

·临床研究·

谷氨酸脱羧酶抗体对 1 型糖尿病的诊断意义^①

修玲玲 余斌杰 胡少眉 许善真 程桦 曾龙驿

(中山医科大学内分泌研究室: 广州, 510080)

摘要 目的: 探讨谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体与 1 型糖尿病患者发病年龄、病程及临床特征等的关系。方法: 用放射免疫沉淀法测定 92 例 1 型糖尿病和 53 例 2 型糖尿病患者血中 GAD 抗体。结果: 1 型糖尿病组总的 GAD 抗体阳性率为 39.1%, 其中儿童 1 型糖尿病组、成人 1 型糖尿病组和成人晚发 1 型糖尿病组的阳性率分别为 46.7%、36.8% 和 40.0%, 组间无差异; 而病程 ≤ 1 a 的阳性率 58.8%, 明显高于病程 > 1 a 组的 27.4%。患者的 GAD 抗体与空腹 C 肽水平、酮症发病史、胰岛素用量等无明显关系。伴有 AITD 患者的 GAD 抗体水平比不伴 AITD 患者的 GAD 抗体效价明显增高。结论: GAD 抗体不仅对 1 型糖尿病早期诊断而且对成人晚发型 1 型糖尿病都有临床诊断的价值。

关键词 谷氨酸脱羧酶; 糖尿病; 胰岛素依赖型/诊断; 抗体/诊断

中图分类号 R 587.1

CLINICAL SIGNIFICANCE OF AUTOANTIBODIES TO GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE IN THE DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Xiu Lingling Yu Binjie Hu Shaomei Xu Shanzhen Cheng Hua Zen Longyi

(Department of Endocrinology, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Abstract Objective: Study the relationship between the frequencies of glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies and age of onset, duration and clinical feature of patients with type 1 diabetes mellitus. **Methods:** According to WHO criteria of diabetes mellitus, the test sera were taken from 92 patients with type 1, 53 with type 2 and 46 normal subjects. GAD antibodies was measured by a sensitive RIA system. **Results:** The frequencies of GAD antibody positivity among type 1 patients were 39.1% and 58.8% in the shortduration diabetes (≤ 1 a) and 27.4% in the long-duration type 1 (> 1 a). The incidence of positive GAD antibody among groups of children, adult and adult latent type 1 were 46.7%, 36.8% and 40.0% respectively. Compared with negative anti-GAD group, positive anti-GAD group had no significantly different fasting C-peptide levels, daily insulin requirement and ketoacidosis. High levels of GAD antibodies were present in type 1 patients with AITD. **Conclusion:** The present study confirmed the clinical significance of GAD antibody not only for the early diagnosis of type 1, but also for adult latent type 1.

Subject headings glutamic acid decarboxylase; diabetes mellitus, insulin dependent/diagnosis; antibody/diagnosis

1 型糖尿病是一种器官特异性自身免疫性疾病, 而谷氨酸脱羧酶(GAD)是其自身免疫反应的关键抗原, 近几年它在 1 型糖尿病的早期诊断方面被引起重视^[1, 2]。我们用放射免疫沉淀法对 92 例 1 型糖尿病患者进行检测, 探讨 GAD 抗体与发病年龄、病程的长短及临床特征等的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1 型糖尿病(Type 1 DM)和 2 型糖尿病(Type 2 DM)的诊断按 WHO 的诊断标准。Type 1 DM

组 92 例, 男 42 例, 女 50 例, 平均 37.0 岁。Type 2 DM 组 53 例, 男 16 例, 女 37 例, 平均 54.1 岁; 自身免疫甲状腺疾病(AITD)组 37 例, 男 16 例, 女 21 例, 平均 38.2 岁; 正常对照组 46 例, 男 22 例, 女 24 例, 平均 38.9 岁。1 型糖尿病组又根据发病年龄、病程的长短进行分组。

1.2 GAD 抗体测定

从猪脑抽提经纯化的 GAD, 用¹²⁵碘标记, 与人血清抗体反应, 通过放射免疫沉淀法测定(试剂由日本尾形研二博士惠赠), 从标准曲线上求结果, GAD 抗体水平以 $I(\text{anti-GAD})/(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$ 表示。批内变异系数为 3.8%, 批间变异系数为 4.6%。

