

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.002

胰岛素抗体阳性的 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素、促甲状腺激素水平分析*

彭扬洋, 刘艳秋, 邱 樊[△]

南京医科大学附属南京医院/江苏省南京市第一医院临床核医学中心, 江苏南京 210017

摘要:目的 分析胰岛素抗体阳性的 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素、促甲状腺激素(TSH)水平的变化情况。**方法** 选取 2016 年 11 月至 2017 年 11 月该院收治的接受重组人胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者 156 例为病例组,按照胰岛素抗体检测结果分为胰岛素抗体阳性组(85 例)与胰岛素抗体阴性组(71 例),另选取同期健康体检者 64 例为对照组,检测 3 组空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FBG)、空腹 C 肽(FCP)、糖化血红蛋白(HbA1c)以及三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、TSH 水平。**结果** 胰岛素抗体阳性组与胰岛素抗体阴性组 FINS、FBG、FCP、HbA1c 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),而胰岛素抗体阳性组与胰岛素抗体阴性组以上指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 组 T4、TSH 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),胰岛素抗体阳性组与胰岛素抗体阴性组 T3、FT3、FT4 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),胰岛素抗体阳性组 T3、FT3、FT4 水平均显著低于胰岛素抗体阴性组($P < 0.05$)。**结论** 部分 2 型糖尿病患者应用胰岛素治疗后会产胰岛素抗体,并且胰岛素抗体阳性的 2 型糖尿病患者 T3、FT3、FT4 水平明显降低。

关键词:胰岛素抗体; 胰岛素抵抗; 2 型糖尿病; 甲状腺激素; 促甲状腺激素

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)22-3236-04

Analysis on serum thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in type 2 diabetic patients with insulin antibody positive*

PENG Yangyang, LIU Yanqiu, QIU Fan[△]

Clinical Nuclear Medicine Center, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University/Nanjing Municipal First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210017, China

Abstract: Objective To analyze the changes of serum thyroid hormone (TH) and thyroid stimulating hormone (TSH) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and insulin antibody positive. **Methods** One hundred and fifty-six patients with T2DM treated with recombinant human insulin in this hospital from November 2016 to November 2017 were selected as the case group and divided into the insulin antibody positive group (85 cases) and insulin antibody negative group (71 cases) according to the insulin antibody detection results. Other contemporaneous 64 people undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The levels of fasting insulin (FINS), fasting blood glucose (FBG), fasting C peptide (FCP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triiodothyronine (T3), tetraiodothyronine (T4), free triiodothyronine (FT3), free tetraiodothyronine (FT4) and TSH were detected in the three groups. **Results** The levels of FINS, FBG, FCP and HbA1c in the insulin antibody positive group and insulin antibody negative group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while which had no statistically significant difference between the insulin antibody positive group and insulin antibody negative group ($P > 0.05$); there was no statistically significant difference in the levels of T4 and TSH among the three groups, while the levels of T3, FT3 and FT4 in the insulin antibody positive group and insulin antibody negative group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of T3, FT3 and FT4 in the insulin antibody positive group were significantly lower than those in the insulin antibody negative group ($P < 0.05$). **Conclusion** Partial patients with T2DM can produce the insulin antibody when using the insulin treatment, moreover the levels of T3, FT3 and FT4 in patients with T2DM and insulin antibody positive are decreased significantly.

Key words: insulin antibody; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; thyroid hormone; thyroid stimulating hormone

* 基金项目:南京医科大学科技发展基金项目(2015NJMUZD048)。

作者简介:彭扬洋,女,主管技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail:981754602@qq.com。

2 型糖尿病是临床常见的一种代谢紊乱综合征,近年来随着人们生活水平提高及饮食习惯的改变,其发病率呈逐年增长趋势,胰岛素抵抗是其主要的发病原因。2 型糖尿病早期临床表现多为口渴、乏力、多饮、多尿等,严重影响患者的日常生活^[1-2]。目前临床多采用胰岛素治疗 2 型糖尿病,但在治疗过程中易产生胰岛素抗体,降低治疗效果,甚至引发高胰岛素血症,增加死亡风险。近期研究显示,2 型糖尿病患者甲状腺激素、促甲状腺激素(TSH)水平异常,可能影响疾病进程^[3]。鉴于此,本研究观察了胰岛素抗体阳性的 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素、TSH 水平的变化情况,以期为临床治疗提供可靠依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 11 月至 2017 年 11 月本院收治的 156 例 2 型糖尿病患者为病例组,其中男 75 例、女 81 例,年龄 47~78 岁、平均(60.85±6.37)岁。纳入标准:(1)所有患者均符合 2 型糖尿病诊断标准^[4];(2)均接受重组人胰岛素治疗;(3)经本院伦理委员会批准;(4)患者及家属知晓本研究并自愿参加。排除标准:(1)有高尿酸血症、痛风病遗传史;(2)自身免疫性疾病;(3)原发或继发性甲状腺疾病;(4)严重糖尿病并发症;(5)精神疾病。按照胰岛素抗体检测结果分为胰岛素抗体阳性组(85 例)与胰岛素抗体阴性组(71 例)。另选取同期健康体检者 64 例为对照组,其中男 31 例、女 33 例,年龄 43~81 岁、平均(60.95±6.53)岁。

