

## 第七章 糖代谢紊乱及代谢疾病实验诊断

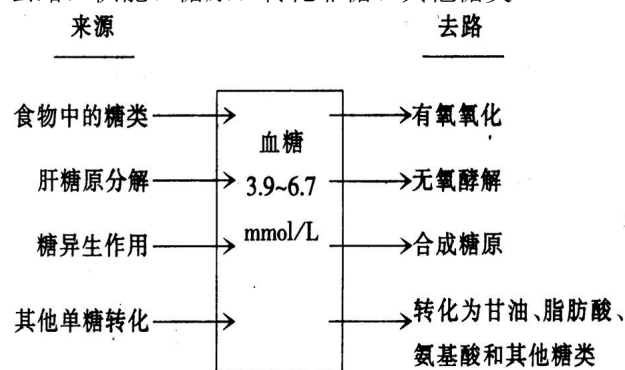
### 第一节 糖代谢紊乱实验诊断

#### 一、概述

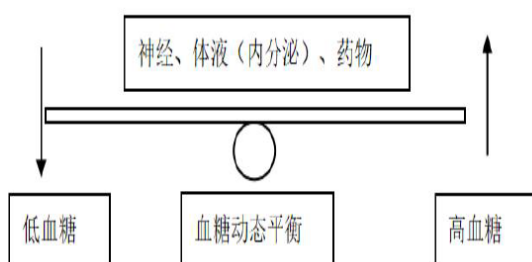
##### 1. 血糖的来源及去路

来源：食物、糖原、糖异生、单糖转化

去路：供能、糖原、转化非糖、其他糖类



##### 2. 血糖浓度的调节：



血糖浓度受多种激素的精细调节：

1) 升高血糖的激素：胰高血糖素、肾上腺素、生长激素、糖皮质激素

2) 降低血糖的激素：胰岛素、胰岛素样生长因子

##### 3. 糖尿病的定义及分类

糖尿病是一种常见的内分泌代谢病，它是由于胰岛素的绝对不足，胰岛素作用低下（外周组织细胞对胰岛素的生物效应有抵抗性或耐受性），或者两者兼有。

以血糖升高为主要特征。

同时伴有糖、脂肪、蛋白质、水、盐代谢紊乱的全身性疾病。

WHO 对糖尿病的分型，统一用 1 型和 2 型糖尿病，不再用 I 型、II 型。强调的是基于治疗而不是病因。

糖尿病：1 型糖尿病（免疫性、特发性）、2 型糖尿病、妊娠糖尿病 GDM、其他

##### 4. 病因

1) 1 型糖尿病的病因：

1 型糖尿病患者往往是在遗传基础上，加上后天病毒性感染引起自身免疫功能异常，以致破坏自身的胰岛素分泌细胞，使体内胰岛素绝对缺乏而发病。

2) 2 型糖尿病的病因：缺乏运动、遗传、体型肥胖、年龄、生产过重婴儿（4 公斤或以上）的母亲

#### 二、糖代谢紊乱的实验检测

##### 1. 葡萄糖测定

**空腹血糖**(fasting blood glucose, FBG)是诊断糖代谢紊乱的最常用和最重要的指标。FBG 易受肝脏功能、内分泌激素、神经因素和抗凝剂等多种因素的影响,且方法不同,结果也不尽相同。

参考值:健康成人 4.1~5.6mmol/L (3.9~6.1mmol/L)

临床意义:

1) FBG 增高:

生理性增高:餐后 1-2h、高糖饮食、剧烈运动、情绪激动。

病理性增高:糖尿病、内分泌疾病、应激性因素、药物影响、肝脏和胰腺疾病及其他。

2) FBG 减低:

生理性减低:饥饿、**长期剧烈**运动、妊娠期等。

病理性减低:胰岛素过多、对抗胰岛素的激素分泌不足、肝糖原储存缺乏、急性乙醇中毒、先天性糖原代谢酶缺乏、消耗性疾病、降糖药物影响、特发性低血糖。

2. 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT):

