

第四十一章 低血糖状态

低血糖是指血葡萄糖（简称血糖）水平低于 2.8mmol/L（50mg/dl，血浆真糖法）。如患者同时出现自主神经系统和神经低糖症状（表41-1），则称为低血糖症。糖尿病患者的低血糖症则被界定为血糖低于 3.9mmol/L（70mg/dl）。

正常人血糖浓度恒定是靠中枢神经系统、内分泌腺、肝脏、胃肠，以及肾脏等器官的协调活动而得以保持的，其中以内分泌腺和肝脏的关系更大。具有提升血糖作用的激素有胰高糖素、儿茶酚胺（肾上腺素和去甲肾上腺素）等快速作用激素和肾上腺皮质激素、生长激素、甲状腺素等慢作用激素，而具有降血糖作用的激素只有胰岛素。当血糖浓度下降至低血糖症阈值时，各升糖激素通过不同机制发挥升糖作用。儿茶酚胺可抑制胰岛素分泌，直接促使肝、肾糖异生，刺激脂肪分解及抑制外周组织对葡萄糖的利用；胰高糖素主要促进肝糖生成；肾上腺皮质激素主要促进肝糖异生和脂肪分解，升高游离脂肪酸和甘油三酯水平，其拮抗调节作用常需数小时生效；生长激素则减少肌肉组织对血液葡萄糖的摄取；甲状腺素促进肠道对葡萄糖的吸收。此外，上述激素还有可能减弱胰岛素的活性，抵抗胰岛素的生物学效应。由于上述综合作用，从而使血糖回复平衡。尽管机体存在多种机制预防低血糖的发生，但其中任何一个环节功能异常都有发生低血糖的危险。升血糖类激素分泌过少或胰岛素分泌（或活性）过多，以及肝脏功能减退，是引起低血糖症的常见原因。

表 41-1：成人低血糖症的主要临床表现

自主神经系统症状		神经性低糖症状	
症状	体征	症状	体征
饥饿感	面色苍白	虚弱、乏力	中枢性失明
出汗	心动过速	头晕	低体温
忧虑不安	脉压增宽	头痛	癫痫发作
感觉异常		意识模糊	昏迷
心悸		行为异常	
震颤		认知障碍	
		视物模糊、复视	

血糖浓度受很多生理因素的影响。例如：禁食可使血糖浓度稍下降，于 48~72 小时降至最低水平；运动可促使血糖降低，较易见于长时期剧烈活动后的儿童；新生儿的血糖往往偏低，老年人亦然。

低血糖症可以是暂时性、复发性或持续性。低血糖症状的轻重，与血糖值、发展快慢以及持续时间等有关。血糖值愈低，发展愈快，持续时间愈长，则症状愈明显。低血糖症的症状和体征是由于神经元缺乏葡萄糖所致，可分为两类：自主神经系统症状和神经低糖症状（表41-1）。前者由自主神经系统兴奋引起，伴有肾上腺髓质

释放肾上腺素进入血液循环以及靶组织内交感节后神经末梢分泌去甲肾上腺素，在正常情况下，引起儿茶酚胺释放的血糖阈值高于出现神经低糖症状时的血糖水平，因此自主神经系统的症状常先出现。神经低糖症状是大脑缺乏葡萄糖所致，和其他缺氧症状鉴别较难。

引起升糖激素释放和神经低糖症状的血糖阈值是可变的，控制不良的糖尿病患者持续高血糖可使该阈值升高，反复发作低血糖的患者阈值降低。一次严重的低血糖也可削弱儿茶酚胺对以后低血糖的反应。因此，临床上反复发作低血糖的患者可能不出现低血糖警示症状，当血糖浓度降至界限阈值时，不能作出迅速反应以避免严重的神经低糖昏迷。严重持久的低血糖发作可造成神经细胞死亡，导致永久性大脑功能损伤。

引起低血糖症的疾病较多，将按表41-2的顺序分别讨论。

表 41-2: 低血糖症的病因分类

I 伴有高胰岛素血症 一、器质性 (一) 胰岛功能亢进症 1. 胰岛 β 细胞瘤 2. 胰岛 β 细胞增生症 (二) 胰外肿瘤 (三) 早期糖尿病 二、功能性 (一) 功能性低血糖症 (二) 滋养性低血糖症 (三) 特发性反应性低血糖症 三、药物性 (一) 胰岛素反应 (二) 磺脲类药物及其他	四、自身免疫性低血糖症 五、A 型胰岛素抵抗综合征 II 不伴高胰岛素血症 一、垂体前叶功能减退症 二、慢性肾上腺皮质功能减退症(艾迪生病) 三、胰岛 α 细胞功能减退症 四、肝源性低血糖症 五、酒精使用 六、重要器官衰竭 III 其他原因 一、中枢神经系统疾病 二、代谢功能紊乱 三、葡萄糖利用过多与丧失过多 四、食物摄入不足
---	---

136 伴有高胰岛素血症

136.1 器质性

一、胰岛功能亢进症 (hyperinsulinism)

(一) 病因

1. 胰岛 β 细胞瘤

胰岛 β 细胞瘤能分泌大量胰岛素，引起严重的低血糖症，且为本病最突出的表现。此瘤约 90% 为良性腺瘤，90% 为单发，90% 位于胰腺内，90% 肿瘤直径小于 2cm。10% 为癌，癌所致的低血糖症更为严重。正常人胰岛组织 1g 可分泌胰岛素 2 单位，而肿瘤组织 1g 能分泌胰岛素多达 80 单位。当血糖值低于 3.0mmol/L 时，患者一般即出现低血糖症。胰岛 β 细胞瘤较少见，患病率约为 0.01‰~0.04‰，男女性别无大差异，任何年龄均可发生，最年轻者为 14 天的婴儿，最年长者为 78 岁。好发于 35~55 岁之间。本病

患者起病缓慢,症状可出现于诊断前多年,主要为反复发作性低血糖症,患者可出现出汗、震颤、心悸等自主神经症状和意识模糊、行为异常、个性改变、视物模糊,乃至昏迷等神经低糖症状。大多见于清晨早餐前,少数也可见于午、晚餐前。饥饿,劳累,精神刺激,饮酒,月经来潮,发热等可诱发低血糖症,由轻渐重,由偶发至频发,从一年仅一、二次发作渐渐增加至一日数次发作。发作时间长短不一,最短者仅3~5分钟,历时长久者可连续数日。此病确诊的重要性在于手术治疗能获根治。

2. 胰岛 β 细胞弥漫性增生症

弥漫性胰岛 β 细胞增生,分泌胰岛素功能过盛,也可引起低血糖状态。国外文献报告少数病例,绝大多数为儿童,患者在餐后2~4小时出现神经低糖症状,而禁食72小时反而不出现症状。胰腺部分切除术后效果良好。胰岛 β 细胞增生症少见,有医院报道59年间仅见到3例,此3例均为成年患者。

(二) 胰岛功能亢进症的诊断

胰岛 β 细胞功能亢进症的诊断包括定性诊断和定位诊断。

1. 定性诊断

首先要确定症状是否由低血糖引起,经典的提示胰岛 β 细胞功能亢进的 Whipple 三联症对诊断仍有重要意义,即 ① 有发作性低血糖症状(参见表41-1),空腹或体力活动可诱发发作;② 空腹或发作时血糖低于2.8mmol/L;③ 给糖后低血糖症状随之消失。90% 的患者根据 Whipple 三联症可以得到正确诊断,但仍有一部分患者血糖可在正常范围,而且影响血糖的因素较多,因此,有人提出新的更为严格的四项标准:① 发作时血糖 $< 2.5\text{mmol/L}$;② 同时胰岛素水平 $\geq 6\mu\text{U/ml}$;③ C 肽水平 $\geq 200\text{pmol/L}$;④ 血中不含磺脲类药物。符合以上四项标准很少产生误诊。

实验室诊断有以下方法:

(1) 血浆胰岛素测定:

正常人血糖升高时,胰岛素分泌增多;当血糖降低至 1.67mmol/L 时,则胰岛素停止分泌。但在胰岛功能亢进的患者,血糖虽降低而胰岛素仍继续分泌。因此,如血糖低于 1.67mmol/L 而血浆胰岛素高于 $36\sim 43\text{pmol/L}$ ($5\sim 6\mu\text{U/ml}$)时,肯定为胰岛素不适当分泌过多。如测定胰岛素与血糖比值(血浆胰岛素 U/ml ,血浆葡萄糖 mg/dl),则更有诊断价值。正常人此比值 ≤ 0.3 ,胰岛素瘤患者 > 0.3 ,甚至高达1.0或以上。但需注意的是,胰岛素水平正常并不能完全排除此病,因为并非所有胰岛素瘤患者的胰岛素水平绝对值都升高。高胰岛素原血症[即血糖 $< 2.5\text{mmol/L}$ (45mg/dl)时,胰岛素原水平 $> 20\text{pmol/L}$]和胰岛素/C 肽比值 < 1.0 也有诊断意义。

