

## · 规范与指南 ·

## 糖尿病分型诊断中国专家共识

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙)

通信作者:周智广,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科,糖尿病免疫学教育部重点实验室,国家代谢性疾病临床医学研究中心,长沙 410011, Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn

本共识由《中华糖尿病杂志》和《中国医师杂志》于 2022 年 2 月同步发表

**【摘要】** 糖尿病具有高度异质性,需要精细诊断分型,以实现精准治疗。如何建立糖尿病的规范化病因分型诊断流程,有序地综合临床表现、实验室检查和基因检测,从而正确分型诊断是临床亟需解决的问题。共识基于我国临床实践,结合专家意见及国内外最新指南,旨在规范糖尿病分型诊断流程,早期识别病因明确的糖尿病患者,指导临床诊疗实践。本共识内容主要包括糖尿病的分型建议、糖尿病的分型诊断依据及要点、不同类型糖尿病的临床特征和糖尿病分型诊断流程等。

**【关键词】** 糖尿病; 病因; 分型; 精准医学; 自身免疫; 基因检测

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC1305001); 国家自然科学基金国际合作重点项目(81820108007); 湖南省科技创新计划(糖尿病精准诊疗创新团队, 2020RC4044)

#### Classification of diabetes mellitus in China: an expert consensus statement

Chinese Endocrinologist Association, Chinese Medical Doctor Association, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases (Changsha)

Corresponding author: Zhou Zhiguang, Department of Metabolism and Endocrinology, Key Laboratory of Diabetes Immunology (Ministry of Education), National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China, Email: zhouzhiguang@csu.edu.cn

**Fund programs:** National Key Research and Development Program of China (2016YFC1305001); Key Project of International Cooperation of National Natural Science Foundation of China (81820108007); Hunan Science and Technology Innovation Plan (Diabetes Precise Diagnosis and Treatment Innovation Team, 2020RC4044)

糖尿病的病因分型诊断是精准治疗的前提。糖尿病作为整体并非单一病因的疾病,是一组由遗传、环境、行为等多因素复杂作用所致,包含多种病因和病理的、高度异质性的临床综合征群体<sup>[1-2]</sup>。随着免疫学和分子遗传学技术的发展及研究的深入,糖尿病的部分病因已经比较明确,越来越多的糖尿病患者最终被明确诊断为自身免疫糖尿病或单基因糖尿病。然而,由于缺乏规范的临床路径和筛选策略,即使在有效的检测条件下,这些病因明

确糖尿病的误诊率仍然较高,导致患者难以或延迟获得正确的治疗。准确的病因分型是个体化精准治疗的基础与关键<sup>[1]</sup>。鉴于此,中国医师协会内分泌代谢科医师分会、国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙)组织专家多次讨论,基于我国的临床实践,结合国内外最新指南和专家意见,形成了《糖尿病分型诊断中国专家共识》,旨在探索及规范糖尿病分型诊断流程,早期识别病因明确的糖尿病个体,推进实现精准治疗。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211219-00672

收稿日期 2021-12-19 本文编辑 张晓冬

引用本文:中国医师协会内分泌代谢科医师分会,国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙). 糖尿病分型诊断中国专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(2): 120-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211219-00672.



版权所有 违者必究



## 糖尿病的分型建议

随着临床证据的积累和检测技术的进步,糖尿病分型诊断的方式在不断更新。1997 年美国糖尿病协会(ADA)和 1999 年世界卫生组织(WHO)根据病因分型,将糖尿病分为 1 型糖尿病(T1DM)、2 型糖尿病(T2DM)、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病(GDM)4 种类型<sup>[3,4]</sup>,这是目前临床上应用最广泛、大体上最被公认的病因分型方法。2019 年 WHO 更新了糖尿病的分型诊断建议,旨在方便临床初诊与处理,在上述 4 种类型的基础上,将成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)和酮症倾向 T2DM 归类为“混合型糖尿病”,且添加了“未分类糖尿病(unclassified diabetes)”,从而将糖尿病分为 6 种类型<sup>[5]</sup>。然而,在糖尿病的病因分型临床实践中,因缺乏可操作性的规范化诊断路径,临床医师基于上述指南分型时仍常遇困惑,亟待提出新的建议与策略解决。

### 一、本共识中对糖尿病分型的建议

1. 特殊类型糖尿病:共包含 8 种亚型,其中“胰岛 β 细胞功能单基因缺陷”和“胰岛素作用单基因缺陷”2 种亚型为影响胰岛发育、和胰岛素合成、分泌或作用相关的单基因突变所致;而“胰源性糖尿病”“内分泌疾病性糖尿病”“药物或化学品相关性糖尿病”“感染相关性糖尿病”“罕见免疫介导性糖尿病”及“遗传综合征相关性糖尿病”6 种亚型为已知的原发基础疾病所致,将这些病因不一的患者同归为特殊类型糖尿病不利于精准诊治。因此,本共识建议取消特殊类型糖尿病这一名称,将上述影响胰岛发育或胰岛素合成、分泌及作用的单基因突变导致的糖尿病独立列为“单基因糖尿病”,以指导实施针对性治疗;将其他继发于明确基础疾病的糖尿病归类为“继发性糖尿病”,以强调原发病因治疗的重要性。

2. 妊娠高血糖:目前根据糖代谢紊乱状态可将妊娠高血糖分为 GDM、妊娠显性糖尿病和孕前糖尿病 3 类。就病因而言,GDM 的发生主要与妊娠生

理状态相关,应保留独立分型。而妊娠显性糖尿病与孕前糖尿病的病因与妊娠状态的关系不大,建议取消这 2 项独立分型并根据疾病特征将其归属于相应病因类型。

3. 未分类糖尿病:2019 年 WHO 的“未分类糖尿病”是对初诊糖尿病无法归入其他类别时而暂时采用的名称。本共识基于病因分型,对具有疑似单基因糖尿病或 T1DM 等临床特征,但胰岛抗体和基因筛查无阳性发现者,目前难以归为某一类型,建议采用“未定型糖尿病(classifying diabetes)”这一名称,以突显其仍需随访及今后病因确诊的必要性。

鉴于此,本共识建议根据病因将糖尿病分为 T1DM、单基因糖尿病、继发性糖尿病、GDM、未定型糖尿病和 T2DM 共 6 种类型。不同学术组织指南和本共识关于糖尿病分型的建议见表 1。

### 二、不同指南糖尿病分型建议的异同

1. T1DM 亚型(自身免疫性与特发性):WHO(2019 年)指南取消,而中华医学会糖尿病学分会 2020 年版指南、ADA(2021 年)指南及本共识予以保留。

2. 特殊类型糖尿病:WHO(2019 年)指南、中华医学会糖尿病学分会 2020 年版指南、ADA(2021 年)指南均采用,本共识取消,将其分为单基因糖尿病与继发性糖尿病。

3. 妊娠期糖尿病:WHO(2019 年)与 ADA(2021 年)指南均采用妊娠高血糖(包括妊娠期糖尿病、妊娠显性糖尿病或孕前糖尿病);中华医学会糖尿病学分会 2020 年版指南及本共识采用妊娠期糖尿病,不包含妊娠显性糖尿病与孕前糖尿病。

4. 混合型糖尿病:WHO(2019 年)指南采用;本共识不采用,而将 LADA 归类于 T1DM,酮症倾向 T2DM 归类于 T2DM。

5. 未分类糖尿病:WHO(2019 年)指南采用,指根据临床特征难以分型的糖尿病,需要通过检查确定分型;本共识采用未定型糖尿病,指根据临床特征及相关检查检验仍不能分型者,强调将进行随访明确病因,这两者的定义不同。

表 1 不同学术组织和本共识关于糖尿病分型的建议

| 不同分型指南                 | 分型                                    |
|------------------------|---------------------------------------|
| WHO 指南(2019 年)         | T1DM、T2DM、妊娠高血糖、特殊类型糖尿病、混合型糖尿病、未分类糖尿病 |
| 中华医学会糖尿病学分会指南(2020 年版) | T1DM、T2DM、妊娠期糖尿病、特殊类型糖尿病              |
| ADA 指南(2021 年)         | T1DM、T2DM、妊娠高血糖、特殊类型糖尿病               |
| 本共识                    | T1DM、T2DM、妊娠期糖尿病、单基因糖尿病、继发性糖尿病、未定型糖尿病 |

注:WHO 为世界卫生组织,ADA 为美国糖尿病协会,T1DM 为 1 型糖尿病;T2DM 为 2 型糖尿病





## 糖尿病的分型诊断依据及要点

### 一、病史采集及体格检查

收集患者的起病年龄、起病特点、特殊用药史、既往史、家族史以及合并其他器官系统的症状与体征等信息。体征主要包括患者面容、体型、皮肤表现、脂肪分布、性腺发育及视力、听力等。上述内容对糖尿病的分型诊断具有重要的提示价值,临床医师应详细询问并综合分析(表2)。

### 二、辅助检查

#### (一)胰岛β细胞功能

血清C肽是临床评价胰岛β细胞功能的主要指标,为区分糖尿病类型的重要参考。采用胰高血糖素或混合餐耐量试验检测空腹和刺激后C肽,对胰岛功能判定较准确,但过程较繁琐而多用于研究。在临床工作中,可用空腹C肽和随机C肽代替。尽管尚缺乏公认的判断截点值,通常认为刺激后C肽<200 pmol/L提示胰岛功能较差;刺激后C肽<600 pmol/L提示胰岛功能受损,应警惕T1DM或影响胰岛发育及分泌的单基因糖尿病可能;刺激后C肽≥600 pmol/L提示胰岛功能尚可,诊断T2DM可能性大<sup>[6-8]</sup>。

采用C肽评估胰岛功能需注意:

1. 血糖水平对C肽有较大影响,一般应将血糖控制在5~10 mmol/L进行C肽检测;过低或过高血糖均会抑制内源性胰岛素分泌,导致C肽测定值偏低而低估患者胰岛功能<sup>[9]</sup>。

2. C肽≥600 pmol/L或<80 pmol/L时结果重复性较好,作为分型诊断的可靠性较高<sup>[6]</sup>。

3. C肽水平可随病程进展变化,应注意随访,勿按单次C肽结果对胰岛功能下定论,必要时可重复检测<sup>[10]</sup>。

#### (二)胰岛自身抗体

胰岛自身抗体是反映胰岛β细胞遭受自身免疫攻击的关键指标。常见的胰岛自身抗体包括谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素自身抗体(IAA)、胰岛细胞抗原2抗体(IA-2A)和锌转运体8抗体(ZnT8A),多用于诊断自身免疫性T1DM<sup>[11]</sup>。胰岛素治疗常致患者产生胰岛素抗体(IA),而目前常用的检测方法不能区分IA与IAA,因此IAA应用于糖尿病分型仅限于未用过胰岛素或胰岛素治疗2周内的患者<sup>[12]</sup>。在已知胰岛自身抗体中,GADA敏感性最高,建议将其作为糖尿病免疫分型诊断的首选指标。我国新诊断经典T1DM人群GADA阳性率约为70%<sup>[13]</sup>,联合检测IA-2A和ZnT8A可提高10%~15%;在检测GADA基础上,再联合IA-2A和ZnT8A检测可将LADA阳性率由6.4%提升至8.6%。可见胰岛自身抗体联合检测有助于提高T1DM检出率<sup>[14]</sup>。

LADA患者早期临床表现与T2DM类似,易致误诊、漏诊。本共识推荐有条件的医疗单位应对所有糖尿病患者筛查GADA。对于条件有限者,至少应在疑诊T1DM患者中筛查抗体。若GADA阴性,应加测IA-2A和ZnT8A;如3个常见胰岛自身抗体均阴性,而临床表型仍疑似T1DM,有条件者可行胰岛抗原特异性T细胞检测及人类白细胞抗原(HLA)易感基因检测辅助分型<sup>[15]</sup>。

表2 病史采集及体格检查的内容及对糖尿病分型诊断的提示作用

| 病史采集及体格检查       | 内容及提示作用                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 起病阶段            | (1) 出生6个月内起病,诊断新生儿糖尿病<br>(2) 起病年龄<20岁,提示1型糖尿病或单基因糖尿病可能<br>(3) 妊娠期间首次发现糖代谢异常,提示妊娠期糖尿病可能                                                                                                                                                                                                             |
| 起病特点            | (1) 儿童、青少年发病,“三多一少”症状典型,起病时体重正常或消瘦,起病急,有自发酮症或酮症酸中毒倾向,依赖胰岛素治疗,提示1型糖尿病可能<br>(2) 年轻起病且胰岛自身抗体阴性的非肥胖患者,注意排查单基因糖尿病<br>(3) 年轻起病伴严重黑棘皮、多毛或皮下脂肪萎缩,提示严重胰岛素抵抗的单基因糖尿病可能<br>(4) 中年以上发病,有2型糖尿病家族史,起病缓慢、无明显症状、无需胰岛素治疗,或有胰岛素抵抗相关表现,如黑棘皮、肥胖或代谢综合征、多囊卵巢综合征等,提示2型糖尿病可能<br>(5) 发病前有腮腺炎病毒、柯萨奇病毒、新型冠状病毒等感染病史,提示感染相关糖尿病可能 |
| 用药史             | 糖皮质激素、免疫检查点抑制剂等药物使用或疫苗接种,提示药物所致的继发性糖尿病可能                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 家族史             | (1) 两代以上青少年发病、常染色体显性遗传,提示青少年发病的成人型糖尿病可能<br>(2) 母系遗传糖尿病伴神经性耳聋,提示线粒体糖尿病可能                                                                                                                                                                                                                            |
| 既往史及与其他系统相关症状体征 | (1) 库欣综合征或肢端肥大症等病史及典型表现,提示内分泌疾病所致继发性糖尿病可能<br>(2) 反复腹痛、胰腺外分泌功能障碍或有相关病史者,提示胰腺疾病所致继发性糖尿病可能<br>(3) 有性腺发育异常、智力、视力或听力障碍及神经系统改变者,应考虑Klinefelter综合征、Turner综合征、Kallmann综合征或Prader-Willi综合征等所致的继发性糖尿病可能<br>(4) 巨人综合征或合并结缔组织病等病史及典型表现,注意排查罕见免疫介导的糖尿病                                                          |





