个案报道 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001055

多囊卵巢综合征合并妊娠相关性暴发性 1 型糖尿病 1 例诊断及治疗分析

郑晓雅，任　伟，张素华，龚莉琳，龙　健，李　蓉，葛　倩，程庆丰，汪志红，李启富
（重庆医科大学附属第一医院内分泌科，重庆　400016）

One case of fulminant type 1 diabetes mellitus associated with pregnancy in polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment

Zheng Xiaoya, Ren Wei, Zhang Suhua, Gong Lilin, Long Jian, Li Rong, Ge Qian, Cheng Qingfeng, Wang Zhihong, Li Qifu
(*Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【中图分类号】R318.15　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2016-07-28

暴发性 1 型糖尿病（fulminant type 1 diabetes mellitus，FT1DM）是 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）的特殊类型，目前病因未明，可能与遗传、病毒感染、妊娠等有关[1-3]。该病起病急，迅速进展为糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA），多数患者合并血淀粉酶、脂肪酶增高，常常容易被误诊为急性胰腺炎[4]。FT1DM 的报道并不少见，但多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）合并 FT1DM 的病例目前尚未见报道，本研究根据 1 例 PCOS 合并 FTIDM 患者的临床资料，回顾性分析患者病程中淀粉酶、脂肪酶的变化，以及 C 肽水平变化，以探讨 PCOS 合并 FT1DM 的诊断与转归。

1　资料与方法

我科收治的 1 例 PCOS 合并妊娠相关 FT1DM 患者，对其临床资料进行回顾性分析，包括病史、实验室检查、诊治经过以及转归等。

患者，女，37 岁，因“体外受精胚胎移植术（in vitro fertilization-embryotransfer，IVF-ET）后 15⁺周，反复呕吐 15 h”于 2013 年 11 月 24 日入我院。15⁺周前患者于某妇幼保健院行 IVF-ET 手术，12 周前 B 超提示宫内双胎，查空腹血糖（4.6 mmol/L）正常。1 周前，患者受凉后出现鼻塞、四肢乏力，明显口干、多饮，无明显多尿及多食，体质量下降不明显，无畏寒、发热。15 h 前患者出现恶心、呕吐 8 次，为胃内容物，非喷射性，无咖啡样物质，无腹痛、腹泻。5 h 前于我院急诊查血常规提示白细胞总数 30.14×10^9 个/L，急诊收入院。既往史：2⁺年前因“月经稀发、体毛增多、肥胖和不孕”于某妇幼保健院就诊，检查提示雄激素水平增高和高胰岛素血症（表 1），彩超提示卵巢多囊样改变，诊断“PCOS”，自述曾服用“二甲双胍”治疗，具体剂量不详，孕前已停用。有 2 次“异位妊娠”病史，1⁺年前行“腹腔镜下双侧输卵管切除术”。家族史：否认糖尿病家族史。入院查体：T 37.2 ℃，P 118 次/min，R 34 次/min，BP 138/77 mmHg。BMI 26.7 kg/m²，神清，急性病容，脱水貌，呼吸急促，咽部充血，扁桃体Ⅲ度肿大，心肺无异常，腹部膨隆，左中上腹可见一长约 15 cm 手术瘢痕。腹软，无压痛。双下肢无水肿。入院后查随机血糖 54.6 mmol/L；血气分析：pH 6.98，二氧化碳分压 14 mmHg，细胞外液剩余碱-28.3 mmol/L，标准碳酸氢根 4 mmol/L；血钾 7.6 mmol/L；尿常规：尿糖 3+，尿酮体 2+；血淀粉酶 288 U/L（参考值 0~110 U/L），血脂肪酶 316 U/L（参考值 0~300 U/L）；降钙素原 0.26 ng/mL（参考值< 0.05 ng/mL）；糖化血红蛋白 6.9%，糖化白蛋白 19%（参考值 11%~16%）；谷氨酸脱羧酶抗体（glutamic acid decarboxylase，GAD）20.5 IU/mL（参考值 0~30 IU/mL），胰岛素自身抗体（insulin autoantibody，IAA）20.88 IU/mL（参考值 0~20 IU/mL）；空腹 C 肽 0.01（参考值 0.6~9.1），餐后 2 h C 肽 0.01（餐后较空腹上升 5~6 倍）。考虑 FT1DM、糖尿病酮症酸中毒、高钾血

作者介绍：郑晓雅，Email：zhengxiaoya1983@163.com，研究方向：糖尿病分子遗传学。
通信作者：任　伟，Email：weiren67@aliyun.com。
基金项目：国家临床重点专科建设资助项目（编号：财社[2011]170 号）；重庆医科大学附属第一医院医学科学基金资助项目（编号：YXJJ2009-03）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1040.010.html（2016-11-18）

