

论著·临床研究

维生素A对1型糖尿病患者残存胰岛β细胞功能的保护作用

陈永兴 陈琼 张英娴 刘芳 杨海花 毋盛楠 卫海燕

(郑州大学附属儿童医院 / 河南省儿童医院 / 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨维生素A对1型糖尿病(T1DM)残存胰岛β细胞功能的保护作用及其机制。**方法** 46例T1DM患儿(病程0.5~1年)随机分为干预组(23例)和未干预组(23例),两组均予以胰岛素治疗,干预组服用维生素A(每日1500~2000 IU),并以25例健康儿童为对照组。计算两组T1DM患儿的每日胰岛素用量,并分别于干预前、干预3个月后检测糖化血红蛋白(HbA1C)、激发后血清C-肽、血清维生素A、血清白细胞介素-17(IL-17)水平。**结果** 维生素A干预前,干预组和未干预组T1DM患儿的血清维生素A水平均低于对照组($P<0.01$),其IL-17水平均高于对照组($P<0.01$)。维生素A干预3个月后,干预组血清IL-17水平、每日胰岛素用量低于未干预组($P<0.05$),激发后C肽水平高于未干预组($P<0.05$)。**结论** 维生素A可以保护残存胰岛β细胞功能,机制可能与维生素A改善T1DM患儿IL-17的异常分泌有关。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1020-1023]

[关键词] 1型糖尿病; 残存胰岛β细胞功能; 维生素A; 白细胞介素-17; 儿童

Protective effect of vitamin A on residual pancreatic β cell function in children with type 1 diabetes mellitus

CHEN Yong-Xing, CHEN Qiong, ZHANG Ying-Xian, LIU Fang, YANG Hai-Hua, WU Sheng-Nan, WEI Hai-Yan. Department of Endocrinology and Inherited Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China (Wei H-Y, Email: haiyanwei2009@163.com)

Abstract: Objective To study the protective effect of vitamin A on residual pancreatic β cell function in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and its mechanism. **Methods** A total of 46 children with T1DM (with a course of disease of 0.5-1 year) were randomly divided into an intervention group and a non-intervention group ($n=23$ each). The children in both groups were given insulin treatment, and those in the intervention group were also given vitamin A at a daily dose of 1 500-2 000 IU. A total of 25 healthy children were enrolled as the control group. The daily dose of insulin was calculated for the children with T1DM, and the serum levels of glycosylated hemoglobin (HbA1C), stimulated C-peptide, vitamin A, and interleukin-17 (IL-17) were measured before intervention and 3 months after intervention. **Results** Before vitamin A intervention, the intervention group and the non-intervention group had a significantly lower serum level of vitamin A and a significantly higher level of IL-17 than the control group ($P<0.01$). After 3 months of intervention, the intervention group had significantly lower serum IL-17 level and insulin dose and a significantly higher level of stimulated C-peptide than the non-intervention group ($P<0.05$). **Conclusions** Vitamin A may protect residual pancreatic β cell function, possibly by improving the abnormal secretion of IL-17 in children with T1DM.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(12): 1020-1023]

Key words: Type 1 diabetes mellitus; Residual pancreatic β cell function; Vitamin A; Interleukin-17; Child

[收稿日期] 2018-07-03; [接受日期] 2018-10-14

[作者简介] 陈永兴, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 卫海燕, 女, 主任医师。

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者的残存胰岛β细胞功能对于减少严重低血糖事件及糖尿病慢性并发症的发生有重要意义^[1]。保护残存胰岛细胞功能一直是T1DM的研究热点^[2-3]。辅助性T细胞17及其分泌的IL-17在T1DM发生发展中起关键性作用^[4-5]。维生素A是儿童时期重要的微量营养素之一,可通过多种机制调节T1DM的免疫失衡,诱导免疫耐受,减缓或阻止T1DM发生^[6]。维生素A是否可以通过调节免疫,减轻或避免胰岛炎症,从而保护T1DM患儿残存胰岛细胞,目前尚没有报道。本研究通过生理需要量的维生素A(每日1500~2000 IU)干预,观察T1DM患儿血清IL-17水平和残存胰岛细胞功能的变化,为维生素A辅助治疗T1DM提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2014年3月至2016年12月郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科诊治的病程0.5~1年的T1DM患儿(46例)及同期健康体检儿童(25例)为研究对象。T1DM诊断符合世界卫生组织T1DM诊断标准^[7],均予以胰岛素治疗和糖尿病饮食,并随机分为维生素A干预组(每日服用生理需要量的维生素A 1500~2000 IU)、非干预组(仅胰岛素治疗)。非干预组23例(男13例、女10例),年龄 8.1 ± 2.7 岁;干预组23例(男11例、女12例),年龄 8.3 ± 3.1 岁;对照组男13例、女12例,年龄 7.9 ± 3.2 岁,均无1型糖尿病、自身免疫性疾病家族史。入组的T1DM患儿均未合并其它自身免疫性疾病,无肝肾及代谢性疾病,至少1种糖尿病自身抗体阳性(谷氨酸脱羧酶抗体阳性29例,胰岛细胞抗体阳性18例,胰岛素抗体阳性11例)。所有研究对象半年内均未服用维生素A及影响其代谢的药物。3组间年龄、性别比例的差异无统计学意义($F=1.0$ 、 $\chi^2=0.9$, $P>0.05$)。T1DM患儿均于维生素A干预前、干预3个月后检测糖化血红蛋白(HbA1C)、激发后血清C-肽、血清维生素A以及IL-17水平;对照组于体检时检测血清维生素A和IL-17水平。

