

200mg 的甲泼尼龙糖皮质激素作用仅等于 1mg 脱氧皮质酮,小剂量短期应用于临床,一般不会出现严重不良反应^[4]。本研究药物使用中未出现严重不良反应,前列地尔注射液为外源性前列腺素 E₁ 制剂,不良反应发生率^[11]。本研究观察组也未出现严重不良反应,说明前列地尔联合甲泼尼龙治疗 AECOPD 患者是一种相对安全有效的方法。

综上所述,本研究显示前列地尔联合甲泼尼龙治疗 AECOPD,可以显著改善患者的血栓前状态,抑制炎症反应,临床安全、有效,值得推广使用。

参考文献

- Segreti A, Fiori E, Calzetta L, *et al.* The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(6):630-634
- 程玲,孙钢. 慢性阻塞性肺疾病血栓前状态诊治研究进展[J]. *临床医学*, 2011, 31(11):113-115
- Xu RH, Ma GZ, Cai ZX, *et al.* Combined use of hydration and alprostadil for preventing contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention in elderly patients [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4):863-867
- 孟海燕. 甲泼尼龙琥珀酸钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重 35 例临床分析[J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42(2):139-141
- 中华医学会呼吸学分会,慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8-27
- 刘放,李宝华. 甲泼尼龙治疗 AECOPD 137 例疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(3):368-369
- 黎海娟. 前列地尔联合甲钴胺治疗糖尿病神经病变临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(4):485-486
- Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, *et al.* Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(9):1052-1064
- 廉开胜,曾丽. 前列地尔联合甲泼尼龙治疗克林霉素所致急性肾损伤的临床研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(8):738-739
- Hsieh CC, Hsieh SC, Chiu JH, *et al.* Protective effects of N-acetylcysteine and a prostaglandin E₁ analog, alprostadil, against hepatic ischemia; reperfusion injury in rats [J]. *J Tradit Complement Med*, 2014, 4(1):64-71
- 纪立伟,邢丽秋,周冰,等. 前列地尔注射液不良反应/不良事件评价[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(5):610-614

(收稿日期:2014-06-16)

(修回日期:2014-06-30)

酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者的临床特征及分型

黄华英 楼雪勇 任跃忠

摘要 目的 探讨酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者的临床特征及分型。方法 酮症起病抗体阴性中青年糖尿病患者 62 例作为研究对象,将其根据体重指数(BMI)分为肥胖组与非肥胖组,根据胰岛 β 细胞功能保留与否分为 $\beta+$ 组与 $\beta-$ 组,比较不同组别在年龄、BMI、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹 C 肽(FCP)、血脂、糖尿病家族史、高血压史等方面的差异,并对其随访观察,6 个月后比较各组血糖、胰岛功能等情况。并选取非酮症起病 2 型糖尿病 50 例作为对照组。结果 酮症起病抗体阴性中青年糖尿病患者起病时平均 HbA_{1c} 达 12.39%,男性与女性之比为 1.82:1,超重和肥胖占 67.7%,高甘油三酯血症(TG)占 58%;与对照组相比,患者起病年龄较小,HbA_{1c} 较高,FCP 较差($P<0.05$),BMI、血脂各项、高血压史、6 个月后 HbA_{1c} 和 FCP 及临床缓解、非胰岛素依赖情况差异无统计学意义。抗体阴性中肥胖组较之非肥胖组,起病时 BMI、TG、糖尿病家族史、高血压史较高,6 个月后胰岛功能恢复明显好于后者,血糖控制效果更好,临床缓解和停用胰岛素比例高($P<0.05$)。抗体阴性中 $\beta+$ 组较之 $\beta-$ 组,起病时 BMI、FCP 较高,6 个月后胰岛功能恢复明显好于后者,血糖控制效果更好,临床缓解和停用胰岛素比例明显高($P<0.05$)。结论 酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者具有许多 2 型糖尿病类似的临床特点,大多数经短期胰岛素治疗后胰岛功能恢复较好,分类上考虑归为酮症倾向的 2 型糖尿病,尤其肥胖者和胰岛 β 细胞功能保留者。

关键词 糖尿病 酮症 肥胖 中青年 抗体阴性

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.039

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院内分泌科(黄华英、楼雪勇);310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院内分泌科(任跃忠)

通讯作者:任跃忠,电子信箱:renyuezhong@163.com

Clinical Characteristics and Classification of Young and Middle-aged Patients with Ketosis-prone Antibody Negative Diabetes. Huang