症、上呼吸道感染，予积极补液、降糖、抗感染等治疗 3 d 后，患者酮症酸中毒纠正。1 周后血淀粉酶、脂肪酶逐渐恢复正常，感染控制，血糖稳定后改为皮下胰岛素泵控制血糖。患者于 2014 年 3 月 29 日行剖宫产手术，顺利取出两活女婴。术后 5 d，查糖化血红蛋白 7.3%，空腹 C 肽水平仍低，予胰岛素强化治疗。产后 2+年，门诊随访查糖化血红蛋白 8.0%，C 肽水平极低。继续饮食控制，运动，胰岛素“三短一长”强化治疗联合二甲双胍控制血糖。

2 结 果

2.1 FT1DM 起病后胰腺外分泌功能的变化

FT1DM 起病 15 h，入院时急查血清淀粉酶轻度增高，48 h 左右达高峰，之后开始下降，持续 3~5 d，约 1 周后恢复至正常水平。血清脂肪酶于起病后 24~72 h 开始升高，持续 7~10 d，约 2 周后恢复至正常水平。

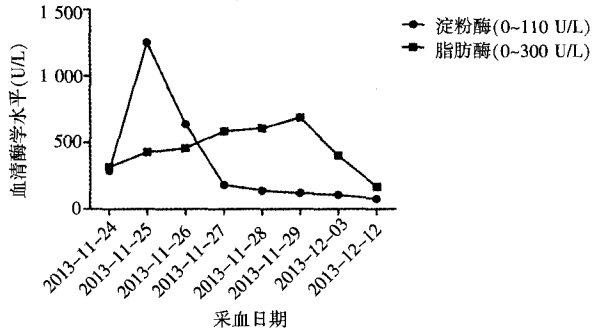


图 1 FT1DM 起病后胰腺外分泌功能的变化

Fig.1 Change of the serum amylase and lipase after FT1DM

2.2 患 FT1DM 前后胰岛 β 细胞功能的变化

患者基础为 PCOS，此次入院前 1+年，患者曾行口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）和胰岛素释放试验提示存在糖耐量异常（impaired glucose tolerance，IGT）和高胰岛素血症，胰岛功能类似于 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的早期改变，曾于院外服用二甲双胍治疗。此次出院后 2+年，患者定期于我科门诊随访，近期复查 OGTT 和 C 肽释放试验提示 C 肽水平极低，提示胰岛素缺乏，胰岛功能类似于 T1DM 的改变。

3 讨 论

FT1DM 是 2000 年由日本学者 Imagawa 等[5]首先提出的 T1DM 新亚型。该病起病急，进展迅速，病情危重，预后凶险，其临床表现和转归还不为广大内分泌医师所熟悉，故详细地分析本病临床特征和转归对于提高本病的诊治水平具有重要临床意义[6]。该病可发生于妊娠期或分娩后，称妊娠相关性 FT1DM，若诊断和治疗不及时，将严重威胁母体和胎儿的生命安全[2-3]。

妊娠相关性 FT1DM 可以发生在妊娠的各个时期，特别是妊娠后 3 个月及分娩后 2 周内发病较多见。FT1DM 病因及发病机制不明，考虑可能与遗传易感性、自身免疫、病毒感染、妊娠有关[3]。目前妊娠相关性 FT1DM 临床报道并不多，Shimizu 等[7]对比了妊娠相关性 FT1DM 与妊娠无关的生育年龄女性的 FT1DM 临床特点后发现，前者临床表现更为严重，其发病机制可能与两者存在不同的易感基因有关。

FT1DM 的诊断标准[8]：①出现糖尿病后迅速（一般 1 周内）发生糖尿病酮症或酮症酸中毒。②首诊时血糖≥16 mmol/L，糖化血红蛋白< 8.5%。③空腹 C 肽< 0.4 ng/mL，餐后 C 肽< 1.0 ng/mL。④起病前常有发热、上呼吸道感染或胃肠道症状，胰岛自身抗体（ICA）及胰岛素自身抗体（IAA）为阴性，多数患者出现胰淀粉酶、胰脂肪酶、转氨酶不同程度升高。符合前 3 条可诊断为 FT1DM。该例患者孕 12 周产检时查空腹血糖完全正常，1 周内“上感”后急剧起病，急诊随机血糖 54.6 mmol/L，合并明显酮症酸中毒，糖化血红蛋白仅为 6.9%，空腹及餐后 2 h C 肽 0.01 ng/mL，GAD、IAA 为阴性，胰淀粉酶、胰脂肪酶显著增高等表现均符合 FT1DM 诊断标准，是 1 例比较典型的妊娠相关性 FT1DM。

该病例的特殊之处在于，患者基础疾病为 PCOS，存在高胰岛素血症，孕前存在 IGT，是 T2DM 的高危人群。那么，该患者是诊断酮症倾向的 2 型糖尿病（ketosis prone type 2 diabetes mellitus，KPDM）还是 FT1DM 呢？

KPDM 是糖尿病中的一种特殊类型，表现为发病时即出现酮症，但其生化特点及转归既不同于经典 T1DM，又不完全类似于 T2DM[8-10]。近年来国内外研究[8-10]均发现，KPDM 患者多合并多种代谢紊乱，其合并代谢综合征的比例高于普通