(2) 禁食试验:

这是一种临床传统应用的筛选试验,方法简单。试验在医护人员密切观察下进行,患者只能饮白开水或清茶,每隔12小时或当症状出现时即作血糖和胰岛素测定。大多数患者不需延长至24小时即可出现典型的低血糖症状,但个别患者需延长至48~72小时,此时血糖常低于 2.8mmol/L 。禁食再加上运动更易诱发。不同患者甚至同一患者在不同时间做此试验可有差异。中山大学附属第一医院均曾做此试验6例,4例于禁食24小时以内诱发,另2例于禁食40小时仍未出现低血糖症状。

其他方法还有胰岛素抑制试验、甲苯磺丁脲试验和钙激发试验,可根据情况加以选用。

2. 定位诊断

胰岛功能亢进的定性诊断一旦成立, 即需做胰岛素瘤的定位诊断, 这对手术治疗有非常重要的指导意义。由于肿瘤直径多在 1~2cm, 瘤内血管细小, 加以胰腺周围组织结构复杂, 因此虽然胰岛 β 细胞瘤的定位诊断方法很多, 但定位诊断技术准确率报道不一, 医师在选择时既要考虑到每种方法的敏感性, 还要兼顾优缺点。B 型超声灰阶扫描、CT 扫描和 MRI 检查是无创性检查法, 宜首先考虑应用, 但超声检查的敏感性低 (9%~64%), CT 和 MRI 的敏感性和特异性明显高于超声, 尤其是 CT 扫描可作为胰岛素瘤定位诊断的一线选择。当 CT 检查显示阴性结果而临床高度怀疑此病时需要考虑其他诊断技术的应用, 如超声内镜 (EUS)、选择性脾或胃十二指肠动脉造影 CT (DSA) 和钙剂动脉激发肝静脉采血测胰岛素检查 (arterial stimulation venous sampling, ASVS)、术中超声探查等。这些侵入性检查方法对显示直径小于 1cm 的小肿瘤具有重要价值, 但肿瘤的隐蔽性较强, 且呈散在分布, 定位较困难, 定位诊断技术通常需联合使用, 缺点是费用昂贵、创伤较大。中山大学附属第一医院有 1 例胰岛素瘤患者, 为定位肿瘤, 先后行了胰腺 CT、MRI、DSA、腹腔镜探查以及两次超声内镜检查, 第 2 次超声内镜检查确定了 2 个肿瘤, 术中超声探查发现第 3 个肿瘤, 最终成功施行了肿瘤手术切除术。

胰岛 β 细胞弥漫性增生症术前和术中通常无法进行定位诊断。

(三) 鉴别诊断

因低血糖症状出现较早, 而肿瘤发现较晚, 胰岛 β 细胞瘤的诊断有时相当困难, 临床上被误诊为精神病、癔症、神经症、癫痫等, 而延误多年者并不少见。中山大学附属第一医院所见 7 例 (包括院外会诊 1 例), 来诊前 2 例曾误诊为神经症达 3~6 年, 1 例误诊为癫痫达 8 个月, 2 例误诊为精神分裂症。早期诊断的关键在于提高对本病的警惕性。如患者有发作性软弱、饥饿感、颤抖、多汗以及意识丧失、精神错乱或抽搐发作, 尤其是在早晨餐前或劳动后发生者, 应考虑本病的可能性, 并作相应的检查, 以求确诊。一时无法确诊者, 应继续随访及重复检查。此外, 部分患者有食欲增加而致肥胖, 1 例 19 岁女性患者患病 8 个月, 体重增加 10 余公斤。

胰岛 β 细胞瘤与慢性肾上腺皮质功能减退症都可以出现精神失常和低血糖, 但前者多较肥胖, 精神症状在注射葡萄糖后迅速消失; 后者有明显消瘦、皮肤黏膜色素沉着、低血压, 精神症状在注射葡萄糖后虽可减轻, 但需用肾上腺皮质激素才能充分控制。自身免疫性低血糖症也可出现高胰岛素血症, 胰岛素释放指数常显著升高, 可达 6.0 以上, 禁食试验常为阳性, 与胰岛素瘤的鉴别点在于前者的患者有胰岛素注射史或含巯基药物的使用史, 进餐后常有较显著的高血糖, 随后出现低血糖, 严重者可发生空腹或夜间低血糖, 胰腺的定位检查为阴性, 胰岛素抗体或胰岛素受体抗体阳性, 可伴有其他自身免疫性疾病, 而后者通常表现为频发的夜间低血糖, 严重者可出现餐后低血糖, 胰腺的定位检查为阳性, 胰岛素抗体或胰岛素受体抗体阴性。

二、胰外肿瘤

自发性低血糖症也可见于胰腺以外的肿瘤, 包括胸腔、腹腔或腹膜后发源于间质细胞的肿瘤和来源于上皮组织肿瘤。间质细胞肿瘤大多体积巨大, 重量可达 800~1000g, 恶性程度低, 生长缓慢。早期症状常表现为由于低血糖引起的大脑功能迟钝, 常于饥饿时发生低血糖症, 有时于餐后 2~3 小时发作, 大多见于老年人, 无性别差异。约有 10% 的患者伴有内分泌疾病, 如甲状腺肿大、甲状腺功能亢进症, 肢端肥大症, 男性乳房发育等。此组肿瘤伴低血糖症时血浆胰岛素水平一般降低。国外文献报告这类肿瘤有纤维肉瘤、间皮瘤、纤维瘤、腹腔黏液瘤等。伴有低血糖症的上皮组织肿瘤有肝细胞癌、肾上腺腺瘤或癌、胆管癌、盲肠癌、支气管癌、

肾胚胎瘤 (Wilm 瘤)、消化道类癌、分化差的甲状腺癌等, 多于肿瘤晚期发生低血糖症。

胰外肿瘤引起低血糖的机制尚不清楚, 可能原因有以下几个方面: ① 肿瘤产生胰岛素样物质如胰岛素样生长因子 (主要为 IGF- II)、胰岛素受体抗体以及各种细胞因子等; ② 对内生性胰岛素过度敏感; ③ 是由于巨大肿瘤消耗葡萄糖过多所致; ④ 近年发现亮氨酸或异戊酸可使某些人血糖降低, 有人发现巨大肿瘤中氨基酸浓度为其他组织的 10 倍, 故认为可能是肿瘤中氨基酸进入对亮氨酸过敏患者的血流, 引起低血糖症状发作。

此组病例手术割除肿瘤后低血糖症状消失。中山大学附属第一医院近年见 1 例肾上腺皮质癌所致的库欣综合征伴有严重低血糖, 多次血糖检查微量, 持续静脉滴注葡萄糖液才能维持血糖于正常水平, 手术割除肿瘤重 3kg; 另 1 例为支气管癌伴有多次低血糖发作, 最后因低血糖昏迷死亡。

三、早期糖尿病

部分早期 2 型糖尿病患者可间歇出现血糖增高及糖尿, 而在餐后 3~5 小时常有自发性低血糖的临床表现。目前认为是由于胰腺释放胰岛素失调, 进食后胰岛素分泌呈延迟而过高的反应, 进食后不久血糖过高, 数小时后则血糖过低。糖耐量曲线有下列特点: ① 空腹血糖正常或轻度升高; ② 第 1、2 小时呈高血糖水平, 超过 8.9mmol/L; ③ 在 3~5 小时血糖突然下降可达 2.8mmol/L 以下, 患者出现低血糖症状。此种低血糖尤需与肝源性低血糖相区别, 因在重症肝脏疾病时, 也可出现类似轻症糖尿病的糖耐量曲线, 但后者有肝脏病病史及体征, 肝功能异常, 注射肾上腺素 0.5~1ml 及 (或) 胰高糖素后血糖上升不明显, 可有助于鉴别。

