

糖尿病 现代治疗学

王 姮 杨永年 主编



科学出版社
www.sciencep.com

糖尿病现代治疗学

主 编 王 姮 杨永年

副主编 肖新华

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书共 27 章,内容涉及糖尿病学的基础、临床研究进展以及糖尿病的预防和综合治疗措施等诸领域。本书的特点是编著者力求突出新意和实用,有助于广大糖尿病学医护人员对糖尿病知识的全面理解,并提高专业知识水平。

本书可供内分泌专业医护人员及科研人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

糖尿病现代治疗学/王姮,杨永年主编. —北京:科学出版社,2005.8
ISBN 7-03-015953-5

I. 糖… II. ①王… ②杨… III. 糖尿病—治疗学 IV. R587.105

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 081328 号

责任编辑:向小峰 黄 敏 / 责任校对:张怡君

责任印制:刘士平 / 封面设计:陈 敬

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2005 年 8 月第一次印刷 印张:26 1/4 插页:4

印数:1—2 000 字数:605 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

《糖尿病现代治疗学》编写人员

主 编 王 姮 杨永年

副主编 肖新华

编 者 (以姓氏笔画为序)

尹志农 北京协和医院检验科

王 姮 北京协和医院内分泌科

叶红英 上海华山医院内分泌科

白晓枫 中国协和医科大学肿瘤医院

刘 伟 上海医科大学附属仁济医院内分泌科

刘秀琴 北京协和医院神经内科

纪立农 北京大学人民医院内分泌科

纪宝华 北京协和医院心内科

许樟荣 解放军 306 医院内分泌科

张承芬 北京协和医院眼科

李玉秀 北京协和医院内分泌科

杨永年 上海医科大学附属中山医院内分泌科

肖新华 北京协和医院内分泌科

陆志强 上海医科大学附属中山医院内分泌科

俞茂华 上海华山医院内分泌科

姚君厘 上海医科大学附属中山医院内分泌科

赵 平 中国协和医科大学肿瘤医院

闻 杰 上海华山医院内分泌科

柴伟栋 南京医科大学附属江苏省人民医院内分泌科

程 桦 中山医科大学孙逸仙纪念医院内分泌科

谢明智 中国协和医科大学药物研究所

腾香宇 上海医科大学附属中山医院内分泌科

鄢盛凯 北京协和医院检验科

谭 柯 北京协和医院眼科

序

糖尿病是一种严重危害人类健康的疾病,患者遍布于世界各地。我国糖尿病患者居世界第二位,仅次于印度。因此,对糖尿病知识的普及、宣传和教育,对该病的预防、诊治以及并发症的防治都是非常艰巨的工作。

国内已出版糖尿病书籍数本,但缺乏一本全面介绍糖尿病最新治疗的著作,特别是近年来,国际上糖尿病研究进展非常迅速,出现了一些新的观念和认识。基于此,由王姮、杨永年两位教授主编,并组织国内数十位糖尿病专家共同撰写了《糖尿病现代治疗学》一书。这是我国第一部全面、系统介绍糖尿病治疗学的专著,内容涵盖了糖尿病病因学分型,诊断标准,治疗目标,营养、运动治疗的原则与实施细则,降糖药物的化学结构、作用机制和临床应用原则以及一些特殊情况下的糖尿病处理等等。对糖尿病饮食、运动、药物治疗原理及具体措施进行了详细介绍,对包括糖尿病急、慢性并发症的治疗以及在外科、眼科、妇产科等多种特殊情况下的糖尿病处理和儿童糖尿病的治疗进行了详尽叙述,并对当前新的治疗动向予以评述。

我为《糖尿病现代治疗学》一书的出版而高兴。该书内容丰富,资料翔实,实用性强,文字深入浅出,易于理解,对内分泌医师和糖尿病专业医师的医疗、教学和科研工作都具有重要的参考价值。我相信《糖尿病现代治疗学》一书将是广大糖尿病医护人员的良师益友,并对我国糖尿病一、二和三级防治水平的提高与普及起到积极的推动作用。

陈家伟

前 言

糖尿病是一种严重危害人类健康的疾病,其患病率在全球范围内逐年增长,特别是在中国等亚洲发展中国家,糖尿病呈现流行性趋势。糖尿病的防治工作已成为我国重要的卫生保健问题之一。