表 1 患 FT1DM 前后胰岛 β 细胞功能的变化

Tab.1 Change of islet beta cell function before and after FT1DM

指标		空腹	30 min	60 min	90 min
FT1DM 前	血糖（mmol/L）	4.9	8.3	9.8	8.2
（2012-10-20）	胰岛素（μIU/mL）	108.8	188.6	264.2	286.4
FT1DM 后	血糖（mmol/L）	5.9	15.9	21.4	31.0
（2016-01-29）	C 肽（ng/mL）	0.01	0.01	0.01	0.02

T2DM 患者。KPDM 以肥胖的青、中年男性居多，多为急性起病。患者在就诊前 4~6 周常有多尿、口渴、体质量下降等典型的高血糖症状，就诊时平均血糖水平为 30 mmol/L 左右，糖化血红蛋白均超过 10%。血酮体水平高于正常，尿酮体阳性。起病时无感染、创伤等应激因素。大多数 KPDM 患者在胰岛素强化治疗后，β 细胞功能有不同程度的恢复，临床转归更类似 T2DM[9]。

由此可见，该患者虽然有 PCOS 和高胰岛素血症的基础，但是从发病时有感染的诱因，有酮症酸中毒、血糖急剧增高但糖化血红蛋白无明显增高，有胰酶显著增高等临床表现，随访胰岛 β 细胞功能急剧减退，类似 T1DM 的转归等均符合 FT1DM 的诊断标准，而非 KPDM。

FT1DM 常常合并胰腺外分泌功能的受损，即表现为胰淀粉酶、胰脂肪酶的增高。但 FT1DM 患者胰酶增高的水平和持续时间并未见详细报道。本研究从 1 例典型的 FT1DM 患者胰酶的密切随访中发现，FT1DM 胰酶的变化与急性胰腺炎类似。酮症酸中毒可以合并或诱发急性胰腺炎，那么该如何鉴别是 FT1DM 还是合并急性胰腺炎呢？以该患者为例，起病前无高脂饮食、饮酒等诱因，有恶心、呕吐但无明显腹痛的症状，查体腹部无明显压痛，早期随访胰酶进行性增高，但患者仍无腹痛。密切随访胰酶变化，2 d 后胰淀粉酶开始下降，1 周后胰脂肪酶开始下降。均支持该患者为FT1DM，不考虑合并急性胰腺炎。非妊娠的妇女，必要时还可以通过腹部 CT 等影像学检查来帮助鉴别。FT1DM 和急性胰腺炎的治疗也不相同，FT1DM 患者不需要禁食禁饮，也不需要质子泵抑制剂抑酸治疗和生长抑素抑酶治疗。本例患者通过积极补液、降糖、抗感染治疗后，血淀粉酶、脂肪酶恢复正常。

综上所述，本研究通过 1 例 PCOS 患者合并典型的妊娠相关性 FT1DM 为例，对 FT1DM 的诊断和转归进行了充分的讨论和分析。希望通过对这样 1 例特殊 FT1DM 患者的密切观察和完整随访，可以对临床提高广大医务工作者对妊娠相关性 FT1DM 的认识和积极处理有所裨益。

参 考 文 献

[1] Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes--an important subtype in East Asia[J]. Diabetes/metabolism Research and Reviews, 2011, 27(8): 959-964.

[2] Shimizu I, Makino H, Imagawa A, et al. Clinical and immune-genetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2006, 91(2): 471-476.

[3] 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]. 中国实用妇科与产科杂志，2012，28(6)：477-478.

[4] 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.

[5] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and absence of diabetes-related antibodies[J]. N Eng J Med, 2000, 342(5): 301-307.

[6] 袁艳平，辛 颖. 暴发性 1 型糖尿病 2 例报告及文献复习[J]. 山东医药，2014，54(22)：91-92.

[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] Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus(2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2014, 5(1): 115-118.

[9] Zhang M, Li Y, Cui W, et al. The clinical and metabolic characteristics of young onset ketosis-prone type 2 diabetes in China[J]. Endocr Pract, 2015, 21(12): 1364-1371.

[10] 谭惠文，王 椿，余叶蓉，等. 酮症倾向糖尿病患者临床特征和异质性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志，2013，29 (12)：1026-1030.

[11] 胡 琳，权 莉，张 莉，等. 新诊断酮症倾向 2 型糖尿病患者临床特点及胰岛素抵抗分析[J]. 中国全科医学，2015，18(27)：3347-3351.

[12] Lu H, Hu F, Zeng Y, et al. Ketosis onset type 2 diabetes had better islet β-cell function and more serious insulin resistance[J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 510643.

[13] Seok H, Jung CH, Kim SW, et al. Clinical characteristics and insulin independence of Koreans with new-onset type 2 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2013, 29(6): 507-513.

（责任编辑：唐秋姗）