

暴发性 1 型糖尿病 2 例报道并文献复习*

范元硕, 罗建华[△], 顾燕, 于瑞萍

(贵州省人民医院内分泌科, 贵阳 550002)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.19.050

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2012)19-2006-02

暴发性 1 型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes mellitus, F1D) 起病急骤, 病情凶险, 早期易被误诊, 若未及时正确的诊治, 病死率高^[1]。目前临床上该病发现率尚低, 本文报道 2 例, 结合文献进行讨论。

1 临床资料

病例 1, 男, 26 岁。因上腹痛、多饮、多尿 5 d, 呕吐 3 d, 于 2010 年 4 月 14 日入院。入院 5 d 前出现上腹痛, 并多饮、多尿、乏力; 3 d 前出现呕吐, 就诊于本院消化内科, 给予抑酸治疗无好转, 症状加重, 急诊科查血糖明显升高而收入本科。发病前 1⁺ 周有上呼吸道感染史。既往体健, 否认糖尿病家族史。查体: 体温 36.2 °C, 心率 92 次/分, 血压 100/70 mm Hg, 体质指数 17.30 kg/m², 神清, 急性病容, 心肺无特殊, 剑下轻压痛。辅查: 血常规白细胞计数 $10.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 77.3%; 血流生化检测随机血糖 28.3 mmol/L, β 羟丁酸 15.75 mmol/L, 二氧化碳结合力 12.2 mmol/L, 肌酸激酶 366 U/L, 血淀粉酶 98 U/L; 尿淀粉酶 604 U/L; 糖化血红蛋白 (HbA1c) 5.5%; 空腹 C 肽 0.13 ng/mL; 2 h C 肽 0.29 ng/mL, 谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD-Ab) 及蛋白酪氨酸磷酸酶抗体 (IA-2Ab) 均阴性; EB 病毒抗体 IgG 阳性; 肝功能、肾功能、甲状腺功能、甲状腺相关抗体、抗核抗体谱、胸片及上腹 CT 未见异常。入院后予补液, 小剂量胰岛素静脉滴注, 三餐前门冬胰岛素及睡前甘精胰岛素降糖, 患者腹痛及呕吐渐好转, 复查血尿酸、肌酸激酶正常, 出院后一直给予门冬胰岛素联合甘精胰岛素治疗, 出院时剂量为 32 U/d ($0.64 U \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)。发病 3 个月复诊时空腹血糖 11.8 mmol/L, β 羟丁酸 1.07 mmol/L, HbA1c 7.6%。发病 1 年后出现肢端麻木, 并因血糖不稳再次住院, 查随机血糖 22.9 mmol/L, β 羟丁酸正常, HbA1c 9.0%, 空腹 C 肽 0.15 ng/mL, 2 h C 肽 0.27 ng/mL, 神经传导速度示双侧肘段尺神经轻度损害, 住院期间监测空腹血糖 4.3~15.6 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 3.3~20.9 mmol/L, 出院时胰岛素剂量 40 U/d ($0.78 U \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)。

病例 2, 男, 19 岁。因乏力 1⁺ 周, 发热 3 d, 腹痛、呕吐、多尿 2 d, 于 2010 年 10 月 1 日入院。入院 1⁺ 周前因军训中劳累、淋雨, 出现乏力、鼻塞、咽痛、干咳, 3 d 前出现发热, 体温最高 39.0 °C, 2 d 前出现腹痛、呕吐, 并多尿、多饮, 在外院诊断“急性上呼吸道感染、腹痛原因”, 予抗感染、抑酸等无好转, 查尿酮 ++, 血糖明显升高, 遂急诊收入本科。既往体健, 否认糖尿病家族史。查体: 体温 38.5 °C, 心率 112 次/分, 血压 100/75 mm Hg, 体质指数 21.95 kg/m², 神清, 脱水貌, 急性病容, 咽红, 双肺呼吸音粗, 未闻及干、湿性啰音, 全腹轻压痛。辅查: 血常规白细胞计数 $29.36 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 74.5%; 血流生化随机血糖 44.6 mmol/L, β 羟丁酸 10.38 mmol/L, 二氧化碳结合力 6.3 mmol/L, 尿素氮 14.5 mmol/L, 肌酐 163.4

