

# 暴发性 1 型糖尿病发病机制与治疗的相关研究进展

刘东风 陆泽元

中山大学附属第八医院内分泌科, 中国·广东 深圳 518000

**摘要:** 暴发性 1 型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes, FT1D) 是一种特殊的 1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D), 其临床症状相较于经典 T1D 更为严重。经过研究发现, FT1D 具有遗传易感性, 病毒感染, 妊娠、疫苗、免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)、药物可能诱导疾病发生。胰岛细胞经过免疫反应被迅速、彻底地破坏, 导致患者胰岛功能几乎全部丢失并且无法恢复。论文回顾了 FT1D 的发病机制及治疗的研究。

**关键词:** 暴发性 1 型糖尿病; 病因; 遗传易感性; 免疫

## Research Progress on Pathogenesis and Treatment of Fulminant Type 1 Diabetes

Dongfeng Liu Zeyuan Lu

Endocrinology Department of the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat sen University, Shenzhen, Guangdong, 518000, China

**Abstract:** fulminant type 1 diabetes (FT1D) is a special type 1 diabetes (T1D), and its clinical symptoms are more serious than classic T1D. After research, it has been found that FT1D has genetic susceptibility, viral infection, pregnancy, vaccines, immune checkpoint inhibitors (ICIs), and drugs may induce disease occurrence. The pancreatic islet cells are rapidly and thoroughly destroyed through immune response, resulting in almost complete loss of pancreatic function in patients and inability to recover. The paper reviews the research on the pathogenesis and treatment of FT1D.

**Keywords:** fulminant type 1 diabetes; pathogeny; genetic susceptibility; immunity

## 0 前言

暴发性 1 型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes, FT1D) 具有暴发性发作特征, 其表现为发病迅速, 起病时血糖极高而糖化血红蛋白 (hemoglobin A1C, HbA1c) 轻度升高, 胰岛功能几乎完全丧失<sup>[1]</sup>。其诊断标准为: ①高血糖症状出现 1 周内出现糖尿病酮症或酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA)。②初诊时血糖  $\geq 288\text{mg/dl}$  ( $\geq 16.0\text{mmol/L}$ ), HbA1c  $< 8.7\%$ 。③发病时尿 C 肽  $< 10\mu\text{g/d}$  或空腹血浆 C 肽  $< 0.3\text{ng/mL}$  且静脉注射胰高血糖素 (或餐后) 负荷后  $< 0.5\text{ng/mL}$ 。同时, 满足 3 条诊断为 FT1D<sup>[2]</sup>。起初人们认为 FT1D 与遗传、病毒感染、妊娠相关, 自身免疫是否与 FT1D 有关存在争议。随着不断研究, 越来越多证据表示自身免疫参与 FT1D 发病过程; 并且 FT1D 的发生与遗传、免疫反应和多种诱因相关。

## 1 遗传易感性

FT1D 主要见于东亚地区, 而西方国家的 FT1D 患者较少。人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 基因与 FT1D 有关。FT1D 的易感单倍型是 DRB1\*0405-DQB1\*0401 和 DRB1\*0901-DQB1\*0303<sup>[3]</sup>。中国人群 FT1DM 的易感基因有所不同, 可能与 DQA1\*0102-DQB1\*0601 基因型相关, 说明不同地域人群之间 FT1D 遗传学背景存在不同<sup>[1]</sup>。

## 2 免疫相关

### 2.1 先天免疫

在死亡一周内 FT1D 患者胰腺中发现  $\beta$  细胞中视黄酸诱导蛋白 I (cytoplasmic retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关抗原 5 (melanoma differentiation-associated gene-5, MDA5) 表达<sup>[4]</sup>。RIG-I/MDA5 受体识别病毒诱导炎症因子 IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$  产生并诱导  $\beta$  细胞表面主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) -I 高表达。这些均表明胰岛细胞都处于响应肠道病毒的先天免疫激活状态。先天免疫诱导  $\beta$  细胞产生炎症因子, 激活巨噬或树突状细胞发挥吞噬作用, 将抗原呈递给 CD8+T 细胞从而引发适应性免疫<sup>[5]</sup>。