主要用于诊断**症状不明显或血糖升高不明显的可疑糖尿病**。

目前,临床多采用口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)。常规服**无水**葡萄糖 75g,在 0h、0.5h、1h、(1.5h) 2h、3h 测血糖和尿糖。

参考值:FBG  $\leq 5.6$  mmol/L (3.9~6.1 mmol/L)。口服葡萄糖后 30min-1h 达高峰,峰值小于 11.1 mmol/L。

2h 血糖 $<7.8$  mmol/L。3h 血糖恢复至正常水平。各点尿糖均为阴性。

适应症:

- 1) 无糖尿病症状,随机或空腹血糖异常者;
- 2) 无糖尿病症状,有一过性或持续性糖尿;
- 3) 无糖尿病症状,但有明显糖尿病家族史;
- 4) 有糖尿病症状,但随机或空腹血糖不够诊断标准;
- 5) 妊娠期、甲状腺功能亢进、肝病、感染,出现糖尿者;
- 6) 分娩巨大胎儿的妇女或有巨大胎儿史的个体;
- 7) 不明原因的肾病或视网膜病。

临床意义:

- 1) **糖尿病**:空腹血糖 $\geq 7.0$ mmol/L, OGTT 2h 血糖 $\geq 11.1$ mmol/L,满足以上 2 点中任何一点,复查一次仍可满足任意一点者即可以诊断
- 2) 糖耐量受损 (IGT): OGTT 2h 血糖 $\geq 7.8$ mmol/L,但 $< 11.1$ mmol/L 为**糖耐量减低**。
- 3) 空腹血糖受损 (IFG):空腹血糖上限 $\sim 7.0$ mmol/L;
- 4) 其他糖耐量异常

a) 平坦型耐糖曲线:

原因:可由于胃排空延迟,小肠吸收不良引起;或脑垂体、肾上腺皮质功能减退、甲状腺功能减退及胰岛素分泌过多等引起。

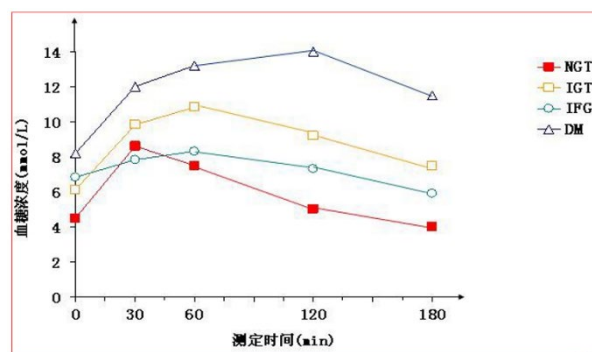
b) 储存延迟型耐糖曲线:

原因:胃切除病人于肠道迅速吸收葡萄糖或严重肝损害的病人肝脏不能迅速摄取和处理葡萄糖而使血糖升高。

注意:

- 1) 血糖测定现常用为已糖激酶 (HK) 法。其轻微溶血、脂血、黄疸、维生素 C、氟化钠、肝素、EDTA 和草酸钾不干扰测定。
- 2) 尿糖测定不能作为糖尿病的诊断指标,且尿糖测定的干扰因素大,其与血糖水平的不平行性大约为 5%。

IFG: 空腹血糖受损  
IGT: 糖耐量受损  
NGT: 测定糖耐量正常  
DM: 糖尿病



- 3) 餐后血糖测定更重要：①有利于诊断，及早发现糖尿病 ②有利于监测，能更真实反映血糖情况 ③有利于治疗，易于监控用药。

血糖检测在没有分离出血清的情况下以每小时 6% 的速度降低。

诊断（1997ADA 年）：

空腹血糖（4.1~5.6mmol/L）	OGTT-2h（2h 血糖<7.8 mmol/L）	
正常<6	且 正常<7.8	正常
6~7	且 正常<7.8	IFG：空腹血糖受损
正常<6	且 7.8~11.1	IGT：糖耐量受损
>7	或 ≥11.1	DM：糖尿病

