

· 论著 ·

对暴发性1型糖尿病临床特征的探讨

刘燕晶 张帆*

广东省北京大学深圳医院内分泌科 (广东 深圳 518000)

【摘要】目的 对2010年1月至2019年7月发表的暴发性1型糖尿病(FT1DM)个案共81篇116例患者临床特征进行分析和探讨。**方法** 回顾性分析116例患者的临床资料, 总结其临床特点。**结果** 男女发病比例为1:1.17, 女性患者发病更早[(31.20±11.24)岁 vs (36.93±15.24)岁], 均于1周内出现DKA。部分患者伴有前驱感染症状、消化系统症状及三多一少症状。女性患者发病时血糖较低[(34.40±9.75)mmol/L vs (38.77±13.54)mmol/L], HbA1c水平4.6%~8.6%, 且女性患者空腹C肽水平更低[(0.03±0.06)mmol/L vs (0.06±0.09)ng/mL], 胰岛功能几乎完全丧失。少部分患者T1DM自身抗体阳性。多数患者使用胰岛素强化替代治疗。**结论** FT1DM病情危重, 进展迅速, 需长期使用外源性胰岛素替代治疗, 应引起高度重视。

【关键词】 1型糖尿病; 暴发性; 临床特征

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.034

Clinical Characteristics of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus

LIU Yan-jing, ZHANG Fan*

Department of Endocrinology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To analyse and explore clinical characteristics of 116 patients with fulminant type 1 diabetes mellitus (FT1DM) published from January 2010 to July 2019. **Methods** The clinical data of 116 patients were analyzed retrospectively, and the clinical features were summarized. **Results** The incidence ratio of male to female was 1:1.17, and women get sick earlier [(31.20±11.24) vs (36.93±15.24) years old]. All patients presented with ketoacidosis within one week. Some patients had prodromal infection symptoms, digestive system symptoms or diabetes symptoms. Women suffer from lower blood sugar levels than men [(34.40±9.75) vs (38.77±13.54) mmol/L]. The range of HbA1c level was 4.6%-8.6%. Women suffer from lower fasting c-peptide levels than men [(0.03±0.06) vs (0.06±0.09) ng/mL]. Pancreatic beta cells were rapidly destroyed. Some patients' T1DM autoantibody were positive. Most patients need long-term insulin replacement therapy. **Conclusion** FT1DM has remarkably abrupt onset and lifelong injection of exogenous insulin is inevitable. Physicians should sharpen their awareness of FT1DM.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus; Fulminant; Clinical Characteristics

暴发性1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus, FT1DM)是2000年由Imagawa等^[1]首次报道, 属于1型糖尿病(T1DM)的新亚型。多发生于亚洲国家^[2]。本病起病急骤, 进展迅速, 病情危重。患者多以糖尿病酮症或糖尿病酮症酸中毒起病, 表现为重度代谢紊乱、严重的高血糖, 胰腺β细胞功能几乎完全丧失, 而糖化血红蛋白(HbA1c)正常或轻度升高, 且糖尿病自身抗体多阴性, 可合并横纹肌溶解、胰酶升高、急性肾衰、多脏器功能衰竭等^[2-3]。FT1DM患者病初可并发前驱感染症状、消化系统症状及三多一少症状, 如未及时诊断、抢救, 会导致患者短期内死亡。此外, 由于胰岛功能几乎完全丧失, 患者需要长期外源胰岛素替代治疗。本文回顾性分析和总结116例FT1DM患者的临床资料, 为临床诊治FT1DM提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2010年1月至2019年7月国内外报道的116例FT1DM患者临床特点, 并进行分析和总结。116例FT1DM患者均符合“2012年日本糖尿病学会(JDS)”关于FT1DM的诊断标准^[4]: (1)出现高血糖症状时迅速(7d内)出现糖尿病酮症或糖尿病酮症酸中毒; (2)初诊时血糖水平

≥16mmol/L, 且HbA1c<8.7%; (3)尿C-P<10μg/d或FC-P<0.3ng/mL(<0.1nmol/L), 且负荷后(胰升血糖素静脉注射后或餐后)血C-P<0.5ng/mL(<0.17nmol/L)。同时满足以上3条即可确诊FT1DM。