### 2.2 细胞免疫

FT1D 患者的胰腺中可以检测到肠道病毒衣壳蛋白 (enterovirus-capsid protein, VP1), 单个核细胞 (CD8+T 细胞、巨噬细胞和树突状细胞) 浸润在胰岛及周围。对 FT1D 胰岛组织进行蛋白质组学分析, 检测到与细胞迁移、病毒复制和抗病毒活性相关的新蛋白<sup>[4]</sup>。表明感染肠道病毒后受累胰腺诱导免疫细胞迁移到组织发挥抗病毒作用。肠道病毒诱导胰腺表达 CXC 趋化因子配体 10 (C-X-C chemokine ligand 10, CXCL10) 和 IINF- $\gamma$ <sup>[6]</sup>。受累组织分泌 CXCL10

吸引 CXCL10 受体 (the receptor for CXCL10, CXCR3) 阳性 T 细胞或巨噬细胞浸润胰腺产生炎症因子。炎症因子包括 IFN- $\gamma$  促进  $\beta$  细胞加速产生 CXCL10, 进一步激活细胞介导的免疫, 直至  $\beta$  细胞完全被破坏<sup>[2]</sup>。

T 细胞功能失衡导致免疫增强。FT1D 的 CD4+Th 细胞中 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4, CTLA-4) 的表达低于 1A 型糖尿病和健康个体<sup>[4]</sup>, 免疫调节功能受损。FT1D 患者单个核细胞的叉头盒转录因子 (forkhead box protein P3, Foxp3) 表达降低, 并且 FT1D 患者的 Foxp3 启动子高度甲基化, 导致 IRF-7 与 Foxp3 启动子结合受阻从而影响 Treg 细胞生成<sup>[6]</sup>。Treg 细胞减少的非肥胖糖尿病小鼠的临床特征与人 FT1D 相似, 可以猜测 Treg 细胞数量低下或 Treg 细胞功能障碍的高危人群在病毒感染后可能导致 FT1D<sup>[7]</sup>。

### 2.3 体液免疫

据报道在日本 5%~10% 患者血清中可检测到抗谷氨酸脱羧酶抗体 (autoantibodies to glutamic acid decarboxylase, GADA)。GADA 滴度与代谢性酸中毒严重程度相关, 与疾病进程呈负相关, 较高的 GADA 滴度可能与  $\beta$  细胞的损伤程度有关<sup>[7]</sup>。少数病例中可检测到 GAD-Ab 阳性, 但滴度较低, 活性时间较短<sup>[2]</sup>。这种低滴度的抗体不太可能导致这些患者的胰岛破坏的如此迅速彻底, 或许表明体液免疫在  $\beta$  细胞被破坏过程中占据非主要因素。

### 2.4 $\beta$ 细胞破坏

FT1D 中  $\beta$  细胞损伤可能通过 MHC-I 和 Fas-FasL 通路。表达凋亡相关因子 (factor-related apoptosis, Fas) 的胰岛细胞被细胞凋亡相关因子配体 (factor-related apoptosis ligand, FasL) 阳性的单个核细胞破坏<sup>[5]</sup>。来源于 FT1D 患者的诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC) 分化细胞中, 表达 caspase3 的细胞比例高于对照组 iPSC 分化细胞。来源 FT1D 患者的 iPSC 的分化细胞可能更容易受到细胞凋亡诱导刺激而启动凋亡程序<sup>[4]</sup>。

## 3 诱因

### 3.1 病毒感染

病毒感染可诱导 FT1D。大部分 FT1D 患者起病常有流感、胃肠道症状<sup>[1]</sup>。FT1D 患者的肠道病毒 IgA 抗体滴度显著高于 1 型糖尿病患者。提示 FT1D 患者更易感染肠道病毒, 有反复感染肠道病毒可能<sup>[6]</sup>。FT1D 的发病伴随着肠道病毒、轮状病毒、EB 病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒等感染<sup>[4]</sup>。脑心肌炎病毒诱导糖尿病小鼠模型临床特点与 FT1D 相似: 发展迅速、胰酶升高、胰岛相关自身抗体阳性<sup>[7]</sup>。FT1D 的十二指肠粘膜细胞可检测出 VP1, 表明病毒感染十二指肠后可能通过血管或胰管扩散到胰腺<sup>[4]</sup>。病毒可通过诱导免疫产生抗病毒反应同时破坏  $\beta$  细胞。

