

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.04.010

锌转运蛋白 8 在 1 型糖尿病诊断中的敏感性和特异性研究*

赵鸿斌¹, 祁 洁¹, 孙晓慧², 李彦青^{1△}

(河北省石家庄市第一医院:1. 检验科;2. 生殖医学科 050000)

摘要:目的 探讨锌转运蛋白 8(ZnT8A)在 1 型糖尿病(T1DM)诊断中的敏感性和特异性。方法 选择 2014 年 2 月至 2015 年 12 月该院诊治的 T1DM 患者 48 例作为 T1DM 组,选择同期该院诊治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 96 例作为 T2DM 组,同期在该院进行体检健康者 96 例作为健康对照组,3 组都进行 ZnT8A 与常规指标的检测与相关性分析。**结果** 健康对照组阳性阈值为 0.011,ZnTSA 阳性率为 2.1%,T1DM 组 ZnTSA 阳性率为 37.5%,T2DM 组 ZnTSA 阳性率为 4.2%;T1DM 组 ZnTSA 阳性率明显高于健康对照组与 T2DM 组($P<0.05$),健康对照组与 T2DM 组 ZnTSA 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。T2DM 组与 T1DM 组的空腹血糖与餐后 2 h 血糖都明显高于健康对照组($P<0.05$),T2DM 组与 T1DM 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),3 组血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。选取 ZnTSA 阳性率大于或等于 10.0%,空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖大于或等于 12.0 mmol/L 作为 T1DM 的诊断阈值,特异性和敏感性分别为 97.63%和 98.22%、45.69%和 94.34%、48.20%和 96.20%。Spearman 相关性分析显示 T1DM 组 ZnTSA 阳性率与空腹血糖、餐后 2 h 血糖呈显著正相关关系($P<0.05$),而与 TC、TG、LDL-C、HDL-C 无相关性($P>0.05$)。**结论** ZnT8A 在 T1DM 中呈高表达,与空腹血糖和餐后 2 h 血糖呈正相关性,可在维持 T1DM 诊断敏感性的同时提高特异性,具有很好的临床应用价值。

关键词: 锌转运蛋白 8; 1 型糖尿病; 敏感性; 特异性; 相关性

中图分类号:R587

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)04-0463-04

Sensitivity and specificity of zinc transporter 8 in the diagnosis of type 1 diabetes mellitus*

ZHAO Hongbin¹, QI Jie¹, SUN Xiaohui², LI Yanqing^{1△}

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Reproductive Medicine, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To investigate the sensitivity and specificity of zinc transporter 8(ZnT8A) in the diagnosis of type 1 diabetes mellitus(T1DM). **Methods** From February 2014 to December 2015, 48 T1DM patients in our hospital were selected as the T1DM group, and the 96 patients with T2DM were selected as T2DM group, 96 cases of healthy people were selected as the healthy control group, all the cases were detected with ZnT8A and conventional index and were given correlation analysis. **Results** The positive threshold in healthy control group was 0.011, the positive rate of ZnTSA was 2.1%, the positive rate of ZnTSA in the T1DM group was 37.5%, the positive rate of ZnTSA in the T2DM group was 4.2%, the positive rate of ZnTSA in the T1DM were significantly higher than those of healthy control group and T2DM group($P<0.05$), and there were no significant difference compared between the healthy control group and T2DM group($P>0.05$). The FBG and 2 h PG in the T2DM group and T1DM group were significantly higher than that of the healthy control group($P<0.05$), and there were significant difference compared between the T2DM group and T1DM group($P>0.05$), the TC, TG, LDL-C, HDL-C compared among the three groups were not statistically significant($P>0.05$). Use the the positive rate of ZnTSA 10.0%, the FBG ≥ 7.0 mmol/L, 2 h PG ≥ 12.0 mmol/L as the diagnostic threshold, the sensitivity and specificity in the diagnosis of T1DM were 97.63% and 98.22%, 45.69% and 94.34%, 48.20% and 96.20%, Spearman correlation analysis showed that the positive rate of ZnTSA were positive correlation to the FBG and 2 h PG($P<0.05$). **Conclusion** The positive rate of ZnTSA in the T1DM group show high expression, and has significant positive correlation to the FBG and 2 h PG, it can improve the specificity of diagnosis of the T1DM and has good application values.