1.2 研究方法 收集患者性别、年龄、病程、BMI、前驱症状、消化道症状、发病时三多一少症状及糖尿病家族史, 以及血糖、HbA1c、FC-P、2hC-P、胰酶、胰腺炎影像学、胰岛素自身抗体及治疗。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。用Kolmogorov-Smirnov检验计量资料分布的正态性。正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验; 计数资料以%表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般统计学分析 收集和分析国内文献报道116例FT1DM患者临床资料发现男女发病比例为1:1.17, 中位发病年龄为30岁(4~75岁, 图1)。43.14%患者有前驱感染症状, 89.22%患者有消化系统症状, 65.06%患者有三多一少症状。患者发病血糖为18mmol/L~80.65mmol/L, 中位糖化血红蛋白为6.4%(4.6%~8.6%)。患者BMI为15.66kg/m²~35.40kg/m²,

【第一作者】刘燕晶, 女, 主治医师, 主要研究方向: 糖尿病代谢病学。E-mail: lydia0406@163.com

【通讯作者】张帆, 女, 主任医师, 主要研究方向: 糖尿病代谢病学。E-mail: szneifenmi@sina.com

中位病程为3d(0~7d)。11.11%患者有糖尿病家族史。9.10%患者发病前有药物过敏，23.28%患者为妊娠时或妊娠后发病，24.14%患者发病时有病毒感染。空腹C肽为0~0.27ng/m，餐后2hC肽为0~0.43ng/mL，随机C肽为0~0.35ng/mL。8.11%患者T1DM自身抗体阳性，19.15%患者合并其他自身抗体阳性，74.76%患者胰酶水平升高，

6.56%患者胰腺影像学有胰腺炎改变。62.89%患者使用皮下四针胰岛素强化治疗，9.28%患者使用胰岛素泵强化治疗，13.40%患者从胰岛素泵过渡至皮下四针胰岛素强化治疗，4.12%患者从皮下四针胰岛素强化治疗过渡至胰岛素泵治疗(图2)。

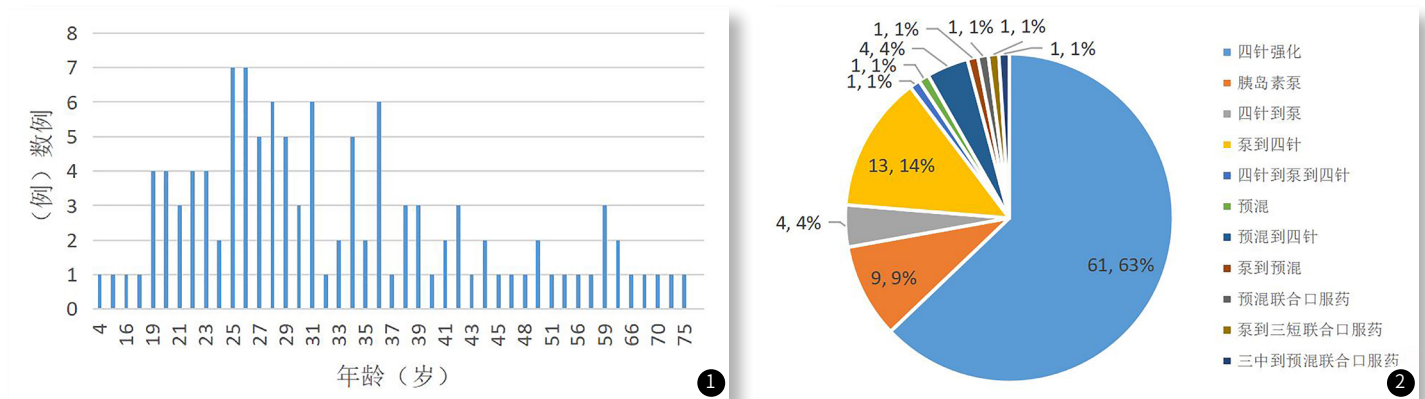


图1 116例暴发性1型糖尿病患者的年龄分布。图2 116例暴发性1型糖尿病患者的治疗方案。

2.2 正态分布统计学分析 对116例患者进行男女分组比较发现女性患者发病年龄比男性患者早[(31.20±11.24)岁 vs (36.93±15.24)岁]。女性患者发病时血糖较低[(34.40±9.75)mmol/L vs (38.77±13.54)mmol/L]，且女性患者空腹C肽水平更低[(0.03±0.06)ng/mL vs