$\mu\text{mol/L}$, 钾 6.01 mmol/L, 肌酸激酶 590 U/L, 血淀粉酶 180 U/L; HbA1c 6.0%; 空腹 C 肽 0.35 ng/mL, 2 h C 肽 0.92 ng/mL; GAD-Ab 弱阳性, IA-2Ab 阴性; 肝功能、甲状腺功能、甲状腺相关抗体、胸片及上腹 CT 未见异常。入院后予补液、小剂量胰岛素静滴、纠正酸中毒及抗感染等, 酮症酸中毒纠正后予胰岛素泵注射门冬胰岛素降糖, 患者发热、腹痛及呕吐渐好转, 复查血常规、肾功能、电解质、血淀粉酶及肌酸激酶均正常, 出院后一直予三餐前门冬胰岛素及睡前甘精胰岛素, 出院时剂量为 40 U/d ($0.59 U \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)。发病 4 个月后因受凉感冒, 并腹痛、呕吐再次入院, 查随机血糖 23.5 mmol/L, β 羟丁酸 4.16 mmol/L, 二氧化碳结合力 18.9 mmol/L, HbA1c 7.3%, 空腹 C 肽 0.43 ng/mL, 2 h C 肽 0.69 ng/mL, 复查 GAD-Ab 转为阴性, 住院期间监测空腹血糖 3.0~9.3 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 4.2~16.6 mmol/L, 出院时胰岛素剂量 41 U/d ($0.60 U \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)。发病 10 月后复诊时 HbA1c 8.4%, 空腹 C 肽 0.11 ng/mL, 2hC 肽 0.27 ng/mL, 胰岛素剂量 46 U/d ($0.73 U \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)。

2 讨论

F1D 是由 Imagawa 等^[2] 于 2000 年首次报道, 因尚未发现明确的病因和自身免疫依据, 且需依赖胰岛素治疗, 按 1999 年世界卫生组织糖尿病分型标准, 暂归于特发性 1 型糖尿病。该病临床上少见, 本文报道 2 例, 有以下特点: (1) 均为青年男性, 既往体健, 否认糖尿病家族史; (2) 起病急, 病程不足 1 周; (3) 发病前均有上呼吸道感染史; (4) 发病时血糖明显升高, 但 HbA1c 接近正常; (5) 病情重, 2 例均有酮症酸中毒、淀粉酶和肌酶升高, 1 例有高钾和肾前性肾功能不全; (6) 2 例病初均因腹痛、呕吐被误诊为急性胃炎或急腹症, 抑酸治疗无效, 经纠正酮症酸中毒后好转; (7) 发病时及随访中监测血 C 肽水平均明显降低; (8) 胰岛自身抗体阴性或短期弱阳性; (9) 一直需使用胰岛素, 血糖波动大, 反复发生酮症, 且时有低血糖。

对于 F1D 的诊断, 目前国际上尚无统一标准, 大多参考 2005 年日本糖尿病协会的标准^[1]: (1) 高血糖症状 1 周内发生酮症或酮症酸中毒; (2) 初诊时血浆葡萄糖浓度大于或等于 16.0 mmol/L, 且 HbA1c < 8.5%; (3) 起病时尿 C 肽小于 10 $\mu\text{g/d}$, 或空腹血清 C 肽小于 0.3 ng/mL、胰高糖素或进餐刺激的血清 C 肽小于 0.5 ng/mL, 符合上述 3 条即可诊断。F1D 还可有其他表现: (1) 起病前常有上呼吸道感染或胃肠道症状^[1-6]; (2) 绝大多数患者胰岛自身抗体阴性^[1-3]; (3) 部分患者出现一过性胰酶、肌酸激酶、转氨酶升高^[1-6], 甚至有可能发生病毒性脑炎、心律失常、急性肾衰竭、横纹肌溶解综合征等^[1,4-6]; (4) 可发生在妊娠期或分娩后^[3,5,7]。本文报道的 2 例, 临床特点均符合 F1D 的特征, 均诊断为该病。

F1D 的病因和发病机制尚不清楚, 可能与以下因素有关,

* 基金项目: 贵州省优秀科技教育人才省长专项资金项目 (200760); 贵州省社会发展攻关项目 (SY20083051); 高层次人才培养条件特助经费项目 (TZJF200747)。 [△] 通讯作者, E-mail: luojianhua_gy@163.com。

(1)病毒感染:发病前 2 周内常有上呼吸道或胃肠道感染史,目前发现与 F1D 可能相关的病毒有疱疹病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、EB 病毒等^[5,6,8-9]。同样,本文 2 例在发病前 1⁺ 周均有上呼吸道感染史,其中 1 例有发热,1 例 EB 病毒抗体 IgG 阳性。