本研究获医院伦理委员批准和监护人知情同意。

1.2 血清维生素A、IL-17和糖化血红蛋白测定

T1DM患儿与健康对照组均于就诊当天取清晨空腹静脉血3 mL,立即分离血清-80℃保存待测维生素A和IL-7;T1DM患儿另取2 mL静脉血(EDTA抗凝)检测HbA1C。应用反相高效液相色谱法(日本岛津LC-10A高效液相色谱仪)测定血清维生素A水平,维生素A标准品购于美国Sigma公司;采用酶联免疫吸附法(Bio-RAD公司全自动酶标仪)检测血清IL-7水平,试剂盒购于上海森雄科技实业有限公司;免疫比浊法测定血HbA1C,试剂盒购于Roche Diagnostics GmbH公司。操作按说明书进行。

1.3 激发后血清C-肽测定

T1DM患儿空腹10~12 h,快速静脉注射胰高血糖素1 mg(丹麦NOVO公司生产),6 min后采静脉血。采用电化学发光法检测血清C-肽,试剂盒购于Roche Diagnostics GmbH公司。

1.4 统计学分析

采用SPSS17.0软件行数据处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验;两组均数的比较采用两独立样本*t*检验。计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维生素A对T1DM患儿激发后血清C-肽、HbA1C和胰岛素用量的影响

维生素A干预前,干预组与未干预组的激发后血清C-肽、HbA1C水平和胰岛素用量的差异均无统计学意义($P>0.05$);与未干预组比,干预3个月后的激发后血清C-肽较高、胰岛素用量较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 维生素A对T1DM患儿血清IL-17、维生素A水平的影响

维生素A干预前,干预组和未干预组的血清维生素A水平均低于对照组($P<0.01$),但干预组与未干预组之间的差异无统计学意义($P>0.05$);未干预组和干预组的IL-17水平高于对照组($P<0.01$),但干预组与未干预组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。干预3个月后,与未干预组

比较, 干预组血清 IL-17 水平降低、维生素 A 水平升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 维生素 A 干预对 T1DM 患儿血清 C 肽、HbA1C 和胰岛素用量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	激发后 C 肽 (ng/L)		HbA1C (%)		每日胰岛素用量 (U/kg)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
未干预组	23	0.42 ± 0.16	0.32 ± 0.12	7.8 ± 1.0	7.8 ± 0.7	0.83 ± 0.16	0.89 ± 0.14
干预组	23	0.44 ± 0.20	0.42 ± 0.19	8.0 ± 1.1	7.5 ± 0.8	0.88 ± 0.17	0.78 ± 0.18
t 值		0.2	2.3	0.55	0.9	0.80	2.3
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

表 2 维生素 A 干预对 T1DM 患儿血清维生素 A、IL-17 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	维生素 A (μmol/L)		IL-17 (ng/L)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	25	1.4 ± 0.4		140 ± 40	
未干预组	23	1.0 ± 0.3 ^a	0.9 ± 0.3	241 ± 50 ^a	253 ± 57
干预组	23	1.0 ± 0.4 ^a	1.4 ± 0.4	223 ± 48 ^a	162 ± 43
F(t) 值		11.3	(4.0)	31.9	(6.1)
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: a 示与对照组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

维生素 A 是全反式视黄醇的一组有活性的紫香酮衍生物, 包括视黄醇、视黄醛、视黄酸及酯类。研究^[8]发现, 饲喂维生素 A 的非肥胖糖尿病 (NOD) 小鼠的糖尿病发病率明显降低, 胰腺组织病理显示胰岛炎症的严重程度较轻, 提示维生素 A 可能保护胰岛 β 细胞免受自身免疫反应攻击, 避免或减少自身免疫性糖尿病的发生。而本研究显示, T1DM 患儿的维生素 A 水平低于健康儿童, 因此维生素 A 辅助治疗可能对改善 T1DM 患儿症状有一定帮助。T1DM 患者在确诊时仍残存一定程度的胰岛 β 细胞功能^[9]。本研究发现, 病程在 0.5~1 年的 T1DM 患者血清 C 肽水平为 (0.4 ± 0.2) ng/L, 证明残存胰岛 β 细胞功能。而维生素 A 干预组的 C 肽水平高于非干预组、胰岛素用量也较低。提示维生素 A 可以有效保护残存胰岛 β 细胞功能, 增加内源性胰岛素的分泌, 从而减少外源性胰岛素的用量。