### 3. 糖化蛋白检测

血中的已糖，主要是葡萄糖，可以和蛋白质发生**缓慢的不可逆的非酶促反应**，形成糖基化蛋白（glycation protein）。这些糖化蛋白寿命增长，可互相交联，溶解度差，引起蛋白变性，激活巨噬细胞和内皮细胞发生反应，损害对 LDL 的清除，使血小板的黏附性增加，从而引起各种并发症及淀粉样变性。其可反映**较长时间段的血糖浓度的平均水平**，是监控血糖控制效果的重要指标。

#### 1) 糖化血红蛋白

- a) 糖化血红蛋白（GHb）是指 HbA 中部分 Hb 被糖基化后与葡萄糖结合部分，HbA<sub>1c</sub>。GHb 虽不能反映近期血糖控制水平，不能提供治疗的近期效果，但可用来评价糖尿病控制程度，由于红细胞的半衰期为 60 天，所以其测定可以反应**8 周左右**病人的平均血糖水平。根据监测结果，临床医生可以采用饮食控制或有效药物等方法来制定治疗方案。

- b) 糖化血红蛋白每变化 1% 所对应的平均血糖的变化为 30mg/dl，估计的平均血糖（毫摩尔/升）  

$$= 1.59 \times \text{糖化血红蛋白} - 2.59$$

- c) 参考值：4.0%-5.6%，DM 的控制目标应小于 7%。

- d) 临床意义：

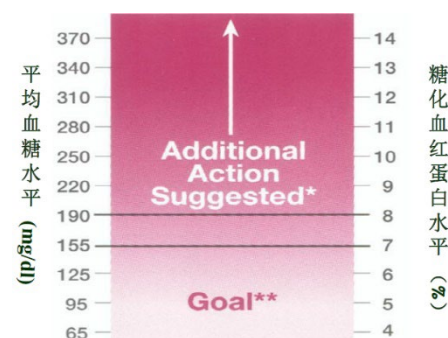
**监控**血糖水平控制程度；

**诊断 DM**？（美国 2010 年，>6.5%）

预测血管并发症；

鉴别高血糖；

不受其他因素干扰，但红细胞寿命和异常血红蛋白可有影响。



#### 2) 果糖胺（糖化白蛋白）测定（GSP）

- a) 血清葡萄糖不仅能与 Hb 发生非酶糖化反应，而且也能与血清白蛋白及其他蛋白质在结构末端的氨基上发生非酶糖化反应，生成高分子酮胺结构，形成糖化血清蛋白。由于血清蛋白半衰期短（白蛋白 20 天，球蛋白 18 天），因此，可作为糖尿病患者**近 2-3 周**内血糖控制情况的监测指标，以及临床确立治疗方案的依据。

- b) 参考值：血清果糖胺 205-285umol/L，血清糖化白蛋白 191-265umol/L

- c) 临床意义：

监控血糖水平控制程度；

受白蛋白浓度和半衰期的影响；

当患者有血红蛋白变异体存在时，检测其更有价值。

### 4. 酮体检测（β-羟基丁酸测定）

乙酰乙酸（20%）、β-羟丁酸（78%）及丙酮（2%）三者统称为酮体。

- 1) 尿酮体的检测：正常人尿酮体定性试验为阴性。干化学一般只检测乙酰乙酸和丙酮。

乙酰乙酸：人体因脂肪动员导致脂肪酸的代谢过度，产生的乙酰乙酸增加。常见于糖尿病、饥饿、急性乙醇中毒等。

- 2) 血酮体的检测：

### β-羟基丁酸测定:

正常血中酮体 β-羟基丁酸与乙酰乙酸等摩尔产生，在糖尿病酮症发生的早期，β-羟基丁酸可明显升高，而此时乙酰乙酸尚无明显变化，而尿中硝普盐实际只能测乙酰乙酸，常引起我们对酮症程度的不足；在酮症恢复期，β-羟基丁酸迅速下降，而乙酰乙酸在一定时间内保持升高或下降缓慢，这又会引起我们对病情的估计错误。因此 β-羟基丁酸可更真实的反应 DM 酮症的情况，对诊断、治疗检测更有意义。

