

# 血糖值反差的警示

林 兰

〔作者简介〕 林兰,现任中国中医研究院广安门医院内分泌科主任医师、国家中医药管理局“全国中医糖尿病专病中心”主任,“全国中医内科内分泌重点学科”学术带头人,中国中医研究院首席研究员、博士研究生导师。中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员、中华中医药学会甲状腺疾病专业委员会副主任委员,卫生部有突出贡献专家。获国家(部级)重大科技成果二等奖1项、北京市科技进步奖2项、中国中西医结合学会科技成果奖3项、国家中医药管理局科技进步奖1项、中国中医科学院科技成果奖8项;获得国家专利1项。

世界卫生组织公布的数据显示,全世界1/3患者的死亡不是由于所患疾病本身,而是药物不良反应和不合理用药所致。用药安全始终是医疗工作者所关注的焦点。

高血糖是糖尿病的特征性表现,限于患者对糖尿病的认知力、对生活干预不力、对降糖药物应用不合理等因素,使约60%的糖尿病患者血糖不能得到满意控制,主要表现为慢性高血糖、波动性高血糖、医源性低血糖等,血糖值反差过大对机体造成严重损害。

## 一、慢性高血糖

1. 慢性高血糖的危害性:长期持续性高血糖可引起血管内皮细胞受损,血管内皮功能异常是糖尿病心血管并发症的病理基础,受到国际卫生组织的高度关注。沉重的生命代价:糖尿病使患者过早降低生活质量、过早发生心血管疾病、肾病而死亡;过早引起失明、截肢、痴呆而致残等,为此付出巨大的代价。慢性高血糖是导致慢性并发症的主要因素,尤其血管病变是糖尿病患者致死致残的主要因素和病理基础。

2. 血糖控制与心血管终点事件:美国糖尿病控制及并发症试验(DCCT)<sup>[1]</sup>与英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)首先确立血糖控制在糖尿病治疗中的重要性,并确定糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)为血糖评价的金标准<sup>[2]</sup>。大量临床验证表明,血糖控制与心血管终点事件关系密切:(1)UKPDS资料显示新诊断的2型糖尿病患者中已有50%存在大血管病变、约2/3的糖尿病患者死于心脑血管病变<sup>[2]</sup>;在全因死亡中,糖尿病心肌梗死占40%,故有学者提出“糖尿病是冠心病的等危症”。糖尿病罹患心血管疾病(CVD)的危险

性是非糖尿病患者的2~4倍,HbA<sub>1c</sub>每升高1%,男性糖尿病患者CVD危险增加2~3倍,女性增加3~5倍。(2)高血糖的控制:UKPDS进行强化血糖治疗,结果使糖尿病终点危险性下降12%、微血管病变(视网膜、肾、周围神经病变)危险性下降25%、全因死亡危险性下降6%、心肌梗死危险性下降16%、心力衰竭危险性下降9%、下肢血管病变危险性下降35%<sup>[2]</sup>。可见,严格控制血糖对降低糖尿病血管病变非常重要。欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲糖尿病研究协会(EASD)认为全面控制血糖、血压、血脂等多种危险因素,可显著改善2型糖尿病的预后,使死亡危险降低57%、心血管事件降低59%。导致慢性高血糖主要由于患者对糖尿病认知力低,心理、饮食、运动等基础治疗和降糖药物治疗不规范所致。

## 二、波动性高血糖

1 波动性高血糖的危害性:血糖的变异性对糖尿病慢性并发症的发生有着严重的不良影响:(1)血糖变异性是预测病死率的重要因子;Dosssett等<sup>[3]</sup>对848例重症监护病人血糖变异性回顾性研究,结果发现死亡组血糖变异程度显著高于生存组;对7049例重症患者血糖检测显示,生存组与死亡组血糖平均标准差分别为 $1.7 \pm 1.3 \text{ mmol/L}$ 、 $2.37 \pm 1.6 \text{ mmol/L}$ ,多元回归分析结果,平均血糖和平均标准差与病死率呈正相关,可见血糖变异性是预测病死率的重要因子<sup>[4]</sup>;(2)血糖变异性与心血管病变的关系:①2008年欧洲心血管年会报告,对1053例急性冠脉综合征(ACS)患者,其中糖尿病348例,非糖尿病705例,空腹血糖差值分析结果表明,血糖变异度(MGV)越高,心电图ST段抬高率与心肌梗死发生率也越高,波动性高血糖内皮功能损伤程度显著高于稳定性高血糖;②欧洲

糖尿病诊断标准的合作分析 (diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe, DECODE) 研究发现,餐后 2h 血糖升高的非糖尿病人群 CVD 病死率为血糖正常人群的 2 倍,故认为无论是否是糖尿病,凡餐后高血糖是糖尿病患者心血管事件发生与死亡的独立因素的结论;③对餐后血糖变异程度与老年 2 型糖尿病认知力的评分为负相关,严格控制血糖变异可延缓老年糖尿病患者认知能力下降。