胰岛自身抗体种类及检测方法繁多,检测方法及其条件对于结果的准确性至关重要。为保证良好的检测敏感性和特异性,本共识推荐采用国际公认的放射配体法及酶联免疫吸附法(ELISA)等<sup>[16]</sup>;若所在单位无上述国际标准化检测方法条件,建议外送标本在符合标准的中心进行检测。常见的胰岛自身抗体检测方法见表3<sup>[17]</sup>。

### (三)基因检测

遗传因素在糖尿病发病中起着重要作用。T1DM和T2DM均为多基因遗传糖尿病。研究发现,T1DM的遗传度(遗传因素在疾病发生中所起作用的程度)为74%,而T2DM则为44%<sup>[18]</sup>。迄今已鉴定出60余个T1DM易感基因位点,其中HLA-II类基因是主效基因,尤其是人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)和人类白细胞抗原-DQ(HLA-DQ)基因贡献T1DM遗传易感性的40%~50%<sup>[19]</sup>。T1DM的HLA易感基因型存在种族差异。高加索人群T1DM患者易感基因型为DR3/DR4、DR3/DR3和DR4/DR4,而中国T1DM患者常见的HLA-II类易感基因型为DR3/DR3、DR3/DR9和DR9/DR9<sup>[20-21]</sup>。虽然HLA易感基因型并非T1DM的诊断标准,但它可以反映患者自身免疫发病风险,具有辅助诊断价值<sup>[22-23]</sup>。因此,对疑诊T1DM且胰岛自身抗体阴性患者,有条件的医疗机构可进行HLA易感基因分型以帮助诊断<sup>[24]</sup>。T2DM业已鉴定出200余个易感基因位点<sup>[25]</sup>,但无主效基因<sup>[26]</sup>;尚待明确基因检测对T2DM辅助诊断的作用。

单基因糖尿病是由单一基因突变所致胰岛β细胞功能障碍或胰岛素作用缺陷而引起。基因检测是确诊单基因糖尿病的金标准。本共识建议对疑诊单基因糖尿病者进行基因检测。常用基因检测方法有一代测序和二代测序。一代测序是测序的金标准,亦称Sanger测序,具有准确度高、灵敏度高和快速简易等优点,常用于单个突变位点的验证或常见突变位点的筛查。二代测序技术(NGS)能对几十万到几百万条DNA分子并行序列测定;根据检测目的和范围不同,可分为全基因组、全外显子和靶向基因测序等,其中拷贝数变异(CNV)检测是一种以发现基因组中存在的CNV为目的的低深度全基因组测序。目前NGS已广泛应用于各种遗传病检测<sup>[27-30]</sup>。常用基因检测技术的比较见表4。

通常基因检测针对的是细胞核基因组;仅在疑诊线粒体糖尿病情况下,推荐检测线粒体基因组。值得注意的是,基因检测结果阴性,可基本排除已知致病基因突变的可能性;但大量未知致病基因的存在及疾病的外显率不全是正确分型的挑战,建议对疑诊患者定期随访,条件允许应开展家系验证和功能试验,为诊断分型积累证据<sup>[31]</sup>。

### (四)其他指标

1. 血清胰岛素:血清胰岛素的空腹水平升高可以反映胰岛素抵抗;结合病史、症状体征及血糖水平有助于胰岛素抵抗程度的判定。

2. 糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>):是评估血糖控制的金标准。对糖尿病分型的价值主要用于暴发性

表3 常见的胰岛自身抗体的检测方法

| 检测方法       | 优点                        | 缺点                            | 适用抗体检测                             |
|------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| RLA(又称RBA) | 敏感性和特异性高、稳定性好,是抗体检测的金标准方法 | 技术平台要求高,操作繁琐,不易推广             | GADA、IA-2A、ZnT8A                   |
| 微量平板放射结合法  | 易于自动化,适合大样本检测             | 仪器设备昂贵,操作较繁琐                  | GADA、IA-2A、ZnT8A、IAA,该法能提高IAA检测敏感性 |
| RIA        | 有试剂盒,操作简便,易于开展            | 敏感性和特异性低于RLA(RBA)法            | GADA、IA-2A、IAA较ELISA法敏感性高          |
| ELISA      | 有试剂盒,操作简便,易于开展            | 敏感性和特异性受试剂盒反应模式影响;推荐采用桥联ELISA | GADA、IA-2A、ZnT8A                   |
| 免疫印迹法      | 特异性高                      | 操作繁琐,难以适应大样本检测                | GADA、IA-2A、IAA研究                   |
| CLA        | 无放射性,易于自动化                | 敏感性和特异性低于RLA(RBA)法            | GADA、IA-2A                         |
| LIPS       | 无放射性                      | 变异系数较大                        | GADA、IA-2A、ZnT8A、TSPAN7A           |
| ECL        | 无放射性,适应大样本检测              | 需要获得抗原纯蛋白,仪器昂贵                | IAA、GADA、IA-2A、ZnT8A               |

注:RLA为放射配体检测法,又称放射结合检测法(RBA);RIA为放射免疫分析法;ELISA为酶联免疫吸附法;CLA为化学发光法;LIPS为荧光素酶免疫沉淀法;ECL为电化学发光法;GADA为谷氨酸脱羧酶抗体;IA-2A为胰岛细胞抗原2抗体;ZnT8A为锌转运体8抗体;IAA为胰岛素自身抗体;TSPAN7A为跨膜蛋白7抗体



版权所有 违者必究



表 4 常用基因检测技术的比较

| 特征    | 一代测序技术(Sanger测序)                                      | 二代测序技术(NGS)                               |                                                     |                                                |
|-------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|       | 双脱氧末端终止法                                              | 靶向基因测序                                    | 全外显子测序                                              | 全基因组测序                                         |
| 可检测范围 | 约 1 000 bp DNA 片段                                     | 多个候选基因                                    | 基因组外显子区域                                            | 整个基因组(含线粒体基因组)                                 |
| 测序原理  | PCR 延伸过程中随机掺入双脱氧核苷酸终止 DNA 合成                          | 针对目标基因组区域使用靶向芯片,杂交捕获或多重 PCR 建库,后采用 NGS 测序 | 利用序列捕获技术将全基因组外显子区域 DNA 捕捉并富集后进行高通量测序                | 基因组 DNA 机械片段化并扩增建库,后采用 NGS 技术对全基因组(含非编码区)高通量测序 |
| 优点    | 准确性高,读长较长(700~1 000 bp/反应),速度快                        | 成本低,测序深度高,具有针对性,数据量相对较小,便于分析              | 对编码区域进行基本覆盖,是一种经济的全基因组测序替代方法                        | 覆盖量高,对发现如插入/缺失、异位等结构变异更敏感和准确                   |
| 缺点    | 通量低,获得大量序列的成本高                                        | 可能漏掉目标区域外的致病基因或突变,数据难以重分析                 | 会遗漏约 10% 外显子区域以及大部分位于内含子区等非编码区的致病基因突变;会遗漏大片断插入/缺失突变 | 价格昂贵,数据庞大,分析复杂                                 |
| 应用场景  | 变异位点在家系中的校验;临床表型指向特定基因或位点,如线粒体 m.3243A>G <sup>a</sup> | 临床疑似有遗传异质性的疾病,如单基因糖尿病和线粒体糖尿病              | 具有广泛鉴别诊断的疑似遗传病,如单基因糖尿病                              | 临床怀疑线粒体病时可行线粒体全基因组测序;低深度测序可用于检测拷贝数变异           |

注:<sup>a</sup>:Sanger 测序检测线粒体 3243 异质性的敏感性较低,可作为初筛方法;当高度疑似线粒体糖尿病但 Sanger 测序未发现 m.3243A>G 突变时,建议应用二代测序技术检测线粒体基因组。PCR 为聚合酶链式反应

T1DM 的识别。发病时 HbA<sub>1c</sub><8.7% 是暴发性 T1DM 的必备诊断条件之一<sup>[32]</sup>。值得注意的是,HbA<sub>1c</sub> 检测需在采用标准化检测方法且有严格质量控制的医疗机构进行<sup>[33]</sup>。

3. 其他相关指标:其他相关指标检测对继发性糖尿病的诊断有辅助价值,如血、尿淀粉酶有助于胰源性糖尿病的鉴别;低水平超敏 C 反应蛋白注意 HNF1A-青少年发病的成人型糖尿病(MODY)<sup>[34]</sup>;乳酸检测有助于线粒体糖尿病的鉴别;抗核抗体等其他自身抗体检测有助于 B 型胰岛素抵抗的鉴别;眼底检查、电测听、声阻抗、肌电图检测,对 Wolfram 综合征、线粒体糖尿病、神经系统遗传病等继发性糖尿病有重要提示作用;需结合病史和体格检查进行相应的检测<sup>[35]</sup>。

### 不同类型糖尿病的临床特征

#### 一、T1DM

1. 病因及亚型:T1DM 是由于胰岛 β 细胞破坏、胰岛素分泌缺乏所致,特征是胰岛功能差,终身需要依赖胰岛素治疗<sup>[36-37]</sup>。T1DM 具有较大的异质性,按病因可区分为自身免疫性 T1DM 和特发性 T1DM 两种亚型,且自身免疫性 T1DM 居多<sup>[38-39]</sup>;若按起病急缓,则 T1DM 可划分为暴发性 T1DM、经典性 T1DM、缓发性 T1DM 三种亚型,在中国成年人中缓发性 T1DM(即 LADA)患者约占所有 T1DM 的 2/3<sup>[40]</sup>。需要特别指出的是,暴发性 T1DM 及经典性 T1DM 患者群体中均含有自身免疫性 T1DM 与特发

性 T1DM 两种不同病因的个体<sup>[41]</sup>(表 5)。

表 5 T1DM 的亚型

| 病因分型       | 起病方式                                                    |
|------------|---------------------------------------------------------|
| 自身免疫性 T1DM | 可以表现为暴发性 T1DM、经典性 T1DM 或缓发性 T1DM(其中缓发性可再分为 LADA 和 LADY) |
| 特发性 T1DM   | 可以表现为暴发性 T1DM、经典性 T1DM                                  |

注:T1DM 为 1 型糖尿病;LADA 为成人隐匿性自身免疫糖尿病;LADY 为青少年隐匿性自身免疫糖尿病

2. 流行病学及诊断:研究显示,我国全年龄估算的经典 T1DM 发病率为 1.01/10 万人年,发病年龄高峰在 10~14 岁,新发患者中近六成在 30 岁以下<sup>[42]</sup>。经典性 T1DM 的诊断主要依据典型的临床表现,如发病年龄通常<20 岁,“三多一少”症状明显,以酮症或酮症酸中毒起病,体型非肥胖,血清 C 肽水平明显降低,依赖胰岛素治疗,且大多数有胰岛特异性自身抗体(如 GADA、IA-2A 等)<sup>[35, 43]</sup>。

3. 暴发性 T1DM:多见于亚洲人群,尤其以日本、韩国和中国常见。在我国,暴发性 T1DM 起病急骤<sup>[44]</sup>,约占新发酮症起病 T1DM 的 10%<sup>[45]</sup>。暴发性 T1DM 的诊断标准为<sup>[32]</sup>:(1)高血糖症状出现 1 周内发展为酮症或酮症酸中毒;(2)首诊血糖水平≥16 mmol/L,且 HbA<sub>1c</sub><8.7%;(3)空腹血 C 肽水平<100 pmol/L 和(或)负荷后血 C 肽水平<170 pmol/L。

4. 自身免疫性 T1DM:可急性起病,亦可缓慢发病。缓发自身免疫性 T1DM 可根据患者发病年龄 18 岁为界,区分为 LADA 和青少年隐匿性自身免疫糖尿病(LADY)亚型。我国 LADA 的诊断标准为<sup>[46]</sup>:(1)糖尿病起病年龄≥18 岁;(2)胰岛自身抗



体或胰岛自身免疫T细胞阳性;(3)诊断糖尿病后不依赖胰岛素治疗至少半年。同时具备上述三项可诊断LADA。而<18岁起病并具有上述第(2)、(3)项的青少年患者,可诊断为LADY。LADA与LADY早期与T2DM具有类似代谢特征,其胰岛功能衰退快于T2DM而慢于经典性T1DM。

