

1 型糖尿病儿童甲状腺抗体的检测

王秀敏 陈超 董关萍 黄轲 傅君芬 梁黎

(浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科, 浙江 杭州 310003)

[摘 要] 目的 明确 1 型糖尿病(T1DM)儿童甲状腺抗体阳性的发生率及其相关因素。方法 回顾性分析我院 2005 年 5 月至 2011 年 4 月 T1DM 病例的临床资料,分析甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF、IFN- γ 和 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞的关系。结果 经筛选后共获得甲状腺双抗体资料完整的 T1DM 患儿 186 例,其中甲状腺双抗体正常 143 例,甲状腺抗体阳性 43 例(23.1%),其中双抗体阳性 21 例。诊断为自身免疫性多腺体综合征 3 型变异型患儿 18 例(9.7%)。甲状腺抗体阳性组有糖尿病家族史的比例显著高于甲状腺抗体正常组(27.9% vs 14.7%, $P < 0.05$)。甲状腺抗体阳性组患儿年龄大于甲状腺抗体正常组(10.1 ± 3.2 岁 vs 8.1 ± 4.0 岁, $P < 0.05$)。甲状腺抗体阳性组 IL-2 水平显著高于甲状腺抗体正常组(4.48 ± 1.27 pg/mL vs 2.82 ± 0.84 pg/mL, $P < 0.05$),而其 CD3⁺ 细胞比例低于甲状腺抗体正常组 [$(61 \pm 11)\%$ vs $(66 \pm 11)\%$, $P < 0.05$]。结论 儿童 T1DM 甲状腺抗体阳性率增高可能与遗传背景和 T 细胞免疫功能紊乱,尤其是 IL-2 异常升高有关。 [中国当代儿科杂志,2012,14(1):38-41]

[关 键 词] 1 型糖尿病; 甲状腺抗体; 自身免疫性多腺体综合征 3 型变异型; 细胞因子; T 淋巴细胞; 儿童

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2012)01-0038-04

Detection of thyroid antibodies in children with type 1 diabetes mellitus

WANG Xiu-Min, CHEN Chao, DONG Guan-Ping, HUANG Ke, FU Jun-Fen, LIANG Li. Department of Endocrinology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Email: wangxiumin1019@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the prevalence of positive thyroid antibodies in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and its influencing factors. **Methods** The clinical data of T1DM children who were treated in the Children's Hospital of Zhejiang University from May 2005 to April 2011 were retrospectively studied. The relationships of thyroid globulin antibody (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) with cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF and IFN- γ were evaluated, and the percentages of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral blood were examined. **Results** A total of 186 T1DM children with complete data of both TGAb and TPOAb were included in the study, among whom 143 with normal TGAb and TPOAb levels and 43 (23.1%) presented with positive thyroid antibody (including 21 cases with both positive TGAb and positive TPOAb). Eighteen cases (9.7%) were diagnosed as autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant (APS3v). Significantly more patients in the positive thyroid antibody group had a family history of diabetes than in the negative thyroid antibody group (27.9% vs 14.7%; $P < 0.05$). The average age of the positive thyroid antibody group was 10.1 ± 3.2 years, which was significantly greater than that in the negative thyroid antibody group (8.1 ± 4.0 years) ($P < 0.05$). The IL-2 level (4.48 ± 1.27 pg/mL vs 2.82 ± 0.84 pg/mL, $P < 0.05$) and the percentage of peripheral CD3⁺ T-lymphocyte [$(61 \pm 11)\%$ vs $(66 \pm 11)\%$; $P < 0.05$] were also different between the positive and negative thyroid antibody groups. **Conclusions** Genetic background and abnormal function of T-lymphocytes (especially higher IL-2 level) may be involved in the elevated prevalence of positive thyroid antibody in T1DM children. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (1):38-41]

Key words: Type 1 diabetes mellitus; Thyroid antibody; Autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant; Cytokine; T-lymphocyte; Child

1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)为免疫因素所致的胰岛炎性病变、 β 细胞损毁而造成的高血糖等代谢紊乱症候群。T1DM 的发病与遗传、病毒感染、自身免疫反应等多种因素有关。近年

[收稿日期]2011-08-25;[修回日期]2011-10-06
[基金项目]浙江省卫生厅青年人才科技项目(No. 20090390)。
[作者简介]王秀敏 女,博士,副主任医师。

儿童 T1DM 发病率有逐年增高的趋势^[1-3]。自身免疫性多腺体综合征 (autoimmune polyglandular syndrome, APS) 是由自身免疫引起的多个内分泌腺体功能减退的疾病,亦可累及其他非内分泌系统。APS Ⅲ型指自身免疫性甲状腺病伴有一个或多个自身免疫性疾病,但是不伴有 addison's 病和/或甲状旁腺功能减退^[4-5]。自身免疫性甲状腺病 (autoimmune thyroid diseases, AITD) 和 T1DM 是最常见的自身免疫性内分泌疾病。T1DM 与 AITD 之间有高度相关性,常常在同一个体上出现,这两种疾病的组合即为自身免疫性多腺体综合征 3 型变异型 (autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant, APS3v)^[6]。

