

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.05.0478

病例报告

老年糖尿病合并多重自身免疫综合征 1 例

沈丽津, 李明珍, 赵伟

(天津医科大学朱宪彝纪念医院痛风科, 天津市内分泌研究所, 国家卫健委激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134)

关键词 2型糖尿病; 老年; 多重自身免疫综合征

中图分类号 R587.1

文献标志码 B

文章编号 1006-8147(2025)05-0478-04

多重自身免疫综合征(MAS)是指在同一患者至少同时出现3种自身免疫性疾病。目前MAS的发病机制尚不十分清楚,可能涉及遗传及环境因素。一些特定的单克隆或多克隆自身抗体可能引起多器官免疫反应从而发生MAS。在MAS中,患者往往至少有1种皮肤病。现将本科收治的1例老年2型糖尿病合并多重自身免疫综合征报道如下。

1 病例资料

患者,女性,71岁,主因“多饮多尿20余年,血糖控制差2年”于2020年4月29日初次入住天津医科大学朱宪彝纪念医院痛风科。患者于20余年前无明显诱因出现口干、多饮、多尿、乏力,不伴多食、消瘦,于当地医院查空腹静脉血糖 >14 mmol/L,诊为糖尿病,予以二甲双胍、优降糖等降糖药物治疗后,空腹血糖 <10 mmol/L,餐后2h血糖11~12 mmol/L。入院前近10年于当地医院调整为门冬胰岛素注射液30(46 U/d)联合阿卡波糖、二甲双胍控制血糖(曾应用赖脯胰岛素注射液,因过敏反应而停用),空腹血糖5~8 mmol/L,餐后2h血糖10 mmol/L。入院前2年前因情绪低落、血糖逐渐升高,近1年空腹血糖达14~16 mmol/L,餐后2h血糖 >20 mmol/L。半年前曾于当地医院调整为谷赖胰岛素注射液,后因出现周身瘙痒、皮疹等不适而停用,近2周改为门冬胰岛素注射液,但血糖控制仍不理想,为系统控制血糖入院。既往患甲状腺功能减退症2年,目前接受左甲状腺素钠片替代治疗。患者近半年间断出现口腔溃疡;近1个月面部、躯干开始出现水疱、瘙痒,多次自行擦破;双下肢皮疹、红斑、痒3周,曾于多次外院就诊,未明确诊断,经治疗好转不明显。患者的2个侄子及1个侄女患有糖尿病。查体:意识清楚,体重指数 21.3 kg/m²,血压131/84 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。颌下可触及肿大淋巴结,无

压痛,轻度移动。眼睑、颜面、躯干可见片状皮肤破损,略红,界清,局部已结痂(图1、2)。面部、右腹部红斑,上有米粒大小水疱,双下肢红斑,局部肥厚,苔藓化。左侧硬腭近磨牙区可见椭圆形溃疡面,约1 cm \times 3 cm,中间凹陷,边界清楚(图1)。双肺呼吸音清,心率76次/min,律齐,未闻及病理性杂音,腹软,肝脾未触及,双足背动脉搏动可。实验室检查:血、尿、便常规未见异常;肝、肾功能、电解质等正常范围;HbA1c 11.9%(4%~6%);胰岛素自身抗体(IAA)弱阳性,胰岛细胞抗体(ICA)阴性,谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)阴性(本院无法检测胰岛素原、抗体定量检测);总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)0.75 nmol/L(1.01~2.48 nmol/L),总甲状腺素(TT₄)96.47 nmol/L(69.9~152.52 nmol/L),游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)4.0 pmol/L(3.28~6.47 pmol/L),游离甲状腺素(FT₄)14.37 pmol/L(7.64~16.03 pmol/L),促甲状腺激素(TSH)7.624 mIU/L(0.56~5.91 mIU/L),甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)164.0 IU/mL(0.0~34.0 IU/mL)。天疱疮抗体4项(ELISA法):天疱疮抗体1抗体 <5 U/mL(正常值 <14 U/mL),天疱疮抗体3抗体 <5 U/mL(正常值 <7 U/mL),BP180抗体86.33 U/mL(正常值 <9 U/mL),BP230抗体 <5 U/mL(正常值 <9 U/mL)。口服葡萄糖耐量试验、胰岛素及C肽释放试验见表1。腹部B超结果:脂肪肝声像图(轻度),肝囊肿,胆囊、胰腺、脾脏未见异常;甲状腺B超结果:甲状腺实质回声增粗,请结合甲状腺功能检查。喉镜示:左侧硬腭近磨牙区可见溃疡,舌根淋巴滤泡增生明显,会厌喉面可见溃疡,双侧声带水肿。

