

暴发性 1 型糖尿病的临床特点研究进展

洪燕坪 邱俊霖 黄珩

[关键词] 糖尿病; 1 型; 暴发性; 临床特点

暴发性 1 型糖尿病 (FT1DM) 最早由日本学者提出^[1], 其特点为短时间内出现胰岛 β 细胞的破坏, 引起血糖急剧升高, 发展至酮症或糖尿病酮症酸中毒 (DKA), 而糖化血红蛋白 (HbA1c) 多正常, 常同时合并严重酸碱失衡、电解质紊乱、胰酶及肌酶升高, 如未得到及时诊治, 病死率极高, 目前其病因及自身免疫相关证据尚未明确, 但研究显示自身免疫、遗传、环境因素在其发生发展中扮演重要角色。我们现就其临床特点的研究进展作一综述。

一、FT1DM 的流行病学特点

FT1DM 有种族差异, 目前研究发现, 该病以亚洲地区黄种人多见。自 2000 年日本报道第 1 例 FT1DM 后, 亚洲其他地区也有相关报道, 近年来欧美地区^[9-10] 也有 FT1DM 的报道。到目前为止, 亚洲地区中以日本报道该病最多。10.3% 的新发 T1DM 患者为 FT1DM^[11]; 19.4% 以酮症或 DKA 起病的 T1DM 患者为 FT1DM^[6]; DKA 起病的患者中, 7.4% 新诊断糖尿病患者为 FT1DM, 14.9% 的 T1DM 患者为 FT1DM^[12]。截止 2013 年, 我国有 20 个省报告了 FT1DM 病例, 南方多于北方^[13], 目前越来越多的病例仍在报道中。

二、FT1DM 的发病机制

1. 遗传易感性: 相关研究显示在日本^[2] 和韩国^[3] FT1DM 患者中, 易感基因是 HLA DRB1 * 0405-DQB1 * 0401, 我国的易感基因是 HLA-DQA1 * 0102-DQB1 * 0601^[4]。

2. 病毒感染: 大多数 FT1DM 患者中以上呼吸道和胃肠道感染后出现 FT1DM 多见, 提示病毒感染参与其发病过程。而相关研究也找到了病毒感染的相关证据, 如流感病毒、腮腺炎病毒等呼吸道病毒, 还有肠病毒 IgA 抗体滴度明显升高, 包括萨柯奇病毒、脊髓灰质炎病毒及艾柯病毒; 此外, 疱疹病毒如单纯疱疹病毒、人类疱疹病毒 6、巨细胞病毒等也与其发病有关。

3. 自身免疫: 最初报道的 FT1DM 患者考虑为特发性 1 型糖尿病 (T1DM), 因未找到自身免疫证据, 血液标本中胰岛自身抗体均为阴性。但随着研究的深入, 发现谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 滴度低且持续时间短。除了 GADA 外, 部分患者还发现其他糖尿病自身抗体 (ICA、IAA、ZnT8A) 呈阳性^[5], 提示自身

免疫也发挥了重要的作用。

妊娠和药物超敏反应 (DIHS) 也被发现与 FT1DM 的发生有关。FT1DM 常被报道发生于妊娠和分娩的妇女, 且易对妇女及胎儿产生不良影响。14 例在妊娠期间新发的 T1DM 患者中有 13 例为 FT1DM, 11 例患者在妊娠 19~36 周发病, 2 例在产后 2 周发病^[6]。而妊娠相关性 FT1DM (PF) 患者与非妊娠相关的 FT1DM 患者不同, 其易感基因为 HLA DRB1 * 0901-DQB1 * 0303^[7]。DIHS 是一种严重威胁生命的特异性药物不良反应, 主要表现为急性皮损伴发热、淋巴结肿大、多器官受累、血液学异常。DIHS 可引起 FT1DM, 常由卡马西平、美西律、别嘌醇药物引起, 且高表达 HLA-B62 等位基因^[8]。