Huaying, Lou Xueyong, Ren Yuezong. Jinhua Central Hospital, Zhejiang 321000, China

Abstract Objective To investigate the clinical characteristics and classification in the young and middle-aged patients with ketosis-prone and negative autoantibody related to diabetes. **Methods** The research group included 62 subjects and the control group 50 subjects. The research group was divided into positive and negative autoantibody groups, then negative autoantibody group was divided into obesity and non-obesity groups according to body mass index (BMI), and $\beta+$ and $\beta-$ groups according to β cells function. Differences were explored between the given groups about age, family history, hypertension history, BMI, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting C peptide, blood lipids and so on. The blood sugar level and islet function were compared after six months following-up. **Results**

In ketosis autoantibody negative groups, HbA1c was 13.39% on average, male/female was 1.82:1, 67.7% overweight or obese, 58% high blood triglycerides (TG); Compared with the control group, the subjects characterized by smaller age, higher HbA1c, lower FCP ($P < 0.05$), but BMI, blood lipids, hypertension history, HbA1c and FCP after 6 months and clinical remission and discontinued insulin had no significant difference. In obese and non-obese groups of autoantibody negative subjects, there were significant differences BMI, blood press and family history; after six months, the islet function in obesity group was significantly better than that in non-obesity group, the better blood glucose control, higher clinical remission and discontinued insulin. In $\beta+$ and $\beta-$ group, there were significant differences in BMI, triglyceride levels, FCP; after six months islet function in group $\beta+$ was significantly better than group $\beta-$, the better blood glucose control, higher clinical remission and discontinued insulin. **Conclusion** The clinical features with ketosis-prone autoantibody-negative diabetes had similar to type 2 diabetes included recoverable Islet function after short-term insulin treatment, being converted by oral medication. According above, most of diabetes with obesity and recoverable B cells function can be classified as type 2 diabetes.

Key words Diabetes mellitus; Ketosis-prone; Obesity; Young and middle-aged; Antibody negative

酮症 (DK) 或酮症酸中毒 (DKA) 一直被认为是 1 型糖尿病的重要临床特征。近年来很多研究者认为酮症起病的糖尿病是一组异质性的综合征, 2 型糖尿病亦可以 DK 或 DKA 起病。酮症倾向的 2 型糖尿病 (KPDM) 是一种独特的临床类型, 这些患者开始有明显的胰岛素分泌和作用的受损, 常以 DKA 为首发症状, 缺乏自身免疫的证据, 但超过一半的患者胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感度能显著改善, 以致几个月内停止胰岛素治疗, 血糖正常缓解期持续数月甚至数年^[1-4]。本研究就酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者总结其临床特征, 并进一步随访观察, 以期对分型及治疗有借鉴。

对象与方法

1. 研究对象: 选取 2010 年 5 月~2012 年 5 月金华市中心医院内分泌科收治的 62 例酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者作为研究对象, 患者年龄 20~59 岁, 同时满足以下条件: ①初发糖尿病, 依据 1999 年世界卫生组织 (WHO) 糖尿病的诊断标准, 病程不超过 6 个月; ②无明显诱因出现酮症或酮症酸中毒, 尿酮体阳性 (++) 或以上, 或血气分析示 pH 值降低; ③谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD-Ab)、胰岛素自身抗体 (IAA-Ab) 均阴性; ④无肝肾功能不全, 无心脑血管疾病, 无重度感染; ⑤排除妊娠糖尿病及药物、胰腺外分泌病和内分泌疾病等引起的继发性糖尿病。并选取同期同年龄段非酮症起病抗体阴性的 2 型糖尿病 50 例作为对照组 (空腹血糖 $> 11.1 \text{ mmol/L}$, HbA1c $\geq 9.0\%$)。

2. 指标检测及方法: 入院时测量身高、体重、血压并计算体重指数, 留取尿液查尿酮体, 采动脉血行血气分析测血 pH 值, 询问糖尿病症状及持续时间, 酮症发生有无诱因, 体重下降情况及有无糖尿病家族史、高血压病史等; 次日清晨空腹静脉血测定糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、GAD-Ab、IAA-Ab 等, 为避免酮症及高糖毒性对胰岛功能的影响, 待患者酮症纠正, 血糖平稳 3~5 天后抽取静脉血查空腹 C 肽 (FCP)。血糖、血脂、血气分析测定由笔者医院检验科在自动生化仪上完成。HbA1c 用离子交换高压液相法测定。GAD-Ab 及 IAA-Ab 用免疫印记法测定。C 肽用化学发光法测定。

