个案报道 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001049

暴发性 1 型糖尿病 3 例报告并文献复习

孙建娟，夏培金，燕　华，吴光秀，周泽华
（重庆市涪陵中心医院内分泌科，重庆　408000）

Fulminant type 1 diabetes: report of 3 cases and literature review

Sun Jianjuan, Xia Peijin, Yan Hua, Wu Guangxiu, Zhou Zehua
(Department of Endocrinology, Fuling Center Hospital of Chongqing City)

【中图分类号】R587.1　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2016-07-15

暴发性 1 型糖尿病(fulminant type 1 diabetes, FT1D)是 1 型糖尿病的新亚型，2000 年由日本学者 Imagawa 等[1]首先提出。该病发病特点为起病急骤，短期内胰岛 β 细胞功能几乎完全丧失，代谢紊乱严重，临床表现无特异性，如不及时准确诊断、积极治疗，病情难以控制，死亡风险高。因发病少见，现将本院内分泌科收治的 3 例 FT1D 患者临床资料进行总结、分析，并文献复习，以供临床医师参考，提高大家对此类少见疾病的诊治水平。

1　临床资料

病例 1，患者女性，22 岁，因“腹痛 3 d，恶心、呕吐 1 d，发现血糖高 2 h”于 2013 年 10 月 4 日入院。否认既往糖尿病史及糖尿病家族史，P 120 次/min，R 25 次/min，T、BP 正常，BMI 17.0 kg/m^2，精神差，咽部充血，剑突下压痛，心率快，节律整齐。完善相关实验室检查：随机静脉血糖 46.01 mmol/L，尿酮体(+)，动脉血气分析 pH7.06，血钾 6.95 mmol/L，血淀粉酶 85.5 U/L(正常)。抗胰岛细胞抗体(-)，抗胰岛素抗体(-)，抗谷氨酸脱羧酶抗体(-)，空腹血清 C 肽 0.02 nmol/L，糖化血红蛋白 6.4%。腹部彩超无异常。按照糖尿病酮症酸中毒治疗常规给予治疗，病情逐渐好转。住院期间受凉后再次出现恶心、呕吐，测指血糖 25.2 mmol/L，查尿酮体强阳性，考虑糖尿病酮症酸中毒复发，再次给予补液、降糖等治疗，住院 2 周，血糖波动为 10.2~20.8 mmol/L。出院前复查空腹 C 肽 0.015 nmol/l，糖化血红蛋白 6.3%。出院后“三短一长”(三餐前注射速效胰岛素+睡前长效胰岛素)方案控制血糖，因血糖波动大加用二甲双胍缓释片 0.5 g qd，此后患者血糖控制良好。

病例 2，患者女性，45 岁，因“消瘦 1 周，多饮、多尿 1 d”于 2014 年 8 月 2 日入院。否认既往糖尿病史，其父亲、叔叔患 2 型糖尿病。入院查体：T、P、R、BP 均正常，BMI 25.0 kg/m^2，咽部充血，扁桃体Ⅱ度肿大，心肺腹未见明显阳性体征。完善相关实验室检查：随机静脉葡萄糖 34.43 mmol/L，尿酮体(+)，动脉血气分析 pH7.25，血钾 5.43 mmol/L，血钙 2.23 mmol/L，血钠 136.0 mmol/L，阴离子间隙 24.2 mmol/L，肌酸激酶 222.0 U/L，抗胰岛细胞抗体(+)，抗胰岛素抗体(-)，抗谷氨酸脱羧酶抗体(-)，空腹血清 C 肽 0.02 nmol/L，糖化血红蛋白 6.3%，甲功正常。病情稳定后行 C 肽释放试验：空腹 0.050 nmol/L，餐后 0.5 h 0.046 nmol/L，餐后 1 h 0.050 nmol/L，餐后 2 h 0.056 nmol/L，餐后 3 h 0.056 nmol/L。出院后患者“三短一长”方案控制血糖，2 个月后我科门诊复查抗胰岛细胞抗体(-)，糖化血红蛋白 7.2%，空腹血清 C 肽 0.040 nmol/L，平时血糖波动较大在 2.2~25.0 mmol/L。加服二甲双胍后血糖逐渐平稳。

病例 3，患者女性，23 岁，因“多饮、多尿伴恶心、呕吐 1 d”于 2015 年 4 月 5 日入院。否认既往糖尿病史、糖尿病家族史。妊娠期间查血糖水平正常，入院前 2 周患者于当地医院顺产 1 子，当时查血糖亦正常。入院查体：T 37.8 ℃，P 155 次/min，R 18 次/min，BP 136/67 mmHg。体型匀称，急性病面容，神清。咽部充血，扁桃体Ⅱ度肿大，呼吸急促，双肺呼吸音粗糙，无明显干湿啰音。心率 155 次/min，节律整齐。上腹部压痛，无反跳痛及明显肌紧张。急诊科查血糖>27.8 mmol/L，动脉血 pH6.98，N 末端脑钠肽(NT-BNP) 102.90 pg/mL，心肌损伤标志物正常，尿酮体强阳性，尿葡萄糖(+++)，血淀粉酶 128.8 U/L(正常参考值 0~100 U/L)，白细胞计数 37.46×10^9

