

诊疗经验

暴发性 1 型糖尿病的诊治经验*

广西医科大学第九附属医院 王毅 邱俊霖*, 北海 536000

关键词 暴发性 1 型糖尿病; 诊断; 治疗

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190424

自日本 Imagawa 等^[1]于 2000 年首次提出暴发性 1 型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes mellitus, FT1DM) 以来, 引起了国内外学者的广泛关注。有关中国人 FT1DM 病例报道越来越多, 本研究回顾性分析 13 例 FT1DM 患者的临床资料, 并进行随访, 旨在提高临床医师对 FT1DM 的治疗水平。

临床资料

一般资料 选取 2003 年 10 月~2017 年 7 月广西医科大学第九附属医院内分泌科收治的 FT1DM 患者 13 例 (男 8, 女 5)。采用 Imagawa 等^[2]提出的 FT1DM 诊断标准: ①高血糖症状出现 1 周内出现酮症或糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA); ②血清空腹 C 肽 (FCP < 0.1 nmol/L) 和餐后 2hC 肽 (PCP < 0.17 nmol/L); ③初诊首次血糖 > 16.0 mmol/L 和 HbA1c < 8.7%。以上 3 条同时符合才能诊断为 FT1DM。

方法 记录患者入院时病史、一般资料, 症状出现时间、酮症或 DKA 的时间、有无诱因及糖尿病家族史。登记起病时血糖、血清淀粉酶、二氧化碳结合力 (CO₂CP)、动脉血气分析、电解质代谢指标。患者酮症或 DKA 纠正后 1~3 d, 晚餐后禁食 8 h 以上, 检测 FCP 和 PCP。随访 2 个月~6 年, 记录治疗方案、方案的调整及重大的治疗事件。

统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

临床特征 13 例 FT1DM 患者年龄均 > 18 岁, 平均发病年龄 (38.6 ± 15.7) 岁。其中妊娠相关 1 例, 药物超敏反应导致 1 例。1 例患者的父亲有 2

型糖尿病。FT1DM 患者出现高血糖相关症状到 DKA 发作的时间 (2.54 ± 1.81) d, 起病时有高血糖, 血糖 (33.28 ± 8.32) mmol/L, HbA1c (6.82 ± 0.94)%。血 pH 7.10 ± 0.12, AST (31.85 ± 27.37) (U/L), ALT (42.52 ± 30.29) U/L, 肌酐 (167.46 ± 99.36) μmol/L, 尿素氮 (12.92 ± 4.26) mmol/L, 血 Na⁺ (127.23 ± 6.73) mmol/L, 血 K⁺ (6.00 ± 1.15) mmol/L。13 例均为 DKA 起病, 病情危重, DKA 纠正后, 查胰岛功能显著衰退, FCP (0.057 ± 0.032) pmol/L, PCP (0.077 ± 0.051) pmol/L。FT1DM 患者的自身免疫抗体 (GA-DA、ICA、IAA) 检测阴性。11 例患者查了血淀粉酶, 6 例出现血淀粉酶升高, 其中 2 例合并有急性胰腺炎, 余 4 例血淀粉酶随着 DKA 的纠正逐渐恢复正常。

治疗 予大量补液、胰岛素降糖等治疗后, FT1DM 患者 DKA 都得到纠正。纠正 DKA 的胰岛素方案: 2 例予静脉滴注小剂量胰岛素, 7 例予静脉泵静注胰岛素降糖, 4 例予胰岛素泵持续皮下注射胰岛素。DKA 纠正后, 7 例予胰岛素泵持续皮下注射胰岛素降糖, 6 例予每日 4 次胰岛素控制血糖。出院后胰岛素方案: 7 例予预混胰岛素 2 次控制血糖, 2 例予预混胰岛素 3 次控制血糖, 4 例予每日 4 次胰岛素控制血糖。见表 1。

随访 FT1DM 患者出院后, 都出现了高血糖与低血糖交替的情况, 部分患者反映, 低血糖反应过多且难以忍受, 而让血糖高于正常。出院的病例 7 为妊娠相关性 FT1DM 患者, 仍予诺和锐 30 (早晚各 1 次), 出院的病例 9 予诺和锐 30 (早晚各 1 次), 血糖控制良好 1 年后开始失效, 但患者未予重视, 后死于肺结核。其他都为 3 餐前皮下注射短效胰岛素, 睡前注射中效或长效胰岛素来控制血糖。见表 1。3 例 FT1DM 患者出院后, 因血糖控制不佳再次出现 DKA 入院。初次和第二次的 DKA 部分指标比较显示, HbA1c、血 Na⁺、血 K⁺ 比较, 差异有统计学意义, 见表 2。

*基金项目: 北海市科学技术基金项目 (No: 201303008, 201604003)

