

暴发性 1 型糖尿病诊治体会

赵颂凤 陈军*

温州医科大学附属萧山医院,浙江杭州 310000

关键词 暴发性 1 型糖尿病; 酮症酸中毒; 妊娠

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230515

自 2000 年 Imagawa 等^[1]第一次报道以起病急骤,严重代谢紊乱,糖尿病相关抗体阴性且血清胰酶升高为特点的暴发性 1 型糖尿病(fulminant type 1 diabetes,FT1DM)后,我国国内对于该类疾病报道逐渐增多。目前,其被列为 1B 型糖尿病。FT1DM 起病较急,病程常常在 1 周内,常以糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)起病,血糖明显升高但糖化血红蛋白(hemoglobin A1C,HbA1c)接近正常,胰岛功能呈现不可逆的衰竭,病情较重,如不及时诊治常可危及生命。现报道温州医科大学附属萧山医院内分泌科收治的 3 例 FT1DM 患者,分析其临床资料并复习相关文献,总结临床特点及治疗方案,以提高临床医生对该病的认识,及早诊断与治疗,改善患者的预后。

病例资料

例 1 患者女,19 岁,因“停经 26 周,口干多饮多尿 2 d,呕吐气促 1 d”于 2021 年 5 月 11 日入住我科。患者入院前 2 d 无明显诱因下出现口干多饮多尿,饮水量约 6 000 mL/d,伴多尿,小便量约 4 000 mL,近 2 日体重下降约 2.5 kg。昨日感腹部不适,晨起出现呕吐,共 4 次胃内容物,解稀便 1 次,稍感气促,后出现发热,最高体温 38.7℃。当地查血常规:白细胞(WBC) $16.2 \times 10^9/L$,中性粒细胞 84.4%,C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP) 38.71 mg/L,彩超提示宫内死胎,对症治疗后无明显缓解,建议上级医院进一步治疗。昨日下午感气促明显加重,送入我院急诊。查血气分析:pH 6.999,PCO₂ 1.67 kPa(参考范围 4.65 ~ 5.98 kPa),PO₂ 19.40 kPa(参考范围 10.64 ~ 13.33 kPa),HCO₃⁻ 2.9 mmol/L(参考范围 21.4 ~ 27.3 mmol/L),BE -29.4 mmol/L(参考范围 -3 ~ 3 mmol/L),血糖 43.00 mmol/L;WBC $26.0 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞绝对值 $23.3 \times 10^9/L$,CRP 68.50 mg/L;快速肌钙蛋白 T 0.025 μg/L(参考范围

<0.014 μg/L);β 羟丁酸 2.60 mmol/L(参考范围 <0.6 mmol/L);肌酐 119 μmol/L,血淀粉酶 33 U/L(参考范围 35 ~ 135 U/L),肌红蛋白 2143 μg/L(参考范围 0 ~ 70 μg/L),肌酸激酶 686 U/L(参考范围 50 ~ 310 U/L),考虑 DKA 收治我科。患者既往体健,规律产检未提示异常,未行糖耐量筛查,其父亲有糖尿病史。入院查体:P 120 次/min,R 20 次/min,BP 112/57 mmHg,T 36.6℃,体重 72 kg(孕前体重 65 kg),身高 162 cm,体重指数(body mass index,BMI) 27.4 kg/m²,神志清楚,精神差,皮肤弹性差,双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音;心率 120 次/min,律齐,未及杂音。腹部膨隆,无明显压痛反跳痛,肝脾肋下未触及;双膝腱反射存在,双足背动脉搏动可及,双下肢深浅感觉正常。次日空腹及餐后 1,2,3 h C 肽 0.19 μg/L、0.15 μg/L、0.26 μg/L、0.25 μg/L,糖尿病自身抗体:抗谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody,GADA)弱阳性,抗胰岛细胞抗体(islet cell antibody,ICA)、抗锌转运蛋白-8(ZnT-8)抗体、抗酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)等均阴性;HbA1c 6.1%,后复查肾功能、心肌酶谱、肌钙蛋白均恢复正常。心电图及眼底检查未见明显异常;尿微量蛋白阴性;双下肢动脉彩超及颈动脉彩超未见明显异常。诊断为 FT1DM,DKA,胎死宫内。予补液、纠酸、降糖等对症治疗后,酮症酸中毒纠正,改为甘精胰岛素 22 U 睡前皮下注射 1 次,门冬胰岛素 3 餐前(7U-5U-7U)皮下注射,二甲双胍 0.5 g 口服,2 次/d 后,空腹血糖 5 ~ 8 mmol/L,餐后血糖 6 ~ 9 mmol/L,转入产科行引产治疗。

