



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.021

• 病例报告 •

以急腹症起病的暴发性 1 型糖尿病一例

叶文慧 麦华超 陈文俊

[关键词] 暴发性 1 型糖尿病; 糖尿病酮症酸中毒; 急性胰腺炎

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] B

患者,女,25 岁,因“头晕伴腹痛 3 天,加重 5 小时”于 2020 年 3 月 5 日入院。患者入院前 3 天无明显诱因出现中下腹部疼痛,间断发作,程度较剧烈,伴恶心、呕吐胃内容物 3 次,伴低热,体温最高达 37.5℃,无黄疸、腹泻、黑便,无阴道流血。入院前 5 小时上述症状加重。既往身体健康,无特殊病史。入院体格检查:T 36.8℃,R 28 次/分,P 128 次/分,Bp 128/59 mmHg,体重 36 kg,BMI 15.37 kg/m²。神志清楚,急性痛苦面容,皮肤弹性差,心肺听诊未见明显异常,腹平软,中下腹轻压痛及反跳痛,未扪及包块。急诊查血常规:白细胞计数 16.13 × 10⁹/L (3.50 ~ 9.50 × 10⁹/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),中性粒细胞百分比 87.9% (40.0% ~ 75.0%)。尿常规:葡萄糖(+++),尿酮体(+++)。血气分析:pH 7.09 (7.35 ~ 7.45),二氧化碳分压 93 mmHg (35 ~ 45 mmHg),剩余碱 -22.3 mmol/L (-3.0 ~ +3.0 mmol/L),碳酸氢盐 5.7 mmol/L (21.4 ~ 27.5 mmol/L),葡萄糖 27.3 mmol/L (3.3 ~ 5.6 mmol/L)。血清脂肪酶 995 U/L (23 ~ 300 U/L),血清淀粉酶 129 U/L (35 ~ 135 U/L),尿淀粉酶 650 U/L (0 ~ 450 U/L)。心电图示:窦性心动过速。腹部超声、妇科超声及阑尾超声检查均未见异常。全腹 CT 检查:1. 急性胰腺炎(AP)改变;2. 肝实质密度减低,脂肪肝/肝损害? 3. 肝右叶点状钙化灶。急诊拟“AP、糖尿病酮症酸中毒(DKA)”收入我科。实验室检查结果示:降钙素原 2.05 ng/ml (0 ~ 0.10 ng/ml)、糖化血红蛋白(HbA1c)5.6% (3.6% ~ 6.0%),肝肾功能、心肌酶、血脂、血钙、甲状腺功能、糖类抗原(CA)199、癌胚抗原(CEA)正常,空腹胰岛素 0.5 μU/ml (2.0 ~ 13.0 μU/ml),空腹 C 肽 0.03 ng/ml (0.78 ~ 5.19 ng/ml)。糖尿病自身抗体:胰岛素自身抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)40KD、ICA 64KD、ICA 120KD、谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)均为阴性。入院诊断:1. DKA;2. AP? 给予患者抗感染、抑制胰液分泌、抑酸、大量补液、小剂量胰岛素静脉泵注、纠正电解质紊乱、维持酸碱平衡等治疗。入院后第 2 天复查空腹胰岛素 4.2 μU/ml,空腹 C 肽 0.01 ng/ml,人肠道病毒、单纯疱疹、柯萨奇病毒均为阴性。血清淀粉酶 41 U/L,血清脂肪酶 216 U/L,尿淀粉酶 685 U/L。血气分析示:pH 7.41,二氧化碳分压 38 mmHg,剩余碱 -0.5 mmol/L,碳酸氢盐

24.1 mmol/L,葡萄糖 7.2 mmol/L。酸中毒纠正后降糖方案改为皮下注射胰岛素强化治疗(三餐前诺和锐 4 U、4 U、4 U + 睡前地特胰岛素 3 U)。监测患者的血糖情况如下:早餐前血糖 3.4 ~ 17.7 mmol/L,早餐后 2 h 血糖 7.7 ~ 12.7 mmol/L,中餐前血糖 5.7 ~ 12.2 mmol/L,中餐后 2 h 血糖 4.2 ~ 14.7 mmol/L,晚餐前血糖 7.3 ~ 12.9 mmol/L,晚餐后 2 h 血糖 5.3 ~ 19.4 mmol/L,睡前血糖 4.1 ~ 13.1 mmol/L。凌晨 3 时血糖 3.2 ~ 15.9 mmol/L。住院第 6 天空腹 C 肽 <0.01 ng/ml,第 8 天空腹 C 肽 <0.01 ng/ml;住院第 12 天上腹部 MRI 检查:1. 胰腺肿胀程度较前减轻;2. 原脂肪肝未见明确显示。住院第 13 天行 C 肽释放试验显示胰岛功能仍未恢复(表 1)。结合患者病史、临床表现和实验室检查结果,诊断为爆发性 1 型糖尿病(FT1DM)。出院治疗方案:三餐前诺和锐 5U、6U、7U + 睡前地特胰岛素 2U。出院后半月随访结果示,早餐前血糖 4.9 ~ 10.6 mmol/L,早餐后 2 h 血糖 4.6 ~ 7.5 mmol/L,中餐前血糖 4.9 ~ 5.6 mmol/L,中餐后 2 h 血糖 3.5 ~ 12.3 mmol/L,晚餐前血糖 8.9 ~ 12.8 mmol/L,晚餐后 2 h 血糖 4.2 ~ 8.2 mmol/L,睡前血糖 5.3 ~ 8.1 mmol/L。

