

· 临床研究 ·

## 老年 2 型糖尿病患者胰岛自身免疫抗体与超敏-CRP 和肾功能指标变化的临床分析

江志兰, 邓爱红, 黄泽棋, 何彩云, 简咏芬, 沈永坚

(广东省佛山市第二人民医院检验科 528000)

**摘要:**目的 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)与超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和肾功能指标变化的临床价值。方法 选择 2012 年 1 月至 2012 年 12 月在该院内分泌科住院确诊的 T2DM 患者 122 例,根据抗体检测结果将患者分为胰岛自身免疫抗体阳性组( $n=21$ )和胰岛自身免疫抗体阴性组( $n=101$ ),检测其空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(2 h CP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、hs-CRP 和肾功能指标[尿素(UREA)、肌酐(Cr)、尿微量清蛋白(尿 mALB),尿  $\beta$ 2-微球蛋白(尿  $\beta$ 2-MG)],并对检测结果进行分析比较。结果 122 例老年 T2DM 患者检出至少有 1 种胰岛自身免疫抗体阳性者共 21 例,阳性率为 17.21%。其中检出单项抗体 GAD-Ab 阳性 14 例(11.47%)、ICA 阳性 10 例(8.19%)、IAA 阳性 1 例(0.82%),检出 2 种抗体阳性患者 4 例(3.27%),未检出 3 种抗体均为阳性的患者。胰岛自身免疫抗体阳性组其 hs-CRP、UREA、Cr 水平高于胰岛自身免疫抗体阴性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而 FCP、2 h CP、HbA1c、尿 mALB、尿  $\beta$ 2-MG 水平与胰岛自身免疫抗体阴性组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 老年 T2DM 患者的慢性炎症反应和胰岛自身抗体的出现与胰岛细胞功能的损伤密切相关;了解患者胰岛自身免疫抗体、炎症和肾功能指标的变化情况,对老年 T2DM 患者及其并发症的监测和疗效观察有较高的价值。

**关键词:** 2 型糖尿病;老年人;胰岛自身免疫抗体;超敏 C 反应蛋白;肾功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)24-2861-03

### Clinical analysis of islet autoantibodies, hypersensitivity-CRP and renal function in elderly type 2 diabetic patients

Jiang Zhilan, Deng Aihong, Huang Zeqi, He Caiyun, Jian Yongfen, Shen Yongjian

(Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the clinical value in changes of serum glutamic acid decarboxylase antibody(GAD-Ab), islet cell antibodies(ICA), insulin autoantibodies (IAA) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and renal function in elderly type 2 diabetic patients. **Methods** 122 cases of endocrine inpatient in our hospital had been diagnosed with type 2 diabetes were chosen from January 2012 to December 2012. They were divided into islet autoimmunity antibody positive group( $n=21$ ) and islet autoimmunity antibody negative group( $n=101$ ) according to the antibody test results, Fasting C-peptide(FCP), 2-hour postprandial C-peptide(2 h CP), glycosylated hemoglobin(HbA1c), high-sensitivity-CRP(hs-CRP) and renal function[urea (UREA), creatinine (Cr), microalbuminuria(urinary mALB), urinary  $\beta$ 2-microglobulin (urinary  $\beta$ 2-MG)] were detected. Test results were statistically analyzed and compared. **Results** At least one Islet autoimmune antibodies were found in 21 cases of 122 elderly patients with type 2 diabetes. The positive rate was 17.21%. GAD-Ab was detected positive in 14 cases(11.47%), ICA was detected positive in 10 cases(8.19%), IAA was detected positive in 1 case(0.82%), Two antibodies were detected positive together in 4 patients(3.27%), Three antibodies were not detected positive together. The levels of hsCRP, UREA and Cr in Islet autoantibodies positive group were higher than in islet autoimmunity antibody negative group, the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). The levels of FCP, 2 hCP, HbA1c, urinary mALB and urinary  $\beta$ 2-MG in both group, the difference was not statistically significant( $P>0.05$ ). **Conclusion** Chronic inflammation and the appearance of islet autoantibodies are closely related to the damage of islet cell function. It has a higher value in monitoring complications and efficacy through understanding islet autoantibodies, inflammation and changes in renal function in elderly type 2 diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes; elderly; islet autoantibodies; hypersensitive-CRP; renal function

近年来,炎症或免疫反应因素在糖尿病发病机制中的作用日益受到重视。胰岛自身免疫不仅是 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)的发病基础,而且也是 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的发病表现。胰岛自身免疫与体质量、肥胖和慢性炎症反应密切相关<sup>[1]</sup>。T2DM 是一种缓慢进展性疾病,在 T2DM 患者发病过程中部分患者存在胰岛自身免疫损伤,逐渐发展为胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭。而血清中的谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)、胰岛细胞抗体(ICA)和胰岛素自身抗体(IAA)是