136.2 功能性

一、功能性低血糖症

功能性血糖过低症也称神经源性低血糖症, 主要见于一些自主神经不稳定或焦虑状态的人, 是低血糖症的常见类型; 由于迷走神经兴奋性过高, 刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 或 β 细胞对正常刺激过度反应而致自发性低血糖。高糖饮食容易引起低血糖发作。患者病史长, 症状轻, 绝少丧失知觉, 早餐前无血糖过低, 而发作常于餐后 2~4 小时发生, 血糖值很少低至 2.2mmol/L。每次发作历时约 15~20 分钟, 随后自行恢复。此外, 血糖值与症状往往不相一致, 有时血糖在低值而无症状; 与此相反, 有时症状明显而血糖并不降低。使用镇静剂改善自主神经稳定性或口服抗胆碱药物, 有时获得良好疗效。

功能性血糖过低症与肝源性低血糖症及胰岛功能亢进症 (胰岛 β 细胞瘤或增生) 的鉴别, 可参考表 41-3。

表 41-3: 功能性低血糖症、肝源性低血糖症与胰岛功能亢进症的鉴别

	功能性血糖过低症	肝源性低血糖症	胰岛功能亢进症
患病情况	较多见	少见	少见
发作与情绪关系	常有	无关	无关
空腹时发作	无	常有	常见
白天发作	常在上午 11 时或下午 3 时	少见	常见
发作与饥饿的关系	无关	促进发作	促进发作
发作与运动的关系	通常无关	促进发作	促进发作
疾病经过	非进行性	进行性	进行性

	功能性血糖过低症	肝源性低血糖症	胰岛功能亢进症
空腹血糖	正常	正常或降低	降低或正常
5 小时葡萄糖耐量试验	正常或血糖上升迅速, 高峰正常, 2~4 小时迅速下降至正常以下, 易自行回升至正常	糖尿病型曲线, 4~7 小时渐降至正常以下	扁平曲线, 偶呈糖尿病型曲线, 数小时后迅速降至正常以下, 不易自行回升至正常
胰高血糖素试验	正常	低血糖反应	低血糖反应
肾上腺素反应	正常	血糖不上升	正常或不定
饮食反应	采用高蛋白低碳水化合物饮食反应佳, 高碳水化合物饮食易引起发作	采用高碳水化合物, 中等量蛋白饮食反应较好, 低碳水化合物饮食常易发作	反应不定
肝功能变化	正常	严重改变	正常

二、滋养性低血糖症

约见于 5%~10% 胃大部分切除术后或胃空肠吻合术后患者。由于进食后胃排空过快, 胃内容物迅速进入吸收面积大的肠腔, 葡萄糖迅速吸收入血, 使血糖急剧升高, 约于 30~60 分钟内达高峰, 刺激胰岛素过量释放, 而于餐后 2 小时后出现低血糖症状。血糖降低程度一般较轻, 常能自行缓解。

三、特发性反应性低血糖症

特发性反应性低血糖症极为罕见。患者每餐后动脉(或毛细血管)血糖均小于 2.8mmol/L, 其病因不明。胰岛素神经内分泌调节失常、肠道分泌 GLP-1 过多、胰岛素敏感性增加和胰高糖素反应削弱等解释都待进一步研究证实。

136.3 药物性

一、胰岛素反应

胰岛素治疗的糖尿病患者发生低血糖症是低血糖症的主要原因之一。特别是在强化治疗过程中发生率最高。在胰岛素治疗的患者中，食物量不足或者某一餐未进食、运动时以及不慎或故意的胰岛素过量是造成低血糖症常见诱因。大多 1 型糖尿病患者存在胰高血糖素对低血糖反应缺陷，特别是长期病程、合并自主神经病变或有反复低血糖发作病史的患者，胰高血糖素和肾上腺素反应都缺乏，较易发生无症状性低血糖。有不可解释的低血糖发作的 1 型糖尿病患者，胰岛素需要量减少可能提示合并肾上腺皮质功能不全。患者有糖尿病病史以及胰岛素注射史，诊断不难，重点在于找出诱因并及时调整治疗方案，预防低血糖症再次发生。

二、磺脲类药物及其他

任何磺脲类药物都可产生低血糖，氯磺丙脲有很长的半衰期（35 小时），是很常见的致低血糖药物。老年患者，尤其肝脏或肾脏功能受损的患者特别容易发生磺脲类引起的低血糖。经过剂型改良后的缓释、控释制剂、格列奈类和格列美脲低血糖发生率相对较低。

糖尿病患者在服用苯乙双胍、水杨酸钠等药物过程中也可出现低血糖。此类药物已证实有促进胰岛素分泌、减少胰岛素降解、减少肝糖原生成或糖原异生、在缺氧情况下增进葡萄糖利用等作用，从而可引起低血糖症。这种情况较多见于年老的、较迟确诊为糖尿病的、营养较差的、伴有脑循环障碍或（及）肾、肝功能不全的糖尿病患者。

抗疟疾药奎宁和抗心律失常药奎尼丁已被证实可诱发高胰岛素血症性低血糖， β_2 -受体激动剂在幼儿中使用有引起低血糖症的报道。水杨酸盐剂量大时可引起低血糖症，多见于儿童，可能与其增加胰岛素分泌，增强其他降糖药物的作用，抑制肝糖异生和脂肪分解有关。

136.4 自身免疫性低血糖症

一、胰岛素抗体引起的低血糖症

糖尿病患者注射胰岛素是产生循环胰岛素抗体的最常见原因，抗体可降低注射后游离胰岛素水平，导致餐后血糖水平增高，但也可以使胰岛素半衰期增加，引起注射后延迟性低血糖症。胰岛素抗体也可见于新发 1 型糖尿病患者胰岛素治疗前后、1 型糖尿病患者亲属或其他自身免疫性疾病患者。胰岛素抗体可以是少数患者低血糖症的主要原因，大多见于日本人，可能与日本人群相关的特殊 HLA II 类等位基因频率较高有关。低血糖症多发生于餐后，也可见于空腹，患者在进餐后葡萄糖负荷后立刻出现高血糖，2~3 小时后出现低血糖症。低血糖症的严重程度变化很大，可表现为严重的神经低糖症状，出现意识错乱、认知功能障碍甚至昏迷。患者可同时伴有其他自身免疫性疾病如 Graves 病、系统性红斑狼疮或类风湿关节炎。文献报道半数患者曾服用含巯基药物，如甲巯咪唑、青霉胺、卡托普利或者 α -巯辛酸。部分患者可能会因为服用含有蛋氨酸（蛋氨酸可在体内代谢生成含巯基的半胱氨酸）的保健品而诱发此病。干扰素 α 、胍屈嗪、普鲁卡因胺和异烟肼等也可产生胰岛素抗体及引起低血糖症。患者的血清胰岛素水平通常较高（ $> 100\mu\text{U/ml}$ ），C 肽水平不完全受抑制，可能升高或正常，内源性胰岛素抗体可干扰胰岛素测定，因此测定方法不同可能引起结果假性升高或降低。胰

胰岛素抗体可通过酶联免疫吸附法测得，抗体滴度水平通常较高。大部分患者可自发性缓解，少量多次进食玉米淀粉食物有助于减轻低血糖发作次数，低血糖症严重者，也可考虑使用激素治疗。

二、胰岛素受体抗体引起的低血糖症

胰岛素受体抗体引起的低血糖症多发生在女性，常有自身免疫性疾病病史。曾有报道伴有霍奇金病。有的患者首先经历严重胰岛素抵抗阶段，伴有黑棘皮及高血糖症，而有的患者只表现为低血糖症。由于胰岛素受体抗体的生物学功能具有多样性，因此即使同一患者在不同时期表现也不相同。胰岛素受体抗体的滴度影响患者的临床表现，抗体滴度低，部分占据胰岛素受体位点，可诱发对胰岛素受体的最大刺激而导致低血糖症；抗体滴度高可增加胰岛素受体降解，使受体数目减少和功能减弱，导致胰岛素抵抗和高血糖症。患者的胰岛素水平通常较高，但 C 肽水平通常部分或完全受抑制，需与胰岛 β 细胞瘤鉴别。

136.5 A 型胰岛素抵抗综合征

属于常染色体显性遗传的高胰岛素性低血糖症，是胰岛素受体基因突变引起的先天性严重胰岛素抵抗综合征的一种类型。患者临床表现为消瘦体型、空腹及负荷后胰岛素显著升高、高胰岛素性低血糖症、皮肤黑棘皮征、女性患者存在多囊卵巢等。Hojlund 等报道一个高胰岛素性低血糖症家系，3 代中 10 例低血糖症患者 8 例曾发生低血糖昏迷，所有低血糖患者均携带胰岛素受体基因第 20 号外显子第 1174 密码子杂合错义突变，氨基酸由精氨酸突变为谷氨酰胺 (R1174N)。中山大学附属第一医院也报道一例 A 型胰岛素抵抗综合征家系，同样为该位点突变，氨基酸由精氨酸突变为色氨酸 (R1174W)，携带突变的先证者及其弟弟存在吸收后及夜间低血糖症，程度较轻可耐受。该位点突变引起低血糖症的原因是由于严重胰岛素抵抗，机体代偿性分泌大量胰岛素超过肝肾代谢排泄能力所致，突变携带者均表现为胰岛素与 C 肽比值明显升高 (0.28~0.87, 正常 < 0.1)，且高胰岛素正葡萄糖钳夹试验显示突变携带者胰岛素代谢清除率 (metabolic clearance rate, MCR) 显著低于正常对照。