## 5. 乳酸和丙酮酸测定

### 1) 乳酸测定

乳酸是糖代谢的中间产物，乳酸升高见于 DM 酮症酸中毒、肾衰竭、呼吸衰竭、循环衰竭等缺血和低灌注状态。乳酸血症的严重程度常提示疾病的严重性，当血中乳酸水平大于 10.5mmol/L，存活率仅为 30%。

a) 参考值：静脉血 0.56~1.39mmol/L；动脉血 0.36~0.75mmol/L；乳酸/丙酮酸：10 : 1 左右

b) 临床意义：

糖尿病乳酸酸中毒；

休克的不可逆期、心肺功能失代偿期；

脑脊液中乳酸增高见于脑血管意外、颅内出血、细菌性脑膜炎、癫痫等；

不可用止血带采血。

### 2) 丙酮酸测定

丙酮酸是糖代谢的中间产物，正常情况下乳酸/丙酮酸比值维持正常，当组织严重缺氧时乳酸/丙酮酸比值增高，可导致高乳酸血症。

a) 参考值：静脉血 0.03~0.10umol/L；动脉血 0.02~0.08umol/L；乳酸/丙酮酸：10 : 1 左右

b) 临床意义：

维生素 B1 缺乏症可升高；

DM、慢性心衰 CHF、严重腹泻、严重感染和肝病等疾病可有丙酮酸增高，并伴有乳酸增高。

## 6. 血糖调节物测定

### 1) 胰岛素及 C 肽测定

胰岛素和 C 肽是平行分泌的，也就是说每分泌 1 分子的胰岛素便产生 1 分子 C 肽。血中胰岛素和 C 肽水平是反映胰岛 β 细胞功能状态的主要指标，也可反映糖尿病病情的轻重。由于胰岛素在血循环中降解快，半衰期为 5~6 分钟，而 C 肽的半衰期较长，而且在肝脏中 50% 以上的胰岛素被清除，C 肽的清除率很低，周围血中 C 肽 / 胰岛素比值大于 5。**糖尿病患者在应用胰岛素治疗时，C 肽测定值极少受影响**，因此通过测定 C 肽来判断糖尿病病情更有价值。

a) 血胰岛素及 C 肽测定方法：目前应用放射免疫技术测定的较多。

b) 空腹血浆胰岛素及 C 肽的水平：

1 型糖尿病人甚至测不出，2 型糖尿病病人常稍低于正常

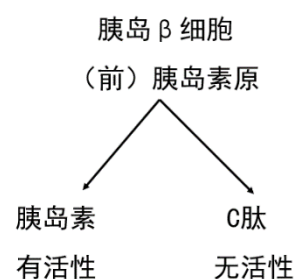
肥胖者可高于正常（高胰岛素血症）。

胰岛 β 细胞瘤、胰岛素自身免疫综合征等疾病可增高。

C 肽水平的变化与胰岛素相似。

c) 胰岛素及 C 肽释放试验：一般讲未应用胰岛素的病人进行胰岛素释放试验，而接受胰岛素治疗者，应进行 C 肽释放试验。

✓ 胰岛素是体内主要血糖降低的物质。患有 1 型糖尿病，要用外源胰岛素，才能控制血糖，不能中断。患有 2 型糖尿病，胰岛功能逐渐减退血糖居高不下，这时候也要使用胰岛素。





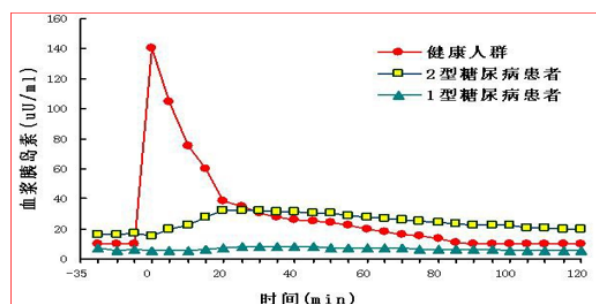
- ✓ 目前，国内外一些学者推行的胰岛素强化治疗，即初发的 2 型糖尿病患者，就使用胰岛素治疗，可以使糖尿病并发症发生的危险性显著降低：视网膜病变降低 76%，肾病降低 54%，神经病变降低 60%。