甲状腺和胰岛机能都与糖类代谢有密切关系, T1DM 与 AITD 的共同特征是相应靶器官有慢性淋巴细胞浸润,有自身抗体产生。Goodwin 等^[6]研究了 56 对已确诊为 T1DM 的同胞 2 人的临床资料,发现 T1DM 女性更易并发 AITD,且同胞 2 人均在 10 岁之前诊断为 T1DM 者发生 AITD 的风险明显增加,目前对 T1DM 儿童中 APS Ⅲ型的发病率和相关因素研究较少,其遗传和病理生理机制有待明确。本研究回顾性分析了 2005 年 5 月至 2011 年 4 月间在我院诊治的 T1DM 病例的甲状腺抗体及血清细胞因子、不同淋巴细胞比例等资料,旨在明确 T1DM 患儿甲状腺抗体阳性的发生情况及其相关因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005 年 5 月至 2011 年 4 月间在我院诊治的儿童 T1DM 病例。

1.2 方法

T1DM 的临床诊断根据 2007 年 WHO 的糖尿病诊断标准^[7]以及《实用儿科学》对弥漫性毒性甲状腺肿 (graves disease, GD) 和桥本甲状腺炎的诊断标准^[8],通过询问病史、体检及化验检查确诊 T1DM 和 AITD。糖尿病家族史定义为 2 系 3 代内有糖尿

病病人(不区分 1 型或 2 型糖尿病)。甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 采用放免法 (RIA) 测定。TGAb 和 TPOAb 为半定量检测,超过参考值范围定义为抗体阳性。采用 ELISA 法商业化试剂盒检测细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF、IFN- γ 水平;采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞百分比。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件包进行分析,计数资料或率的比较采用卡方检验;计量资料采用独立样本的 *t* 检验,偏态分布资料经过对数转换之后进行比较。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

2005 年 5 月至 2011 年 4 月间,我科共收治 T1DM 患儿 231 人次。收集首次诊断为 T1DM (即第 1 次住院时)的临床和实验室资料入组进行分析,且首次诊断为 T1DM 但缺乏 TGAb、TPOAb 检验结果者不予入组。在不予入组的 45 人中,首次诊断时甲状腺抗体资料不完整者 14 例,二次或多次住院者 31 人。经筛选后共获得甲状腺双抗体资料完整的 T1DM 患儿 186 例,其中甲状腺双抗体正常 143 例,甲状腺抗体阳性 43 例,甲状腺抗体阳性率为 23.1%,其中双抗体阳性 21 例。结合其他甲状腺功能检测,同时符合 T1DM 与 AITD 诊断标准的患儿,即诊断为 APS3v 的患儿共 18 例,占 9.7%。

2.2 甲状腺抗体阳性组和甲状腺抗体正常组基本临床资料的比较

甲状腺抗体阳性组的男/女比例、出生体重、C 肽和糖化血红蛋白 Ale (HbAle) 水平与甲状腺抗体正常组比较差异无统计学意义。甲状腺抗体阳性组有糖尿病家族史的比例显著高于甲状腺抗体正常组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。甲状腺抗体阳性组的平均年龄显著高于甲状腺抗体正常组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组间年龄、出生体重、糖尿病家族史等相关指标的比较

组别	例数	男/女 (例)	有糖尿病家族史 [<i>n</i> (%)]	年龄(岁) ($\bar{x} \pm s$)	出生体重(kg) ($\bar{x} \pm s$)	C 肽(ng/mL) ($\bar{x} \pm s$)	HbAle(%) ($\bar{x} \pm s$)
抗体正常组	143	65/78	21(14.7)	8.1 $\pm$ 4.0	3.31 $\pm$ 0.58	0.47 $\pm$ 0.21	12.1 $\pm$ 2.9
抗体阳性组	43	16/27	12(27.9)	10.1 $\pm$ 3.2	3.31 $\pm$ 0.57	0.53 $\pm$ 0.18	12.3 $\pm$ 2.3
χ^2 或 <i>t</i> 值		0.914	3.96	-2.96	0.073	-0.674	-0.306
<i>P</i> 值		0.339	0.047	0.040	0.942	0.501	0.760

2.3 甲状腺抗体阳性组和甲状腺抗体正常组细胞因子及细胞免疫功能指标的比较

甲状腺抗体阳性组和甲状腺抗体正常组细胞因子及细胞免疫功能检查结果完整的病例分别是 28 例和 103 例。两组间 IL-4、IL-6、IL-10、TNF、IFN- γ 等细胞因子水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 细