三、FT1DM 诊断的研究进展

2007 年日本 FT1DM 研究组制定了 FT1DM 标准^[14]: (1) 高血糖症状 1 周内发生酮症或 DKA; (2) 初诊时血糖水平 ≥ 16 mmol/L (288 mg/dl), 且 HbA1c $< 8.5\%$; (3) 起病时尿 C 肽 < 10 $\mu\text{g/d}$, 或血清空腹 C 肽 < 0.1 nmol/L (< 0.3 ng/ml), 胰高糖素或进餐刺激后的血清 C 肽 < 0.17 nmol/L (< 0.5 ng/ml)。符合上述 3 项即可诊断。2007 版诊断标准在我国应用最多。2012 年日本糖尿病协会提出最新诊断标准^[15], 该标准与 2007 版相比, 除了 HbA1c $< 8.7\%$ 这点改动之外, 其余诊断要点不变。如患者病程超过 1 周但符合第 2、3 项者, 仍可诊断为 FT1DM。由于易感基因不同, 此标准是否适合我国人群尚需进一步研究探讨。此结论需要大规模的临床数据支持, 目前我国中南大学湘雅二医院领导的 FT1DM 多中心研究仍在收集病例中, 期待后续的研究结果。此外, 严重 FT1DM 的患者还可能出现意识障碍, 同时伴胰酶、肌酶、肝酶升高。因此, 应注意追问患者病史, 同时完善肌酶、胰酶等检查来协助诊断。

四、FT1DM 的临床特点研究进展

FT1DM 患者发病前出现的显著症状包括常见的感冒样症状 (71.7%) 和腹部症状 (72.5%), 在常见的感冒样症状中, 以发热 (60.0%) 最为常见, 其次为咽痛 (25.2%) 和咳嗽 (12.0%), 常见的腹部症状包括恶心呕吐 (65.4%)、上腹部疼痛 (39.2%) 和下腹部疼痛 (11.0%)^[14]。而 PF 患者妊娠预后较差, 日本学者报道 22 例 PF 患者中有 12 例发生死胎^[7], 我国杨治芳等^[16] 研究发现因 DKA 入院的 PF 患者均出现胎死宫内的情况。综合分析相关文献报道发现卡马西平、美西律、别嘌醇引起 DIHS 致 FT1DM 多见。22 例患者由日本、中国、美国、法国 4 个国家报道, 最多为日本, 但病例均为亚洲人群, 无欧美人的病例报

道^[8]。DIHS 引起 FT1DM 的临床特点未伴随 DIHS 的 FT1DM 特点类似^[17]。DIHS 导致的 FT1DM 还可同时出现桥本氏甲状腺炎,所以应注意筛查患者自身免疫性甲状腺疾病^[18]。日本相关研究发现 FT1DM 患者发病无明显性别差异,发病年龄跨度大,在 1~80 岁的人群中均可发生^[6]。我国因 DKA 起病的 FT1DM 患者中,年龄主要为 2~71 岁^[13],与日本、韩国相比,我国 FT1DM 患者更年轻^[19]。儿童 FT1DM 患者的年龄与急性发作的经典 T1DM 相比,年龄更小^[20]。

实验室指标方面,不同国家的 FT1DM 患者有所不同。我国 FT1DM 患者与日本、韩国相比血钾更高。我国 FT1DM 患者的血糖、血钠均低于日本患者。我国与韩国 FT1DM 患者血糖、HbA1c 水平、动脉 pH、血钠比较差异无统计学意义^[19]。我国南方和北方 FT1DM 患者的血 pH、血钾、血钠、血糖、HbA1c 比较差异也无统计学意义^[22]。FT1DM 患者的实验室指标与其他类型糖尿病比较也不同。与经典 T1DM 组患者比较,FT1DM 组患者的起病时间更短,发病时血糖更高、HbA1c 更低,酮症酸中毒症状更严重,胰岛功能更差^[22]。杨治芳等^[16]研究发现,PF 患者的血糖水平高于非 FT1DM 患者,血 pH、C 肽水平低于非 FT1DM 患者。一项国内多中心研究结果显示,儿童 FT1DM 患者与急性发作的经典 T1DM 相比,血糖更高,pH、HbA1c 水平更低,而血钠、血钾水平比较差异无统计学意义^[20]。

