

· 专家论坛 ·

1 型糖尿病的诊断与免疫治疗

陈双 杨涛 顾榕

南京医科大学第一附属医院内分泌科 210029

通信作者:顾榕, Email: yong. gu@njmu. edu. cn

【摘要】 1 型糖尿病(T1DM)是 T 细胞介导的胰岛 β 细胞破坏的慢性自身免疫性疾病,表现为胰岛素依赖性的糖代谢紊乱。目前国内外关于 T1DM 的诊断仍没有统一的标准。胰岛素替代治疗仍然是 T1DM 治疗的必要手段,免疫治疗是近 30 年来研究者们尝试预防和逆转 T1DM 的方法,包括抗原特异性免疫治疗和非特异性免疫治疗,尽管其在延缓 T1DM 患者胰岛功能减退方面表现出一定程度的有效性,但尚无突破性的进展,本文将从最新的研究数据总结目前 T1DM 诊断和免疫治疗的相关进展。

【关键词】 1 型糖尿病;诊断;免疫治疗

基金项目:国家自然科学基金(81770777);上海市医药卫生发展基金会糖尿病临床研究项目(I 期 02 研究);南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)优秀中青年人才支持计划

DOI:10. 3760/cma. j. cn121383-20210915-09046

Diagnosis and immunotherapy of type 1 diabetes mellitus Chen Shuang, Yang Tao, Gu Yong. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Gu Yong, Email: yong. gu@njmu. edu. cn

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a T-cell mediated autoimmune disease that directly damages the pancreatic islet β -cells which resulting insulin deficiency and resultant hyperglycaemia. However, the diagnostic criteria for T1DM vary domestically and internationally. Insulin replacement is still the gold standard for the treatment of patients with T1DM. Over the past three decades, immune intervention has been conducted to prevent or reverse T1DM including antigen-specific immunotherapy and non-specific immunotherapy. Although it delays the decline of islet function to a certain extent, but no breakthrough has been achieved. This article summarizes the progress of diagnosis and immunotherapy of T1DM based on the latest research data.

【Keywords】 Type 1 diabetes mellitus; Diagnosis; Immunotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81770777), Diabetes Mellitus Research Foundation Project of Shanghai Medical and Health Development Foundation(phase I study 02), Outstanding Young and Middle-aged Talents Support Program of the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University(Jiangsu Province Hospital)

DOI:10. 3760/cma. j. cn121383-20210915-09046

1 1 型糖尿病的诊断

1 型糖尿病(T1DM)是 T 细胞介导的胰岛 β 细胞破坏的慢性自身免疫性疾病,临床特点常表现为发病年龄小,起病急,酮症酸中毒起病以及依赖胰岛素治疗等。根据是否存在免疫学证据分为 1A 型和 1B 型,本文主要阐述 1A 型(以下简称 T1DM)。目前国内外关于 T1DM 的诊断仍没有统一的标准,本综述将总结目前 T1DM 的诊断进展。

1.1 T1DM 的命名 1965 年世界卫生组织(WHO)首次对糖尿病进行分类,其中一类当时被认为通常发生于儿童和青少年的糖尿病被划分为青少年糖尿病,即现在的 T1DM。1979 年美国国家糖尿病资料研究组委员会将糖尿病分为胰岛素依赖型糖尿病(IDDM,也称 I 型糖尿病)和非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM,也称 II 型糖尿病)^[1]。1980 年 WHO 采用了美国国家糖尿病资料研究组委员会的分类标

准。1997 年糖尿病诊断和分型专家委员会将上述两种糖尿病主要类型分别更名为 T1DM 和 2 型糖尿病 (T2DM), 其中一小部分临床特征与 T1DM 类似而胰岛自身抗体阴性的人群被称为特异性或 1B 型糖尿病, 至此 T1DM 的命名沿用至今。

1.2 T1DM 的分期 T1DM 的自然病程是一个慢性进展的过程, 遗传易感的个体在环境因素的诱发下导致胰岛发生自身免疫, 产生致病性 T 细胞 (Teff) 破坏胰岛细胞, 出现胰岛自身抗体, 进而发生血糖异常, 并最终依赖胰岛素维持生命。2015 年由青少年糖尿病基金会 (JDRF)、美国糖尿病协会 (ADA) 和内分泌学会 (ACE) 共同制定的科学声明中将 T1DM 分为 3 期^[2], 1 期: 患者存在至少 2 个胰岛自身抗体阳性, 但血糖正常, 携带高危基因的该期儿童, 5 年及 10 年发展为显性糖尿病的风险分别为 44%、70%, 终身患病风险为 100%。2 期: 患者存在 2 个及以上抗体阳性, 伴血糖异常而无症状, 5 年内发展为显性糖尿病的风险为 75%, 100% 终身发病。3 期: 具有典型的糖尿病症状与体征, 如三多一少、糖尿病酮症酸中毒。这种分期可以及早识别高风险人群, 为早期免疫干预抢占时机。