## 2) 胰岛素释放试验 (insulin release test, IRT) \*

方法与 OGTT 方法相同：空腹和服糖后 30min、60min、120min 和 180min 分别采血测定血清胰岛素，了解胰岛  $\beta$  细胞的储备功能，有利于糖尿病类型的鉴别。

临床意义：

DM 的鉴别诊断；胰岛  $\beta$  细胞瘤；低血糖症的鉴别；胰岛素原检测；胰高血糖素检测



## 7. 胰岛相关自身抗体检测

### 1) 胰岛素自身抗体(IAA)

IAA 有两种。一种与糖尿病发病有关，在糖尿病发病之前就存在，属自身免疫抗体；另一种是糖尿病发生以后，使用了外源性胰岛素产生的抗体 IA。小于 5 岁的 1 型糖尿病患者阳性率大于 90%。

### 2) 胰岛细胞自身抗体(ICA)

胰岛细胞抗体为抗胰岛  $\beta$  细胞所有抗体的总称。目前认为，ICA 阳性预示  $\beta$  细胞的自身免疫损害，只能作为糖尿病的高危指标。在儿童阳性或高水平持续阳性，对 1 型糖尿病才具有较高的预测率。

### 3) 谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD-Ab)检测

谷氨酸脱羧酶 (GAD) 是人及动物体内抑制神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸的合成酶。GAD65 是 1 型 DM 免疫反应关键的始动靶抗原，因此 GAD65-Ab 是糖尿病前期较特异的免疫指标。

GAD-Ab 的测定意义为：1 型糖尿病前期个体，70-90% 抗体阳性，且结果非常稳定。正常人全部阴性。因此 GAD-Ab 的存在，提示胰岛  $\beta$  细胞的破坏及部分功能的丧失，故作为 1 型糖尿病的预测、诊断、治疗都有独特的价值。

### 4) 胰岛瘤相关抗原-2 自身抗体检测 (IA-2)

抗酪氨酸磷酸酶抗体 (IA2) 是与 1 型糖尿病相关的抗体，在糖尿病前驱阶段和 1 型糖尿病中的阳性率为 60-80%，是胰岛自身免疫活动的早期标志物，其出现通常预示着病情进展迅速。在年轻初发病者中的阳性率更高，与初发病进展速度有关。

ICA 或 GADA/IA-2A 联合检测。

## ✓ 糖尿病肾病的实验室诊断：

糖尿病肾病的诊断缺乏特异性与其他肾病的诊断一样，主要是对肾损伤进行早期的诊断和监测。

临床上，糖尿病肾病一般分为五期：

I 期：肾小球高滤过期。

II 期：正常白蛋白尿期。

III 期：早期糖尿病肾病期。

IV 期：临床糖尿病肾病期。

V 期：终末期，肾功能衰竭期。

I~III 期时，患者若得到及时有效的治疗，病变可完全恢复正常。尿常规、尿素氮、肌酐出现异常时，已经是糖尿病肾病的 IV 期或 V 期，失去了治疗的最好时机。

## 8. 尿微量白蛋白检测：

尿微量白蛋白(mAlb, MAU)是糖尿病肾病的第一个临床信号，mAlb 测定对糖尿病早期肾损害的监测价值已被公认。微量白蛋白尿的特征是白蛋白排泄 30--300mg / 天或白蛋白 / 肌酐比为 30--300mg / 1g 肌酐，这样的水平用常规试纸法是阴性结果。一旦尿中白蛋白超过 300mg / 天，肾病即可确定，而且是不可逆的。