病程是诊断 FT1DM 的重要依据,也是设定其他糖尿病对照组的重要参考因素。日本初次提出 FT1DM^[1],因为 FT1DM 患者与新诊断的 1 年内入院的 T1DM 患者相比,血糖更高,血 pH 更低。在 2003 年的一项研究中,对照组患者的病程要求是 <3 个月,结果显示 FT1DM 组患者的血糖、血钾更高,而血钠、血 pH 较低^[6]。一项以儿童和青少年为对象的研究中,FT1DM 患者的血钾、血钠、血 pH、血糖与非 FT1DM 组(病程在 10 天之内)及经典 T1DM(病程在 30 天之内)组比较差异无统计学意义^[5]。而在一项因 DKA 起病的 FT1DM 患者与非 FT1DM 及 2 型糖尿病(T2DM)患者比较的研究中,当病程为 6 个月或 3 个月以内时,T2DM 组患者较 FT1DM 患者具有更高的 HbA1c、血钠、血 pH 和更低的血糖、血钾;当病程缩短至 1 周内时,两者的血 pH、血钠比较差异无统计学意义^[13]。非 FT1DM 的血 pH 随着病程缩短而降低,与 FT1DM 患者的血 pH 差异也变小。

五、FT1DM 处理的研究进展

患者一旦疑诊为 FT1DM,应立即按 DKA 常规处理,严密监测生命体征、动脉血气和血电解质。FT1DM 患者若丢失大量液体,则需加强补液以纠正脱水。酸中毒严重的患者需补碱治疗,在治疗的同时需注意肝酶、肌酶、心电图等检查结果。因可合并高钾血症导致恶性心律失常^[23],致使心跳骤停,合并横纹肌溶解综合征出现多器官衰竭等,故需做好急诊血液透析和心肺复苏准备。对于重症患者,建议转至重症监护病房治疗。对于 DIHS 导致的 FT1DM,可使用糖皮质激素治疗超敏反应^[8]。

FT1DM 患者需终身依赖胰岛素治疗,FT1DM 与急性发作的儿童 T1DM 相比,发病时 HbA1c 水平有差异,但 1 年后两者的 HbA1c 水平、胰岛素用量没有区别^[21]。因为患者的胰岛功能差,血糖结果可出现高血糖与低血糖交替,相较 1 日多次胰岛

素控制,胰岛素泵更能改善血糖波动。有研究还发现依赖胰岛素降糖的 FT1DM 患者可加用二甲双胍和 α -糖苷酶抑制剂降糖^[24],这对 FT1DM 的治疗是很有意义的补充。FT1DM 患者胰岛功能丧失,低血糖及微血管并发症发病率均高于经典 T1DM^[25],良好的控制血糖非常重要。一项对 13 例 FT1DM 患者的随访研究显示,早晚两次预混胰岛素控制血糖大多失败,易再次出现 DKA,建议使用 3 餐前速效胰岛素加睡前长效胰岛素或者胰岛素泵控制血糖^[26]。

六、总结

FT1DM 历经 10 余年研究,临床医生对其认识均增加,其病因和临床特点也越来越丰富,治疗经验也在积极积累中。但目前对其预防和后续治疗的观察仍非常欠缺,需要更多医务人员进行跟踪研究。随着研究持续进行,取得非常有意义的成果。如有研究显示急性发病和缓慢发病的 T1DM 患者的胰腺体积分会出现下降,而 FT1DM 患者无变化,建议 T1DM 患者发病时可进行 CT 检查明确胰腺体积^[27]。有研究还尝试基于 HbA1c 和糖化白蛋白的变化设计公式得出 FT1DM 患者发病时的症状持续时间,结果显示糖化白蛋白能更准确预测其症状持续时间,建议进行大样本研究进行证实^[28]。而研究初期认为 FT1DM 与自身免疫无关,考虑为特发性 T1DM,但后来越来越多的研究却发现了免疫证据;随着更多学者针对不同病程的经典 T1DM 与 FT1DM 的比较研究,发现病程短的经典 T1DM 和 FT1DM 差别不大。上述研究让人对 FT1DM 产生了疑问,FT1DM 是否只是 1 周之内发生的 T1DM,与经典 T1DM 及特异性 T1DM 区别不大?不管疑问结果如何,FT1DM 的提出推动了 T1DM 的研究进展。