1.3 T1DM 的病因诊断

1.3.1 胰岛自身抗体 1974 年胰岛细胞抗体 (ICA) 首次在胰岛素依赖型患者中检出, 揭示了 T1DM 的自身免疫性特点。随后谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA)、胰岛素自身抗体 (IAA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体、锌转运体 8 自身抗体 (ZnT8A) 以及新近的 tetraspanin 7 抗体等相继被发现并用于诊断 T1DM^[3]。国内目前开展的抗体检测方法主要有免疫印迹法、化学发光法、酶联免疫吸附法 (ELISA)、放射免疫法、放射配体法。2016 年国内调查的 20 家单位中, 胰岛自身抗体检测方法以免疫印迹法 (30%)、化学发光法 (20%) 和 ELISA 法 (20%) 居多^[4]。而国际上 86.4% 的权威实验室均联合检测 GADA 和蛋白酪氨酸磷酸酶抗体, 其中采用放射配体法占 54.6%, 采用 ELISA 法占 22.7%, 其他方法所占比例较小。新型电化学发光 (ECL) 抗体检测法只抓取高亲和力抗体, 具有更高的特异性和敏感性, 能够有效提高 T1DM 诊断和预测效能。本研究团队已

经建立成熟的 ECL 检测平台^[5], 且发现在成人糖尿病患者中使用 ECL 法检测 GADA, 有助于识别需早期胰岛素治疗的人群^[6]。

1.3.2 抗原特异性 Teff T1DM 是由胰岛抗原特异性 T 细胞介导的 β 细胞自身免疫性破坏所致。外周血 Teff 的检出及动态变化可反映胰岛自身免疫活动的进展^[7], 针对已知胰岛抗原进行 T 细胞检测, 可在发病前预测疾病风险, 检出的 T 细胞阳性反应性胰岛抗原的种类数越多, 而非单个抗原反应的阳性程度, 对疾病的预测价值越高。对于疑似 T1DM 患者, Teff 检测可作为除抗体外的自身免疫证据的补充。目前 T 细胞检测方法主要包括酶联免疫斑点检测和主要组织相容性复合物 (MHC)-抗原多肽四聚体技术, 两者都依赖被检者的 MHC 类型, 并需要较多的新鲜外周血淋巴细胞, 因此临床推广难度大。同时 T 细胞检测变异性大, 在步骤标准化前尚无法替代抗体检测成为 T1DM 诊断的金标准。

1.3.3 易感基因 T1DM 是一种遗传性多基因疾病, 研究发现, 同卵双胞胎 T1DM 一致性为 30%~70%, 兄弟姐妹患病风险为 6%~7%, 父母一方患 T1DM 的儿童患病风险为 1%~9%^[8]。不同人类白细胞抗原 (HLA) 基因型与 T1DM 的发病关联存在地理和种族的差异, 在高加索人群中, *HLA-DR3-DQ2* (*DR3*) 和 *HLA-DR4-DQ8* (*DR4*) 单倍型是已明确的 T1DM 高危基因。而 *DR3/DR3*、*DR3/DR9* 和 *DR9/DR9* 在我国 T1DM 患者中频率增高^[9]。多项全基因组关联研究 (GWAS) 已经确定了 60 多个与 T1DM 风险相关的非 HLA 位点, 本团队 GWAS 也发现了 2 个新的突变位点 (*rs4320356* 和 *rs3802604*)^[10]。*HLA* 和非 *HLA* 遗传关联基因可以筛查 T1DM 易感人群, 预测未来疾病修饰疗法的潜在靶点, 筛选免疫干预中可能获益的部分人群。然而, 易感基因的检测目前尚不用于诊断 T1DM。

1.4 T1DM 的胰岛功能诊断 1967 年 C 肽首次被发现, 随后其作为反映内源性胰岛素分泌的标志物在临床研究中被广泛应用。T1DM 一直被认为是胰岛素绝对缺乏, 然而, 如何采用 C 肽评价胰岛素缺乏尚没有定论, 即使在长病程的 T1DM 患者中仍能检测出 C 肽。糖尿病控制和并发症研究 (DCCT) 发