3. 治疗方法: 所有患者入院后给予胰岛素静脉微量泵注射, 同时补液及纠正电解质紊乱对症治疗, DK 纠正后予胰岛素皮下注射降糖, 出院时所有患者血糖控制良好。出院后每 1~3 个月复诊, 胰岛素治疗时间至少 1 个月, 以 FPG $< 7.0 \text{ mmol/L}$, 2hPG $< 10.0 \text{ mmol/L}$ 为控制目标调整胰岛素用量, 当每日胰岛素用量 $< 0.3 \text{ U/kg}$ 时血糖控制仍较好或发生低血糖, 则停用胰岛素改口服降糖药, 或仅饮食和运动控制, 6 个月时复诊, 询问症状及药物使用情况, 并复查 FCP、HbA1c。若完全停用胰岛素和 (或) 口服药物, 仅饮食和运动控制, HbA1c $\leq 7.0\%$, 认为达临床缓解^[2]。

4. 分组方法: (1) 根据 BMI 是否 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 分为肥胖组 40 例与非肥胖组 22 例。(2) 根据 β 细胞功能保留与否分为 $\beta+$ 组 51 例与 $\beta-$ 组 11 例。6 个月后 FCP 水平作为 β 细胞功能是否保留的指标, FCP $\geq 1.0 \text{ ng/ml}$ 认为 β 细胞功能保留 ($\beta+$), FCP $< 1.0 \text{ ng/ml}$ 认为 β 细胞功能缺陷 ($\beta-$)^[5-7]。

5. 统计学方法:正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料经取对数转换后为正态分布后采用 t 检验分析。计数资料用阳性例数或构成比表示,组间比较用卡方检验。统计学分析在 SPSS 13.0 软件上进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:酮症起病抗体阴性 62 例患者起病时平均年龄 41 岁,FCP 1.13ng/ml, HbA1c 12.39%, BMI 25.10kg/m²

表 1 酮症抗体阴性组(研究组)与非酮症 2 型糖尿病组(对照组)比较

组别	<i>n</i>	年龄	BMI	HbA1c	TG	TC	LDL	FCP	高血压家族史		6 个月 FCP	6 个月	临床缓解	非胰岛素依赖
	(男性/女性)	(岁)	(kg/m ²)	(%)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(ng/ml)	(%)	(%)	(ng/ml)	HbA1c (%)	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]
对照组	50(27/23)	48	24.55 ± 2.52	11.44 ± 1.65	1.80 ± 0.95	4.71 ± 1.18	2.87 ± 0.85	1.89 ± 1.21	40.0	27.5	2.40 ± 0.78	6.78 ± 0.37	10 (20.0)	40(80.0)
研究组	62(40/22)	41 [*]	25.10 ± 3.61	12.39 ± 2.36 ^{**}	3.02 ± 5.08	5.31 ± 2.01	2.90 ± 0.85	1.13 ± 0.80 [*]	31.6	66.7 [*]	2.24 ± 1.24	6.80 ± 0.49	16(25.8)	46(74.2)

TG 组为取对数转换后计算所得 P 值;与对照组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$

3. 肥胖组与非肥胖组比较:两组高血压史、糖尿病家族史、甘油三酯水平差异存在统计学意义 ($P < 0.05$),余各项差异无统计学意义。6 个月后肥胖组胰岛功能明显好于非肥胖组,血糖控制更好;临床缓

(其中 67.7% 超重或肥胖),男性多于女性(男性、女性之比为 1.82:1),糖尿病家族史 66.7%,合并高血压 31.6%,高甘油三酯血症(TG ≥ 1.7mmol/L)占 58.0%。

2. 研究组与对照组比较:两组起病年龄、糖尿病家族史、FCP、HbA1c 各项差异有统计学意义 ($P < 0.05$),BMI、血脂各项、高血压史、6 个月后 HbA1c 和 6 个月后 FCP 及临床缓解、非胰岛素依赖情况差异无统计学意义(表 1)。

解 14 例(占 35.0%)、停用胰岛素 35 例(占 87.5%),显著高于非肥胖组,分别为 2 例(占 10.0%)、11 例(占 50.0%)($P < 0.05$,表 2)。