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[J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 301-307.
- [2] Tsutsumi C, Imagawa A, Ikegami H, et al. Class II HLA genotype in fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey with reference to glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. J Diabetes Investig, 2012, 3(1): 62-69.
- [3] Kwak SH, Kim YJ, Chae J, et al. Association of HLA genotype and fulminant type 1 diabetes in Koreans [J]. Genomicsinform, 2015, 13(4): 126-131.
- [4] Zheng C, Zhou Z, Yang L, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus exhibits distinct Clinical and autoimmunity features from classical type 1 diabetes mellitus in Chinese [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(1): 70-78.
- [5] 王毅, 巩纯秀, 曹冰燕, 等. 儿童与青少年暴发性 1 型糖尿病与经典 1 型糖尿病的区别[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(8): 580-584.
- [6] 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.
- [7] Shimizu I, Makino H, Imagawa A, et al. Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes with pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2): 471-476.
- [8] 邱俊霖, 詹淑萍, 黄珩, 等. 药物过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] Bresson L, Bourgain A, Depret T, et al. Ketoacidosis complicated by fetal death revealing fulminant diabetes during the third trimester of pregnancy [J]. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2010, 39(7): 588-591.
- [10] Moreau C, Drui D, Amault-Ouay G, et al. Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: a report of three cases[J]. Diabetes Metab, 2008, 34(5): 529-532.
- [11] 郑超, 王臻, 张贻宇, 等. 暴发性 1 型糖尿病临床流行病学调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(9): 646-648.
- [12] 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): 20-21.

高尿酸血症在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制和研究进展

徐锦秀 张军霞

【关键词】 高尿酸血症； 非酒精性脂肪性肝病； 胰岛素抵抗； 炎症反应； 肠道菌群紊乱

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是西方国家最主要的慢性肝脏疾病之一,在西方国家患病率为 20% ~ 30%,在中国患病率为 15% ~ 30%^[1]。目前 NAFLD 病因尚未完全明确,关于 NAFLD 发病机制最经典的是“二次打击”学说,即胰岛素抵抗 (IR) 和脂质积累造成第一次打击,随后氧化应激、炎症反应和脂质过氧化等导致第二次打击,最后促进肝细胞变性、坏死^[2-3]。目前也有学者提出“多重打击”学说,即除了上述机制外,还包括营养因子、脂肪因子、免疫调节、自噬、表观遗传学及肠道微生物紊乱等^[4]。

NAFLD 和高尿酸血症 (HUA) 都是与肥胖及高脂、高嘌呤、高果糖等不良饮食习惯相关的疾病,二者常相伴发生。而大量研究显示,NAFLD 和 HUA 不仅是与肥胖及饮食相关的疾病,HUA 可促进 NAFLD 的发生发展。多项包含横断面、队列研究的荟萃分析结果显示,HUA 是 NAFLD 的独立危险因素,可增加 NAFLD 的患病风险和严重程度^[5-7]。即使正常范围内的血尿酸 (SUA) 升高也可增加 NAFLD 的患病风险,相关数据显示 SUA 每升高 1 mg/dl,NAFLD 的发病风险就增加 21%^[7]。相关分子

机制的基础研究提示,尿酸可能通过参与 IR、增加肝脏脂质聚集、诱导氧化应激及炎症反应、联合肠道菌群紊乱等促进 NAFLD 的发生和发展。本文将重点就 HUA 参与 NAFLD 发病分子机制的研究进展作一综述。

