

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.20.1089

•论著•

## 成人晚发性自身免疫糖尿病 与自身免疫性甲状腺疾病的相关性研究

黄秉文<sup>1</sup>,方咏红<sup>1</sup>,卢颖瑜<sup>2</sup>,郭春花<sup>1</sup>,王运林<sup>1</sup>(佛山市第二人民医院内分泌科<sup>1</sup>、神经内科<sup>2</sup>,广东 佛山 528000)

**【摘要】目的** 探讨成人晚发性自身免疫糖尿病(LADA)与自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的关系,并分析LADA患者发生AITD的危险因素。**方法** 对80例LADA患者、80例2型糖尿病(T2DM)患者和80例健康对照者进行游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)、血清超敏促甲状腺素(uTSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)检测。糖尿病患者还进行谷氨酰脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素自身抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)检测。采用放免法检测TPO-Ab、TG-Ab、FT3、FT4,直接化学发光法检测uTSH,放射配体法检测GADA、IAA、ICA。随访2年后对以上指标进行复查。**结果** (1)LADA患者的基线TG-Ab及TPO-Ab阳性率分别为18.8%、21.3%,均高于T2DM患者的8.8%、13.8%和健康对照者的10.0%、12.5%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。2年后随访,LADA患者的TG-Ab及TPO-Ab阳性率升至21.3%、23.8%,均高于T2DM患者的10.0%、12.5%和健康对照者的8.8%、16.3%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。(2)与甲状腺自身抗体阴性者相比,阳性者的LADA患者随访前后高滴度GADA(GADA $\geq 0.3$ )所占比例较高(53.1% vs 22.9% 和 46.9% vs 20.8%,  $P$ 均 $<0.05$ ),随访前后uTSH异常率更高(18.8% vs 6.3% 和 28.1% vs 8.3%,  $P$ 均 $<0.05$ ),女性比例更高(65.6% vs 27.1%,  $P<0.05$ ),空腹及2 h C肽水平更低( $P<0.05$ ),身高体重指数更低( $P<0.05$ ),发病年龄更小( $P<0.05$ ),而甲状腺疾病家族史及其他自身免疫疾病家族史比较则差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。(3)高滴度GADA的LADA患者与低滴度的LADA患者比较,随访前后TG-Ab阳性率均较高(25.0% vs 15.4% 和 32.1% vs 15.4%,  $P$ 均 $<0.05$ ),随访前后TPO-Ab阳性率均较高(42.9% vs 9.6% 和 50.0% vs 9.6%,  $P$ 均 $<0.05$ ),随访前后甲状腺功能异常率较高(35.7% vs 17.3% 和 42.9% vs 19.2%,  $P$ 均 $<0.05$ ),发病年龄更小( $P<0.05$ ),空腹及2 h C肽水平更低( $P<0.05$ ),而女性比例及家族史比较则差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(4)Logistic回归分析显示,女性、高滴度GADA、入组时甲状腺自身抗体(TPO-Ab、TG-Ab)阳性是LADA患者未来发生甲状腺功能异常的危险因素。**结论** LADA患者,尤其是高滴度GADA者,发生甲状腺自身免疫紊乱的风险高于T2DM及健康对照者;女性、高滴度GADA、甲状腺自身抗体阳性是LADA患者将来发生甲状腺功能异常的危险因素;由于LADA有并发甲状腺功能异常的风险,推荐在LADA患者中常规筛查甲状腺自身抗体。

**【关键词】** 成人晚发性自身免疫糖尿病;自身免疫性甲状腺疾病;相关性

**【中图分类号】** R587.1   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2015)20—2991—05

**Correlation study of autoimmune thyroid disease and latent autoimmune diabetes in adults.** HUANG Bing-wen<sup>1</sup>, FANG Yong-hong<sup>1</sup>, LU Ying-yu<sup>2</sup>, GUO Chun-hua<sup>1</sup>, WANG Yun-lin<sup>1</sup>. Department of Endocrinology<sup>1</sup>, Department of Neurology<sup>2</sup>, the Second People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong, CHINA