1.2 方法

1.2.1 胰岛素抗体检测 所有受试对象均于清晨空腹抽取静脉血,仪器为 GC-1500 放射免疫计数仪(科大创新股份有限公司生产),试剂盒由北京北方生物

技术研究所提供,应用放射免疫法测定胰岛素抗体。将¹²⁵I 标记的胰岛素同血清胰岛素抗体相结合并形成¹²⁵I-胰岛素抗体复合物,若结合率>5%为阳性,否则为阴性,其中批内变异系数为 7.3%,批间变异系数为 5.7%。

1.2.2 指标收集与检测 收集所有受试对象性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等资料。采用东芝 TBA-2000FR 全自动生化分析仪(日本株式会社三广医疗)检测空腹血糖(FBG)水平,采用罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪检测空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FCP)水平,采用 Bio-Rad VARIANT II 血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。采用吖啶酯化学发光免疫分析法检测三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、TSH 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组临床资料比较 各组病程、BMI、SBP、DBP 等比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 3 组胰岛相关指标水平比较 胰岛素抗体阳性组和胰岛素抗体阴性组 FINS、FBG、FCP、HbA1c 水平均显著高于对照组(*P*<0.05),而胰岛素抗体阳性组与胰岛素抗体阴性组各指标水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 1 3 组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男性 [<i>n</i> (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)
胰岛素抗体阳性组	85	41(48.24)	60.37±6.92	12.38±1.69	23.18±2.89	137.29±21.75	81.37±9.84
胰岛素抗体阴性组	71	34(47.89)	61.38±6.17	12.01±1.54	23.72±2.15	132.48±20.31	80.16±9.37
对照组	64	31(48.44)	60.95±6.53	—	23.54±2.61	134.48±21.26	80.94±9.62
<i>F</i> / χ^2		0.004	0.464	1.417	0.886	1.020	0.309
<i>P</i>		0.998	0.629	0.158	0.414	0.362	0.734

注:—表示无数据

表 2 3 组胰岛相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FINS(IU/L)	FBG(mmol/L)	FCP(ng/mL)	HbA1c(%)
胰岛素抗体阳性组	85	14.02±5.11*	9.68±0.91*	2.62±0.44*	9.67±1.96*
胰岛素抗体阴性组	71	12.45±4.96*	8.13±0.75*	2.69±0.41*	10.08±2.19*
对照组	64	8.19±4.27	5.21±0.67	1.36±0.26	5.37±0.63
<i>F</i>		27.486	43.906	255.143	146.062
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,**P*<0.05

表 3 3 组甲状腺激素及 TSH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T3(IU/L)	T4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)
胰岛素抗体阳性组	85	0.71±0.33* [#]	79.17±34.58	3.91±0.97* [#]	12.43±2.96* [#]	2.64±0.43
胰岛素抗体阴性组	71	0.82±0.36*	81.45±37.29	4.24±1.05*	13.59±3.07*	2.57±0.39
对照组	64	1.32±0.41	89.26±39.61	4.83±1.36	14.84±2.91	2.54±0.37
F		55.348	1.434	12.375	11.968	1.248
P		<0.001	0.241	<0.001	<0.001	0.289

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与胰岛素抗体阴性组比较,[#] $P < 0.05$

2.3 3 组甲状腺激素及 TSH 水平比较 3 组的 T4 与 TSH 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),胰岛素抗体阳性组和胰岛素抗体阴性组 T3、FT3、FT4 水平显著低于对照组($P < 0.05$),胰岛素抗体阳性组 T3、FT3、FT4 水平显著低于胰岛素抗体阴性组($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨 论

2 型糖尿病发病机制较为复杂,年龄、遗传、环境等因素均可导致疾病发生,其发病主要由胰岛素抵抗、胰岛素绝对或相对分泌不足引起,以血糖异常升高为典型特点,使患者生活质量降低^[5]。双胍类、苯甲酸衍生物类等降糖类药虽可改善患者临床症状,但整体治疗效果不如胰岛素类药物,但患者注射胰岛素后易产生胰岛素抗体,对血糖控制、临床治疗效果产生不利影响^[6-7]。

