳性率均有所下降,但只有IA-2A和至少1个抗体阳性率的下降存在统计学差异(图1)。

表1 各年龄组T1D临床特征及胰岛自身抗体阳性率比较

Table 1 Characteristics among four different age groups in patients with type 1 diabetes

临床特征	总体	组1	组2	组3	组4	P值
年龄(岁)	32.84 ± 17.98	12.64 ± 3.61	22.17 ± 2.84	35.64 ± 4.92	58.54 ± 8.80	<0.001
女性[n(%)]	250(46.6)	41(48.2)	58(57.4)	36(36.4)	50(51.0)	0.025
病程(年)	4.31 ± 4.05	3.33 ± 2.69	4.61 ± 5.4	4.19 ± 3.23	4.12 ± 4.50	0.259
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.06 ± 3.74	17.79 ± 2.81	21.04 ± 4.10*	21.73 ± 3.15*	22.65 ± 3.39* <sup>‡</sup>	<0.001
HbA1c(%)	10.61 ± 3.08	11.49 ± 3.20	10.49 ± 3.44*	10.06 ± 2.86*	9.94 ± 2.61*	0.005
空腹C肽(pmol/L)	260.11 ± 235.80	232.95 ± 313.31	276.08 ± 229.55	283.31 ± 265.78	278.08 ± 275.95	0.503
AUC(pmol/mL)	121.19 ± 110.00	100.63 ± 100.81	111.04 ± 103.55	116.09 ± 104.59	155.25 ± 139.66* <sup>‡‡</sup>	<0.001
MAP(mmHg)	90.33 ± 2.03	82.93 ± 7.92	90.84 ± 10.97*	90.01 ± 11.16*	94.96 ± 10.85* <sup>‡‡</sup>	<0.001
GADA 阳性[n(%)]	235(54.4)	48(64.0)	55(64.7)	43(55.1)	40(51.9)	0.263
IA-2A 阳性[n(%)]	135(30.8)	35(46.7)	39(45.3)	18(23.1)	17(22.1)	<0.001
ZnT8A 阳性[n(%)]	123(28.2)	25(33.3)	29(33.7)	16(20.5)	10(13.0)	0.005

进行统计分析时采用国际标准的放射免疫沉淀法检测的数据,故ICA结果没有具体展开。AUC:3h OGTT C肽曲线下面积;MAP:平均动脉压。与组1比较,\* $P < 0.05$ ;与组2比较,<sup>‡</sup> $P < 0.05$ ;与组3比较,<sup>‡‡</sup> $P < 0.05$ 。

表2 青春期前后抗体阳性率比较

Table2 Prevalence of islet autoantibodies between prepuberty and postpuberty group in patients with T1DM (%)

指标	总阳性率	≤12岁	>12岁	P值
GADA 阳性	54.4	76.9	57.4	0.039
IA-2A 阳性	30.8	65.4	31.7	0.001
ZnT8A 阳性	28.2	38.5	24.1	0.108
至少1个抗体	75.4	83.3	75.7	0.014

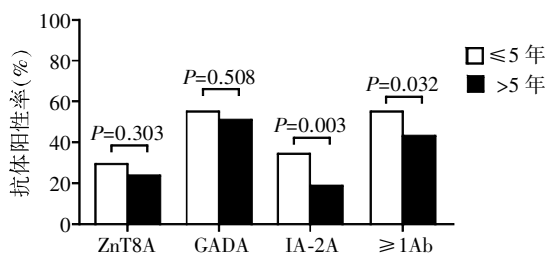


图1 不同病程抗体阳性率的差异

Figure1 Positive rate of islet autoantibodies in T1DM patients with different disease duration

3 讨论

T1D按照是否存在免疫学依据又可分为自身免疫性和特发性2种,即1A型和1B型。通常所说的T1D都是1A型,其诊断主要依赖于有无胰岛自身抗体阳性。50%~70%的T1D在初诊时可存在自身抗体阳性,随着病程进展,阳性率会逐渐降低<sup>[8]</sup>。本文发现,病程5年以内的患者至少存在1个抗体的阳性率为55.7%,病程5年以上者抗体阳性率大幅降低。抗体的阳性率在不同年龄组间也存在着显著差异。随着年龄增长,抗体阳性率逐渐降低<sup>[9-10]</sup>。青春期前后阳性抗体的分布也有很大差异,虽然大多数研究都发现T1D患者年龄越小,胰岛自身抗体的阳性率和滴度都较高,但是其中的原因尚不明确。有人认为年龄可影响机体的免疫球蛋白水平,抗体的滴度可能受此影响出现差异。ICA在T1D自然病程中出现最早,随病程进展阳性率下降也最快,而GADA确诊后的很长一段时间内都持续存在,因此

