



中国医学临床百家

周智广 / 著

暴发性1型糖尿病

周智广 2017 观点



- FT1D主要集中在东亚国家
- 妊娠期发生的T1DM基本均为FT1D，且病情重，预后差
- 绝大多数FT1D存在病毒感染的证据
- 我国FT1D病情较经典T1DM和特发性T1DM更为严重
- 部分FT1D存在胰岛自身抗体和胰岛抗原反应性T细胞等自身免疫证据
- 调节性T细胞异常参与FT1D的发生

中国医学临床百家

周智广 / 著

暴发性1型糖尿病



周智广 2017 观点



科学及文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目(CIP)数据

暴发性1型糖尿病周智广2017观点 / 周智广著. —北京: 科学技术文献出版社, 2017. 10

ISBN 978-7-5189-3385-3

I. ①暴… II. ①周… III. ①糖尿病—防治 IV. ①R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 235964 号

暴发性1型糖尿病周智广2017观点

策划编辑: 蔡霞 李沛 责任编辑: 蔡霞 责任校对: 文浩 责任出版: 张志平

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, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官 方 网 址 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 虎彩印艺股份有限公司

版 次 2017年10月第1版 2017年10月第1次印刷

开 本 710×1000 1/16

字 数 84千

印 张 9.75 彩插2面

书 号 ISBN 978-7-5189-3385-3

定 价 98.00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

Foreword

韩启德

欧洲文艺复兴后，以维萨利发表《人体构造》为标志，现代医学不断发展，特别是从19世纪末开始，随着科学技术成果大量应用于医学，现代医学发展日新月异，发生了根本性的变化。

在过去的一个世纪里，我国现代化进程加快，现代医学也急起直追。但由于启程晚，经济社会发展落后，在相当长的时期里，我国的现代医学远远落后于发达国家。记得20世纪50年代，我虽然生活在上海这个最发达的城市里，但是母亲做子宫切除术还要到全市最高级的医院才能完成；我

患猩红热继发严重风湿性心包炎，只在最严重昏迷时用過一点青霉素。20世纪60—70年代，我从上海第一医学院毕业后到陕西农村基层工作，在很多时候还只能靠“一根针，一把草”治病。但是改革开放仅仅30多年，我国现代医学的发展水平已经接近发达国家。可以说，世界上所有先进的诊疗方法，中国的医生都能做，有的还做得更好。更为可喜的是，近年来我国医学界开始取得越来越多的原创性成果，在某些点上已经处于世界领先地位。中国医生已经不再盲从发达国家的疾病诊疗指南，而能根据我们自己的经验和发现，根据我国自己的实际情况制定临床标准和规范。我们越来越有自己的东西了。

要把我们“自己的东西”扩展开来，要获得越来越多“自己的东西”，就必须加强学术交流。我们一直非常重视与国外的学术交流，第一时间掌握国外学术动向，越来越多地参与国际学术会议，有了“自己的东西”也总是要在国外著名刊物去发表。但与此同时，我们更需要重视国内的学术交流，第一时间把自己的创新成果和可贵的经验传播给国内同行，不仅为加强学术互动，促进学术发展，更为学术成果的推广和应用，推动我国医学事业发展。

我国医学发展很不平衡，经济发达地区与落后地区之间差别巨大，先进医疗技术往往只有在大城市、大医院才能开展。在这种情况下，更需要采取有效方式，把现代医学的最新进展以及我国自己的研究成果和先进经验广泛传播开去。

基于以上考虑，科学技术文献出版社精心策划出版《中国医学临床百家》丛书。每本书涵盖一种或一类疾病，由该疾病领域领军专家撰写，重点介绍学术发展历史和最新研究进展，并提供具体临床实践指导。临床疾病上千种，丛书拟以每年百种以上规模持续出版，高时效性地整体展示我国临床研究和实践的最高水平，不能不说是一个重大和艰难的任务。

我浏览了丛书中已经完稿的几本书，感觉都写得很好，既全面阐述有关疾病的基本知识及其来龙去脉，又介绍疾病的最新进展，包括笔者本人及其团队创新性观点和临床经验，学风严谨，内容深入浅出。相信每一本都保持这样质量的书定会受到医学界的欢迎，成为我国又一项成功的优秀出版工程。

《中国医学临床百家》丛书出版工程的启动，是我国现

代医学百年进步的标志，也必将对我国临床医学发展起到积极的推动作用。衷心希望《中国医学临床百家》丛书的出版取得圆满成功！

是为序。

周智广

作者简介

Author introduction

周智广，博士，内科学教授，一级主任医师、博士研究生导师、湘雅名医。中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所所长，中南大学糖尿病中心主任，湖南省糖尿病研究中心主任，糖尿病免疫学教育部重点实验室主任，国家代谢性疾病临床医学研究中心主任，教育部创新团队带头人，内科内分泌代谢病学国家重点学科和国家临床重点专科带头人。

兼任中华医学会糖尿病学分会副主任委员，1型糖尿病学组首届组长，中国医师协会内分泌代谢科医师分会候任会长，国际糖尿病联盟青少年糖尿病组专家，亚洲糖尿病研究会执行理事，国家食品药品监督管理局新药评审委员。

