



常见病诊治重点与难点丛书

糖尿病

● 主编 刘晓燕 吕春兰 周路琦 高 宇

★ 选病典型

★ 突出临床

★ 论述精要

★ 内容实用



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

常见病诊治重点与难点丛书

糖 尿 病

主 编 刘晓燕 吕春兰 周路琦 高 宇
副主编 金凤表 李桂芳 刘怡敏 宋 娜 赵红莲
何建秋 王艳新 刘 畅 王英南 陈娇月
葛晓春
编 委 (以姓氏笔画为序)
王英南 王艳新 刘 畅 刘怡敏 刘晓燕
吕春兰 何建秋 宋 娜 李桂芳 陈娇月
周路琦 金凤表 赵红莲 高 宇 葛晓春

图书在版编目(CIP)数据

糖尿病/刘晓燕等主编. —北京:科学技术文献出版社, 2011. 8
(常见病诊治重点与难点丛书)

ISBN 978-7-5023-6942-2

I. ①糖… II. ①刘… III. ①糖尿病-诊疗 IV. ①R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 094182 号

糖尿病

策划编辑:丁坤善 责任编辑:张金水 责任校对:唐 炜 责任出版:王杰馨

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038
编 务 部 (010)58882938, 58882087(传真)
发 行 部 (010)58882868, 58882866(传真)
邮 购 部 (010)58882873
网 址 <http://www.stdp.com.cn>
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京雁林吉兆印刷有限公司
版 次 2011 年 8 月第 1 版 2011 年 8 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16 开
字 数 379 千
印 张 16.5
书 号 ISBN 978-7-5023-6942-2
定 价 58.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换

序 言

糖尿病是一组以慢性血葡萄糖(简称血糖)水平增高为特征的代谢性疾病,长期高血糖造成眼、肾、神经、心脏等组织器官的慢性进行性退行性病变;病情严重或应激时发生急性代谢紊乱甚至危及生命。

随着社会进步,人们生活水平的日益提高,生活方式的改变,人口老龄化,糖尿病发病率逐年增加。据世界卫生组织估计,全球目前有超过 1.5 亿的糖尿病患者,到 2025 年这一数字将增加一倍。我国 1979—1980 年调查成人糖尿病患病率为 1%;1995—1996 年调查成人糖尿病患病率为 3.21%;2010 年中华医学会糖尿病分会报告,中国内地糖尿病患者人数近 6 年激增 2 倍多,超过 9200 万人,糖尿病总患病率已达 11.28%,男性的患病率更高,达 12.91%;糖尿病前期(IGR)15%。在世界范围内糖尿病已经成为继心脑血管病和恶性肿瘤之后的第三大非传染性流行病。糖尿病不是一个病,而是一群病,对人类健康的危害越来越严重,对糖尿病进行系统的防治、科学的指导,刻不容缓。

本书从糖尿病的发病基础到糖尿病的急性和慢性并发症的诊断治疗及护理进行了深入浅出的讲解,旨在提高基层医生对糖尿病的认识水平,普及糖尿病的防治护理知识,宣传科学防治糖尿病的策略。

本书作者,尤其是刘晓燕教授有着长期的临床工作实践,丰富的糖尿病诊断和治疗知识,他们系统地介绍了糖尿病的基础与临床知识,详细探讨了糖尿病在诊断与治疗等方面的最新进展。该书适用于广大内分泌科医务人员,也可作为其他专业人员学习的工具书及参考资料。

郝长来

前 言

糖尿病是一组以长期高血糖为主要特征的代谢综合征。近年来,随着全球各国经济的发展和居民生活水平的提高以及人口老龄化,糖尿病(主要是2型糖尿病)的发病率及患病率迅速增加,尤其在发展中国家,增加速度更快,呈现流行态势。糖尿病已成为全球许多国家的常见病和多发病,其病死率已居肿瘤及心血管病之后的第3位,是工业发达国家中仅排在癌症、艾滋病和心血管疾病之后的需优先考虑的疾病。为了进一步促进临床医师对糖尿病的正确认识,提高其临床技能,满足广大内分泌科、普通内科医务人员以及广大基层医务工作者的临床需要,本书编写人员在参阅国内外相关研究进展的基础上,结合自己的临床经验编写了本书。

本书共分为10章,约40万字。首先系统介绍糖尿病的基础部分内容,包括概述、流行病学、病因、发病机制及分型等;然后重点介绍糖尿病临床表现、辅助检查、诊断与鉴别诊断各类型并发症,以及糖尿病的相关治疗方法。编写中充分吸收了国内外最新研究成果,注重实用性,并力求详尽准确。

本书读者对象为广大基层医疗机构,包括县级医院、乡镇医院以及社区医疗服务中心的临床医生,以及广大研究生、进修生、医学院校学生等,可作为其工作和学习的工具书及辅助参考资料。

本书编写过程中,得到了多位同道的支持和关怀,他们在繁忙的医疗、教学和科研工作之余参与撰写,在此表示衷心的感谢。同时,感谢诺和诺德(中国)制药有限公司在本书编写出版过程中给予的支持和帮助。

