

值。然而, CURB-65 评分对于罹患多种慢性合并疾病甚至肿瘤的老年 CAP 患者的评估并不全面, 在临床判断时具有局限性^[10]。因此, CURB-65 评分应联合其他指标对 CAP 患者病情及预后进行预测, 以提高准确性。

本研究结果显示, 重症组患者 WBC 计数、NEUT 计数、PLT 计数、NLR 及 PLR 水平均高于轻症组, LY 计数低于轻症组; 死亡组患者 WBC 计数、NEUT 计数、PLT 计数、NLR 及 PLR 水平均高于存活组, LY 计数低于存活组。然而, WBC 计数、NEUT 计数和 LY 计数易受应激反应和老年患者免疫功能敏感性下降等因素的影响。而外周血 NLR 和 PLR 是将血常规原有项目计算比值得到的炎症指标, 与年龄和性别甚至个体免疫能力无关, 具有价廉、快速、适用性强等特点^[11-12]。本研究中 NLR 对 CAP 患者病情评估及预后预测的 AUC 分别为 0.805、0.819, PLR 对 CAP 患者病情评估及预后预测的 AUC 分别为 0.857、0.822, 提示 NLR 和 PLR 对 CAP 患者病情评估及预后预测具有一定价值。由于 CAP 患者体内炎症反应和免疫反应失衡, 当机体炎症反应被激活时, NEUT 数量增多, LY 数量减少, 同时细胞因子也会随之增多, 促使巨核细胞分泌产生更多的 PLT, 而活化的 PLT 又影响 NEUT 的活性, 因此炎症反应中 NLR 和 PLR 会上升^[13]。

本研究中 ROC 曲线分析结果显示, CURB-65 评分联合 NLR 和 PLR 对 CAP 患者病情评估及预后预测的 AUC 分别为 0.919、0.881, 均明显高于单一指标。表明 CURB-65 评分联合 NLR 和 PLR 对 CAP 患者病情评估及预后预测的价值较高。CURB-65 评分联合 NLR 和 PLR 相对全面、客观地反映了患者的代谢状况、临床表现、营养状况和炎症反应程度, 更有利于评估 CAP 患者病情及预测其预后。临床上可通过对三者进行联合检测, 早期评估该疾病病情严重程度及预后情况, 做到早期识别、早期预防, 尽量减少 CAP 患者死亡结局的出现。

综上所述, CURB-65 评分联合 NLR 和 PLR 对 CAP 病情评估及预后预测均具有良好的价值, 值得临床推广应用。本研究不足之处在于样本量较小, 只分析了入院次日内血常规的情况, 今后还需要加大样本量以及对治疗后血常规进行分析验证。

参 考 文 献

- [1] Song JH, Huh K, Chung DR. Community-Acquired Pneumonia in the Asia-Pacific Region[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37(6): 839-854.
- [2] 曹孟孟, 朱华栋. 老年社区获得性肺炎的临床特征及诊疗进展[J]. 中国急救医学, 2020, 40(3): 268-273.
- [3] 郑凌, 赵大海. 血液相关标志物与社区获得性肺炎 CURB-65 评分的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(8): 1415-1417.
- [4] 王媛, 柯兵兵, 王雪, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对主动脉夹层患者院内不良事件的预测价值[J]. 中国医药, 2019, 14(6): 838-841.
- [5] 蔡杰瑞, 陈洪. 血小板/淋巴细胞比值和中性粒细胞/淋巴细胞比值在溃疡性结肠炎中的临床价值[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(11): 785-788.
- [6] 凌玲, 吕荣, 汤金梅, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者并发心力衰竭的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3): 196-198.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 4(39): 253-279.
- [8] 杨凌婧, 高凌云, 付泽伟, 等. 血清降钙素原和 CURB-65 评分及肺炎严重指数在社区获得性肺炎预后中的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(5): 522-526.
- [9] Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview[J]. Postgrad Med, 2015, 127(6): 607-615.
- [10] 马文通, 张泓. CURB-65 评分和强化 CURB 评分对老年重症社区获得性肺炎预测价值的临床研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(3): 238-241.
- [11] 郑阳, 施倩, 冯丽丽, 等. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞对社区获得性肺炎的诊断价值[J]. 河南医学研究, 2018, 27(16): 2927-2928.
- [12] 朱宇敏. 外周血血小板平均体积和血小板-淋巴细胞比值在社区获得性肺炎中的应用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(17): 62-65.
- [13] Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia[J]. Bratisl Lek Listy, 2017, 118(9): 513-516.