近年来,国际上有关糖尿病研究成果十分突出,糖尿病学发展非常迅速,从基础理论、临床实践以至防治手段上均出现了一些新的观念和认识,如英国前瞻性糖尿病研究(UK-PDS)的重大成果、美国糖尿病学会及世界卫生组织的糖尿病分型和诊断专家委员会的报告、糖尿病教育和管理、糖尿病心血管危险因素的综合防治、糖尿病经济学观念等。然而,有关研究多散见于专业期刊,国内尚无有关系统论述的专著。为此,我们在参阅国内外有关研究新进展的基础上,结合作者的临床经验编写此书,希望更多的同道关心和从事糖尿病防治研究,共同推动和提高我国糖尿病研究和防治水平。

本书共 27 章,内容涵盖了糖尿病病因学分型,诊断标准,治疗目标,营养、运动治疗的原则与实施细则,降糖药物的化学结构、作用机制和临床应用原则以及一些特殊情况下的糖尿病处理等各方面。对糖尿病饮食、运动、药物治疗原理及具体措施进行了详细介绍,对包括糖尿病急、慢性并发症的治疗以及在外科、眼科、妇产科等多种特殊情况下的糖尿病处理和儿童糖尿病的治疗进行了详尽叙述,力求反映当前糖尿病治疗的国内外先进水平。

本书在编写过程中得到了国内多位糖尿病学专家学者的支持和关怀,他们在繁忙的医疗、教学和科研工作之余积极参与撰写。老前辈陈家伦教授一直关心本书的编写工作,并应邀为本书作序,还有科学出版社张德亮主任和黄敏、李国红编辑对本书的出版给予了大力支持和帮助,在此一并致谢。限于编者水平,本书中不妥之处,敬请读者和同道批评指正。

王 姮 杨永年

目 录

第一篇 总 论

第一章 糖尿病的病因、发病机制及临床特点	(3)
第一节 1 型糖尿病	(3)
第二节 2 型糖尿病	(12)
第三节 特殊类型糖尿病	(25)
第四节 妊娠糖尿病	(57)
第二章 糖尿病诊断标准	(67)
第一节 糖尿病诊断标准修正的背景	(67)
第二节 糖尿病新诊断标准	(68)
第三章 糖尿病治疗目标	(74)
第一节 长期稳定控制血糖、减少并发症的意义	(74)
第二节 糖耐量减低干预治疗的意义及方法	(76)
第三节 代谢指标的控制要求	(78)
第四章 糖尿病饮食治疗的指导原则和实施细则	(83)
第一节 饮食治疗的意义和目的	(83)
第二节 饮食治疗的原则	(83)
第三节 能量	(84)
第四节 三大营养素、无机盐、维生素	(86)
第五节 糖尿病饮食治疗实施方法	(94)
第六节 特殊情况的糖尿病饮食治疗特点	(113)
第七节 饮食治疗实施的评估	(121)
第五章 糖尿病的运动治疗	(122)
第六章 口服抗高血糖药物的化学结构、作用机制及临床应用原则	(133)
第一节 促进胰岛素分泌药物	(133)
第二节 增加外周组织摄取和利用葡萄糖的药物	(139)
第三节 α -葡糖苷酶抑制剂	(150)
第四节 胰岛素增敏剂	(153)
第七章 胰岛素及其类似物的临床应用	(158)
第一节 胰岛素的结构及制剂	(158)
第二节 胰岛素治疗的适应证	(162)
第三节 胰岛素治疗的不良反应	(162)
第四节 胰岛素剂量的调整	(163)
第五节 胰岛素治疗中应注意的问题	(164)

第六节 非注射胰岛素制剂的开发研究	(166)
第八章 各项代谢指标的监测及其意义	(168)
第一节 概述	(168)
第二节 血糖和尿糖	(168)
第三节 葡萄糖耐量试验	(174)
第四节 糖化血红蛋白	(178)
第五节 糖化血清蛋白	(181)
第六节 胰岛素	(186)
第七节 C 肽	(190)
第八节 1,5 脱水山梨醇	(194)
第九节 乙酰乙酸	(197)
第十节 β -羟丁酸	(201)
第十一节 血脂、脂蛋白和载脂蛋白	(204)
第十二节 乳酸	(211)
第十三节 尿微量白蛋白	(214)
第九章 降压药物在糖尿病病人中的应用	(219)
第十章 调脂药物在糖尿病病人中的应用	(228)

