

· 病例报告 ·

暴发性 1 型糖尿病合并重度脂肪肝 1 例并文献复习

赵一璟 张婧婧 胡斌 张青 曹雯 王昆
南京医科大学附属江宁医院内分泌科 211100

通信作者:曹雯,Email:caow1900@126.com;王昆,Email:goldinnanjiang@163.com

基金项目:江苏省中医药管理局国家中医临床研究基地(江苏省中医药研究院)开放课题项目(JD2019SZXYB08)

Fulminant type 1 diabetes mellitus with severe fatty liver: a case report and literature review Zhao Yijing, Zhang Jingjing, Hu Bin, Zhang Qing, Cao Wen, Wang Kun. Department of Endocrinology, the Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China

Corresponding author: Cao Wen, Email: caow1900@126.com; Wang Kun, Email: goldinnanjiang@163.com

Fund program: Jiangsu Administration of Traditional Chinese Medicine, The National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine (Jiangsu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine) Open Project(JD2019SZXYB08)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200423-04064

暴发性 1 型糖尿病(fulminant type 1 diabetes, FT1DM)是 21 世纪以来发现的一种 1 型糖尿病的新亚型,其特征是起病突然,高血糖症状持续很短时间(<1 周)内即出现酮症或酮症酸中毒,糖尿病相关自身抗体呈阴性,发病时几乎没有 C 肽分泌^[1]。本病发病急且重,代谢紊乱严重,容易合并多器官损害,且缺乏特异性临床症状,除非及时准确诊断并及时治疗,否则本病难以控制,死亡风险高。也有研究报道,与酮症或酮症酸中毒相关的 1 型糖尿病中,FT1DM 占 15%~20%^[2]。因而对于先前诊断为其他类型糖尿病的患者,当出现酮症酸中毒时应注意与本病的鉴别诊断。本文报道 1 例 FT1DM 合并重度脂肪肝并进行文献复习,以供临床医师参考学习。

1 病例介绍

患者,女性,22 岁,因“口干、多饮、多尿 1 周,发热伴乏力 2 d”以“糖尿病酮症酸中毒,糖尿病”于 2019 年 10 月 27 日入住南京医科大学附属江宁医院。患者 1 周前无明显诱因出现口干、多饮、多尿,夜尿增多,无体重减少,未予重视。2 d 前无明显诱因出现发热,最高至 37.5℃,伴乏力、恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,至外院就诊后考虑为“上呼吸道感染”,予“柴胡颗粒”等退热对症治疗后症状无明显改善。2019 年 10 月 27 日因症状加重,出现神志不清,至南京医科大学附属江宁医院急诊科就诊,急诊查体:神志欠清,精神萎靡,甲状腺无肿大,质软,无压痛。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心率

98 次/min,律齐,未闻及病理性杂音。上腹部轻压痛,无反跳痛,无移动性浊音。双下肢无水肿。急查血气分析:pH7.21↓,氧分压 198.9 mmHg↑(1 mmHg = 0.133 kPa),二氧化碳分压 16.70 mmHg↓,葡萄糖 34.71 mmol/L↑,实际碳酸氢根 6.80 mmol/L↑,标准碳酸氢根 11.10 mmol/L↑,剩余碱(全血) -18.20 mmol/L↓,细胞外液剩余碱 -21.20 mmol/L↓,血浆乳酸 2.5 mmol/L;尿常规:葡萄糖++++↑,酮体++↑,尿胆原+-↑;肌红蛋白 1835 μg/L↑,肌酸激酶同工酶 12 μg/L;胸腹部 CT:右下肺环形小结节,建议抗炎 2 周后短期复查,左下肺磨玻璃小结节,建议 6 个月后复查;重度脂肪肝(图 1);双肾盂钙盐沉积。诊断为:(1)糖尿病酮症酸中毒。(2)重度脂肪肝。(3)肺结节,收住入 ICU。入院后予补液扩容、抑酸护胃、纠正内环境紊