(0.06±0.09)ng/mL]，胰岛功能更差。病程、BMI、糖尿病家族史、发病时流感症状、三多一少症状、消化道症状及HbA1c、2hC-P、胰酶、胰腺炎影像学、胰岛素自身抗体、胰岛素治疗比例，男、女组差异无统计学意义(P>0.05)，见表1。

表1 116例FT1DM患者临床特征比较

样本分组	n	年龄(岁)	病程(d)	BMI(kg/m ²)	糖尿病家族史(%)	
男性	53	36.93±15.24	4.13±2.08	22.68±4.24	6.1	
女性	62	31.20±11.24	2.85±1.98	22.11±3.14	15.4	
t/ x ²		2.302	3.245	0.668	1.573	
P		0.009	0.229	0.491	0.210	
续表1						
样本分组	流感症状(%)	三多一少	消化道症状	发病血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	
男性	51.1	74.4	87.2	38.77±13.54	6.65±0.84	
女性	37.0	58.1	87	34.40±9.75	6.41±0.77	
t/ x ²	2.011	2.393	0.001	2.005	1.603	
P	0.156	0.122	0.976	0.022	0.396	
续表1						
样本分组	FC-P(ng/mL)	2hC-P(ng/mL)	胰酶升高	胰腺炎影像学	T1DM自身抗体	胰岛素治疗
男性	0.06±0.09	0.08±0.13	72.0	2.6	9.6	97.6
女性	0.03±0.06	0.06±0.10	76.9	9.1	6.9	100
t/ x ²	1.859	0.789	0.325	1.224	0.270	1.299
P	0.000	0.056	0.568	0.269	0.603	0.254

3 讨论

FT1DM多发生于东亚人群，欧美国家少见，迄今暂无非洲国家发病的相关报道^[2]。FT1DM占以糖尿病急性并发症包括糖尿病酮症或糖尿病酮症酸中毒起病的T1DM患者9.1%~19.4%^[5]，FT1DM占成人T1DM患者14.0%~30.4%，男、女发病率无明显差别^[6]。根据116例患者临床资料表明，FT1DM以成年发病多见，常见于20岁以上患者，平均发病年龄30岁，男女发病比例为1:1.17，且女性发病年龄偏小^[2]。

遗传因素、环境因素和自身免疫因素可能参与FT1DM的发病。在GADA阳性和妊娠相关的FT1DM患者中，DRB1*0901-DQB1*0303基因型更常见。在GADA阴性的FT1DM患者中，DRB1*0405-DQB1*0401基因型更常见。而在韩国人群中，DRB1*0405-DQB1*0401基因型与FT1DM的发病相关。中国人群FT1DM的易感基因有所不同，可能与DQA1*0102-DQB1*0601基因型相关。相关研究对中国19例FT1DM患者研究发现，有15.8%的患者携带DQA1*0102-DQB1*0601基因型，明显高于T1DM患者和正常对照组^[2-3,7-8]。116例患者未进一步行基因相关筛查。

此外，也有研究表明病毒感染参与FT1DM的发生^[2,7]，与之相关的病毒包括巨细胞病毒、甲肝病毒、柯萨奇病毒、副流感病毒、人类疱疹病毒6、腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒等^[2,5,9]。亦有研究发现，部分FT1DM患者血清病毒抗体滴度升高^[10-11]，胰岛细胞和外分泌组织中可见病毒感染的直接证据^[9,12]。原因可能是人体内受到病毒感染的胰岛细胞通过被激活的抗原递呈细胞和淋巴细胞作用，从而发生细胞毒性反应。此外，病毒感染所诱导的免疫反应也对本病的发生有重要影响^[3,7]。本研究116例患者中，24.14%患者发病时有病毒感染，多表现为巨细胞病毒、EBV病毒、风疹病毒、单纯疱疹病毒、柯萨奇病毒感染。

