

## · 病例报告 ·

## 胰腺纤维钙化性糖尿病 1 例并文献复习

杨绍玲 陈铭 李楠 徐璐 罗伊丽 张曼娜 卜乐 林紫薇 李鸿 曲仲

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81500687);国家重点研发计划资助项目(2016YFC1305601)

**Fibrocalculous pancreatic diabetes; one case report and literature review** Yang Shaoling, Chen Ming, Li Nan, Xu Lu, Luo Yili, Zhang Manna, Bu Le, Lin Ziwei, Li Hong, Qu Shen. Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China  
Corresponding author: Li Hong, Email: lihong\_endo@tongji.edu.cn

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81500687); National Key Research and Development Program of China (2016YFC1305601)

胰腺纤维钙化性糖尿病(FCPD)是一种继发于胰腺外分泌疾病的特殊糖尿病类型,主要见于非洲、印度等热带发展中国家。其发病率低,临床少见,容易误诊。我院近期收治 1 例 FCPD 患者,表现为长期腹泻黄色稀便、糖尿病,30 年未能明确诊断,现报告如下,以提高临床医生对本病的认识。

### 1 临床资料

患者男性,66 岁。因发现血糖升高 30 余年,反复心慌出汗 1 个月,于 2015 年 5 月收治入院。患者 30 余年前因出现明显口干、多饮、多尿、体重进行性减轻,至外院就诊,查随机血糖为 30 mmol/L,诊断为“糖尿病”,予口服降糖药治疗。20 年前因血糖控制不佳,改用胰岛素治疗。近 1 个月来,患者夜间反复出现大汗淋漓、四肢无力、烦躁,自测最低血糖为 1.7 mmol/L,进食后症状可缓解。病程中,患者反复腹泻,为黄色稀便,多达一日 7~8 次,无腹痛。追问病史,患者既往慢性腹泻病史 37 年,当地医院诊断为肠炎。34 年前于外院诊断糖尿病同时诊断慢性胰腺炎。甲状腺功能亢进症病史 10 余年,曾药物治疗;无木薯食用史,无烟酒嗜好。查体:生命体征平稳;精神萎靡,反应迟钝;皮肤弹性差,皮温低;慢性病容,消瘦体型;双眼视物模糊;心、肺、腹及四肢查体未见异常。身高 162 cm,体重 53.6 kg,体重指数 20.42 kg/m<sup>2</sup>。

化验检查:血、尿、便常规,肝、肾功能均正常。

血、尿酮体阴性。HbA1c 6.2%。糖耐量试验:0 min 3.6 mmol/L;30 min 7.7 mmol/L;60 min 12.0 mmol/L;120 min 19.7 mmol/L;180 min 18.6 mmol/L;C 肽释放试验:0 min 0.23 μg/L;30 min 0.73 μg/L;60 min 1.22 μg/L;120 min 1.73 μg/L;180 min 2.11 μg/L。谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)12 IU/ml(0.51~30 IU/ml),胰岛细胞抗体(-);血淀粉酶:43.0 U/L(≤220 U/L),血脂肪酶:7 U/L(13~63 U/L);垂体催乳素 3 055 mIU/L(102~496 mIU/L,1 ng/ml=1 mIU/L×21.2);血清 FT<sub>3</sub>4.37 pmol/L(2.8~6.3 pmol/L),血清 FT<sub>4</sub>14.03 pmol/L(10.5~24.4 pmol/L),血清总 T<sub>3</sub>1.35 nmol/L(1.0~3.0 nmol/L),血清总 T<sub>4</sub>114.7 nmol/L(55.5~161.3 nmol/L),促甲状腺激素 8.236 mIU/L(0.38~4.34 mIU/L),甲状腺球蛋白抗体>1 000 IU/ml(<110 IU/ml),甲状腺微粒体抗体 58.92 IU/ml(0.16~10 IU/ml),甲状腺过氧化物酶抗体>340 IU/ml(<40 IU/ml),促甲状腺激素受体抗体 0.41 IU/L(0~1.75 IU/L)。胰腺 CT 示胰腺萎缩伴胰管扩张、多发钙化灶(图 1)。双能 X 线骨密度检测示骨质疏松(T 分数:第 1~4 腰椎 -3.0,右髌 -2.6,股骨颈 -3.0)。心电图示上、下肢周围神经损害。眼科检查提示糖尿病视网膜病变、白内障。血管超声示双侧颈动脉及双下肢动脉硬化伴斑块形成。垂体 MRI 示垂体前叶左侧异常信号灶,微腺瘤可能。