表 2 抗体阴性肥胖组与非肥胖组比较

组别	<i>n</i>	年龄	BMI	HbA1c	TG	TC	LDL	FCP	高血压家族史	6 个月 FCP	6 个月	临床缓解	非胰岛素依
	(男性/女性)	(岁)	(kg/m ²)	(%)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(ng/ml)	(%)	(%)	(ng/ml)	HbA1c (%)	[<i>n</i> (%)]
肥胖组	40(26/14)	41	26.94 ± 2.67*	11.99 ± 2.13	3.53 ± 6.01**	5.50 ± 2.28	2.88 ± 0.88	1.17 ± 0.79	46*	35**	2.57 ± 1.21*	6.71 ± 0.44**	14(35)
非肥胖组	22(14/8)	40	21.12 ± 1.61	13.26 ± 2.65	1.93 ± 1.57	4.99 ± 1.27	2.93 ± 0.81	1.03 ± 0.83	5.0	10	1.54 ± 1.02	7.00 ± 0.54	2 (10)

TG 组为取对数转换后计算所得 P 值;与非肥胖组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$

4. β + 组与 β - 组比较:两组起病时 BMI、FCP、高血压史和糖尿病家族史差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),余各项差异无统计学意义。6 个月后 β + 组胰岛功能明显好于 β - 组,血糖控制更好,临床缓解 16

例(占 31.4%)、停用胰岛素 46 例(占 90.2%),显著高于 β - 组,β - 组无临床缓解及停用胰岛素病例发生($P < 0.05$,表 3)。

表 3 抗体阴性 β - 组与 β + 组比较

组别	<i>n</i>	年龄	BMI	HbA1c	TG	TC	LDL	FCP	高血压家族史		6 个月 FCP	6 个月	临床缓解	非胰岛素依赖
	(男性/女性)	(岁)	(kg/m ²)	(%)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(ng/ml)	(%)	(%)	(ng/ml)	HbA1c (%)	[<i>n</i> (%)]	[<i>n</i> (%)]
β +	51 (33/18)	41	25.94 ± 3.24 [*]	12.45 ± 2.25	3.35 ± 5.51	5.43 ± 2.17	2.90 ± 0.87	1.23 ± 0.82 [*]	36.2 [*]	35.3 [*]	2.58 ± 1.10 [*]	6.70 ± 0.41 ^{**}	16 (31.4)	46 (90.2)
β -	11 (7/4)	36	21.18 ± 2.65	12.10 ± 2.92	1.46 ± 1.54	4.75 ± 0.87	2.88 ± 0.82	0.63 ± 0.49	10.1	18.1	0.67 ± 0.21	7.31 ± 0.54	0 (0)	0 (0)

与 β - 组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$

讨 论

对于酮症起病糖尿病的分型仍存有争议^[8,9]。按照 1999 年 WHO 糖尿病分型标准,将抗体阳性的自发酮症起病糖尿病纳入自身免疫性 T1DM,抗体阴性的纳入特发性 T1DM,后者又包含两种形式,一种为永久的胰岛素缺乏,有 DK 或 DKA 倾向,但无自身免疫证据;另一种为不同程度的胰岛素缺乏,间歇发生 DK 或 DKA,对胰岛素的依赖不稳定^[7]。但有研究者认为第

2 种患者其发病机制和临床过程更像 T2DM,提出将其归为 2 型糖尿病的特殊类型,目前多数文献以酮症倾向的 2 型糖尿病命名^[1,3,8,9]。

近年来国内外大量研究结果已经证实,受损的 β 细胞功能可能与糖毒性和脂毒性有关,且葡萄糖和脂肪酸对胰岛 β 细胞可能存在协同毒性效应^[10]。在胰岛素抵抗与 β 细胞功能失代偿的背景下,由于糖脂毒性的恶性循环导致胰岛素分泌水平绝对低下,在短时

间内无法满足机体的代谢需求,发生严重的高血糖和酮症。本组资料也显示出上述特征。另外本组资料显示平均 TG 为 $2.85 \pm 4.87 \text{ mmol/L}$,高甘油三酯血症占 58.0%,提示这些患者存在严重脂代谢紊乱。而 TG 的升高可反映血浆游离脂肪酸水平(FFA)的升高,后者导致肝胰岛素抵抗和外周胰岛素抵抗。同时,FFA 的升高可加速 β 细胞的凋亡、胰岛 TG 沉积,引起胰岛素的分泌减少^[2,11]。故这类患者胰岛素的分泌缺陷并非由胰岛 β 细胞的器质性破坏所致,而是由糖脂毒性和严重胰岛素抵抗的联合作用造成的,解除高糖高脂毒性后胰岛功能将得到恢复和改善。因此本组 TG 的升高可能提示脂毒性是导致此类患者尤其肥胖者发生酮症的重要机制之一,但需进一步研究阐明。