胰岛  $\beta$  细胞自身免疫损伤的免疫标志物<sup>[2]</sup>。了解 T2DM 患者胰岛自身免疫抗体与炎症和肾功能指标的变化情况,对 T2DM 并发症的诊断和治疗监测具有重要意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 122 例糖尿病患者为本院 2012 年 1 月至 2012 年 12 月在内分泌科住院患者。纳入标准:(1)年龄大于或等于 55 岁。(2)空腹及餐后血糖均达到 2001 年世界卫生组织(WHO)发布糖尿病诊断标准;所有患者详细询问病史及

表 1 两组患者血液 C 肽水平和生化指标检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FCP(ng/mL)	2 h CP(ng/mL)	HbA1c(%)	hs-CRP(mg/L)
胰岛抗体阳性组	21	1.48±1.16	5.54±2.85	9.22±2.61	2.09±1.91*
胰岛抗体阴性组	101	1.93±1.37	6.44±3.17	8.66±2.41	1.14±1.81
P		0.165	0.233	0.339	<0.05

\*:  $P < 0.05$ , 与阴性组比较。

表 2 两组患者肾功能指标异常检出率比较[n(%)]

组别	n	UREA>8.3(mmol/L)	Cr>123(umol/L)	尿 mALB>25(mg/L)	$\beta$ 2-MG>0.37(mg/L)
胰岛抗体阳性组	21	10(47.61)*	7(33.33)*	8(38.09)	6(28.57)
胰岛抗体阴性组	101	21(20.79)	10(9.90)	22(21.78)	25(24.75)
P		<0.05	<0.01	0.06	0.661

\*:  $P < 0.05$ , 与阴性组比较。

进行体格检查。排除标准:(1)应激性高血糖、继发性糖尿病和 T1DM;其他自身免疫性疾病及内分泌疾病等因素导致的糖尿病患者。(2)感染性疾病、肿瘤、血液病、严重肝、肾功能不全及应用抗炎药物、免疫抑制剂者。(3)糖尿病急性并发症;近期有创伤、手术史(2个月内)。其中,男 60 例,女 62 例,年龄 55~89 岁,平均 66 岁。根据 GAD-Ab、ICA 和 IAA 检测情况将患者分为胰岛自身免疫抗体阳性组(21 例)和胰岛自身免疫抗体阴性组(101 例)。患者均愿意协助临床医生做疾病诊断和筛查的检验,并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 样本采集** 患者抽血前停用药物 1 d,馒头试餐进行胰岛素和 C 肽释放试验,选择的时间点为空腹及餐后 2 h。另空腹血清标本进行 GAD-Ab、ICA、IAA、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和肾功能指标检测,糖化血红蛋白(HbA1c)测定抽静脉血于 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝管中混匀、离心全血,取血细胞层测定。随机尿做尿肾功检测。

**1.2.2 试剂与仪器** C 肽测定采用时间分辨免疫荧光分析法,时间分辨检测仪 Anytest 2000 及配套试剂由上海新波生物技术有限公司提供;GAD-Ab、ICA、IAA 采用糖尿病自身抗体免疫印迹法测定,试剂盒由深圳伯劳特公司提供,结果判断与标准带对照,观察阳性显色区带与相对应标准带位置即可判断显色区带是何种自身抗体;HbA1c 采用高效液相层析法测定,仪器为 ARKRAY 糖化血红蛋白分析仪;hs-CRP、尿素(UREA)、肌酐(Cr)、尿微量清蛋白(尿 mALB)、尿  $\beta$ 2-微球蛋白(尿  $\beta$ 2-MG),检测仪器为 OLYMPUS AU5400 全自动生化分析仪;使用配套试剂。所有操作步骤严格按说明书进行,每项实验均采用低、高 2 种定值血清随标本做室内质控。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件对所得数据进行分析处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组数据比较采用独立样本  $t$  检验,组间数据比较采用完全随机设计的方差分析(One-Way ANOVA);计数资料以 % 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 胰岛自身免疫抗体在老年 T2DM 患者中的检出率** 在 122 例老年 T2DM 患者中,检出至少有 1 种胰岛自身免疫抗体阳性者 21 例,阳性率为 17.21%。其中,检出单项抗体 GAD-Ab 阳性 14 例(11.47%)、ICA 阳性 10 例(8.19%)、IAA 阳性 1 例(0.82%);检出 2 种抗体阳性患者 4 例(3.27%);未检出 3