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and autoimmune thyroid disease (AITD), and to analyze the risk factors for AITD in patients with LADA. **Methods** Eighty patients of LADA, 80 patients of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and 80 healthy subjects were recruited. Physical examination was performed and sera were sampled for the measurement of thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab), thyroglobulin antibody (TG-Ab), glutamic acid decarboxylase autoantibody (GADA), insulin autoantibody (IAA), and islet cell antibody (ICA), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and ultrasensitive thyroid-stimulating hormone (uTSH). After 2 years of follow-up, the above indexes were reexamined. **Results** (1) At baseline, the positive rate of TPO-Ab and TG-Ab in patients of LADA (18.8%, 21.3%) was significantly higher than those in patients of T2DM (8.8%, 13.8%,  $P<0.05$ ) and healthy subjects (10.0%, 12.5%,  $P<0.05$ ). After 2 years of follow-up, the positive rate of TPO-Ab and TG-Ab in patients of LADA increased to 21.3% and 23.8%, which were higher than those in patients of T2DM (10.0%, 12.5%,  $P<0.05$ ) and healthy subjects (8.8%, 16.3%,  $P<0.05$ ). (2) Compared with the patients of LADA without thyroid autoantibody, patients of LADA with thyroid autoantibody had higher proportion of high titer GADA (GADA $\geq 0.3$ ) before or after followed-up (53.1% vs 22.9%, 46.9% vs 20.8%,  $P<0.05$ ), higher abnormal rates of uTSH before or after followed-up (18.8% vs 6.3%, 28.1% vs 8.3%,  $P<0.05$ ), higher propor-

tion of females (65.6% vs 27.1%,  $P<0.05$ ), lower levels of fasting and 2 h C-peptide ( $P<0.05$ ), lower body mass index ( $P<0.05$ ), and younger age of onset ( $P<0.05$ ). However, there was no statistically significant difference in family history of thyroid diseases and family history of autoimmune diseases ( $P>0.05$ ). (3) Compared with LADA patients with low-titer GADA, the patients with high-titer GADA had higher positive rate of TG-Ab before and after follow-up (25.0% vs 15.4%, 2.1% vs 15.4%,  $P<0.05$ ), higher positive rate of TPO-Ab before and after follow-up (42.9% vs 9.6%, 50.0% vs 9.6%,  $P<0.05$ ), higher abnormal rate of uTSH before and after follow-up (35.7% vs 17.3%, 42.9% vs 19.2%,  $P<0.05$ ), younger age of onset ( $P<0.05$ ), and lower fasting and 2 h C-peptide level ( $P<0.05$ ). However, there was no statistically significant difference in the proportion of females and family history ( $P>0.05$ ). (4) Multiple logistic regression analysis revealed that female, high-titer GADA and positivity of thyroid antibody (TPO-Ab, TG-Ab) were the risk factors for thyroid dysfunction in LADA patients. **Conclusion** (1) LADA patients, especially those with high-titer GADA, have higher risk for thyroid autoimmunity dysfunction than T2DM patients and healthy subjects. Female, high-titer GADA and positivity of thyroid antibody are the risk factors for thyroid dysfunction in LADA patients. Because of the risk of thyroid dysfunction in LADA, it is recommended to regularly screen thyroid antibody in LADA patients.