5. 特发性T1DM:是一类病因未明的T1DM亚型。具有T1DM的典型临床特征但胰岛自身抗体阴性<sup>[3]</sup>。其胰岛β细胞破坏的确切机制尚不明确<sup>[47]</sup>。研究表明,特发性T1DM患者约30%携带HLA-DQ易感基因型,部分存在谷氨酸脱羧酶(GAD)65反应性T细胞<sup>[22, 48]</sup>;亦有报道约20%年轻起病特发性T1DM患者基因检测被诊断为单基因糖尿病<sup>[49]</sup>。因此,特发性T1DM亚型可认为是暂时性诊断,对其病因探讨甚为重要;进行C肽动态观察、基因及胰岛免疫检测,将有助于明确其病因

类型<sup>[50]</sup>。

6. 鉴别诊断:T1DM与部分单基因糖尿病有相似的临床特征,需注意鉴别。某些MODY患者起病年轻,体型消瘦,但胰岛功能与T1DM相比较好,基因检测可发现突变位点。T1DM与罕见免疫介导糖尿病患者的胰岛自身抗体均可阳性,但后者部分表现为高胰岛素血症或自发性低血糖,可伴其他自身免疫病及黑棘皮等特征表现,结合相应的抗体检测可将其鉴别。

## 二、单基因糖尿病

单基因糖尿病由影响胰岛β细胞发育、功能或胰岛素作用的单个基因突变所致,约占所有糖尿病的1%~5%<sup>[51-53]</sup>。包括新生儿糖尿病(NDM)、MODY、线粒体糖尿病、自身免疫单基因糖尿病、遗传综合征单基因糖尿病、严重胰岛素抵抗单基因糖尿病及脂肪萎缩单基因糖尿病。迄今已发现70余

表6 单基因糖尿病汇总表(截至2021年11月)

| 种类及致病基因             | 基因位置         | 遗传方式              | 表型         | 临床提示                                     |
|---------------------|--------------|-------------------|------------|------------------------------------------|
| 影响胰岛β细胞功能的单基因       |              |                   |            |                                          |
| <i>CNOT1</i>        | 16q21        | 常染色体显性遗传          | NDM        | 胰腺发育不全、全前脑畸形                             |
| <i>COQ2</i>         | 4q21.23      | 常染色体隐性遗传          | NDM        | 蛋白尿、难治性癫痫可进展为脑病                          |
| <i>EIF2AK3</i>      | 2p11.2       | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 多发性骨髓发育不良伴生长迟缓和身材矮小(Wolcott-Rallison综合征) |
| <i>EIF2B1</i>       | 12q24.31     | 常染色体显性遗传          | PNDM       | 暂时性肝功能障碍                                 |
| <i>EIF2S3</i>       | Xp22.11      | X连锁隐性遗传           | NDM        | 智力障碍、癫痫、性腺功能减退、小头畸形和肥胖(MEHMO综合征)         |
| <i>GATA4</i>        | 8p23.1       | 常染色体显性遗传          | PNDM、TNDM  | 胰腺发育不良、先天性心脏病、发育迟缓、神经认知缺陷                |
| <i>GATA6</i>        | 18q11.2      | 常染色体显性遗传          | PNDM       | 胰腺发育不良、先天性心脏病、先天性胆道畸形                    |
| <i>GLIS3</i>        | 9p24.2       | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 先天性甲状腺功能减退、青光眼、肝纤维化、肾囊肿                  |
| <i>IER3IP1</i>      | 18q21.2      | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 小头畸形、无脑回、癫痫性脑病                           |
| <i>MNX1</i>         | 7q36.3       | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 发育迟缓、骶骨发育不全、肛门闭锁、宫内生长受限                  |
| <i>NEUROG3</i>      | 10q21.3      | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 吸收不良性腹泻                                  |
| <i>NKX2-2</i>       | 20p11.22     | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 发育迟缓、肌张力减退、身材矮小、耳聋、便秘                    |
| <i>PAX6</i>         | 11p13        | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 脑部异常、小眼症                                 |
| <i>PLAGL1/HYMA1</i> | 6q24         | 基因印迹              | TNDM       | 巨舌症、脐疝                                   |
| <i>PTF1A</i>        | 10p12.2      | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 胰腺发育不全、小脑发育不全、中枢呼吸功能障碍                   |
| <i>RFX6</i>         | 6q22.1       | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 肠闭锁、胰腺发育不良、胆囊缺如(Mitchell-Riley综合征)       |
| <i>SLC19A2</i>      | 1q23.3       | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 硫胺反应性巨幼细胞性贫血、感音神经性耳聋(Rogers综合征)          |
| <i>SLC2A2</i>       | 3q26.1-q26.3 | 常染色体隐性遗传          | PNDM       | 高半乳糖血症、肝功能异常(Fanconi-Bickel综合征)          |
| <i>YIPF5</i>        | 5q31.3       | 常染色体隐性遗传          | NDM        | 严重小头畸形、癫痫                                |
| <i>ZFP57</i>        | 6p22.1       | 常染色体隐性遗传          | TNDM       | 宫内生长受限、小舌症、面部畸形、心脏异常、脐疝和发育迟缓             |
| <i>HNF4A</i>        | 20q13.12     | 常染色体显性遗传          | MODY1      | 巨大儿史、新生儿期高胰岛素血症史                         |
| <i>GCK</i>          | 7p13         | 常染色体显性遗传          | MODY2      | 无症状的轻度血糖升高                               |
| <i>HNF1A</i>        | 12q24.31     | 常染色体显性遗传          | MODY3      | 尿糖阳性                                     |
| <i>PDX1</i>         | 13q12.1      | 常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传 | MODY4、PNDM | 胰腺发育不全(常见)                               |
| <i>HNF1B</i>        | 17q12        | 常染色体显性遗传          | MODY5、PNDM | 肾结构异常、生殖道畸形、胰腺发育不良、低镁血症、肝功能异常、智力障碍       |



续表6

| 种类及致病基因                | 基因位置          | 遗传方式                  | 表型                   | 临床提示                                                                          |
|------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>NEUROD1</i>         | 2q31.3        | 常染色体显性遗传              | MODY6                | 无特殊临床表现                                                                       |
| <i>KLF11</i>           | 2p25.1        | 常染色体显性遗传              | MODY7                | 无特殊临床表现                                                                       |
| <i>CEL</i>             | 9q34.13       | 常染色体显性遗传              | MODY8                | 胰腺外分泌功能障碍                                                                     |
| <i>PAX4</i>            | 7q32.1        | 常染色体显性遗传              | MODY9                | 无特殊临床表现                                                                       |
| <i>INS</i>             | 11p15.5       | 常染色体显性遗传、<br>常染色体隐性遗传 | MODY10、PNDM、<br>TNDM | 无特殊临床表现                                                                       |
| <i>BLK</i>             | 8p23.1        | 常染色体显性遗传              | MODY11               | 多数超重或肥胖                                                                       |
| <i>ABCC8</i>           | 11p15.1       | 常染色体显性遗传              | MODY12、PNDM、<br>TNDM | 可出现神经系统异常                                                                     |
| <i>KCNJ11</i>          | 11p15.1       | 常染色体显性遗传              | MODY13、PNDM、<br>TNDM | 可出现神经系统异常                                                                     |
| <i>APPL1</i>           | 3p14.3        | 常染色体显性遗传              | MODY14               | 可存在胰岛素抵抗                                                                      |
| <i>MTTL1</i> (3243A>G) | mtDNA         | 线粒体遗传                 | 线粒体糖尿病               | 母系遗传糖尿病伴耳聋(MIDD); 破坏性红肌纤维病变性<br>骨骼肌病、脑病、乳酸性酸中毒和卒中样发作(MELAS<br>综合征)            |
| <i>AIRE</i>            | 21q22.3       | 常染色体显性遗传、<br>常染色体隐性遗传 | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 自身免疫性多腺体综合征1型                                                                 |
| <i>CTLA4</i>           | 2q33.2        | 常染色体显性遗传              | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 肠病、溶血性贫血、肺炎、淋巴结病、低丙种球蛋白血症、自<br>身免疫性甲状腺疾病(自身免疫性淋巴组织增生综<br>合征)                  |
| <i>FOXP3</i>           | Xp11.23-p13.3 | X连锁隐性遗传               | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 自身免疫性肠病、湿疹、自身免疫性甲状腺功能减退和IgE<br>升高(IPEX综合征)                                    |
| <i>IL2RA</i>           | 10p15.1       | 常染色体隐性遗传              | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 自身免疫性肠病、湿疹、淋巴组织增生、反复感染、IPEX 样<br>疾病                                           |
| <i>LRBA</i>            | 4q31.3        | 常染色体隐性遗传              | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 肠病、血细胞减少、淋巴组织增生、反复感染(具有自身免<br>疫性的常见变异型免疫缺陷)                                   |
| <i>ITCH</i>            | 20q11.22      | 常染色体隐性遗传              | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 发育迟缓、面部畸形,自身免疫性甲状腺功能减退、肝炎和<br>肠病                                              |
| <i>SIRT1</i>           | 10q21.3       | 常染色体显性遗传              | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 1型糖尿病典型特征                                                                     |
| <i>STAT1</i>           | 2q32.2        | 常染色体显性遗传              | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 慢性皮肤黏膜念珠菌病、甲状腺炎湿疹、肠病、IPEX 样<br>疾病                                             |
| <i>STAT3</i>           | 17q21.2       | 常染色体显性遗传              | 自身免疫单基因糖<br>尿病       | 肠病、自身免疫性淋巴组织增生性疾病和血液系统疾病、<br>身材矮小、反复感染                                        |
| <i>BLM</i>             | 15q26.1       | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 身材矮小、对阳光敏感、轻度免疫缺陷、对多种癌症的易感<br>性显著增加(Bloom综合征)                                 |
| <i>CISD2</i>           | 4q24          | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 视神经萎缩、耳聋、尿路扩张、肾功能受损、性腺功能减退、<br>严重胃肠道溃疡、出血倾向和血小板聚集(Wolfram 综<br>合征2)           |
| <i>DCAF17</i>          | 2q31.1        | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 性腺功能减退、脱发、智力缺陷、锥体外系反应伴舞蹈手足<br>徐动症和肌张力障碍(Woodhouse-Sakati综合征)                  |
| <i>DMXL2</i>           | 15q21.2       | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 生长发育迟缓、性腺功能减退、甲状腺功能减退、中枢和外<br>周神经系统异常(多内分泌腺-多发性神经病综合征)                        |
| <i>DNAJC3</i>          | 13q32.1       | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 小脑和传入性共济失调、感音神经性听力损失、锥体束征<br>和脱髓鞘性感觉运动周围神经病、甲状腺功能减退(青<br>少年型糖尿病-中枢和周围神经变性综合征) |
| <i>DUT</i>             | 15q21.1       | 不详                    | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 骨髓造血功能衰竭,主要影响红系(糖尿病-骨髓衰竭综<br>合征)                                              |
| <i>MAFA</i>            | 8q24.3        | 常染色体显性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 胰岛素瘤(胰岛素瘤-糖尿病综合征)                                                             |
| <i>MANF</i>            | 3p21.2        | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 甲状腺功能减退、性腺功能减退、身材矮小、发育迟缓、肥<br>胖、耳聋、高度近视、小头畸形和脱发                               |
| <i>PCBD1</i>           | 10q22.1       | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 青春期发病、MODY样疾病、低镁血症                                                            |
| <i>PPP1R15B</i>        | 1q32.1        | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 小头畸形、身材矮小、脑干和脊髓发育不良、髓鞘形成延迟<br>和智力障碍                                           |
| <i>SLC29A3</i>         | 10q22.1       | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 色素沉着、多毛症、肝脾肿大、心脏异常、听力损失、性腺功<br>能减退、身材矮小(H综合征)                                 |
| <i>TRMT10A</i>         | 4q23          | 常染色体隐性遗传              | 遗传综合征单基因糖<br>尿病      | 身材矮小、智力障碍、癫痫、小头畸形                                                             |