患者存在明显胰岛素抵抗,每日应用生物合成人胰岛素注射液+精蛋白生物合成人胰岛素注射液最多146 U,联合恩格列净片、盐酸二甲双胍缓释片(1.0 g/d)、阿卡波糖片(100 mg/次,3次/d)血糖控制



注:上面箭头所示患者右眼睑可见局部皮肤破损、已结痂;下面箭头所示左侧硬腭近磨牙区可见一约1 cm×3 cm 椭圆形溃疡面

图1 2020年患者面部皮损照片



注:箭头所示患者左侧面部及左背部可见局部皮肤破损,表面已结痂

图2 2020年患者局部皮损照片

表1 2020年患者口服葡萄糖耐量试验、胰岛素及C肽释放试验

指标	正常值	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血糖(mmol/L)	3.90~6.1	3.8	9.0	14.7	16.3	19.7
胰岛素(mIU/L)	2.60~24.9	579.1	574.0	587.0	602.5	571.9
C肽(μg/L)	1.10~4.40	1.57	1.81	1.94	1.99	2.27

仍不理想,空腹血糖达11~12 mmol/L。结合化验检查结果及皮肤科、口腔科、内分泌科会诊结果,考虑存在大疱性类天疱疮(BP),予甲泼尼龙8 mg/d口服,局部应用丙酸氟替卡松、地奈德乳膏等治疗后胰岛素用量逐渐减少,口腔溃疡、皮肤破损逐渐结痂好转,出院时胰岛素应用88 U/d,空腹血糖6~8 mmol/L,餐后2 h血糖7~10 mmol/L。半年后甲泼尼龙减至2 mg/d,胰岛素逐渐减量至60 U/d,空腹血糖6~7 mmol/L,餐后2 h血糖8~10 mmol/L,由于患者行动不便,于当地医院复查空腹胰岛素>300 U/mL, C肽1.07 ng/mL。此后患者由于反复出现皮肤破损,于当地医院调整为甲泼尼龙4 mg/d或8 mg/d(交替服用,平均6 mg/d)治疗,皮肤破损较前明显好转。

4年后患者因血糖控制差再次于本院住院治疗,患者由于皮肤破损病情反复(图3)长期应用糖皮质激素,面部已开始出现近似满月脸(图4)。化验检查结果:FT₃ 4.26 pmol/L(3.28~6.47 pmol/L), FT₄ 12.79 pmol/L(7.64~16.03 pmol/L), TSH 12.636 mIU/L(0.56~5.91 mIU/L); 促肾上腺皮质激素5.65 pg/mL(8:00 7.2~63.4 pg/mL), 皮质醇6.0 μg/dL(8:00 4.26~24.85 μg/dL); 复查口服葡萄糖耐量试验、胰岛素及C肽释放试验见表2。住院后调整为胰岛

素68 U/d、阿卡波糖(100 mg/次,3次/d)、盐酸二甲双胍缓释片(1.5 g/d)、西格列他那(32 mg/d)、多格列艾汀(150 mg/d)控制血糖,空腹血糖7 mmol/L,餐后2 h血糖8~10 mmol/L;调整为左甲状腺素钠片75 μg/d;甲泼尼龙4 mg/d或8 mg/d(交替服用,平均6 mg/d)。



注:箭头所示患者上肢可见局部皮肤破损痕迹

图3 2024年患者局部皮损照片



图4 2024年患者面部近似满月脸

表2 2024年患者口服葡萄糖耐量试验、胰岛素及C肽释放试验

指标	正常值	0 min	60 min	120 min
血糖(mmol/L)	3.9~6.1	4.00	14.00	22.40
胰岛素(mIU/L)	4.0~18.0	>300.0	>300.0	>300.0
C肽(μg/L)	0.78~5.19	0.12	0.61	0.91

2 讨论

MAS由Humbert和Dupond于1988年首次提出,指同一患者至少同时出现3种自身免疫性疾病^[1]。目前MAS分为3型,MAS1型:重症肌无力、多发性肌炎、自身免疫性甲状腺疾病、胸腺瘤和巨细胞心肌炎等;MAS2型:免疫性血小板减少性紫癜、BP、硬皮病和自身免疫性甲状腺疾病等;MAS3型:自身免疫性甲状腺疾病、恶性贫血、特发性血小板减少性紫癜、Addison病、1型糖尿病、白癜风、疱疹样皮炎等。目前MAS的发病机制尚不十分清楚,可能涉及遗传及环境因素。一些特定的单克隆或多克隆自身抗体可能引起多器官免疫反应,从而导致MAS。MAS患者往往至少有1种皮肤病。既往报道MAS