**[Key words]** Latent autoimmune diabetes in adults (LADA); Autoimmune thyroid disease (AITD); Correlation

成人晚发性自身免疫糖尿病(Latent autoimmune diabetes in adults, LADA)是一种自身免疫性疾病,其属于1型糖尿病的亚型,与1型糖尿病的自身免疫发病机制相同,与1型糖尿病不同之处在于其胰岛细胞所受免疫损害呈缓慢性进展<sup>[1]</sup>。作为自身免疫性疾病的一种,LADA较易伴有其他的自身免疫病,其中以伴有自身免疫性甲状腺病(Autoimmune thyroid disease, AITD)最常见<sup>[2]</sup>。一般推荐在中国LADA患者中常规筛查AITD<sup>[3]</sup>,目前研究LADA与AITD的关系以及评估LADA合并AITD危险因素的国内文献较少。本研究拟对LADA合并AITD患者进行病例-对照前瞻性研究,探讨LADA与AITD的关系及评估各种危险因素在LADA合并AITD患者中的预测价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2011年2月至2013年2月期间于佛山市第二人民医院门诊及住院治疗的LADA患者和2型糖尿病(T2DM)患者各80例,选取同期本院的健康体检者80例作为健康对照组。所有入选对象均于2年后进行有关指标的复查。其中LADA患者入选标准:①符合2012年国际糖尿病联盟(IDF)糖尿病诊断标准;②起病年龄≥15岁;③起病半年内无自发性酮症;④任一胰岛细胞自身(GADA、IAA、ICA)抗体阳性;⑤排除继发性糖尿病。T2DM诊断参照2012年IDF 2型糖尿病诊断标准,即空腹血清葡萄糖≥7.0 mmol/L和/或标准葡萄糖负荷后2 h血清葡萄糖≥11.1 mmol/L。所有入选糖尿病患者均签署知情同意书,并得到佛山市第二人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 体格检查 由培训合格的医务人员询问研究对象现病史、既往史、家族史、自身免疫疾病史(包括Graves病、桥本甲状腺炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等),并进行全身体格检查。

1.2.2 观察指标 测量三组研究对象的血压、身高、体重、腰臀比(WHR)、空腹血糖、空腹C肽、餐后2 h

血糖、餐后2 h C肽和血脂谱,所有研究对象均检测甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)和血清超敏促甲状腺素(uTSH)。LADA及T2DM患者还进行谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IAA)和胰岛素自身抗体(ICA)检测。2年后复查以上指标。其中TPO-Ab, TG-Ab使用放射免疫法(中科院广州生物研究所法恩试剂有限公司试剂盒)检测,GADA、IAA、ICA使用改良放射配体法(中南大学生化设备公司试剂盒)检测,uTSH使用时间分辨荧光免疫分析法(英国Qullac公司试剂盒)检测,FT3及FT4使用酶免疫分析法(德国Biolacdatd公司试剂盒),C肽使用放射免疫法(上海PDA公司试剂盒)测定。

1.3 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )或中位数表示,计数资料用构成比或率表示。正态分布数据两组间均数比较采用t检验,多组间比较采用方差分析。非正态分布数据采用秩和检验,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,采用Logistic回归分析进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 LADA、T2DM及健康对照者入组情况比较 三组受试者入组时的男女比例、发病年龄、BMI、合并AITD比率和自身免疫疾病家族史比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),参加研究的80例LADA患者、80例T2DM患者及80例健康对照者均完成了随访,见表1。

2.2 LADA、T2DM及健康对照者随访前后甲状腺自身免疫功能的比较 LADA患者随访前后的TG-Ab阳性率、TPO-Ab阳性率及uTSH异常率均显著高于T2DM组及健康对照组( $P<0.05$ )。随访前后T2DM组与健康对照组在TG-Ab阳性率、TPO-Ab阳性率及uTSH异常率差异无统计学意义,见表2。

表 1 LADA、T2DM 及健康对照者入组情况比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例 (%)]

组别	男/女	发病年龄(岁)	病程(年)	BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	AITD(%)	自身免疫疾病家族史(%)
LADA 组(n=80)	46/34	48.3±11.6	1.6±0.7	22.6±3.3	6(7.5)	3(3.8)
T2DM 组(n=80)	37/43	53.6±8.6	3.4±2.0	24.8±4.1	5(6.3)	4(5.0)
健康对照者(n=80)	42/38	50.5±10.2	-	23.6±2.5	4(5.0)	2(2.5)

表 2 LADA、T2DM 及健康对照者随访前后甲状腺自身免疫功能比较 [例 (%)]

组别	随访前			随访后		
	TG-Ab(+)	TPO-Ab(+)	uTSH 异常率	TG-Ab(+)	TPO-Ab(+)	uTSH 异常率
LADA 组(n=80)	15(18.8) <sup>ab</sup>	17(21.3) <sup>ab</sup>	19(23.8) <sup>a,b</sup>	17(21.3) <sup>ab</sup>	19(23.8) <sup>ab</sup>	22(27.5) <sup>ab</sup>
T2DM 组(n=80)	7(8.8)	11(13.8)	5(6.3)	8(10.0)	10(12.5)	5(6.3)
健康对照组(n=80)	8(10.0)	10(12.5)	7(8.8)	7(8.8)	13(16.3)	6(7.5)