现,混合餐试验(MMTT)刺激后 C 肽 >0.2 nmol/L 的 T1DM 患者发生糖尿病相关并发症的概率明显低于 C 肽 <0.2 nmol/L 的人群^[11]。因此,多数 T1DM 的临床研究将 MMTT 刺激后 C 肽 >0.2 nmol/L 作为纳入标准之一。瑞典的一项研究发现,随机 C 肽 <0.2 nmol/L 诊断 T1DM 的预测价值 $>99.8\%$ ^[12]。Jones 等^[13]认为刺激后或餐后 C 肽 <0.2 nmol/L 或者空腹 C 肽(FCP) <0.08 nmol/L 或餐后尿 C 肽/尿肌酐 <0.2 nmol/mmol 可以作为胰岛素绝对缺乏的切点,可见 C 肽用于诊断 T1DM 的切点仍有争议。

1.5 T1DM 的临床诊断模型 Shields 等^[14]对既往鉴别 T1DM 和 T2DM 的研究综述发现,诊断时年龄、开始使用胰岛素时间及体重指数(BMI)是区分两者的关键,但开始使用胰岛素时间常受临床医生选择偏倚的影响。韩国的一项研究使用 FCP 区分 T1DM 和 T2DM,结果提示 FCP <0.6 ng/ml 基本排除 T2DM,而 FCP >3 ng/ml 则不考虑 T1DM^[15]。本研究团队 2016 年在国内首次建立了含初诊时年龄、BMI 和 C 肽值[分别为基础(C_0)、餐后 120 min(C_{120})和 C 肽曲线下面积(C_{auc})]的 T1DM 临床诊断模型(CODE):CODE- C_0 、CODE- C_{120} 和 CODE- C_{auc} ,设定双切点分别诊断 T1DM 和 T2DM,并筛选出需要抗体检测的未分型糖尿病患者,为基层医生诊断 T1DM 提供了理论依据^[16]。

可见,目前暂无一种临床特点或实验指标可以准确诊断或区分 T1DM 与其他类型糖尿病,诊断 T1DM 应该结合临床特点、胰岛功能、胰岛自身抗体、Teff 等多个指标综合判断,同时需排除特殊类型的糖尿病及尚不能明确分型的糖尿病。

2 T1DM 的免疫治疗

胰岛素的发现使 T1DM 从致死性疾病成为一种可以治疗的慢性病,然而,胰岛素不能阻止免疫系统对胰岛细胞的持续破坏,患者终将进展为脆性糖尿病,出现各种并发症。尽管胰岛素的生产、输注和血糖监测技术都取得了显著进展,大多数的 T1DM 患者治疗仍不理想,T1DM 及其并发症仍然是个人、家庭乃至社会的重大负担。研究表明,保留任何残留的内源性胰岛素分泌对防治 T1DM 并发症均有重要意义。因此,如何逆转或延缓 T1DM 的进程一直是研究

者们不懈努力的方向。本部分从抗原特异性免疫治疗和非特异性免疫治疗阐述 T1DM 免疫治疗的主要进展。

2.1 抗原特异性免疫治疗 研究者们近年来一直在探究通过胰岛自身抗原(Ag)诱导免疫耐受,延缓 T1DM 的发生、发展。目前被广泛研究的 Ag 主要包括 GAD65、胰岛素以及胰岛素原等。糖尿病预防研究(DPT-1)发现,口服或肠外给予小剂量胰岛素均不能延缓易感人群发生 T1DM^[17-18]。随后,临床试验联合研究组(TrialNet)研究重复了 DPT-1 试验中口服胰岛素剂量,随访 2.7 年发现口服胰岛素组与对照组相比,T1DM 发病率并无明显减少^[19]。可见,胰岛素诱导免疫耐受治疗或预防 T1DM 缺乏有效性。同样,GAD65、胰岛素原等在治疗初发 T1DM 患者中未获得理想的治疗效果^[20]。尽管如此,通过优化给药途径(如经淋巴结给药)、给药形式(如纳米微粒、质粒、脂质体等)等的抗原特异性免疫研究仍在继续^[21]。

2.2 抗原非特异性免疫治疗

2.2.1 抗 CD20 单克隆抗体 利妥昔单抗(rituximab)可以与 B 细胞表面 CD20 结合,选择性清除 B 淋巴细胞,减少 Ag 向 T 细胞递呈。Pescovitz 等^[22]发现,利妥昔单抗治疗组 T1DM 患者的 C 肽较对照组保持了 8.2 个月,而在第 2 年的随访中,两组患者胰岛素用量、糖化血红蛋白均无明显差异。