* 基金项目:河北省石家庄市卫生和计划生育委员会基金项目(151461163)。

作者简介:赵鸿斌,男,主管技师,主要从事医学检验研究。△ 通信作者, E-mail:1581045127@qq.com。

Key words: zinc transporter 8; type 1 diabetes mellitus; sensitivity; specificity; correlation

糖尿病作为目前继心血管疾病和肿瘤之后的非传染性疾病与慢性病,已成为严重威胁健康的世界性公共卫生问题^[1-2]。1型糖尿病(T1DM)在临床比较少见,约占糖尿病患者的5%,但我国人口基数较大,因此T1DM患者的绝对例数较多^[3-4]。T1DM是一种器官特异性自身免疫疾病,由自身反应性T细胞介导、以胰岛β细胞选择性破坏为特征的临床疾病。由于其发病速度较快,血糖难以控制,因此常规指标对T1DM的诊断比较困难^[5]。现代研究表明T1DM患者体内常存在多种自身抗体,现已明确的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-2抗体(IA-2A)等^[6-7]。锌转运蛋白8(ZnT8)是T1DM的关键抗原,ZnT8定位于胰岛β细胞分泌囊膜,ZnT8能使锌渗入到胰岛素囊泡中,参与调节胰岛素的旁分泌和自分泌^[8]。锌转运蛋白8抗体(ZnT8A)是糖尿病自身抗体中的新成员之一,ZnT8A在T1DM患者中常晚于GADA和IAA抗体出现,但在T1DM的临床应用尚有待于进一步研究,特别是诊断效果还有待研究^[9-10]。现探讨ZnT8A在T1DM诊断的敏感性和特异性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)T1DM组:2014年2月至2015年12月该院诊治的T1DM患者48例。纳入标准:符合T1DM的诊断标准;自发酮症起病,依赖胰岛素治疗;患者无肿瘤及其他严重并发症。其中男28例,女20例;年龄18~67岁,平均年龄(34.22±4.29)岁;病程14d至4年,平均病程(2.49±1.22)个月;平均体质量指数(22.48±2.49)kg/m²。(2)2型糖尿病(T2DM)组:选择同期该院诊治的T2DM患者96例。纳入标准:符合T2DM的诊断标准;无酮症或酮症酸中毒病史;排除继发糖尿病和其他自身免疫疾病。其中男60例,女36例;年龄19~68岁,平均年龄(34.11±3.89)岁;病程2个月至8年,平均病程(2.64±1.33)年;平均体质量指数(22.32±2.43)kg/m²。(3)健康对照组:选择同期该院进行体检的健康者96例。纳入标准:均无糖尿病家族史及其他自身免疫疾病史,空腹及餐后2h血糖正常。其中男58例,女38例;年龄21~67岁,平均年龄(35.13±3.19)岁;平均体质量指数为(22.11±1.94)kg/m²。3组研究对象的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得入选者知情同意和医院伦理委员会批准。

1.2 ZnT8A检测 空腹抽取3组研究对象的肘静脉血3~5 mL,2 h内分离血清(3 000 r/min离心20 min,离心半径10 cm),-80℃冰箱保存备用。采用

放射配体检测法测定与计算ZnT8A指数,ZnT8A指数=(标本放射性计数-阴性标准血清放射性计数)/(阳性标准血清放射性计数-阴性标准血清放射性计数)。阳性判定标准:使用对照组ZnT8A指数的99%百分位点作为阳性阈值。