例 2 患者男,28 岁,因“乏力呕吐 1 d,意识障碍 5 h 余”于 2020 年 5 月 1 日入住我院。患者入院前 1 d 出现乏力、纳差,伴呕吐数次胃内容物,入院前 5 h 逐渐出现嗜睡,于当地医院查头颅及肺部 CT 未见明显异常,血气分析:pH 6.94,BE -23.8 mmol/L,血糖 89.9 mmol/L,血 K⁺ 7.47 mmol/L,考虑 DKA,予降糖、补液、纠正酸中毒等对症治疗后无明显好转,遂

* 通信作者:陈军,E-mail:64774630@qq.com,浙江省杭州市萧山区市心南路 199 号

转入我院急诊,入院时 BP 78/45 mmHg,查血肌酐 567 $\mu\text{mmol/L}$,血淀粉酶 1465 U/L,肌红蛋白 6 059 $\mu\text{g/L}$, β 羟丁酸 1.8 mmol/L,快速肌钙蛋白 T 0.121 $\mu\text{g/L}$,CRP 85.22 mg/L,上腹部 CT 提示急性胰腺炎可能,肠梗阻,遂收住重症监护室。患者既往高脂血症,否认糖尿病家族史。入院查体:意识模糊,P 148 次/min,BP 142/118 mmHg(血管活性药物应用),T 38.2 $^{\circ}\text{C}$,R 36 次/min, SPO_2 98%,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心率 148 次/min,律齐,未闻及病理性杂音。腹膨隆,无明显压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,双下肢无浮肿,肌力检查不配合,肌张力正常,双侧巴氏征阴性。诊断为 DKA,休克,急性胰腺炎。入院后予气管插管、床边连续肾脏替代治疗、抑酶、抗感染、补液、降糖等对症治疗,意识逐渐转清,5 d 后拔除气管插管后转入我科。入科后复查血气提示酮症酸中毒纠正,空腹及餐后 1,2,3 h C 肽 0.09 $\mu\text{g/L}$ 、0.16 $\mu\text{g/L}$ 、0.17 $\mu\text{g/L}$ 、0.21 $\mu\text{g/L}$,HbA1c 7.7%,糖尿病自身抗体均阴性。心电图未见明显异常;眼科检查未见糖尿病视网膜病变;尿微量白蛋白阴性;双下肢动脉彩超及颈动脉彩超见血流通畅;诊断为 FT1DM,DKA,予胰岛素泵持续皮下注射,后调整为甘精胰岛素 24 U 睡前皮下注射 1 次,门冬胰岛素 3 餐前(8U-7U-8U)皮下注射,复查肾功能、淀粉酶、心肌酶谱、肌钙蛋白均恢复正常,胰腺 CT 未见明显异常。

例 3 患者男,42 岁,因“口干、多饮、多尿、消瘦伴恶心呕吐 3 d”于 2018 年 4 月 7 日入住我科。患者入院前 3 d 无诱因下出现口干、多饮多尿,伴恶心呕吐胃内容物 4 次,感乏力明显,体重下降约 2 kg。4 月 5 日至当地医院就诊,查尿糖(+++),尿酮体(++),急诊血糖 23.76 mmol/L,血 K^+ 5.07 mmol/L,予对症治疗无明显好转后来我院急诊,查随机血糖 27.3 mmol/L, β 羟丁酸 2.9 mmol/L,血 K^+ 5.53 mmol/L,血气 pH 7.092, PO_2 16.5 kPa,标准碳酸氢根(SB)5.6 mmol/L,诊断 DKA,予降糖、补液等对症治疗,后收住我科。患者既往体健,否认糖尿病家族史。入院查体:T 36.5 $^{\circ}\text{C}$,P 87 次/min,R 18 次/min,BP 129/69 mmHg,身高 172 cm,体重 73 kg,BMI 24.7 kg/m^2 ,神志清楚,精神可,皮肤弹性尚好,呼吸平稳,双侧甲状腺未触及肿大;双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音;心率 87 次/min,律齐。腹平软,肝脾肋下未触及;双膝腱反射存在,双足背动脉搏动良好。双下肢深浅感觉正常,四肢肌力及肌张力均正常。入院后查心肌酶谱、肌钙蛋白、