1.3 血清 C 肽测定

采用放射免疫法, 天津德普公司提供进口分装药盒, 同批完成测定, 批内变异系数为 3.6%。

1.4 统计学处理

各数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 因 1 型糖尿病组的 GAD 抗体呈偏态分布故以中位数表示, 用非参数检验。

2 结 果

2.1 GAD 抗体水平

各组 GAD 抗体的检查结果见表 1, 虽然 AITD 组中有 5 例患者 GAD 抗体呈阳性, 但它们的抗体效价都只略高于正常值。表 2 中 1 型糖尿病患者按发病年龄分的儿童 1 型糖尿病、成人 1 型糖尿病、成人晚发 1 型糖尿病组的 GAD 抗体阳性率 3 组之间无差异; 而病程 ≤ 1 a 的阳性率明显高于病程长的其它各组。

表 1 各组 GAD 抗体的阳性率

Table 1 Prevalence and levels of GAD antibodies in study groups

Group	n	n (positive)/1(%)	$I(\text{anti-GAD})/(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$
Type 1 DM	92	36(39.1)	4.95 ¹⁾
Type 2 DM	53	0	1.8±0.6 ²⁾
AITD	37	5(13.5)	3.4±1.1 ²⁾
Normal	46	0	2.7±1.0 ²⁾

1) Median GAD values; 2) $\bar{x} \pm s$

表 2 1 型糖尿病分组的 GAD 抗体阳性率

Table 2 Frequencies of anti-GAD in type 1 groups

	n (Case)/1	n (M/F)/1	Age ⁴⁾ (yr)	n (positive)/1(%)
t (Type 1 DM) ¹⁾ /a				
≤ 14	15	7/8	12.1±5.9	7(46.7)
15~40	57	23/34	32.8±9.6	21(36.8)
> 40	20	12/8	58.9±9.9	8(40.0)
t (Duration) ²⁾ /a				
≤ 1	34	15/19	26.2±17.5	20(58.8) ³⁾
> 1~5	17	8/9	36.2±15.9	5(29.4)
6~10	22	10/12	40.3±12.8	7(31.8)
> 10	19	9/10	45.4±12.1	4(21.1)

1) Type 1 DM; Age of onset (years); 2) duration of diabetes (years); 3) $P < 0.01$; compared with other groups; 4) $\bar{x} \pm s$

2.2 临床特征

1 型糖尿病组按 GAD 抗体阳性和阴性分组, 患者的 GAD 抗体与病程, 空腹 C 肽水平, 酮症发病史, 胰岛素使用的日剂量等都无明显关系(表 3)。1 型糖尿病中合并自身免疫甲状腺疾病(AITD)患者的 GAD 抗体水平明显高于 1 型糖尿病不伴 AITD, [$(339.8 \pm 126.6) \times 10^3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(30.3 \pm 58.8) \times 10^3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.001$]; 而 2 型糖尿病伴 AITD 的抗体水平都在正常范围 [$(2.2 \pm 0.6) \times 10^3 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$]。

表 3 GAD 抗体阳性与阴性组的临床特征

Table 3 Clinical characteristics of type 1 patients with anti-GAD positive and negative ($\bar{x} \pm s$)

	Positive 1 (n=36)	Negative 1 (n=56)
Age(yr)	24.6±13.0	27.0±10.6
Age of onset(yr)	0.22±14	0.32±18
t (Duration of diabetes)/a	3.6±3.0	4.6±3.2
$I_{\text{bm}}^1)/(\text{kg} \cdot \text{m}^{-2})$	19.3±2.5	21.6±3.1
c(C-peptide)/(nmol·L ⁻¹)	0.18±0.14	0.22±0.11
Ketoacidosis(%)	66.7	62.5
D (Insulin)/(U·d ⁻¹)	38.2±16.1	31.6±14.8

1): I_{bm} : Symbol of mass index (BMI)