续表6

| 种类及致病基因         | 基因位置     | 遗传方式              | 表型            | 临床提示                                                       |
|-----------------|----------|-------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| <i>WFS1</i>     | 4p16.1   | 常染色体隐性遗传          | 遗传综合征单基因糖尿病   | 神经萎缩、中枢性尿崩症和神经性耳聋(Wolfram 综合征 I)                           |
| 影响胰岛素作用的单基因     |          |                   |               |                                                            |
| <i>AGPAT2</i>   | 9q34.3   | 常染色体隐性遗传          | 先天性脂肪萎缩单基因糖尿病 | 全身脂肪组织几乎完全缺如,婴儿期即出现血脂代谢异常和明显高胰岛素血症,蛋白尿多见                   |
| <i>BSCL2</i>    | 11q12.3  | 常染色体隐性遗传          | 先天性脂肪萎缩单基因糖尿病 | 全身脂肪组织几乎完全缺如,婴儿期即出现血脂代谢异常和明显高胰岛素血症,蛋白尿多见                   |
| <i>PCYT1A</i>   | 3q29     | 常染色体隐性遗传          | 先天性脂肪萎缩单基因糖尿病 | 儿童时期出现严重的非酒精性脂肪肝病、血脂代谢障碍、严重胰岛素抵抗性和身材矮小                     |
| <i>PTRF</i>     | 17q21.2  | 常染色体隐性遗传          | 先天性脂肪萎缩单基因糖尿病 | 全身脂肪组织几乎完全缺如,婴儿期即出现血脂代谢异常、肝脏脂肪变性和明显高胰岛素血症                  |
| <i>CAVI</i>     | 7q31.2   | 常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传 | 脂肪萎缩单基因糖尿病    | 全身脂肪组织几乎完全缺如,婴儿期即出现血脂代谢异常、肝脏脂肪变性和明显高胰岛素血症,或皮下脂肪分布异常和血脂异常   |
| <i>CIDEA</i>    | 3p25.3   | 常染色体隐性遗传          | 部分脂肪萎缩单基因糖尿病  | 皮下脂肪分布异常、黑棘皮病、胰岛素抵抗、血脂代谢异常和高血压                             |
| <i>LIPE</i>     | 19q13.2  | 常染色体隐性遗传          | 部分脂肪萎缩单基因糖尿病  | 进行性多发对称性脂肪瘤、下肢脂肪营养不良、肌病、代谢异常                               |
| <i>LMNA</i>     | 1q22     | 常染色体显性遗传          | 部分脂肪萎缩单基因糖尿病  | 出生时体脂正常,至青春期肢体皮下脂肪逐渐消失,肌肉假性肥大,呈库欣面容伴代谢异常,心脏异常              |
| <i>PLIN1</i>    | 15q26.1  | 常染色体显性遗传          | 部分脂肪萎缩单基因糖尿病  | 部分脂肪代谢障碍、严重血脂异常、胰岛素抵抗                                      |
| <i>PPARG</i>    | 3p25.2   | 常染色体显性遗传          | 部分脂肪萎缩单基因糖尿病  | 部分脂肪代谢障碍、严重血脂异常、胰岛素抵抗                                      |
| <i>ZMPSTE24</i> | 1p34.2   | 常染色体隐性遗传          | 部分脂肪萎缩单基因糖尿病  | 下颌骨发育不良、胰岛素抵抗和脂肪代谢障碍                                       |
| <i>AKT2</i>     | 19q13.2  | 常染色体显性遗传          | 严重胰岛素抵抗单基因糖尿病 | 高胰岛素血症,部分脂肪代谢障碍                                            |
| <i>INSR</i>     | 19p13.2  | 常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传 | 严重胰岛素抵抗单基因糖尿病 | A 型胰岛素抵抗综合征、Rabson-Mendenhall 综合征、Donohue 综合征              |
| <i>PIK3R1</i>   | 5q13.1   | 常染色体显性遗传          | 严重胰岛素抵抗单基因糖尿病 | 身材矮小、头围径小、虹膜和角膜发育缺陷、眼眶内陷、出牙延迟、感觉性听力障碍、关节过伸及腹股沟痛(SHORT 综合征) |
| <i>FOXC2</i>    | 16q24.1  | 常染色体显性遗传          | 遗传综合征单基因糖尿病   | 双下肢淋巴水肿,先天性双行睫,肾脏异常(淋巴水肿-双行睫综合征)                           |
| <i>PCNT</i>     | 21q22.3  | 常染色体隐性遗传          | 遗传综合征单基因糖尿病   | 严重胰岛素抵抗、血脂异常、生长激素抵抗、骨发育不良、先天性矮小(II 型小头畸形原发性侏儒症)            |
| <i>POLD1</i>    | 19q13.33 | 常染色体显性遗传          | 遗传综合征单基因糖尿病   | 部分脂肪代谢障碍、下颌发育不全、听力损失、早老症(MDPL 综合征)                         |
| <i>TRIM37</i>   | 17q22    | 常染色体隐性遗传          | 遗传综合征单基因糖尿病   | 严重的生长迟缓、肌张力减退、肝肿大、缩窄性心包炎、特殊面容(Mulibrey Nanism 综合征)         |
| <i>WRN</i>      | 8p12     | 常染色体隐性遗传          | 遗传综合征单基因糖尿病   | 青春后迅速衰老,出现硬皮病样皮肤变化、白内障、动脉粥样硬化等(Werner 综合征)                 |
| <i>ZBTB20</i>   | 3q13.31  | 常染色体显性遗传          | 遗传综合征单基因糖尿病   | 身材高大、大头畸形、智力障碍、行为异常和特殊面容(Primrose 综合征)                     |

注:NDM 为新生儿糖尿病;PNM 为永久性新生儿糖尿病;TNDM 为暂时性新生儿糖尿病;MODY 为青少年发病的成人型糖尿病

个单基因糖尿病的致病基因,大多数通过影响胰岛β细胞功能而致血糖异常(表6)。值得注意的是,同一基因不同位点的突变引起的糖尿病,临床表型可能为差异较大的多种类型。如*KCNJ11*或*INS*不同位点突变对胰岛β细胞产生不同程度影响,临床表型可以为NDM、MODY,也可以为发育迟缓、癫痫和新生儿糖尿病(DEND)综合征等不同类型,其基因多态性亦可与T2DM关联<sup>[51, 54-56]</sup>。

#### (一)胰岛β细胞功能缺陷性单基因糖尿病

1.NDM:是指<6月龄儿童发生的糖尿病。在NDM中,80%~95%可发现单基因突变<sup>[57-59]</sup>,可称为新生儿单基因糖尿病。NDM的临床特征包括宫内发育迟缓、低体重、发育不全、多尿和严重脱水。根据遗传变异不同,部分患儿还有出生缺陷、肌力异常和神经系统疾病<sup>[57]</sup>。NDM可分为暂时性新生儿糖尿病(TNDM)和永久性新生儿糖尿病(PNDM)。TNDM在新生儿期后可缓解或消失,但儿童或青春期可能再发且持续终身;PNDM则诊断后永久存



在。两者各约占 NDM 的 50%<sup>[60]</sup>。

迄今已知 NDM 的致病基因超过 20 种。TNDM 主要致病基因系染色体 6q24 上的父源印记基因过表达所致, 约占 60%~70%<sup>[61]</sup>。PNDM 主要致病基因系编码胰岛  $\beta$  细胞 ATP 敏感性钾离子通道( $K_{ATP}$ )的 *KCNJ11* (38%~60%) 和 *ABCC8* 基因(20%~30%), 其突变影响胰岛素分泌。因肌肉和神经细胞中均存在  $K_{ATP}$  通道, *KCNJ11* 和 *ABCC8* 基因变异可伴相应症状, 如 DEND 综合征(发育迟缓、癫痫和 NDM)、发育性共济障碍或注意力缺陷等<sup>[62]</sup>。*INS* 基因突变是 PNDM 第二类病因, 其绝大部分突变可影响胰岛素前体在细胞内折叠、转运和加工, 导致异常蛋白细胞内堆积和成熟胰岛素合成减少<sup>[56, 63-64]</sup>。此外, 还存在一些与胰岛细胞发育及分泌等相关基因突变引起的 NDM 类型, 详见表 6。

2. MODY: MODY 的命名基于临床特征, 但其发病是由单个基因突变影响胰岛  $\beta$  细胞功能所致。MODY 典型表现包括发病年轻、非肥胖体型、胰岛自身抗体阴性、非胰岛素依赖和常染色体显性遗传家族史, 与 T1DM 和 T2DM 表型部分重叠, 依靠基因检测确诊。由于致病基因不同, 部分患者还可有新生儿高胰岛素血症史、肾囊肿、胰腺外分泌功能障碍和神经系统疾病等。

迄今发现的 MODY 致病基因有 14 种, 约占临床诊断 MODY 的 60%~70%<sup>[65]</sup>, 以 *HNF1A*-MODY 和 *GCK*-MODY 常见, 其次为 *HNF4A*-MODY (表 6)<sup>[66]</sup>。*HNF1A*-MODY 患者未发展成糖尿病之前即可尿糖阳性<sup>[67]</sup>, 微血管病变较多<sup>[68]</sup>; 而 *HNF4A*-MODY 患者在新生儿期可表现为高胰岛素血症和巨大儿<sup>[69]</sup>。*GCK* 基因突变可改变葡萄糖刺激的胰岛素分泌阈值<sup>[70]</sup>, 因此 *GCK*-MODY 大多表现为无症状的轻度空腹高血糖<sup>[71]</sup>, 其糖尿病大血管和微血管并发症少见。此外, 一些 MODY 亚型有特殊表型, 如 *HNF1B*-MODY 可伴肾囊肿和生殖道畸形等, *CEL*-MODY 可在儿童期出现胰腺外分泌功能障碍, *ABCC8*-MODY 和 *KCNJ11*-MODY 可有神经系统异常表现<sup>[72]</sup>。

3. 线粒体糖尿病: 线粒体基因组 DNA 长度为 16 569 bp 的双链闭合环状 DNA 分子, 序列分为编码区和控制区两部分。编码区较为保守, 共 37 个基因。线粒体基因突变呈母系传递, 临床表型具有高度异质性和连续变化特征, 即个体间同一突变在不同组织间分布存在差异, 导致同一突变在不同个体中呈现不同的临床表现<sup>[73]</sup>。

线粒体糖尿病绝大多数由 *MTTL1* 基因 3243A>G 突变所致。常见临床表现为母系遗传糖尿病伴耳聋(MIDD)<sup>[73]</sup>。除 MIDD 外, 3243A>G 突变也可引起 MELAS 综合征, 表现为破坏性红肌纤维病变性骨骼肌病、脑病、乳酸性酸中毒和卒中样发作。少数患者可伴有神经、眼、心肌及骨骼肌等综合征表现。确诊后应尽早胰岛素治疗; 为减少乳酸堆积, 应避免服用双胍类药物或剧烈运动<sup>[74]</sup>。

4. 遗传综合征单基因糖尿病: 在以遗传综合征形式存在的单基因糖尿病中, Wolfram 综合征最常见。它以严重胰岛素缺乏为特征, 符合常染色体隐性遗传, 伴视神经萎缩、中枢性尿崩症和神经性耳聋, 也被称为尿崩症、糖尿病、视神经萎缩和耳聋(DIDMOAD)综合征。其中糖尿病和视神经萎缩出现较早, 还可有其他内分泌功能异常, 其发病由 *WFS1* 基因突变引起胰岛  $\beta$  细胞凋亡所致, 确诊后应采用胰岛素治疗<sup>[75]</sup>。其他遗传综合征性单基因糖尿病, 如 Bloom 综合征等罕见, 均有特异性表现, 详见表 6。

5. 自身免疫单基因糖尿病: 自身免疫单基因糖尿病迄今已知有 9 个致病基因, 包括 *AIRE*、*CTLA4*、*FOXP3*、*IL2RA*、*ITCH*、*LRBA*、*SIRT1*、*STAT1* 和 *STAT3*<sup>[76-81]</sup>, 其突变可导致与临床 T1DM 无法区分的自身免疫性糖尿病。与 T1DM 相比, 自身免疫单基因糖尿病通常极早发病。以 *FOXP3* 基因为例, 其突变导致免疫失调、多内分泌疾病、肠病、X 连锁(IPEX)综合征; 在新生儿期即表现为糖尿病、蛋白丢失性肠病和严重湿疹。在这些患者中, 糖尿病通常是多种自身免疫综合征的一部分, 还可累及甲状腺、血液系统等。其发生糖尿病可能与多条免疫途径失调导致胰岛  $\beta$  细胞遭受自身免疫攻击有关; 除对症治疗外, 患者需接受免疫抑制治疗或造血干细胞移植<sup>[82]</sup>。

## (二) 胰岛素作用缺陷性单基因糖尿病

其表现为明显高胰岛素血症, 伴黑棘皮、多囊卵巢及卵巢性高雄激素血症, 可有不同程度糖耐量异常, 当胰岛  $\beta$  细胞无法代偿胰岛素抵抗时出现糖尿病。

1. 严重胰岛素抵抗单基因糖尿病: 包括胰岛素受体基因突变、胰岛素受体下游信号转导基因突变等所致的糖尿病, 具有多种综合征类型<sup>[83]</sup>。胰岛素受体基因的相关突变可致 A 型胰岛素抵抗综合征、Donohue 综合征(矮妖精貌综合征)和 Rabson-Mendenhall 综合征<sup>[84]</sup>。其中 A 型胰岛素抵





抗综合征最常见且表型较轻,常在青春期或成年后确诊,多见于女性,表现为不伴肥胖的严重胰岛素抵抗综合征。Donohue 综合征是最严重的类型,出生即有特殊面容,有明显宫内发育迟缓及异常,多在早年夭折。Rabson-Mendenhall 综合征极少见,伴多毛、黑棘皮、特殊面容、皮下脂肪减少、牙齿发育异常、松果体增生、指甲肥厚、生殖器肥大、腹部膨隆,多在儿童期确诊及 20 岁前死亡。

胰岛素受体下游信号转导基因 *PIK3RI* 突变可致 SHORT 综合征,患者具有身材矮小、头周径小、虹膜和角膜发育缺陷、眼眶内陷、出牙延迟、感觉性听力障碍、关节过伸及腹股沟疝等异常<sup>[85]</sup>。