由于时间仓促,专业水平有限,书中难免存在不妥之处和纰漏,敬请读者和同道批评指正。

编 者

目 录

Contents

第一章 糖尿病概述	1
第二章 糖尿病流行病学	3
第三章 糖尿病的病因与发病机制	5
第四章 糖尿病分型	20
第五章 糖尿病的临床表现	24
第六章 糖尿病的辅助检查	30
第一节 血糖测定	30
第二节 口服葡萄糖耐量试验	33
第三节 静脉葡萄糖耐量试验	40
第四节 皮质醇-葡萄糖耐量试验	41
第五节 尿糖测定	42
第六节 糖化血红蛋白	44
第七节 果糖胺与糖化白蛋白	47
第八节 1,5-脱水葡萄糖醇	48
第九节 血尿酮体测定	48
第十节 血乳酸测定	49
第十一节 内分泌腺胰岛B细胞功能测定	51
第十二节 胰岛自身抗体	56
第七章 糖尿病诊断与鉴别诊断	60
第一节 糖尿病诊断	60
第二节 糖尿病的鉴别诊断	65
第八章 糖尿病急性并发症	67
第一节 糖尿病酮症酸中毒	67



第二节 非酮症性糖尿病高渗昏迷	76
第三节 糖尿病性乳酸酸中毒	80
第四节 糖尿病低血糖症	83
第九章 糖尿病慢性并发症	89
第一节 糖尿病眼部并发症	89
第二节 糖尿病肾病	106
第三节 糖尿病性心脏病	119
第四节 糖尿病与高血压	128
第五节 糖尿病性神经病变	139
第六节 糖尿病性脑血管病	149
第七节 糖尿病足	155
第八节 糖尿病性胃肠病	164
第九节 糖尿病与皮肤病	169
第十节 糖尿病与口腔疾病	177
第十一节 糖尿病与阳痿	180
第十二节 糖尿病与骨关节病	185
第十三节 糖尿病合并感染	191
第十四节 糖尿病与妊娠	198
第十章 糖尿病的治疗	210
第一节 糖尿病教育	211
第二节 糖尿病的自我监测	216
第三节 糖尿病的饮食治疗	219
第四节 糖尿病的运动疗法	224
第五节 药物治疗——口服药物治疗	227
第六节 药物治疗——胰岛素	240
参考文献	255

第一章

糖尿病概述

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一组以长期高血糖为主要特征的代谢综合征,由于胰岛素缺乏和(或)胰岛素生物作用障碍导致糖代谢紊乱,同时伴有脂肪、蛋白质、水、电解质等代谢障碍,并可并发眼、肾、神经、心血管等多脏器的慢性损害。1997年美国DM学会(ADA)将DM分为四类,即T1DM、T2DM、其他类型DM及妊娠DM。根据ADA专家委员会1998年DM诊断分型报告(Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus,1998),本书废止了“胰岛素依赖型DM”的缩写IDDM和“非胰岛素依赖型DM”的缩写NIDDM,原因是这种命名和分型以治疗方法为依据,没有反映DM的病因,易造成概念上的混淆与混乱。并建议保留以前的Ⅰ型与Ⅱ型DM命名办法,且将罗马数字“Ⅰ”和“Ⅱ”分别更改为阿拉伯数字“1”和“2”。

近年来,随着全球各国经济的发展和居民生活水平的提高以及人口老龄化,糖尿病(主要是2型糖尿病)的发病率及患病率迅速增加,尤其在发展中国家增加速度更快,呈现流行势态。糖尿病已成为全球许多国家的常见病和多发病,其病死率已居肿瘤及心血管病之后的第3位,是工业发达国家中仅排在癌症、艾滋病和心血管疾病之后的需优先考虑的疾病。糖尿病在世界各地都有,分布极广。据世界卫生组织(WHO)预测,1994年全球糖尿病患者人数为1.20亿,1997年为1.35亿,2000年为1.75亿,2010年为2.39亿,2025年将突破3亿。有鉴于此,1991年6月27日国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)和世界卫生组织(WHO)共同确定每年11月14日为“世界糖尿病日”,在全世界范围内对糖尿病的防治进行广泛宣传。

在我国古代就有关于糖尿病的文字记载,由于我国长期处于贫穷落后的状态,故而以往糖尿病并未对人的健康与生命构成巨大威胁。近20多年来,我国国民经济飞速发展,人民生活水平迅速提高,我国的疾病谱发生了重大变化,包括糖尿病在内的慢性非传染性疾病已逐渐成为重要的社会卫生问题。2001年,中华医学会糖尿病学分会组织全国各省市对我国大城市24 496例内分泌科住院糖尿病患者的糖尿病并发症及其相关大血管疾病状况进行了回顾性分析,结果如表1-1所示。



表 1-1 中国糖尿病并发疾病(患病率%)