胞免疫相关指标 CD4 $^{+}$ 细胞比例、CD8 $^{+}$ 细胞比例以及 CD4/CD8 比值在两组之间差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。但抗体阳性组的 IL-2 水平显著高于抗体正常组 ($P < 0.05$) , 而其 CD3 $^{+}$ 细胞比例低于抗体正常组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 甲状腺抗体阳性组和甲状腺抗体正常组细胞因子和细胞免疫功能资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL) (log10)	IL-10 (pg/mL) (log10)	TNF (pg/mL) (log10)	IFN- γ (pg/mL) (log10)	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8
抗体正常组	103	2.8 $\pm$ 0.8	2.0 $\pm$ 1.4	0.8 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.4	0.41 $\pm$ 0.27	66 $\pm$ 11	35 $\pm$ 8	27 $\pm$ 18	1.5 $\pm$ 0.5
抗体阳性组	28	4.5 $\pm$ 1.3	2.1 $\pm$ 1.5	1.1 $\pm$ 0.9	0.8 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.4	0.51 $\pm$ 0.38	61 $\pm$ 11	32 $\pm$ 8	23 $\pm$ 6	1.4 $\pm$ 0.5
<i>t</i> 值		-2.09	-0.299	-1.68	-1.208	-0.16	-1.446	2.136	1.937	0.911	0.436
<i>P</i> 值		0.038	0.765	0.095	0.229	0.874	0.151	0.035	0.55	0.364	0.644

注:非正态分布的资料 IL-6、IL-10、TNF、IFN- γ 经过 log10 转换后采用 *t* 检验比较。

3 讨论

儿童 T1DM 易并发桥本甲状腺炎,在 T1DM 患儿中,17% 存在甲状腺自身免疫抗体 (TGAb 及 TMAb) 及促甲状腺激素水平升高。对已确诊为糖尿病的同胞 2 人的临床资料研究发现,T1DM 发病时间均早于自身免疫性甲状腺炎的发病时间,T1DM 女性更易并发自身免疫性甲状腺炎^[9]。Kordonouri 等^[10]报道儿童和青少年 T1DM 患者中约 20% 出现甲状腺抗体阳性,其中 50% 会发展为 AITD。本研究中糖尿病患儿甲状腺抗体阳性率为 23.1% , 高于以前报道的水平^[10] , 提示 T1DM 和 AITD 有共同的遗传学背景。家族和人群研究证实 APS3v 综合征有较强的遗传背景,AITD 和 T1DM 有几个共同的基因变异:最常见的重要疾病易感基因是人类白细胞抗原、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22、叉头盒 P3 基因等,上述基因均与 APS3v 易感性有关,其机制可能为参与了免疫调节特别是免疫突触和 T 细胞活化^[5]。进一步研究上述基因的变异将有助于揭示 APS3v 综合征的发病机制。在糖尿病发病时甲状腺抗体阳性的患者易出现甲状腺功能紊乱,或几年后更易发展为甲状腺功能不良,且甲状腺抗体滴度越高,发生甲状腺功能异常的可能性越大^[10]。因此要对本组人群提供更针对性的随访及治疗。

本研究中甲状腺抗体阳性组与抗体正常组相比男女比例差异无统计学意义,也与既往报道的结果不一致^[9] , 可能与研究对象的选择和发病年龄不同有关。T1DM 呈现家族聚集性,高加索人群中糖尿

病患者的同胞患 T1DM 的几率为 6% , 而普通人群发生 T1DM 的几率仅仅为 0.4%^[11]。本研究还显示儿童糖尿病患者中,甲状腺抗体阳性组有糖尿病家族史的比例为 27.9% , 高于甲状腺抗体正常组,提示糖尿病遗传背景在 APS3v 发病中有更为重要的作用,推测具有糖尿病家族史特别是 T1DM 家族史的患儿发生自身免疫反应紊乱几率增大,增加了 APS3v 发病的风险。而且甲状腺抗体阳性组患儿年龄大于抗体正常组,提示环境因素的时间累加效应在 APS3v 发病机制中也有重要作用。