(收稿日期: 2020-12-09)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.017

• 病例报告 •

青少年的成人起病型糖尿病 3 型一例

张颖 姜嫄 李文娟 李晓苗

[关键词] 青少年的成人起病型糖尿病 3 型; 家系; 肝细胞核因子-1 α

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] B

患者, 女, 34 岁, 汉族, 因“发现血糖升高 15 年, 视力下降 3 月余”入院。患者 15 年前因“带状疱疹”于外院就诊时查随机血糖高达 20.6 mmol/L, 尿糖(++++), 尿酮体(-)。行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)确诊为“糖尿病”, 未明确分型。予诺和

灵 30R 12~16 U/日降糖治疗, 空腹血糖控制在 5~6 mmol/L, 餐后 2 小时血糖 7~10 mmol/L。5 年前因妊娠将降糖方案调整为门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗, 产后再次调整为诺和灵 30R, 血糖控制欠佳。近 3 个多月前出现视力下降, 血糖控制不佳, 遂来我院就诊。患者否认乙肝、结核传染病史, 无高血压、心脏病慢性病史, 无手术、外伤史, 对“青霉素”过敏。出生于本地, 无疫区接触史。月经史: 初潮 13 岁, 平素月经周期规律。育有

作者单位: 710004 西安, 空军军医大学西京医院内分泌科(张颖、李文娟、李晓苗); 西安市大兴医院内分泌科(姜嫄)

通讯作者: 李晓苗, E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

1 子(足月剖宫产,体重 3.2 kg)。家族史:患者外祖母、母亲及所有姨母、1 表哥均患有糖尿病,其中 1 姨母已故(家族系谱图见图 1,Ⅲ:4 为先证者)。体格检查:T 36.0℃,P 67 次/分,R 18 次/分,Bp 115/64 mmHg。身高 157 cm,体重 57 kg,BMI 23.1 kg/m²,腰臀比 0.85,心、肺、腹及神经系统检查均未见异常。既往最大体重 60 kg,对应 BMI 24.3 kg/m²。由于患者起病年龄轻,起病隐匿,病程中无糖尿病性酮症发生,既往无肥胖史,且家中多人均患糖尿病,有典型的糖尿病家族史。综合患者病例特点,糖尿病分型尚不明确。因此采集患者(先证者)及其母亲、儿子病史并行相关检验检查。收集先证者其他家庭成员病史记录,同时采集先证者及其母亲、儿子外周血送上海韦汉基因科技有限公司行二代测序,并进行家系验证。实验室检查结果:先证者:糖化血红蛋白(HbA1c)9.6%,糖化白蛋白 25.8%;空腹血糖 11.2 mmol/L。血及大便常规、肝肾功能、血脂、离子、肌酶、甲状腺功能均正常。尿常规示尿糖(+++),尿酮体(-),尿蛋白(-),尿微量白蛋白未见明显异常。胰岛素抗体 2.84 IU/ml(0~20.00 IU/ml)。糖尿病相关抗体(-)。脂肪率 29.6%,脂肪含量 16.6 kg,基础代谢 1 207 kcal。心电图及心脏、颈部血管、腹部超声检查均未见明显异常。甲状腺超声检查示甲状腺大小正常,双侧叶囊肿,TI-RADS 2 类。眼科专科检查:双眼玻璃体混浊,双眼底未见渗出及出血。听力检查无明显异常。肌电图示双下肢神经感觉传导速度减慢。胰岛素释放试验结果见表 1。家族系谱图:先证者母亲,身高 160 cm,体重 55 kg,BMI 21.5 kg/m²。HbA1c 7.8%,糖化白蛋白 20.6%。血和大便常规、肝肾功能、血脂、离子、肌酶、甲状腺功能均正常,尿常规示尿糖(+++),尿酮体(-),尿蛋白(+).胰岛素抗体 3.84 IU/ml。糖尿病相关抗体(-)。心电图示窦性心律,ST-T 改变。心脏、腹部超声检查未见明显异常,颈部血管超声示动脉粥样硬化斑块形成。眼底检查示糖尿病性视网膜病变(Ⅲ期)。听力检查:无异常。肌电图示双下肢神经感觉、运动传导速度均减慢。目前口服二甲双胍,餐时联合基础胰岛素降糖治疗。先证者儿子,身高 106 cm,体重 18 kg,空腹血糖 4.8 mmol/L。先证者父亲身体健康。先证者 2 姨母使用餐时联合基础胰岛素降糖治疗,并已合并糖尿病性视网膜病变。先证者表哥胰岛素治疗,血糖控制达标。本例患者通过二代测序发现 HNF-1α 基因杂合错义变异 c. G812A:p. R271Q,该变异导致肝细胞核因子-1α(HNF-1α)基因第 271 位密码子由编码精氨酸变为谷氨酰胺(图 2)。采用一代测序对患者及其母亲和儿子 HNF-1α 基因杂合错义变异 c. G812A:p. R271Q 进行验证,结果显示患者母亲和儿子均携带该变异(图 3)。