第二篇 糖尿病的治疗

第十一章 1 型糖尿病治疗	(239)
第一节 糖尿病教育	(239)
第二节 饮食治疗	(240)
第三节 运动治疗	(241)
第四节 胰岛素治疗	(241)
第五节 脆性糖尿病的治疗	(244)
第六节 1 型糖尿病的预防	(244)
第七节 1 型糖尿病的随访和观察	(245)
第十二章 2 型糖尿病治疗	(247)
第一节 糖尿病教育	(247)
第二节 饮食和运动治疗	(248)
第三节 2 型糖尿病口服降糖药物的治疗选择	(248)
第四节 2 型糖尿病的胰岛素治疗	(249)
第五节 影响糖尿病病人血糖控制的因素	(251)
第六节 2 型糖尿病的综合治疗	(252)
第十三章 线粒体糖尿病和青少年发病的成年型糖尿病	(255)
第十四章 妊娠糖尿病的治疗	(261)

第三篇 急性代谢紊乱的诊断与治疗

第十五章 糖尿病酮症酸中毒	(265)
第十六章 非酮症糖尿病高血糖高渗状态	(279)
第十七章 糖尿病乳酸性酸中毒	(289)
第十八章 低血糖症	(294)

第四篇 慢性代谢紊乱的诊断与治疗

第十九章 糖尿病视网膜病变的诊断与治疗	(303)
第一节 糖尿病视网膜病变的诊断	(303)
第二节 糖尿病视网膜病变的治疗	(309)
第二十章 糖尿病肾脏病变及其处理	(311)
第二十一章 糖尿病神经系统合并症	(333)
第二十二章 糖尿病大血管病变	(345)
第二十三章 糖尿病足病变	(359)

第五篇 糖尿病的特殊问题

第二十四章 糖尿病与外科	(375)
第二十五章 糖尿病与感染	(385)
第二十六章 胰腺移植和胰岛移植的进展	(389)
第二十七章 糖尿病基因治疗的研究	(397)

图版

第一篇

总 论

第一章 糖尿病的病因、 发病机制及临床特点

第一节 1 型糖尿病

1 型糖尿病(T1DM)是指因胰岛 β 细胞破坏导致胰岛素绝对缺乏所引起的糖尿病,分为自身免疫性(包括急性发病及缓慢发病)和特发性。胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)是指病因不同的一组糖尿病,临床上均需应用外源性胰岛素以预防糖尿病酮症酸中毒;而 1 型糖尿病根据病因命名, β 细胞破坏程度不同,临床上大多表现为 IDDM,早期也可表现为非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)。

1 型糖尿病的分布有明显的种族和地区差别。1 型糖尿病的患病率在白种人和以白种人为主的混血儿较高,在亚洲人、非洲黑人、因纽特人等很低。芬兰为 1 型糖尿病发病率最高的国家,达 35/10 万人年;朝鲜和墨西哥最低,仅为 0.6/10 万人年。欧洲 1 型糖尿病发病率有从北向南降低的趋势,希腊为 4.6/10 万人年;例外的是欧洲南部撒丁岛 1 型糖尿病发病率接近芬兰(30/10 万人年),而冰岛的发病率仅为芬兰的 1/3,提示遗传和环境因素在 1 型糖尿病的病因和发病机制中均占有重要地位。王克安等(1999)报道我国 16 个省、市和自治区的 20 个地区 1988 ~ 1996 年 15 岁以下儿童 1 型糖尿病的发病率为 0.57/10 万人年,不同民族和地区之间发病率差异也很大。

随着对成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)的认识及广泛开展自身免疫抗体测定,目前认为 1 型糖尿病所占比例比过去所估计的要高,1 型糖尿病约占糖尿病的 20%,其中 LADA 约占 1 型糖尿病的 20%。

1 型糖尿病的病因和发病机制仍未完全阐明。绝大多数 1 型糖尿病是自身免疫性疾病,遗传因素和环境因素共同参与其发病过程。某些外界因素作用于有遗传易感性的个体,激活了 T 淋巴细胞介导的一系列自身免疫反应,引起选择性胰岛 β 细胞破坏和功能衰竭,体内胰岛素分泌不足进行性加重,导致糖尿病。