137 不伴高胰岛素血症

137.1 垂体前叶功能减退症

垂体前叶功能减退症以产后型最为多见。本病的临床类型有四种：① 性腺功能减退型；② 继发性黏液性水肿型；③ 阵发性低血糖型；④ 兼有两种以上的混合型。阵发性血糖降低主要由于严重的继发性肾上腺皮质功能减退及（或）甲状腺功能减退所致，见于全部病例的 10% 左右，多数于空腹时发生，以低血糖型较为严重。当葡萄糖生成减少如饮酒或脓毒血症时，或葡萄糖利用增加如剧烈运动或妊娠时，可发生低血糖症。其他一些症状可以类似慢性肾上腺皮质功能减退症，但皮肤无色素沉着，较正常人苍白。

137.2 慢性肾上腺皮质功能减退症 (Addison 病)

本病的主要临床表现是色素沉着、乏力、体重减轻、低血压。约半数病例可出现低血糖症状，多发生于空腹时、早晨或餐前，有时在餐后 1~2 小时发生反应性低血糖症状。在胃肠功能紊乱或感染影响食欲而致食量减少时，也易诱发。患者对胰岛素敏感，血糖易于下降，同时在血糖值稍低时，约 3.3mmol/L 左右，即可发生显著症状。

137.3 胰岛 α 细胞功能减退症

近年来基本肯定胰高糖素是来自胰岛 α 细胞，其作用是提升血糖，并在正常情况下与胰岛素共同调节血糖水平。胰高糖素不足，使胰岛素的降血糖作用缺少生理拮抗而致血糖过低。本病十分罕见，临床表现酷似胰岛功能亢进症，葡萄糖耐量试验、禁食试验及甲苯磺丁脲钠试验所见均与胰岛功能亢进症相似。故当疑及胰岛功能亢进症而手术，细致探查仍未能发现胰岛 β 细胞瘤或细胞增生时，应考虑本病的可能性。目前本病的诊断有赖于病理检查胰腺组织 α 细胞/ β 细胞的比率较正常减低。

137.4 肝源性低血糖症

严重肝脏疾病如原发性肝癌、肝硬化后期、重症肝炎、重症脂肪肝、上行感染性胆管炎等，可引起低血糖症状。肝脏具有巨大的储备功能，通常有 80% 以上破坏时才出现肝衰竭和糖代谢调节失常。低血糖症的发生与肝细胞内糖原合成、储存严重不足，或糖原异生能力减弱有关。低血糖多于空腹时发生。此外，肝内酶系统的先天性缺陷，例如糖原累积病 (von Gierke 病)，由于肝脏不易释出葡萄糖也常出现低血糖。患者生长发育迟滞，肝脏显著肿大，血胆固醇增高，且易出现酮尿；此类疾病多于幼年发病。由于病因不同，肝脏损害程度的差别，肝源性低血糖症起病有急有缓，病程长短不一。发作的共同特点为：① 多见于空腹时；② 饥饿、运动，应激或限制碳水化合物时易诱发；③ 神经低糖症状较自主神经症状明显；④ 随着肝脏疾病的进展，本症发作程度及频率可增加；⑤ 肝病好转时低血糖症可减轻或消失；⑥ 有肝病的症状和体征。

在肝、胆道外科手术时，须注意体内的糖原储备情况，因可在乙醚麻醉后引起血糖过低症。

137.5 酒精诱发的低血糖症

酒精过量可通过抑制肝糖异生诱发低血糖症。男性较女性多见，消瘦或营养不良者更为多见。酒精中毒症状与神经低糖症的表现非常相似，增加了临床鉴别诊断的困难，因此，因酒精中毒或过量就诊的患者应常规性测定血糖。大部分患者没有自主神经症状，一些慢性酗酒者可耐受较低的血糖水平而不出现神经低糖症状。酒精过量诱发低血糖症的机制主要是通过抑制糖异生：乙醇在肝脏代谢，由乙醇脱氢酶转化为乙醛，然后在醛脱氢酶的作用下转化为乙酸，这些反应过程中产生大量的自由氢离子，使还原型辅酶 I (NADH) 减少而抑制了糖异生途径前体物质的代谢。此外，乙醇还可能抑制低血糖症反应中的皮质醇激素和生长激素的释放，也可能延迟胰高糖素和肾上腺素的反应。

137.6 重要器官衰竭

严重充血性心力衰竭患者偶尔会发生低血糖症，机制未明，可能与恶病质、缺乏糖异生底物及缺氧和淤血导致肝功能异常有关。肾功能不全，特别是终末期肾病，也可能发生低血糖症，最常见的原因因为药源性低血糖症和脓毒血症，其中 7% 的低血糖发作与严重营养不良有关。糖尿病患者和非糖尿病患者进行血液透析或腹膜透析时可在透析期间或透析后短时间内发生自发性低血糖症，认为可能与透析液中高糖刺激胰岛素分泌和肾脏对胰岛素的清除率下降有关。基础血糖较低和透析中未进食的患者特别容易发生低血糖症。肾衰竭发生低血糖症的机制包括糖异生底物不足，胰高糖素作用不敏感以及糖异生受抑制。糖尿病患者合并肾衰竭时发生低血糖症也可能和降糖药物或胰岛素清除率下降有关。

另外，脓毒血症时患者常发生低血糖症。可能和肝糖原耗竭、外周葡萄糖利用增加以及细胞因子刺激胰岛素分泌有关。

138 其他原因

一、中枢神经系统疾病

间脑疾病、蛛网膜下腔出血、脑炎后综合征等有时可引起低血糖，通常为轻度，甚少出现低血糖症状。

二、代谢功能紊乱

（一）荔枝病

是在荔枝收获季节较常见的急性疾病，可见于华南盛产荔枝的地区。患者通常为儿童（4~11 岁男童最多见），个别为成人。发病前均有连续多天食用大量荔枝的历史。由于多吃荔枝，患者的正常餐量大为减少，甚至有完全不进餐者，发病前夕往往不进食晚餐。一般多在清晨发病，每以出汗、肢冷、乏力、腹痛、轻泻等为前驱症状，其后突然抽搐、昏迷。体温多正常，少数于数小时后有中等度发热，血中白细胞增多，血糖可降低至 25~50mg/dl，即时注射大量葡萄糖溶液有显著疗效，若不救治可于数小时内死亡。发病机制尚未明了。尸检可发现肝脂肪变性。

（二）亮氨酸过敏

亮氨酸过敏可引起低血糖，但其产生低血糖的机制尚未清楚，可能为突然使血浆内胰岛素浓度升高所致。不能耐受果糖也可导致低血糖，其时血内果糖增高，葡萄糖水平反见明显下降，可达 10mg/dl，并出现低血糖的临床表现。可能为肝脏缺乏醛缩酶所致。以上情况多见于婴儿或儿童，其重要性在于及时认识这种情况并采取措施，以免经常发作损害中枢神经。

三、葡萄糖利用过多与丧失过多

如哺乳期妇女、肾性糖尿病、剧烈运动或长时间重体力劳动后,均可引起低血糖,但通常只见于自主神经不稳定的人和机体糖原储备不足的人。少数重度腹泻、高热或重症甲状腺功能亢进症的患者,也可出现低血糖症状。

四、食物摄入不足

由于某些原因,如年老衰弱、重症慢性疾病、消化道肿瘤所致的食欲下降或吞咽困难、精神病、精神性厌食等,均可因长期食物摄入不足而致发生低血糖状态。

参考文献

- 1.Okabayashi T, et al.Diagnosis and management of insulinoma.World J Gastroenterol, 2013, 19 (6): 829-837
2. 刘敏, 母义明, 潘长玉. 胰岛 β 细胞瘤的定位诊断. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23 (3): 284-288
3. 王战建, 等. 腹膜后间皮肉瘤致低血糖昏迷一例. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14 (1): 51
4. 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病患者低血糖管理的专家共识. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28 (8): 619-623
- 5.Huang Z, et al.Hyperinsulinaemic hypoglycaemia associated with a heterozygous missense mutation of R1174W in the insulin receptor (IR) gene.Clin Endocrinol, 2009, 71 (5): 659-665