Imagawa等^[1]研究显示，妊娠女性是FT1DM的高危人群，妊娠中晚期及分娩后2周内是本病发病的高危期，几乎所有发生于妊娠期的T1DM均为FT1DM，即妊娠相关的FT1DM(PF)^[3,9]。PF占日本女性FT1DM患者的21%^[9,13]。与非妊娠期发病的FT1DM患者相比，PF临床表现更为严重，流产、死胎等发生率极高^[14]。Shimizu等^[15]研究发现，孕期的性激素促进Th2型免疫反应，同时拮抗Th1型免疫反应，提示妊娠相关激素及代谢变化可能与PF相关。此外，人工流产手术也有诱发FT1DM^[2,16]。本研究116例患者中，23.28%患者为妊娠中后期或产后发病，其中70.37%的PF患者并发死胎，11.11%的PF患者行剖宫产，18.52%的患者于产后发病。

某些抗生素如青霉素、阿莫西林/克拉维酸，NSAIDs药物如双氯芬酸、布洛芬，抗惊厥药物如卡马西平，降尿酸药物如别嘌醇也可能参与了FT1DM的发生，具体机制是通过药物超敏反应综合征所介导的^[17-24]。Onuma等^[17]的研究表明，药物超敏反应综合征患者引起FT1DM的比

例为0.54%，显著高于普通人群(0.01%)，HLA-B62为易感基因，表明遗传易感的基础上使用药物会导致本病的发生。原因可能是在药物超敏急性期，大量Tregs细胞扩增，但在缓解期，Tregs细胞出现功能缺陷，增加自身免疫病的风险，同时激活了人体的潜伏病毒^[3,25]。此外，抗肿瘤药物如尿嘧啶替加氟、pembrolizumab也可引起FT1DM^[26-27]。本研究116例患者中，9.10%患者发病前有药物过敏病史。

有学者表明，本病的发生与免疫因素相关。部分FT1DM患者伴有糖尿病自身抗体阳性或伴发甲状腺自身免疫性疾病，胰腺病理提示有淋巴细胞浸润^[2]。根据日本研究显示，5%的FT1DM患者的GADA阳性。我国研究表明，少数FT1DM患者体内糖尿病自身抗体阳性，通常是锌转运体8自身抗体或蛋白酪氨酸磷酸酶抗体、谷氨酰胺酶抗体阳性^[3,28]。应令雯等^[7]研究发现，少数FT1DM患者胰岛β细胞中存在视黄酸诱导基因1、黑素瘤分化相关基因5和Fas。本研究116例患者中，8.11%患者T1DM自身抗体阳性，多表现为谷氨酰胺酶抗体、胰岛素自身抗体、胰岛细胞抗体阳性。19.15%患者合并其他自身抗体阳性，如促甲状腺激素受体抗体、甲状腺球蛋白抗体、抗核抗体、抗心磷脂抗体、抗β2糖蛋白1抗体阳性。男女组胰岛素自身抗体差异无统计学意义。

FT1DM发病前14d内多有畏寒、流涕、咳嗽、恶心、呕吐、腹痛等前驱症状。起病时表现为显著的高血糖而HbA1c接近正常，胰岛β细胞迅速破坏，胰岛功能丧失，短期内即发生糖尿病急性并发症。少数患者伴有意识障碍，部分患者合并心脏、肝脏、肾脏、横纹肌等多脏器功能衰竭。若妊娠合并FT1DM，发生流产、死胎的风险极高^[2,29]。胰腺影像学常无出血、坏死征象，极少数患者会出现胰腺水肿，但胰腺组织病理检查无急性胰腺炎表现^[9]。本研究116例患者中，发病血糖为18mmol/L~80.65mmol/L，中位糖化血红蛋白为6.4%，空腹C肽为0~0.27ng/m，餐后2hC肽为0~0.43ng/mL，且女性发病时血糖及空腹C肽水平更低。74.76%患者胰酶水平升高，6.56%患者胰腺影像学有胰腺炎改变。

FT1DM起病迅速，病情凶险，当临床高度怀疑该病时，应立即纠正糖尿病酮症酸中毒^[9]。若PF患者，其病情更加危急，死胎风险极高，故尽快纠正糖尿病酮症酸中毒并及时行剖宫产非常关键。待病情稳定后，渐渐过渡至慢性期胰岛素替代治疗，一般选择胰岛素泵或超短效胰岛素联合中长效胰岛素强化治疗^[2,30-31]，胰岛素剂量0.4~0.8IU/kg。但由于胰岛β细胞迅速破坏，胰岛功能几乎完全、不可逆的丧失，患者血糖波动较大，低血糖发生率较高^[32]。指南建议，胰岛素泵治疗可以使低血糖发生率更少，血糖更稳定^[33-34]。本研究116例患者中，89.69%患者使用胰岛素强化治疗，男女组胰岛素治疗比例差异无统计学意义。

