

妊娠合并暴发性 1 型糖尿病 2 例的临床处理及分析

秦国娟, 刘雪花

[摘要] 目的:探讨妊娠合并暴发性 1 型糖尿病(FT1DM)的临床处理方法。方法:分析 2 例妊娠合并 FT1DM 患者的临床资料及临床处理过程中的不足之处。结果:针对 2 例患者均有多处环节因临床处理不当,导致病情进展。结论:加强对妊娠合并 FT1DM 的认识,提高临床处理能力,可降低母儿死亡率。

[关键词] 妊娠;糖尿病

[中图分类号] R 714.256

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.05.028

暴发性 1 型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus, FT1DM)是一种特殊类型的糖尿病,由日本学者 Imagawa 等^[1]于 2000 年首次提出,其特点是起病急骤,高血糖症状及酸中毒程度严重,发病后胰岛功能完全衰竭并不可逆性,缺乏糖尿病相关抗体,预后差等。该病可发生于妊娠期间或刚分娩后,一旦发病,若抢救不及时将危及孕产妇的生命,且胎儿预后极差。本院近期连续发生 2 例妊娠合并 FT1DM 的患者,现分析临床处理中的不足之处,以总结经验教训。

1 临床资料

例 1:女,27 岁,0-0-0-0,既往体健,无家族糖尿病史,体质指数 16.23,孕期定期产检 4 次,50 g 葡萄糖负荷试验 8.8 mmol/L,75 g 葡萄糖耐量试验正常。至入院前 2 周尿糖及尿酮体均阴性,入院前约 10 d(孕 26 周)开始出现无明显诱因口干多饮,尿量增多伴体重减轻,未在意。入院前 1 d(孕 27⁺周)下午 17:00 左右开始有恶心呕吐 3 次,为胃内容物,无其他不适,外院妇产科急诊 B 超提示单胎存活,消化内科会诊无特殊处理。次晨 9:00 再次出现呕吐 1 次,自觉上午共胎动 2 次,下午 17:00 左右开始出现见红伴腰酸、乏力、胸闷,予急诊收入院。入院生命体征平稳,精神较差,未闻及胎心,B 超示:死胎,羊水偏少。入院诊断:G₁P₀,孕 27⁺周,死胎;急性胃肠炎。予注射用头孢曲松钠甲硝唑抗感染及 5% 葡萄糖补液治疗;入院血常规:白细胞计数 $29.95 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 0.86,血小板计数 $368 \times 10^9/L$;C 反应蛋白 88.9%;红细胞沉降率 30 mm/h;尿常规:尿糖 4+,尿酮体 4+,尿 pH 值 5.0;肝肾功能:天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基

转移酶正常,肌酐值正常,尿素氮 9.6 mmol/L,尿酸 605 mmol/L,碱性磷酸酶 407 u/L,乳酸脱氢酶 309 u/L;血电解质:血钾 6.1 mmol/L,血钠 127 mmol/L;肌酸激酶 232 u/L,肌酸激酶 MB 同工酶 34 u/L;尿淀粉酶 128 u/L,血淀粉酶 552 u/L;血糖 33.3 mmol/L;血气分析:pH 值 7.08,二氧化碳分压 79 mmHg,氧分压 137 mmHg,实际 HCO_3^- 13.7 mmol/L。心电图示:窦性心动过速,T 波略尖。即刻停止葡萄糖补液,内分泌科会诊后考虑患者妊娠合并糖尿病酮症酸中毒,转入内分泌科。实验室检查:糖化血红蛋白(HbA_{1c})6.1%,抗谷氨酰转氨酶阴性,抗胰岛细胞抗体阴性,胰岛素自身抗体阴性,抗甲状腺球蛋白抗体 < 10.00 IU/ml,C 肽 0.07 nmol/L,抗甲状腺过氧化物酶抗体 5.78 IU/ml,甲状腺功能正常。病毒相关抗体:流感病毒阳性。予胰岛素泵+小剂量胰岛素补液,抗感染,保护胃黏膜,预防应激性溃疡等处理。入院 2 d 后分娩一死胎,体质量 900 g,继续抗感染,促进宫缩,营养及改善内环境平衡等治疗,入院后 10 d 血糖控制平稳出院,出院后继续门诊胰岛素控制血糖。出院诊断:FT1DM 酮症酸中毒,妊娠终止(G₁P₀,孕 27⁺周,死胎),急性胃肠炎,电解质紊乱。产后 6 周复查空腹 C 肽 0.01 nmol/L。