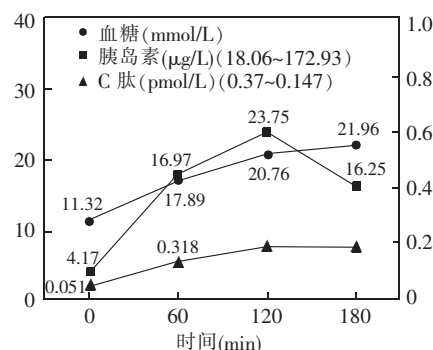
注:FT1DM:暴发性 1 型糖尿病

图 1 FT1DM 患者腹部 CT

乱、吸氧等对症治疗。10 月 29 日患者神志转清,生命体征平稳,转至内分泌科进一步诊治。入科时:患者神志尚清,精神一般,口干、多饮、多尿,乏力,无视物模糊,无手脚麻木,无恶心、呕吐,上腹部隐痛,病程中无体重减少,无胸闷、胸痛,无头晕、头疼,无心慌、手抖,无腹泻,食欲差,大便可。否认有“高血压、心脏病、脂肪肝”等既往史。既往长期不规律节食,否认近期有高糖高脂饮食、生酮饮食或暴饮暴食等不良饮食习惯,否认有近期暴瘦。平素月经规律。父母体健,非近亲结婚。其三代内无糖尿病患者。否认其他家族遗传病史。

入科后查体:体温(腋温)37.4℃,心率 101 次/min,呼吸 16 次/min,血压 112/63 mmHg,身高 168 cm,体重 54 kg,体重指数 19.13 kg/m²,神志尚清,精神一般,发育良好,体型偏瘦,平车入病房,自动体位,查体合作,无特殊体貌,皮肤未见黄染或黑棘皮表现,浅表淋巴未及肿大。甲状腺无肿大,质软,无压痛。双肺(-),心脏听诊律齐,余(-)。上腹部轻压痛,无反跳痛,无移动性浊音。肛门及外生殖器发育正常。双下肢无水肿,足背动脉正常。双下肢无水肿。

实验室检查:住院期间血气分析结果如表 1 所示;血常规:红细胞计数 $3.62 \times 10^{12}/L \uparrow$,血红蛋白 93 g/L,白细胞计数 $9.42 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $7.81 \times 10^9/L$,C 反应蛋白在参考范围;尿常规:尿糖++++ \uparrow ,酮体++ \uparrow ,尿胆原+- \uparrow ;粪便常规正常;生化:总蛋白 51 g/L \downarrow ,白蛋白 29.3 g/L \downarrow ,球蛋白 21.7 g/L,胆固醇 2.33 mmol/L \downarrow ,甘油三酯 0.81 mmol/L,高密度脂蛋白-胆固醇 0.85 mmol/L \downarrow ,低密度脂蛋白-胆固醇 1.12 mmol/L,肝肾功能在参考范围;转入内分泌科后查 HbA1c 6.9%;糖尿病相关抗体:谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素自身抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)阴性;胰岛功能示低平曲线(图 2);患者及其父母糖尿病相关致病基因检测未见基因突变;复查肝功能:丙氨酸氨基转移酶 172 U/L \uparrow ,天门冬氨酸氨基转移酶 135 U/L \uparrow ,谷氨酰转氨酶 48 U/L \uparrow ;尿微量白蛋白/肌酐:60 mg/g \uparrow ;肌红蛋白 138.9 $\mu\text{g/L} \uparrow$,肌酸激酶同工



注:FT1DM:暴发性 1 型糖尿病

图 2 FT1DM 患者胰岛功能

酶 11.2 $\mu\text{g/L} \uparrow$,肌钙蛋白 I 0.065 $\mu\text{g/L}$;B 型利钠肽 3206 ng/L \uparrow ;25 羟维生素 D 47.64 nmol/L \downarrow ;D 二聚体、降钙素原、肿瘤指标、淀粉酶、血沉、甲状腺旁腺激素均在参考范围;性腺轴、甲状腺轴、肾上腺轴相关激素均在参考范围;心电图:(1)窦性心律。(2)非特异性 ST 抬高(V₃、V₄);甲状腺彩超:(1)甲状腺左侧叶低回声结节,大小约 3.3 mm×2.0 mm, TI-RADS 3 级。(2)甲状腺双侧叶囊性结节,左侧较大约 5.1 mm×2.4 mm, TI-RADS 2 级。心脏彩超:轻度三尖瓣关闭不全。颈动脉彩超、下肢动脉彩超未见异常。妇科彩超:(1)腹盆腔积液。(2)左侧附件区囊性包块,大小约 45 mm×31 mm。(3)子宫未见异常。

