



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.020

· 病例报告 ·

妊娠相关暴发性 1 型糖尿病致死胎一例

朱红梅 蔡丹 张艳丽

[关键词] 妊娠; 暴发性 1 型糖尿病; 诊断; 治疗

[中图分类号] R587.1; R714.4 [文献标识码] B

患者,女,27岁,因“停经 32⁺周,心悸、气紧 19 h”于 2023 年 3 月 16 日收入我院。患者入院前 32⁺周停经,停经 40⁺天后出现恶心、呕吐等早孕反应,妊娠 3⁺月上述症状消失。妊娠 4 月自觉胎动至今。孕期无口干、多饮、多尿。妊娠 11 周于我院首次建卡进行产前检查,无创 DNA 检查结果提示低风险,妊娠 24 周行口服葡萄糖耐量试验、胎儿四维彩超及心脏彩超等检查均未见明显异常。妊娠 28 周后多次在外院监测血糖结果均正常。1 周前不洁饮食后出现腹泻,无发热、腹痛,在我院查大便秘常规检查结果示诺如病毒抗体阳性,考虑诊断病毒性肠炎,未予处理,症状自行缓解。2 天后患者感轻微口干、喜食含糖饮料;近 5 日患者自觉胎动减少,均未予重视。入院前 19 h,患者无明显诱因出现心悸、气短,伴恶心、反酸,无腹痛、呕吐、胸闷、胸痛、咳嗽、咳痰、畏寒、发热,未就诊。入院前 8 h,患者自觉症状加重,遂于我院急诊科就诊。2023 年 3 月 15 日行胎儿 B 超提示宫内孕、单活胎,吸氧后症状好转,患者拒绝住院后回家。回家后患者感恶心,非喷射性呕吐胃内容物 4 次,伴心悸、气短、口干明显,无畏寒、发热、咳嗽、胸痛、腹痛及阴道不规则流血、流液等不适,遂再次就诊。3 月 16 日急诊产科彩超提示宫腔内见一胎儿,未见胎心、未探及胎心搏动,M 型呈一直线,考虑宫内孕、死胎,急收入院。患者否认糖尿病病史及家族史,无药物及食物过敏史。入院体格检查:T 36.5℃,P 103 次/分,R 28 次/分,Bp 148/91 mmHg,急性病容,口舌干燥,呼吸深大,双肺呼吸运动增强,双肺呼吸音粗,无干湿啰音。心率 103 次/分,律齐,心脏各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹膨隆,宫底位于剑突与脐之间,腹软,全腹无压痛、反跳痛、肌紧张。双下肢无水肿。专科体格检查:触诊宫底位于剑突与脐之间,未闻及胎心,无宫缩,无阴道流血、流液。辅助检查:尿糖++++、酮体++++、尿蛋白+;血常规:WBC 计数 $22.64 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 88.7%,RBC 计数 $4.9 \times 10^{12}/L$,Hb 150 g/L,PLT 计数 $317 \times 10^9/L$;血气分析:乳酸 3.51 mmol/L,酸碱度 6.94,实际碳酸氢根 2.9 mmol/L,标准碳酸氢根 6.4 mmol/L,全血碱剩余 -27.8 mmol/L;血淀粉酶 166 U/L;D 二聚体 9.77 mg/L,血浆纤维蛋白原水平 8.2 g/L;肝、肾功能、心肌酶学、肌钙蛋白检查结果均正常,CO₂ 结合率 2 mmol/L,钾 5.66 mmol/L,钠 127 mmol/L,氯 97.3 mmol/L,静脉空腹血糖 30.57 mmol/L,总胆固醇

8.82 mmol/L,甘油三酯 15.57 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇 2.14 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)5.5%;甲状腺功能正常、甲状腺相关抗体均为阴性;抗核抗体谱、抗磷脂抗体、胰岛素自身抗体、抗胰岛细胞抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体均为阴性;空腹 C 肽(FCP)0.08 ng/ml(0.81~3.85 ng/ml,括号内为正常参考值范围,以下相同),空腹胰岛素正常;餐后 2 h C 肽(2 h CP)0.12 ng/ml(1.74~10.79 ng/ml),餐后 2 h 胰岛素 2.58 uIU/ml(15.00~45.00 uIU/ml)。心电图检查示窦性心动过速;上腹部及心脏彩超均未见明显异常。入院诊断:1. 妊娠相关暴发性 1 型糖尿病(FT1DM)伴酮症酸中毒;2. 死胎。入院后请内分泌科会诊,立即予吸氧、大量补液扩容(24 h 液体量约 4 000~5 000 ml),持续泵入小剂量胰岛素($0.1 U \cdot Kg^{-1} \cdot h^{-1}$)降糖,同时予 1.25% 碳酸氢钠纠酸,积极纠正电解质紊乱、抗感染等抢救措施,饮食恢复后予三餐饭前诺和锐 6U-6U-6U 皮下注射,睡前皮下注射地特胰岛素 12 U 作为初始剂量,并根据三餐后 2 小时及空腹血糖适当增减。入院 1 日后患者酸中毒纠正,2 日后尿酮转阴,患者出现规律宫缩后引产出一死胎。后转入我科继续控糖治疗,予患者“三短一长”方案降糖治疗和糖尿病教育及饮食指导,患者血糖控制平稳、病情好转后于 2023 年 3 月 26 日出院,出院时胰岛素用量为三餐饭前诺和锐 5U-6U-5U 皮下注射,睡前地特胰岛素 22 U 皮下注射。出院后于内分泌门诊每月定期随访,血糖控制尚可,半年时复查 HbA1c 6.2%,胰岛功能检查结果 CpS 0.16 ng/ml、CpS 2 h 0.21 ng/ml,提示胰岛功能仍处于耗竭状态。