表 1 患者胰岛素释放试验结果

时间	血糖 (mmol/L)	胰岛素 (mIU/L)	C 肽 (ng/ml)
空腹	3.32	8.63	0.05
餐后 1 小时	11.91	24.76	2.85
餐后 2 小时	16.47	21.53	3.34
餐后 3 小时	16.25	23.91	4.06

讨论

目前已明确“青少年的成人起病型糖尿病”(MODY)是一种异质性常染色体显性遗传病,按 1999 年 WHO 公布的糖尿病新

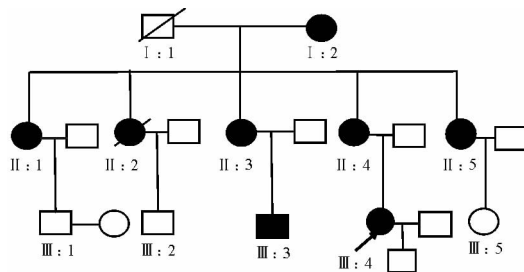


图 1 先证者家族系谱图(圆圈表示女性,矩形表示男性,实心表示患有糖尿病,空心表示不患有糖尿病,箭头表示先证者,斜线表示已故)

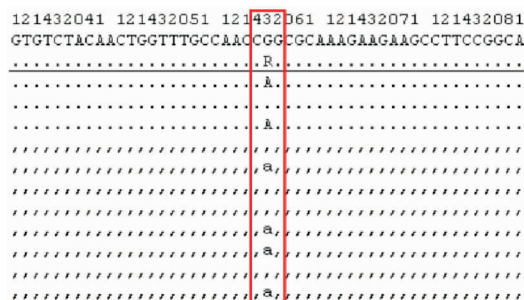


图 2 患者 2 代基因测序检测结果

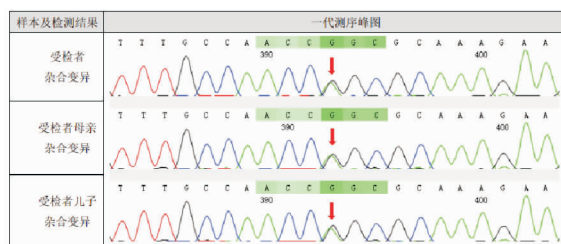


图 3 患者、其母亲及儿子一代基因测序检测结果

的诊断标准和分型建议,将 MODY 归属于第三类型中的特殊类型糖尿病。本例患者经二代基因测序检测、分析,从 HNF-1α 基因上发现 1 个杂合错义变异。一代测序验证结果显示,患者母亲和儿子均携带该变异。由于 HNF-1α 基因异常可导致常染色体显性遗传的青少年的成人起病型糖尿病 3 型(MODY3),且已有多篇文献报道在 MODY 患者中检测到该变异^[1-5],参照美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)相关指南^[6],考虑该变异为可能致病变异。目前普遍应用的青少年的成人起病型糖尿病(MODY)诊断标准为^[7]:(1)至少有 3 代直系亲属罹患糖尿病,同时和常染色体显性遗传规律相吻合;(2)家族内至少有 1 例糖尿病患者的诊断年龄在 25 周岁以下;(3)在糖尿病确诊后,至少 5 年内不需要胰岛素介入治疗;(4)有胰岛 β 细胞功能障碍。结合本例患者病例特点及基因检测结果,可诊断 MODY3 型。然而,临床中已有越来越多确诊为 MODY 的患者被证实不符合上述诊断标准,其临床表现趋于多样化,若严格遵循该诊断标准,将会漏诊大量 MODY 患者,以致低估 MODY 的实际患病率。据国内学者在中国早发的家族性糖尿病患者中筛查,MODY3 的患病率不超过 1%^[8];因国内对 MODY 的研究开始较晚,对 MODY3 基因筛查的研究不多,所以其临床特点、流行状况及发病具体原因尚不清楚,选择研究对象的标准