CD3 $^{+}$ 淋巴细胞包括所有 T 淋巴细胞,CD4 $^{+}$ 淋巴细胞主要为辅助性 T 淋巴细胞 (Th)、CD8 $^{+}$ 淋巴细胞主要为抑制性及细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)。自身免疫性疾病是由自身抗体和 (或) 自身应答性 T 淋巴细胞介导的对自身抗原发生免疫应答而引起的,其发生、发展是一个复杂的体内免疫系统自身调节异常过程,其中 CD3 $^{+}$ T 淋巴细胞、CD4 $^{+}$ 淋巴细胞 (主要为 Th 细胞)、CD8 $^{+}$ 淋巴细胞 (主要为 CTL 细胞) 与该类疾病的关系较密切。Th1 淋巴细胞分泌细胞因子 IL-2、IL-12、IFN- γ 和 TNF- α 等,主要介导细胞免疫;而 Th2 淋巴细胞分泌细胞因子 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 等,主要介导体液免疫。本研究发现甲状腺抗体阳性组的 CD3 $^{+}$ 细胞比例低于抗体正常组,可能因为体内自身 TGAb 和 TPOAb 等作用使患儿总 CD3 $^{+}$ 细胞水平下降;另一方面也可能是外周循环的 CD3 $^{+}$ 细胞趋向运动至甲状腺、胰腺等部位发挥免疫功能导致外周血 CD3 $^{+}$ 细胞相应减少所致。上述结果进一步提示了 T 淋巴细胞数量的改变可能是导致细胞免疫调节异常并最终引起 APS3v 的因素之一。儿童 T1DM 是一种 Th1/Th2 细胞紊乱

所致的免疫性疾病^[12], IL-2 属于 Th1 型细胞因子, 可增强 Th 细胞的活性, 刺激 NK 细胞生长, 还可诱导 NK 细胞和淋巴因子激活的杀伤细胞的分化和效应功能。甲状腺抗体阳性组 IL-2 水平显著高于抗体正常组, 推测可能是 IL-2 升高触发 Th 细胞为首的细胞因子网络改变, 使胰岛和甲状腺细胞受损, 从而导致 APS3v 的发生。研究也证实 IL-2 受体 α /CD25 基因区基因与 APS3v 易感性有关^[13], 因此调控 T 淋巴细胞功能可能是阻遏 APS3v 的切入点之一。

总之, 儿童 T1DM 甲状腺抗体阳性率增高可能与遗传背景和 T 细胞免疫功能紊乱尤其是 IL-2 异常升高有关。对 APSⅢ型病例进行深入的遗传学和相关因素研究有助于明确 T1DM 和 AITD 之间的共同发病机制。

[参 考 文 献]

[1] 戴阳丽, 傅君芬, 梁黎, 董关萍. 儿童 1 型糖尿病的 10 年回顾及白介素-10 在糖尿病酮症酸中毒中的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(11): 849-854.

[2] 王秀敏, 梁黎, 董关萍, 杜立中. 浙江省 1999-2004 年新诊断儿童 1 型糖尿病流行病学特征及血脂分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(8): 471-472.

[3] 金艳艳, 梁黎, 傅君芬, 王秀敏. 儿童 2 型糖尿病及糖尿病前期患病率研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(2): 138-140.

[4] 巩纯秀, 申昆玲, 吴迪, 颜纯. 自身免疫多腺体综合征Ⅲ型 CT-

LA-4 外显子 1 多态性研究[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(1): 97-100.

[5] Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant[J]. Thyroid, 2010, 20(7): 737-743.

[6] Goodwin G, Volkening LK, Laffel LM. Younger age at onset of type 1 diabetes in concordant sibling pairs is associated with increased risk for autoimmune thyroid disease[J]. Diabetes Care, 2006, 29(6): 1397-1398.

[7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007[J]. Diabetes Care, 2007, 30(Suppl 1): S4-S41.

[8] 倪佳臣. 甲状腺炎[M]//胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(第 7 版). 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2007-2011.

[9] Villano MJ, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4): 1458-1466.

[10] Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey[J]. Diabetes Care, 2002, 25(8): 1346-1350.

[11] Hirschhorn JN. Genetic epidemiology of type 1 diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2003, 4(2): 87-100.

[12] Dong GP, Yu ZS, Liang L, Zou CC, Fu JF, Wang CL. IL-18 gene promoter -137C/G and -607C/A polymorphisms in Chinese Han children with type 1 diabetes mellitus[J]. Int J Immunogenet, 2007, 34(2): 75-79.

[13] Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms[J]. Endocr Rev, 2008, 29(6): 697-725.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平, 充分利用已有的医疗资源, 推广颅脑超声检查诊断技术, 北京大学第一医院儿科按计划于 2012 年 4 月上旬举办为期 5 天的新生儿颅脑超声学习班。本班属国家级教育项目, 授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括: 中枢神经系统解剖; 新生儿不同颅脑疾病超声诊断; 新生儿颅脑疾病不同影像学检查方法比较与选择; 超声见习。招收学员对象: 儿科新生儿专业医师, 超声专业医师及技师。学费: 1200 元。欲参加者请索取正式通知。联系方式: 北京大学第一医院儿科(邮编 100034)王红梅, 周丛乐。电话: 010-83573461 或 83573213。Email: bdyy2002@163.com。

北京大学第一医院儿科