

以急性非 ST 段抬高型心肌梗死和糖尿病酮症酸中毒为首发表现的成人隐匿性自身免疫性糖尿病 1 例并文献复习

刘瑾¹ 刘丹² 金立军¹

长江大学附属第一医院¹ 心血管内科;² 内分泌科,湖北荆州 434000

关键词 糖尿病; 隐匿性自身免疫性; 酮症酸中毒; 急性心肌梗死

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240420

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults,LADA)是一种异质性糖尿病,它表现出 2 型糖尿病的临床特征,又能检测到 1 型糖尿病相关的胰岛自身抗体^[1,2],也被称为 1.5 型糖尿病或缓慢进展的胰岛素依赖 1 型糖尿病。中国 LADA 患者已超过 1 000 万^[3]。

患者男性,53 岁。因“持续胸闷、乏力 17 h”入院,患者于 2022 年 6 月 8 日晨 5 点左右起床后感胸闷,为心前区憋闷,伴全身乏力及少许冷汗,伴恶心、干呕,无胸痛、气短,无发热,无腹痛、腹泻等,当时未重视,症状持续不能缓解,于当日晚 20:42 至长江大学附属第一医院就诊,测指尖血糖为 21 mmol/L,心电图示窦性心动过速、ST 段改变,血肌酸激酶同工酶 28.2 ng/mL,肌钙蛋白 I 定量 2.51 ng/mL,肌红蛋白 199.6 ng/mL,以“急性非 ST 段抬高型心肌梗死”收住院。患者自起病以来,精神较萎靡,食欲较差,大便如常,小便次数增多,体重无下降。既往史:患者诉体型偏瘦无变化,否认高血糖相关症状,否认烟酒史,否认糖尿病、冠心病及其他遗传病史。体格检查:T 36.5℃,P 78 次/min,R 18 次/min,BP 180/78 mmHg,体质指数 19.08 kg/m²。神志清楚,精神较萎,全身浅表淋巴结未触及肿大。咽喉无充血,颈软,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音。心律齐,心率 78 次/min,未闻及病理性杂音。腹软,全腹无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,双肾区无叩击痛,移动性浊音(-),肠鸣音正常。双下肢无水肿。诊治经过:立即将患者送入导管室,行冠状动脉造影,提示左主干未见明显狭窄病变,左冠状动脉前降支近中远段可见管状狭窄,狭窄最重约 80%,回旋支未见明显狭窄,左冠状动脉第三钝缘支次全闭塞,右冠状动脉近中段管状狭窄,狭窄最重约 95%,见图 1A。于右冠状动脉近中段病变处植入支架,见图 1B。术毕收住冠心病监护病房,纠正酮症酸中毒后转入内分泌科。入科后完善相关检查,血气分析:pH 7.29,PCO₂ 21 mmHg,PO₂ 154 mmHg,血氧饱和度 97.2%,葡萄糖 >34.00 mmol/L,二氧化碳总浓度 10.7 mmol/L,碳酸氢根浓度 10.1 mmol/L,标准碳酸氢盐 13.9 mmol/L,标准碱剩余 -16.5 mmol/L,阴离子间隙 18 mmol/L。血常规:WBC

15.86 × 10⁹/L,中性粒细胞计数 14.14 × 10⁹/L,RBC 4.59 × 10¹²/L,HBG 156.00 g/L,PLT 208 × 10⁹/L。尿常规:蛋白质+,尿葡萄糖卅,潜血++,尿酮体卅。肾功能:尿酸 446.5 μmol/L,尿素氮、血肌酐正常。肝功能:天门冬氨酸转氨酶 187 U/L,丙氨酸转氨酶、总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶均正常。电解质:K⁺ 5.50 mmol/L,Na⁺ 127.0 mmol/L,Cl⁻ 100.0 mmol/L。超敏 C 反应蛋白 5.74 mg/L。葡萄糖 27.21 mmol/L,糖化血红蛋白 7.30%。心肌酶谱:肌酸激酶同工酶 125.42 ng/mL,肌酸激酶 2286 U/L,α-羟丁酸脱氢酶 457 U/L,肌红蛋白 1 542.01 ng/mL。肌钙蛋白 I 定量 29.36 ng/mL。N-末端脑利钠肽前体 482.00 pg/mL,D-二聚体 0.20 mg/L。尿微量白蛋白肌酐比值正常。24h 尿微量白蛋白值在参考范围内。糖尿病自身抗体谱:抗胰岛素自身抗体 3.34 COI(无反应 < 0.9 COI;可疑 0.9 ~ 1.1 COI;有反应 > 1.1 COI),谷氨酸脱羧酶抗体、酪氨酸磷酸酶抗体、胰岛细胞抗体均为阴性。100 g 馒头餐试验、血清胰岛素及 C 肽释放试验结果,见表 1。头部 CT 示腔隙性脑梗死。胸部 CT 未见明显异常。超声心动图:左室壁增厚,心包积液(左室后 4 mm,左室前 5 mm),二尖瓣少量反流,主动脉瓣少量反流,左室舒张功能减低,射血分数 56%。膀胱残余尿超声:未见残余尿。颈部血管超声:双侧颈动脉内-中膜不均匀增厚伴多发斑块。双下肢动脉超声:左侧股总动脉硬化并斑块形成。眼底照相:视网膜动脉硬化 I 级。四肢神经肌电图:未见神经传导异常。