✓ 血糖检测需关注的几个值

**2.2mmol/L** 小于此值易发生低血糖休克。

**2.5mmol/L** 空腹血糖测定值低于此值，则为低血糖症。

2.8mmol/L 低于此值，会发生脑功能损害。

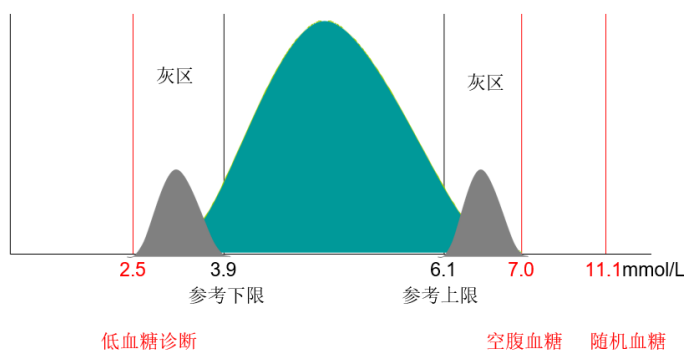
**7.0mmol/L** 空腹血糖达到或超过此值，可考虑糖尿病的诊断。

**11.1mmol/L** 饭后 1 小时测得此值或高于此值，则可高度怀疑为糖尿病。

**高于 22.2mmol/L** 患者易出现危机情况。

**33.3mmol/L** 大于此值易发生高渗昏迷。

参考值、**危急值**、**医学决定水平**



### 三、糖代谢紊乱实验诊断

#### 1. 糖尿病

##### 1) 糖尿病的早期筛查

免疫学标志物（包括 ICA、IAA、GAD 抗体和 IA-2 抗体）

基因标志物（如 HLA 的某些基因型）

胰岛素分泌（包括空腹分泌、脉冲分泌和葡萄糖刺激分泌）

血糖和 OGTT（包括 IFG 和 IGT）

HbA1c

##### 2) **糖尿病的实验诊断\***

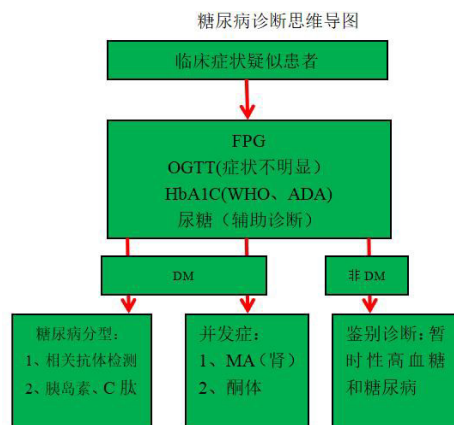
a) HbA1c  $\geq 6.5\%$  ?

b) 空腹血浆葡萄糖浓度 (FPG)  $\geq 7.0\text{mmol/L}$  (126mg/dl)

c) 口服葡萄糖耐量 (OGTT) 试验中 2 小时血浆葡萄糖浓度 (2h-PG)  $\geq 11.1\text{mmol/L}$  (200mg/dL)

d) 糖尿病的典型症状（如多尿、多饮和无原因体重减轻等），同时随机血糖浓度  $\geq 11.1\text{mmol/L}$  (200mg/dL)

e) 未发现有明确的高血糖时，应重复检测以确证。



- 3) 糖尿病急性并发症
    - a) 糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA)
    - b) 高渗性非酮症糖尿病性昏迷  
诊断要点是体内的高渗状态, 实验室检查结果为“三高”, 即血糖特别高( $\geq 33.3\text{mmol/L}$ )、血钠高( $\geq 145\text{mmol/L}$ )、血渗透压高( $\geq 330\text{mOsm/kg H}_2\text{O}$ ); 尿糖呈强阳性, 血清酮体可稍增高, 但 pH 大多正常。
  - 4) 糖尿病慢性并发症: 肾病、心血管疾病。
2. 低血糖症
- 低血糖症(hypoglycemia)是指血糖浓度低于参考范围下限, 临床出现以交感神经兴奋和脑细胞缺糖为主要特点的综合征。一般以血浆葡萄糖浓度**低于  $2.5\text{mmol/L}$** 时作为低血糖症标准。
- 1) 成人空腹低血糖症
  - 2) 餐后(反应性)低血糖症
  - 3) 新生儿和婴儿低血糖症
  - 4) 糖尿病药源性低血糖