讨 论

FT1DM 是急性起病的 1 型糖尿病新亚型,由日本学者在 2000 年提出^[1]。该病罕见、发展迅猛而凶险,胰岛细胞快速衰竭,导致高血糖和酮症酸中毒(DKA),预后差。FT1DM 诊断标准全世界尚未统一,多参考 2012 年日本糖尿病学会修订的 FT1DM 诊断标准^[2]:(1) 糖尿病症状出现 1 周内迅速发生 DKA;(2) 起病时空腹血糖 > 16 mmol/L,而 HbA1c 接近正常,若升高常不超过 8.5%,是诊断该病的重要依据;(3) FCP < 0.3 ng/ml,而负荷后 C 肽 < 0.5 ng/ml,提示几乎没有 C 肽分泌;(4) 起病非常突然,多在 1~2 周内发病,常不超过 1 个月;(5) 胰岛相关抗体多为阴性,偶可阳性;(6) 可有胰腺外分泌受损表现,但胰腺影像学检查结果为阴性,血清胰酶水平升高是 FT1DM 特征之一;(7) 起病前大多有上感及消化道感染等前驱症状;(8) 可在妊娠期及分娩后发病。其中符合前 3 点即可诊

断 FT1DM。该病发病机制和病因暂时未明,被认为是由于环境和遗传因素互相作用所致^[34]。观察发现该类患者发病前 1 周内 70% 常有流感样症状和胃肠道感染,认为可能和病毒感染有关。2005 年 Imagawa 等^[5]考虑病毒感染胰岛 β 细胞,激发免疫反应导致细胞凋亡及血糖快速升高。此外,基因突变、环境、妊娠、药物等多种因素均被认为可能参与发病。女性在妊娠晚期及产褥期发病率增加^[6],在日本进行的一项全国性调查发现,在 13~49 岁女性中,妊娠期间出现的 1 型糖尿病中有 21% 均为 FT1DM,说明妊娠为 FT1DM 的高危因素,其病因未明,考虑可能与妊娠期免疫环境改变有关^[7]。发生于妊娠期或分娩后的 FT1DM 称为妊娠相关性 FT1DM(PF)。PF 具有 FT1DM 的共同特征,但也有其自身特点:(1)可表现出更严重的酸中毒,多为重症 DKA,容量缺乏更明显、高钾更严重、低钠等电解质更紊乱、淀粉酶水平更高;(2)高血糖更严重及 HbA1c 较低,空腹血糖/HbA1c 比值常 >3.3 以上,其对于确诊 PF 具有高特异性及敏感性^[8];(3)更易导致流产、早产、胎儿宫内死亡等不良妊娠结局;(4)发病多因遗传易感加上病毒感染联合机体免疫应答三方所致^[9]。PF 严重危及母儿安全,日本研究发现 PF 胎儿丢失率可达 9%~35%^[10],而我国章臻翊等^[9]报告中指出 9 例病例中胎儿死亡率高达 100%。母体 DKA 引起胎儿受损原因尚不明确,考虑可能因为严重的高血糖、高血酮及电解质紊乱及母体脱水致胎盘血流灌注不足和严重酸中毒所致胎儿酸中毒并组织缺氧所致^[11],短期如得不到纠正,极易导致胎死宫内,本例患者胎儿 8 h 内宫内死亡可窥见该病的凶险。回顾本例患者病史特点:(1)既往无糖尿病病史,于妊娠晚期肠道病毒感染后发病;(2)以血糖短期急剧升高,伴 DKA 并导致胎儿数小时内快速死亡为主要表现;(3)血糖高,但 HbA1c 正常,血糖/HbA1c 比值 5.55 提示 PF;(4)FCP 0.08 ng/ml,2 h CP 0.12 ng/ml,胰岛功能严重受损;(5)胰岛相关抗体阴性;上述表现均符合 PF 诊断。患者突发心悸、气短、呕吐、淀粉酶升高,同时合并严重代谢性酸中毒,需同围产期心脏病、胰腺炎、肺栓塞及胸腹腔感染等急重症相鉴别,患者入院后的检查可排除。经过内分泌科、ICU 等多专科抢救,患者病情好转,但却造成了胎儿丢失这一严重后果。由于患者妊娠期糖耐量筛查正常且多次监测血糖均正常,加之 PF 极为罕见,大多数妇产科、内科及急诊医生不易联系到该病,未能在首次就诊时监测血糖及时发现该病而错失最佳治疗时机,成为该案例最大缺憾,也给临床工作提出警示。PF 因平素血糖正常,多于 1 周内骤然发生 DKA,常缺乏多饮、多尿、消瘦等典型糖尿病症状,而表现为酮症后腹痛、恶心、呕吐等消化道^[12]或气短、胸闷等呼吸道不适,极易同妊娠期随胎儿增大胸腹部受压后出现的胸闷、气短、呕吐等妊娠相关生理不适相混淆,易被妊娠女性或接诊医生忽略或考虑为其他疾病而漏掉血糖监测这一重要环节,错失最佳治疗时机。故加强妊娠女性及医务人员的宣教,提高其对该病的认识至关重要,妊娠期密切监测血糖应贯彻始终,妊娠女性有任何不适,均需完善血糖、尿常规筛查,以尽早发现该病。一旦确诊 PF,需协同内分泌科、ICU 等各专科抢救;对于合并 DKA 的妊娠女性,抢救流程同一般 DKA,需积极给予容量替代、胰岛素持续泵入、纠正电