随着对 2 型糖尿病研究的不断深入,研究者发现,除胰岛素分泌异常外,多种激素分泌异常也可影响该病的发生、发展进程。近期研究显示,甲状腺激素异常分泌者可导致糖尿病患病率明显增加^[8]。甲状腺激素为甲状腺所分泌的激素,可促进骨骼、脑的生长发育,影响机体代谢和神经系统,与心血管疾病、骨质疏松、乳腺癌等多种疾病密切相关。国外研究显示,甲状腺激素参与了 2 型糖尿病胰岛素抵抗的主要作用机制^[9]。目前临床主要将 T4 作为观察甲状腺素水平变化的指标,T4 以游离形式进入血液循环,随后与血浆蛋白结合,若其水平升高将引起甲状腺中毒症,降低则引起一系列甲状腺功能减退症。此外,T3 是机体中含量较少,但生物活性最高的甲状腺激素,随年龄增长而呈下降趋势,当其水平升高可作为甲状腺功能亢进的有效诊断指标,而甲状腺功能减退患者则出现 T3 水平降低,肾脏疾病、服用糖皮质激素药物的患者也存在 T3 水平降低的情况^[10-12]。T3、T4 不能进入细胞,而 FT3、FT4 作为能够进入细胞发挥功能的甲状腺激素,具有较高灵敏度及特异度,在临床甲状腺疾病诊疗中具有重要意义。TSH 是一种糖蛋白,由腺垂体分泌,具有促进甲状腺激素合成与释放、促进甲状腺滤泡上皮细胞增生等作用,同时其还受甲状腺激素的负反馈调节^[13]。临床相关研究显示,TSH 水平升高提示甲状腺功能减退,在出现明显并

发症的糖尿病患者中,TSH 水平异常升高,这可能是患者机体代谢紊乱所致,提示可将其作为观察临床病程的有效指标^[14-15]。

本研究结果显示,胰岛素抗体阳性组和胰岛素抗体阴性组 FINS、FBG、FCP、HbA1c 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),而胰岛素抗体阳性组与胰岛素抗体阴性组 FINS、FBG、FCP、HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示 2 型糖尿病患者胰岛功能发生明显异常,并且血糖控制并不理想。本研究还分析了甲状腺激素相关指标变化情况,结果显示,3 组受检者的 T4 与 TSH 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),胰岛素抗体阳性组与胰岛素抗体阴性组 T3、FT3、FT4 水平均显著低于对照组,并且胰岛素抗体阳性组 T3、FT3、FT4 水平均显著低于胰岛素抗体阴性组。这提示胰岛素抗体阳性患者甲状腺相关指标存在明显异常,推测因 2 型糖尿病患者体内糖代谢异常,酸性代谢物质不断增多,从而导致 5-脱碘酶活性显著下降,外周组织 T4 转变为反 T3(rT3),T3 水平则相应下降,最终导致胰岛素分泌相对不足。而本研究中,胰岛素抗体阳性组患者 TSH 水平较胰岛素抗体阴性组略有升高,虽差异无统计学意义($P > 0.05$),但也说明胰岛素抗体阳性可能在一定程度上抑制了甲状腺激素合成。密切监测甲状腺激素变化,采取积极措施控制甲状腺激素异常分泌,对控制 2 型糖尿病患者病情、提高治疗效果具有重要意义。

综上所述,胰岛素抗体阳性的 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素水平变化显著,TSH 水平变化不明显。临床通过监测甲状腺激素水平可观察患者的治疗进展,对于胰岛素抗体阳性的危险因素应积极采取措施控制,改善预后。由于本研究纳入病例数偏少,部分指标结果可能存在偏倚,在后期临床研究中需扩大样本量进行大范围研究。此外本研究在分组时排除了并发症因素,且未同步监测 3 组受检者的 rT3 水平,笔者拟在接下来的研究中将这些参数也纳入考量。

参考文献

[1] 欧阳晓俊,卞葺文,顾刘宝,等. 2 型糖尿病患者胰岛素抗体产生状况分析[J]. 中华内科杂志,2016,55(7):544-546.