注:与 T2DM 组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与健康对照组比较,<sup>b</sup>P<0.05。

2.3 不同滴度 GADA 的 LADA 患者随访前后临床特征比较 将 LADA 患者分为高 GADA 滴度 LADA (GADA≥0.3) 与低 GADA 滴度 LADA (0.05≤GADA<0.3) 两组。将两组患者进行比较,高 GADA 滴度 LADA 患者发病年龄较小,随访前后空腹及餐后 2 h C 肽水平较低,甲状腺自身抗体阳性率及 uTSH 异常率均较高(P<0.05)。两组患者在性别、甲状腺疾病家族史、合并自身免疫疾病史方面比较差异均无统计学意义,见表 3 和表 4。

2.4 甲状腺自身抗体阳性与阴性 LADA 患者的

基线资料和随访前后临床特征比较 甲状腺自身抗体阳性的 LADA 患者以女性多见(P<0.05),发病年龄上甲状腺自身抗体阳性的 LADA 患者低于抗体阴性者,高滴度 GADA 患者所占比例在随访前后均较高(P<0.05)。甲状腺自身抗体阳性的 LADA 患者随访前后的空腹 C 肽及 2 h C 肽均低于甲状腺自身抗体阴性的 LADA 患者(P<0.05),uTSH 异常率在随访前后均高于甲状腺自身抗体阴性者(P<0.05)。二者在病程、糖尿病家族史、合并自身免疫家族史、BMI 方面比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表 5 和表 6。

表 3 不同滴度 GADA 的 LADA 患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例 (%)]

组别	女性	年龄(岁)	病程(年)	发病年龄(岁)	糖尿病家族史(%)	甲状腺疾病家族史(%)	自身免疫疾病家族史(%)
高 GADA 滴度 LADA(n=28)	13(46.4)	45.3±13.0 <sup>a</sup>	1.2±0.6	38.4±8.6 <sup>a</sup>	8(28.6)	2(7.1)	2(7.1)
低 GADA 滴度 LADA(n=52)	21(40.3)	53.6±11.2	1.8±0.9	49.2±7.9	14(26.9)	5(8.6)	1(1.7)

注:与低 GADA 滴度比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01。

表 4 不同滴度 GADA 的 LADA 患者随访前后临床特征比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例 (%)]

组别	随访前					随访后				
	空腹 C 肽 (pmol/L)	2 h C 肽 (pmol/L)	TG-Ab(+) (%)	TPO-Ab(+) (%)	uTSH 异常率(%)	空腹 C 肽 (pmol/L)	2 h C 肽 (pmol/L)	TG-Ab(+) (%)	TPO-Ab(+) (%)	uTSH 异常率(%)
高 GADA 滴度 LADA	336.9±93.7 <sup>a</sup>	732.5±226.8 <sup>a</sup>	7(25.0) <sup>a</sup>	12(42.9) <sup>a</sup>	10(35.7) <sup>a</sup>	106.3±66.7 <sup>a</sup>	339.7±106.3	9(32.1) <sup>a</sup>	14(50.0) <sup>a</sup>	12(42.9) <sup>a</sup>
低 GADA 滴度 LADA	702.2±125.6	1560.7±482.0	8(15.4)	5(9.6)	9(17.3)	302.4±154.0	1365.5±402.9	8(15.4)	5(9.6)	10(19.2)

注:与低 GADA 滴度比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01。

表 5 甲状腺自身抗体阳性与阴性 LADA 患者的一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例 (%)]

组别	女性	年龄(岁)	病程(年)	发病年龄(岁)	糖尿病家族史(%)	甲状腺疾病家族史(%)	自身免疫疾病家族史(%)
甲状腺自身抗体阳性 LADA(n=32)	21(65.6) <sup>a</sup>	44.6±10.7 <sup>a</sup>	1.5±0.4	43.7±10.3 <sup>a</sup>	9(28.1)	3(9.4)	1(3.1)
甲状腺自身抗体阴性 LADA(n=48)	13(27.1)	55.4±12.2	2.0±0.9	51.2±8.5	13(27.1)	4(8.3)	1(1.7)