*通信作者: 邱俊霖, E-mail: qjl497@163.com

讨 论

2000 年,日本^[1]开始报道了 FT1DM,表现起病急,病情重,为酮症或 DKA 起病,胰岛功能短时间明显衰退。此后多个国家报道了此类疾病,亚洲多见,目前的诊断标准多采用日本标准。FT1DM 目前考

虑与遗传易感性、病毒感染、免疫因素有关^[3]。DKA 起病的 FT1DM 占 DKA 起病的新诊断糖尿病病例的 7.4% (7/95),FT1DM 占 DKA 起病 1 型糖尿病病例的 14.9% (7/47)^[4]。FT1DM 与经典 1 型糖尿病在随机血糖、HbA1c、空腹 C 肽、餐后 30 min C 肽、餐后 2 h C 肽均有明显差异,FT1DM 组患者虽然

表 1 暴发性 1 型糖尿病患者治疗方案

病例	急性期降糖方案	DKA 纠正后的降糖方案	出院时降糖方案	胰岛素用量 (U/d)	随访
1	a	3 短 + 1 长	诺和锐 30 (早:16U;晚:16U)	32	3 个月后出现 DKA 住院;目前使用诺和锐 (早:26U;中:14U;晚:20U);睡前:诺和灵 N:20U
2	a	胰岛素泵	优泌乐 50 (早:6U;中:4U;晚:6U)	16	7 个月后因酮症住院,目前使用优泌乐 (早:7U;中:2U;晚:4U);睡前:优泌林 N:7U
3	b	胰岛素泵	优泌乐 50 (早:14U;中:10U;晚:14U)	38	22 个月后出现 DKA 住院。目前的降糖方案:诺和锐 (早:8U;中:12U;晚:8U);睡前:地特 16U
4	c	3 短 + 1 长	普通胰岛素 (早:14U;中:8U;晚:8U);万苏林 6U	32	普通胰岛素 (早:14U;中:8U;晚:8U);睡前:万苏林 6U
5	c	3 短 + 1 长	诺和锐 30 (早:20U;晚:20U)	40	1 个月后出现 DKA 住院;目前降糖方案:诺和锐,3 次/d,餐前注射;地特,每日睡前 1 次
6	a	3 短 + 1 长	优泌乐 (早:13U;中:13U;晚:13U);优泌林 N10U	49	继续优泌乐 (早:13U;中:13U;晚:13U);睡前:优泌林 N10U
7	a	3 短 + 1 长	诺和锐 30 (早:18U;晚:14U)	32	诺和锐 30 (早:18U;晚:14U)
8	a	3 短 + 1 长	万苏林 30R (早:20U;晚:20U)	40	诺和灵 R (早:14U;中:10U;晚:14U);睡前:诺和灵 N10U
9	b	胰岛素泵	诺和锐 30 (早:22U;晚:20U)	42	血糖平稳控制 1 年后,血糖开始波动大,第 2 年死于肺结核
10	a	胰岛素泵	诺和灵 30R (早:20U;晚:20U)	40	2 年后因低血糖入院,改为诺和锐 (早:12U;中:12U;晚:12U);睡前:诺和灵 N10U
11	b	胰岛素泵	诺和锐 (早:6U;中:6U;晚:6U)	18	4 个月后因血糖控制不佳,改为诺和锐 (早 10U;中:10U;晚:10U);睡前:地特 8U
12	b	胰岛素泵	诺和灵 R (早:14;中:12U;晚:16);睡前:诺和灵 N5U	47	诺和灵 (早:14;中:12U;晚:16);睡前:诺和灵 N5U
13	a	胰岛素泵	诺和锐 30 (早:22U;晚:22U)	44	2 个月后因酮症再次入院,改为诺和锐 (早 8U;中:10U;晚:10U);睡前:地特 9U

注:a:静脉泵胰岛素泵入;b:胰岛素泵皮下注射;c:小剂量胰岛素静脉滴注。“3 短”指三餐前短效胰岛素皮下注射,“1 长”指睡前中效胰岛素皮下注射

表 2 3 例 FT1DM 患者两次 DKA 血生化指标比较

($\bar{x} \pm s$)

DKA	血糖 (mmol/L)	HbA1c	血 pH	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮 (mmol/L)	血 Na^+ (mmol/L)	血 K^+ (mmol/L)
初次	26.87 $\pm$ 3.25	6.57 $\pm$ 5.90	7.14 $\pm$ 0.17	259.67 $\pm$ 156.43	16.65 $\pm$ 5.62	121.07 $\pm$ 4.22	6.89 $\pm$ 0.83
第二次	23.79 $\pm$ 5.25	10.33 $\pm$ 3.44 *	7.19 $\pm$ 0.10	115.00 $\pm$ 28.16	9.05 $\pm$ 1.72	133.1 $\pm$ 4.18 *	4.26 $\pm$ 0.67 *