诊断①冠心病:急性非 ST 段抬高型心肌梗死 Killip I 级冠状动脉支架植入术;②LADA 合并糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)。治疗上予以鼻导管吸氧、补液、补充电解质、胰岛素泵降糖、双联抗血小板聚集、调脂、稳定斑块、减轻心脏负荷及对症治疗。患者症状缓解、血糖控制满意,20 d 后出院。院外使用门冬胰岛素、甘精胰岛素注射液等药物联合降糖治疗。2023 年 6 月复查空腹及餐后 2hC 肽均 <0.01 ng/mL;糖化血红蛋白 8.1%,见表 1。

讨论 关于 LADA 的分类,目前常用的定义是糖尿病

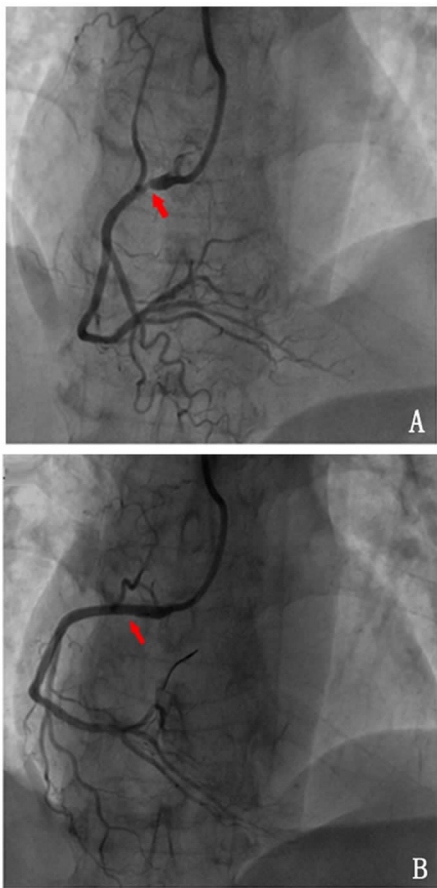


图1 冠脉造影图(A 右冠状动脉近中段管状狭窄,最重约 95%;B 右冠状动脉支架植入术后)

免疫学协会提出的 3 个标准^[4]:①30 岁以上起病;②在胰岛自身抗体、谷氨酸脱羧酶抗体、酪氨酸磷酸酶抗体、胰岛细胞抗体 4 项中至少有 1 项阳性;③初期(确诊糖尿病后的 6 个月)不需要胰岛素治疗。2019 年 WHO 将 LADA 归为混合型糖尿病,并认为 LADA 是一种独立的糖尿病类型^[5];2020 年美国糖尿病协会将其归为 1 型糖尿病的一种亚型^[6]。因为 LADA 对胰岛 β 细胞的自身免疫性破坏,2022 年美国糖尿病协会的《糖尿病诊断与分类》和新的中国共识建议将 LADA 归为自身免疫性 1 型糖尿病的缓

慢进展亚型^[7, 8]。LADA 起病之初与 2 型糖尿病的表现不易鉴别,本例患者系中年男性,以胸闷、乏力、口干、恶心等症状急性起病,病情进展十分迅速,发现血糖异常、尿酮体阳性、抗胰岛素自身抗体阳性,合并 DKA、电解质代谢紊乱,患者的空腹及餐后血清 C 肽显著低下,证明患者的胰岛 β 细胞几乎完全丧失功能。关于确诊糖尿病后的 6 个月内不需要胰岛素治疗,有一定争议,本例患者在此次发病前可能忽视了相关症状,从未就诊,发病时病情已进展至胰岛素依赖期,且患者 1 年后复查的 C 肽仍低,综合考虑后认为患者符合 LADA 诊断。患者有持续性胸闷症状,肌钙蛋白 I 动态演变,冠脉造影提示右冠状动脉 95% 狭窄,符合急性心肌梗死的诊断标准^[9]。患者在确诊 LADA 前忽视了血糖异常,而血糖波动与大血管和微血管并发症相关^[10],加剧了冠脉病变速度和程度。本例患者在多学科联合救治下,开通了罪犯血管,并制定了适当的降糖方案。