注:与甲状腺自身抗体阴性组比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01。

表 6 甲状腺自身抗体阳性与阴性 LADA 患者随访前后临床特征比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例 (%)]

组别	随访前				随访后			
	空腹 C 肽 (pmol/L)	2 h C 肽 (pmol/L)	高滴度 GADA 异常率(%)	uTSH	空腹 C 肽 (pmol/L)	2 h C 肽 (pmol/L)	高滴度 GADA 异常率(%)	uTSH
甲状腺自身抗体阳性 LADA	423.3±109.5 <sup>a</sup>	850.5±185.7 <sup>a</sup>	17(53.1) <sup>a</sup>	6(18.8) <sup>a</sup>	115.6±78.7 <sup>a</sup>	387.2±154.7 <sup>b</sup>	15(46.9) <sup>a</sup>	9(28.1) <sup>a</sup>
甲状腺自身抗体阴性 LADA	612.6±105.3	1458.4±503.1	11(22.9)	3(6.3)	324.3±185.1	1285.9±485.3	10(20.8)	4(8.3)

注:与甲状腺自身抗体阴性组比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01。

2.5 Logistic 多因素回归分析 考察性别、年龄、病程、发病年龄、糖尿病家族史、甲状腺疾病家族史、合并自身免疫疾病史、BMI、空腹 C 肽、2 h C 肽、高滴度 GADA、

TPO-Ab 阳性、TG-Ab 阳性与 LADA 患者发生 AITD 的关系,显示女性、TPO-Ab 阳性、TG-Ab 阳性、高滴度 GADA 与 LADA 患者合并 AITD 呈正相关( $P < 0.05$ ),见表 7。

表 7 LADA 合并 AITD 的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数( $\beta$ )	标准误	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值	Exp(B)	5%CT
女性	0.891	0.477	12.254	0.000	0.754	2.96	0.825~0.945
TPO-Ab 阳性	3.135	1.249	29.508	0.001	0.826	18.62	0.683~0.821
TG-Ab 阳性	1.247	0.652	4.251	0.000	0.931	4.37	0.946~0.998
高滴度 GADA	0.596	0.638	17.635	0.003	0.527	5.76	0.368~0.864

### 3 讨论

LADA 是 T1DM 的一种亚型,1997 年世界卫生组织(WHO)对糖尿病进行分型时将 LADA 归属于自身免疫性缓慢进展型 T1DM。LADA 是自身免疫多内分泌腺病综合征(APS)的重要组成部分,它可和多个自身免疫性疾病联系在一起,如自身免疫性甲状腺疾病(AITD)、Addisons 病及乳糜泻等,而其中最常见的组合形式为 LADA 和 AITD。TPO-Ab 和 TG-Ab 是自身免疫性甲状腺炎的重要诊断指标,可通过检测 TPO-Ab、TG-Ab, 分析有无合并 AITD。目前对 LADA 与 AITD 关系的横断面研究较多,但对 LADA 患者进行随访检测甲状腺自身免疫变化的研究较少。

本研究中,我们发现 LADA 患者随访前的 TG-Ab 及 TPO-Ab 的检出率为 18.8% 及 21.3%,经过 2 年随访后分别升至 21.3% 及 23.8%,随访前后的检出率明显高于 T2DM 患者及健康对照者( $P < 0.05$ ),并且随访前后 LADA 患者的 uTSH 异常率高于 T2DM 及健康对照者( $P < 0.05$ ),而 T2DM 与健康对照者对比上述指标则差异无统计学意义。以上结果提示 LADA 与经典 T1DM 相似,较 T2DM 及健康对照者发生甲状腺自身免疫紊乱及甲状腺功能异常的风险增高。英国一项随访研究显示,LADA 患者每年进展为临床甲状腺功能异常者占总观察数的 4.3%,高滴度抗体及异常 TSH 水平均预示疾病进展较快<sup>[4]</sup>。本研究在 2 年的随访中亦观察到相似的结果,LADA 患者的 TSH 异常率自 23.8% 上升至 27.5%,目前认为 LADA 患者有较大可能进展为临床甲状腺功能异常,其中临床甲减可合并血脂异常,从而使动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管疾病潜在风险增加,而临床甲亢患者发生心血管疾病(如房颤)及骨质疏松的风险增高,因此我们认为有必要对 LADA 患者进行定期甲状腺功能检查。