注:与初次比较,* $P < 0.05$

起病时间更短,但胰岛 B 细胞破坏更严重、更彻底。由于发病时间相对较短,其电解质紊乱的程度以及血肌酐升高的程度反而不如经典 1 型糖尿病严重^[5]。而 DKA 起病的 FT1DM 患者的 HbA1c、血糖、血 Na⁺、血 K⁺、血 pH 值,男女之间比较、南方和北方的比较,妊娠相关和非妊娠相关的比较没有统计学意义^[6]。

我院成功诊治了多例 DKA 起病的 FT1DM 患者,包括剖宫产后^[7]及药物超敏反应^[8]导致的 FT1DM,在 FT1DM 的诊治上有一定经验。在纠正 DKA 的胰岛素使用上,小剂量胰岛素静脉滴注及微泵静脉注射、胰岛素泵皮下注射都可有效降低血糖,进而纠正 DKA。因为剖宫产后及药物超敏反应等原因都可引起该疾病,如对此类疾病认识不足,会导致误诊。本组病例中,药物超敏反应及分娩后出现的 FT1DM 患者都因病情危重需送入重症监护室进行呼吸机辅助呼吸等治疗,并最终成功得到救治。故对于危重的 FT1DM 患者,必要时需送入重症监护病房治疗。本文显示并非所有 FT1DM 患者的血淀粉酶都升高。而患者升高的血淀粉酶随着 DKA 纠正会下降,如不下降,即查胰腺 CT 排除胰腺炎。

目前认为 FT1DM 患者由于 C 肽低下,需终身进行胰岛素替代治疗,但极少数患者可出现短暂的“蜜月期”^[9]。本文中部分患者随访未发现胰岛细胞功能改善。部分患者由于血糖控制不佳,导致因 DKA 再次入院。本文中 3 例患者再次因 DKA 入院,与初次 DKA 比较,再发 DKA 患者的血 Na⁺高于初次 DKA,血 K⁺低于初次 DKA,考虑可能是由于使用胰岛素的原因,样本量太小,需要进一步扩大样本量进行研究。

DKA 被纠正后,可以采用每日 4 次胰岛素或者胰岛素泵皮下注射降糖,这两种方式都能有效控制血糖。动态血糖监测显示,患者曾出现高血糖与低血糖交替,胰岛素泵皮下注射比每日四次胰岛素治疗能更平稳的降糖,减少低血糖和血糖波动,改善患者生活质量^[10]。但由于经济原因,患者不能长期使用胰岛素泵降糖,出院后的患者,多数使用两次预混胰岛素注射控制血糖,但大部分患者血糖控制差。随访中,FT1DM 患者血糖波动明显,出现低血糖与高血糖交替,多例患者因血糖控制不佳再次入院,部分病例甚至因 DKA 再次入院,有患者死于血糖控制

不佳导致的肺结核,最后多数患者依靠每日 4 次胰岛素控制血糖。

日本研究^[11]还发现,FT1DM 患者微血管并发症发病率均高于经典 1 型糖尿病,故控制血糖非常重要。本文中,多例患者明确为 FT1DM 后,告知患者控制难度及慢性并发症风险高于普通 1 型糖尿病患者,由于患者认识的提高,血糖水平的控制较前好转。有研究显示,还可以在胰岛素的基础上加用二甲双胍及 α -糖苷酶抑制剂降糖^[12],这对 FT1DM 的治疗是很有意义的实践。

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, 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 (2012) [J]. J Diabetes Investig, 2012, 3(6): 536-539.
- 3 周智广, 郑超. 暴发性 1 型糖尿病: 一种不容忽视的糖尿病急危重症[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(4): 169-170.
- 4 邱俊霖, 钟宇华, 曾云先, 等. 以糖尿病酮症酸中毒起病的暴发性 1 型糖尿病流行病学特点临床分析[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2): 99-100.
- 5 朱文华, 钟绍, 潘颖, 等. 暴发性 1 型糖尿病 7 例诊治分析[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(5): 413-414.
- 6 钟宇华, 邱俊霖, 曾云先, 等. 糖尿病酮症酸中毒起病的暴发性 1 型糖尿病的实验室指标研究[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(7): 526-527.
- 7 钟宇华, 邱俊霖, 梁华晟, 等. 分娩后暴发性 1 型糖尿病 1 例报告及分析[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(6): 955-956.
- 8 邱俊霖, 詹淑萍, 黄珩, 等. 药物超敏反应综合征致暴发性 1 型糖尿病 1 例报道及文献复习[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(5): 464-467.
- 9 Yamashita K, Sato Y, Seki K, et al. Fulminant type 1 diabetes with robust recovery of insulin secretion: A case report [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 100(2): e34-e38.
- 10 周健, 包玉倩, 李鸣, 等. 暴发性 1 型糖尿病的临床特征及治疗策略探讨[J]. 中华糖尿病杂志, 2009(1): 34-38.
- 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 黄惠彬, 阮雪莹, 林丽香, 等. 暴发性 1 型糖尿病的临诊应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(1): 83-86.

(2018-05-03 收稿 2019-06-20 修回)