## 第二节 其他代谢疾病实验诊断

1. 有机酸及嘌呤/嘧啶测定  
血清尿酸测定:
  - 1) 原理: 在人体内, 嘌呤核苷酸分解最生成尿酸(uric acid, UA), 尿酸随尿排出, 血中尿酸全部通过肾小球滤过, 在近曲小管几乎全部被重吸收, 所以尿酸的清除率极低。GRF 减低时尿酸不能正常排泄, 血中尿酸浓度升高。噻嗪类利尿剂和羧苯磺胺可促进尿酸排出。
  - 2) 参考值: 男性  $150-416\text{mmol/L}$ ; 女性  $89-357\text{mmol/L}$ 。
  - 3) 临床意义
    - a) GRF 减低时血清 UA 上升, 但因其肾外影响因素较多, 其浓度变化不一定与肾损伤程度平行。
    - b) 临床上血清 UA **主要用作痛风的诊断指标**。痛风是嘌呤代谢失调所致, 血清 UA 可明显升高。(可高达  $800-1500\text{mmol/L}$ )
    - c) 核酸代谢亢进可引起内源性 UA 生成增加, 血清 UA 上升: 见于白血病, 多发性骨髓瘤等。
    - d) 妊娠高血压, 子痫等肾血流量减少的病变, 因 UA 排泄减少而使血清 UA 升高, 但血肌酐无变化。
    - e) 其他: 长期禁食, 糖尿病, 慢性铅中毒、氯仿中毒可使 UA 升高。
2. 铜测定  
铜蓝蛋白的检测:
  - 1) CP 是含铜的  $\alpha_2$  糖蛋白, 分质量为 12-16 万, 由于含铜而呈蓝色, 由肝脏合成, 具有遗传上的基因多态性。为一种急性时相反应蛋白。血中铜 90%以上与 CP 结合, 由胆汁排除
  - 2) 参考值:  $200-400\text{mg/L}$
  - 3) 临床意义:
 

减低见于: 肝豆状核变性(Wilson 病), ATP7B 基因突变分析。Menke 综合征、严重肝病和严重低蛋白血症。

增高见于: 各种炎症等急性时相反应, 各种原因引起的胆道阻塞性疾病。
3. 代谢综合征实验诊断  
中心型肥胖---必需  
甘油三酯升高:  $\text{TG} > 1.69\text{mmol/L}$   
HDL-C 减低  
血压升高:  $\geq 140/90\text{mmHg}$

空腹血糖升高或已诊断为 2 型糖尿病  
(任意 3 项及以上者)

糖尿病管理的研究进展:

持续葡萄糖监测 (CGM) 技术发展催生了葡萄糖目标范围内时间 (TIR) 这个糖尿病管理的新兴指标。近年来, 越来越多的研究证实, TIR 不仅是血糖控制评估指标, 而且与糖尿病慢性并发症广泛相关。广义的 TIR 可以指葡萄糖处于不同范围内 (低值、高值) 的时间, 可以根据患者情况设定。通常所说的 TIR 为狭义的 TIR, 是指 24 小时内葡萄糖在目标范围内 (通常为 3.9~10.0 mmol/L, 或为 3.9~7.8 mmol/L) 的时间 (通常用分钟表示) 或其所占的百分比。

**重点:**

1. **葡萄糖测定的临床意义?**(升高和减低)
2. **糖耐量试验的临床意义?**
3. **糖化血红蛋白及糖化血清蛋白检测的意义?**
4. **胰岛素及 C 肽测定的临床意义?**
5. 胰岛素释放试验?
6. 胰岛相关自身抗体检测包含哪些? 主要诊断哪型糖尿病?
7. **尿微量白蛋白?**
8. 代谢综合征的诊断?