糖尿病类型	高血压	脑血管病变	心血管病变	糖尿病足	眼部病变	肾脏病变	神经病变
T1DM	9.1	1.8	4.0	2.6	20.5	22.5	44.9
T2DM	34.2	12.6	17.1	5.2	35.7	34.7	61.8
总计	31.9	12.2	15.9	5.0	34.3	33.6	60.3

分析结果显示,我国糖尿病患者有慢性并发症的相当普遍,患病率已达到较高水平,心血管并发症的患病率虽较西方国家为低,但已经成为我国糖尿病患者中致残率和致死率最高、危害最大的慢性并发症。肾脏、眼底等糖尿病微血管并发症的患病率与发达国家已相差无几。所以,糖尿病及其并发症的预防与治疗是摆在我们面前的一个重大社会卫生问题。

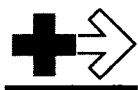
(周路琦 高 宇)

第二章

糖尿病流行病学

一、T1DM

根据 1993 年的统计,全世界不同地区的 T1DM 发病率有很大差异,最高的是芬兰人,达 36.0/10 万人年,而东南亚地区则较低,约 2.0/10 万人年。近年来的报道均指出 T1DM 的发病率有增加趋势,并认为与环境中的某些致 T1DM 物质增多有关,但具体不明。我国 1988—1996 年期间 0~14 岁儿童 T1DM 的平均确定校正发病率为 0.59/10 万人年,按全国人口年龄构成的标化发病率为 0.57/10 万人年,是世界上已报道的 T1DM 发病率最低的国家之一。女孩的 T1DM 确定校正发病率高于男孩(女 0.66/10 万人年,男 0.52/10 万人年)。发病率随年龄增长而持续增加,10~14 岁年龄段的发病率较高。1988—1996 年期间 T1DM 的校正发病率逐年上升。不同种族和不同地区 T1DM 的发病率不一致,因此认为遗传因素和环境因素均影响 DM 的发病。Huen 等报道,香港特区 15 岁以下人群的 1 型和 T2DM 的患病率(1984—1996)为 1.4/10 万人年和 0.1/10 万人年。其中,0~4 岁、5~9 岁、10~14 岁的 T1DM 患病率分别为 0.9/10 万人年、1.5/10 万人年和 1.7/10 万人年。男性儿童的 T1DM 发病率为 1.2/10 万人年,女性为 1.7/10 万人年。从 13 年的患病率分布情况看,T1DM 的患病率在逐年增加,平均以 0.14/10 万人年的速度递增。芬兰的 T1DM 发病率很高,并仍在逐年增加,其他欧洲国家也有类似发展趋势。自 1988 年开始实施的欧洲 DM 协作组前瞻性研究,在欧洲的 2800 万儿童中,1989—1994 年间,南斯拉夫的标准化发病率为 3.2/10 万人年,而芬兰为 40.2/10 万人年。欧洲 T1DM 平均每年增长率为 3.4%,其中 0~4 岁者为 6.3%,10~14 岁为 2%~4%。Morales-Perez 等报道,西班牙的最大省份 Badajoz 的 T1DM 发病率曾是全国最低的,但 1992—1996 年间的发病率增加。在 0~29 岁的人群中,T1DM 发病率最高的是 10~14 岁组(23.4/10 万人年),与我国香港及欧洲的情形相似。作者还发现,T1DM 发病具有季节流行特点,秋冬季发病率(10 月份)最高。有关 T1DM 发病与季节的关系早已有报道,T1DM 发病率的高低与病毒感染的流行一致。新生儿 T1DM 的发病与母亲的病毒感染(高峰在 1 月份)的关系十分密切。这提示母亲的病毒感染通过某种途径转移到胎儿体内,引起胎儿



的胰岛破坏。

由于 DM 流行病学调查的对象、人数、民族、地区、时间、经济社会和自然环境的差异,得到的结果也不尽一致,世界各地、各国及各民族的患病率差别十分显著。例如,在地中海地区, T1DM 患病率最低是马其顿(2.45/10 万人年),而最高的是萨丁尼亚(34.4/10 万人年)。上述的一些例子具有一定代表性, T1DM 流行病学的一般规律是 ①主要见于 15 岁以前的儿童和未成年人;②亚洲及我国的发病率相对较低;③各国的 T1DM 均较以前有逐年增加趋势,但增加速度要比 T2DM 慢;④不少地区的 T1DM 的发病率与季节有关,四季分明地区的 T1DM 发病的高峰多发生在秋冬季节,但其确切原因未明。

