

讲 座

文章编号:1005-2208(2010)09-0802-03

低血糖症的诊断和鉴别诊断

宋少伟,刘 宁

中图分类号:R6 文献标志码:A

【关键词】 低血糖症

Keywords hypoglycemia

正常人血糖由中枢神经系统、内分泌腺、消化系统、肝脏、肾脏以及营养因素共同维持和调节,在空腹和餐后波动在3.3~8.9mmol/L这一范围内。维持血糖在一个较小的范围是人体健康所必需的。低血糖症(hypoglycemia)是多种病因引起的血浆葡萄糖(血糖)浓度过低的综合征。一般以血浆葡萄糖浓度 $<2.8\text{mmol/L}$ 作为低血糖症的诊断标准。当血糖下降至 $2.8\sim 3.0\text{mmol/L}$ 时,胰岛素分泌受抑制,升糖激素(胰升糖素、肾上腺素、生长激素和糖皮质激素)分泌增加,出现交感神经兴奋症状,表现为出汗、颤抖、心悸、紧张、焦虑、饥饿、流涎、软弱无力、面色苍白、心率加快、四肢冰凉、收缩压轻度升高等。当血糖下降至 $2.5\sim 2.8\text{mmol/L}$ 时,大脑皮层受抑制,表现为精神不集中,思维和语言迟钝,头晕、嗜睡、视物不清、步态不稳,可有幻觉、躁动、易怒、行为怪异等精神症状;继而波及皮层下中枢包括基底节、下丘脑及自主神经中枢,可出现骚动不安,甚而强直性惊厥、椎体征阳性。最后累及延髓可进入昏迷状态,各种反射消失,若低血糖纠正,可按上述顺序逆向恢复;如果低血糖持续得不到纠正,常不易逆转,甚至死亡。临床上如果出现明显的低血糖三联征(Whipple三联征):(1)空腹时或餐后3~4h或体力负荷后发生低血糖症状;(2)低血糖发作时查血糖 $2.0\sim 2.8\text{mmol/L}$ 或以下;(3)静脉注射50%葡萄糖后,发作很快缓解,可以确定低血糖症的诊断^[1]。但是部分病人虽然低血糖但无明显症状,往往不被察觉,极易进展成严重低血糖症,陷于昏迷或惊厥称为未察觉的低血糖症(hypoglycemia unawareness)。尚需血浆胰岛素测定,胰岛素释放指数,血浆胰岛素原和C肽测定,48~72h饥饿实验和延长(5h)口服葡萄糖耐量试验等实验室检查来评价低血糖症。低血糖症不是一种独立的疾病,而是由多种原因引起的血糖浓度过低综合征,是一种病理状态而不是一种疾病,所以确诊低血糖后必须寻找引起低血糖的原发疾病。

作者单位:中国医科大学附属第一医院普通外科教研室胰腺外科,辽宁沈阳110001

通讯作者:宋少伟, E-mail: songsw10@sohu.com

1 病因和临床分类

1.1 器质性(吸收后空腹期)低血糖症

1.1.1 内源性胰岛素分泌过多

胰岛素瘤:胰岛素瘤是胰腺内分泌肿瘤(PETs)中最常见的一种,属于功能性PETs,其临床表现主要为因胰岛素分泌过多引起的低血糖和反复低血糖引起的中枢神经损害,当病人有典型的Whipple三联征时,较易诊断。定性诊断:(1)符合Whipple三联征(反复发生空腹低血糖;发作时血糖 $<2.8\text{mmol/L}$;进食或补充葡萄糖后症状迅速缓解)。(2)同步血清胰岛素浓度 $\geq 36\text{pmol/L}$,血清胰岛素水平和血糖比值 >0.3 ;C反应肽浓度 $\geq 200\text{pmol/L}$,胰岛素原 $\geq 5\text{pmol/L}$ ^[2]。(3)必要时可在密切监护下进行延长至72h的饥饿试验。(4)建议测定血清钙、甲状旁腺素(PTH)、胃泌素、催乳素(PRL)等激素水平,以排除多发性内分泌肿瘤。定位诊断:(1)上腹部B超。注意大量饮水后半卧位检查,有条件时行六氟化硫微泡造影。(2)上腹部薄层CT或磁共振(MR)平扫加增强,扫描间距 $3\sim 5\text{mm}$ 。对CT应强调多期动脉薄层扫描,对MR建议采用频率选择预饱和和脂肪抑制技术和动态增强快速干扰梯度回波(FSPGR)序列扫描。在明确胰腺病变时应同时注意有无肝脏转移性病灶。(3)有条件时可行内镜超声胰腺扫描,必要时在内镜超声定位下行肿瘤细针穿刺细胞学检查。(4)无创检查不能明确定位的病例,建议进行选择性的动脉钙刺激静脉采血(ASVS)测定胰岛素水平。也可经皮经肝穿刺门静脉插管分段采血(PTPC)测定胰岛素水平^[3]。包兆康等利用ASVS结合超声造影及胰腺薄层螺旋增强CT连续扫描,使1例“反复发作性饥饿感、出汗、心慌、晕厥14年,加重2年”的隐匿性胰岛素瘤病人获得了肿瘤的准确定位^[4]。胰岛素瘤是导致低血糖症发生的最常见原因之一,临床上凡遇无特殊原因而反复出现低血糖表现者应考虑胰岛素瘤的可能。