诊疗经过:临床诊断:FCPD,低血糖症,代谢性白内障,糖尿病视网膜病变、血管周围神经病变,骨质疏松症,甲状腺功能减退症,高催乳素血症。予优泌林®早 4 U、中 3 U、晚 3 U,重组甘精胰岛素 7 U 睡

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.05.017

作者单位:200072 同济大学附属上海市第十人民医院内分泌科

通信作者:李鸿,Email:lihong\_endo@tongji.edu.cn

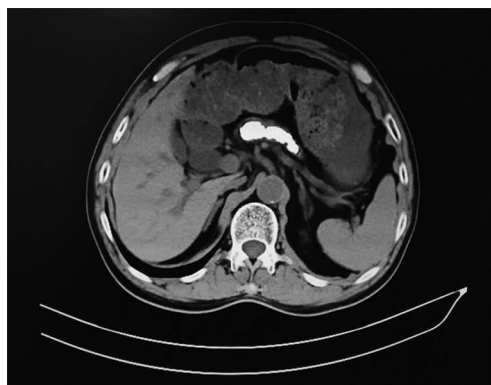


图1 患者入院后胰腺 CT:提示胰腺萎缩伴胰管扩张、多发钙化灶

前,阿卡波糖 50 mg tid 降糖;酪酸梭菌活菌片、胰酶等改善腹泻;优甲乐 75  $\mu$ g qd 控制甲状腺功能减退症;溴隐亭治疗高催乳素血症。血糖控制良好、腹泻缓解后出院。1 年后随访,患者大便恢复正常,体重增加近 10 kg,甲状腺激素、催乳素水平正常。

## 2 讨论

FCPD 由 Zuidema<sup>[1]</sup> 在 1959 年首先报道。1998 年, Mohan 等<sup>[2]</sup> 建议将热带性胰腺炎统称为纤维钙化性胰腺炎,并将继发于此的糖尿病称为 FCPD。FCPD 的病因目前尚不明确。推测营养不良及某些特殊食物如木薯可能是主要病因。此外,还与遗传因素(如丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal 1 型基因、人类白细胞抗原基因-DQB1、肿瘤坏死因子微卫星基因)和环境因素(如氧化应激及微量元素缺乏)有关<sup>[3-4]</sup>。大部分 FCPD 患者来自营养状况较差人群,好发于 10~30 岁。典型的 FCPD 累及胰腺内、外分泌功能,表现为腹痛、胰腺结石、脂肪泻和糖尿病等<sup>[5]</sup>。

FCPD 的主要诊断标准为:(1)多发生于热带地区。(2)符合 WHO 制定的糖尿病诊断标准。(3)存在慢性胰腺炎的证据:腹部 X 线可见胰腺钙化或存在以下 4 点中的任意 3 点:自幼腹痛;胰腺形态异常(超声、CT 或内镜逆行胆胰管造影提示胰管扩张);脂肪泻;粪便糜蛋白试验提示胰腺功能异常。(4)除外酒精性或其他原因导致的慢性胰腺炎<sup>[2]</sup>。

鉴别诊断方面,应注意与酒精性慢性胰腺炎继发的糖尿病进行鉴别,饮酒史是主要鉴别点。FCPD 还易被误诊为 1 型糖尿病:1 型糖尿病有明显酮症倾向,而 FCPD 很少发生酮症;1 型糖尿病患者 GADA 阳性率较高,而 FCPD 患者多为阴性。此外,胰腺结石是 FCPD 的特征性改变<sup>[6]</sup>。

本例患者青年起病,体型消瘦;胰腺炎病史在

前,反复腹泻;胰岛细胞抗体、GADA 阴性;胰腺萎缩伴胰管扩张、多发钙化灶。综上所述,FCPD 诊断成立。

目前关于 FCPD 的治疗尚无大规模临床研究参考,改善营养及妥善处理糖尿病是治疗的关键。有研究提出,胰岛素治疗会增加胰腺癌的患病风险,但当患者胰岛功能较差,糖尿病并发症风险远高于胰腺癌风险时,应首选胰岛素治疗<sup>[7]</sup>。此外,胰酶替代治疗不仅可增加消化能力,缓解腹泻,还可通过改善蛋白质和脂肪吸收,刺激肠促胰岛素释放,协助控制血糖<sup>[8]</sup>。