二、T2DM

随着经济的发展和人民生活方式的改变以及人口老龄化, T2DM 的发病率在全球范围内呈逐年增加趋势,尤其在发展中国家和部分发达国家中,其增加速度更快。不同人群中 T2DM 的患病率有较大差异,欧洲白人(30~64 岁组)为 3%~10%,美国印第安人 Pima 部落则高达 50%,许多发展中国家的 DM 发病率在急剧上升;另一些国家如东非国家及南美洲国家的 DM 患病率很低,这可能与没有系统普查有关。我国目前成人(25 岁以上)DM 患病率约为 2.5%,而旅居海外的华人 DM 患病率在毛里求斯(25 岁以上)为 15.8%,在新加坡(18 岁以上)为 8%,在马来西亚(18 岁以上)为 11.0%。近 20 年来,在我国境内开展了 4 次大规模人群(超过 10 万人/次)的 DM 抽样调查。比较我国 4 次 DM 普查结果显示,目前我国 DM 患病率的增长速度大约是 1980 年的 3 倍,特别是过去较贫困的农村, DM 患病率增长更快。T2DM 患病率随年龄而增长,并随个人年收入的年增长而升高。年龄增长、肥胖、高血压、体力劳动减少是 T2DM 的主要危险因素。遗传因素在 T2DM 的发病中也起着重要作用。

由于 T2DM 占全部 DM 人的 90%以上,所以很多有关 DM 总发病率的调查报告事实上主要反映了 T2DM 的患病率。1978 年由 West 等、1983 年由 Mann 等及 1980 年 WHO 糖尿病专家会议,均有世界各地的流行病学调查结果报道。各国及各民族的 DM 患病率从 <0.1%到 40%不等,大多数在 1%~5%。其中最低者为 Athabascam 和印度(0.02%),其次为 Eskimo Greenland(0.03%)。最高者为美国的 Pima 印第安人(50%)及 Naura 人群(34%),美国 Oklahoma 的印第安人的 DM 发病率也很高(30%)。

T2DM 逐年增加是全球范围内的共同规律。有人预测,到 2010 年, DM 人数将加倍,而且其发病年龄倾向于年轻化,在美国,这个问题可能更为突出,美国西南地区的青年人中 T2DM 患者已经达 5.1%。T2DM 不但是老年人的常见病,而且在中青年人中也越来越多见。根据 1998 年法国的一项报道, T2DM 患病率为 2.2%,其中肥胖者占 60%,高血压者占 5%,脂质代谢紊乱者占 30%,冠心病占 20%~30%,眼病者占 10%~35%。

我国的 DM 发病率也在逐年升高。20 世纪 80 年代来完成的全国性 DM 发病率普查(44 747 人)的结果为 2.5%(45~64 岁者为 5%),但近年的普查结果表明,发病率增加了 2 倍,到 2010 年我国的 DM 总人数可能超过 3000 万。

(周路琦 高 宇)



第三章

糖尿病的病因与发病机制

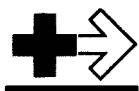
一、T1DM

T1DM 的病因与发病机制主要是以易感人群为背景的病毒感染、化学物质所致的胰岛 B 细胞自身免疫性炎症导致 B 细胞破坏和功能损害,胰岛素分泌缺乏。

(一)易感基因

通过基因组筛选,已发现 12 个 T1DM 的易感基因。根据易感基因的强弱、效应主次,将 T1DM1 基因(即 HLA 基因,定位于 6p21)定为 T1DM 的主效基因,其余皆为次效基因。T1DM 基因主要为 HLA-II 中 DQ 和 DR 的编码基因,其中 DQA1 * 0301-B1 * 0302(DQ8)和 DQA1 * 0501-B1 * 0201(DQ2)与 T1DM 的易感性相关;DQA2 * 0102-B1 * 0602(DQ6)与 T1DM 的保护性相关。同样,DR3、DR4 与易感性相关;DR2 与保护性相关。近年来我国不同地区对 HLA-DQ 基因型与 T1DM 的关系进行了研究,桑艳梅等报道 DQA2 * 0501、DQA1 * 301、DQB2 * 201、DRB1 * 0301 为中国北方人 T1DM 的易感性基因,DQA1 * 0103、DQB1 * 0601 为 T1DM 保护性基因。DQ α 链第 52 位精氨酸和 DQ β 链第 57 位门冬氨酸则构成保护结构域。彭辉等报道湖南地区汉族 T1DM 的易感性与 DQB1 * 0201、0303 基因频率增加有关,保护性与 DQB1 * 0301 减少有关,<35 岁 T1DM 易感性与 DQ α 链 52 位精氨酸纯合子、57 位非天门冬氨酸纯合子增加有关。家系调查也发现 T1DM 患者中的单卵双生 DM 发生一致率为 30%~50%。同卵双生子随时间延长,其 B 细胞自身免疫反应的一致性约为 2/3。同卵双生同胞如果 T1DM 是在 15 岁以后发病,则与非同卵双生同胞的一致率相似,如果在 10 岁以前发病,则前者的一致率比后者高。一般而言,T1DM 在儿童期发病时的年龄越小,则遗传因素在发病中所起的主导作用越大。

目前对 HLA 基因在 T1DM 中的作用已有较多了解,且提出了两个假说。第一个假说与三元体复合物有关,假设 T1DM 的危险性由 MHC II 类抗原与抗原肽结合决定,即在 T 细胞和抗原呈递细胞(以及和靶细胞)之间形成了一个以 T 细胞受体(TCR)、抗原肽和 MHC(主要