2.2.2 抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA4)抑制剂 阿巴西普(Abatacept)可与抗原递呈细胞(APC)上的 CD80 和 CD86 结合,抑制 T 细胞活化。一项多中心研究发现,接受 Abatacept 治疗的 T1DM 患者在治疗 2 年时 MMTT 刺激后 C 肽较对照组高 59%,C 肽下降总体延缓约 9.6 个月^[23]。

2.2.3 抗 CD3 单克隆抗体 抗 CD3 单抗与 CD3/T 细胞受体结合,可导致 T 细胞对靶抗原无反应。研究发现抗 CD3 单抗(teplizumab 和 otelixizumab)均有延缓新发 T1DM 患者 C 肽下降的作用。此外,近期有研究表明,teplizumab 具有显著推迟高危儿童和成人临床 T1DM 发病和诊断时间的作用,延迟的中位时间为 2 年^[24]。然而大剂量的 otelixizumab 常导致细胞因子释放综合征和 EB 病毒感染等不良反应发

生,而低剂量的otelixizumab虽减少了不良反应,治疗作用也随之消失,关于抗CD3单抗治疗T1DM的有效安全剂量仍需进一步研究^[25]。

2.2.4 抗 CD2 单克隆抗体 阿法西普(alefacept)是一种抗 CD2 融合蛋白,可以阻断 T 细胞活化并诱导记忆性Teff凋亡,在接受两个疗程的alefacept治疗后,T1DM患者的 C_{auc} 明显高于对照组,胰岛素用量及低血糖发生率低于对照组,两组不良反应无差异^[26]。

2.2.5 抗免疫球蛋白 低剂量抗免疫球蛋白(ATG)可以抑制Teff,而高剂量 ATG 杀伤Teff的同时也损伤Treg。低剂量 ATG 联合粒细胞集落刺激因子治疗T1DM患者安全、有效,且TrialNet研究发现,单独低剂量 ATG 与 ATG 联合粒细胞集落刺激因子有类似的治疗作用^[27]。

3 T1DM 免疫治疗展望

回顾既往研究,尽管 T1DM 免疫治疗没有取得突破性的进展,然而其在延缓T1DM患者胰岛功能减退方面表现出一定程度的有效性,某种程度上胰岛素用量的减少和临床指标的改善可以让T1DM患者和家属看到免疫治疗的希望。如何使免疫治疗在合适的人群发挥预期的治疗作用是目前亟需解决的问题,主要应考虑以下几方面。(1)合适的人群:并非所有的T1DM患者均适合行免疫治疗,T1DM发病时胰岛功能所剩无几,在发病早期甚至处于1期和2期的T1DM患者中进行免疫干预可能更有效。(2)合理的剂量:安全是一切治疗的前提,在安全剂量内寻求最大的有效剂量也是开始治疗前需要探究的问题。(3)理想的监测指标:大多数的研究将是否延缓C肽下降作为结局变量,是否需设置中间结局变量或其他更能反映疗效及疾病进展的指标仍需探究。(4)联合治疗:T1DM的免疫损伤的过程涉及多种途径,无论是针对单一抗原亦或单一细胞及炎症因子的治疗均不能长久、有效地治疗T1DM,涵盖多抗原以及抑制T细胞活化或细胞因子的联合治疗可能是今后免疫治疗发展的方向。总之,T1DM免疫治疗之路任重道远。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group [J]. Diabetes, 1979, 28 (12) : 1039-1057. DOI: 10. 2337/diab. 28. 12. 1039.
- [2] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association [J]. Diabetes Care, 2015, 38 (10) : 1964-1974. DOI: 10. 2337/dc15-1419.
- [3] 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.
- [4] 黄干, 杨涛, 刘煜, 等. 中国胰岛自身抗体检测标准化计划报告: 检测方法调查及准确性评估 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8 (12) : 723-728. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674. 5809. 2016. 12. 005.
- [5] 陈恒, 沈敏, 戴皓, 等. 锌转运体 8 自身抗体电化学发光法的建立与应用 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12 (8) : 613-618. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20200429-00255.
- [6] Gu Y, Jia X, Vartak T, et al. Improving clinical utility of GAD65 autoantibodies by electrochemiluminescence assay and clinical phenotype when identifying autoimmune adult-onset diabetes [J]. Diabetologia, 2021, 64 (9) : 2052-2060. DOI: 10. 1007/s00125-021-05492-6.
- [7] Mallone R, Martinuzzi E, Blancou P, et al. CD8⁺ T-cell responses identify beta-cell autoimmunity in human type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2007, 56 (3) : 613-621. DOI: 10. 2337/db06-1419.
- [8] Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes [J]. Lancet, 2016, 387 (10035) : 2331-2339. DOI: 10. 1016/S0140-6736(16)30582-7.
- [9] Luo S, Lin J, Xie Z, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China study No. 6 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (4) : 1693-1700. DOI: 10. 1210/je. 2015-3771.
- [10] Zhu M, Xu K, Chen Y, et al. Identification of novel T1D risk loci and their association with age and islet function at diagnosis in autoantibody-positive T1D individuals: based on a two-stage genome-wide association study [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (8) : 1414-1421. DOI: 10. 2337/dc18-2023.
- [11] Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial [J]. Diabetes Care, 2003, 26 (3) : 832-836. DOI: 10. 2337/diacare. 26. 3. 832.
- [12] Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents [J]. Pediatr Diabetes, 2012, 13 (1) : 45-50. DOI: 10. 1111/j. 1399-5448. 2011. 00807. x.
- [13] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes [J]. Diabet Med, 2013, 30 (7) : 803-817. DOI: 10. 1111/dme. 12159.