例 2:女,28 岁,0-0-0-0,既往体健,母亲有糖尿病史,体质指数 24.11,孕期本院正规产检 11 次,50 g 葡萄糖负荷试验 5.9 mmol/L,未行 75 g 葡萄糖耐量试验检查,至入院前 6 d 尿糖及尿酮体一直为阴性。发病前 2 周开始有大量进食甜食及水果史,每天最多吃水果 2 kg,甘蔗一整根;入院前 3 d 开始有多尿及胎动减少,入院时孕 39⁺周;入院当日下午 15:00 左右开始共呕吐 3 次,无发热及腹泻,18:00 左右开始出现不规则腹痛伴见红,20:30 入院。入院诊断:G₁P₀,孕 39⁺周,胎儿窘迫。因电子胎儿监护见频繁晚期减速,予急诊剖宫产手术,产一

[收稿日期] 2014-04-07

[作者单位] 上海市闵行区中心医院 妇产科,201100

[作者简介] 秦国娟(1971-),女,主治医师。

男婴,体质量 3 600 g, Apgar 评分 8~9 分,羊水 300 ml,呈胎粪样。入院查血常规:白细胞计数 $20.97 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 0.86; C 反应蛋白 15 mg/L; 肝肾功能:天冬氨酸氨基转移酶及丙氨酸氨基转移酶正常,肌酐及尿素氮正常,尿酸 606.0 mmol/L,乳酸钠脱氢酶 716 mmol/L; 肌酸激酶 MB 同工酶 49 u/L, 血淀粉酶 67 u/L, 尿淀粉酶 102 u/L; 血电解质:血钾 3.7 mmol/L, 血钠 122 mmol/L, 血氯 95 mmol/L; 心电图正常。术后用头孢呋辛及 5% 葡萄糖盐水加催产素等补液对症治疗。术后第 1 天上午再次出现恶心呕吐,急查尿常规:尿糖 4+, 尿酮体 4+; 随机血糖 30.2 mmol/L, 即刻予停止补充 5% 葡萄糖氯化钠注射液补液, 16 u 短效胰岛素静脉推注, 6 u/h 加入 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注, 当血糖 ≤ 13.9 mmol/L 时将胰岛素 6 u/h 加入 5% 葡萄糖氯化钠注射液中继续静脉滴注, 急诊内分泌科会诊后转入该科进一步治疗。实验室检查:红细胞沉降率 34 mm/h; 血

气分析 pH 7.30, 二氧化碳分压 36 mmHg, 氧分压 89 mmHg, 实际 HCO_3^- 13.3 mmol/L, 组织间隙剩余碱 -13.1 mmol/L; 血总胆固醇 6.13 mmol/L, 三酰甘油 3.39 mmol/L; HbA1c 6.2%, C 肽 120 min 0.026, 抗谷氨酸脱羧酶阴性, 抗胰岛细胞抗体阴性, 胰岛素自身抗体阴性, 抗甲状腺球蛋白抗体 < 10.00 IU/ml, C 肽 0.019 mmol/L, 三碘甲状腺原氨酸 1.16 nmol/L, 游离三碘甲状腺原氨酸 2.32 pmol/L, 抗甲状腺过氧化物酶抗体 < 5.00 IU/ml, 肺炎支原体相关抗体及流感病毒相关抗体、合胞病毒相关抗体、腺病毒相关抗体均阴性, 超声示:甲状腺无异常。予胰岛素泵强化治疗及头孢呋辛抗感染治疗, 缩宫素促进子宫收缩治疗, 入院 6 d 后血糖控制平稳出院, 继续门诊胰岛素治疗。出院诊断: FT1DM 酮症酸中毒, 高脂血症, 低 T3 综合征, G_1P_1 , 孕 39⁺⁴ 周, 左枕横位, 剖宫产, 单胎男活婴, 胎儿窘迫。产后 6 周复查空腹 C 肽 0.02 nmol/L。