组织相容性抗原,人类为 HLA)为主要成分的抗原——MHC-TCR 三分子复合结构。在构成三元体的三类分子之间,即抗原——TCR,抗原——MHC 以及 MHC-TCR 之间都出现了相互作用的结合部位、成分或活性中心。三元体启动特异性免疫识别,最终激活 T 细胞,自身组织通过自身耐受使自身抗原所在靶组织免遭攻击和排斥,其中 T 细胞参与耐受的机制主要有三种:①克隆清除;②克隆失活或静止;③主动抑制。第二个假说认为 HLA 具有与 T1DM 相关的背景,HLA 与某种疾病有关联,但并不意味着携带某一抗原就一定患某病,HLA 抗原一般不致病,而仅仅是一种遗传标志,HLA 可能与某一有关基因相关联。环境因素在具有遗传易感性的人群中可能促进或抑制其自身免疫反应。环境因素中的病毒感染、特殊化学物质以及可能的牛奶蛋白、生活方式及精神应激等与 T1DM 发病的关系较密切。与 T1DM 发病有关的病毒有风疹病毒、巨细胞病毒、柯萨奇 B4 病毒、腮腺炎病毒、腺病毒以及脑心肌炎病毒等,这些病毒多属于微小型病毒(picornavirus)。目前认为与 T1DM 发病有关的环境因素见表 3-1。

表 3-1 T1DM 发病环境因素

病毒	B 细胞毒性物质	其他
腮腺炎病毒	苯异噻二嗪	牛奶蛋白
风疹病毒	噻唑利尿酮	精神应激
柯萨奇病毒 B4 和 B5	四氧嘧啶	不良生活方式
巨细胞病毒	链脲霉素	
脑心肌炎病毒	戊双咪 Vacor(CN-3 吡啶甲基 N-P-硝基苯尿素)	

目前认为,T1DM 是一种由 T 淋巴细胞介导的,以免疫性胰岛炎和选择性胰岛 B 细胞损伤为特征的自身免疫性疾病。但 MHC 易感基因在 T1DM 发病中的作用不足 50%,说明其发病还与其他因素有关。近年来开始了 T1DM 易感基因非 MHC 定位的研究,虽然尚无一致性结论,但进展很快。通过 MHC 和非 MHC 易感基因的筛选,可望更早确定 T1DM 高危对象。

(二)病毒感染与胰岛 B 细胞自身免疫性损伤

进入体内的病毒立即被巨噬细胞吞饮,病毒蛋白残体和 I 类抗原均在巨噬细胞表面表达,故巨噬细胞就成为抗原呈递细胞。这种表达是致敏淋巴细胞识别的标记,T 淋巴细胞被激活。其可能过程是:①激活的 T 淋巴细胞增殖、分化,成为胰岛 B 细胞的细胞毒,破坏 B 细胞;②激活的 T 淋巴细胞使 Th 淋巴细胞分泌针对相应抗原的各种抗体;③激活的 T 淋巴细胞释放多种免疫因子,在 B 细胞自身免疫损伤中起重要作用,如白介素-1(IL-1)能抑制 B 细胞分泌胰岛素。IL-1 β 可使一氧化氮(NO)和氧自由基的生成增加,并损伤 B 细胞。肿瘤坏死因子(TNF)和 γ 干扰素两者的共同作用,又诱导 B 细胞表面的 II 类抗原表达。同时,具有 II 类抗原的巨噬细胞也成为 B 细胞自身组分的抗原呈递细胞,引起胰岛 B 细胞自身免疫性炎症的进一步恶化。经上述各种细胞因子和免疫因子的协同作用,胰岛 B 细胞被大量破坏,引发和加重 DM。



关于病毒感染诱发自身免疫的机制目前仍不清楚,但一些研究表明可能与病毒抗原与宿主抗原决定物之间存在相同序列。如在 B 细胞中有很高表达的 GAD 酶与柯萨基 B4 病毒的 P2C 蛋白有很多的相似性,GAD64 中 24 个氨基酸残基有 10 个与 P2C 蛋白相同,有 9 个与 P2C 相似。另外一种病毒可能有一些亚型,其中只有某种亚型有致 T1DM 作用。如脑心肌炎病中就有致 DM 和不致 DM 的亚型(EMC-D 和 EMC-B)。致 DM 的亚型可能对胰岛有趋向性。同样,柯萨奇病毒攻击的主要组织为腺体组织,但其中有些变异型则对胰岛有趋向性。如使 NOD 小鼠感染淋巴性脑脉络炎病毒(LCMV)后则可消除自身免疫反应。也有学者发现,某些病毒可预防 T1DM,且病毒、细胞和真菌提取物均在 NOD 小鼠和 BB 大鼠的实验中对胰岛 B 细胞有保护作用。如使 NOD 小鼠感染淋巴细胞性脑脉络膜炎病毒后则可消除自身免疫反应。

