

• 个案与短篇 •

成人晚发自身免疫性糖尿病 2 例分析

柏晓松

(上海市杨浦区市东医院检验科, 上海 200438)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.24.073

文献标识码:C

文章编号: 1673-4130(2015)24-3660-02

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)是 1 型糖尿病的亚型, 是指发病初期不需要胰岛素治疗缓慢进展的自身免疫性糖尿病。LADA 在早期临床表现类似 2 型糖尿病, 但其实质是由免疫介导的胰岛 β 细胞损害和胰岛素缺乏, 在临幊上极易被误诊。

1 临床资料

患者 1: 女, 李某, 38 岁。2012 年因多饮、多食、多尿、消瘦, 发现血糖高, 就诊于他院。该患者无糖尿病家族史, 当时诊断为 2 型糖尿病。病历上写有予美吡达 5~10 mg/d、二甲双胍 4~6 片/d 治疗。主诉开始一年血糖控制较理想, 后血糖又逐渐升高, 经常波动在 12~28 mmol/L, 体质量下降 20 余斤。2014 年 12 月初因上呼吸道感染入本院急诊, 查随机血糖 35.5 mmol/L, 血酮 1.9 mmol/L。入院后: BMI = 19 kg/m²。C 肽值: 空腹 80 pmol/L, 餐后 2 h 110 pmol/L, 餐后 2 h 125 pmol/L。进行亚辉龙自身免疫性糖尿病抗体谱检测, GADA 阳性, 其他 4 项 IAA、ICA、IA-2A、ZnT-8A 抗体阴性。临床诊断为 LADA, 应用诺和灵(三短一中)胰岛素治疗, 血糖控制满意。

患者 2: 女, 刘某, 53 岁。2015 年 3 月因腹痛、恶心、腹泻、呕吐、多饮来院就诊。主诉, 一直饮食有规律, 没有发烧症状。有甲状腺机能减退症和抑郁病史, 家族无糖尿病史, 一个月前一直有多尿、烦渴症状, 但未就诊。门诊初步拟诊为“急性胃炎”入院。查体: 皮肤弹性稍差, 腹部软, 无明显压痛, 但伴有肠鸣音。血生化钠 132 mmol/L、钾 3.9 mmol/L、氯 94.10 mmol/L、二氧化碳 12 mmol/L; 血常规为白细胞计数 14.8 \times 10⁹/L、中性粒细胞 %89%, 血红蛋白 18.2 g/L、血小板 240 \times 10⁹/L。尿液分析为酮和糖阳性。入院后补液、纠酸治疗后好转, 呕吐止, 但患儿精神差,嗜睡。用氨苄西林进行血培养, 大便样本培养显示 TOX 阴性。因此, 决定放弃抗菌药物治疗。以病毒性肠胃炎治疗。体征有所好转, 但患者仍出现夜间烦躁不安, 嗜饮水, 多尿, 全身肌肉疼痛, 乏力, 皮肤干燥, 呼吸深长。尿葡萄糖: +2、尿酮体: +2, 查血糖 26 mmol/L。随即按照糖尿病酮症酸中毒抢救, 同时进一步进行 C 肽检测, 低于 0.34 ng/mL, 进行亚辉龙自身免疫性糖尿病抗体谱检测, GADA 和 ZnT-8A 抗体阳性, 其他 IAA、ICA、IA-2A 抗体阴性。临床诊断为 LADA, 随即采用皮下注射胰岛素治疗, 再逐渐改为“4 针法”纠正水电解质紊乱, 血糖渐渐降至正常, 精神好转, 10 d 后无明显不适出院, 并进行后续随访。

2 讨 论

LADA 属于 1 型糖尿病的一种特殊类型, 属于自身免疫性疾病, 与 1 型糖尿病自身免疫发病机制相同, 以胰岛 β 细胞呈缓慢破坏为主。本病虽然处在 1 型糖尿病的范畴, 但它的起病又具有隐匿、迟发的特点, 其临床表现介于 1 型和 2 型糖尿病