表 1 2 例患者快速血糖监测结果 (mmol/L)

	第 1 天		第 2 天							出院前 1 天						
	治疗前	治疗 6 h	6:00	9:00	10:00	13:00	16:00	19:00	21:00	6:00	9:00	10:00	13:00	16:00	19:00	21:00
例 1	33.3	24.7	16.0	20.1	18.9	16.8	17.3	19.5	19.3	7.5	12.9	11.1	13.0	14.7	12.3	14.3
例 2	30.2	8.5	8.6	9.2	10.5	14.1	6.6	4.4	拒测	11.3	14.0	16.7	6.7	5.8	6.4	6.1

注:6:00、10:00、16:00 为空腹血糖;9:00、13:00、19:00 为餐后 2 h 血糖;21:00 为睡前血糖

2 讨论

FT1DM 是 1 型糖尿病的一种亚型,由日本首次发现并进行临床诊断,由于缺乏糖尿病相关抗体,根据 1999 年 WHO 对糖尿病的分型诊断方案,暂被归入特发性 1 型糖尿病(1B 型)的范畴,其最大特点是 HbA1c 水平低但是血糖水平很高,并且血糖水平升高迅速。在以酮症或糖尿病酮症酸中毒起病的 1 型糖尿病患者中,FT1DM 占 10%~20%^[2]。

日本流行病学研究^[1]表明,几乎所有在妊娠期间的 1 型糖尿病均为 FT1DM,13~49 岁女性在妊娠期发生的 FT1DM 占有 FT1DM 的 21%。Imagawa 等^[3]通过分析 2000~2010 年十年间共 986 篇关于 FT1DM 的文献,发现 FT1DM 是东亚地区的重要亚型。韩国 Kim 等^[4]对 29 名 FT1DM 患者进行回顾性研究认为其发病情况与日本基本相同。我国一个多中心病例对照研究^[5]显示,我国妊娠合并 FT1DM 的发生率仅次于日本,略高于韩国,胰岛相关的自身免疫可能与 FT1DM 的发生有一定的相关性,孕妇可能是 FT1DM 的高危人群,而且胎儿预后较差。目前

此病报道较多的为东南亚国家,而在西方国家的有关报道为数尚少^[6]。

FT1DM 的发病机制尚不明确,目前研究^[7]认为可能与病毒感染、妊娠、遗传、自身免疫等相关。遗传因素如人类白细胞抗原以及环境因素如病毒感染可促进 FT1DM 的发展,病毒感染和后期不同个体的遗传敏感性共同导致了 B 细胞破坏从而发生 FT1DM。最近 Nakata 等^[8]得出结论:FT1DM 患者自然杀伤细胞激活受体基因 KLRC3 表达下降,自然杀伤细胞比例低。Endo 等^[9-10]证明了用基因诊断标志物和病毒诱导巨噬细胞主导的炎症过程可发生 FT1DM。总之,目前要阐明其病理学机制还必须要有更深入的研究。

大多数妊娠合并 FT1DM 患者的发病时间为妊娠中晚期或分娩后 2 周内,起病前 2 周内多有前驱感染症状,起病后迅速进展至酮症酸中毒,平均病程 4.4 d^[11]。酸中毒及代谢紊乱程度较经典的 1A 型糖尿病更加严重,多数患者胰酶、转氨酶和肌酶水平升高,起病时胰岛素功能完全衰竭,而且不可逆,并缺乏胰岛自身的相关抗体,严重时发生横纹肌溶解,

诊断横纹肌溶解症的标准之一为肌酸激酶升高,一旦发横纹肌溶解,极易引起急性肾功能衰竭,病情更为凶险。在诊治 FT1DM 时应注意检测肌酸激酶^[12]。因此,FT1DM 发生糖尿病相关并发症更多,预后较差。由于孕妇是 FT1DM 的高危人群^[13-14],一旦发病会严重影响孕妇及胎儿的生命安全,因此,如何加强预防并及时诊断、处理,对产科医生来说尤其重要。