第四十二章 急性关节痛

急性关节痛是急性关节炎的主要症状。急性关节痛可由关节内（包括软骨、骨质、滑膜）的病变和关节周围的肌腱骨附着点炎症（血清阴性脊柱关节病的基本病理变化）所致。另外，关节周围组织急性炎症（如滑囊炎、腱鞘炎、肌纤维组织炎）也可被患者主诉为急性关节痛。

急性关节炎起病急骤，常表现出关节急性炎症的特点，如红、肿、热、痛与功能障碍。在急性炎症时局部皮肤还常有肿胀、潮红、发热和运动受限等病征。由于引起关节炎症的原因很多，而临床表现很相似，常常造成诊断和鉴别诊断上的困难。但通过详细的病史、局部和全身体格检查，以及有关的实验室检查和影像学检查，多可获得正确的诊断。

病史对于关节病的病因分析很重要，需详细询问患者关节病变发生、发展的过程、起病急或缓、疼痛的部位、疼痛的程度、与天气的关系、日夜间的差别、有无原发病灶以及全身性疾病等。当患者罹患败血症或某些急性传染病时，或在关节腔内注射药物后而出现关节红、肿、痛，应考虑感染性关节病变；急性关节炎起病前1个月内有急性腹泻史，应注意肠病型的 Reiter（莱特尔）综合征；急性关节炎伴有尿道感染或子宫颈炎，则应注意性病型的 Reiter 综合征；夜间关节痛加重，晨起时关节疼痛、僵硬更加明显者，尤应注意类风湿关节炎和血清阴性脊柱关节病；久坐或固定某一体位（如长时间驾驶、长时间使用电脑）后症状加重，活动后症状减轻者，应注意强直性脊柱炎；行走和上、下楼关节痛加重，休息后好转，提示骨性关节炎，而休息不好转、活动后症状改善者，则多是自身免疫介导的关节病变。

体格检查必须系统地进行，例如先从颈椎、胸椎及腰椎顺序开始，然后颌部、肩部、上肢、骨盆及下肢。应注意病变是单关节或多关节，两侧关节外形是否对称，肢体的位置，周围肌肉有无紧张或萎缩，局部皮肤有无红、热，关节有无肿胀、压痛、波动感，站立、行走的姿势，以及运动范围的测定等。单关节病变须警惕感染性关节炎，足部急性单关节炎则要注意痛风性关节炎的初次发作。急性单关节炎还常见于反应性关节炎（属于“血清阴性脊柱关节病”的范畴）。

4字试验：患者仰卧，健侧下肢伸直，患侧髋、膝关节屈曲外展外旋，足置于健侧大腿上，检查者一手压在健侧髂前上棘以固定骨盆，另一手在屈曲的膝部下压，若此时臀部发生疼痛，即为试验阳性。本试验阳性多提示髋关节的炎症，结核或股骨头坏死等病变。

浮髌检查：患者平卧，患肢伸直放松。检查者左手将髌骨上方的髌上囊内液体向下挤压入关节腔，右手食指将髌骨下压，一压一放，反复数次。如关节腔内有大量积液，食指迅速放开时髌骨立即浮起，食指可感到明显的浮动感，称浮髌现象。出现浮髌现象提示关节腔内有积液。

实验室检查对鉴别诊断甚为重要。血沉和 C 反应蛋白是非特异性的炎症指标，这两项指标的测定有助于区别关节病变是炎症或非炎症性。自身免疫介导的风湿性疾病的关节炎，多有较明显的血沉和 C 反应蛋白增高；慢性感染性关节炎，如结核性关节炎也伴血沉和 C 反应蛋白明显增高；急性化脓性关节炎往往 C 反应蛋

白增高比血沉增高更明显。骨性关节炎（退行性关节病变）继发滑膜炎时血沉和 C 反应蛋白轻度增高，痛风性关节炎也多是血沉和 C 反应蛋白轻度增高。大部分骨性关节炎血沉和 C 反应蛋白不高，肥大性骨关节病、关节血肿、神经源性关节病则血沉和 C 反应蛋白往往正常。此外，血沉和 C 反应蛋白还可反映关节炎症为活动性或非活动性，血沉和 C 反应蛋白持续增高说明关节炎症仍有活动，血沉和 C 反应蛋白趋向正常反映关节炎症趋于非活动性，但血沉和 C 反应蛋白与强直性脊柱炎的活动性无明显相关性。此外，不少并存疾病可引起血沉或 C 反应蛋白增高，所以有必要除外这些情况，方有诊断参考价值。

血清类风湿因子（RF）以及抗环瓜氨酸肽（CCP）抗体测定对类风湿关节炎的诊断有重要的意义，尤其是抗 CCP 抗体。类风湿因子明显增高对类风湿关节炎有较高的敏感性和一定的特异性，其阴性不能成为排除类风湿关节炎的依据，因为约有 30% 的类风湿关节炎始终表现为类风湿因子阴性。类风湿因子轻度增高者，还需注意红斑狼疮、干燥综合征等其他结缔组织病。而 CCP 抗体与 RF 相比，具有更好的特异性，且可在关节炎早期出现。此外，其对疾病预后的判断具有重要的价值。

抗核抗体谱（ANAs）检查对结缔组织病的关节炎有鉴别诊断价值。在临床上 ANA 检测实际上是指总抗核抗体的检测，是结缔组织病的一项极其重要的筛选试验。较高浓度的抗核抗体（ANA）阳性提示结缔组织病的存在，但不能确定是哪一种结缔组织病。抗 ds-DNA 抗体对红斑狼疮的诊断有高的特异性；抗 SSA（Lo）抗体和抗 SSB（La）抗体阳性提示干燥综合征；抗 Jo-1 抗体阳性提示皮肌炎和多发性肌炎；抗 Scl-70 抗体阳性提示硬皮病（系统性硬化症）；抗 ul-RNP 抗体阳性提示混合性结缔组织病；抗 PM 抗体阳性多提示多发性肌炎和系统性硬化症重叠。由于红斑狼疮可以出现上述任何一个抗体阳性，所以如果抗核抗体和抗 ds-DNA 抗体均阳性的同时有其他抗体阳性，诊断上还是考虑红斑狼疮为主。但如果红斑狼疮患者抗 SSA 抗体或抗 SSB 抗体阳性，则患者常伴有口干或眼干症状；如果红斑狼疮患者抗 ul-RNP 抗体阳性，则常常伴有较明显的雷诺现象。

强直性脊柱炎和其他脊柱关节病患者常常伴有较高的 HLA-B27 阳性率，因此有脊柱关节病症状者如果 HLA-B27 阳性，则增加一个诊断的支持点，但其诊断仍是以骶髂关节的放射学改变为诊断的必备条件。

血清抗链球菌溶血素“O”（ASO）滴度测定增高提示有链球菌感染史，需要警惕风湿热。此外，抗 DNA 酶 B、抗透明质酸酶抗体、抗链球菌激酶抗体、抗核苷酸酶抗体的测定也具有其必要性。如果患者符合风湿热的诊断标准，应该诊断为风湿热；如果急性关节炎之前有明确的链球菌感染病史，则考虑为链球菌感染后反应性关节炎。临床上不应草率地下一个所谓的“风湿性关节炎”，以免延误原发病的诊断和治疗。

血尿酸增高以及关节炎发作时滑液培养阴性对痛风性关节炎的诊断有重要意义。

X 线检查可以观察关节面、关节腔、关节周围软组织和骨质等变化，但许多急性关节疾病的 X 线平片检查常无明显改变，故 X 线检查对慢性关节病的诊断意义较大。CT、MRI 检查对于关节的早期病变往往具有很好的判断价值。

关节腔穿刺液检查时，积液的颜色、蛋白含量、红细胞数、白细胞数和分类、涂片有无细菌、细菌培养以及动物接种等，对各种类型关节炎的鉴别诊断有一定意义。

关节镜可直接观察滑膜、软骨、半月板与韧带的形态结构，并可对病变组织取活检。针刺活检是一种操作简单、创伤小的检查方法，通过穿刺取滑液和滑膜，便于快速诊断。关节穿刺术或关节滑膜活检要严格遵守无菌操作常规，以免引起关节附加感染。

根据临床病变经过的不同，关节疾病可分为急性与慢性两大类，但急性关节炎可发展为慢性关节炎，而不少慢性关节炎亦有急性发作的表现，在鉴别诊断时应互相参考。能引起急性关节痛的有下列各种疾病见表42-1，