(三)牛奶中的免疫原性物质

Porch 和 Johnson 等报道,缺乏母乳喂养、食入过多牛奶与 T1DM 的发病率增高有关。Karjalainen 等测定新发病的 T1DM(142 例)儿童血清中抗牛血清白蛋白(BSA)抗体增高。具有免疫原性的 BSA 抗体,只对具有 HLA-DR 或 DQ 特异性抗原易感基因的患者敏感,引发胰岛 B 细胞抗原抗体反应,致 B 细胞受损而引发 T1DM。Savilahti 等报道,芬兰 706 例新发病的 T1DM 患者中,105 例 7 岁以下的患儿,456 例 3~14 岁非 T1DM 同胞血清中有抗牛奶蛋白 IgA、IgG 抗体以及抗 β -乳球蛋白(β -Ig)抗体,<3 岁的儿童血清 IgA、IgG、 β -Ig、IgG 增高;>3 岁的患者 IgA、 β -Ig 和 IgG 增高。患儿同胞中 IgA 增高,有 14 例为 T1DM,故认为牛奶蛋白可激发 T1DM 患者的免疫反应而致病。迄今为止,有关牛奶蛋白作为 T1DM 的始发因素仍存在争论。

(四)B 细胞凋亡

细胞凋亡在正常组织死亡和一系列疾病中均起作用。在体外分离的大鼠和人类胰岛细胞肿瘤诱发的 B 细胞株有细胞凋亡的形态学改变。杀鼠药(rodenticide)造成的 DM 模型可检测到 B 细胞的凋亡。T1DM 动物模型 NOD 小鼠的 B 细胞凋亡研究发现,在雌性 NOD 小鼠(3 周龄)即可检测到凋亡的 B 细胞,是最早的和惟一的细胞死亡方式,先于胰岛的淋巴细胞浸润,这表明 B 细胞凋亡在自发或诱发的 T1DM 中起着一定的作用,且可以用来解释临床显性 DM 前有很长的 DM 前期阶段。一般认为,细胞凋亡不产生免疫反应,但新近的资料提示 B 细胞凋亡与 T1DM 在免疫方面有一定关系:①凋亡细胞表面存在自身反应性抗原;②可活化树突细胞,引发组织特异性细胞毒 T 细胞的产生;③诱导自身抗体的生成。这说明在特定条件下,生理性细胞凋亡也可诱发免疫反应。

此外,根据现有的研究结果,可认为 T1DM 是一种免疫调节性疾病。其主要依据如下:①T1DM 与 II 类抗原(D 区)相关联,II 类抗原与自身免疫疾病有关。②T1DM 可同时伴发其他免疫紊乱性内分泌疾病,如慢性淋巴细胞性甲状腺炎、Graves 病、特发性肾上腺皮质功能不全及其他免疫性疾病,如恶性贫血、重症肌无力、白癜风等。③T1DM 家族成员中也患有自身免疫性疾病,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等。④人类和动物 T1DM 早期胰岛有淋巴细



胞浸润(免疫性胰岛炎),与其他自身免疫性疾病的淋巴细胞浸润相似。⑤在临床 DM 发病前后的血清中存在自身免疫性抗体,如在 Vacor 中毒存活伴发 DM 的患者、致 DM 病毒感染后的患者,以及由链脲霉素所致的 DM 大鼠体内均发现这些抗体。T1DM 可有下列胰岛细胞自身抗原:谷氨酸脱羧酶(GAD)、胰岛素、胰岛素受体、牛血清白蛋白(BSA)、葡萄糖转运体、热休克蛋白 65kD 和 52kD 自身抗原、胰岛细胞抗原 12 和 512、150kD 自身抗原、38kD 自身抗原、羧基肽酶 H 等。这些自身抗原可产生相应的自身抗体,如胰岛素抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)、胰岛细胞抗体(ICA)、酪氨酸磷酸酶蛋白抗体(ICA512、IA-2)等。⑥免疫抑制剂能防止 T1DM 的发生。

但是,世界各地均有大量报道,在 T1DM 中有少数患者无体液免疫紊乱的依据(根据美国 DM 协会的分类标准,这些患者称为 1b 型 DM)。经反复检查未能测出抗 ICA、IAA 和抗 GAD 抗体。抗甲状腺 TPO 抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、抗 21-羟化酶抗体及抗胃壁细胞抗体等均为阴性,其发病原因有待进一步研究。

(五)其他因素

DM 母亲分娩的婴儿,其发生 DM 的几率为正常婴儿的 2~3 倍,此可能与体内的花生四烯酸、肌醇(内消旋型)和前列腺素代谢失常等有关。这些代谢紊乱使进入胎儿体内的葡萄糖增多,产生氧自由基,导致胎儿胰岛的发育障碍。

T1DM 的发病与性别有一定关系,一般认为具有以下特点:①女性 DM 中的 HLA-DR4 抗原更为常见;②HLA 相同的男性 DM 患者的同胞对静脉注射的葡萄糖的胰岛素分泌反应较女性差;③在 T1DM 患病率较低的地区,男女性别的发病率差异更为明显。在非 DM 人群中,遗传危险性最高者的抗胰岛细胞抗体的检出率也常最高。