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] 周健. 关注暴发性1型糖尿病[J]. *中国医学杂志*, 2017, 97(28): 2161-2163.
- [3] 吴晗, 方兴宇, 于森, 等. 单中心22例暴发性1型糖尿病临床特征分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(9): 590-595.
- [4] 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.
- [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]. *中华糖尿病杂志*, 2010, 26(3): 188-191.
- [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] 应令雯, 马晓静, 周健. 暴发性1型糖尿病病因及发病机制的研究进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(2): 139-142.
- [8] 罗说明, 马小茜, 周智广. 暴发性1型糖尿病的遗传学特征[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(8): 561-563.
- [9] 王晓晶, 王彤, 于森, 等. 12例暴发性1型糖尿病临床特征分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 26(1): 69-73.
- [10] 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(8): 188.
- [11] Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes—an important subtype in East Asia[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(8): 959-964.
- [12] Shibasaki S, Imagawa A, Tauriainen S, et al. Expression of tolllike receptors in the pancreas of recent-onset fulminant type 1 diabetes[J]. *Endocr J*, 2010, 57(3): 211-219.
- [14] Farrant M T, Rowan J A, Cundy T. Fulminant type 1 diabetes in pregnancy[J]. *Intern Med J*, 2016, 46(10): 1212-1215.
- [15] 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*, 2016, 91(2): 471-476.
- [16] 陈婧, 宁丹, 李翔, 等. 人工流产后暴发性1型糖尿病一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(3): 189-190.
- [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] Minegaki Y, Higashida Y, Ogawa M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome complicated with concurrent fulminant type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis[J]. *Int J Dermatol*, 2013, 52(3): 355-357.
- [19] Sekine N, Motokura T, Oki T, et al. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome[J]. *JAMA*, 2001, 285(9): 1153-1154.
- [20] Sommers L M, Schoene R B. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with pancreatic exocrine abnormalities and new-onset diabetes mellitus[J]. *AMA Arch Intern Med*, 2002, 162(10): 1190-1192.
- [21] Chiou C C, Chung W H, Hung S I, 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.
- [22] Dubois-Laforge D, Moachon L, Laude H, et al. Fulminant type 1 diabetes in the course of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5): e68.
- [23] Ochiai H, Okazaki H, Ogata H, et al. Case report: A case of fulminant type 1 diabetes associated with drug-induced hypersensitivity syndrome[J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2014, 103(5): 1183-1186.
- [24] 邱俊霖, 詹淑萍, 黄珩, 等. 药物超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.
- [25] Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Incidence, pathogenesis and management[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2): 139-147.
- [26] Adachi J, Mimura M, Gotyo N, et al. The development of fulminant type 1 diabetes during chemotherapy for rectal cancer[J]. *Int Med*, 2015, 54(7): 819-822.
- [27] Gaudy C, Clévy C, Monestier S, et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(11): 182-183.
- [28] 郑超, 林健, 黄干, 等. 暴发性1型糖尿病的免疫学特征探讨[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(36): 2544-2547.
- [29] 郑媛媛, 王桂侠, 吕游, 等. 暴发性1型糖尿病1例报道[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(4): 720-721.
- [30] 杨娜, 张化冰, 李玉秀. 《美国糖尿病学会2019年版糖尿病医学诊疗标准》更新与解读[J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(5): 476-480.
- [31] 饶湖英, 吴一行, 肖文霞, 等. 胰岛素泵强化治疗对初治2型糖尿病的疗效及预后[J]. *罕少疾病杂志*, 2020, 27(2): 41-43.
- [32] 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.
- [33] 汤吉梅, 于江苏, 屠伟平. 暴发性1型糖尿病临床特征及随访结果分析[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(4): 285-287.
- [34] 宋娟, 张淑芬, 王杰平. 胰岛素治疗时机对妊娠期糖尿病母婴结局的影响[J]. *罕少疾病杂志*, 2019, 26(5): 56-58.

(收稿日期: 2021-01-20)