LADA 的心血管疾病和死亡的风险与 2 型糖尿病相当,甚至更高,尤其是在 LADA 高危人群中,这凸显了改善 LADA 管理的必要性^[11]。临床上采取管控血糖、保护 β 细胞和防治并发症等综合治疗措施。本例患者起病时 β 细胞基本完全丧失功能,后续复查的空腹及餐后 C 肽均 <0.01 ng/mL 也再次证实。LADA 的治疗重点在于早期识别并制订合适的治疗方案,以延缓 β 细胞功能的衰退,减少并发症的发生。目前认为,尽早延长胰岛素依赖前的时期能够延缓胰岛 β 细胞的损害,早期予以胰岛素治疗,尽量避免使用磺脲类药物^[12],也可依据患者的 C 肽水平实施个体化治疗^[2]。二肽基肽酶 4 抑制剂对保护 LADA 患者 β 细胞功能显示出良好的前景^[13]。胰岛胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs) 包括利拉鲁肽和度拉糖肽,对已有心血管疾病风险或已有心血管疾病的患者起到保护作用,已被批准用于治疗 2 型糖尿病^[14]。然而, GLP-1RA 在 LADA 的治疗上是否有

表 1 患者 100 g 馒头餐试验、血清胰岛素及 C 肽释放试验结果

时间	初次			1 年后		
	葡萄糖 (mmol/L)	胰岛素 (μU/mL)	C 肽 (ng/mL)	葡萄糖 (mmol/L)	胰岛素 (μU/mL)	C 肽 (ng/mL)
空腹	12.2	0.50	0.05	8.21	36.48	<0.01
餐后 1h	14.5	0.40	0.04			
餐后 2h	18.4	0.40	0.04	13.53	19.34	<0.01
餐后 3h	21.8	0.50	0.04			

同样效能,还需要进一步证实。在治疗心血管高危人群时,可考虑使用钠-葡萄糖协同转运体 2 抑制剂,同时应警惕发生 DKA 的风险^[15,16]。本例患者发生 DKA,不排除疾病急性期或手术应激有关。近期,免疫疗法试验也为 LADA 未来潜在的联合治疗干预措施提供了启示^[17,18]。有研究表明,肠道微生物群参与了 LADA 的发病机制和进展^[19]。目前亦有许多关于中药改善胰腺功能的研究,保护及修复患者胰腺功能,减轻胰岛素抵抗,从而减少胰岛素用量,增强疗效,改善预后^[20]。

参考文献

- 1 Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: Current knowledge and implications for management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(11): 674-686.
- 2 Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel [J]. Diabetes, 2020, 69(10): 2037-2047.
- 3 Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American diabetes association: National cross-sectional study[J]. BMJ (2020) 369: m997.
- 4 Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent[J]. Diabetologia, 2005, 48(11): 2206-2212.
- 5 Classification of Diabetes Mellitus 2019. World Health Organization (2019) <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
- 6 American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020 [J]. Diabetes Care (2020), 43(Suppl 1): s14-s31.
- 7 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38): 3077-3091.
- 8 American Diabetes Association Professional Practice Committee. Clas-

- sification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. [J]. Diabetes Care, 2022, 45(1): S17-S38.
- 9 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-725.
 - 10 肖康丽, 陈阳, 史宁杰, 等. 血糖及血压波动增加 2 型糖尿病患者发生微血管并发症风险[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(6): 487-491.
 - 11 Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, et al. All-cause mortality and cardiovascular and microvascular diseases in latent autoimmune diabetes in adults. [J]. Diabetes Care, 2023, 46(10): 1857-1865.
 - 12 汤晓涵, 李霞, 周智广. 成人隐匿性自身免疫糖尿病: 已知与未知 [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 442-445.
 - 13 Davis H, Jones BV, Dumbadze S, et al. Using DPP-4 inhibitors to modulate beta cell function in type 1 diabetes and in the treatment of diabetic kidney disease [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(4): 377-388.
 - 14 Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor Co-agonists for treating metabolic disease [J]. Mol Metab, 2021, 46: 101090.
 - 15 Pinheiro MM, Pinheiro FMM, Diniz SN, et al. Combination of vitamin D and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (VIDPP-4i) as an immunomodulation therapy for autoimmune diabetes [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 95: 107518.
 - 16 徐惟捷, 马德琳, 余学锋. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂相关性糖尿病酮症酸中毒 [J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(4): 269-271, 276.
 - 17 Koufakis T, Vas P, Kotsa K. Treating latent autoimmune diabetes in adults in the era of cardiovascular outcomes trials: Old dog should learn new tricks. [J]. Diabet Med, 2021, 38(3): e14496.
 - 18 Fu X, Xu Z, Tan Q, et al. Association between a high triglyceride-glucose index and chronic kidney disease in adult patients with latent autoimmune diabetes [J]. BMC Endocr Disord, 2023, 23(1): 209.
 - 19 Fang Y, Zhang C, Shi H, et al. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: a case-control study. Diabetes Care, 2021, 44(12): 2738-2746.
 - 20 李丛宇, 曹世杰, 邱峰, 等. 常见甘味中药抗糖尿病作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3531-3537.

(2023-03-09 收稿 2024-07-06 修回)

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R, 邮发代号:38-391, 每月 25 日出版;每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区平层 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。