(2)遗传易感性:HLA II 类抗原可能与 F1D 的发生有关^[1,2,10],但与经典 1 型糖尿病有着不同的易感位点^[7]。(3)自身免疫:免疫机制是否参与,目前有很大争议。最初 Imagawa 等^[2]报道 11 例 F1D 患者胰岛自身抗体均阴性,认为该病与自身免疫无关,而其随后的调查发现约 4.8% 的 F1D 患者 GAD-Ab 阳性,但滴度低、持续时间短^[1,3],同样,本文例 2 在发病时 GAD-Ab 也曾弱阳性,但 4 月后复查转为阴性;Imagawa 等^[2]对 3 例 F1D 患者尸检发现胰腺外分泌组织有 T 淋巴细胞浸润;Kotani 等^[11]在 F1D 患者外周血中发现细胞免疫异常。

是否及时正确的诊治对 F1D 患者预后至关重要,一旦明确诊断应积极治疗,并发酮症酸中毒者应积极抢救。长期的血糖控制,应予胰岛素完全替代,并维持终生,可用速(短)效胰岛素联合中长效胰岛素每日多次皮下注射,或用胰岛素泵治疗。Imagawa 等^[2]报道 11 例 F1D 患者起病 1 年内胰岛素的平均剂量为 $0.61 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,较经典 1 型糖尿病 $0.43 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 明显升高。Tanaka 等^[12]报道 F1D 患者起病 1 年和 2 年后的 C 肽值与发病时比较无明显改善,且比经典 1 型糖尿病更低,提示 β 细胞完全不可逆破坏。Murase 等^[13]对 F1D 患者进行了 5 年随访,结果表明其低血糖及微血管并发症的发生率均明显高于经典 1 型糖尿病。同样,本文 2 例随访中监测 β 细胞功能未见恢复,胰岛素剂量较发病时增加,均达 $0.70 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以上,未出现“蜜月期”,血糖控制不佳,反复发生酮症,且经常低血糖,复查 HbA1c 均较发病时升高(分别为 $5.5\% \rightarrow 9.0\%$ 和 $6.0\% \rightarrow 8.4\%$),其中 1 例发病 1 年后可能出现糖尿病周围神经病变。

总之,F1D 进展迅速,若早期未及时正确的诊治,病死率高,因胰岛功能极差,与经典 1 型糖尿病相比,其需要胰岛素剂量更多,长期的血糖控制难度更大,低血糖和急性并发症的发生率更高,慢性并发症可能出现更早,远期预后较差,而胰岛素泵可能有助于减轻血糖波动,减少低血糖,提高血糖控制水平,延缓慢性并发症^[4]。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel sub-

type 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.

- [3] Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan[J]. Diabetes Care, 2003, 26(8):2345-2352.
- [4] 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(1):34-38.
- [5] 郑超,林健,杨琳,等.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,2010,26(3):188-191.
- [6] Wang T, Xiao XH, Li WH, et al. Fulminant type 1 diabetes: report of two cases[J]. Chin Med J, 2008, 121(2):181-182.
- [7] Shimizu I, Makino H, Osawa H, et al. Association of fulminant type 1 diabetes with pregnancy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 62(1):33-38.
- [8] Akatsuka H, Yano Y, Gabazza EC, et al. A case of fulminant type 1 diabetes with coxsackie B4 virus infection diagnosed by elevated serum levels of neutralizing antibody[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 84(3):e50-52.
- [9] Chiou CC, Chung WH, Hung SI, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection[J]. J Am Acad Dermatol, 2006, 54(2 Suppl):S14-S17.
- [10] Imagawa A, Hanafusa T, Iwahashi H, et al. Uniformity in clinical and HLA-DR status regardless of age and gender within fulminant type 1 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 82(2):233-237.
- [11] Kotani R, Nagata M, Imagawa A, et al. T lymphocyte response against pancreatic beta cell antigens in fulminant Type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2004, 47(7):1285-1291.
- [12] Tanaka S, Endo T, Aida K, et al. Distinct diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes based on serum C-peptide response and HbA1c levels at onset[J]. Diabetes Care, 2004, 27(8):1936-1941.
- [13] 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.

(收稿日期:2011-08-28 修回日期:2012-01-13)

子宫自然破裂 1 例报道

刘芳

(湖北省妇幼保健院产科,武汉 430070)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.19.051

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2012)19-2007-02

1 临床资料

患者,女,32岁,已婚。因停经 35⁺周,下腹痛阵痛 6 h,于 2009 年 1 月 16 日 15 时 45 分入院。末次月经在 2008 年 5 月 12 日。此次妊娠为试管婴儿,2008 年 5 月 26 日行胚胎移植

术。孕早、中期经过顺利,产检 3 次,于入院前 6 h 无明显诱因下腹痛,疼痛频率 1 次/小时,每次持续 20~30 min,无阴道流血、流水、恶心及呕吐。该患者曾于 1993 年行人工流产 1 次;2000 年因宫外孕行剖腹探查术;2008 年 2 月因子宫内嵌异位