作者介绍：孙建娟，Email：271821046@qq.com，
研究方向：内分泌与代谢疾病。
通信作者：周泽华，Email：hpflove@sohu.com。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161116.1703.014.html (2016-11-16)

个/L、淋巴细胞比值 3.9%、中性粒细胞比值 93.24%，尿素 14.54 mmol/L，肌酐 158.20 μmol/L，血尿酸 1 011.20 μmol/L，血钾 5.05 mmol/L、钠 131.70 mmol/L、氯 95.70 mmol/L。予以静滴普通胰岛素降糖，补液，补碱，纠正电解质紊乱等治疗。1 d 后酮症酸中毒基本纠正。复查尿酮体(-)，肾功、电解质正常，pH 正常，多饮、多尿症状缓解，无恶心、呕吐，但腹部仍有压痛。给予胰岛素泵皮下注射控制血糖。进一步完善相关辅助检查：糖化血红蛋白 5.9%，空腹 C 肽 0.010 nmol/L，抗谷氨酸脱羧酶抗体阳性(+)、抗胰岛素抗体阴性(-)、抗胰岛细胞抗体阴性(-)，肝功、血脂、甲功正常，甲状腺自身抗体(-)。入院后第 3 天复查血淀粉酶 895 U/L，脂肪酶 3 460 U/L，腹部+泌尿系+妇科彩超+阑尾彩超无异常、上腹部 CT 胰腺未见异常。嘱患者禁食禁饮，予以质子泵抑制剂(proton pump inhibitors，PPIs)抑酸、生长抑素抑制胰液分泌，补液、维持内环境、抗感染治疗。2015 年 4 月 11 日复查：血淀粉酶 229.6 U/L，脂肪酶>2 020 U/L。2015 年 4 月 14 日：血淀粉酶 130.0 U/L、脂肪酶 1 063.00 U/L。2015 年 4 月 20 日：血淀粉酶 89.0 U/L，脂肪酶 547.00 U/L。出院前行 C 肽释放试验空腹及餐后血清 C 肽均为 0.010 nmol/L。出院后患者“三短一长”方案控制血糖，1 个月后我科门诊复查糖尿病自身抗体均(-)，空腹血清 C 肽 0.01 nmol/l，平时血糖水平控制可，空腹 3.6~7.2 mmol/L，餐后 5.0~14.0 mmol/L。

诊治经过：3 例患者均起病急剧，1 周内过渡至酮症酸中毒，静脉血糖水平高(27.8~46.01 mmol/L)，糖化血红蛋白无明显升高(<6.5%)，空腹血清 C 肽水平明显降低，血糖良好控制后糖尿病自身抗体阴性。入院后均给予充分补液、静脉普通胰岛素降糖、纠正电解质紊乱及酸碱失衡等治疗后，血糖水平逐渐下降，酸中毒纠正，病情逐渐稳定。目前均“三短一长”方案长期胰岛素替代治疗。

2 讨 论

FT1D 病因及发病机制不明，可能与遗传易感性、自身免疫、病毒感染、妊娠有关[2]。目前发表的文献在日本为多，近年来我国也有散发的报道[3-6]。本组资料中 1 例患者有 2 型糖尿病家族史，考虑与遗传易感性密切相关。Tanaka 等报道，1 例突然死亡的 FT1D 做尸检发现胰腺内外组织均存在淋巴细胞浸润，所以部分学者也认为免疫因素参与了 FT1D 的发病[7]。Imagawa 等[1]报道，FT1D 绝大部分糖尿病自身抗体为阴性，但仍有小部分患者为阳性，但抗体滴度低。本组中 1 例患者住院时查 ICA(+)，另 1 例 GAD(+)，考虑与自身免疫相关，出院后 2 个月内复查均为阴性，考虑当时处于窗口期，持续时间短。本组中 2 例患者在起病前存在上呼吸道或胃肠道前驱感染表现，考虑发病可能与病毒感染相关。妊娠妇女是本病的高危人群，特别是妊娠最后 3 个月及分娩后 2 周内发病较多见[8]，本组中 1 例患者产后 2 周发病，与文献报道一致，但和一般妊娠期糖尿病患者不同，FT1D 起病急剧，胰岛功能几乎完全丧失，终生依赖胰岛素治疗。

根据日本 FT1D 研究组制定的诊断标准[9]：①高血糖症状出现 1 周内发展为酮症或酮症酸中毒；②首诊时血浆血糖≥16.0 mmol/L(288 mg/dL)且糖化血红蛋白<8.5%；③发病时尿 C 肽值<10 μg/d 或空腹血清 C 肽<0.3 ng/mL(0.1 nmol/L)，静脉胰升糖素(或进餐)负荷后<0.5 ng/mL(0.17 nmol/L)。以上 3 条均符合即可诊断为 FT1D，如果患者符合②③条但病程超过1 周，也应高度怀疑为暴发性 1 型糖尿病。另外其他常见的临床特征有：①胰岛相关自身抗体通常为阴性；②发病常在 1 周之内，但也有患者在 1~2 周之内；③98%的患者血清胰酶(包括淀粉酶、脂肪酶、弹性蛋白酶-1 及磷脂酶)水平不同程度的升高，而胰腺超声无明显异常；④70%的患者有发热、上呼吸道感染或胃肠道等前驱症状；⑤该病可发生在妊娠或分娩后。本组资料中 3 例患者均符合①②③条，同时有上呼吸道或胃肠道表现，其中 1 例血清胰酶水平明显增高。