Diabetes Metabolism Research & Reviews 等五本英文杂志编委，《中国医师杂志》主编，《中国糖尿病杂志》副主编。

主持国际、国家和部省级糖尿病等科研项目 44 项，其中

国家重点研发计划2项,国家科技支撑计划2项,国家科技攻关项目4项,国家863和973项目3项,国家自然科学基金课题8项,欧洲糖尿病研究基金3项。获国家科技进步奖2项及省部级奖10项,国家发明专利1项。发表论文518篇,其中SCI收录128篇。入选教育部“跨世纪人才”培养计划,获中国青年科技奖、全国中青年医学科技之星、国家卫生和计划生育委员会有突出贡献中青年专家、全国优秀科技工作者等称号。1993年起享受国务院政府特殊津贴。

前言

Preface

暴发性1型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes, FT1D) 是2000年由日本学者提出的1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 新亚型, 是一种依据起病方式而定义的临床亚型。其特点为起病急骤, 病情进展迅速, 短时间内胰岛 β 细胞功能完全丧失, 多以重度酮症酸中毒起病, 若得不到及时诊治, 则预后较差, 死亡率高。由于FT1D患病人数较少, 很多内科甚至糖尿病专科医师对其了解不深, 临床误诊漏诊率高。加之近年来国际学者和国内以我牵头的周智广课题组对该病的发病机制和临床特点有了较大深入研究, 我们认为内科和糖尿病专科医师对于该病的系统认识亟待加强, 因此特编写此书, 希望能深化临床医师对于FT1D的理解和认识。

FT1D多见于亚洲人群, 尤其以日本、韩国和中国多见。日本全国范围多中心的调查显示: FT1D约占所有T1DM的

9%；FT1D 占以酮症或酮症酸中毒起病者的 20%。近年来也有高加索人发病的个案报道。我国尚缺乏这方面的流行病学调查资料，周智广课题组的资料显示，FT1D 约占以酮症起病的 T1DM 的 10%。基于我国庞大的人口基数，FT1D 的绝对患病人数也有近十万人，应该引起糖尿病专科医师的高度重视。

追溯 FT1D 提出的历史，源于 2000 年日本学者 Imagawa 等对 11 例胰岛自身抗体阴性且糖化血红蛋白 (HbA1c) $< 8.5\%$ 的 T1DM 患者的分析。这部分患者具有独特的临床表现：起病急骤，伴有严重的代谢紊乱，合并胰腺外分泌酶的升高，胰岛功能迅速毁损，病理未发现自身免疫性胰岛炎的损伤证据，却在外分泌腺伴有 T 细胞的浸润；从而提出 FT1D 的诊断定义，主要特点为：非自身免疫介导，起病极为迅速，伴有胰酶的升高。考虑到当时这部分患者尚未发现其明确的病因及自身免疫的证据，根据 1997 年美国糖尿病学会及 1999 年世界卫生组织对糖尿病的分型诊断方案，国内外学者倾向于将其归入特发性 T1DM 的范畴。但随着对 FT1D 的研究和深入了解，这一观点已备受争议。

大多数 FT1D 患者有诱因可寻,如病毒感染、药物过敏反应、妊娠、干扰素 (IFN) 及某些抗肿瘤药物等;新近研究也确定了 HLA-DRB1*0405-DQB1*0401、病毒感染和自身免疫在 FT1D 发病中的作用。与日本人群不同,周智广课题组针对国人的调查发现自身免疫可能是部分中国 FT1D 患者胰岛功能迅速衰竭的原因之一:约 40% 的患者胰岛自身抗体阳性,约 80% 的患者可检测到抗原特异性 T 细胞的存在。这表明 FT1D 作为一种临床综合征,在病因分类上具有一定的异质性:在我国,约半数的患者归属为自身免疫性 T1DM。我们相信随着研究的深入,FT1D 的病因分布谱也将继续发生变化。

T1DM 的起病方式是指导临床做出诊断的重要依据,如日本糖尿病学会建议将 T1DM 分为暴发性、急性和缓慢起病 3 种亚型加以区分。尽管此种分类较为明晰,我们仍需要探讨以下问题:① T1DM 是一个连续的疾病谱,不能截然区分;②起病方式与导致 β 细胞损伤的病因是否相关尚不明确;③起病方式与疾病进程的关系,即始动损伤因素与持续破坏 β 细胞的因素有何区别尚不可知。总之,国内 FT1D 的研究

尚属于起步阶段，需要开展多中心合作研究以深入探讨其临床特征、发病机制和自然病程，为预防和治疗该病提供更多依据。

周智广

目录

Contents

暴发性 1 型糖尿病的流行病学特征 / 001

1. FT1D 发病无明显季节聚集现象 / 001
2. FT1D 主要集中在东亚国家 / 002
3. FT1D 患病无性别差异, 任何年龄均可起病 / 002
4. 我国 FT1D 发病强度为散发, 发病率介于日本和韩国之间 / 003

暴发性 1 型糖尿病的常见诱因 / 006

5. 绝大多数 FT1D 存在病毒感染的证据 / 006
6. 妊娠期发生的 T1DM 基本均为 FT1D, 且病情重, 预后差 / 007
7. 药物过敏是 FT1D 发生的罕见诱因 / 007
8. 某些 FT1D 发生于干扰素治疗或肿瘤患者化疗过程中 / 008