一、病因及发病机制

(一) 遗传易感性

1 型糖尿病是一种多基因遗传病,目前已确认人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合体是 1 型糖尿病遗传易感性最重要的基因位点。HLA 是一种细胞表面的糖蛋白,由 HLA 复合体所编码。HLA 复合体位于第 6 对染色体短臂, DNA 片段长度约

3000~4000kb,共有约100个基因座位,按其产物的结构、组织分布与功能可将它们分为三类。HLA-I类基因包括HLA-A、B、C及其他一些功能未明的基因及假基因,其编码的I类抗原存在于所有有核细胞表面,负责呈递外来抗原给CD8⁺T淋巴细胞。HLA-II类基因主要包括HLA-DR、DP和DQ三个亚区,分别编码HLA-DR、DQ、DP分子,表达于成熟B淋巴细胞和抗原呈递细胞(APC)表面,负责将抗原呈递给CD4⁺T淋巴细胞,在调节机体对蛋白抗原(包括自身抗原)的免疫应答中起关键作用。近年来还发现位于HLA II类基因区的大多功能蛋白酶(large multifunctional protease, LMP)基因及抗原肽运载体(transporter associated with antigen processing, TAP)基因的编码产物在内源性抗原的处理、转运中起协同作用。HLA-III类基因编码产物具有各种功能,包括补体成分、肿瘤坏死因子(TNF)、21-羟化酶和热休克蛋白70等。HLA区域的基因和它们所编码的蛋白质具有高度多态性,与免疫调节以及某些免疫疾病的发生密切相关。

20世纪70年代初,Signal、Blajchman和Nerup等先后发现高加索人1型糖尿病易感性与HLA-B15、B8呈正相关,与B7呈负相关。随后又证明上述相关是继发于与HLA-DR位点的连锁不平衡,1型糖尿病与HLA-DR的关联性较强。在高加索人群中,1型糖尿病与DR3、DR4呈正相关,与DR2呈负相关,且与DR3/DR4杂合子的关联性更强。1987年,Todd等报道HLA-DQ β 链第57位非天门冬氨酸与1型糖尿病的易感性有关,DQ β 链第57位天门冬氨酸则抵抗1型糖尿病的发生。随后Khalil等报道,HLA-DQ α 链第52位精氨酸与1型糖尿病易感性有关,DQ α 链第52位非精氨酸则抵抗1型糖尿病的发生,并认为DQ $\alpha\beta$ 异二聚体是1型糖尿病发病的易感二聚体,个体对1型糖尿病的易感性与其所带的DQA、DQB易感基因的数目成剂量依赖性,如DQA1-DQB1的SS/SS基因型(即每个个体拥有的两个DQA1和两个DQB1等位基因均属易感基因S)有最大的相对危险度,DQ $\alpha\beta$ 二聚体的组合方式(即顺式和反式)也与1型糖尿病易感性有关。该结论在除了日本民族以外的世界多数民族中普遍得到证实。许多报道DQA1*0301-DQB1*0302及DQA1*0501-DQB1*0201与1型糖尿病的易感性有关,DQA1*0102-DQB1*0602与1型糖尿病的保护性有关。据称80%~90%的1型糖尿病病人均携带DQA1-DQB1的易感二聚体,然而,日本1型糖尿病病人DQ β 链第57位多数是天门冬氨酸。此外,各民族中有10%~20%的1型糖尿病病人未携带这两类易感性基因,单纯的DQA1、DQB1或DQA1-DQB1二聚体并非已构成1型糖尿病发病的全部遗传背景。目前认为,HLA-DR、DQ均与1型糖尿病的易感性相关联,但以DQ的关联程度较大。由于HLA复合体是一组紧密连锁的基因群,这些连锁在一条染色体上的等位基因很少发生同源染色体间的交换,构成一个单体型(haplotype),在遗传过程中,HLA单体型作为一个完整的遗传单位由亲代传给子代,因此HLA单体型更能反映与1型糖尿病的关联关系,不同民族、不同地区报道的与1型糖尿病易感性关联的单体型不尽相同。例如:

芬兰人:DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*05031(*0502)