- [2] BUSE J B,RODBARD H W,TRESCOLI S C,et al. Randomized clinical trial comparing basal insulin peglispro and insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with basal insulin; imagine 5[J]. *Diabetes Care*,2016,39(1):92-100.
- [3] 庞雅玲,张艳慧,林燕,等. 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平及其与糖脂代谢相关性研究[J]. *陕西医学杂志*,2017,46(8):1037-1040.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2014,30(10):893-942.
- [5] 钱鹏. 2 型糖尿病患者胰岛自身抗体阳性分布及 C 肽和相关生化指标的变化[J]. *检验医学*,2016,31(1):9-12.
- [6] 张保振,蔡晓凌,韩学尧,等. 中国成人新诊断 2 型糖尿病伴胰岛自身抗体阳性患者临床特征的荟萃分析[J]. *中国糖尿病杂志*,2017,25(12):1097-1102.
- [7] 何华,杨晓洁,吕霞飞,等. 胰岛素抗体阳性和阴性的 2 型糖尿病患者血糖波动水平比较[J]. *中华老年多器官疾病杂志*,2012,11(9):645-648.
- [8] 胡萍,周翔海,庞梦端,等. 住院 2 型糖尿病患者白蛋白尿与甲状腺激素水平的相关性[J]. *中国糖尿病杂志*,2016,24(8):473-477.
- [9] HO C J,JIN K H,HO L J,et al. Poor glycemic control is associated with the risk of subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Korean J Intern Med*,2016,31(4):703-711.
- [10] 童利伟,侯雨,罗富琼,等. 初诊 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平与糖代谢水平的关系研究[J]. *标记免疫分析与临床*,2017,24(12):1386-1389.
- [11] 马娜敏,王敏,聂圆圆,等. 老年 2 型糖尿病病人甲状腺激素的变化及相关因素分析[J]. *首都医科大学学报*,2017,38(2):172-177.
- [12] TRUMPF C,SCHEPPER J D,VANDERFAEILLIE J,et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age[J]. *Arch Dis Child*,2016,101(12):1100-1106.
- [13] 贾维娜,葛军,俞春芳,等. 促甲状腺激素水平与老年 2 型糖尿病患者骨密度的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*,2017,23(2):150-153.
- [14] CERESINI G,MARINA M,LAURETANI F,et al. Relationship between circulating thyroid-stimulating hormone,free thyroxine,and free triiodothyronine concentrations and 9-year mortality in euthyroid elderly adults[J]. *J Am Geriatr Soc*,2016,64(3):553-560.
- [15] 高静媛,杨雨暘,邢磊,等. 促甲状腺激素与老年糖尿病患者合并冠心病相关性分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*,2017,9(6):674-676.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-06-02)

(上接第 3235 页)

- [9] MOK M Y,WU H J,LO Y,et al. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*,2010,37(10):2046-2052.
- [10] 刘善凤,胡丽华. SLE 患者调节性 B 淋巴细胞的检测和临床意义[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*,2015,17(6):1025-1027.
- [11] APOSTOLIDIS S A,LIEBERMAN L A,KIS-TOTH K,et al. The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus[J]. *J Interferon Cytokine Res*,2011,31(10):769-779.
- [12] 沈茹,李艳君,林丽佳. 系统性红斑狼疮患儿外周血 IL-6、IL-10、IL-17 水平变化及其在单个核细胞中的表达研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*,2017,9(6):371-375.
- [13] BRUGOS B,VINCZE Z,SIPKA S,et al. Serum and urinary cytokine levels of SLE patients[J]. *Pharmazie*,2012,67(5):411-413.
- [14] 周末. IL-6 基因单核苷酸多态性及血清水平与系统性红斑狼疮的相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2013.
- [15] SAMSON M,AUDIA S,JANIKASHVILI N,et al. Brief Report: Inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthr Rheumatol*,2012,64(8):2499-2503.
- [16] CORNELISSEN C,BRANS R,CZAJA K,et al. Ultraviolet B radiation and reactive oxygen species modulate interleukin-31 expression in T lymphocytes,monocytes and dendritic cells[J]. *Br Jo Dermatol*,2011,165(5):966-975.
- [17] 王颖,苏娟. 白细胞介素 31 在自身免疫及变态反应性疾病中的研究进展[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2016,10(4):390-396.
- [18] BAO L,ZHANG H,CHAN L S. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis[J]. *Jak Stat*,2013,2(3):e24137.
- [19] 黄海良,罗欣,顾芳,等. 人白细胞介素-31 的真核表达及其对 HaCaT 细胞 IL-6 和 TNF α 表达的影响[J]. *中国生化药物杂志*,2011,32(5):345-348.
- [20] 王宇昕. IL-6 受体与 EGF 受体相互作用增强 IL-6 诱导的 STAT3 信号转导作用研究[D]. 兰州:兰州大学,2013.
- [21] 王永芹,王胜玉,张雪峰. 抗核抗体谱检测对系统性红斑狼疮的诊断意义[J]. *现代预防医学*,2015,42(4):753-754.
- [22] 王兰兰,许化溪. *临床免疫学检验*[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:276-287.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-12)