LADA 存在异质性,国外有研究将 LADA 分为 LADA-1 型(多个糖尿病自身抗体阳性或 GADA 存在高滴度,常合并其他自身免疫性疾病,临床特征更接近于 T1DM)和 LADA-2 型(单个糖尿病自身抗体阳性或 GADA 滴度低、临床特征更接近 T2DM)<sup>[5]</sup>。金萍等<sup>[6]</sup>认为比较两种 LADA 亚型的最佳 GADA 界值为 0.3。本研究将 LADA 患者以 GADA  $\geq 0.3$  为界,分为

高 GADA 滴度 LADA 和低 GADA 滴度 LADA,将两组比较后发现,高 GADA 滴度 LADA 患者起病年龄轻,随访前后空腹及餐后 2 h C 肽水平均较低,甲状腺自身抗体及 uTSH 异常率均较高( $P$  均  $< 0.05$ ),这提示高滴度 GADA 的 LADA 患者发生甲状腺自身免疫及甲状腺功能异常的风险更高。在随后的亚组分析中显示随访前后甲状腺自身抗体阳性的 LADA 患者中高滴度 GADA 的比例均比甲状腺自身抗体阴性的 LADA 患者更高(随访前 53.1% vs 22.9%, 随访后 46.9% vs 20.8%,  $P < 0.05$ ),提示 GADA 尤其是高滴度 GADA 持续存在可能是 LADA 与 AITD 并存的免疫相关标志物,可以推测高滴度 GADA 的 LADA 患者更易合并甲状腺自身免疫紊乱。GADA 致甲状腺功能紊乱的原因未明。有研究显示, GAD 广泛存在于包括甲状腺在内的多种组织,AITD 患者甲状腺中的 GAD 被加工后由甲状腺上皮细胞的 HLA-DR 呈递给 T 辅助细胞,可能进一步使 GADA 产生,进而损伤胰腺,损伤达一定程度后致糖尿病发生<sup>[7]</sup>。

本研究还观察到甲状腺自身抗体阳性的 LADA 患者随访前空腹及餐后 2 h C 肽较甲状腺自身抗体阴性者低,经过 2 年随访后空腹及餐后 2 h C 肽仍低于甲状腺自身抗体阴性者,我们推测甲状腺自身抗体对胰岛 B 细胞有损害作用。有关甲状腺自身抗体导致 LADA 患者胰岛 B 细胞功能衰竭的原因尚不清楚,有研究认为 LADA 及 AITD 有可能有共同的免疫相关基因,甲状腺自身抗体阳性提示可能有其他自身免疫抗体共同参与损伤胰腺的进程,其中多克隆体液免疫细胞较受重视,认为其功能失调可产生多种针对胰腺的抗体,导致胰岛 B 细胞被自身免疫系统破坏<sup>[8]</sup>。

我们进行 Logistic 回归分析显示,女性、高滴度 GADA 及甲状腺自身抗体阳性者预示 LADA 患者将来发生甲状腺功能异常的风险显著上升。在校正发病年龄、家族史、BMI、C 肽水平等因素后,女性发生甲状腺功能异常的风险是男性的 2.96 倍,TPO-Ab 阳性者是阴性者的 18.62 倍,TG-Ab 阳性者是阴性者的 4.37 倍,高滴度 GADA 是低滴度者的 3.01 倍,这与文献报道相似<sup>[9]</sup>。因此建议对 LADA 诊断明确后应进行存在高危因素者进行检查,并每隔 1 年进行随访,及早发现

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.20.1090

·论著·

## 滑膜 MMP-3 对骨性关节炎患者病情的评估价值

胡振勇,辛海松

(黄骅市人民医院骨一科,河北 黄骅 061100)