胰岛素自身免疫综合征性低血糖症:毒性弥漫性甲状腺肿、红斑狼疮肾炎、自身免疫性血小板减少、恶性贫血、萎缩性胃炎、黑棘皮病等自身免疫性疾病中体内可以出现针对胰岛素抗体和胰岛素受体抗体,抗胰岛素抗体可逆性

地结合大量胰岛素,与抗体结合的胰岛素可逐渐解离出来发挥其生物活性引起严重的低血糖症。胰岛素受体抗体具有模拟胰岛素样作用,比胰岛素的降血糖作用强,可引起严重低血糖症。其临床特征为反复空腹或餐后晚期的低血糖发作,血胰岛素水平升高,胰岛素自身抗体或胰岛素受体抗体阳性^[5]。诊断依据:(1)自身免疫病史及体征;(2)血浆胰岛素测定(放免法 IRI):血浆总 IRI 明显升高常在 1000mU/L 以上甚至 >10000 mU/L(胰岛素瘤者 IRI <1000 mU/L);(3)抗胰岛素抗体、胰岛素受体抗体测定:尽管病人从未接受过胰岛素治疗但血中可检测出上述抗体且活性增强^[6-7];(4)自身抗体谱分析有利于原发病诊断;(5)本病常呈自限性。

1.1.2 药物性 胰岛素常因剂量把握不准,用量过大,进食少或空腹用药,联合用药致低血糖症。磺脲类降糖药较严重不良反应为持久性的低血糖症,常因药物过量蓄积所致。老人及肝、肾功能不良者发生者高,故老人及肝肾功能不良的糖尿病人忌用^[8]。双胍类降糖药通过肠外组织摄糖、增加酵解而降血糖,引起低血糖脑病相对少见,但病情较重^[9]。药物性低血糖症诊断符合典型的 Whipple 三联征。在治疗过程中胰岛素、磺脲类药物应逐渐加量,避免加量过快。注射胰岛素或口服降糖药后按时进餐,亦应避免运动强度过大,定时监测血糖,根据血糖高低,身体及饮食状况及时调整药物用量。一旦有低血糖症状应及时就诊,及时复查血糖,及时纠正。

1.1.3 重症疾病 晚期的肝炎,肝硬化以及原发性肝癌等发生广泛而严重的肝功能衰竭时可以引起低血糖。动物实验证实,肝损害>80%才出现低血糖。由于病因不同或肝脏损害程度的差别,低血糖起病有急有慢,病程长短不一,其发病的共同特点为:(1)多见于空腹;(2)饥饿、运动、应激或限制碳水化合物摄入可诱发;(3)随着肝脏疾患的进展,本症发作程度及频率可增加;(4)肝病好转,低血糖可减轻或消失;(5)有肝病的症状和体征^[10]。

终末期肾病因肾功能减退可延缓和减少药物的代谢与排泄,使体内胰岛素的半衰期延长,降解减少,造成体内胰岛素相对增加,引起低血糖发生甚至低血糖昏迷^[11]。诊断依据:慢性肾脏疾病病史、肾衰竭生化指标测定;尿糖但血糖不高、血浆氨基酸浓度测定。

此外,严重心衰、肺感染、肺水肿及重度贫血等均可导致低血糖症的发生。

1.1.4 胰岛素拮抗激素(胰升糖素、肾上腺素、生长激素和糖皮质激素)缺乏 胰高血糖素、生长激素、皮质醇、T3 及 T4 等胰岛素拮抗激素都有升高血糖的作用。当这些胰岛素拮抗激素分泌异常时,都会导致低血糖。