及筛查技术尚不完善,导致 MODY3 的诊断率较低,但结合国内外目前的研究现状,MODY3 的实际发病率应高于目前我国报道的发病率。MODY3 约占所有 MODY 患者的 50%~90%,估算人群患病率达 0.02%~0.04%^[9]。

HNF-1 α 基因异常是导致 MODY3 的最主要突变类型。HNF-1 α 基因定位在 12q24.2,是转录因子调节网络(HNFs 家族)的一部分,在肝脏、肾脏、胰腺、肠、胰岛 β 细胞中均有表达,是肝脏中许多基因的重要转录活化因子,调节肝脏脂蛋白的合成。HNF1 α 基因通过启动子直接调节胰岛素基因的表达,如葡萄糖激酶和葡萄糖转运酶的启动子均含有 HNF1 α 的结合区。至今共发现了超过 193 种 HNF1 α 基因突变^[10]。HNF-1 α 基因突变可能引起显性负性效应或单倍体不足机制,进而造成有功能的转录因子数量改变,使 mRNA 的表达降低,影响葡萄糖转运,引起胰岛 β 细胞功能进行性下降,导致 MODY3 患者胰岛细胞分泌缺陷。大多数 MODY3 患者 10 岁以前葡萄糖耐量正常,之后随着进行性胰岛素分泌受损而发生明显高血糖,但无胰岛素抵抗且仅部分患者需要药物治疗。MODY3 患者还可表现有肾脏葡萄糖重吸收障碍,是由于 HNF-1 α 基因突变可降低钠-葡萄糖协调转运蛋白 2(SGLT-2)的表达,减少肾脏近端小管对葡萄糖的重吸收导致肾糖阈降低,因此 MODY3 患者尿糖阳性往往早于血糖异常。MODY3 患者常伴有糖尿病并发症,如视网膜病变、微量白蛋白尿、神经病变、高血压、冠心病等^[11]。患有 MODY3 的患者在疾病早期可以通过饮食干预治疗,随着疾病进展,需要启用药物治疗。MODY3 患者对磺脲类药物敏感^[12],治疗效果显著,较胰岛素能更好地控制血糖,尤其是对于儿童和年轻患者。有研究对平均病程为 4 年且主要采用胰岛素治疗的 MODY3 患者进行了 39 个月的随访,发现格列齐特治疗能有效控制血糖,平均 HbA1c 为 6.9%^[13]。这是因为 HNF-1 α 基因突变影响了胰岛 β 细胞葡萄糖转运、糖酵解及葡萄糖刺激的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)产生,导致胰岛素分泌缺陷,而磺脲类药物能绕过缺陷通路,直接作用于 ATP 敏感性钾通道。但有研究发现,墨西哥人群中 HNF-1 α 基因 p.E508Kin 突变的 MODY3 患者对磺脲类药物并不敏感^[14],提示并非所有 MODY3 都对磺脲类药物敏感。近来研究提出,HNF-1 α 功能丧失通过下调 miR-122 可促进肝细胞增殖和胆固醇代谢异常为 MODY3 发生的新机制,因此 miR-122 可能成为治疗 MODY3 的潜在治疗靶标^[15]。关于 MODY3 的发病机制仍有待进一步探索。