种抗体均为阳性的患者。

**2.2 两组患者血液 C 肽水平和生化指标检测结果比较** 统计结果显示,胰岛自身免疫抗体阳性组其 hs-CRP 与阴性组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 FCP、2 h CP、HbA1c 水平与阴性组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.3 肾功指标异常的检出情况** 胰岛自身免疫抗体阳性患者中检出尿素异常升高 10 例,占 47.61%(10/21);肌酐异常升高 7 例,占 33.33%(7/21);尿 mALB 异常升高 8 例,占 38.09%(8/21);尿  $\beta$ 2-MG 异常升高 6 例,占 28.57%(6/21)。胰岛自身免疫抗体阳性组肾功能指标异常的检出率高于胰岛自身免疫抗体阴性组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

目前,中国糖尿病患者日渐增多,老年人糖尿病的发病率明显高于一般人群,约为一般人群的 3~7 倍<sup>[3]</sup>。人们常认为 T1DM 是自身免疫性糖尿病,多见于中青年。随着对糖尿病发病机制研究的不断深入,发现胰岛  $\beta$  细胞的自身免疫现象可发生于任何年龄阶段,包括老年人群<sup>[4-5]</sup>。本文检测结果显示,122 例老年 T2DM 患者中,检出至少有 1 种胰岛自身免疫抗体阳性患者 21 例,阳性率为 17.21%(21/122),其中单项抗体 GAD-Ab 阳性率为 11.47%(14/122),ICA 阳性率为 8.19%(10/122),IAA 阳性率 0.82%(1/122)。检出 2 种抗体阳性患者 4 例,阳性率为 3.27%(4/122),但未检出 3 种抗体均阳性的患者。老年糖尿病患者的胰岛功能具有明显异质性,有的个体胰岛功能迅速减退,有的个体胰岛功能在一定时期内保持稳定,这种异质性是否与体内胰岛自身免疫现象的多重性有关尚不清楚<sup>[6]</sup>。在抗体阳性的糖尿病患者起病时或数年内 C 肽水平显著下降,Tihyli 等<sup>[7]</sup>发现多种自身抗体阳性可加速胰岛  $\beta$  细胞破坏的过程。提示胰岛自身抗体的出现与胰岛细胞功能的损伤密切相关,老年 T2DM 患者一般病程相对较长,治疗时间也相对较长,胰岛抗体什么时候出现并没有某种固定模式,对患者进行胰岛自身免疫抗体的测定,结合血清 C 肽水平,有助于及时发现胰岛  $\beta$  细胞功能损伤。

T2DM 是一种缓慢进展性疾病,伴严重的胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能损伤的 T2DM 患者体内可检测到胰岛自身抗体、促炎细胞因子或胰岛反应性 T 细胞<sup>[1]</sup>。T2DM 患者糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗与慢性炎症有密切关系<sup>[8]</sup>,You 等<sup>[9]</sup>研究证明白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、CRP 与空腹血糖有相关性。有学者研究发现 CRP 与胰岛素的相关性依赖于

TNF- $\alpha$ ;CRP、TNF- $\alpha$  与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈正相关<sup>[10]</sup>。Leinonen 等<sup>[11]</sup>通过试验证明 T2DM 患者的 CRP、IL-6 等炎症因子水平较正常对照组明显升高。T2DM 患者发病过程中出现的慢性炎症反应可诱导胰岛自身免疫应答,并最终导致 B 细胞损伤<sup>[12]</sup>。hs-CRP 是一种炎症因子,参与局部或全身炎性反应,是慢性亚临床炎症的重要标志<sup>[13]</sup>。本文检测结果显示,老年 T2DM 患者胰岛自身免疫抗体阳性组其 hs-CRP 水平显著高于阴性组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而 FCP、2 h CP、HbA1c 水平与阴性组比较,差异虽然无统计学意义,但 FCP、2 h CP 水平比阴性组低,HbA1c 水平比阴性组高,提示 T2DM 患者的慢性炎症反应与胰岛自身抗体的出现和胰岛细胞功能的损伤密切相关。