解质紊乱及酸碱失衡,大量补液时应注意控制输注速度,在纠正脱水过程中密切关注肺部体征变化及尿量情况,防止心衰发生;降糖方案选择上,因为 FT1DM 的胰岛 β 细胞几乎没有分泌功能,至今为止尚无胰岛 β 细胞功能恢复报告,本例患者出院后门诊随访半年,胰岛功能仍处于衰竭状态,也证实该病的不良预后,故需终生使用胰岛素替代治疗^[13],方案宜选用“三短一中”或“三短一长”强化治疗,如条件允许,可采用胰岛素泵治疗。另需加强监测胎儿宫内情况,避免胎儿宫内窘迫甚至死亡,充分权衡利弊后尽早剖宫产结束妊娠。

综上,FT1DM 发展迅猛、预后差,而妊娠晚期及分娩后女性更是 FT1DM 高危人群,PF 患者“三多一少”症状不典型而主要表现为酮症后的消化道、呼吸道症状或胎动减少等,妊娠期糖筛正常的女性发病时极易被漏诊或误诊为其他疾病而错失最佳治疗时机,从而导致流产或胎儿死亡等严重不良妊娠结局。总之,该病需引起各科医生高度关注,一旦妊娠女性出现口干、腹痛、呕吐、心悸、气短等不适,出现尿糖、尿酮阳性,或出现胎动减少,胎儿宫内窘迫等情况,无论之前血糖是否正常,均要考考虑 PF 的可能,及时检测血糖,加强母儿监测,尽早诊治,同时应该做好妊娠期宣教,告知妊娠女性做好妊娠期全程的血糖监测及控制,确保母儿安全。

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 (2012) [J]. J Diabetes Investig, 2012, 3(6): 536-539.
- [3] 王晓晶, 王彤, 于森, 等. 12 例暴发性 1 型糖尿病临床特征分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 26(1): 69-73.
- [4] 吴晗, 方兴宇, 于森, 等. 单中心 22 例暴发性 1 型糖尿病临床特征分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(9): 590-595.
- [5] Imagawa A, Hanafusa T, Makino H, et al. High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes [J]. Diabetologia, 2005, 48(2): 290-293.
- [6] 聂天鸿, 李洋, 孙静, 等. 以酮症酸中毒起病的妊娠相关性暴发性 1 型糖尿病: 一例报道并文献复习[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(12): 782-783.
- [7] Shimizu I, Makino H, Imagawa A, et al. Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2): 471-476.
- [8] 吴晗, 于森, 肖新华, 等. 妊娠相关性暴发性 1 型糖尿病临床特点分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(11): 720-724.
- [9] 章臻翊, 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.
- [10] Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E 1996 The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy [J]. Am J Perinatol, 1996, 13(7): 449-451.
- [11] Shimizu I, Makino H, Osawa H, et al. Association of fulminant type 1 diabetes with pregnancy [J]. Dia Res Clin Prac, 2003, 62(1): 33-38.
- [12] 叶文慧, 麦华超, 陈文俊. 以急腹症起病的暴发性 1 型糖尿病一例 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 277-278.
- [13] 杨娜, 张化冰, 李玉秀. 《美国糖尿病学会 2019 年版糖尿病医学诊疗标准》更新与解读 [J]. 协和医学杂志, 2019, 10(5): 476-480.

(收稿日期: 2023-08-23)

(本文编辑: 李丹青)