与普通糖尿病对比,FCPD 视网膜、肾脏、神经以及外周血管病变发病率无明显差异,但心、脑血管等大血管并发症风险显著低于普通糖尿病患者<sup>[9]</sup>。研究认为 FCPD 预后较差,诊断糖尿病后,平均生存时间为 25 年<sup>[10]</sup>。糖尿病肾病、感染、胰腺癌是死亡的主要原因<sup>[11]</sup>。改善营养状况及良好的血糖控制有助于改善 FCPD 的预后<sup>[12]</sup>。

本例患者除糖尿病外,另合并有代谢性白内障、甲状腺功能减退症及高催乳素血症。目前尚未见诸多相关合并症的报道。现分析如下:代谢性白内障除与糖尿病相关外,长期营养不良使机体产生过量自由基,易诱导晶状体发生变性,加快白内障的发生。患者经历甲状腺功能亢进症-甲状腺功能减退症的演变,伴甲状腺过氧化物酶抗体与甲状腺球蛋白抗体明显升高,考虑与自身免疫性甲状腺炎相关,是否与 FCPD 相关,尚未见文献报道。高催乳素血症与甲状腺功能减退症有关。另外,长期慢性腹泻及低血糖等应激状态也可引起催乳素水平升高。

患者存在长期腹泻、糖尿病、胰腺钙化等临床表现,是一典型 FCPD 病例。但患者 30 余年未能明确诊断。提醒临床医生对于青年起病、体型消瘦、胰岛功能不佳、无酮症倾向且伴慢性腹泻的糖尿病患者应注意筛查本病。

## 参 考 文 献

- [1] Zuidema PJ. Cirrhosis and disseminated calcification of the pancreas in patients with malnutrition[J]. Trop Geogr Med, 1959, 11(1):70-74.
- [2] Mohan V, Naglotimath SJ, Yajnik CS, et al. Fibrocalculous pancreatic diabetes [J]. Diabetes Metab Rev, 1998, 14(2): 153-170.
- [3] Hassan Z, Mohan V, Ali L, et al. SPINK1 is a susceptibility gene for fibrocalculous pancreatic diabetes in subjects from the

- Indian subcontinent[J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(4): 964-968. DOI: 10.1086/342731.
- [4] Chowdhury ZM, McDermott MF, Davey S, et al. Genetic susceptibility to fibrocalculus pancreatic diabetes in Bangladeshi subjects: a family study [J]. Genes Immun, 2002, 3(1): 5-8. DOI: 10.1038/sj.gene.6363814.
- [5] Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(4): 338-342. DOI: 10.1002/dmrr.2260.
- [6] Govindarajan M, Mohan V, Deepa R, et al. Histopathology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculus pancreatic diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2001, 51(1): 29-38.
- [7] Maisonneuve P, Lowenfels AB, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Past medical history and pancreatic cancer risk: results from a multicenter case-control study [J]. Ann Epidemiol, 2010, 20(2): 92-98. DOI: 10.1016/j.annepidem.2009.11.010.
- [8] Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292(1): E324-E330. DOI: 10.1152/ajpendo.00059.2006.
- [9] Kanta Barman K, Padmanabhan M, Premalatha G, et al. Prevalence of diabetic complication in fibrocalculus pancreatic diabetic patients and type 2 diabetic patients: a cross-sectional comparative study [J]. J Diabetes Complications, 2004, 18(5): 264-270. DOI: 10.1016/S1056-8727(03)00074-6.
- [10] Mohan V, Premalatha G, Padma A, et al. Fibrocalculus pancreatic diabetes. Long-term survival analysis [J]. Diabetes Care, 1996, 19(11): 1274-1278.
- [11] Chari ST, Mohan V, Pitchumoni CS, et al. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiological study [J]. Pancreas, 1994, 9(1): 62-66.
- [12] Mittal N, Mehrotra R, Agarwal G, et al. The clinical spectrum of fibrocalculus pancreatic diabetes in north India [J]. Natl Med J India, 2002, 15(6): 327-331.

(收稿日期: 2017-01-20)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号: 按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计(应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计(应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料, 用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选择合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 应写明所用统计学方法的具体名称(如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等); 在用不等式表示  $P$  值的情况下, 一般情况下选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式, 无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间。

本刊编辑部