之间, 又称为“1.5 型糖尿病”。但 LADA 的胰岛功能衰退速度三倍于 2 型糖尿病而低于经典 1 型糖尿病; LADA 发生酮症或酮症酸中毒的比例高于 2 型糖尿病而低于经典 1 型糖尿病^[1]; 大于 35 岁的 LADA 患者经常会被误诊为 2 型糖尿病。一般来说对于一个体型消瘦的患者用常规免疫调节的方法并不能控制其血糖浓度的话, 应该高度怀疑 LADA 的可能。目前诊断 LADA 的最小年龄界限从 15~45 岁不等, 多数学者采用 30 岁。年轻患者 LADA 患病比例较高, 而且儿童亦可发生缓慢进展的自身免疫性糖尿病。LADA 存在隐匿性, 因酮症前来就诊的患者中包括经典 1 型糖尿病和 2 型糖尿病, 因此酮症起病不能作为 LADA 的诊断标准。胰岛自身抗体作为胰岛 β 细胞自身免疫的标志物^[2], 可区分 LADA 与 T2DM。目前推荐的中国 LADA 的诊断标准:(1)胰岛自身抗体阳性(GADA 为受限推荐的抗体, 联合 IA-2A、IAA、ZnT-8A 可提高检出率); (2)年龄大于等于 18 岁(如年龄小于 18 岁并具有(1)和(3)者则诊断为 LADA); (3)诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗^[3-4]。最近, 有文献报道, GAD 阳性或多个胰岛自身抗体阳性且高浓时的 LADA 患者临床特征更接近于经典 1 型糖尿病, 而单一抗体阳性或携带低滴度抗体的 LADA 患者则更类似 2 型糖尿病, 并将它们命名为“LADA-1 型”和“LADA-2 型”^[5]。LADA 是以胰岛 β 细胞遭受缓慢免疫破坏为特点, 因此, 其治疗方式应以预防和延缓 β 细胞功能衰竭为主, 特别是在非胰岛素依赖期, 应尽量保留残存的胰岛 β 细胞。治疗中一旦通过生活方式和口服降糖药物不能控制 LADA 患者的血糖水平, 则应启用胰岛素治疗。使用胰岛素治疗不仅使 β 细胞得到休息、减少自身抗原的表达、促进残存的细胞修复, 还有诱导免疫耐受、提高 Th2 细胞功能及抑制 β 细胞凋亡作用。治疗中应注意避免使用磺脲类药物, 因磺脲类药物格列苯脲可增加胰岛自身抗原表达, 维持 ICA 阳性, 使 LADA 患者胰岛 β 细胞功能减退加快^[5]。

回顾两个病例发现, 该两位患者年龄较大。病例 1, 其起病程序符合 LADA 的两个阶段, 即非胰岛素依赖阶段和胰岛素依赖阶段, 初次就诊误诊为 2 型糖尿病, 血糖短期内可用饮食和/或口服降糖药来控制。但随着 β 细胞功能进行性损伤, 该治疗方法不能控制血糖, 最终需依赖胰岛素治疗。据报道, LADA 自发病至胰岛素治疗的时间平均为 3~5 年。病例 2 开始表现为恶心、呕吐等症状, 实际上少部分 1 型或 LADA 患者出现酮症酸中毒时也会表现为食欲减退、恶心、呕吐乃至不能进食进水等情况, 患者极易会被误诊为急腹症。有研究分析可能由于脱水、低血钾导致胃肠道扩张或麻痹性肠梗阻等有关。LADA 存在隐匿性, 单从临床症状上不好区分。两个病例都存在胰岛自身抗体阳性, 且患者年龄大于 18 岁。 (下转封 3)

(上接第 3660 页)

对胰岛素治疗并不是绝对依赖。因此两例患者都是 LADA 患者。

LADA 占糖尿病患病率的 10%~20%。由于其检测困难、临床症状没有特异性，常常被误诊为 2 型糖尿病或其他疾病，目前，如果仅仅根据临床表现，LADA 的误诊、漏诊可达到 80%。对于以下人群可以考虑 LADA 的患病可能：(1)对于初诊的糖尿病患者：发病年龄大于 15 岁，发病 6 个月内无酮症，低 BMI 指数。较差的胰岛素分泌功能，C 肽水平低于 2 型糖尿病，甲状腺功能异常偏高或伴甲状腺特异性抗体阳性；(2)复诊的糖尿病患者，初次使用降糖药有效，而继发性酮症和高血糖偏高于 2 型糖尿病患者，使用降糖药无效；早期诊断干预 LADA 对于保护残存胰岛细胞功能，延缓慢性并发症具有现实意义。LADA 的筛查可选用糖尿病自身抗体谱进行筛查，GADA 出现早，持续时间长，是迄今公认的诊断 LADA 最敏感的免疫指标。最新发现的 ZnT-8 抗体具有更高的灵敏度和特异性，连同常规指标 IAA、ICA、IA-2A 联合检测可提高对 LADA 诊断的敏感性。且印迹法检测易于实现自动化标准化，值得在临幊上早期推广使用。对于 LADA 的治疗目前并无固定的诊断标准。最佳的治疗方式应兼顾延缓自身免疫并能保护胰岛功能，不同的治疗模式可对 LADA 患者的胰岛功能和预