1.3 常规指标检测 葡萄糖(空腹血糖与餐后2h血糖)检测采用葡萄糖纯酶法,使用中生北控生物科技股份有限公司提供的葡萄糖试剂盒。应用日立7070全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标。同时记录与调查3组研究对象的一般资料,包括性别、年龄、体质量指数、病程等,要求当场完成登记表的填写,且至少有2位研究者同时进行1份登记表的填写和审核工作。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.00统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,计数资料以百分比、阳性例数、构成比表示,应用卡方分析、非参数检验等,运用Spearman相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象ZnTSA阳性率结果比较 健康对照组阳性阈值为0.011,2例ZnTSA阳性,阳性率2.1%;T1DM组ZnTSA阳性18例,阳性率37.5%;T2DM组ZnTSA阳性4例,阳性率4.2%。T1DM组ZnTSA阳性率明显高于健康对照组和T2DM组($\chi^2=14.292, P<0.05$),健康对照组与T2DM组ZnTSA阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 3组研究对象常规指标结果比较 T2DM组与T1DM组空腹血糖、餐后2h血糖都明显高于健康对照组($P<0.05$),但T2DM组与T1DM组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组TC、TG、LDL-C、HDL-C等水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 诊断指标的敏感性与特异性结果比较 选取ZnTSA阳性率大于或等于10.0%,空腹血糖大于或等于7.0 mmol/L,餐后2h血糖大于或等于12.0 mmol/L作为T1DM的诊断阈值,其特异性和敏感性分别为97.63%和98.22%、45.69%和94.34%、48.20%和96.20%,ZnTSA对T1DM诊断的特异性明显高于空腹血糖与餐后2h血糖($\chi^2=5.983, P<0.05$);敏感性与其他2个指标比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.098, P>0.05$)。

2.4 相关性分析 Spearman相关性分析显示T1DM患者ZnTSA阳性率与空腹血糖、餐后2h血糖呈显著正相关关系($P<0.05$),而与TC、TG、LDL-C、HDL-C无相关性($P>0.05$)。见表2。

表 1 3 组研究对象常规指标结果比较(±s, mmol/L)

组别	例数(n)	空腹血糖	餐后 2 h 血糖	TC	TG	LDL-C	HDL-C
健康对照组	96	4.59±0.82	6.45±1.11	4.38±0.44	1.05±0.23	1.21±0.32	2.58±0.45
T1DM 组	48	8.65±1.11	14.53±2.44	4.28±0.71	1.11±0.41	1.23±0.29	2.56±0.41
T2DM 组	96	8.45±2.19	14.78±2.32	4.41±0.62	1.08±0.35	1.28±0.36	2.59±0.52
F		8.224	9.134	0.224	0.313	0.299	0.261
P		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 T1DM 患者 ZnTSA 阳性率与常规指标的相关性

统计指标	空腹血糖	餐后 2 h 血糖	TC	TG	LDL-C	HDL-C
r	0.522	0.392	0.078	0.113	0.071	0.056
P	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

糖尿病是一种由环境因素、多种遗传因子共同作用引起的、以慢性高血糖为特征的代谢紊乱性疾病,包括 T1DM 和 T2DM^[11]。T1DM 是在遗传易感的基础上由于免疫功能紊乱破坏胰岛中分泌胰岛素的 β 细胞导致的器官特异性自身免疫性疾病,机体常存在多种自身抗体,其是自身免疫反应的重要检测指标^[12]。T2DM 的发病机制主要是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能下降^[13]。