胰岛素基因、胰岛素受体基因、IGF-1 和 IGF-2 基因及其受体的突变亦可导致 DM 症,有些于早年发病,类似于自身免疫性 T1DM。此外,线粒体 DNA 点突变(如 T14709C)也可导致 T1DM。

种族在 T1DM 的分布方面所起的作用和机制未明。有人假定在自然环境和生活习俗中存在一种 T1DM 的“环境保护因素”,所以这些地区(或国家)的 T1DM 患病率很低(如智利、秘鲁、墨西哥),因为患病率很高的民族的人群移居到这些地区后,T1DM 的发病率可下降。但这种“环境保护因素”的性质未明。

二、T2DM

T2DM 有明显的遗传异质性,并受到多种环境因素的影响,其发病与胰岛素抵抗和胰岛素分泌的相对性缺乏有关,两者均呈不均一性。

家系调查发现 T2DM 38% 的兄弟姐妹和 1/3 的后代有 DM 或糖耐量异常。对 T2DM 双胞胎研究发现 58% 有 DM,追踪 10 年其余大部分人也发生 DM。单卵双生的发病率可能是 70%~80%。据报道,我国 DM 家族史与 DM 的发病率特点是 25 岁以上人群 DM 家族史阳性率为 14%,正常人群是 7.4%。DM 人群中父亲、母亲 DM 家族史阳性率无差异,有 DM 家族史的 DM 者发病年龄早,2/3 均在 54 岁以前发病。张素华等对 T2DM 和家系胰岛素分泌



功能的研究发现,家系各组成员空腹血浆胰岛素水平显著高于正常对照组,胰岛素敏感性指数 (ISI) 显著低于正常对照组。一级亲属各组糖负荷后 30 分钟的血浆胰岛素水平以及分泌指数显著高于正常对照组和 DM 组 (DM)。新诊断与原诊断 DM 组 ISI 显著低于其余三组,同时,分泌指数显著低于正常对照组,一级亲属正常组及糖耐量异常组 (IGT)。原诊断 DM 组在 OGTT 餐后各时相的胰岛素水平均显著低于家系中的其余三组。因此认为 2 型 DM 家系中,各类成员均存在高胰岛素血症,一级亲属胰岛 B 细胞初期分泌功能代偿性增强,以维持正常的糖耐量。IGT 患者胰岛初期代偿分泌功能受损,2 型 DM 组胰岛初期分泌功能显著降低,病程较长的原诊断 DM 组较新诊断 DM 组胰岛细胞进一步降低。目前研究认为 T2DM 是一种异质性、多基因遗传病。与 T2DM 有关的遗传基因有:胰岛素受体底物-1 基因、解偶联蛋白 2 基因、胰高糖素受体基因、 β_3 -肾上腺素受体 (AR) 基因、葡萄糖转运蛋白基因突变、糖原合成酶基因等。

(一) 胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 基因

IRS-1 是胰岛素信号传导分子,组织细胞内 IRS-1 蛋白水平的高低和 IRS-1 的结构和功能状态酪氨酸磷酸化是胰岛素信号传导的基础,胰岛素与胰岛素受体结合后,磷酸化的胰岛素受体 β 亚基与细胞浆内的 IRS-1 相互结合,促使 IRS-1 的酪氨酸磷酸化,IRS-1 再与含有 SH2 结构的分子 (如 PI3K) 结合,向多个方向传递信息,当 IRS-1 浓度减低到一定程度或 IRS-1 结构与活性异常时,胰岛素信号在胞内传导即受阻滞。IRS-1 表达下降也是引起胰岛素抵抗的原因之一。Rondinone 等发现,肥胖者的脂肪细胞 IRS-1 表达量 (表达量为正常人的 50% 或更低时) 可作为预测胰岛素抵抗和 T2DM 的指标。由于 IRS-1 是调节胰岛素敏感性的受体后作用途径的最关键性因子,因此 IRS-1 基因突变 (如 Gly972 Arg) 也是引起脂代谢紊乱和动脉硬化、冠心病的危险因素。IRS-1 纯合子分离 (homozygous disruption) 可导致严重胰岛素抵抗 (小鼠), $\delta p85$ 突变型 IRS-1 无磷脂酰肌醇激酶-3 (PI3K) 的结合部位。用腺病毒介导的基因治疗 (表达突变型 $\delta p85$ IRS-1) 可通过促进蛋白激酶 B (PKB) 活性而恢复胰岛素敏感性。但是,也有人认为 IRS-1 的最常见突变 (Gly 972 Arg) 并非 T2DM 胰岛素抵抗的病因,因为高胰岛素血症的正常血糖钳夹试验未见 IRS-1 Gly 972 Arg 突变患者的胰岛素敏感性下降。结合上述两项研究结果可以认为,IRS-1 是调节胰岛素敏感性的主要因子,但不是惟一因子。