结合病史及相关辅助检查,考虑诊断:(1)FT1DM、糖尿病酮症酸中毒。(2)重度脂肪肝。(3)肺结节。(4)肝功能异常。(5)甲状腺结节。

治疗经过:转入内分泌科后继续予以补液降糖、纠正电解质紊乱、保肝降酶等对症治疗。2019 年 10 月 30 日复查尿常规提示酮体转阴,血气分析结果提示酸中毒得到纠正(表 1)。复查脑利钠肽、心肌标志物三联、凝血功能均恢复正常。纠正酮症酸中毒后,改用胰岛素泵持续皮下注射控制血糖,出院时胰岛素泵剂量为基础量:门冬胰岛素 0~03:00 0.4 U/h,03:00~08:00 0.5 U/h,08:00~24:00 0.9 U/h,门冬胰岛素餐前大剂量:6 U-0 U-5 U,餐前皮下注射,血糖波动于 4~11 mmol/L。

表 1 患者住院期间血气分析结果变化情况

| 时间 | pH | 氧分压 (mmHg) | 二氧化碳分压 (mmHg) | 血浆乳酸 (mmol/L) | 全血剩余碱 (mmol/L) | 细胞外液剩余碱 (mmol/L) | 实际碳酸氢根 (mmol/L) | 标准碳酸氢根 (mmol/L) |
|-------------|------|------------|---------------|---------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 10.27 20:14 | 7.21 | 198.9 | 16.70 | 2.5 | -18.20 | -21.20 | 6.80 | 11.10 |
| 10.29 07:45 | 7.49 | 197.20 | 29.50 | 0.8 | -0.70 | -2.20 | 21.60 | 23.80 |
| 10.29 14:42 | 7.48 | 71.00 | 41.00 | 1.0 | 6.40 | 7.00 | 30.50 | 29.90 |
| 10.31 08:59 | 7.41 | 86.00 | 44.00 | 1.5 | 2.90 | 3.30 | 27.90 | 27.20 |

注:1 mmHg=0.133 kPa

2 讨论

糖尿病主要为 4 种类型,包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病及特殊类型糖尿病^[3]。本例患者为青年女性,处于非妊娠期,起病则出现酮症酸中毒,空腹 C 肽水平较正常水平明显偏低,不符合妊娠糖尿病及 2 型糖尿病的表现。患者及其父母筛查基因检查未见基因突变,否认胰腺病病史,性腺轴、肾上腺轴、甲状腺轴相关激素水平均在正常值范围,无特殊体征,否认药物或化学物质接触史,否认近期感染病史,不考虑特殊类型糖尿病。

因此推测,患者应属于 1 型糖尿病。1 型糖尿病分为 1a 型糖尿病和 1b 型糖尿病。1a 型糖尿病为自身免疫性糖尿病,包括经典 1 型糖尿病和成人隐匿性自身免疫性糖尿病,1b 型糖尿病为特发型糖尿病,主要有 FT1DM、不典型糖尿病和缺乏自身免疫证据的典型 1 型糖尿病^[4]。经典 1 型糖尿病的主要特征为发病年龄较轻,起病急,酮症倾向大,起病时胰岛素水平和 C 肽水平较低或缺乏,胰岛自身抗体阳性^[4]。但本病例患者查胰岛自身抗体阴性,不符合免疫介导的经典 1a 型糖尿病。患者查糖尿病抗体阴性,具有典型糖尿病表现,HbA1c 略高于正常水平,不考虑不典型糖尿病和缺乏自身免疫证据的典型 1 型糖尿病。排除其他类型糖尿病后,考虑本病为 FT1DM。