分别讨论如下。

表 42-1: 急性关节痛疾病的分类

I 急性感染性关节炎与感染变应性关节炎 一、金黄色葡萄球菌性关节炎 二、链球菌性关节炎 三、肺炎双球菌性关节炎 四、脑膜炎双球菌性关节炎 五、淋球菌性关节炎 六、马鼻疽病性关节炎 七、布鲁菌性关节炎 八、沙门菌属感染所致的骨关节炎 九、细菌性痢疾后关节炎 十、Reiter 综合征 十一、病毒性关节炎 十二、结核性变态反应性关节炎(Poncet 综合征)	II 自身免疫性与变态反应性关节炎 一、急性期类风湿关节炎 二、血清阴性脊柱关节病 三、风湿热的多关节炎 四、关节型过敏性紫癜 五、血清病性关节炎 六、药物变态反应性关节炎 III 代谢障碍性急性关节炎 一、急性痛风性关节炎 二、假性痛风 IV 原因未明的急性关节炎 一、松毛虫病性关节炎 二、血清阴性滑膜炎综合征
--	--

139 急性感染性关节炎与感染变应性关节病变

此类关节病变具有两种情况：一种是细菌直接侵袭关节引起关节化脓，患者的关节穿刺液涂片及细菌培养均阳性；另一种是由于细菌的毒素或代谢产物所致的变态反应性关节病变，其关节腔穿刺涂片和细菌培养均阴性，如猩红热、波状热、痢疾后引起的反应性关节炎等。

由于抗生素的广泛应用，临床上急性化脓性关节炎已经少见，感染变应性关节炎的种类也有变化，过去链球菌感染后反应性关节炎常见，而今痢疾后和尿路感染后反应性关节炎更常见。

一、金黄色葡萄球菌性关节炎

急性化脓性关节炎的病原菌最多为葡萄球菌，尤其是金黄色葡萄球菌，可发生于任何年龄，但以儿童为多见。可继发于金黄色葡萄球菌败血症，但也可由邻近的骨髓炎或软组织感染蔓延，或关节外伤细菌直接侵入所致。病变常侵犯单个大关节，以髋关节最多见，其次是膝关节、肩关节，偶见多关节的化脓性关节炎。

化脓性关节炎首先是滑膜炎，滑膜迅速肿胀、充血、白细胞浸润与关节腔渗液，关节囊及其周围组织有蜂窝织炎或脓肿形成。临床上有如下特点：① 起病急骤，常有明显的恶寒或寒战，体温迅速上升，可达 39~40℃，血象中性粒细胞明显增多；② 任何关节均可受累，以负重关节如髋和膝关节受累最多，多侵犯单关节，特征是受累关节灼热、疼痛剧烈、肿胀明显、活动障碍，较表浅的关节可有波动感，多半因肌肉痉挛使关节处于半屈位置（化脓性髋关节炎时，患肢常处于外展、外旋、前屈位）；③ 关节腔穿刺液为脓性渗出液，涂片白细胞增多，由数千~10 万个/mm³，90% 以上为中性粒细胞，涂片染色检查或培养可发现大量金黄色葡萄球菌。

关节腔穿刺液涂片染色检查或培养发现金黄色葡萄球菌是本病的最重要诊断依据。但有时可与邻近关节

的急性骨髓炎相混淆。骨髓炎的压痛点局限于干骺端而不在关节，关节虽也可有肿胀，但关节本身体征较微，渗出液培养阴性，与本病不同。本病还需与急性痛风性关节炎区别；患者缺乏痛风性关节炎的症状，尿酸正常，均易于除外急性痛风性关节炎。另外，由于关节腔内注射肾上腺皮质激素治疗过程中的污染，引起关节化脓者也不少见。

二、链球菌性关节炎

链球菌性关节炎最多并发于猩红热。猩红热多发生于儿童，其临床特点为突然高热、咽峡炎、弥漫性猩红色皮疹，继而脱皮。可出现关节、心脏、肾脏的并发症。猩红热性关节炎一般可区分为下列两型：猩红热败血症性关节炎与猩红热变态反应性关节炎。

猩红热败血症性关节炎是由于乙型溶血性链球菌侵入关节所引起，罹患关节的表现与化脓性关节炎相同。由于青霉素治疗的普遍应用，此型关节炎已罕见。猩红热变态反应性关节炎是少见的并发症，有人称之为“猩红热性风湿病”，多发生于普通型猩红热。山西等地 2235 例猩红热中，并发此型关节炎者有 40 例，占 1.8%。关节症状多在病程第一周后出现，大小关节都可累及，以下肢关节较多。病变为多发性、游走性，关节有红、肿、痛，但不化脓，症状经数天消失。这类关节炎现在多被称为链球菌感染后反应性关节炎。

在亚急性感染性心内膜炎时（多数由草绿色链球菌与溶血性链球菌引起），短暂的关节痛较为常见，特别是在起病时，但极少引起化脓性关节炎。对于链球菌感染后引起的非化脓性关节炎，称为链球菌感染后反应性关节炎。

三、肺炎双球菌性关节炎

本病是一种急性化脓性关节炎，主要发生于婴儿。如关节炎继发于肺炎，关节症状常在肺炎发病两周之后出现。本病好侵犯髋关节，脓液稠厚，不易抽出，易遗留关节强直。这类关节炎在医疗条件比较好的城市和地区已经非常罕见。

四、脑膜炎双球菌性关节炎

关节炎为流行性脑膜炎（流脑）较常见的并发症，可见于 5% 的病例。国内报告的一组病例中，以单发性关节炎为多见，多侵及大关节。以肘、膝、踝、腕关节最为多见。关节炎大部分发生在体温降至正常之后，当关节炎出现时，体温又再上升。通常表现为感染变应性关节炎，罹患关节疼痛、水肿及运动受限制，但很少发红，经过短暂，预后良好。脑膜炎双球菌性关节炎的关节化脓罕见，此病以形成脓性渗出液为特征，渗出液中含大量脓细胞，并可找到脑膜炎双球菌。

五、淋球菌性关节炎

淋球菌性关节炎是由淋菌或其毒素侵入关节腔所引起，由淋菌直接引起者是化脓性关节炎，常为单发性，最后可致关节强直。由淋菌毒素所引起者为变态反应性炎症，通常侵犯多个关节，在淋病任何时期均可发生。

淋菌性化脓性关节炎病变常波及膝、踝、肘、肩等大关节，较特别者有时可侵犯下颌关节，以致进食困难。此病的主要诊断根据是：① 患者有泌尿生殖系淋病；② 起病急骤，受累关节肿胀、疼痛、潮红、灼热与功能障碍；③ 非甾体抗炎药不能控制病情，但磺胺类及青霉素类抗生素治疗有效；④ 在关节腔内脓性渗出液中可找到淋菌。

六、马鼻疽病性关节炎

人类的马鼻疽病少见，患者都有与病马直接或间接接触史。临床上以发热、脓疱疹、深部肌肉有肉芽肿性疔肿和关节痛为特征。1961 年报告 18 例中，12 例有关节炎症改变，轻者仅有关节酸痛，重者有关节肿胀，痛较剧烈，甚至运动障碍，最常受累的是踝、膝与肩关节。

七、布鲁菌性关节炎

布鲁菌病是一种急性、亚急性或慢性全身性感染疾病，临床上以波状热型、多汗、疲乏和关节痛为特点。多并发变态反应性关节炎，仅有少数发生化脓性关节炎。常见的关节病变是滑膜炎、关节周围炎和关节旁软组织炎以及骨关节炎。国内报告一组 90 例，均有关节疼痛症状。其关节表现的特点为游走性多发性关节炎，主要侵犯大关节，依次为髋髂、髌、膝、肩、腕、肘等关节，指（趾）关节较少受累，与风湿热的多关节炎相似。

八、沙门菌属感染所致的关节炎

沙门菌属中以猪霍乱杆菌感染并发的关节炎最为常见。大多数起病突然，有畏寒、发热、头痛、四肢关节酸痛等中毒症状，伴有轻重不一的胃肠道症状，在病程中或恢复期常出现并发症。国内一组猪霍乱沙门菌感染中，有并发症者高达 68.5%，其中以骨与关节受累者最多见。临床表现以肋骨脓肿及肋骨骨髓炎最多见，或有流脓窦道形成。这种窦道与结核性或化脓性骨关节感染的窦道不同，在应用一些抗生素或休息后可自行愈合。从窦道脓液培养中常可获得猪霍乱沙门菌。关节炎往往为单关节受累，任何关节均可累及，常见于膝、髌关节，表现为关节局部肿胀、疼痛、红热和功能障碍。临床上如血清凝集反应滴度增高或逐周增高，有辅助诊断价值。自骨髓、关节滑膜液、脓液、血液中检出病原菌，可确定诊断。