(二) 糖原合成酶基因

糖原合成酶 (GS) 是糖原合成的限速酶,研究发现 T2DM 早期及血糖正常的 T2DM 患者一级家属中该酶的合成和水解异常,这种障碍反映在胰岛素对 GS 的活性缺陷上。1995 年,Orho 等克隆分离出人肌肉糖原合成酶基因,整个基因包括 16 个外显子,全长 27kb,在人基因组中以单拷贝形式存在。包括所有的磷酸化位点的负电荷区域,均由第一或最后一个外显子编码。该基因定位于染色体 19q13.3。编码 GS 的基因有两个等位点 (A1 和 A2),A2 是由于一个内含子单碱基改变 (C-T) 从而在 GS cDNA1970 位点上游 302 碱基对处产生一个新 XbaI 酶切位点。A2 等位基因频率在芬兰人 T2DM 中比非 DM 者高 4 倍 (17% 与 4%),带 A2 基因的 DM 患者有更强的 DM 家族史、更高的高血压发生率和更多的糖原贮存。提示带 A2 等位基因的 DM 患者可能是一个有 DM 家族史、高血压高发倾向、显著胰岛素抵抗的 T2DM 亚



群,但以后在法国、日本、美国 Uath 人及 Caucasian 人、中国汉族人群中研究表明 A2 等位基因频率在 T2DM 患者和正常人群中无显著差异,说明 T2DM 具有遗传异质性种族差异。GS 突变导致糖原累积病。肝糖原累积病(O 型,GSD-O)的肝细胞 GS 活性低(肝 GS 基因定位于 12p12.2),由于基因突变,如第 5 号外显子的 Arg246X、第 6 号内含子的 GT→CT、Asn 39 Ser、Ala 339 Pro、His 446 Asp、Pro 479 Gln、Ser 483 Pro 和 Met 491 Arg 等均引起 GSD-O。

(三)解偶联蛋白 2(UCP2)基因

UCP2 基因定位于 11q,该区域与高胰岛素血症及肥胖相连锁,在人类的许多组织及器官中广泛表达,包括骨骼肌、脂肪、肺、心、肾、胎盘、胃及胰腺。解偶联蛋白是位于线粒体内膜上的质子转运体,正常情况下可产生质子漏(proton leak),从而使质子电化学梯度消失,呼吸链与 ATP 产生过程解偶联,能量则以产热形式消耗,而不以 ATP 形式储存,从而参与机体能量平衡的调控。郑以漫等研究发现,中国人(AA 0.31, AV 0.51 及 VV 0.18)与白种人(AA 0.32, AV 0.56 及 VV 0.12)UCP2 基因 A/V55 变异的基因型频率分布无显著差异,且该基因变异与中国人 T2DM 无相关性。在 166 例 T2DM 患者中,UCP2 基因 A/V55 变异与糖负荷 3 小时胰岛素总值(SUM)、胰岛素曲线下面积(AUC)以及 HOMA B 细胞功能相关,且糖负荷 3 小时 C 肽总值及 C 肽曲线下面积变化与胰岛素有相同趋势。因此认为 UCP2 基因 A/V55 变异与中国人 T2DM 患者葡萄糖兴奋后胰岛素分泌功能相关,提示该变异可能参与了中国人 T2DM 胰岛素分泌不足的病理生理过程。

(四)胰高糖素受体及其基因

胰高糖素在机体的糖代谢中起重要作用,它与在肝、胰岛 B 细胞等组织内表达的胰高糖素受体(GCGR)结合后,可促进肝糖原分解、肝糖原异生及 B 细胞分泌胰岛素。国外有报道,在某些人种中发现胰高糖素受体基因(染色体 17q25)40 号密码子的错义突变(Gly 40 Ser)与 T2DM 相关。郑泰山、宋滇平等报道,中国汉族 T2DM 患者未发现该基因突变。目前对 Gly 40 Ser 突变在各人群中的报道存在以下几种情况:①在 T2DM 种群研究中见到突变且与 T2DM 相关,见于法国人、英国人及德国人;②在研究中见到突变,但无相关,见于意大利撒丁岛、美国及芬兰白种人;③研究中均未见突变,见于日本人及中国汉族人。因此认为:①GCGR 基因 Gly 40 Ser 突变有明显种族异质性,到目前为止仅见于白种人,而在亚洲日本人及中国汉族人中均未见到;②即使在白种人中,该突变频率也有明显差异。从已有的报道看,法国和撒丁岛白种人突变频率最高,提示此突变有限制性地地域分布倾向。

有其他一些基因在 T2DM 的发生过程中的作用尚未达成一致意见,包括磺脲类受体基因、ATP 敏感的钾通道亚基基因、载脂蛋白 b 基因、脂蛋白脂酶(LPL)基因、脂肪酸结合蛋白基因和瘦素受体基因等。

过去认为 T2DM 与 HLA 无关联,但近年来报道 T2DM 的亚型与 HLA 位点 DR4 (6p21~23)有关,HLA-DR4 可能是心血管病并发的保护性因素。

有 DM 遗传易感性的个体并不是都会发生 DM。环境因素在 T2DM 的发生发展中起重要作用,这些环境因素主要有肥胖、饮食不合理、体力活动减少、吸烟、年龄、应激等。