后产生不同的影响。临床医生应根据患者的个体化差异，选用合适的治疗方式^[6]。

参考文献

- [1] 巩纯绣. 儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(6):421.
- [2] Stenstrom G A, Gottsater E, Bakhtadze, B, et al. Latent autoimmune diabetes in adults; definition, prevalence, ?? -cell function, and treatment[J]. Diabetes, 2005, 54(2):68-72.
- [3] Ray SD, Sarkar S, Ganguly A, et al. An unusual presentation of latent autoimmune diabetes in adults[J]. Med J Malaysia, 2012, 67(1):116-117.
- [4] 潘孝仁, 杨文英, 肖建中, 等. 成人晚发自身免疫性糖尿病的特点及诊断要点探讨[J]. 中华内科杂志, 1997, 36(3):16-21.
- [5] 杨慧, 刘煜. B 淋巴细胞与自身免疫型 1 型糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3):263-266.
- [6] 王建平, 周智广, 黄干. 1 型糖尿病一级亲属胰岛自身抗体筛查与胰岛 β 细胞功能研究[J]. 中华内分必代谢杂志, 2011, 27(6):25-27.

(收稿日期:2015-07-25)

肿瘤标志物助力癌症筛查 实现患者早诊早治

近日，在郑州举行的第九届中国健康服务业大会暨中华医学会第七次全国健康管理学学术会议上，中国医学科学院肿瘤医院防癌体检中心副主任徐志坚教授结合《健康体检基本项目专家共识》（简称“《共识》”），就肿瘤标志物在癌症筛查及防癌体检中的应用进行了深入阐释。

肿瘤标志物的临床意义主要表现在早期筛查与诊断、鉴别诊断、治疗监测、随访及监测肿瘤复发转移、预后评估。但迄今尚无完全理想的肿瘤标志物，合理应用已成为优化标志物使用的重要手段。

针对恶性肿瘤风险筛查，《共识》明确设置了肺癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌六个癌症筛查目录。在肺癌筛查方面，新兴标志物胃泌素前体释放肽（ProGRP）在血液中状态稳定，特异度和敏感度分别为 96% 和 65%，是小细胞肺癌（SCLC）的最佳单个血清指标，结合 NSE、CYFRA21-1、CEA 等多个标志物联合检测效果更佳。

因在前列腺良性疾病中存在 14% 患者前列腺特异抗原（PSA）水平升高，PSA 不被推荐为人群筛查手段。但体检中检测 PSA 及多学科专家诊疗综合流程可有效降低死亡率。2014 年《常见妇科恶性肿瘤诊治指南》明确指出，HE4 可用于卵巢癌早期诊断、风险评估、鉴别诊断、治疗监测及预后评估，HE4 联合 CA125 可有效改善女性卵巢癌管理。

肿瘤细胞生物特性的复杂及多态性给肿瘤实验室诊断带来一定难度，肿瘤诊断必须依靠综合手段，最后以病理诊断为准进行确诊。徐志坚教授指出：“目前尚无一种可单独作为早期诊断的特异性指标，临床使用的大多数肿瘤标志物不是特异性筛查指标，应注意到《共识》中肿瘤标志物联合使用推荐，采取有益补充手段。”

癌症筛查、防癌体检已成为肿瘤早诊早治的重要手段。罗氏诊断在肺癌、前列腺癌、卵巢癌等筛查领域均提供了完善的肿瘤标志物检测菜单：Elecsys® ProGRP 结合现有 NSE、CYFRA21-1、CEA 为临床提供更全面的 SCLC 评估结果；Elecsys® PSA 和 fPSA 检测拥有 WHO 标准溯源，帮助实现前列腺癌患者早诊早治；此外，Elecsys® HE4 定量检测精密度高，联合 Elecsys® CA125 检测可大大改善卵巢癌诊断与管理。