2. 脂肪萎缩单基因糖尿病: *AGPAT2* 和 *BSDL2* 是先天性全身性脂肪营养不良的常见致病基因,出生早期即出现异常,全身脂肪组织几乎缺如,婴儿期即有血脂代谢异常和明显高胰岛素血症,患者容易夭折,常在青少年时期发生糖尿病,蛋白尿多见<sup>[86-87]</sup>。

*LMNA* 或 *PPARG* 基因突变所致的家族性部分性脂肪代谢障碍,表现为出生时体脂正常,至青春期四肢皮下脂肪逐渐消失,肌肉假性肥大,其他部位的脂肪堆积使患者呈库欣面容伴代谢异常,部分患者有严重的胰岛素抵抗<sup>[88-89]</sup>。血脂异常升高和脂联素明显降低是这一类型糖尿病具有的特征性生化改变。

### 三、继发性糖尿病

继发性糖尿病是一类由特定疾病或药物等相关因素引起血糖升高的糖尿病类型。血糖升高可作为原发疾病的特殊表现或重要组分。继发性糖尿病包括胰源性糖尿病、内分泌疾病性糖尿病、药物或化学品相关性糖尿病、感染相关性糖尿病、罕见免疫介导性糖尿病及遗传综合征相关性糖尿病。

1. 胰源性糖尿病:任何引起胰腺广泛损伤的疾病均可能导致糖尿病,包括纤维钙化性胰腺病、胰腺炎(含 IgG4 相关性疾病)、胰腺切除、胰腺肿瘤、囊性纤维化、血色病等。这些疾病通过损伤胰岛  $\beta$  细胞和减少胰岛素分泌,导致糖尿病<sup>[90-91]</sup>。除血糖升高,胰源性糖尿病常伴有其他临床表现,如纤维钙化性胰腺病可伴腹痛向背部放射,X 线检查见胰腺钙化,组织病理检查可见特征性胰腺纤维化和导管内结石<sup>[92]</sup>。

2. 内分泌疾病性糖尿病:多种内分泌激素具有拮抗胰岛素作用,如生长激素、皮质醇、儿茶酚胺、胰高糖素、甲状腺激素等。上述激素分泌亢进的疾

病,如肢端肥大症、库欣综合征、嗜铬细胞瘤、胰高糖素瘤、甲状腺功能亢进症等均可导致糖尿病<sup>[5]</sup>。大多数继发于内分泌疾病的糖尿病可随着原发疾病的治疗而缓解,这是诊断继发性糖尿病的重要依据。

3. 药物或化学品相关性糖尿病:多种药物或化学品可通过拮抗胰岛素作用(如糖皮质激素)、直接破坏胰岛  $\beta$  细胞(如链脲菌素)<sup>[93]</sup>或活化免疫状态诱导自身免疫损伤胰岛  $\beta$  细胞(如免疫检查点抑制剂、 $\alpha$ -干扰素)等机制导致糖尿病<sup>[94-97]</sup>。

4. 感染相关性糖尿病:感染因素中以病毒报道最多。许多病毒可通过直接破坏或分子模拟方式介导胰岛  $\beta$  细胞损伤,导致糖尿病。已知与糖尿病发生相关的病毒有腮腺炎病毒、柯萨奇病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、新型冠状病毒等<sup>[98-100]</sup>。病毒感染相关的糖尿病通常发生于具有特殊遗传易感背景的个体(如先天性风疹)<sup>[101]</sup>,其致病证据多基于动物模型和体外机制研究,尚缺乏两者因果关系的直接证据。

5. 罕见免疫介导性糖尿病:罕见免疫介导性糖尿病主要包括两类,即僵人综合征和胰岛素自身抗体或胰岛素受体自身抗体介导的糖尿病。僵人综合征是一种中枢神经系统自身免疫病,其特征为中轴肌肉僵硬伴疼痛性痉挛。患者常伴血清 GADA 阳性,约 1/3 可出现糖尿病<sup>[102]</sup>。

胰岛素自身抗体可通过与胰岛素结合,阻断胰岛素与其受体结合而发挥作用,从而导致高血糖;少数情况可见胰岛素自身抗体发挥胰岛素受体激动剂作用,导致低血糖。胰岛素自身抗体的产生,主要与遗传易感背景及使用含巯基类药物(如甲硫咪唑)等有关。

胰岛素受体自身抗体常见于系统性红斑狼疮等自身免疫病患者<sup>[103]</sup>。胰岛素受体自身抗体通过与胰岛素受体结合,阻断胰岛素与其受体结合而发挥作用,可导致极度严重的胰岛素抵抗。患者常有黑棘皮、多毛、高雄激素血症、高甘油三酯血症、消瘦等。由于其临床表现与胰岛素受体缺陷所致糖尿病相似,因此胰岛素受体自身抗体介导的胰岛素抵抗类型被称为 B 型胰岛素抵抗<sup>[104]</sup>。

6. 遗传综合征相关性糖尿病:与前述遗传综合征单基因糖尿病(如 Wolfram 等)不同,遗传综合征相关性糖尿病是由多个基因或染色体异常所致,此类遗传综合征包括 Down 综合征、Friedreich 共济失调、Huntington 舞蹈病、Klinefelter 综合征、





Laurence-Moon-Beidel 综合征、强直性肌营养不良、卟啉病、Prader-Willi 综合征、Turner 综合征等,其伴发的糖尿病多与遗传缺陷所致发育异常或肥胖所致胰岛素抵抗有关。因此本共识将其归类为继发性糖尿病,以区别于直接影响胰岛  $\beta$  细胞发育、功能或胰岛素作用的单个基因突变所致的单基因糖尿病。

#### 四、GDM

GDM 是指与妊娠状态相关的糖代谢异常,但未达到非孕人群糖尿病诊断标准,与妊娠中后期的生理性胰岛素抵抗相关<sup>[105]</sup>,约占妊娠期高血糖的 75%~90%<sup>[52]</sup>。GDM 诊断标准为<sup>[33, 106]</sup>:在孕期任何时间行 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT), 5.1 mmol/L  $\leq$  空腹血糖 < 7.0 mmol/L, 1 h 血糖  $\geq$  10.0 mmol/L, 8.5 mmol/L  $\leq$  2 h 血糖 < 11.1 mmol/L, 任 1 个点血糖符合上述标准即诊断 GDM。值得注意的是,因孕早期空腹血糖随孕周会逐渐下降<sup>[107]</sup>,此时单纯空腹血糖 > 5.1 mmol/L 者暂不诊断为 GDM,需追踪随访确定<sup>[108]</sup>。

与 GDM 不同,妊娠期显性糖尿病是在孕期发现的,已达到非孕人群糖尿病诊断标准,其糖代谢紊乱大多不会在妊娠结束后恢复正常。这些患者糖代谢紊乱多发生在孕前,但未被发现,致使其糖尿病诊断时间在妊娠期。因此,建议将妊娠显性糖尿病按照非妊娠的筛查流程分型诊断。

#### 五、未定型糖尿病

部分糖尿病患者表现不典型,根据其症状、体征和已经完成前述的胰岛功能、胰岛自身抗体及基因检测等结果仍不能分型者,本共识建议将其归类为未定型糖尿病。这部分患者具有疑似单基因糖尿病的特征,但基因检测发现意义未明变异,暂时无法确定病因;需要追踪随访基因数据库的更新情况,进行家系调查及基因功能研究,以确定基因变异的意义。

值得注意的是,2019 年 WHO 糖尿病分型建议提出的“未分类糖尿病”,其描述的是未完成糖尿病分型所需基本检测而暂时未分型者,这与未定型糖尿病的定义不同;从病因分类角度,建议应将“未分类糖尿病”患者转诊至有条件的医疗机构开展分型检查。

#### 六、T2DM

T2DM 是糖尿病患者中最主要的群体,其主要发病原因是胰岛素抵抗及胰岛素分泌相对不足<sup>[109]</sup>。T2DM 为排除性诊断,患者在排除 T1DM、

单基因糖尿病、继发性糖尿病、GDM 与未定型糖尿病后,可诊断为 T2DM。

T2DM 患者临床表型异质性大。通常发病年龄较大、体型偏胖及代谢紊乱;起病缓慢、症状不明显、无需依赖胰岛素治疗;可有明确的 T2DM 家族史;常有胰岛素抵抗相关表现,如黑棘皮、高血压、血脂异常、代谢综合征、多囊卵巢综合征等。部分 T2DM 患者具有酮症倾向,需要对其胰岛功能、胰岛自身抗体及基因筛查及随访而明确诊断。

对 T2DM 进一步划分亚型,可能有助于精准诊治。已有学者尝试通过大数据与人工智能的方法对 T2DM 患者再分型,如有学者采用 6 项临床指标和聚类分析对糖尿病分型,轻度肥胖相关型和轻度年龄相关型考虑可归类为 T2DM 的亚型<sup>[110]</sup>;该分类方式亦在我国糖尿病患者中得到初步验证<sup>[111-112]</sup>。

有学者提出以  $\beta$  细胞为中心的糖尿病分类法<sup>[113]</sup>,即认为所有糖尿病患者均起源于一个共同点,即胰岛  $\beta$  细胞异常,不同遗传倾向的  $\beta$  细胞与其他因素(包括胰岛素抵抗、对环境影响的易感性、免疫失调或炎症)相互作用,通过至少 11 种不同途径引起  $\beta$  细胞应激、功能障碍或丧失,导致糖尿病谱系的系列高血糖表型。但这些分型诊断的探索尚未公认,仍需深入研究。

#### 糖尿病分型诊断流程

本共识推荐采用以下规范的诊断流程对糖尿病分型(图 1)。

##### 一、明确是否为 NDM、GDM、暴发性 T1DM 和继发性糖尿病

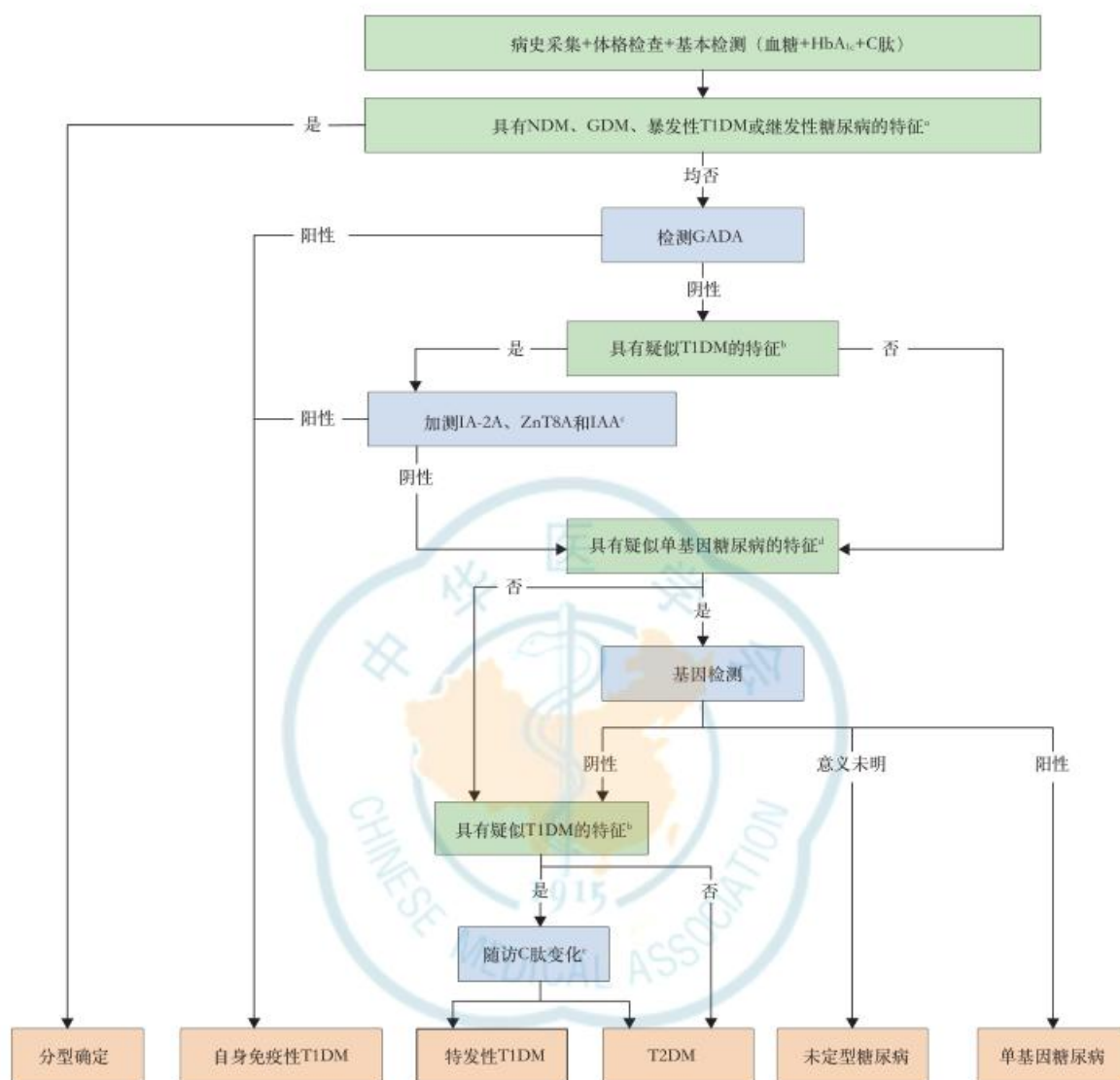
通过采集病史(起病年龄、用药情况、既往史、提示性临床特征等)、体格检查、基本检验(血糖、HbA<sub>1c</sub> 及 C 肽)等,可明确糖尿病的分型。(1)根据患者的起病年龄、妊娠情况和血糖值,基本可明确 NDM 和 GDM。(2)根据患者突发高血糖,起病伴酮症或酮症酸中毒,结合实验室检查(血糖、HbA<sub>1c</sub>、C 肽),符合暴发性 T1DM 标准者可明确诊断。(3)根据特殊用药史、已知原发基础疾病所致糖尿病或免疫综合征,伴遗传综合征等,需考虑为继发性糖尿病。