希腊人:DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0301

撒丁岛人:DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0302

美国黑人:DR9-DRw57-DQA1*0301-DQB1*0201

阿尔及利亚人:DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201

DRB1 * 0405-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302

日本人: DR9-DQA1 * 0301-DQB1 * 0303

DR4-DQA1 * 0301-DQB1 * 0401

我国台湾高山族: DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQB1 * 0201

DR4-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 (也见于黑人、高加索人)

DR4-DQA1 * 0301-DQB1 * 0401

国内北京儿童医院桑艳梅等报道, DRB1 * 0301-DQA1 * 0501-DQB1 * 0201 为 1 型糖尿病易感单体型。

近年来, LMP、TAP 基因多态性与 1 型糖尿病易感性的关系引起人们的关注, 但国内外研究尚未得出一致结论。Deng 等(1995)发现 LMP2 是 1 型糖尿病的易感基因, 但仅在 DR4-DQ1 * 0302 单体型中有此结论; 国内中山大学孙逸仙纪念医院丁鹤林等(1999)在华南地区的研究提示 LMP2-R/H 基因可能是 1 型糖尿病的易感基因, LMP2-R/R 基因可能是 1 型糖尿病的保护基因, 但有待更多的研究证实。Ronningen 等(1993)发现 1 型糖尿病病人 TAP2-665 位 Thr/Thr 和 687 位 stop/stop 表型频率高于正常人, 正常人 TAP2-665 位 Ala/Ala 和 687 位 Gln/Gln 表型频率增高。目前大多数报道认为 LMP 或 TAP 基因多态性与 1 型糖尿病的关联不能排除是由于与 HLA-DR 或 DQ 的连锁不平衡所致。

胰岛素基因旁一可变数量的串联重复区(variable number of tandem repeats, VNTR)与 1 型糖尿病的易感性相关。VNTR 位于胰岛素基因 5'调控区转录起始点前 365bp, 为由 14~15 个碱基组成的串联重复单位, 其重复单位有 13 种变异, 分别按字母 a~m 命名。根据串联重复单位的数目可将 VNTR 分为 I 类、II 类及 III 类等位基因。在高加索人群中, I 类等位基因(主要是 VNTR 27~47, 含 27~47 个重复元件)与对 1 型糖尿病的易感性有关, III 类等位基因(主要是 VNTR 139~159, 含 139~159 个重复元件)与对 1 型糖尿病的保护性有关。但并非所有的 I 类等位基因均与对 1 型糖尿病的易感性有关。此外, 有报道串联重复序列“e”(其序列为 ATAGGGGTGTGGGG)的重复数目与 1 型糖尿病的保护性成正相关。认为胰岛素基因 VNTR 可能通过影响胰岛素基因或其邻近基因(如胰岛素样生长因子 II)的表达, 从而影响机体对 1 型糖尿病的易感性。

Davies 等(1994)首先报道对人类 IDDM(现称 1 型糖尿病)易感基因相关位点进行全基因组筛查工作。目前通过对家系及群体进行基因组扫描以及人类基因组计划的部分实现已发现十多个 1 型糖尿病易感基因相关位点。IDDM 1(即 HLA 复合体)位于染色体 6p21, IDDM 2(即胰岛素基因区)位于染色体 11p11.5, 再次确认了 IDDM 1 和 IDDM 2, 并证实 IDDM 1 为最重要的易感基因。其他如 IDDM 3 位于染色体 15q26, IDDM 4 位于染色体 11q13, IDDM 5 位于染色体 6q25, IDDM 6 位于染色体 18q21, IDDM 7 位于染色体 2q31, IDDM 8 位于染色体 6q27, IDDM 9 位于染色体 3q21~25, DXS1068 位于染色体 Xq, IDDM 10 位于染色体 11p11.2~q11.2, GCK 位于染色体 7p, IDDM 11 位于染色体 14q24.3~31, IDDM 12 位于染色体 2q33, IDDM 13 位于染色体 2q34 等。这一研究发现又一次证实 1 型糖尿病为多基因遗传病, 其中 IDDM 1 和 IDDM2 分别占 1 型糖尿病家系遗传的 42% 和 10%, IDDM 1 为 1 型糖尿病易感性的主效基因, 其他为次效基因。上述易感基因可能作用于同一或相关的生物学途径, 各易感基因间可呈正性或负性影响, 称“上位效应”, 如