Mauvais - Jarvis 等^[2] 10 年随访研究结果表明,76% 的酮症倾向 2 型糖尿病患者可通过饮食、运动和口服药物将血糖控制在正常范围,胰岛功能下降速率和普通 2 型糖尿病患者基本相同,甚至好于后者。发表于《Diabetes Care》上关于 62 例初发 DKA 退伍军人的研究也发现一半多的患者可停用胰岛素治疗^[1]。最近国内用稳态模型评估法研究酮症起病糖尿病发现胰岛 β 细胞功能甚至好于非酮症 2 型糖尿病,其胰岛素抵抗程度亦较之严重^[12]。上海交通大学附属第六人民医院对酮症起病糖尿病颈动脉粥样硬化和下肢动脉粥样硬化研究发现其发生率和临床特征与 2 型糖尿病相似,建议归为 2 型糖尿病亚型^[13,14]。本研究随访后发现大部分患者血糖控制良好,胰岛功能明显恢复,87.5% 患者可停用胰岛素甚至仅饮食和运动控制血糖,与上述研究有类似的结果。故认为酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者大多数可考虑归为 2 型糖尿病。

本研究还发现,酮症起病抗体阴性中青年糖尿病患者以男性肥胖血脂紊乱者居多。将其根据体重指数和 β 细胞功能分组后发现,肥胖组和 $\beta +$ 组半年后胰岛功能明显恢复,停用胰岛素比例和临床缓解率高,提示肥胖者及胰岛 β 细胞功能保留者更倾向于 2 型糖尿病。故认为体重指数可作为分型参考,而胰岛 β 细胞功能对最终分型和长期治疗方案起着决定作用。

本研究尚存不足,由于观察时间短、病例数有限,对胰岛功能的评估有局限性,有待于进一步开展大样

本量观察研究。

参考文献

- Goodstein G, Milanesi A, Weinreb JE. Ketosis - prone type 2 diabetes in a veteran population[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 74 - 75
- Mauvais - Jarvis F. Ketosis - prone. type. 2. diabetes. in. patients. of. sub - Saharan. African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta - cell dysfunction and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2004, 53: 645 - 653
- Sobngwi E, Choukem SP, Aqbalika F, *et al.* Ketosis - prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub - saharan africans[J]. *JAMA J Am Med Assoc*, 2008, 299: 2770 - 2776
- Maldonado MR, Otiniano ME, Lee R, *et al.* Ethnic differences in beta - cell functional reserve and clinical features in patients with ketosis - prone diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 2469
- Mauvais - Jarvis F, Smith SB, Le May C, *et al.* PAX4 gene variations predispose to ketosis - prone diabetes[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13: 3151 - 3159
- 方芳, 顾佩莉, 赵咏桔. 以酮症起病的糖尿病患者的临床特点和分型[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23: 139 - 142
- Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, *et al.* Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis - prone diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2575 - 2579
- Umpierrez GZ. Ketosis - prone type 2 diabetes: time to revise the classification of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 2755 - 2757
- Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, *et al.* Lack of lipotoxicity effect on β - cell dysfunction in ketosis - prone type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 626 - 631
- Maldonado MR, Otiniano ME, Cheema F, *et al.* Factors associated with insulin discontinuation in subjects with ketosis - prone diabetes but preserved beta - cell function[J]. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*, 2005, 22: 1744 - 1750
- 陈雪茹, 董艳, 苏青. 54 例酮症倾向糖尿病患者的临床分析[J]. *内科理论与实践*, 2009, 4: 128. 129
- Lu H, Hu F, Zeng Y, *et al.* Ketosis onset type 2 diabetes had better islet β - cell function and more serious insulin resistance[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2014, 2014: 510643
- Li XL, Zhao CC, Ren Y, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of carotid atherosclerosis in newly diagnosed patients with ketosis - onset diabetes: a cross - sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12 (1): 18
- Li MF, Ren Y, Zhao CC, *et al.* Prevalence and clinical characteristics of lower limb atherosclerotic lesions in newly diagnosed patients with ketosis - onset diabetes: a cross - sectional study[J]. *Diabetology Metabolic Syndrome*, 2014, 6(1): 71

(收稿日期: 2014 - 06 - 24)

(修回日期: 2014 - 08 - 19)