##### 二、明确是否为自身免疫性 T1DM

对于临床疑诊 T1DM,有如下表现之一者应先根据 GADA 检测结果判断分型:(1)起病年龄 < 20 岁;(2)以酮症或酮症酸中毒起病;(3)起病时







注：HbA<sub>1c</sub> 为糖化血红蛋白；NDM 为新生儿糖尿病；GDM 为妊娠期糖尿病；T1DM 为 1 型糖尿病；GADA 为谷氨酸脱羧酶抗体；IA-2A 为胰岛细胞抗原 2 抗体；ZnT8A 为锌转运体 8 抗体；IAA 为胰岛素自身抗体；T2DM 为 2 型糖尿病

<sup>a</sup>(1)NDM 诊断标准：起病年龄<6 月龄。(2)GDM 诊断标准：在孕期任何时候行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)，空腹血糖 5.1~7.0 mmol/L，1 h 血糖>10.0 mmol/L，2 h 血糖为 8.5~11.1 mmol/L。(3)暴发性 T1DM 诊断标准：①高血糖症状出现 1 周内发展为酮症或酮症酸中毒；②首诊血糖水平≥16 mmol/L，且 HbA<sub>1c</sub><8.7%；③空腹血 C 肽<100 pmol/L 和(或)刺激后血 C 肽<170 pmol/L。(4)继发性糖尿病：既往无糖尿病史，现有原发基础疾病及特征性临床表现伴糖尿病，应加做相关检查明确病因

<sup>b</sup>疑似 T1DM 的特征：①起病年龄<20 岁；②以酮症或酮症酸中毒起病；③起病时“三多一少”症状明显；④起病前非肥胖；⑤病程 1 年内刺激后 C 肽<600 pmol/L；⑥依赖胰岛素治疗>6 个月

<sup>c</sup>未用过胰岛素或胰岛素治疗 2 周内患者可加测 IAA

<sup>d</sup>疑似单基因糖尿病特征：①6 月龄前发病；②起病<20 岁+胰岛自身抗体阴性；③起病 20~30 岁+胰岛自身抗体阴性+非肥胖；④持续性轻度升高的空腹血糖和 HbA<sub>1c</sub>+一代家族史；⑤新生儿期有高胰岛素性低血糖症；⑥母系遗传，伴听力受损、视神经萎缩或骨骼肌表现等；⑦与肥胖程度不符合的显著黑棘皮表现，有严重胰岛素抵抗；⑧合并先天性心脏病、胃肠道缺陷、脑畸形、视力听力异常、智力发育迟缓、生长发育障碍、严重腹泻、肾发育异常或其他自身免疫病等可疑与基因突变相关者

<sup>e</sup>随访 C 肽变化：病程 3 年内随机 C 肽<200 pmol/L，考虑为特发性 T1DM；如 C 肽>200 pmol/L，考虑为 T2DM

图 1 糖尿病分型诊断流程

“三多一少”症状明显；(4)起病前体型非肥胖；(5)病程 1 年内刺激后 C 肽<600 pmol/L；(6)需要胰岛素治疗>6 个月。如 GADA 阳性，可诊断为自身免

疫性 T1DM；如 GADA 阴性，应加测 IA-2A 和 ZnT8A 以提高诊断率；若 IA-2A 和(或)ZnT8A 阳性，可诊断为自身免疫性 T1DM。



对于胰岛抗体阳性的自身免疫性 T1DM 患者,如起病后一直依赖胰岛素治疗可判定为经典性 T1DM 亚型;对于起病年龄 $\geq 18$ 岁、起病半年内不依赖胰岛素治疗者判定为 LADA 亚型;而 $< 18$ 岁起病的青少年,起病半年内不依赖胰岛素治疗者则判定为 LADY 亚型。

### 三、明确是否为特发性 T1DM

对于 3 个胰岛自身抗体均阴性、临床上仍高度疑诊 T1DM 患者,可考虑特发性 T1DM 的诊断。特发性 T1DM 是一类病因未明糖尿病的暂时性诊断。研究发现,在明确诊断为特发性 T1DM 的人群中,有相当比例实际上归属为 MODY。美国 $< 20$ 岁抗体阴性青少年糖尿病患者中 MODY 为 8%<sup>[114]</sup>;挪威 $< 15$ 岁抗体阴性青少年糖尿病患者中 MODY 有 6.5%<sup>[115]</sup>;而在我国的一组特发性 T1DM 患者中 MODY 占 19.5%<sup>[116]</sup>。另有研究显示,起病年龄 $< 30$ 岁且胰岛自身抗体阴性患者中,约有 20% 患者为单基因糖尿病<sup>[49]</sup>。因此,应重视在胰岛自身抗体阴性的“特发性 T1DM”患者中进行基因筛查。

本共识建议:对于起病 $< 20$ 岁+胰岛自身抗体阴性者,或起病在 20~30 岁+胰岛自身抗体阴性+起病时非肥胖者,应开展基因检测,以排查单基因糖尿病。如基因检测阴性,且随访中 C 肽处于较低水平或 C 肽快速下降,则考虑诊断为特发性 T1DM。

### 四、明确是否为单基因糖尿病

单基因糖尿病种类繁多,迄今已知 70 余个基因与单基因糖尿病发生有关<sup>[66]</sup>。在临床实践中,应结合各个单基因糖尿病的临床征象和发病机制,针对性开展相关基因检测,以排查单基因糖尿病。

本共识建议对具有以下特征之一者进行基因筛查<sup>[117-120]</sup>:(1)6 月龄前发病;(2)起病 $< 20$ 岁+胰岛自身抗体阴性;(3)起病在 20~30 岁+胰岛自身抗体阴性+非肥胖;(4)持续轻度升高的空腹血糖和 HbA<sub>1c</sub>;(5)新生儿期有高胰岛素性低血糖症;(6)母系遗传,伴听力受损、视神经萎缩或骨骼肌表现等;(7)与肥胖程度不符合的显著黑棘皮表现,有严重胰岛素抵抗;(8)合并先天性心脏病、胃肠道缺陷、脑畸形、视力听力异常、智力发育迟缓、生长发育障碍、严重腹泻、肾发育异常或其他自身免疫病等可疑与基因突变相关者。

对于疑诊单基因糖尿病的患者,若临床表型提示由特定基因突变所致,可采用 Sanger 测序。若未发现异常则进行 NGS,必要时做 CNV 测序等检测。需筛查的待选基因应根据临床表型、实验室检查及

糖尿病家系遗传方式综合决定。若呈母系遗传,并伴神经性耳聋、视神经萎缩、肌痛及高乳酸,则提示线粒体糖尿病,应先行 Sanger 测序以检测是否存在临床最常见线粒体基因 m.3243A>G 突变。若 Sanger 测序未见 m.3243A>G 突变,再考虑线粒体全基因组测序。

基因检测明确存在突变且有致病性时,可诊断为单基因糖尿病;如果为意义不明的突变则诊断为未定型糖尿病。对于基因检测阴性者,需要持续随访胰岛自身抗体和 C 肽变化,根据具体情况分型:若患者 C 肽水平低,长期依赖胰岛素治疗,可诊断为特发性 T1DM;否则诊断为 T2DM。单基因糖尿病筛查流程见图 2。

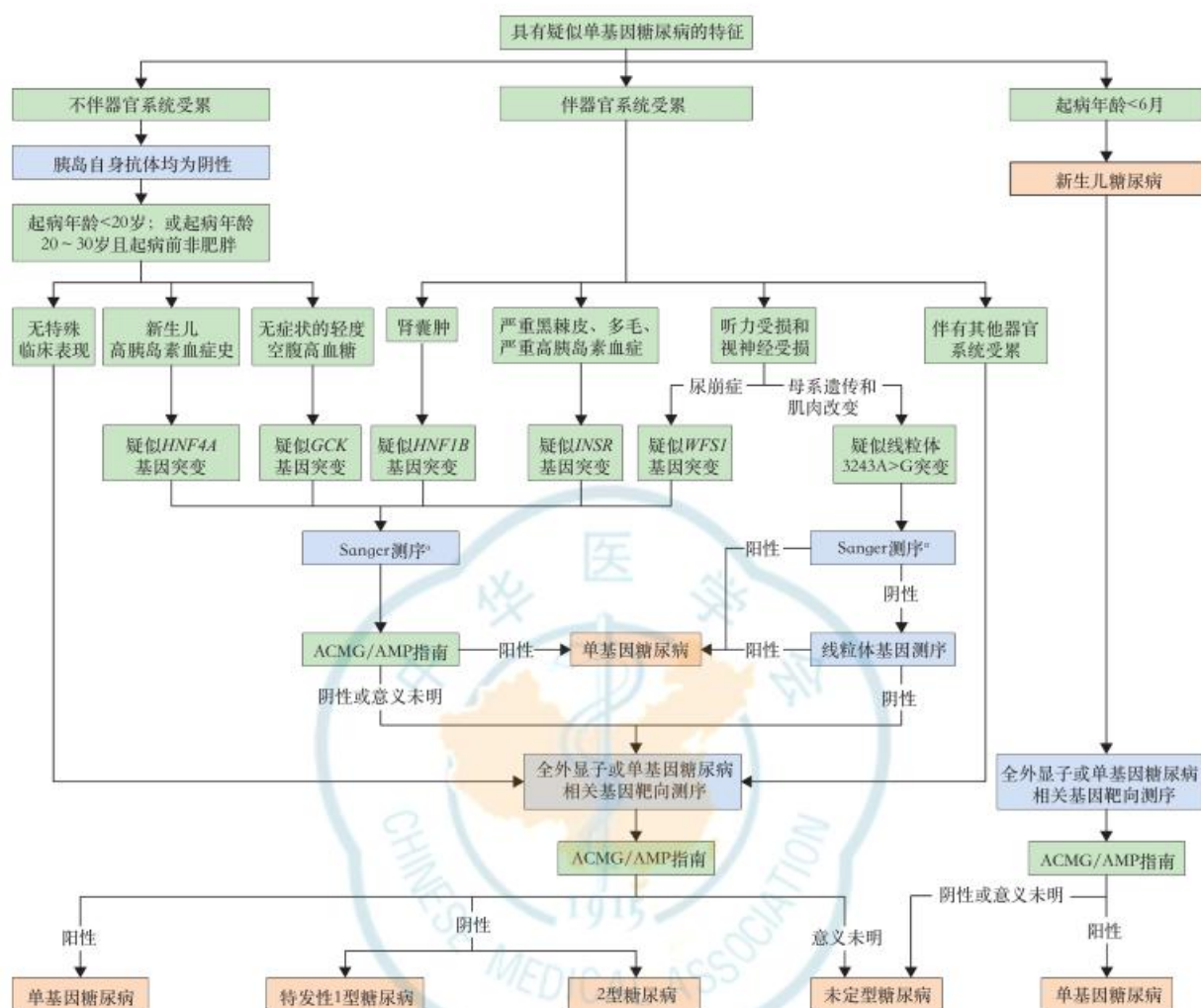
### 未来与展望

糖尿病精准病因分型诊断是仍未被满足的临床需求。糖尿病患病率日趋增高,患者人数巨大,但目前可被明确病因分型的仅占少数。妊娠期糖尿病和继发性糖尿病,通过采集病史、体格检查及基本检验,即可明确分型诊断;单基因糖尿病的诊断依赖于基因检测,有时结合临床特征,采用特制基因芯片分析而明确常见已知基因突变,将来有望以基因突变直接划分糖尿病亚型;T1DM 和 T2DM 的分型诊断最为复杂,综合胰岛自身免疫标志物及基因变异检测、临床胰岛功能和胰岛素抵抗评估,并结合并发症易感性与药物治疗反应性,其亚型鉴别也时常不易;对上述各种类型的不典型者,受分型检查条件、技术发展程度及临床认识水平等因素的限制,病因分型亦常陷入困境。而新提出的未定型糖尿病的客观存在清晰提示糖尿病的分型诊断有时并非能一锤定音,需要对患者持续追踪观察,不断尝试新分型,才可能最终实现精准诊断。