3 讨论

GAD 抗体的检测方法简单、稳定、特异性高, 临床上以此作为糖尿病分型、预测的免疫学指标。不同人种、不同地区 1 型糖尿病的 GAD 抗体阳性率的差别主要是检测方法学的差异所致^[3,4]。在同一检测方法的条件下, 本研究中的 1 型糖尿病患者, 血清 GAD 抗体的阳性率与日本各地区的 1 型糖尿病患者的阳性率相近, 且初发 1 型糖尿病组(≤ 1 a)的阳性率及病程长的 1 型糖尿病组(> 3 a)的阳性率也基本相似(58.8% vs 51.2%; 31.7% vs 30.7%)^[3]。

本研究初发组的 GAD 抗体阳性率较高(58.8%), 随着病程的延长, 约一半患者阳性率有所下降, 但 GAD 抗体阳性的患者中, 病程最长的为 22 a。可能是部分患者其它组织中的 GAD 抗原产生了“回忆反应”, 使新的 GAD 抗体出现, 因此在一些病程较长的 1 型糖尿病患者中抗体持续存在。有研究^[6]显示在糖尿病前期(prediabetic)状态时 GAD 抗体阳性最长达 10 a 之久, 且未发现阳性血清在此期间转阴, 表明 GAD 抗体作为 1 型糖尿病的检测指标, 它的预测价值是独特的。

在成人晚发 1 型糖尿病组, GAD 抗体阳性率可达 40.0%, 与儿童、成人 1 型糖尿病组无明显差别, 说明它的存在并未随发病年龄的增加而降低。所以对这类病人的早诊断, 及早使用胰岛素以保护残存的胰岛功能, 减少并发症的产生、改善预后等方面, GAD 抗体有极其实用的临床价值。本组 1 型糖尿病临床表现, 特别是 C 肽水平及胰岛素的用量均

与 GAD 抗体的阳性与否无关系, 提示 GAD 抗体不能反映 1 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞的功能状态。

1 型糖尿病合并 AITD 患者比不伴 AITD 患者的 GAD 抗体效价明显增高, 虽然原因不太清楚^[3], 但临床上如果 1 型糖尿病患者血清 GAD 抗体过高时, 应注意同时伴有其它自身免疫性疾病存在的可能。

参 考 文 献

- 1 Bækkeskov S, Aanstoot H J, Christgau S, *et al*. Identification of the 64K autogen in insulin dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990, 347(2): 151
- 2 Rowley M J, Mackay I, Chen Q Y, *et al*. Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1992, 41(4): 548
- 3 Kawasaki E, Takino H, Yano M, *et al*. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 1994, 43(1): 80
- 4 杨文英, 征萃凡, 潘孝仁, 等. 谷氨酸脱羧酶抗体对儿童和成人 IDDM 的诊断意义. *中华内分泌代谢杂志*, 1995, 11(2): 88
- 5 尾形研二, 太田京子, 久保光, 他. 抗 GAD 抗体出とその臨床的意義. *臨床病理*, 1995, 43(5): 468
- 6 Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay I R, *et al*. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet*, 1994, 343(6): 1383

(1997-09-05 收稿 1998-05-15 修回)

·新成果·

肝癌外科治疗实验与临床研究

课题负责人 区庆嘉

(中山医科大学孙逸仙纪念医院外科; 广州, 510080)

本项目通过历时 10 多年对肝癌进行较为深入系统的研究。首先在非规则性肝切除术的研究中, 明确肝静脉在肝切除中的地位, 单独结扎胆管分支后相应肝段保留价值, 肝内管道复合性损伤相应肝组织的保留价值。动物实验及临床观察结果表明, 有一条肝静脉分支保持通畅, 结扎其它部分肝静脉分支, 而其门静脉和肝动脉完整, 是安全可行的, 该受累肝段不会坏死而可保留。修正了 Goldsmith 等有关肝手术中肝静脉处理的经典原则, 建立起肝切除术中肝静脉处理的新概念。第二在肝癌的介入治疗, 术后复发治疗, 原位肝脏隔离灌注大剂量 5-Fu, 肝癌肿瘤浸润淋巴细胞的免疫特性等临床研究中。阐明了碘油肝动脉栓塞术中产生肺油栓的机制及防治方法, 建立了原位肝脏隔离灌注大剂量 5-Fu 的实验与临床简易方法。解决了肝癌临床治疗中许多重大问题, 提高了肝癌临床治疗效果。1997 年获广东省科技进步三等奖。

(陈丽芳)