肾功能、肝功能、淀粉酶未见明显异常,HbA1c 6.3%,空腹及餐后 1 h、2 h、3 h C 肽 0.06 $\mu\text{g/L}$ 、0.03 $\mu\text{g/L}$ 、0.06 $\mu\text{g/L}$ 、0.07 $\mu\text{g/L}$,糖尿病自身抗体均阴性。心电图及眼科检查未见明显异常;尿微量白蛋白阴性;双下肢动脉彩超及颈动脉彩超见血流通畅。诊断为 FT1DM,DKA,予小剂量胰岛素泵静脉应用,胰岛素泵持续皮下泵入,待酮症酸中毒纠正后调整为甘精胰岛素 24 U 睡前皮下注射 1 次,门冬胰岛素 3 餐前各 8 U 皮下注射。

讨 论

FT1DM 好发于东亚地区,2003 年由 Imagawa 等^[2]开展的全国流行病学调查显示 FT1DM 占以酮症或酮症酸中毒起病的 T1DM 19.4%,无明显季节、地域及性别差异,超过 90% 为成人,且孕期出现的 1 型糖尿病几乎都为 FT1DM。在韩国 FT1DM 占新诊断 T1DM 的 7.4%,其中成人占比为 30.4%^[3]。郑超等^[4]报道 FT1DM 占急性酮症起病的 T1DM 约 9.1%。

FT1DM 的发病机制仍在研究中,可能与遗传易感性、病毒感染、自身免疫相关。2019 年 Hosokawa 等^[5]在 FT1DM 患者的胰岛 B 细胞周围发现了病毒、病毒受体、巨噬细胞及 T 细胞浸润,提示胰岛 B 细胞在病毒感染后的免疫应答过程中受到破坏,可能与病毒感染及自身免疫双重因素相关。

根据 2012 年日本糖尿病协会定义的 FT1DM 诊断标准,满足以下 3 条即可诊断^[6]:①高血糖症状首次出现后迅速出现糖尿病酮症或酮症酸中毒(一般 <7 d);②初次就诊时血糖 ≥ 16.0 mmol/L (≥ 288 mg/dL),HbA1c <8.7%;③尿 C 肽 <10 $\mu\text{g/L}$ 或空腹 C 肽 <0.3 ng/mL (<0.1 nmol/L)以及胰高血糖素负荷或餐后 2 h <0.5 ng/mL (<0.17 nmol/L)。通常还伴有以下几种情况:①糖尿病自身抗体,包括 GADA、ICA、IA-2A 等常为阴性;②当满足以上②③条时,胰岛素治疗前可以有 1~2 周的病程;③98% 患者可出现血清胰酶水平升高;④70% 患者发病前出现流感样症状,如发热、上呼吸道症状、或者胃肠道症状,如上腹部疼痛,恶心呕吐等;⑤可以出现在妊娠期及分娩后;⑥与 HLA DRB1 *04:05-DQB1 *04:01 相关。本文 3 例患者,1 例为妊娠 26 周女性,2 例为男性,均为成人起病,病程均 <7 d,病初出现消化道症状,2 例合并发热,均以酮症酸中毒起病。入院时查血糖明显升高,HbA1c 正常或稍偏高,空腹及餐后 2h C 肽结果提示胰岛功能极度缺乏,因此

FT1DM 诊断明确。其中病例 1 及病例 2 起病时即合并肾功能、横纹肌和心肌损伤,胰腺受累,意识障碍等多系统功能损伤,病情极其凶险,一旦诊治不及时即会出现死亡。病例 1 GADA 弱阳性,余病例糖尿病自身抗体均阴性,提示自身免疫在 FT1DM 中起了一定作用。病例 2 和病例 3 在门诊规律随访中监测胰岛 B 细胞功能未见改善,目前胰岛素睡前及 3 餐前皮下注射治疗中,血糖控制可。