随着科学技术进步及临床医学水平持续提高,从病因认识角度前瞻,糖尿病的分型可预期将超越现有的分型模式,提供给临床医师更精细的分型策略、更便捷的分型诊断工具。在现阶段,应充分发挥代谢内分泌疾病国家临床医学研究中心及区域医疗中心、国家临床重点专科对糖尿病精准诊断的示范引领作用,推动糖尿病的分级诊疗制度及体系建设,让少数疑难复杂的病因分型诊断在医疗中心实施,并向基层医疗机构开放基因与胰岛自身抗体等检测分析及转诊服务,从而避免目前少见类型糖







注:ACMG/AMP为美国医学遗传学与基因组学学会/分子病理学协会。胰岛自身抗体,包括谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗原2抗体、胰岛素自身抗体和锌转运体8抗体

\*在有基因检测资质和条件的医院或实验室,可先对目标基因Sanger测序,结果阴性再行全外显子或靶向基因测序;若不具备Sanger测序条件,则直接行全外显子或靶向基因测序。按照ACMG/AMP指南对基因检测结果进行注释。基因检测阳性(发现致病基因)则诊断为单基因糖尿病。若患者全外显子测序结果阴性,综合患者的临床表型和家族史等,可考虑再行拷贝数变异等检测

图2 单基因糖尿病筛查流程

尿病的误诊漏诊,不断提升糖尿病的精准诊疗水平。面向未来,通过研究创新与普及提高,促进技术条件和服务能力日益完备,坚信将一定能开创糖尿病精准诊治的新格局,造福广大患者与社会。

#### 牵头执笔专家

周智广(中南大学湘雅二医院)  
李霞(中南大学湘雅二医院)  
纪立农(北京大学人民医院)

#### 专家委员会成员(按姓氏拼音排序)

包玉倩(上海交通大学附属第六人民医院)  
陈丽(山东大学齐鲁医院)  
单忠艳(中国医科大学附属第一医院)  
郭立新(北京医院)

洪天配(北京大学第三医院)  
姬秋和(空军军医大学西京医院)  
纪立农(北京大学人民医院)  
贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院)  
姜宏卫(河南科技大学第一附属医院)  
匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院)  
邝建(广东省人民医院)  
雷闽湘(中南大学湘雅医院)  
李启富(重庆医科大学附属第一医院)  
李霞(中南大学湘雅二医院)  
李小英(复旦大学附属中山医院)  
李益明(复旦大学附属华山医院)  
刘静(甘肃省人民医院)  
刘铭(天津医科大学总医院)  
刘煜(南京医科大学附属逸夫医院)



版权所有 违者必究



柳洁(山西省人民医院)  
母义明(解放军总医院第一医学中心)  
牛晓红(长治医学院附属和济医院)  
秦贵军(郑州大学第一附属医院)  
全会标(海南省人民医院)  
施秉银(西安交通大学第一附属医院)  
苏恒(云南省第一人民医院)  
孙子林(东南大学附属中大医院)  
童南伟(四川大学华西医院)  
王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)  
翁建平(中国科学技术大学附属第一医院)  
肖海鹏(中山大学附属第一医院)  
肖新华(北京协和医院)  
薛耀明(南方医科大学南方医院)  
阎德文(深圳市第二人民医院)  
杨金奎(首都医科大学附属北京同仁医院)  
杨立勇(福建医科大学附属第一医院)  
杨涛(南京医科大学第一附属医院)  
杨文英(中日友好医院)  
曾天舒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)  
张俊清(北京大学第一医院)  
赵家军(山东第一医科大学)  
赵志刚(河南大学附属郑州颐和医院)  
周凯欣(中国科学院大学)  
周智广(中南大学湘雅二医院)  
朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)  
邹大进(上海市第十人民医院)

**编写委员会成员** 中南大学湘雅二医院(邓超、何斌斌、谢雨婷、林健、黄干、谢志国、超晨、罗说明、王臻、汤晓涵、颜湘、杨琳)

**编写秘书** 中南大学湘雅二医院(邓超)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**志谢** 中南大学湘雅二医院杨舒婷和陈艳提供文献检索和文稿整理

## 参考文献

- [1] Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(7): 1617-1635. DOI: 10.2337/dci20-0022.
- [2] 周智广. 1 型糖尿病的精准医疗距离我们有多远? [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(1): 4-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.01.002.
- [3] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [4] American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(7): 1183-1197. DOI: 10.2337/diame.20.7.1183.
- [5] World Health Organization. Classification of diabetes mellitus, 2019 [M]. Geneva: WHO Document Production Services, 2019.
- [6] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes [J]. *Diabet Med*, 2013, 30(7): 803-817. DOI: 10.1111/dme.12159.
- [7] Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents [J]. *Pediatr Diabetes*, 2012, 13(1): 45-50. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00807.x.
- [8] Holt R, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(11): 2589-2625. DOI: 10.2337/dci21-0043.
- [9] 滕卫平, 李玉妹, 郭颖. 高血糖抑制 2 型糖尿病胰岛分泌毒性作用的临床研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2000, 29(5): 365. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2000.05.019.
- [10] Oram RA, Sims EK, Evans-Molina C. Beta cells in type 1 diabetes: mass and function; sleeping or dead? [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(4): 567-577. DOI: 10.1007/s00125-019-4822-4.
- [11] Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1370-1381. DOI: 10.1007/s00125-017-4308-1.
- [12] Williams AJ, Norcross AJ, Dix RJ, et al. The prevalence of insulin autoantibodies at the onset of type 1 diabetes is higher in males than females during adolescence [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(10): 1354-1356. DOI: 10.1007/s00125-003-1197-2.
- [13] 谢志国, 郭婷, 李霞, 等. 新诊断 1 型糖尿病患者器官特异性自身抗体研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(7): 477-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.07.007.
- [14] Huang G, Xiang Y, Pan L, et al. Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(5): 363-368. DOI: 10.1002/dmrr.2396.
- [15] Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel [J]. *Diabetes*, 2020, 69(10): 2037-2047. DOI: 10.2337/dbi20-0017.
- [16] Lampasona V, Pittman DL, Williams AJ, et al. Islet autoantibody standardization program 2018 workshop: interlaboratory comparison of glutamic acid decarboxylase autoantibody assay performance [J]. *Clin Chem*, 2019, 65(9): 1141-1152. DOI: 10.1373/clinchem.2019.304196.
- [17] 黄干, 周智广. 胰岛自身抗体在糖尿病精准诊断和预测中的价值及进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(1): 40-44. DOI: 10.19538/j.nk2020010108.
- [18] De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study [J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 957-963. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8.
- [19] Speed D, Hemani G, Johnson MR, et al. Improved heritability estimation from genome-wide SNPs [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(6): 1011-1021. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.010.
- [20] Luo S, Lin J, Xie Z, et al. HLA genetic discrepancy between



附录 1 本共识中常用名词术语英文缩略语释义

| 英文缩略词             | 中文全称                                   | 英文全称                                                                                                                      |
|-------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACMG/AMP          | 美国医学遗传学与基因组学学会/分子病理学协会                 | American College of Medical Genetics and Genomics/the Association for Molecular Pathology                                 |
| ADA               | 美国糖尿病协会                                | American Diabetes Association                                                                                             |
| CLA               | 化学发光法                                  | chemiluminescence assay                                                                                                   |
| CNV               | 拷贝数变异                                  | copy number variant                                                                                                       |
| DEND              | 发育迟缓、癫痫和新生儿糖尿病                         | developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes                                                                       |
| DIDMOAD           | 尿崩症、糖尿病、视神经萎缩和耳聋                       | diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness                                                            |
| ECL               | 电化学发光法                                 | electrochemiluminescence                                                                                                  |
| ELISA             | 酶联免疫吸附法                                | enzyme-linked immunosorbent assay                                                                                         |
| GAD               | 谷氨酸脱羧酶                                 | glutamic acid decarboxylase                                                                                               |
| GADA              | 谷氨酸脱羧酶抗体                               | glutamic acid decarboxylase antibody                                                                                      |
| GDM               | 妊娠期糖尿病                                 | gestational diabetes mellitus                                                                                             |
| HbA <sub>1c</sub> | 糖化血红蛋白                                 | glycated hemoglobin A <sub>1c</sub>                                                                                       |
| HLA               | 人类白细胞抗原                                | human leukocyte antigen                                                                                                   |
| HLA-DQ            | 人类白细胞抗原-DQ                             | human leukocyte antigen-DQ                                                                                                |
| HLA-DR            | 人类白细胞抗原-DR                             | human leukocyte antigen-DR                                                                                                |
| IA                | 胰岛素抗体                                  | insulin antibody                                                                                                          |
| IA-2A             | 胰岛细胞抗原 2 抗体                            | insulinoma associated-protein 2 antibody                                                                                  |
| IAA               | 胰岛素自身抗体                                | insulin autoantibody                                                                                                      |
| IPEX              | 免疫失调、多内分泌腺病、肠病和 X-连锁                   | immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked                                                            |
| LADA              | 成人隐性自身免疫糖尿病                            | latent autoimmune diabetes in adults                                                                                      |
| LADY              | 青少年隐性自身免疫糖尿病                           | latent autoimmune diabetes in the young                                                                                   |
| LIPS              | 荧光素酶免疫沉淀法                              | luciferase-based immunoprecipitation system                                                                               |
| MDPL              | 下颌骨发育不良、耳聋、类早衰症和脂肪萎缩综合征                | mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, lipodystrophy                                                        |
| MEHMO             | 智力低下、癫痫发作、性腺功能减退、小头畸形和肥胖               | mental retardation, epileptic seizures, hypogonadism, microcephaly, obesity                                               |
| MIDD              | 母系遗传糖尿病伴耳聋                             | maternally inherited diabetes and deafness                                                                                |
| MODY              | 青少年发病的成人型糖尿病                           | maturity-onset diabetes of the young                                                                                      |
| NDM               | 新生儿糖尿病                                 | neonatal diabetes mellitus                                                                                                |
| NGS               | 二代测序技术                                 | next-generation sequencing                                                                                                |
| OGTT              | 口服葡萄糖耐量试验                              | oral glucose tolerance test                                                                                               |
| PCR               | 聚合酶链式反应                                | polymerase chain reaction                                                                                                 |
| PNDM              | 永久性新生儿糖尿病                              | permanent neonatal diabetes mellitus                                                                                      |
| RBA               | 放射结合检测法                                | radiobinding assay                                                                                                        |
| RIA               | 放射免疫分析法                                | radioimmunoassay                                                                                                          |
| RLA               | 放射配体检测法                                | radioligand assay                                                                                                         |
| SHORT             | 身材矮小、关节过度伸展和(或)腹股沟疝、眼凹陷、Rieger 异常和出牙延迟 | short stature, hyperextensibility of joints and/or inguinal hernia, ocular depression, rieger abnormality, teething delay |
| T1DM              | 1 型糖尿病                                 | type 1 diabetes mellitus                                                                                                  |
| T2DM              | 2 型糖尿病                                 | type 2 diabetes mellitus                                                                                                  |
| TNDM              | 暂时性新生儿糖尿病                              | transient neonatal diabetes mellitus                                                                                      |
| TSPAN7A           | 四跨膜蛋白 7 抗体                             | tetraspanin 7 antibody                                                                                                    |
| WHO               | 世界卫生组织                                 | World Health Organization                                                                                                 |
| ZnT8A             | 锌转运体 8 抗体                              | zinc transporter 8 antibody                                                                                               |

latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China Study No. 6[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(4): 1693-1700. DOI: 10.1210/je.2015-3771.

[21] Bonen J, Leppanen J, Veith R. The heterogeneous

pathogenesis of type 1 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 635-650. DOI: 10.1038/s41574-019-0254-y.