糖尿病最主要的危害可导致多种并发症,老年 T2DM 患者随着年龄和病程的延长,其并发症对身体的严重危害性日渐显现。糖尿病肾病是糖尿病严重的并发症之一,其发生、发展是一个非常隐匿的病理过程。由于早期无临床症状,且进展缓慢,故容易被忽视。HbA1c 作为糖尿病患者病情评估的“金指标”,是反映了被测者 2~3 个月的平均血糖水平,被认为是判定糖尿病患者血糖水平和并发症危险监测的指标<sup>[14]</sup>。本文检测结果显示,胰岛自身抗体阳性组其 UREA、Cr、尿 mALB、尿  $\beta$ 2-MG 异常检出率均高于胰岛自身抗体阴性组。UREA、Cr、尿 mALB、尿  $\beta$ 2-MG 是反映肾功能受损的指标,胰岛自身抗体阳性患者因胰岛 B 细胞功能受损,致 C-肽水平较低,导致患者长期处在高血糖状态,HbA1c 水平增高,易伴发糖尿病肾功能损害。提示老年 T2DM 患者更应关注 HbA1c、胰岛自身免疫抗体和肾功能指标的变化,并根据胰岛功能状态选择最恰当的治疗方案,保护残存胰岛  $\beta$  细胞功能,减少并发症的发生。

老年 T2DM 患者一般病程和治疗时间相对较长,如对患者进行胰岛自身免疫抗体、炎症、肾功能指标的检测,结合血清 C 肽水平,有助于早期发现胰岛  $\beta$  细胞功能损伤,对 T2DM 并发症的诊断和治疗监测具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] 周红,向明.胰岛自身免疫与 2 型糖尿病[J].国际内分泌代谢杂志,2012,32(5):335-337.
- [2] 李泉,黄伟,吕波,等.2 型糖尿病患者血清 GAD-Ab、ICA、IAA 与胰岛素释放功能的关系[J].国际检验医学杂志,2007,28(8):686-688.
- [3] 陈刚,俞茂华,夏燕萍.老年糖尿病患者 GAD 抗体检测的意义[J].中国老年保健医学,2007,5(4):5-7.
- [4] 夏燕萍,俞茂华,陈刚.老年糖尿病人群的胰岛细胞自身免疫现象[J].中国老年保健医学,2007,5(4):19-21.
- [5] 胡兰萍,顾萍,赵明.1 400 例糖尿病患者血清胰岛相关抗体检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2006,21(2):15-17.
- [6] 李莉蓉,上官海燕,胡云,等.中老年糖尿病患者胰岛自身抗体检测的意义[J].临床内科杂志,2009,26(11):744-746.
- [7] Tihyli H,Bacha F,Gungor N,et al. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insnfim sensitivity and secretion in islet cellantibody negative versus-positive patients[J]. Diabetes,2009,58(3):738-744.
- [8] 盛志新,谢丹红.炎症与 2 型糖尿病的关系[J].新医学,2008,39(5):345-347.
- [9] You T,Nicklas BJ,Ding J,et al. The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity[J].J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2008,63(4):414-419.
- [10] Fagerberg B,Behre CJ,Wikstrand J,et al. Creactive protein and tumor necrosis factor-alpha in relation to insulin-mediated glucose uptake,smoking and atherosclerosis[J].Stand J Clin Lab Invest,2008,68(7):534-541.
- [11] Leinonen E,Hurt CE,Wiklund O,et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes[J].Atherosclerosis,2003,166(2):387-394.
- [12] 袁移安,陈智龙.早期糖尿病肾病患者高敏 C 反应蛋白与微量清蛋白尿相关分析[J].山东医药,2011,51(41):77-78.
- [13] 曾静波,王妞.2 型糖尿病与自身免疫反应[J].国际内分泌代谢杂志,2007,27(4):264-266.
- [14] 罗通行,李一松,徐克.糖尿病患者糖化血清蛋白检测及临床意义[J].四川医学,2011,32(3):422-423.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

(上接第 2860 页)

- [10] Lorenz MW,von Kegler S,Steinmetz H,et al. Carotid internal-medial thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range:prospective data from the carotid atherosclerosis progression study (CAPS) [J]. Stroke,2006,37(1):87-92.
- [11] Arnold A,Taylor P,Poston R,et al. An objective method for grading ultrasound images of carotid artery plaques [J]. Ultrasound Med Biol,2001,27(8):1041-1049.
- [12] Mukherjee D,Yaday JS. Carotid artery internal-medial thickness;indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification[J]. Am Heart J,2002,144(5):753-758.
- [13] 陈礼波,李晓辉,张海港,等.炎症反应对兔腹主动脉粥样硬化形成的影响及其超声检查的评价[J].重庆医学,2009,38(11):2674-2676.
- [14] 陈礼波,李晓辉,张海港,等.血流灰阶显像技术评价兔腹主动脉粥样硬化的实验研究[J].临床超声医学杂志,2008,10(2):76-78.
- [15] 李楠,郑美毅,李光稳,等.颈动脉粥样硬化与高血压病关系的研究[J].中国中西医结合杂志,2011,37(7):909-912.

(收稿日期:2013-01-15 修回日期:2013-05-07)