经过本例患者各项辅助检查结合基因检测结果,明确诊断为特殊类型糖尿病,MODY3 型,糖尿病性周围神经病变,双眼前玻璃体混浊。本例患者及其母亲均调整治疗方案,停止胰岛素注射,并更换为以磺脲类药物为主的降糖方案,同时给予患者营养神经对症治疗及眼科专科治疗后,血糖控制及治疗效果均较为理想。此外,患者儿子携带突变基因,强调加强门诊随访。由于 MODY3 患者相较于其他 MODY 亚型的起病年龄较早,临床易将其误诊为 1 型糖尿病(T1DM)。本例患者起病年龄早,起病后一直使用胰岛素降糖治疗,未对其分型进行深入研究。明确诊断后,对于疾病治疗方案的选择和随访策略均截然不同。很多被误诊为 T1DM 的 MODY3 患者在确诊后采用磺

脲类药物口服治疗取代原来的每日胰岛素皮下注射治疗,使患者的血糖控制状况与生活质量同时得到改善。研究显示,携带 HNF-1 α 基因突变的父母,其后代的糖尿病诊断年龄比其诊断年龄更早。因此,临床中应注重对起病年龄轻、有糖尿病家族史的患者进行深入分型诊断,在 MODY3 患者中筛查是否存在 HNF-1 α 基因突变,可进一步筛查家系成员的基因携带状态,避免误诊、漏诊,这不仅对患者及其家庭具有重要意义,还提供了遗传咨询的重要依据。

参考文献

- [1] Balamurugan K, Bjørkhaug L, Mahajan S, et al. Structure-function studies of HNF1A (MODY3) gene mutations in South Indian patients with monogenic diabetes[J]. Clin Genet, 2016, 90(6):486-495.
- [2] Bitterman O, Iafusco D, Torcia F, et al. A dizygotic twin pregnancy in a MODY 3-affected woman[J]. Acta Diabetologica, 2016, 53(5):849-852.
- [3] Tonooka N, Tomura H, Takahashi Y, et al. High frequency of mutations in the HNF-1 α gene in non-obese patients with diabetes of youth in Japanese and identification of a case of digenic inheritance[J]. Diabetologia, 2002, 45(12):1709-1712.
- [4] Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals[J]. BMC Medicine, 2017, 15(1):213.
- [5] Briat F, Lussier CR, Belleville K, et al. Ghrelin Inhibition Restores Glucose Homeostasis in Hepatocyte Nuclear Factor-1 α (MODY3)-Deficient Mice[J]. Diabetes, 2015, 64(9):3314-3320.
- [6] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-423.
- [7] 王彤,肖新华. 青少年发病的成人型糖尿病[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(10):757-761.
- [8] Jap TS, Wu YC, Chiou JY, et al. A novel mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 α /MODY3 gene in Chinese subjects with early-onset Type 2 diabetes mellitus in Taiwan[J]. Diabet Med, 2000, 17(5):390-393.
- [9] Pearson ER, Velho G, Clark P, et al. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 α and glucokinase mutations[J]. Diabetes, 2001, 50 Suppl 1:S101-S107.
- [10] Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 α (HNF1A) and 4 α (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young[J]. Hum Mutat, 2010, 27(9):854-869.
- [11] 李媛. 肝细胞核因子-1 α (HNF-1 α)基因突变致青少年发病的成人型糖尿病(MODY3)[J]. 贵州医药, 2019, 43(6):872-875.
- [12] Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes[J]. Lancet, 2003, 362(9392):1275-1281.
- [13] Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients[J]. Diabet Med, 2009, 26(4):437-441.
- [14] Martagón Alexandro J, Yaxmehen BCO, Olimpia AC, et al. Mexican Carriers of the HNF1A p. E508K Variant Do Not Experience an Enhanced Response to Sulfonylureas[J]. Diabetes Care, 2018, 41(8):1726-1731.
- [15] Hu M, Huang X, Han X, et al. Loss of HNF1 α Function Contributes to Hepatocyte Proliferation and Abnormal Cholesterol Metabolism via Downregulating miR-122: A Novel Mechanism of MODY3[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13:627-639.

(收稿日期:2020-04-22)

(本文编辑:张一冰)