妊娠期相关性暴发性 1 型糖尿病 (pregnancy-associated FT1DM, PF) 是指妊娠中晚期或产后 2 周内发生的 FT1DM,起病较急,进展迅速,极易危及母婴生命。Shimizu 等^[7]报道在 22 例 PF 患者中,18 例在妊娠中晚期发病(平均起病时间 26.3 周),4 例在分娩后即刻发病,且发现 PF 患者的动脉 pH 及 HbA1c 值较 FT1DM 更低,淀粉酶值更高,其报道的 18 例 PF 中有 12 例(67%)胎死宫内。Liu 等^[8]发现在中国 DKA 患者中,血糖/糖化血红蛋白比值 3.3 可作为预测 FT1DM 的一个切点,大于 3.3 意味着胰岛功能衰竭更重,预后更差,该比值敏感性 89%,特异性 100%。本文中病例 1 起病于 26 周,病史 2 d,发病时血糖/糖化血红蛋白比值 7.05,胎死宫内,胰岛功能衰竭,与文献报道均相符。根据王毅等^[9]的诊治经验,药物超敏反应也可引起 FT1DM,使用小剂量胰岛素静脉滴注及胰岛素微泵、胰岛素泵持续皮下注射均有利于纠正 DKA。由于这类患者胰岛功能几乎被完全破坏,且不可逆,纠正 DKA 后其首选的治疗方案为胰岛素泵持续皮下注射,但由于胰岛素泵费用较高,随身携带不方便,故临床上多采用胰岛素多次皮下注射,往往血糖波动较大。

Shibasaki 等^[10]报道在 FT1DM 患者中 C 肽水平与外源性胰岛素日用量呈负相关,内源性胰岛素分泌越少,胰岛素日用剂量就越多,血糖控制越不平稳,同时也证实通过胰岛素强化治疗能够保护剩余胰岛 B 细胞的功能,有助于维持血糖平稳。Murase 等^[11]通过对比 5 年病程 FT1DM 与 T1DM 患者,发现前者微血管病变发生率为 24.4%,后者 2.6%,猜测 C 肽分泌缺乏,血糖不稳定等因素可能对微血管并发症的发生起到了一定作用。2017 年日本有研

究认为^[12]糖化白蛋白 (glycated albumin, GA)/HbA1c 值较 GA 更能反映短期血糖控制水平。目前 GA 在临床上应用不广泛,GA/HbA1c 的切点及对微血管并发症的预测可以做进一步探究。

参考文献

- 1 Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group [J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 301-307.
- 2 Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Fulminant Type 1 Diabetes; a nationwide survey in Japan [J]. 2003, 25(8): 2345-2452.
- 3 Cho YM, Kim JT, Ko KS, et al. Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2007, 50(11): 2276-2279.
- 4 郑超, 林健, 杨琳. 暴发性 1 型糖尿病的患病状况及其特征 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 3(3): 188-191.
- 5 Hosokawa Y, Hanafusa T, Imagawa A. Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes: Genes, viruses and the immune mechanism and usefulness of patient-derived induced pluripotent stem cells for future research [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(5): 1158-1164.
- 6 Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the committee of the Japan diabetes society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Investig, 2012, 3(6): 536-539.
- 7 Shimizu I, Makino H, Imagawa A, et al. Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2): 471-476.
- 8 Liu L, Jia W, Liu R, et al. Clinical study of pregnancy-associated fulminant type 1 diabetes [J]. Endocrine, 2018, 60(2): 301-307.
- 9 王毅, 邱俊霖. 暴发性 1 型糖尿病的诊治经验 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4): 342-344.
- 10 Shibasaki S, Imagawa A, Terasaki J, et al. Endogenous insulin secretion even at a very low level contributes to the stability of blood glucose control in fulminant type 1 diabetes [J]. J Diabetes Investig, 2010, 1(6): 283-285.
- 11 Murase Y, Imagawa A, Hanafusa T, et al. Fulminant type 1 diabetes as a high risk group for diabetic microangiopathy—a nationwide 5-year-study in Japan [J]. Diabetologia, 2007, 50(3): 531-537.
- 12 Koga M, Inada S, Nakao T, et al. The Glycated Albumin (GA) to HbA1c ratio reflects shorter-term glycemic control than GA: analysis of patients with fulminant type 1 diabetes [J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(1): 1-6.

(2021-07-21 收稿 2022-07-26 修回)