**【摘要】目的** 探讨滑膜基质金属蛋白酶 3 (MMP-3)对骨性关节炎患者病情的评估价值。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2015 年 4 月收治的骨性关节炎患者 106 例为骨性关节炎组,另选取滑膜皱襞综合征、单纯膝关节半月板损伤或者截肢的患者 30 例为对照组。Envision 二步法检测滑膜 MMP-3 表达水平。**结果** 骨性关节炎组与对照组 MMP-3 表达阳性细胞率分别为 92.45% 和 20.00%,两组比较差异具有显著统计学意义( $P<0.01$ );随着骨性关节炎患者病变程度升高,MMP-3 表达水平逐渐升高,骨性关节炎患者病变程度与 MMP-3 表达水平呈正相关性( $r=0.765, P=0.021$ )。**结论** MMP-3 在骨性关节炎患者滑膜中呈高表达水平,其表达水平与病变程度相关,可作为判断骨性关节炎病情的重要指标。

**【关键词】** 骨性关节炎;基质金属蛋白酶(MMP-3);表达**【中图分类号】** R684.3   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2015)20—2995—03

**Value of MMP-3 expression level in evaluating the grade of osteoarthritis.** HU Zhen-yong, XIN Hai-song. The First Department of Orthopedics, the People's Hospital of Huanghua City, Huanghua 061100, Hebei, CHINA

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of matrix metalloproteinases 3 (MMP-3) expression level in the evaluation of the grade of osteoarthritis. **Methods** One hundred and six patients with osteoarthritis in our hospital from Jan. 2011 to Apr. 2015 were selected as osteoarthritis group, and another 30 patients with synovial plica syndrome, knee meniscus injury and amputation were enrolled as control group. Envision two step method was used to determine the MMP-3 expression level at synovium. **Results** The positive MMP-3 expression rate of osteoarthritis group and control group were 92.45% and 20.00%, respectively, with significant difference between the two groups ( $P<0.01$ ). With the increasing of grade of osteoarthritis, MMP-3 expression level significantly increased. Grade of osteoarthritis was positively correlated with MMP-3 expression level ( $r=0.765, P=0.021$ ). **Conclusion** MMP-3 expressed at high level at synovium in patients with osteoarthritis, and its expression level is positively correlated with grade of osteoarthritis.

**【Key words】** Osteoarthritis; Matrix metalloproteinases 3 (MMP-3); Expression

基金项目:沧州市科技支撑计划项目(编号:141302036)

通讯作者:胡振勇。E-mail:13703331719@sohu.com

\*\*\*\*\*

及治疗甲状腺功能异常患者<sup>[10]</sup>。

总之,本研究发现 LADA 较 T2DM 及健康人群发生甲状腺自身免疫风险增大。女性、存在高滴度 GADA 及甲状腺自身抗体阳性是 LADA 患者发生甲状腺功能异常的危险因素,应定期进行甲状腺功能的检查,以早期发现及治疗甲状腺功能异常患者。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 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)诊疗共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(1).
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(2): 1090-1101.
- [3] Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA Study) [J]. Diabetes, 2013, 62(1): 543-549.
- [4] Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al. Thyroid function, mor-

phology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Eur J Endocrinol, 1999, 140(6): 512-518.

- [5] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. Diabetes Care, 2004, 27(9): 1047-1053.
- [6] 金萍,周智广,杨琳,等.成人隐匿性自身免疫性糖尿病与甲状腺自身免疫的关系[J].中华内科杂志,2004,43(5): 363-367.
- [7] Desai M, Zeggini E, Horton VA, et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults [J]. Diabetologia, 2007, 50(4): 68-73.
- [8] 刘丽梅,李秀钧,童南伟.成人迟发自身免疫性糖尿病的基因背景[J].国外医学:内分泌学分册,2005,25(1): 53-55.
- [9] Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed [J]. Diabetologia, 2005, 48(1): 2195-2203.
- [10] 向宇飞,周智广.关于中国成人自身免疫糖尿病的首项全国性多中心研究——LADA China 研究的结果与意义[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(16): 443-445.

(收稿日期:2015-03-22)