IDDM 1 与 IDDM 2 之间;易感基因也可作用于不同的生物学途径,称“异质性效应”,如 IDDM 1 与 IDDM 3 之间。但有关易感基因之间关系的报道在不同种族和不同研究人群之间并不完全相同。

1 型糖尿病存在着遗传异质性,遗传背景不同的亚型其病因及临床表现不尽相同。有推测 DR3 纯合子引起原发性自身免疫性 1 型糖尿病,而 DR4 纯合子的 1 型糖尿病自身免疫反应则继发于环境因素造成的损伤。DR3 亚组的 1 型糖尿病病人较多出现其他内分泌腺的自身免疫性疾病,女性较多见,起病年龄较大,起病较缓,病情较轻,诊断时很少出现酮尿,倾向于部分缓解,往往持续 ICA 阳性,一般不产生胰岛素抗体;DR4 亚组病人起病年龄较小,起病急,表现为一过性 ICA 抗体阳性,易对外源性胰岛素产生抗体。非 DR3/非 DR4 的 1 型糖尿病病人往往 15 岁以后起病,诊断时 ICA 阳性率低,胰岛素缺乏程度较轻。国内中山医科大学孙逸仙纪念医院程桦等曾报道 1 型糖尿病起病年龄越小,其易感性与 HLA-DQ β 链第 57 位非天门冬氨酸、DQ α 链第 52 位精氨酸及 DR3 阳性的关联越强,提示 1 型糖尿病存在着与起病年龄相关的遗传异质性。

(二) 环境因素

遗传易感性必须与特殊的环境因素相互作用才能起作用。同卵双生子 1 型糖尿病的共显率仅 30%~40%,也提示环境因素在 1 型糖尿病发生中的重要性。环境因素包括病毒感染、化学毒性和饮食因素等,其中病毒感染最重要,也了解得最多。

1. 病毒感染 据报道,与 1 型糖尿病有关的病毒包括风疹病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒、脑心肌炎病毒和巨细胞病毒等。

早在 1864 年,Strang 报道了一例腮腺炎后短期内急性发作的糖尿病;1889 年 Harris 又报道一类似病例。此后 Gunderson 总结 1900~1921 年挪威儿童糖尿病死亡情况,发现其死亡率高峰发生在腮腺炎流行后 3~4 年。1958 年, Melin 和 Ursing 观察到在瑞典某地区腮腺炎暴发流行期间,40 例患病儿童中有 4 例次年罹患糖尿病。1976 年 Sultz 等报道,在纽约 1946~1971 年 112 例新发儿童 1 型糖尿病中,57% 发病前有腮腺炎史。

风疹病毒感染与 1 型糖尿病的关系也较引人注目。一般报道,有胎儿期风疹病毒感染史的儿童和青少年中糖尿病或糖耐量降低的发生率约为 12%~20%。此外,动物实验也证实,新生田鼠受风疹病毒感染后,可出现持续性高血糖症和低胰岛素血症,胰岛有单核细胞浸润,而且 40% 田鼠可发现胰岛细胞胞质抗体。

关于柯萨奇 B 组病毒(CBV)与人类 1 型糖尿病的关系较为肯定。Yoon 等曾报道一例病毒感染造成人类糖尿病的直接证据:1978 年美国一例 10 岁男孩于类似流感症状后发生严重 1 型糖尿病,出现酮症酸中毒,10 天后死亡。死后胰腺匀浆培养获病毒生长,为 CBV₄ 变种,接种于实验动物可产生糖尿病,从患病动物的胰腺 β 细胞可证实病毒抗原的存在,患儿血清对该病毒的中和抗体滴度也增高。但这似乎是人类 1 型糖尿病的少见原因。随后许多流行病学资料表明,1 型糖尿病发病的季节性变化跟随着 CBV 感染的季节性变化,新诊断 1 型糖尿病病人血清 CBV 特异性 IgM 抗体阳性率明显高于对照组。此外,检测病人血清肠道病毒 RNA、用 CBV 感染培养的人胰岛 β 细胞以及用 CBV₄VE₂ 感染易感小鼠等研究结果均提示 CBV 感染与 1 型糖尿病发病之间的密切关系。