九、细菌性痢疾后关节炎

痢疾后关节炎偶发生于急性细菌性痢疾发病后 2~3 周，常侵犯膝、踝、肘、腕等大关节，且为多发性，可以对称性，也可以非对称性。此时患者可再度发热，关节疼痛，关节腔内有浆液性渗出液，经 1~2 周痊愈。本病是变态反应性关节炎，非细菌直接侵袭引起，关节滑液细菌检查阴性。这类关节炎已多被称为“莱特勒综合征”的肠炎型。

十、莱特尔综合征

典型的莱特尔 (Reiter) 综合征由包涵体结膜炎衣原体感染所引起, 具有非淋病性尿道炎、结膜炎及关节炎三联症, 以青壮年男性多见。女性则往往伴有宫颈炎。莱特尔综合征首次发病往往表现为一种急性关节炎, 部分患者演变为慢性关节炎, 反复急性发作, 可迁延数月至数年。莱特尔综合征发病初期常先有尿道炎症状, 可并发前列腺炎、膀胱炎, 数天后出现结膜炎, 少数病例有角膜炎及虹膜炎, 继而出现关节症状。关节症状在此三联症中最突出, 半数患者可以没有结膜炎。通常在发病后两周内出现急性多发性关节炎, 有剧烈疼痛与灼热, 甚至肿胀。症状从一个关节开始渐波及其他关节, 最常侵犯的是负重的大关节, 如膝和踝关节, 其他如指、趾、腕、髌、脊椎关节均可累及, 最后又固定于一二个关节, 如膝与骶髂关节。关节腔渗出液培养阴性, 血沉和 C 反应蛋白增高。部分患者可伴有发热。此病的眼部和尿道症状多在数天至数周消失, 但关节炎一般经过 2~6 个月才痊愈, 部分病例可反复复发, 致关节症状迁延一至数年之久, 往往遗留肌肉萎缩, HLA-B27 阳性的患者可发展为强直性脊柱炎。

莱特尔综合征在病程中可在尿道、滑膜液及结膜分泌物中分离出衣原体, 血清学检查特异性抗体阳性滴度增高。免疫学研究还证明人类白细胞抗原 HLA-B27 与莱特尔综合征有关, 60%~96% 的病例为 HLA-B27 阳性。

十一、病毒性关节炎

某些病毒感染 (流行性腮腺炎、腺病毒感染、风疹、病毒性肝炎、登革热、虫媒病毒感染、传染性单核细胞增多症等) 可出现多发性关节炎, 病变多为自限性, 特别多见于病程的前驱期。

风疹可有多发性关节炎的表现, 常累及肢体的小关节, 罹患者大多为年轻人, 尤以女性居多。关节炎与皮疹同时出现, 或稍后于皮疹而出现。关节炎症在两周之内消退, 不遗留任何关节损害。

乙型病毒性肝炎也较常并发关节炎。关节炎 (有时并发皮疹) 可在黄疸发生前数天乃至两周出现, 或与黄疸同时出现。关节炎也可见于无黄疸型病例。关节炎为自限性, 可累及大、小关节, 痊愈后不遗留关节损害。如累及双侧手关节, 可误诊为类风湿关节炎。同时可有肝功能异常。在前驱期, 血清与关节滑液常可检出乙型肝炎病毒抗原。关节滑膜炎被认为是由于肝炎病毒抗原与抗体的免疫复合物所引起。

十二、结核性变态反应性关节炎 (Poncet 综合征)

结核性变态反应性关节炎是由结核杆菌毒素引起的机体变态反应, 多并发于成人原发性肺结核和淋巴结核, 个别并发于肠结核或肾结核, 不属于罕见病例。病因与由结核杆菌直接感染引起的单发性结核性关节炎不同。可以呈急性或慢性, 患者大多数为青年, 本病急性发作时表现为弛张热或不规则型热、乏力、结节性红斑和关节炎。临床上出现下肢为主的结节性红斑, 需警惕结核性变态反应性关节炎。有时以关节症状为主要的临床表现, 可以酷似风湿热的多关节炎。往往表现为多发性游走性关节痛, 急性期关节有红、肿、热、痛等征象, 常由小关节开始, 渐而波及大关节, 主要为指、腕、膝、踝、肩、腰椎等关节。部分病例仅有关节酸痛。结核性变态反应性关节炎有周期性好转与恶化的特点。

结核性变态反应性关节炎的诊断主要根据以下几点: ① 患者体内有结核病灶; ② 出现风湿病样关节症状; ③ 结核菌素试验阳性; ④ 无心脏受累的病征; ⑤ 非甾体抗炎药治疗无效, 而抗结核药物治疗有效。

结核性变态反应性关节炎的诊断较难，常误诊为风湿热的多关节炎，据文献报告在一组 52 例结核性变态反应性关节炎病例中，36 例曾被误诊为风湿病而进行抗风湿治疗。因此对已诊断为风湿热的病例，仍需警惕有此病的可能性。凡青年患者，有关节症状及结节性红斑，经充分的抗风湿治疗无效，又无其他疾病可以解释者，应警惕此病，进一步找寻结核病灶，并作结核菌素试验，如为强阳性，说明体内有结核感染，可作抗结核的诊断性治疗。抗结核治疗的反应是诊断本病的重要依据；如治疗后关节症状和发热均消退，诊断可以确定。但抗结核治疗后一般发热消失最快，关节症状与结节性红斑消退较慢；因此，如抗结核治疗后关节症状尚未迅速消退，也不能否定其治疗作用，有怀疑时仍需积极继续抗结核治疗。

本病有慢性复发倾向，其慢性型的经过较缓和，关节痛比其他症状恢复较慢，常持续半年或 1~2 年方完全消失，但不遗留关节畸形或强直，与类风湿关节炎也有所不同。

140 自身免疫性与变态反应性关节炎

一、急性类风湿关节炎

类风湿关节炎通常起病缓慢，呈慢性经过。大约有 10% 的类风湿关节炎起病急骤，患者可以准确地告诉你具体的起病日期。部分患者表现为发热，全身不适，关节红肿、痛，血中白细胞增多等。本病的关节肿胀持续时间较长，单纯用非甾体抗炎药疗效多不理想，而激素对缓解关节肿痛效果较快，但不宜依靠激素治疗类风湿关节炎。不少临床医生习惯地常规给类风湿关节炎患者静脉滴注青霉素加地塞米松，虽然能快速达到消肿止痛的作用，但这种疗法是不恰当的。因为青霉素对类风湿关节炎并无疗效，而类风湿关节炎的治疗不应该用地塞米松，如果需要用激素，则应选用小剂量的泼尼松，一般情况下每日不超过 10mg 泼尼松为宜，并需要与缓解病情的抗风湿药一起使用，以免日后撤药困难。

按照美国风湿病学会的诊断标准，对初次发病的类风湿关节炎的诊断，强调关节肿痛持续 6 周以上，以便与其他的急性关节炎鉴别，因为类风湿关节炎本身是一种慢性关节炎（参见第 143 节）。

二、血清阴性脊柱关节病（参见第 143 节）

以外周关节炎为首发症状的部分强直性脊柱炎，尤其是少年型强直性脊柱炎，多数为急性、亚急性起病的下肢大关节不对称肿痛，或双侧关节交替型疼痛或肿痛，容易被误诊为感染性关节炎。又由于少年发病、下肢大关节交替性疼痛，容易误认为是游走性关节炎；局部放射学检查多无骨质破坏，容易误认为是非侵蚀性关节炎；青霉素加地塞米松静脉滴注可以消肿止痛，认为是青霉素治疗有效。许多医生根据这些而将少年型强直性脊柱炎误诊为多关节炎的风湿热。

中年男性的反应性关节炎，常常为踝关节或以足背为主的、突然起病的红、肿、热、痛，这类患者在临床上往往被误诊为痛风，但按痛风治疗效果欠佳。痛风急性发作最初常侵及跖趾关节，其次是足背、踝、手指、膝关节等，常为单个关节发炎，第一次发作多在夜间。

三、风湿热

风湿热是链球菌感染后引起的一种自身免疫性疾病。多见于儿童和青少年，常表现为多关节炎、心脏炎、舞蹈病、皮肤环形红斑等。主要的危害是心脏炎导致心瓣膜损害，称为风湿性心脏病。