- [14] Shields BM, Peters JL, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? a systematic review of the literature[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e9088. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009088.
- [15] Cho MJ, Kim MS, Kim CJ, et al. Fasting serum C-peptide is useful for initial classification of diabetes mellitus in children and adolescents[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19(2): 80-85. DOI: 10.6065/apem.2014.19.2.80.
- [16] 陈双, 付麒, 顾榕, 等. 1 型糖尿病临床诊断模型的建立[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 598-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.006.
- [17] Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1685-1691. DOI: 10.1056/NEJMoa012350.
- [18] Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes; the diabetes prevention trial--type 1[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1068-1076. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1068.
- [19] Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, et al. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes; a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1891-1902. DOI: 10.1001/jama.2017.17070.
- [20] Alhadj AM, Liu YF, Arif S, et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(402). DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf7779.
- [21] Rodriguez-Fernandez S, Almenara-Fuentes L, Perna-Barrull D, et al. A century later, still fighting back: antigen-specific immunotherapies for type 1 diabetes[J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(5): 461-474. DOI: 10.1111/imcb.12439.
- [22] Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): 453-459. DOI: 10.2337/dc13-0626.
- [23] Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes; follow-up 1 year after cessation of treatment[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 1069-1075. DOI: 10.2337/dc13-0604.
- [24] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 603-613. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.
- [25] Keymeulen B, van Maurik A, Inman D, et al. A randomised, single-blind, placebo-controlled, dose-finding safety and tolerability study of the anti-CD3 monoclonal antibody oteplizumab in new-onset type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(2): 313-324. DOI: 10.1007/s00125-020-05317-y.
- [26] Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3285-3296. DOI: 10.1172/JCI81722.
- [27] Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves β -Cell function and improves HbA1c in new-onset type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1917-1925. DOI: 10.2337/dc18-0494.

(收稿日期: 2021-09-15)

(上接第 564 页)

- [6] Wang W, Guo Y, Liao Z, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2011, 40(2): 206-212. DOI: 10.1097/mpa.0b013e31820032ae.
- [7] Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(5): 400-406. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000199.
- [8] Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis; recommendations from PancreasFest 2012[J]. *Pancreatol*, 2013, 13(4): 336-342. DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
- [9] Meier JJ, Breuer TG, Bonadonna RC, et al. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5): 1346-1354. DOI: 10.1007/s00125-012-2466-8.
- [10] Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(42): 7276-7281. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
- [11] Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)--are we neglecting an important disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(3): 203-206. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.12.017.
- [12] Petrov MS, Basina M. Diagnosis of endocrine disease: diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(4): R151-R163. DOI: 10.1530/EJE-20-0974.
- [13] Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11): 1486-1493. DOI: 10.2337/dc17-0542.
- [14] Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management[J]. *Pancreatol*, 2011, 11(3): 279-294. DOI: 10.1159/000329188.
- [15] Cho J, Scragg R, Petrov MS. Postpancreatitis diabetes confers higher risk for pancreatic cancer than type 2 diabetes; results from a nationwide cancer registry[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(9): 2106-2112. DOI: 10.2337/dc20-0207.

(收稿日期: 2021-10-12)