也有人认为 GADA 可以辅助确定病程的长短<sup>[11]</sup>。由于外源性的胰岛素注射也会诱导产生胰岛素抗体,现有的检测方法难以区分,因此本文未纳入 IAA 分析。ZnT8 是胰岛素六聚体形成的关键因素,特异性表达在胰岛  $\beta$  细胞的分泌囊泡膜上,通过将锌离子从细胞质向富含胰岛素的囊泡内聚集,参与胰岛素的成熟和储存。ZnT8A 在 T1D 中出现较早,且在传统抗体的基础上联合检测 ZnT8A 将大大提高 T1D 发病初期阳性抗体的检出率<sup>[12]</sup>。本研究发现 ZnT8A 在随发病年龄的增加,阳性率逐渐降低。

本研究还发现抗体与胰岛功能之间存在一定的关系(数据未列出),抗体阴性的患者其胰岛功能要显著好于抗体阳性者<sup>[13-14]</sup>,因为胰岛  $\beta$  细胞被破坏导致抗原暴露,自身免疫反应被激活,产生抗原特异性的抗体在外周被检测到,抗体滴度越高说明自身免疫反应强烈,残存的胰岛少,分泌胰岛素的能力就越差<sup>[15]</sup>。

亚洲人群报道的抗体阳性率要显著低于欧美国家,除了提高检测效能外,也与不同种族间的差异有一定关系,可能存在针对亚洲人群的未知抗体,目前尚不能检测。因此,对于 T1D 病因和抗体之间的关系还需要深入研究。此外,儿童和青少年 T1D 抗体阳性率要显著高于成人,对于成人 T1D 的诊断应该更仔细,避免漏诊<sup>[16]</sup>。

#### [参考文献]

[1] Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 69-82

[2] Maahs DM, West NA, Lawrence JM, et al. Epidemiology of type 1 diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(3): 481-497

[3] Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2): 543-550

[4] 张青青, 顾 榕, 杨 涛. 胰岛自身抗体检测及其临床应用[J]. *广东医学*, 2012, 33(18): 2703-2705

[5] Cohen IR. Autoantibody repertoires, natural biomarkers, and system controllers[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(12): 620-625

[6] Gomes MB, Vieira LM, Marques EP, et al. Prevalence of

autoantibodies in simplex and multiplex families of Brazilian insulin-dependent diabetic patients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 1991, 24(4): 375-381

[7] Sella T, Shoshan A, Goren I, et al. A retrospective study of the incidence of diagnosed type 1 diabetes among children and adolescents in a large health organization in Israel, 2000-2008[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(1): 48-53

[8] Kong YH, Kim MS, Lee DY. Comparison of the prevalence of islet autoantibodies according to age and disease duration in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 18(2): 65-70

[9] Betterle C, Lazzarotto F, Fusari A, et al. Pancreatic autoantibodies in Italian patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus over the age of 20 years[J]. *Acta Diabetol*, 2006, 43(3): 79-83

[10] Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis[J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 11(4): 218-226

[11] Kordonouri O, Hartmann R, Gruters-Kieslich A, et al. Age-specific levels of diabetes-related GAD and IA-2 antibodies in healthy children and adults[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002, 15(1): 47-52

[12] Yu L, Boulware DC, Beam CA, et al. Zinc transporter-8 autoantibodies improve prediction of type 1 diabetes in relatives positive for the standard biochemical autoantibodies[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1213-1218

[13] Gerard-Gonzalez A, Gitelman SE, Cheng P, et al. Comparison of autoantibody-positive and autoantibody-negative pediatric participants enrolled in the T1D Exchange clinic registry[J]. *J Diabetes*, 2013, 5(2): 216-223

[14] Ludvigsson J, Carlsson A, Deli A, et al. Decline of C-peptide during the first year after diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(2): 203-209

[15] Ziegler AG, Pflueger M, Winkler C, et al. Accelerated progression from islet autoimmunity to diabetes is causing the escalating incidence of type 1 diabetes in young children[J]. *J Autoimmun*, 2011, 37(1): 3-7

[16] Knip M, Korhonen S, Kulmala P, et al. Prediction of type 1 diabetes in the general population[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1206-1212

[收稿日期] 2015-02-13