暴发性 1 型糖尿病的临床特点 / 012

9. FT1D 起病急骤、进展迅速 / 012
10. FT1D 起病时临床情况危重 / 012
11. FT1D 常出现多脏器功能损害 / 014
12. FT1D 临床预后极差 / 014

13. 中国 FT1D 病情较经典 T1DM 和特发性 T1DM 更为严重 / 015

暴发性1型糖尿病的实验室检查 / 017

14. FT1D 的常规检查与经典 T1DM 相似 / 017
15. 糖化白蛋白能更好地反映短期内血糖平均水平 / 018
16. 1, 5- 脱水葡萄糖醇能更好地反映血糖急性快速变化 / 018
17. 严密监测 FT1D 患者的胰酶、肌酶变化 / 018

暴发性1型糖尿病的诊断与鉴别诊断 / 021

18. FT1D 的诊断标准 / 021
19. 不应过度强调 FT1D 的免疫分型 / 022
20. FT1D 伴胰酶升高者需与急性胰腺炎鉴别 / 023
21. 抗体阳性的 FT1D 需与经典 T1DM 鉴别 / 025
22. 从特发性 T1DM 中进一步鉴别 FT1D / 025
23. 以酮症酸中毒起病的 T2DM 可出现类似 FT1D 的临床表现 / 026

暴发性1型糖尿病的遗传学特征 / 029

24. FT1D 的 *HLA* 易感基因与经典 T1DM 不同 / 029
25. CTLA-4 CT60 多态性与 FT1D 有关 / 035

暴发性1型糖尿病的固有免疫特点 / 040

26. 临床研究和动物实验表明 FT1D 发病与病毒感染有关 / 040
27. 固有免疫参与 FT1D 的发生 / 041
28. 病毒感染促发的固有免疫反应机制破坏胰岛 β 细胞 / 044

暴发性 1 型糖尿病的体液免疫 / 048

- 29. 越来越多证据表明 FT1D 存在胰岛相关自身抗体 / 048
- 30. FT1D 还存在多种非胰岛相关自身抗体 / 050
- 31. 胰岛自身抗体阴性不等于缺乏自身免疫证据 / 052
- 32. FT1D 可以是自身免疫多发性内分泌腺病综合征的组成部分 / 054

暴发性 1 型糖尿病的细胞免疫 / 058

- 33. FT1D 存在多种类型胰岛抗原反应性 T 细胞 / 058
- 34. Th1 类免疫反应过度激活可能促发 FT1D / 059
- 35. Th2 类免疫反应在 FT1D 的作用仍有待探究 / 060
- 36. Th17 类免疫反应在 FT1D 的作用尚不明确 / 061
- 37. 调节性 T 细胞异常参与 FT1D 的发生 / 062

暴发性 1 型糖尿病的胰腺改变 / 067

- 38. FT1D 的胰腺组织表现为内分泌腺和外分泌腺均受累 / 067
- 39. 动态胰腺影像检查可帮助了解胰腺组织炎症情况 / 068

暴发性 1 型糖尿病的医学营养治疗 / 070

- 40. 个体化计算 FT1D 患者每日总热卡摄入量 / 070
- 41. 灵活管理碳水化合物摄入量与种类 / 071
- 42. 平衡蛋白质总量与类别 / 072
- 43. 合理摄入膳食脂肪 / 073

暴发性 1 型糖尿病的医学运动治疗 / 075

- 44. 警惕不适宜运动的临床情况 / 075

45. 运动前后做好全面评估及应对 / 075

46. 根据运动量逐渐增加运动频率 / 076

47. 低 - 中强度有氧运动最为适宜 / 077

48. 根据运动强度调整运动时间 / 077

暴发性 1 型糖尿病的血糖监测 / 079

49. 根据血糖控制情况制定及调整血糖监测计划 / 079

50. 末梢血糖监测与定期检测 HbA_{1c} 同样重要 / 080

暴发性 1 型糖尿病的教育管理 / 082

51. FT1D 患者自我管理的质量与预后密切相关 / 082

52. 建立多学科医护协助管理 / 085

53. 家庭协助管理提供更多的沟通交流和精神支持 / 086

54. 社会协助管理将逐步改善 FT1D 患者管理现状 / 086

暴发性 1 型糖尿病的临床处理 / 089

55. 积极处理 FT1D 急性期酮症酸中毒 / 089

56. 模拟胰岛素的生理分泌模式, 个体化管理 FT1D 缓解期血糖 / 090

57. 尽快解除代谢紊乱对妊娠期 FT1D 母体和胎儿的影响 / 091

特殊人群暴发性 1 型糖尿病的特点与管理 / 092

58. 应高度警惕和积极处理妊娠相关 FT1D / 092

59. 老年 FT1D 少见, 但应注意个体化处理 / 097

60. 儿童 FT1D 的特点及管理不同于成人 FT1D / 098