FT1DM 是 1 型糖尿病的一种亚型,在东亚相对常见。关于本病的一些病例报告和研究的起源源于日本。现国际上仍是多采用 Imagawa 等^[1]提出的诊断标准:高血糖出现很短时间(<1 周)内出现酮症或酮症酸中毒;初次就诊时血糖 >16 mmol/L, HbA1c <8.5%;几乎没有 C 肽分泌(尿中 C 肽水平 <10 μg/d),3 条需同时具备方能诊断本病。此外,FT1DM 患者的胰岛自身抗体多呈阴性,如 ICA、GADA、IAA 等,少数患者体内可检测到胰岛自身抗体。

本病确切的发病机制目前尚不清楚。现认为和遗传易感性、病毒感染、药物、妊娠状态和自身免疫相关。某些遗传背景会增加本病风险,包括特定的人白细胞抗原(HLA)类型。日本的一项研究表明,HLA-DR4 在 FT1DM 中常见,而 HLA-DR9 在经典 1 型糖尿病中更为常见^[5]。病毒感染也被认为是该病的诱因之一,大多数患者在发病前会表现出感冒症状或胃肠道感冒症状^[6]。除感染外,有文献报道了 1 例伴有雷氏综合征的 FT1DM 病例^[7],提示抗炎药物可能会诱发 FT1DM。目前还没有关于其他药物可能导致 FT1DM 的报道。本文报道的病例并不支

持有病毒感染或药物影响的证据。此外,妊娠状态也是糖尿病的常见诱因之一,特别是产前 3 个月和产后 2 周内发生本病的概率更高^[8]。有研究报道,本病胰腺组织活检常见胰岛 β 细胞和胰岛 α 细胞的数量减少以及淋巴细胞浸润^[9]。因而学者们认为自身免疫在 FT1DM 的发生中亦起关键作用。

经典自身免疫性 1 型糖尿病与胰岛 β 细胞数量的减少有关,而 FT1DM 与胰岛 β 细胞和胰岛 α 细胞的减少均有关。这两种疾病最重要的临床表现区别是 FT1DM 从高血糖症状到发生酮症的转变更为迅速^[10]。与自身免疫性 1 型糖尿病患者相比,FT1DM 胰岛功能衰竭更快,没有类似经典 1 型糖尿病患者的“蜜月期”,通常需要更大剂量的胰岛素治疗。因而对本病患者而言,急性期按照糖尿病酮症酸中毒的处理原则进行处理,之后长期使用胰岛素泵是更好的治疗选择^[11]。

FT1DM 患者也常伴有血清淀粉酶水平升高,有研究通过尸检发现,本病的胰腺病理变化与急性胰腺炎并不相同^[12]。淀粉酶的升高也会发生在自身免疫性 1 型糖尿病中,因而血清淀粉酶水平并非本病的特异性指标^[13]。考虑到酮症酸中毒的患者会出现急腹症表现,因而在接诊患者时,需注意与急性胰腺炎的鉴别诊断。

FT1DM 容易合并有多器官损伤,如心律失常、心脏骤停、急性肾衰竭、横纹肌溶解综合征等均有报道^[9]。临床表现多样化,容易误诊,且若处理不及时可导致患者在短期内死亡。本例患者在病程进展中出现了肝细胞损伤、心肌损伤、肾脏损伤等表现,考虑和血糖急剧升高、酮症酸中毒迅速进展导致器官供氧减少、代谢紊乱相关。

本病例中患者体型偏瘦,出现重度脂肪肝也值得重视。脂肪肝常见类型有肥胖性脂肪肝、酒精性脂肪肝、糖尿病脂肪肝、药物性脂肪肝、营养不良性脂肪肝等^[14]。患者无代谢性疾病、无服用药物等病史,否认近期有高糖高脂、生酮饮食或暴饮暴食等不良饮食习惯,结合患者常年不规律节食,重度脂肪肝考虑为长期营养不良导致。一方面,脂蛋白是输出肝脏内多余脂类物质的载体,长期营养不良导致脂蛋白合成减少,脂质无法从肝脏中运输出去,甘油三酯在肝内不断堆积而形成脂肪肝^[15-16]。另一方面,FT1DM 胰岛 β 细胞破坏速度极快,胰岛素严重缺乏,体内葡萄糖的利用减少,为保证机体能量供应,脂肪分解代谢相对增加,血中游离脂肪酸增多,而血液中的脂肪酸大多经血液输入肝内,大量脂肪酸被