表 1 患者 100 g 馒头餐试验及血清 C 肽释放试验结果

项目	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血糖 (mmol/L)	9.48	16.33	13.9	31.12	20.1 ^a
C 肽 (ng/ml)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:a:使用胰岛素后

讨 论

FT1DM 属于 1 型糖尿病(T1DM)中的特发型(1B 型),由日本 Imagawa 等于 2000 年首次报道^[1-2],其病因和发病机制至今仍未明确。FT1DM 起病急剧、进展迅猛,短期内患者血糖快速升高,可迅速出现 DKA,预后凶险^[3]。病理表现为大量胰岛 β 细胞、α 细胞、胰腺外分泌细胞破坏,胰岛功能衰竭。其中妊娠相关 FT1DM(PF)发生于妊娠中晚期,可导致胎死宫内等严重不良后果^[4]。非妊娠期 FT1DM 起病临床表现多样,早期不易识别,极易误诊漏诊。

FT1DM 的病因及发病机制目前考虑与遗传易感性、肠道病毒、自身免疫、C 肽功能等多因素相关,发病以成人多见,妊娠中晚期及分娩后 2 周女性的发病率比一般人群高。Murase 等^[5]研究发现,亚洲人的 FT1DM 发病率比白种人高,在韩国及菲律宾均有发病报告,日本发病率最高,FT1DM 在以糖尿病酮症、

DKA 为首发症状的 T1DM 中约占 20%。我国成年人 FT1DM 发病率较低,为 1.50%~5.45%^[6]。

2012 年日本糖尿病协会修订的 FT1DM 诊断标准为^[7]: (1) 高血糖症状出现后 7 天内发生糖尿病酮症或 DKA (尿液/血清酮体高); (2) 首次检测随机葡萄糖 ≥ 16.0 mmol/L, 且 HbA1c $< 8.7\%$; (3) 尿 C 肽排泄 < 10 $\mu\text{g/d}$ 或空腹 C 肽 < 0.3 ng/ml (< 0.1 nmol/L) 和餐后 C 肽 < 0.5 ng/ml (< 0.17 nmol/L)。符合以上 3 项可诊断 FT1DM。FT1DM 的其他表现包括: (1) 胰岛相关自身抗体 (如 GADAb)、胰岛相关抗原抗体和胰岛素抗体检测结果呈阴性; (2) 自发病至开始胰岛素治疗时间为 1~2 周; (3) 98% 患者血清胰酶水平 (淀粉酶、脂肪酶或弹性蛋白酶 1) 升高; (4) 患者发病前有类似流感的症状或胃肠道症状; (5) 可在妊娠期间或分娩后发病; (6) 有报道与人类白细胞抗原 (HLA) DRB1 * 04:05-DQB1 * 04:01 相关^[8]。

本例患者以急腹症表现就诊,发病初期血脂肪酶及尿淀粉酶升高、腹部 CT 检查显示脂肪肝、胰腺肿大,主要需与 AP 相鉴别。临床上符合以下 3 项标准中的 2 项即诊断为 AP: (1) 急性、突发持续剧烈的上腹部疼痛,可向背部放射; (2) 血清淀粉酶和 (或) 脂肪酶活性 \geq 正常参考值上限 3 倍; (3) 增强 CT 或 MRI 呈 AP 典型影像学改变 (胰腺水肿或胰周渗出积液)^[9]。而本病例特点包括: (1) 恶心、呕吐、腹痛症状持续时间短,无放射痛,症状较轻; (2) 入院时测血糖水平高达 27 mmol/L (> 16.0 mmol/L), 且并发酮症酸中毒,但胰腺炎反应较轻; (3) 纠正酮症酸中毒后腹痛等消化道症状迅速缓解,入院时胰腺肿大但未见出血、坏死,8 天后复查 MRI 提示胰腺水肿较前减轻,未见脂肪肝表现; (4) 糖尿病自身抗体阴性且 HbA1c 为 5.6%; (5) 胰岛功能极差,纠正酮症酸中毒后予皮下注射胰岛素强化治疗,血糖波动很大,提示胰岛 β 细胞严重破坏。以上特点均支持 FT1DM 诊断。本病例的血清淀粉酶一直在正常范围,血清脂肪酶及尿淀粉酶仅轻度升高,考虑为 FT1DM 起病早期患者胰腺外分泌组织中出现巨噬细胞、淋巴细胞浸润,造成胰酶非特异性轻度升高,同时高血糖、酮症酸中毒等严重代谢紊乱也导致血清胰酶升高^[10],但胰腺本身没有白细胞浸润、坏死、水肿或出血等 AP 改变。随着酮症酸中毒好转,胰淀粉酶在 2~3 周恢复正常,因此 FT1DM 患者胰酶轻度升高不支持 AP 的诊断^[11]。既往文献报道,胰岛素缺乏时,外周脂肪组织的脂肪分解作用加强,使流向肝脏的游离脂肪酸增加,导致肝脏极低密度脂蛋白颗粒合成分泌增加;同时脂蛋白酶活性下降导致极低密度脂蛋白颗粒分解减少。这与本例患者入院当天 CT 检查显示肝脂肪样变性结果相一致^[12]。