T1DM 是由 T 淋巴细胞介导的, 以免疫性胰岛炎症和选择性胰岛 β 细胞严重受损为特征的自身免疫性疾病^[10]。T1DM 患儿存在 Th1 细胞功能亢进的 Th1/Th2 失衡, 从而导致大量致病性 T 细胞浸

润胰岛^[11]。本课题组证实生理剂量的维生素 A 可以调节 T1DM 患儿 Th1/Th2 平衡^[12]。Th17 细胞是新近发现的一种辅助性 T 细胞, 主要效应细胞因子是 IL-17。赵崑等^[13]发现, 在血糖 ≥ 250 mg/dL 的 NOD 小鼠中, Th17 细胞数量随着血糖的增加而增加, 表明 CD4⁺IL-17⁺ 的 Th17 细胞参与 T1DM 的发展过程。陈小奇等^[14]发现 T1DM 患者外周血 Th17 细胞计数、血清 IL-17 水平高于健康对照组。动物实验还发现, 使用 IL-17 阻断剂可以明显缓解 T1DM 症状^[15]。表明 Th17 细胞及其分泌的 IL-17 共同参与对胰岛 β 细胞的损伤, 在 T1DM 发生发展中起关键性作用。本研究结果也显示 T1DM 患儿血清 IL-17 水平高于健康儿童, 与文献相符。本研究还显示, 干预组 T1DM 患儿服用生理需要量的维生素 A 3 个月后, 血清 IL-17 水平低于未干预组, 提示维生素 A 可以调节 T1DM 患儿 IL-17 的分泌。这可能是维生素 A 保护残存胰岛 β 细胞功能的机制之一。

综上所述, T1DM 患儿确诊后尚有一部分残存胰岛 β 细胞功能, 服用生理需要量的维生素 A 对其有一定的保护作用, 其机制可能与维生素 A 调节 T1DM 患儿 IL-17 的异常分泌有关。

[参 考 文 献]

- [1] Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(3): 832-836.
- [2] Narendran P, Solomon TP, Kennedy A, et al. The time has come to test the beta cell preserving effects of exercise in patients with new onset type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2015, 58(1): 10-18.
- [3] Haller MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. Anti-thymocyte globulin/G-CSF treatment preserves β cell function in patients with established type 1 diabetes[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1):

- 448-455.
- [4] Alnek K, Kisand K, Heilman K, et al. Increased blood levels of growth factors, proinflammatory cytokines, and Th17 cytokines in patients with newly diagnosed type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0142976.
- [5] Bellemore SM, Nikoopour E, Krougly O, et al. Pathogenic T helper type 17 cells contribute to type 1 diabetes independently of interleukin-22[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183(3): 380-388.
- [6] Yosae S, Akbari Fakhrabadi M, Shidfar F. Positive evidence for vitamin A role in prevention of type 1 diabetes[J]. World J Diabetes, 2016, 7(9): 177-188.
- [7] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 8(1): 5-6.
- [8] Zunino SJ, Storms DH, Stephensen CB. Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit the development of type 1 Autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice[J]. J Nutr, 2007, 137(5): 1216-1221.
- [9] Oram RA, Jones AG, Besser RE, et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells[J]. Diabetologia, 2014, 57(1): 187-191.
- [10] Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes[J]. Lancet, 2014, 383(9911): 69-82.
- [11] Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Serum Th1 (CXCL10) and Th2 (CCL2) chemokine levels in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a longitudinal study[J]. Diabet Med, 2008, 25(11): 1349-1353.
- [12] 陈永兴, 卫海燕, 李春枝, 等. 1型糖尿病患儿血清维生素A特点及与辅助性T淋巴细胞因子水平的关联分析[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(10): 942-944.
- [13] 赵崑, 徐晓莹, 史艳华, 等. Th17细胞在NOD小鼠糖尿病发病过程中的作用机制的研究[J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(2): 158-161.
- [14] 陈小奇, 徐焱成, 邓浩华, 等. 辅助性T细胞Th17与1型糖尿病发病的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(6): 472-477.
- [15] Venkatachala MK, Mummidi S, Cortez DM, et al. Resveratrol inhibits high glucose -induced PI3K/Akt/ERK-dependent interleukin-17 expression in primary mouse cardiac fibroblasts[J]. AM J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(5): H2078-H2087.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

本刊入编最新版《中文核心期刊要目总览》

北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)收录期刊名单已于近日公布,本刊再次入编该要目总览之“儿科学”类的核心期刊。

该要目总览收录的核心期刊每4年由北京大学图书馆评定一次,从2011年起改为每3年评定一次。该评定工作是运用科学方法对各刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正式出版的9590本中文期刊中,评选出了1981种核心期刊纳入最新版要目总览。

2018年10月18日