垂体前叶功能减退症:其中最常见的是席汉综合征(Sheehan syndrome)由于垂体前叶激素缺乏或不足主要是生长激素(GH),促肾上腺皮质激素(ACTH),促甲状腺激素(TSH),促性腺激素(FSH/LH)缺乏或不足致靶腺-肾上腺皮质、甲状腺、性腺功能减退。诊断依据:(1)有垂体前叶

功能减退(尤其席汉综合征)病史及体征;(2)垂体前叶激素测定值低于正常;(3)甲状腺激素(T3、T4)血尿皮质醇性激素(E2T)低于正常;(4)低血糖症诊断确立^[12]。

甲状腺功能减退症:甲状腺功能减退时可以直接或间接通过肾上腺皮质功能减低引起低血糖状态,诊断依据:(1)甲状腺功能减退病史及体征存在;(2)T3、T4测定值低于正常TSH水平增高;(3)发作时血糖<2.78mmol/L,给予葡萄糖后症状消失。

慢性肾上腺皮质功能减退(阿狄森病):本病时糖皮质激素不足极易发生低血糖症。诊断依据:(1)低血糖症诊断明确;(2)阿狄森病病史及体征;(3)血尿皮质醇低于正常;(4)血浆 ACTH 增高;(5)有过结核史或者自身免疫病史等。

嗜铬细胞瘤:本病释放大量儿茶酚胺诱发高血糖,后者又刺激胰岛素分泌过多而致低血糖症。诊断依据有:(1)有阵发性高血压或者持续性高血压阵发性加重等病史及体征;(2)24h尿VMA增高;(3)血尿儿茶酚胺增高;(4)糖耐量或糖尿病曲线异常;(5)B型超声CT等检查证实肾上腺(髓质)肿瘤或双侧增生。

1.1.5 胰外肿瘤 部分非胰岛细胞瘤也可引起空腹低血糖。引起低血糖的胰外肿瘤的细胞组成及发生部位是多种多样的,常见的有肝癌、肾上腺皮质肿瘤、肺支气管癌、卵巢癌、消化道类癌、胃肠道肿瘤等。其临床特点:(1)有低血糖的临床表现,多为空腹低血糖,有时表现为餐后低血糖;早期症状常不是由于肿瘤引起而是由于低血糖引起的大脑功能迟钝。常常于饥饿时发生低血糖。大多见于老年人,无性别差异。(2)胰外肿瘤的依据:症状、体征。影像学检查:B超和CT检查可以发现胰外肿瘤,有助于诊断。

1.2 功能性(反应性餐后)低血糖症

1.2.1 糖类代谢酶的先天性缺乏 因糖代谢的酶类发生先天性异常或缺陷,导致某些单糖不能转为葡萄糖而在体内贮积,并从尿中排出。多为常染色体隐性遗传。病人症状轻重不等,可伴有血浆葡萄糖降低。分为:(1)半乳糖代谢异常。因半乳糖1磷酸尿嘧啶核苷转化酶缺陷,使半乳糖不能转化为葡萄糖。(2)果糖代谢异常。果糖是食物中糖的一部分,果糖代谢异常是与果糖代谢有关的酶类缺乏所致,如遗传性果糖不耐受。(3)糖原累积病。糖原代谢病,由于缺乏糖原合成与分解的酶类所致,如葡萄糖6-磷酸酶糖缺乏症。

1.2.2 滋养性低血糖症(倾倒综合征) 见于胃大部切除、胃肠吻合术、伴有或不伴有迷走神经切断术的幽门成形术病人,进食后食物迅速进入小肠,导致食物快速吸收,尤其进食含糖流汁后30~60 min血糖达11.10~16.65 mmol/L,刺激胰岛素大量分泌导致血糖下降,于餐后2~4h降至2.78mmol/L以下,出现以肾上腺素分泌过多的症状^[13]。本症有胃肠手术史。餐后高血糖所致的高胰岛素血症。糖耐量空腹血糖正常,高峰迅即出现且高于正常,2~3h出现低血糖反应。

1.2.3 肠外营养(静脉高营养)治疗 经一阶段的胃肠外营养治疗,体内胰岛素分泌增加,以适应外源性高浓度葡萄糖诱发的血糖变化,一般不再需要加用外源胰岛素。机体对糖的耐受也可由 $0.5\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 升到 $1.2\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。由于胰岛素的作用可维持数小时,若突然停用含糖溶液,有可能导致血糖急骤下降,发生低血糖性昏迷,甚至死亡。因此,在胃肠外营养的实施中,切忌突然换用无糖溶液。为安全起见,可在高浓度糖溶液输完后,以等渗糖溶液维持数小时作为过渡,再改用无糖溶液,以避免诱发低血糖。