人类对病毒诱发糖尿病的易感性受遗传控制。有胎儿期风疹病毒感染史而且 HLA-DR3 或 DR4 阳性儿童 1 型糖尿病的发生率可高达 40% ; 出现糖尿病组与不出现糖尿病组及对照组比较, HLA-DR3 频率较高, HLA-DR2 频率较低。这一易感性可体现在对特定剂量病毒的敏感性, 也可表现为对在胰岛 β 细胞表面表达的病毒抗原或胰岛 β 细胞损伤后暴露的自身抗原发生自身免疫反应的倾向。

病毒感染导致胰岛 β 细胞损伤的机制如下:

(1) 直接损伤胰岛 β 细胞: 可表现为暴发型, 迅速、大量破坏 β 细胞, 病人突然出现严重 1 型糖尿病、酮症酸中毒, 引起死亡。也可表现为慢性过程, 病毒进入胰岛 β 细胞, 长期停留, 使细胞发生微细变化、寿命缩短, β 细胞数量逐渐减少, 出现 1 型糖尿病。上述美国 1978 年 CB₄V 感染后严重 1 型糖尿病男孩便是胰岛 β 细胞暴发性损伤的典型病例, 而先天性风疹病毒感染后糖尿病为病毒潜隐性感染损伤 β 细胞的例证。

(2) 启动胰岛 β 细胞自身免疫反应: 病毒感染损伤胰岛 β 细胞, 启动自身免疫反应, 进一步损伤胰岛 β 细胞而引起 1 型糖尿病, 认为是病毒感染导致胰岛 β 细胞损伤的主要机制, 并与“分子模拟”(molecular mimicry) 有关。当微生物(如病毒)和宿主蛋白质的抗原决定簇相似能引起交叉反应, 但又不完全相同而能突破免疫耐受性时, 便可能激发自身免疫反应。此时, 对抗异体物质而启动的免疫反应不仅针对异体物质, 也针对与之极为相似的自身蛋白质。而相互作用结果所产生的组织损伤和自身免疫性疾病, 则取决于所识别宿主蛋白质的生物学功能及所致反应的强度。目前认为, 病毒感染引起 1 型糖尿病的自身免疫机制主要与感染病毒蛋白质和某些组织细胞间存在同源短肽或交叉抗原有关, 如已发现胰岛 β 细胞的谷氨酸脱羧酶(GAD65)的 24 氨基酸片段与致糖尿病 CB₄V 的 P₂-C 蛋白某区域具有高度同源性。

此外, 近来发现病毒感染还可能通过其他机制而影响 1 型糖尿病免疫机制的发生发展, 如诱导胰岛 β 细胞表达 HLA I 类、II 类抗原及免疫细胞产生细胞因子、多克隆激活 B 淋巴细胞或通过“超抗原(superantigen)作用”补充和激活具自身反应潜能的 T 淋巴细胞等。

2. 化学毒性物质和饮食因素 链脲霉素(streptozotocin)和四氧嘧啶(alloxan)糖尿病动物模型以及灭鼠剂 Vacor(*N*-3-吡啶甲基 *N'*-*P*-硝基苯脲)所造成的人类糖尿病可属于非自身免疫性胰岛 β 细胞破坏(急性损伤)或自身免疫性胰岛 β 细胞破坏(小剂量、慢性损伤)。流行病学证据提示儿童进食亚硝酸盐或亚硝基化合物含量高的食物导致 1 型糖尿病发病率增高, 认为亚硝胺作用与链脲霉素相似; 也有报道冰岛地区母亲孕期摄入含亚硝基化合物的羊肉与男孩自身免疫性糖尿病有关。流行病学证据还提示母乳喂养期短或缺乏的儿童 1 型糖尿病发病率增高, 并发现新诊断 1 型糖尿病病人存在牛血清白蛋白(BSA)抗体及牛白蛋白肽(ABBOS, 含 17 个氨基酸)抗体, 抗体滴度与添加牛乳制品的年龄呈负相关, 与牛乳的喂养期长短及牛乳消耗量呈正相关, 推测这些抗体可能通过作用于胰岛 β 细胞 69kDa 特异性膜蛋白(P69)而参与 β 细胞破坏过程。上述饮食因素在 1 型糖尿病病因和发病机制中的作用有待大规模、前瞻性临床研究证实。

遗传和环境因素在不同病人 1 型糖尿病发病机制中的重要性差异很大。有报道, 不同单体型的两同胞在腮腺炎感染后 1 周内先后发生 1 型糖尿病, 提示原发性环境因素造