一、胰岛素抵抗

相关研究报道 HUA 患者 IR 更加明显,IR 是 HUA 患者发生 NAFLD 的独立危险因素^[8]。胰岛素增敏剂噻唑烷二酮可使 NAFLD 患者获益^[9],提示 HUA 可能介导 IR,促进 NAFLD 发展。

血尿酸诱导 IR 的机制包括以下几个方面:(1)介导肝脏炎性分子。高脂饮食诱导 NAFLD 小鼠模型或尿酸干预人肝 HepG2 和 L02 细胞后,可激活含有 NOD 样受体家族的 pyrin 结构域 3 (NLRP3) 炎性体,诱导胰岛素受体底物/磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (IRS/PI3K/Akt) 信号通路中 IRS1 处 Ser307 的磷酸化增加,并降低 Akt 处 Ser473 的磷酸化,从而抑制胰岛素信号通路的传导,增加 IR^[10]。(2)介导氧化应激。腹腔注射氧嗪酸钾联合灌胃给予次黄嘌呤构建 HUA 小鼠模型或尿酸干预人肝 HepG2 细胞可增加小鼠体内或 HepG2 细胞内活性氧 (ROS) 水平,促进氧化应激,同样可抑制 IRS/PI3K/Akt 胰岛素信号通路,诱导 IR^[11]。(3)尿酸影响某些细胞因子。尿酸干预小鼠前脂肪细胞 3T3-L1 和人原代脂肪细胞,可激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NOX),促进释放炎性因子单核细胞趋

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.10.024

基金项目:湖北省卫生计生科研基金 (WJ2018H0062);白求恩·默克糖尿病研究基金 (G2018030)

作者单位:430070 湖北武汉,中国人民解放军中部战区总医院内分泌科

通讯作者:张军霞,E-mail:zhangjx023@163.com

[13] 邱俊霖,曾云先,苏会璇,等.酮症酸中毒起病的糖尿病患者的实验室指标比较[J].临床荟萃,2018,33(3):224-227.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 杨治芳,汤佳珍,刘建英,等.妊娠相关暴发性 1 型糖尿病对妊娠结局影响的观察[J].中国糖尿病杂志,2012,20(12):897-899.

[17] Onuma H,Tohyama M,Imagawa A,et al. High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab,2012,97(12):E2277-E2781.

[18] 吴晗,邓明群,田伊,等.药物过敏反应综合征致暴发性 1 型糖尿病及桥本甲状腺炎一例及文献复习[J].中华糖尿病杂志,2018,10(4):290-294.

[19] 钟宇华,廖伟玲,苏会璇,等.暴发性 1 型糖尿病 7 例并文献复习[J].临床荟萃,2016,31(1):100-102.

[20] Gu Y,Wang Y,Li P,et al. Fulminant Type 1 Diabetes in Children; A Multicenter Study in China[J]. J Diabetes Res,2017,6924637.

[21] 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.

[22] 孙致连,李红晖,廖镜波,等.暴发性 1 型糖尿病与经典 1 型糖尿病的比较研究[J].临床内科杂志,2017,34(7):477-479.

[23] Kinoshita T,Kaneto H,Kawasaki F,et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus complicated with a life-threatening electrolyte abnormality and abnormal electrocardiogram findings[J]. Intern Med, 2018,57(18):2685-2688.

[24] 黄惠彬,巩雪莹,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.

[25] 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.

[26] 王毅,邱俊霖.暴发性 1 型糖尿病的诊治经验[J].内科急危重症杂志,2019,25(4):342-344.

[27] Sasamori H,Fukui T,Hayashi T,et al. Analysis of pancreatic volume in acute-onset, slowly-progressive and fulminant type 1 diabetes in a Japanese population[J]. J Diabetes Investig,2018,9(5):1091-1099.

[28] Kawabe A,Seta T,Fujii S,et al. Estimation of duration of symptoms in fulminant type 1 diabetes mellitus Using HbA1c or Glycated Albumin[J]. Jpn Clin Med,2012,21(3):15-20.

(收稿日期:2018-12-31)

(本文编辑:余晓曼)