肝脏重新摄取加剧了脂质在肝内堆积。值得注意的是,脂肪肝、脂肪肝炎病变等又会进一步影响肝功能,肝功能下降又可使肝脏合成蛋白的能力下降,进而导致脂蛋白和载脂蛋白的合成障碍,形成肝脏脂类堆积的恶性循环。

综上所述,FT1DM 起病急且重,代谢紊乱严重,常合并有多器官损伤,预后较差。本病初期容易被误诊为胃肠道疾病或上呼吸道感染,还需不断提高对本病的认识。考虑到这种患者的胰岛 β 细胞几乎完全受损,血糖波动较大,因此本病患者在度过急性期后需长期依赖胰岛素治疗。

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. DOI: 10. 1056/NEJM200002033420501.
- [2] Larger É, Diedisheim M, Donath X, et al. Diagnostic circumstances and clinical forms of type 1 diabetes [J]. Rev Prat, 2018, 68 (6): 614-618.
- [3] Roden M. Diabetes mellitus definition, classification and diagnosis [J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128 (Suppl 2): S37-S40. DOI: 10. 1007/s00508-015-0931-3.
- [4] DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes [J]. Lancet, 2018, 391 (10138): 2449-2462. DOI: 10. 1016/S0140-6736(18)31320-5.
- [5] 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. DOI: 10. 1007/s00125-004-1626-x.
- [6] Inokuchi R, Matsumoto A, Odajima H, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus [J]. BMJ Case Rep, 2012, 2012; bcr 2012006560. DOI: 10. 1136/bcr-2012-006560.
- [7] Rekik NM, Kamoun M, Mnif F, et al. Type 1 diabetes mellitus and Rett syndrome: is there a link? [J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33 (11): 851. DOI: 10. 1007/BF03350352.
- [8] Liu L, Jia W, Liu R, et al. Clinical study of pregnancy-associated fulminant type 1 diabetes [J]. Endocrine, 2018, 60 (2): 301-307. DOI: 10. 1007/s12020-018-1556-x.
- [9] Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes—an important subtype in East Asia [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27 (8): 959-964. DOI: 10. 1002/dmrr. 1236.
- [10] Hosokawa Y, Hanafusa T, Imagawa A. Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes: genes, viruses and the immune mechanism, and usefulness of patient-derived induced pluripotent stem cells for future research [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10 (5): 1158-1164. DOI: 10. 1111/jdi. 13091.
- [11] 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. DOI: 10. 1007/s00125-006-0575-y.
- [12] Shibasaki S, Imagawa A, Hanafusa T, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus: a new class of type 1 diabetes [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 771: 20-23. DOI: 10. 1007/978-1-4614-5441-0_3.
- [13] 何艳, 李舍予, 田浩明, 等. 暴发性 1 型糖尿病和经典自身免疫性 1 型糖尿病的临床特征比较研究 [J]. 生物医学工程杂志, 2013, 30 (3): 597-600. DOI: 10. 7507/1001-5515. 20130112.
- [14] Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45 (4): 639-652. DOI: 10. 1016/j. gtc. 2016. 07. 003.
- [15] Sweet PH, Khoo T, Nguyen S. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. Prim Care, 2017, 44 (4): 599-607. DOI: 10. 1016/j. pop. 2017. 07. 003.
- [16] Badaloo A, Reid M, Soares D, et al. Relation between liver fat content and the rate of VLDL apolipoprotein B-100 synthesis in children with protein-energy malnutrition [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 81 (5): 1126-1132. DOI: 10. 1093/ajcn/81. 5. 1126.

(收稿日期: 2020-04-23)

(本文编辑: 刘欣)

· 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; 用统计计时, 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 χ^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。