在血糖方面,FT1DM 患者由于胰岛 β 细胞和 α 细胞显著减少,几乎丧失自身胰岛素分泌能力。本例患者住院 13 天 C 肽分泌量低至无法测出,提示自身分泌胰岛素能力极差,在接受胰岛素治疗时血糖波动非常大,且有反复夜间低血糖、胰岛素用量进行性增加现象,其原因可能是患者受外源性胰岛素诱导产生 IAA,出现外源性胰岛素抗体综合征 (EIAS),外源性胰岛素和 IAA 为可逆性结合,夜间受 pH 改变解离,游离胰岛素增加,导致夜间低血糖^[13]。而 AP 患者出现的血糖升高症状可随着胰腺炎治疗而好转,血糖可在 2~4 周逐渐恢复正常^[14],且无需持续依赖外源性胰岛素。

本病还需要与自身免疫性胰腺炎 (AIP) 相关性糖尿病相鉴别^[15]。AIP 是以 IgG4 相关免疫介导、胰腺肿大和胰管不规则狭窄为特征的慢性胰腺炎,合并消化系统症状腹痛、腹泻、消瘦等,可以血糖升高为首发症状,表现为胰岛素绝对缺乏及 IAA、ICA、GADA 抗体阴性。但 AIP 患者血清学特点为 IgG4 升高,血糖升高程度没有 FT1DM 高,发生酮症酸中毒的报道很少,经糖皮质激素治疗后可以改善病情。但目前关于 AIP 相关糖尿病和 T1DM、T2DM 之间鉴别诊断的研究较少,临床上有时难以区分,在保证安全基础上,可对疑诊 AIP 患者进行诊断性激素治疗 2 周后观察其胰腺肿大有无明显影像学改变。

综上,FT1DM 属于 T1DM 中的 1B 亚型糖尿病,应在早期与经典 T1DM 相鉴别。目前该病病因不明,与遗传易感、自身免疫机制、肠道病毒等因素有关。以胰岛细胞短时间内大部分破坏衰竭、胰岛素绝对缺乏、血糖急剧升高、并发 DKA、累及全身多器官为疾病特征。FT1DM 起病急骤、病情进展快、预后凶险,临床表现多样,易误诊、漏诊。FT1DM 患者起病初期可出现恶心、呕吐、腹痛及疑似 AP 的 CT 表现,对于疑似急腹症患者应特别注意诊断与鉴别诊断,完善血糖、尿酮体、淀粉酶检测十分重要和必要。一旦明确 FT1DM 诊断,应及时全力救治,否则患者可在短时间内出现全身多器官功能衰竭,甚至短期内死亡。

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. Osaka IDDM Study Group [J]. N Engl J Med, 2000, 342(5): 301-307.
- [2] Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2005, 48(2): 294-300.
- [3] 洪燕萍, 邱俊霖, 黄珩. 暴发性 1 型糖尿病的临床特点研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(10): 716-718.
- [4] Liu L, Jia W, Liu R, et al. Clinical study of pregnancy-associated fulminant type 1 diabetes [J]. Endocrine, 2018, 60(2): 301-307.
- [5] 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.
- [6] 柳岚, 曾玲, 沈洁, 等. 暴发性型糖尿病研究新进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(5): 431-436.
- [7] 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]. Diabetes Investig, 2012, 3(6): 536-539.
- [8] 吴晗, 于森, 肖诚, 等. 妊娠相关性暴发性 1 型糖尿病患者临床特点分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(11): 720-724.
- [9] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2019 年, 沈阳) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(11): 721-730.
- [10] 彭林平, 陈利强, 黄贵心. 暴发性 1 型糖尿病存在胰腺组织外分泌损伤 [J]. 实用糖尿病杂志, 2017, 13(1): 31-33.
- [11] Yagihashi S. Diabetes and pancreas size, does it matter? [J]. Diabetes Investig, 2017, 8(4): 413-415.
- [12] 黄俊宇, 韦宏成. 糖尿病酮症酸中毒并高脂血症及急性胰腺炎一例 [J]. 海南医学, 2020, 31(9): 1211-1212.
- [13] Hu X, Chen F. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients [J]. Endocr Connect, 2018, 7(1): R47-R55.
- [14] 邵茗, 罗和生. 合并与不合并 2 型糖尿病的急性胰腺炎患者临床特点比较及病情严重程度分析 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(9): 1035-1037, 1041.
- [15] 李美姿, 杨爱明. IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎与糖尿病 [J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19(6): 475-477.

(收稿日期: 2020-05-17)

(本文编辑: 张一冰)