目前已证实 T1DM 自身抗原包括胰岛素、GAD、IA-2、锌转运蛋白等。锌在胰岛 β 细胞的水平最高,包括 6 个胰岛素和 2 个锌离子结合的六聚物,存在形式为锌胰岛素结晶^[14-15]。锌离子与糖尿病发病具有复杂的关系,低锌血症是糖尿病患者的普遍症状,锌离子转运需要大量高效的锌转运蛋白抗体,锌转运蛋白抗体高表达说明锌离子含量增强,同时胰岛素分泌功能增强^[16]。ZnT8 属于阳离子扩散易化家族,含 369 个氨基酸,为 6 次跨膜蛋白,在进化过程中比较保守^[17]。基础研究表明 ZnT8 定位于胰岛 β 细胞分泌囊膜上,能刺激胰岛素分泌,造成电压敏感性钙离子通道开放,钙离子流出和钙离子含量增加^[18]。本研究结果显示,健康对照组阳性阈值为 0.011, ZnTSA 阳性 2 例,阳性率 2.1%; T1DM 组 ZnTSA 阳性 18 例,阳性率 37.5%; T2DM 组 ZnTSA 阳性 4 例,阳性率 4.2%。T1DM 组 ZnTSA 阳性率明显高于健康对照组和 T2DM 组($P < 0.05$),健康对照组和 T2DM 组 ZnTSA 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。相关研究表明 60%~80% 的新发 T1DM 患者 ZnT8A 阳性,而健康对照者小于 2%, T1DM 患者小于 3%,不过 ZnT8A 尚存在于 26% 其他抗体阴性的 T1DM 患者。

血糖增加是糖尿病发病的重要过程,血糖升高糖尿病发病增加,同时相关血管疾病的并发症也相应增加^[19]。目前主要的血糖筛查手段为血糖筛查试验,本研究结果表明, T2DM 组和 T1DM 组空腹血糖、餐后

2 h 血糖都明显高于健康对照组($P < 0.05$),但 T2DM 组与 T1DM 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),3 组研究对象 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。多次验血检测,实施较困难,患者依从性也较差,诊断的特异性不高^[20]。ZnT8A 被认为是继 GADA、ICA、IA2A 后的第 4 种主要胰岛自身抗体,且在 T1DM 发生时其水平逐渐升高,联合检测 ZnT8A、GADA、IA-2A、IAA 能使疾病初期自身免疫检测阳性率得到提高^[21]。本研究选取 ZnTSA 阳性率大于或等于 10.0%,空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖大于或等于 12.0 mmol/L 作为 T1DM 的诊断阈值,其诊断的特异性和敏感性分别为 97.63% 和 98.22%、45.69% 和 94.34%、48.20% 和 96.20%,因此 ZnTSA 对 T1DM 诊断的特异性明显高于空腹血糖与餐后 2 h 血糖($P < 0.05$)。随着研究的进展,对免疫反应破坏胰岛 β 细胞机制、自身免疫性抗体产生机制的研究越来越深入,有利于利用自身免疫抗体进行糖尿病早期诊断^[22]。本研究 Spearman 相关性分析显示, T1DM 组 ZnTSA 阳性率与空腹血糖、餐后 2 h 血糖呈显著正相关关系($P < 0.05$),而与 TC、TG、LDL-C、HDL-C 无明显的相关性($P > 0.05$)。说明 ZnT8A 检测可提高糖尿病诊断的特异性,是 T1DM 早期发现、早期诊断的特异性指标。

综上所述, ZnT8A 在 T1DM 呈高表达,与空腹血糖与餐后 2 h 血糖呈显著的正相关关系,可在维持 T1DM 诊断敏感性的同时提高特异性,具有很好的临床应用价值。

参考文献

[1] SIMMONS K M, ALKANANI A K, MCDANIEL K A, et al. Islet autoantibody measurements from dried blood spots on filter paper strongly correlate to serum levels [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166213.
 [2] SILKO Y V, NIKONOVA T V, IVANOVA O N, et al.

- Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): The informative value of autoantibodies[J]. *Ter Arkh*, 2016, 88(10):42-45.
- [3] 刘艺文,李玉秀. 自身免疫性糖尿病相关抗体检测的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(1):69-72.
- [4] WILLIAMS G M, LONG A E, WILSON I V, et al. Beta cell function and ongoing autoimmunity in long-standing, childhood onset type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(12):2722-2726.
- [5] 黄干,孙贵中,杨琳,等. 锌转运体 8 自身抗体和蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体对成人隐匿性自身免疫糖尿病患者胰岛功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(20):1563-1567.
- [6] FOUTS A, PYLE L, YU L P, et al. Do electrochemiluminescence assays improve prediction of time to type 1 diabetes in Autoantibody-Positive TrialNet subjects? [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10):1738-1744.
- [7] 马昂,王丽宏,车慧,等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病血清学抗体的诊断意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 21(5):825-827.
- [8] STECK A K, DONG F, WAUGH K C, et al. Predictors of slow progression to diabetes in children with multiple islet autoantibodies[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1):A447.
- [9] YI B, HUANG G, ZHOU Z G. Different role of Zinc transporter 8 between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(4):459-465.
- [10] WASSERFALL C, MONTGOMERY E, YU L, et al. Validation of a rapid type 1 diabetes autoantibody screening assay for community-based screening of organ donors to identify subjects at increased risk for the disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 185(1):33-41.
- [11] 周晖,李正康,徐晓明,等. 胰岛自身抗体和生化指标在糖尿病分型诊断中的应用价值[J]. *重庆医学*, 2016, 45(21):2909-2913.
- [12] DEREKE J, PALMQVIST S, NILSSON C A, et al. The prevalence and predictive value of the SLC30A8 R325W polymorphism and Zinc transporter 8 autoantibodies in the development of GDM and postpartum type 1 diabetes [J]. *Endocrine*, 2016, 53(3):740-746.
- [13] FICHNA M, ROGOWICZ-FRONTCZAK A, ZURAWEK M A, et al. Positive autoantibodies to ZnT8 indicate elevated risk for additional autoimmune conditions in patients with Addison's disease[J]. *Endocrine*, 2016, 53(1):249-257.
- [14] FACCINETTI N I, GUERRA L L, STEINHARDT A P, et al. Characterization of Zinc transporter 8 (ZnT8) antibodies in autoimmune diabetic patients from Argentinian population using monomeric, homodimeric, and heterodimeric ZnT8 antigen variants[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2):157-165.
- [15] 柏凤,程亮,俞伟男. 新诊断老年 2 型糖尿病患者血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白水平及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(2):382-383.
- [16] JUUSOLA M, PARKKOLA A, HARKONEN T, et al. Positivity for Zinc transporter 8 autoantibodies at diagnosis is subsequently associated with reduced beta-Cell function and higher exogenous insulin requirement in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1):118-121.
- [17] 赵长胜,董倩,张海涛,等. 新诊断 2 型糖尿病患者 GADA 和 ZnT8A 自身抗体检测意义研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 21(3):50-52.
- [18] BRORSSON C A, POCIOT F. Type 1 Diabet Genetics Consortium. Shared genetic basis for type 1 diabetes, islet autoantibodies, and autoantibodies associated with other Immune-Mediated diseases in families with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2):S8-S13.
- [19] WENZLAU J M, FRISCH L M, HUTTON J C, et al. Changes in Zinc transporter 8 autoantibodies following type 1 diabetes onset; the type 1 diabetes genetics consortium autoantibody workshop[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2):S14-S20.
- [20] 郭蓉,田浩明,陈卫中,等. 2 型糖尿病患者血清胰岛素/C 肽比值与胰岛素抗体的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(2):131-134.
- [21] YI B, HUANG G, ZHOU Z G. Current and future clinical applications of Zinc transporter-8 in type 1 diabetes mellitus[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128(17):2387-2394.
- [22] WIBERG A, GRANSTAM A, INGVAST S, et al. Characterization of human organ donors testing positive for type 1 diabetes-associated autoantibodies [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 182(3):278-288.

(收稿日期:2017-07-16 修回日期:2017-08-20)

(上接第 462 页)

- [8] 季明德. 血小板活化的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(2):218-220.
- [9] SOEJIMA H, KISHIKAWA H, OGAWA H. Inflammatory biomarker for diagnosis of coronary diseases[J]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69(1):74-78.
- [10] 许文亮,武越,惠波,等. 冠心病患者血小板平均体积的变

化及相关因素研究[J]. *中国循环杂志*, 2012, 27(4):262-265.

- [11] 都丽萍,梅丹. 药源性血小板减少症的发病机制和临床表现及防治[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(6):414-419.

(收稿日期:2017-07-23 修回日期:2017-08-27)