[22] 张冬梅, 周智广, 张弛, 等. 应用 HLA-DQ 基因型对自身抗体阴性 1 型糖尿病的再分型[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(3):



中华糖尿病杂志 2022 年 2 月第 14 卷第 2 期



- 174-178. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.03.006.
- [23] 顾榕, 王知笑, 杨慧, 等. 我国汉族 1 型糖尿病 HLA 基因与 4 种胰岛自身抗体关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(12):881-888. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2012.12.001.
- [24] 何予, 李霞, 黄干, 等. 人白细胞抗原 DQ 单体型对特异性 1 型糖尿病免疫病因分型的意义[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(2):81-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.02.004.
- [25] Spracklen CN, Horikoshi M, Kim YJ, et al. Identification of type 2 diabetes loci in 433, 540 East Asian individuals[J]. *Nature*, 2020, 582(7811): 240-245. DOI: 10.1038/s41586-020-2263-3.
- [26] McCarthy M, Menzel S. The genetics of type 2 diabetes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(3):195-199. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2001.00346.x.
- [27] Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(6): 333-351. DOI: 10.1038/nrg.2016.49.
- [28] Adams DR, Eng CM. Next-generation sequencing to diagnose suspected genetic disorders[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(14): 1353-1362. DOI: 10.1056/NEJMra1711801.
- [29] Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, et al. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing[J]. *Genet Med*, 2015, 17(6):444-451. DOI: 10.1038/gim.2014.122.
- [30] 饶翀, 肖新华, 于森. 二代测序在单基因糖尿病中的应用[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(2):178-180. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.02.018.
- [31] 马晓静, 贾伟平. 糖尿病家系管理系统的建立和应用[J]. 中华糖尿病杂志, 2009, 1(2):155-157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2009.02.020.
- [32] 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: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012)[J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3(6):536-539. DOI: 10.1111/jdi.12024.
- [33] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [34] McDonald TJ, Shields BM, Lawry J, et al. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1860-1862. DOI: 10.2337/dc11-0323.
- [35] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 Suppl 1: S14-S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
- [36] Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17016. DOI: 10.1038/nrdp.2017.16.
- [37] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [38] Yang L, Luo S, Huang G, et al. The diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) for type 1 diabetes in Chinese[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(7): 579-584. DOI: 10.1002/dmrr.1128.
- [39] Nan X, Li X, Xiang Y, et al. Screening strategy for islet autoantibodies in diabetes patients of different ages[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2021, DOI: 10.1089/dia.2021.0177.
- [40] Tang X, Yan X, Zhou H, et al. Prevalence and identification of type 1 diabetes in Chinese adults with newly diagnosed diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1527-1541. DOI: 10.2147/DMSO.S202193.
- [41] Luo S, Zhang Z, Li X, et al. Fulminant type 1 diabetes: a collaborative clinical cases investigation in China[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(1): 53-59. DOI: 10.1007/s00592-011-0362-1.
- [42] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study[J]. *BMJ*, 2018, 360:j5295. DOI: 10.1136/bmj.j5295.
- [43] 刘宏霞, 李贵梅, 周泳雯, 等. 糖尿病酮症或酮症酸中毒起病的成人新诊断糖尿病患者临床特征及分型诊断[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(18):1369-1374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.18.003.
- [44] 张弛, 周智广, 张冬梅, 等. 急骤起病伴胰酶增高的 1 型糖尿病临床和免疫学特征[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(14): 967-971. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2005.14.010.
- [45] 郑超, 王臻, 张贻宇, 等. 暴发性 1 型糖尿病临床流行病学调查[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(9): 646-648. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2009.09.003.
- [46] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识 (2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(38): 3077-3091. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210629-01463.
- [47] 张冬梅, 周智广, 翁建平, 等. 常见胰岛自身抗体阴性 1 型糖尿病的病因探讨[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(15): 1247-1251. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2004.15.005.
- [48] 张翼, 周智广, 杨琳, 等. 部分特发性 1 型糖尿病存在谷氨酸脱羧酶 65 反应性 T 细胞[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(16): 1102-1105. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2007.16.007.
- [49] Park SS, Jang SS, Ahn CH, et al. Identifying pathogenic variants of monogenic diabetes using targeted panel sequencing in an east asian population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, jc. 2018-02397. DOI: 10.1210/jc.2018-02397.
- [50] 周智广, 张弛, 张冬梅, 等. 特发性 1 型糖尿病的临床特征及其亚型诊断探讨[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(2): 79-85. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.02.002.
- [51] He B, Li X, Zhou Z. Continuous spectrum of glucose dysmetabolism due to the KCNJ11 gene mutation-Case reports and review of the literature[J]. *J Diabetes*, 2021, 13(1):19-32. DOI: 10.1111/1753-0407.13114.
- [52] International Diabetes Federation (IDF). Atlas tenth edition 2021 Online version of IDF Diabetes Atlas[EB/OL]. [2021-12-19]. <https://diabetesatlas.org/>.
- [53] 王志新, 肖新华. 成年起病型青少年糖尿病的识别及其不同亚型的临床特征[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(4): 196-198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.04.002.
- [54] Liu M, Sun J, Cui J, et al. INS-gene mutations: from genetics and beta cell biology to clinical disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 42:3-18. DOI: 10.1016/j.mam.2014.12.001.
- [55] Liu M, Hodish I, Rhodes CJ, et al. Proinsulin maturation, misfolding, and proteotoxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(40):15841-15846. DOI: 10.1073/pnas.0702697104.
- [56] Liu M, Huang Y, Xu X, et al. Normal and defective pathways in biogenesis and maintenance of the insulin storage pool[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e142240. DOI: 10.1172/JCI142240.
- [57] Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, et al. Neonatal diabetes





- mellitus: a model for personalized medicine[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(8):464-472. DOI: 10.1016/j.tem.2010.03.004.
- [58] Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(3): 265-291. DOI: 10.1210/er.2007-0029.
- [59] Demirebilek H, Arya VB, Ozbek MN, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of 22 patients with neonatal diabetes from the South-Eastern region of Turkey: predominance of non-KATP channel mutations[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(6): 697-705. DOI: 10.1530/EJE-14-0852.
- [60] Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2:12. DOI: 10.1186/1750-1172-2-12.
- [61] Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(3): 199-204. DOI: 10.1007/s11154-010-9150-4.
- [62] Pipatpolkai T, Usher S, Stansfeld PJ, et al. New insights into K(ATP) channel gene mutations and neonatal diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(7): 378-393. DOI: 10.1038/s41574-020-0351-y.
- [63] Sun J, Xiong Y, Li X, et al. Role of proinsulin self-association in mutant INS gene-induced diabetes of youth[J]. *Diabetes*, 2020, 69(5): 954-964. DOI: 10.2337/db19-1106.
- [64] 李灿, 刘丽梅. 胰岛素基因突变与糖尿病关系的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(3):354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2013.03.020.
- [65] Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6):2532-2539. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8530.
- [66] Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(3): e142244. DOI: 10.1172/JCI142244.
- [67] Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  mutation carriers[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1751-1756. DOI: 10.2337/diacare.28.7.1751.
- [68] Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(4): 467-473. DOI: 10.1007/s001250050931.
- [69] Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(4):e118. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040118.
- [70] Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics[J]. *Diabetes*, 2002, 51 Suppl 3: S394-404. DOI: 10.2337/diabetes.51.2007.s394.
- [71] Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):1383-1392. DOI: 10.2337/dc14-2769.
- [72] Naylor R, Johnson AK, Gaudio Dd. Maturity-Onset Diabetes of The Young Overview[M]. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; Seattle, 2018.
- [73] Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation[J]. *Diabetes*, 2004, 53 Suppl 1:S103-109. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s103.
- [74] 中国医师协会检验医师分会线粒体疾病检验医学专家委员会. 线粒体糖尿病临床检验诊断专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(9): 846-851. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210607-00318.
- [75] Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, et al. Autosomal dominant diabetes arising from a Wolfram syndrome 1 mutation[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3943-3950. DOI: 10.2337/db13-0571.
- [76] Johnson MB, Cerosaletti K, Flanagan SE, et al. Genetic mechanisms highlight shared pathways for the pathogenesis of polygenic type 1 diabetes and monogenic autoimmune diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(5):20. DOI: 10.1007/s11892-019-1141-6.
- [77] Cepika AM, Sato Y, Liu JM, et al. Regopathies: monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(6): 1679-1695. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.026.
- [78] Bignon-Lauer A, Böni-Schnetzler M, Hubbard BP, et al. Identification of a SIRT1 mutation in a family with type 1 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3): 448-455. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.001.
- [79] Johnson MB, Patel KA, De Franco E, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can discriminate monogenic autoimmunity with diabetes from early-onset clustering of polygenic autoimmunity with diabetes[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4):862-869. DOI: 10.1007/s00125-018-4551-0.
- [80] Grimbacher B, Warnatz K, Yong P, et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1):3-17. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.004.
- [81] Kleine-Eggebrecht N, Staufner C, Kathemann S, et al. Mutation in ITCH gene can cause syndromic multisystem autoimmune disease with acute liver failure[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(2): e20181554. DOI: 10.1542/peds.2018-1554.
- [82] Barzaghi F, Passerini L. IPEX syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 612760. DOI: 10.3389/fped.2021.612760.
- [83] Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(4): e142245. DOI: 10.1172/JCI142245.
- [84] 项坤三. 特殊类型糖尿病[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
- [85] Dymant DA, Smith AC, Alcantara D, et al. Mutations in PIK3R1 cause SHORT syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(1):158-166. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.005.
- [86] Akinci B, Meral R, Oral EA. Phenotypic and genetic characteristics of lipodystrophy: pathophysiology, metabolic abnormalities, and comorbidities[J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(12):143. DOI: 10.1007/s11892-018-1099-9.
- [87] Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11):3313-3325. DOI: 10.1210/jc.2011-1159.
- [88] Lüdtke A, Büttner J, Schmidt HH, et al. New PPARG mutation leads to lipodystrophy and loss of protein function that is partially restored by a synthetic ligand[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(9): e88. DOI: 10.1136/



- jmg.2007.050567.
- [89] Bidault G, Vatiér C, Capeau J, et al. LMNA-linked lipodystrophies: from altered fat distribution to cellular alterations[J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(6): 1752-1757. DOI: 10.1042/BST20110675.
  - [90] Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 226-237. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
  - [91] Okazaki K, Uchida K. Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2018, 94(10):412-427. DOI: 10.2183/pjab.94.027.
  - [92] Unnikrishnan R, Mohan V. Fibrocalculous pancreatic diabetes (FCPD) [J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(1): 1-9. DOI: 10.1007/s00592-014-0685-9.
  - [93] Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(2):216-226. DOI: 10.1007/s00125-007-0886-7.
  - [94] Qaisar N, Jurczyk A, Wang JP. Potential role of type 1 interferon in the pathogenic process leading to type 1 diabetes[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25(2):94-100. DOI: 10.1097/MED.0000000000000399.
  - [95] Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed Cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9): 3144-3154. DOI: 10.1210/jc.2018-00728.
  - [96] 张瑞, 刘柳, 蔡晓凌, 等. 免疫检查点抑制剂治疗后发生 1 型糖尿病二例报道并文献综述[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(1):62-70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.01.013.
  - [97] 谷志远, 李薇, 杨涛, 等. 程序性死亡蛋白 1 抗体治疗后暴发性 1 型糖尿病一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(5): 328-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.115791-20191022-00382.
  - [98] Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms[J]. *Viruses*, 2019, 11(8): 762. DOI: 10.3390/v11080762.
  - [99] Lima-Martinez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, et al. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2021, 33(3): 151-157. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
  - [100] Atkinson MA, Powers AC. Distinguishing the real from the hyperglycaemia: does COVID-19 induce diabetes? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 328-329. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00087-5.
  - [101] Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, et al. Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies[J]. *Diabetologia*, 1984, 27 Suppl:87-89. DOI: 10.1007/BF00275655.
  - [102] Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B, et al. Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies[J]. *J Autoimmun*, 2011, 37(2):79-87. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.05.005.
  - [103] Qing Y, Zhou JG, Yuan G. Systemic lupus erythematosus presenting as hypoglycaemia with insulin receptor antibodies and insulin autoantibodies[J]. *Lupus*, 2009, 18(5):457-459. DOI: 10.1177/0961203308098188.
  - [104] Willard DL, Stevenson M, Steadman D. Type B insulin resistance syndrome[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(4): 318-323. DOI: 10.1097/MED.0000000000000263.
  - [105] McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8.
  - [106] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3):676-682. DOI: 10.2337/dc09-1848.
  - [107] Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study[J]. *Metabolism*, 1998, 47(9): 1140-1144. DOI: 10.1016/s0026-0495(98)90290-6.
  - [108] Zhu WW, Yang HX, Wei YM, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 586-590. DOI: 10.2337/dc12-1157.
  - [109] Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1047-1055. DOI: 10.2337/dc12-1805.
  - [110] Ahlqvist E, Storm P, Kärjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5):361-369. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
  - [111] Li X, Yang S, Cao C, et al. Validation of the Swedish Diabetes Re-Grouping Scheme in Adult-Onset Diabetes in China[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10): dgaa524. DOI: 10.1210/clinem/dgaa524.
  - [112] Zou X, Zhou X, Zhu Z, et al. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1): 9-11. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30316-4.
  - [113] Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2): 179-186. DOI: 10.2337/dc15-1585.
  - [114] Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10): 4055-4062. DOI: 10.1210/jc.2013-1279.
  - [115] Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(4):625-635. DOI: 10.1007/s00125-016-4167-1.
  - [116] Li M, Wang S, Xu K, et al. High prevalence of a monogenic cause in Han Chinese diagnosed with type 1 diabetes, partly driven by nonsyndromic recessive WFS1 mutations [J]. *Diabetes*, 2020, 69(1): 121-126. DOI: 10.2337/db19-0510.
  - [117] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童单基因糖尿病临床诊断与治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019,





- 57(7):508-514. DOI: 10.3760/cmajissn.0578-1310.2019.07.003.
- [118] Lemelman MB, Letourneau L, Greeley S. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management[J]. Clin Perinatol, 2018, 45(1): 41-59. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.006.
- [119] Bishay RH, Greenfield JR. A review of maturity onset

diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY[J]. Med J Aust, 2016, 205(10):480-485. DOI: 10.5694/mja16.00458.

- [120] Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation[J]. Diabet Med, 2013, 30(2):170-178. DOI: 10.1111/dme.12048.

## ·读者·作者·编者·

### 中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

#### 一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

#### 二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其

Email 地址。

#### 三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录同等贡献作者时,可在作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

#### 四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将被志谢人作为作者,混淆二者的权利和义务。

本刊编辑部