1.2.4 功能性低血糖症 多见情绪不稳定和神经质,中年女性,可能与植物神经功能紊乱,迷走神经兴奋性偏高有关。为非器质性疾病引起,由于胃排空加快,碳水化合物吸收过快,诱发胰岛素分泌过多。低血糖常于餐后2~4h发作,症状轻,以交感神经受刺激及肾上腺素分泌过多症群为主,脑神经缺糖症状少见。每次发作持续时间15~20 min,多自行恢复或稍进食即缓解。病史长,但症状无进行性加重。空腹血糖正常,发作时血糖很少 $<2.24\text{mmol/L}$,糖耐量正常或在2~4h呈反应性低血糖。低血糖发作时(血糖 $<1.67\text{mmol/L}$ 时)胰岛素分泌停止。胰岛素释放指数 <0.3 ,修正指数 $<50\text{mU/g}$ ^[14]。

1.2.5 2型糖尿病早期出现的进餐后期低血糖症 病人多肥胖,餐后刺激胰岛素释放延迟,血糖升高时才使胰岛素过量释放,导致低血糖发作。多于餐后3~5h发作。空腹血糖正常,糖耐量试验呈糖尿病曲线,于服糖后3~5h血糖下降至 2.50mmol/L 以下,出现晚期低血糖反应。

2 鉴别诊断

低血糖症常被误诊为精神病、癫痫、急性脑血管病、脑瘤等。故低血糖症还需与具有神经精神症状的其他疾病相鉴别。一般地,详细询问病史,及时了解病人进餐及服药情况,快速化验血糖,就可能最大限度避免误诊。因此临床上凡遇见具有神经精神症状病人首先应查血糖排除低血糖症。

此外,尚有报道颈椎病,心绞痛等疾病误诊为低血糖症者。由于颈椎的骨质增生或骨关节炎等病变,可直接压迫或刺激邻近交感神经而引起交感神经兴奋症状群。其与低血糖症的鉴别:(1)颈椎病起病突然急剧,表现为难以忍受的眩晕、呕吐、平衡失调、耳鸣、复视、四肢无力、大汗等症。发作多与颈部活动有关,可频繁发生,与饮食无关,其所引起的交感神经兴奋症状可自行缓解。(2)颈椎病发病时不具有Whipple三联征。(3)颈椎病发病时神经系统检查、X线摄片、脊髓造影、椎动脉造影、CT、MRI等可见阳性

表现。心绞痛则有心前区疼痛、心电图改变以及硝酸酯类制剂可缓解等特征。但冠心病可合并低血糖症,后者可促使心绞痛发作;严重的低血糖症其心电图变化酷似心肌梗死,在临床诊断及处理上要予以重视,肌红蛋白、肌钙蛋白I或T、肌酸激酶同工酶是心肌坏死的标识物。在临床工作中反复详细地询问病史,细致全面的检查是减少误诊的重要途径。

参考文献

- [1] Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentration at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in non-diabetics[J]. N Engl J Med, 1988, 318(23):1487-1492.
- [2] de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(1):33-41.
- [3] Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, et al. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. J Pancreas, 2006, 7(1): 150-156.
- [4] 包兆康, 黄新余. 隐匿性胰岛素瘤1例[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(2): 157-158.
- [5] Sahin M, Tutuncu N, Guvener ND. Autoimmune hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with anti-insulin and insulin receptor antibodies[J]. Diabetes Care, 2004, 27(5):1246-1247.
- [6] Lohmann T, Kratzsch J, Kellner K, et al. Severe hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome with insulin autoantibodies crossreactive to proinsulin[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109(4):245-248.
- [7] Basu A, Service FJ, Yu L, et al. Insulin autoimmunity and hypoglycemia in seven white patients[J]. Endocr Pract, 2005, 11(2): 97-103.
- [8] 杨宝峰, 主编. 药理学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005; 7:384.
- [9] 王纯, 甄胜西, 刘胜, 等. 重症心脑血管病治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005; 787.
- [10] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 983-984.
- [11] 王德全. 内分泌疾病最佳诊断[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1991: 218-221.
- [12] Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary[J]. J Path Bacteriol, 1937, 45:189-214.
- [13] Buchwald H. The dumping syndrome and its treatment: a review and presentation of cases[J]. Am J Surg, 1968, 116(1):81-88.
- [14] 胡绍文. 反应性功能低血糖症[J]. 中国实用内科杂志, 1985, 8(5):401.

(2010-06-30收稿)