### 3.2 妊娠

FT1D 与妊娠有关。日本研究发现在妊娠期间发生的

FT1D 几乎都是 FT1D, PF 占日本女性 FT1D 的 21%, PF 临床表现更为严重, 流产、死胎等发生率极高<sup>[1]</sup>。PF 发病前可表现为上呼吸道感染及消化道症状<sup>[8]</sup>。PF 中 DRB1\*0901-DQB1\*0303 的频率高; 妊娠期间激素改变影响免疫环境改变可能与 PF 有关<sup>[1]</sup>。

### 3.3 疫苗

流感疫苗接种可能是 FT1DM 的诱因。2012 年第一例接种流感疫苗后的 FT1D 被报道, 该患者无病毒感染症状, 存在易感基因, YASUDA 等认为流感疫苗可能通过 TLR7 途径导致发病。SAWAMRA 等人认为流感疫苗 TLR7 配体丢失, 不能通过 TLR-7 通路导致 FT1D。患者既往有流病史, 可导致 CD8+ 记忆 T 细胞产生, 注射疫苗后重新激活免疫反应<sup>[9]</sup>。由于相关的病例较少, 关于流感疫苗导致 FT1D 的研究需要多病例及研究去证实。

### 3.4 ICIs

ICIs 通过调节免疫应答用于治疗癌症, 包括 CTLA-4 抑制剂、程序性细胞死亡 1 (programmed cell death-1, PD-1) 抑制剂、程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death-ligand, PD-L1) 抑制剂。ICIs 可导致免疫相关不良事件, ICI 相关糖尿病则是在内分泌系统的表现, 其中 ICI 相关 FT1D (ICI-associated fulminant type 1 diabetes, IFD) 约占 1.7% ICI 相关不良反应。ICIs 相关糖尿病主要由 PD-1/PD-L1 抑制剂引起<sup>[10]</sup>。据研究约有 49% 患者胰岛自身抗体阳性, 其中 GADA 最常见<sup>[11]</sup>。IFD 也有易感基因。非肥胖糖尿病小鼠模型实验性抑制 PD-1/PD-L1 后可加速自身免疫性糖尿病发生和进展<sup>[12]</sup>。自身免疫性糖尿病患者 CD4+T 细胞中 PD-1 表达降低<sup>[10]</sup>。因此, 假设 ICIs 抑制免疫调节激活 T 细胞功能, 增强 T 细胞对肿瘤的免疫监视和杀伤作用同时也破坏  $\beta$  细胞。

### 3.5 药物

DIHS/DRESS 和 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症 (Stevens-Johnson syndrome, SJS/toxic epidermal necrolysis, TEN) 均可诱发 FT1D<sup>[12,13]</sup>。DIHS/DRESS 是由药物诱发极其严重的药物不良反应。临床特征表现为发热、急性皮损、器官受累、淋巴结肿大和嗜酸性粒细胞升高<sup>[14]</sup>。引起 DIHS/DRESS 的药物有别嘌醇、抗癫痫药物、美西律和氨苯砞等。DIHS/DRESS 相关 FT1D 发生率为 0.54%, HLA-B\*62 可能是易感基因, 疱疹病毒 -6 可能与其有关。药物诱导的 SJS/TEN 是一种 HLA I 类限制性 CD8+T 细胞介导的疾病, 药物引起免疫反应可通过活化细胞毒性 T 细胞破坏胰腺  $\beta$  细胞和外分泌。药物反应诱导 FT1D 的机制目前暂未明确。

## 4 治疗

FT1D 发病快、病情重, 一旦诊断应立即治疗酮症及 DKA<sup>[1]</sup>。针对诱因, 目前暂无证据证明抗病毒治疗有益于 FT1D。在孕妇出现口渴、多饮、多尿和血糖不明原因升高