成胰岛 β 细胞损伤的可能性。而在遗传-环境因素相互作用谱的另一端则以 BB/W 大鼠和 NOD 小鼠所发生的自发性糖尿病为例。

(三) 自身免疫

许多证据提示 1 型糖尿病为自身免疫性疾病。例如:①1 型糖尿病的遗传易感性与 HLA 区域密切相关,而 HLA 区域与免疫调节以及自身免疫性疾病的发生有密切关系。②1 型糖尿病常伴发其他自身免疫性疾病,如桥本甲状腺炎、艾迪生病、恶性贫血、重症肌无力等。③1 型糖尿病早期病理改变为胰岛炎,与其他自身免疫性疾病相似,均表现为淋巴细胞浸润。④许多新诊断 1 型糖尿病病人存在各种胰岛细胞抗体。⑤免疫抑制治疗可预防小剂量链脲霉素所致动物糖尿病及 BB/W 大鼠自发性糖尿病。⑥无糖尿病同卵双生子移植给糖尿病双生子的胰腺迅速发生胰岛炎和 β 细胞破坏。在遗传的基础上,病毒感染或其他环境因素启动了自身免疫过程,造成胰岛 β 细胞破坏和 1 型糖尿病的发生,自身免疫在 1 型糖尿病发病机制中起着重要作用。

1. 体液免疫 1974 年首先由 Battazzo 等,后由 MacCuish 等报道在 1 型糖尿病病人血清中发现胰岛细胞抗体。目前已发现 90% 新诊断的 1 型糖尿病病人血清中存在胰岛细胞抗体,被认为是 β 细胞损伤的标志,可用于 1 型糖尿病的预测,某些抗体在 1 型糖尿病发病机制中可能具有重要作用。胰岛细胞抗体是异质性的,种类颇多,兹将较重要的介绍如下。

(1) 胰岛细胞胞质抗体(ICA):60%~90% 新诊断的 1 型糖尿病病人 ICA 阳性,而对照组阳性率仅 0.5%。糖尿病发病前几年即可 ICA 阳性,存在时间较短,通常在临床起病后 2~3 年内消失。约 10%~15% 病人 ICA 持续阳性,往往伴有甲状腺和胃壁细胞自身抗体,同时存在其他自身免疫性内分泌腺病,有其他自身免疫性疾病家族史,与 HLA-DR3/B8 密切相关,对外源性胰岛素产生 IgG 抗体的水平降低等,认为是 1 型糖尿病的一种特殊亚型。ICA 可能是异质性的,其有关抗原尚未阐明,有认为是唾液神经节苷酯(sialoglycolipid)。ICA 是针对各种胰岛细胞的,是非 β 细胞特异性的。一般认为,ICA 是 β 细胞损伤的标志,尚未证实与 1 型糖尿病的发病机制有关。

(2) 胰岛素自身抗体(IAA):新诊断的 1 型糖尿病病人未接受胰岛素治疗之前可存在胰岛素自身抗体,为胰岛 β 细胞自身免疫损伤的标志之一,其阳性率及滴度随起病年龄增加而下降,并与 HLA 基因型有关。据报道,5 岁以下儿童新诊断 1 型糖尿病的病人 IAA 阳性率为 50%,滴度也较高。Vandewalk 等(1993)报道比利时 10 岁以下儿童高危单体型 HLA DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 的新诊断 1 型糖尿病病人 IAA 阳性率高达 90%。IAA 特异性为 99%,敏感性为 50%~70%,但预测价值仅 30%。

(3) 谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体:GAD 为催化谷氨酸转变为抑制性神经介质 γ -氨基丁酸(GABA)的限速酶,为胰岛细胞自身抗原之一。人类 GAD 有两种同工酶,即 GAD65 及 GAD67,分别由位于染色体 10q11.23 和染色体 2q31 的两个非等位基因所编码,各含有 585 和 594 个氨基酸,分子质量分别为 65kDa 和 67kDa。两者的氨基酸序列有 65% 相同,主要区别在 N 末端。其细胞内分布不同,GAD65 以点状方式表达在高尔基体,GAD67 则弥散分布于细胞质中。新诊断为 1 型糖尿病的病人 GAD65 抗体阳性率高达 80%,此后