关节炎是风湿热的主要表现之一，以多发性、大关节、游走性关节炎为典型特征，多数为急性或亚急性，一般不发展为慢性关节炎，也不导致关节侵蚀性破坏或畸形。关节炎往往表现为不同程度的红、肿、热、痛，呈游走性，肿痛关节往往在数小时至数日后自然消退，而原来没有肿痛关节又出现关节炎的表现，所以称为游走性关节炎。临床需要注意的是，血清阴性脊柱关节病常出现变换部位、反复发作的关节炎，每次持续数周至数月，不可将此误认为是游走性关节炎而导致误诊。

风湿热的诊断主要根据如下特点：

1. 发病前 1~4 周有溶血性链球菌感染史（咽炎、扁桃体炎等）。
2. 急性游走性多关节炎。
3. 常伴有心脏炎、皮下结节、环形红斑，儿童可伴有舞蹈病等。
4. 血清中抗链球菌溶血素“O”浓度明显增高，抗 DNA 酶 B 增高。
5. 炎症消退后罹患关节不遗留强直或变形。

四、关节型过敏性紫癜

过敏性紫癜属于一种微小血管性血管炎。主要表现为皮肤对称性皮下出血点或紫癜，以四肢多见，可累及肾脏，轻者仅见镜下血尿，重者可发展为慢性肾功能不全，个别可出现急进性肾炎。也有部分患者表现为关节肿痛或腹痛。此病具有皮肤紫癜兼关节症状者，称为关节型过敏性紫癜 [许兰 (Schönlein) 综合征]。关节症状可自轻微的疼痛以至明显的红、肿、疼痛与功能障碍。一般累及膝、踝、肘和腕关节，以膝关节最多见。本病的关节症状具有多发性、游走性和对称性的特点，颇似风湿热的多关节炎。下列几点有助于鉴别诊断：

1. 过敏性紫癜的皮疹表现可为紫癜、荨麻疹、疱疹、多形性红斑或溃疡坏死，多分布于四肢，尤以下肢近关节周围伸侧为显著，有对称性的特点。
2. 本病较常并发肾炎，尤其是以肾性血尿为主，很少并发心脏炎。
3. 心动过速、发热、多汗及血沉加快均不如风湿热的明显。
4. 抗“O”和抗 DNA 酶 B 阴性，而风湿热多为阳性。

五、血清病性关节炎

血清病乃由于注射动物血清（最常见者为马血清）所引起的一种变态反应，其特点为在一定的潜伏期后出现皮疹、发热、水肿与多发性关节炎，少有多发性神经炎、肾小球炎和（或）心肌炎等严重并发症。症状常于注射血清后 6~12 天出现，也可延至 2~3 周之久。

50%~60% 的血清病患者有关节炎的表现。大部分仅为轻度疼痛与不适感。极少数于罹患关节有红、肿、热与关节腔渗液。渗出液含大量中性分叶核粒细胞，沉淀素试验常显示渗出液中含有马血清。常累及的关节为膝、踝、肘、腕及手足的小关节，其他关节受累较少。根据以上特点，血清病性关节炎的诊断不难确定。

六、药物变态反应性关节炎

药物过敏也可发生关节痛和关节炎，可同时伴有其他系统过敏表现。有报告肌肉注射青霉素两周后可引起血清病样反应，如荨麻疹、血管神经性水肿、发热、淋巴结肿大与关节肿胀、疼痛；此外，也有报告甲硫氧嘧啶、丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑等抗甲状腺药物过敏，引起中性粒细胞减少、发热和关节痛。肼苯哒嗪 (hydralazine) 也有引起变态反应出现发热和多发性关节炎。药物变态反应性关节炎的最大特点是关节症状发生于用药之后，停药后或应用肾上腺皮质激素治疗，症状迅速消退。

风湿热、过敏性紫癜与一些结缔组织病的鉴别见表42-2。¹

表 42-2: 风湿热、过敏性紫癜与一些结缔组织病的鉴别

症状、体征与 实验室检查	风湿热	过敏性紫癜	类风湿 关节炎	系统性 红斑狼疮	皮炎炎	结节性 多动脉炎
关节炎	++	+	+++	++	(+)	+
皮下小结	++	-	+	+	-	+
肌炎	-	-	+	+	++	+
心脏炎	++	-	+	++	+	+
多发性浆膜炎	+	(+)	+	++	(+)	+
胃肠炎症状	-	++	-	+	+	+
高血压	-	(+)	-	+	-	++
眼症状	-	-	+	(+)	-	-
肾症状	(+)	+	(+)	++	-	++
抗“O”增高	+++	(+)	+	-	-	-
水杨酸制剂有效	佳	不佳	轻微	不佳	不佳	不佳
关节畸形与强直	-	-	++	(+)	-	-
特殊 X 线征	-	-	++	(+)	-	-

141 代谢障碍性急性关节炎

一、急性痛风性关节炎

常见的代谢障碍性急性关节炎是急性痛风性关节炎。

痛风是由单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病，与嘌呤代谢紊乱和（或）尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关，特指急性特征性关节炎和慢性痛风石疾病，主要包括急性发作性关节炎、痛风石形成、痛风石性慢性关节炎、尿酸盐肾病和尿酸性尿路结石，重者可出现关节残疾和肾功能不全。主要见于成年男性和更年期以后的女性。有家族病倾向，与食物结构有关，常见于食肉过多及营养丰富者，急性发作常与暴食、酗酒等因素有关。感染、外伤、情绪激动或手术等也可成为急性发作的诱因。

¹+++：必发；++：多见；+：少见；(+)：偶见；-：不存在

急性发作最初常侵及跖趾关节,其次是足背、踝、手指、膝关节等。肩及髋关节甚少累及。痛风第一次发作多在夜间。开始时常为单个关节发炎,罹患关节呈红、肿、热、痛与运动障碍。急性发作历时数天(一般为3~10天)或数周缓解,关节外形及运动功能也恢复。大多数病例经一段时期后又第二次发作关节肿痛,经反复多次发作后演变为慢性痛风性关节炎,慢性痛风性关节炎的诊断参见第143节。

二、假性痛风

假性痛风是一种由焦磷酸钙二水合物结晶引起的、常累及老年人的关节炎。发病机制未明。本病常累及50岁以上的人,发病率因年龄递增而增加。男女均可罹患。其特征性X线表现是关节软骨的钙化。最常累及膝关节以及其他大关节。曾报告有家族性病例。诊断主要根据病史、X线摄片检查以及罹患关节的滑液检查。在急性发作期,关节滑液中有大量中性粒细胞,焦磷酸钙二水合物结晶常发现于细胞外或中性粒细胞内;在慢性病例中则这些结晶较少见,如有发现,则最常位于中性粒细胞内。本病国内仅见少数报告。

142 原因未明的急性关节炎

一、松毛虫病性关节炎

本病大多由于集体进入虫害区松山劳动,接触松毛虫或被其污染的松枝、松针、柴草而暴发大、小流行,有时为散发性。起病大多在接触后两天之内,全身症状较轻,而局部症状明显。在多个大、小关节发生肿胀、疼痛与运动障碍,但红肿轻微。疼痛逐渐加剧,可如刀割样。少数病例于局部组织或肌腱形成肿块,逐步增大,经1~2个月消散或溃破自愈。血沉多明显加快。经抗过敏药物及激素治疗后较快康复。少数重症病例演变为慢性,关节变形、肌肉萎缩、功能明显障碍,X线片上显示骨质疏松与破坏、关节间隙不对称性狭窄或消失、骨膜增生。

二、血清阴性滑膜炎综合征

血清阴性滑膜炎综合征也称缓和的血清阴性的对称性滑膜炎伴凹陷性水肿综合征,是一种病因未明、特殊类型的以关节炎为主要表现的风湿性疾病。临床表现为急性对称性、水肿性多关节炎,主要累及老年人,病变多累及手和足关节附近及背侧的肌腱。类风湿因子阴性。X线无骨质侵蚀性改变。此病多呈良性经过,缓解后不遗留功能障碍。

参考文献

1. 辛光宾,等. 结核感染过敏性关节炎12例误诊分析. 中国实用内科杂志, 2001, 21 (3): 179
2. 吴宗智. 结核感染过敏性关节炎12例治疗体会. 现代中西医结合杂志, 2004, 13 (3): 372
3. 荣风欣,田春辉,荣宁. 松毛虫骨关节病1例报告. 中国中西医结合影像学杂志, 2004, 2 (4): 317
4. 王仁崇,等. 痛风性关节炎的研究进展. 中华风湿病学杂志, 2011, 15 (9): 647-650