应紧急评估。尽早诊断 PF 及治疗改善产妇及胎儿预后，有研究认为血糖 /HbA1c 阈值为  $\geq 3.3$  可用作识别 DKA 和 PF 的临界点<sup>[8]</sup>。治疗上应积极控制 DKA，尽早剖宫产结束妊娠<sup>[1]</sup>。ICI-DM 应暂停 ICIs 药物，控制血糖的同时可接受免疫治疗是目前可行的方案<sup>[10]</sup>。暂无研究表明类固醇激素治疗可以逆转 ICI-DM<sup>[14]</sup>。DIHS/DRESS 引起的 FT1D 应停用药物，可适当予以糖皮质激素治疗<sup>[13]</sup>。皮质类固醇会导致血糖升高并增加感染风险，免疫球蛋白及免疫抑制剂可能是 SJS/TEN 合并 FT1D 一种替代治疗<sup>[12]</sup>。FT1D 患者胰岛功能几乎完全丧失，内源性胰岛素分泌不足<sup>[6]</sup>，即使在酮症或 DKA 恢复后仍需要外源胰岛素替代治疗<sup>[1]</sup>。

## 5 结语

FT1D 被我们认识已经二十余年，由于起病后疾病进展迅速、伴随严重代谢紊乱，需要引起临床医生的重视。关于 FT1D 患者病因、诱因研究均在不断的继续，关于 FT1D 治疗的探索也在不断继续。由于 ICIs 的使用增加，IFP 相关研究可能需要我们更多关注。关于 FT1D 发病机制及治疗的研究仍需要更多的病例报道及实验证据。

### 参考文献：

[1] 刘燕晶,张帆.对暴发性1型糖尿病临床特征的探讨[J].罕少疾病杂志,2022,29(1):89-92.

[2] 柳岚,曾玲,桑丹,等.暴发性1型糖尿病研究新进展[J].中国糖尿病杂志,2018,26(5):431-436.

[3] 何艳,李舍予,李建薇.暴发性1型糖尿病与自身免疫性1型糖尿病的临床特征比较及meta分析[C]//中华医学会第十一次全国内分泌学学术会议,2012.

[4] HOSOKAWA Y, HANAFUSA T, IMAGAWA A. Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes: Genes, viruses and the immune mechanism, and usefulness of patient - derived induced pluripotent stem cells for future research[J]. Journal of Diabetes Investigati

on,2019,10(5):1158-1164.

[5] KOBAYASHI T, TANAKA S, AIDA K. Unique pathological changes in the pancreas of fulminant type 1 diabetes[J]. Diabetology international,2020,11(4):323-328.

[6] LUO S, MA X, LI X, et al. Fulminant type 1 diabetes: a comprehensive review of an autoimmune condition[J]. Diabetes/ Metabolism Research and Reviews,2020,36(6):e3317.

[7] OIKAWA Y, SHIMADA A. Possible involvement of autoimmunity in fulminant type 1 diabetes[J]. Diabetology International,2020, 11(4):329-335.

[8] 姚仪倩,吴孝仙,汪云.妊娠相关性暴发性1型糖尿病临床特点分析[J].国际妇产科学杂志,2020,47(1):77-80.

[9] SAWAMURA T, KARASHIMA S, OHMORI A, et al. Fulminant type 1 diabetes developed after influenza split vaccination[J]. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports,2023, 2023(2):22-0342.

[10] 陈优飞.免疫检查点抑制剂致暴发性1型糖尿病合并酮症酸中毒三例[J].实用肿瘤杂志,2021,36(5):458-461.

[11] 王盼盼,林梦莹,官莉莉.暴发性1型糖尿病治疗后胰岛功能好转1例报告[J].现代实用医学,2024,36(9):1242-1243.

[12] ZHANG X, HUANG D, LOU D, et al. Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrolysis complicated with fulminant type 1 diabetes mellitus: a case report and literature review[J]. BMC Endocrine Disorders,2024,24(1):172.

[13] 邱俊霖,詹淑萍,黄珩,等.药物超敏反应综合征致暴发性1型糖尿病1例报道及文献复习[J].中国糖尿病杂志,2017,25(5):464-467.

[14] 王蓉蓉,官雯雯.1例PD-1抑制剂相关暴发性1型糖尿病病例报道及文献复习[J].中国药物应用与监测,2022,19(1):58-60.

作者简介：刘东风（1998-），女，中国湖南邵阳人，在读硕士，从事内分泌与代谢研究。