中最常见的皮肤疾病是白癜风、斑秃、天疱疮、BP 和银屑病。

胰岛素自身免疫综合征是一种免疫缺陷性疾病,于1970年由日本学者首次报道,其临床特点为自发性低血糖发作、血胰岛素水平升高、呈现C肽和胰岛素分离的状态以及IAA阳性^[2]。该患者因糖尿病入院,入院后口服葡萄糖耐量及胰岛素、C肽释放试验提示为高胰岛素血症,胰岛素与C肽分泌呈分离状态,血糖低至3.8 mmol/L时无明显低血糖反应(提示患者院外频繁低血糖发作),结合IAA抗体弱阳性,考虑临床诊断胰岛素自身免疫综合征。胰岛素自身免疫综合征的潜在病因是大量胰岛素抗体的存在,多因含有巯基的药物诱发^[3],也有应用硫辛酸、外源性胰岛素诱发的报道。本例患者既往无含巯基药物及硫辛酸的应用史,考虑外源性胰岛素所致抗体的可能。该患者既往有甲状腺功能减退症病史2年,目前予左甲状腺素钠片替代治疗,结合初次入院甲状腺过氧化物酶抗体明显升高,考虑合并桥本甲状腺炎。

BP是一种慢性反复发作的非遗传性自身免疫性皮肤病,主要发生于老年人,在女性中更为常见,其病因尚不完全明确^[4-6]。最常影响皮肤和黏膜的皮下组织,以躯干、下肢和面部局限性或全身性大疱性皮损为特征。BP的发病机制与针对基底角化细胞半桥粒蛋白(BP180和BP230)自身抗体的合成导致基底膜带的降解有关^[7]。研究表明,抗BP180自身抗体在水疱形成中起中心作用。BP的诊断标准包括典型临床表现、组织病理、直接免疫荧光或间接免疫荧光特征性表现及BP180阳性^[8]。该例患者虽未做活检及组织病理,缺乏免疫荧光的证据,但本院及外院皮肤科医生结合患者临床表现及免疫指标BP180抗体明显升高,考虑诊断BP。在本例糖尿病患者中,同时存在桥本甲状腺炎、胰岛素自身免疫综合征和BP3种自身免疫性疾病,提示该患者为MAS2型可能性更大。

糖尿病合并BP在治疗上存在矛盾、治疗难度大,越来越多的证据表明,用于治疗2型糖尿病的口服药物二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂可能与BP的发生有关^[9-11]。但日本研究表明,并非所有的DPP-4抑制剂都能显著诱发BP^[12]。DPP-4抑制剂与BP之间关系的病理机制尚不清楚。芬兰的一项病例对照研究表明,除了DPP-4抑制剂以外的口服糖尿病药物与BP无关^[13]。但也有报道发现度拉糖肽注射液相关的BP发生^[14]。在本例糖尿病患者中,由于患者对多种胰岛素过敏,存在桥本甲状腺炎、胰岛素自身免

疫综合征等,提示该患者有自身免疫系统疾病基础,结合患者老年女性,在血糖控制不佳的情况下,更易发生BP,而该患者因降糖治疗过程中并未应用DPP-4抑制剂等,故其BP的发生可能与DPP-4抑制剂无关,但提示该患者在未来降糖方案的选择上应尽量避免DPP-4抑制剂、度拉糖肽注射液等类药物。

由于糖尿病患者应尽量避免糖皮质激素的应用,而全身应用类固醇治疗仍然是BP的一线治疗方法^[15]。有文献报道,合并糖尿病的BP患者糖皮质激素用量应慎重,必须从小剂量开始。该患者由于存在IAA抗体,对胰岛素不敏感,超剂量应用胰岛素血糖仍控制不理想。第一次住院接受小剂量甲泼尼龙8 mg/d获得了很好的治疗效果,不但皮肤溃疡逐渐结痂好转,其胰岛素用量亦逐渐减少,血糖得到很好的控制,此后甲泼尼龙逐渐减量,患者皮肤水疱、溃疡亦好转。但此类患者随着糖尿病病程的延长,其胰岛功能逐渐衰退,该患者4年后胰岛功能(C肽)较前明显下降,其降糖治疗仍需以胰岛素为主,而患者由于BP病情出现反复,其糖皮质激素不能停用,长期应用糖皮质激素不但增加血糖控制的难度,同时已出现满月脸等不良反应,增加骨质疏松等疾病的风险。因此对于这一类患者合并疾病多、应用药物较多,有较高的死亡风险,需加强重视、随访,以降低患者的死亡风险。

参考文献:

- [1] 詹同英,陈泽镛,兰小梦,等.多重自身免疫综合征一例并文献复习[J].中国麻风皮肤病杂志,2020,36(2):94-96.
- [2] YAO D, JIANG J, ZHOU Q, et al. HLA alleles associate with insulin autoimmune syndrome[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17:3463-3475.
- [3] 张化冰,袁明霞,潘琦,等.胰岛素自身免疫综合征诊治专家共识(2024版)[J].中华糖尿病杂志,2024,16(12):1346-1360.
- [4] DE NICOLAS-RUANES B, BALLESTER-MARTINEZ A, GARCIA-MOURONTE E, et al. From molecular insights to clinical perspectives in drug-associated bullous pemphigoid[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23):16786.
- [5] WERTH V P, MURRELL D F, JOLY P, et al. Bullous pemphigoid burden of disease, management and unmet therapeutic needs[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2025, 39(2):290-300.
- [6] ROSI-SCHUMACHER M, BAKER J, WARIS J, et al. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1159351.
- [7] MORO F, FANIA L, SINAGRA JLM, et al. Bullous pemphigoid: trigger and predisposing factors[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10):1432.
- [8] 王刚,晋红中.自身免疫性表皮下大疱病诊疗共识(2022)[J].中华皮肤科杂志,2022,55(1):1-11.
- [9] HADJKACEM F, FRIKHA H, BOUJELBEN K, et al. Bullous

- pemphigoid associated with dipeptidylpeptidase-4 inhibitors: a case report and review of current evidence[J]. *Hosp Pharm*, 2023, 58(4): 357-362.
- [10] GUO W, RATHI S, MARQUEZ J, et al. Prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients in the absence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2023, 315(8): 2207-2213.
- [11] TZANANI I, TZACHY-SUISSA I, BARZILAI A, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evaluation of clinical course and treatment response[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2023, 48(8): 873-880.
- [12] HARANO Y, MITAMURA Y, JIANG P, et al. Risk heterogeneity of bullous pemphigoid among dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a population-based cohort study using japaneselatter-stage elderly healthcare database[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(6): 756-766.
- [13] VARPULUOMA O, FORSTI A K, JOKELAINEN J, et al. Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: a Finnish Nationwide Case-control Study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(6): 1034-1038.
- [14] FUKUDA G, YOSHIDA T, HIRAYAMA A, et al. Dulaglutide-related bullous pemphigoid in a patient with type 2 diabetes: a case report[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19(12): 1289-1290.
- [15] GARRIDO P M, QUEIROS CS, TRAVASSOS A R, et al. Emerging treatments for bullous pemphigoid[J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(2): 649-661.

(2025-01-22 收稿)

(上接第 472 页)

- steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335-1347.
- [2] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [3] FANG X, ZHENG P, TANG J, et al. CD24: from A to Z[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(2): 100-103.
- [4] ARENDT B M, COMELLI E M, MA D W, et al. Altered hepatic gene expression in nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1565-1578.
- [5] AMIN M A, RAGAB H M, MAKSOUD N A, et al. CD24 gene expression as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Diagnosics (Basel)*, 2023, 13(5): 984.
- [6] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5): 418-434.
- [7] XU N, XII Q, LI J, et al. Improvement in liver stiffness measurement for diagnosis of liver fibrosis in patients with concurrent chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(2): 1-12.
- [8] GOH GBB, ISSA D, LOPEZ R, et al. The development of a non-invasive model to predict the presence of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(5): 995-1000.
- [9] HUANG S, SUN C, HOU Y, et al. A comprehensive bioinformatics analysis on multiple gene expression omnibus datasets of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7630.
- [10] FENG J, WEI T, CUI X, et al. Identification of key genes and pathways in mild and severe nonalcoholic fatty liver disease by integrative analysis[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2021, 7(4): 276-286.
- [11] VERMA S, JENSEN D, HART J, et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Liver Int*, 2013, 33(9): 1398-1405.
- [12] ANA P G, ESTHER Q G, PABLO J, et al. Non-invasive evaluation of steatosis and fibrosis in the liver in adults patients living with cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibrosis*, 2025, 24(3): 581-589.
- [13] Xi W F, YANG A M. Association between cardiometabolic index and controlled attenuation parameter in U.S. adults with NAFLD: findings from NHANES (2017-2020)[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 40.
- [14] EDDOWES P J, SASSO M, ALLISON M, et al. Accuracy of fibroscan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1717-1730.
- [15] AMARILYS S R, DAGMARY P, KATHIA R D, et al. A comparison of brunt's criteria, the non-alcoholic fatty liver disease activity score (NAS), and a proposed NAS scoring that includes fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease staging[J]. *Puerto Rico Health Sci J*, 2015, 34(4): 189-194.

(2024-12-23 收稿)