国外有学者[10-11]通过尸检发现胰腺病理改变，但这与急性胰腺炎不同。国内学者唐林海等[12]研究发现，FT1D 组患者总体淀粉酶较 T1DM 组升高，但胰酶增高既可出现在 FT1D 患者中，也可出现在 1A 型糖尿病患者中，因此胰酶增高不是 FT1D 患者特征性表现。关于胰酶增高的原因，有学者推测可能与各种原因(如病毒感染)引起的强烈的全身免疫或炎症反应导致多种内脏器官损害有关[13]，也有人认为主要由酸中毒等严重代谢紊乱等导致[14]。Lernmark[15]认为血清胰酶升高代表胰腺外分泌功能障碍，且可能由自身免疫所致。在 FT1D 发病初期胰腺外分泌组织中有巨噬细胞及淋巴细胞的浸润，可以很好地解释这些患者血清胰酶水平升高，但无细胞坏死、出血、脂肪变性等急性胰腺炎的病理改变，不支持急性胰腺炎诊断[16]。本组病例中第 3 例患者的血淀粉酶和脂肪酶水平增高，尤其血清脂肪酶明显增高，但胰腺超声及 CT 检查均无明显异常，故排除急性胰腺炎，与以上国内外学者报道是一致的。

FT1D 患者起病急，代谢紊乱严重，病情凶险，若诊断及处理不及时，预后较差，而且血糖波动大，严重低血糖的发生率也更高[17]。该类患者胰岛 β 细胞几乎完全破坏，因此必须终生依赖胰岛素治疗，而佩戴胰岛素泵是较好的治疗方案。本组病例中 3 例患者均因家庭经济原因出院后“三短一长”方案多次皮下注射胰岛素控制血糖，随访患者血糖波动大。FT1D 患者出现血清胰酶增高时，轻者无须特殊处理，但需严密观察，多数在酮症酸中毒纠正后可恢复正常[9]；重者在纠正代谢紊乱同时，仍需采取综合治疗措施。血清胰酶正常化所需时间取决于升高的程度，但通常需 2~3 周。同时，该类患者糖尿

病大血管及微血管并发症容易发生，因此进一步的综合治疗方案还需要积极探索。

参 考 文 献

[1] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa I, 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]. The New England Journal of Medicine, 2000, 342(5): 301-307.

[2] 柳 岚，陆泽元. 暴发性 1 型糖尿病的研究进展[J]. 国际内科学杂志，2008，35(9)：516-519.

[3] 刘 芳，周 建，藏国庆，等. 伴肌酶极度升高的暴发性 1 型糖尿病二例[J]. 中华内分泌代谢杂志，2009，25(1)：127-130.

[4] 陆泽元，柳 岚，邵 豪，等. 五例暴发性 1 型糖尿病临床分析[J]. 中华内分泌代谢杂志，2010，26(3)：192-194.

[5] 秦 瑶，林雪燕. 妊娠相关性爆发性 1 型糖尿病 2 例报告及文献复习[J]. 中国实用妇科及产科杂志，2012，28(6)：477-478.

[6] 苗 燕. 爆发性 1 型糖尿病 1 例临床分析并文献复习[J]. 东南大学学报：医学版，2014(2)：125-127.

[7] 宋小艳，窦京涛. 暴发性 1 型糖尿病[J]. 山东医药，2009，49(12)：110-111.

[8] Shimizu I, Makino H, Imagawa A, et al. Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy [J]. Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 471-476.

[9] Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(1): 36-45.

[10] Tatsushi M, Takashi Y, Rina K, et al. Diagnosis of fulminant type 1 diabetes mellitus in an autopsy case with postmortem changes[J]. Leg Med, 2011, 13(5): 250-253.

[11] Inokuchi R, Matsumoto A, Odajima H, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus[J]. BMJ Case Rep, 2012, 2012.

[12] 唐林海，钟 兴，杜益君，等. 暴发性 1 型糖尿病与经典 1 型糖尿病临床特征比较[J]. 安徽医药，2015，19(6)：1099-1102.

[13] Chiou CC, Chung WH, Hung SI, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2006, 54(S2): 14-17.

[14] 周智广，张 弛，张冬梅，等. 特发性 1 型糖尿病的临床特征及其亚型诊断探讨[J]. 中华糖尿病杂志，2004，12(2)：79-85.

[15] Lernmark A. Rapid-onset type 1 diabetes with pancreatic exocrine dysfuction[J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 344-345.

[16] Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes-an important subtype in East Asia[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(8): 959-964.

[17] 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): 631-537.

（责任编辑：唐秋姗）

《中华医学教育探索杂志》在线投稿

网址：yxjyts.alljournals.ac.cn