在临床上,对妊娠合并 FT1DM 的诊断并不困难,关键在于要考虑到本病发生的可能性。分析以上 2 例临床资料,我们总结了以下几点由于临床医生对本病的不敏感性而导致处理的不足之处:(1) 孕期宣教不足。2 例在酮症发病前均有多尿病史,因患者本人缺乏相关糖尿病医学常识,未及时就诊,导致后期急性酮症的发生以及永久性的胰岛功能丧失,且 2 例患者都必须长期使用胰岛素治疗等严重后果。(2) 病史询问不仔细。2 例在初诊时均按照感染或消化系统疾病询问病史,在诊断酮症后追问病史才得知近期均有多尿症状,例 2 在入院时仅进行了及时的剖宫产,当术后患者再次出现恶心、呕吐时才怀疑酮症、追问病史,从而得出孕期有大量进食甜食的诱因,使得诊断及处理均不及时。(3) 诊治不规范。2 例均未在第一时间进行血糖及尿常规检查,例 1 仅在妇科门诊进行了 B 超检查,而未进行任何消化科检查,且 2 例患者入院后均因血象高考虑感染进行补液时加用葡萄糖液体,从而延误、加重了病情。(4) 临床经验欠缺,诊断思维局限。由于妊娠期糖尿病酮症酸中毒的临床表现缺乏特异性,2 例患者均因“恶心呕吐”来院就诊,而孕期产检近期均已排除糖尿病的诊断,故一直考虑消化系统疾病,导致例 1 失去宝贵的治疗时间而最终胎死宫内。

由此可见,重视对孕妇糖尿病相关知识的宣教,加强产科医生的“三基”水平培训,严格按照诊疗常规规范诊治,强化对妊娠合并 FT1DM 酮症酸中毒的深刻认识,在临床积累中不断提高业务水平,从实践中吸取教训,且注重预防在先,才可以减少母儿并发症的发生,降低孕产妇及围生儿的死亡率。

[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. Osaka IDDM Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 301 - 307.

- [2] Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, *et al.* Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012) [J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3(6): 536 - 539.
- [3] Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes-an important subtype in East Asia [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(8): 959 - 964.
- [4] Kim NH, Kim HY, Seo JA, *et al.* A pooled analysis of 29 patients with fulminant type 1 diabetes in Korea: a comparison with a nationwide survey in Japan [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 86(3): e43 - e45.
- [5] Luo S, Zhang Z, Li X, *et al.* Fulminant type 1 diabetes: a collaborative clinical cases investigation in China [J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(1): 53 - 59.
- [6] Moreau C, Druil D, Arnault-Ouary G, *et al.* Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: a report of three cases [J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34(5): 529 - 532.
- [7] Zheng C, Zhou Z, Yang L, *et al.* Fulminant type 1 diabetes mellitus exhibits distinct clinical and autoimmunity features from classical type 1 diabetes mellitus in Chinese [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(1): 70 - 78.
- [8] Nakata S, Imagawa A, Miyata Y, *et al.* Low gene expression levels of activating receptors of natural killer cells (NKG2E and CD94) in patients with fulminant type 1 diabetes [J]. *Immunol Lett*, 2013, 156(1/2): 149 - 155.
- [9] Endo T, Takizawa S, Tanaka S, *et al.* Amylase α -2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2009, 58(3): 732 - 737.
- [10] Shibasaki S, Imagawa A, Tauriainen S, *et al.* Expression of toll-like receptors in the pancreas of recent-onset fulminant type 1 diabetes [J]. *Endocr J*, 2010, 57(3): 211 - 219.
- [11] 王萍. 暴发性 1 型糖尿病八例诊治分析 [J]. *临床内科杂志*, 2011, 28(3): 203 - 204.
- [12] Huang Z, Xu L, Li F, *et al.* Fulminant type 1 diabetes mellitus with rhabdomyolysis: have we overlooked the situation? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 90(3): e47 - e49.
- [13] 章臻翔, 罗说明, 王臻, 等. 妊娠相关性暴发性 1 型糖尿病临床特征分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(7): 530 - 532.
- [14] 简蔚霞, 陈雪茹, 王为幸, 等. 妊娠相关性暴发性 1 型糖尿病的临床应对 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(8): 719 - 721.

(本 文 编 辑 周 洋)