2. 波动性高血糖的相关因素:随着对波动性血糖的认识、动态血糖检测技术的完善,为精确评估血糖的稳定性奠定了基础,更加有利于波动性血糖评价参数的建立和实际应用。(1) 血糖变异程度与炎症因子标志物的关系:基础研究证实,波动性高血糖可激活蛋白激酶 C、增加氧化应激、黏附因子的基因转录,介导血管内皮的损伤,促进血管内皮细胞凋亡、血管炎症的加剧,最终加速动脉粥样硬化的形成。(2) 血糖值波动性的评价:综合研究提示不同血糖评价参数反应不同血糖层面:长期评价参数 HbA1c 与平均血糖关系密切;血糖波动参数与最大血糖波动参数呈线性关系;对糖尿病血糖评价应注重 HbA1c、空腹血糖、餐后血糖、血糖波动性等指标的全面评价<sup>[5]</sup>。(3) 变异性高血糖相关原素与稳定血糖的策略:导致变异性高血糖主要因素为生活干预不规范,多数患者误认为主食越少越好,常发生低血糖,继之出现高血糖,甚至发生饥饿性酮症;降糖药物应用不规范,见血糖高就加降糖药或胰岛素,或经治疗后血糖正常误认为治愈而停药或减药,药量直上直下而导致血糖波动。稳定血糖波动策略:规范饮食结构与饮食合理分配、合理选用降糖药物,宜从小剂量开始,逐渐调整剂量或联合用药,直至血糖控制满意。优选能延缓肠道对葡萄糖的吸收、降低餐后血糖、减少血糖波动的降糖药物。

### 三、医源性低血糖

1. 低血糖的危害:血糖低于 2.78mmol/L (50mg/dl) 会出现临床表现以交感神经过度兴奋及脑功能障碍为特征的综合征。低血糖有功能性、器质性、医源性等不同,严重的低血糖引起昏迷,称低血糖昏迷(或低血糖脑病),及时予以葡萄糖可使低血糖迅速缓解,严重低血糖可引起脑实质损害而致死。Cryer 等曾指出:“一次严重的医源性低血糖或由此诱发的心血管事件可能会抵消一生维持血糖在正常范围所带来的益处”。美国糖尿病学会(ADA)低血糖工作组认为不管是否是空腹状态,只要血糖值  $\leq 3.9\text{mmol/L}$  就应按低血糖处理<sup>[1]</sup>。退伍军人糖尿病

对照研究(VADT)对强化血糖控制的研究发现,强化治疗组比标准治疗组低血糖发生率显著增加。低血糖会加重心血管病变,可使心率增快、脉压增加、心绞痛发作,以至发生心肌梗死,导致冠心病患者病死率增高。Ming Wei 等在一项纳入 40069 例研究对象的前瞻性队列研究中发现,低空腹血糖患者的心血管疾病死亡风险比血糖正常者增加 2.7 倍,全因死亡相对风险增加 2 倍<sup>[2]</sup>。强化血糖控制增加低血糖的风险,增加心血管事件、低血糖是心血管事件危险重的因素。

2. 医源性低血糖的病因:医源性低血糖指降糖药物使用不合理所引起的。(1) 胰岛素:机体对胰岛素治疗的效应与胰岛素的剂型、剂量、给药途径、胰岛素在体内作用持续时间、发挥作用的强度等有关。胰岛素引起低血糖:①胰岛素过量;②餐后血糖值和胰岛素高峰值不同步;③运动过度,尤其注射胰岛素后未及时加餐;④饮酒可加强胰岛素的作用,促进低血糖的发生,严重者可导致低血糖昏迷。(2) 口服降糖药:应用口服降糖药尤其磺脲类药最易引起低血糖:①剂量过大;②磺脲类药刺激胰岛素的释放,促使第 1 时相胰岛素分泌增加,加强胰岛素对胰岛素受体的敏感性等而易引起低血糖。因药物引起低血糖占治疗总数的 6%,其中多数为剂量过大或服半衰期长的降糖药在体内蓄积有关。(3) 潜在性影响血糖的药物:与磺尿类降糖药能产生协同作用,加强降糖效应的药有氯霉素、双香豆素、磺胺类药、安妥明、水杨酸类药等。具有刺激胰岛分泌胰岛素的药有  $\beta$  肾上腺能刺激剂、 $\alpha$  肾上腺能阻滞剂等。抑制胰升血糖素的释放,减少糖原异生的药有普萘洛尔、利血平等。此外吗啡、去敏灵等药均可诱发低血糖。(4) 假药误导:社会上出现所谓“中药”保健药、中成药,其实掺入降糖西药,多数用的是磺酰脲类中降糖力度大、半衰期长的格列本脲发生严重的低血糖,或苯乙双胍发生乳酸性酸中毒,给患者造成严重的甚至是不可挽回的后果。

3. 低血糖临床表现:低血糖的临床表现比较复杂,按其发作情况可分为急性、亚急性和慢性 3 种。(1) 急性低血糖:①交感神经兴奋症状为主,血糖迅速下降。患者出现饥饿感、出汗、心悸、乏力、颤抖、头晕、面色苍白、焦虑、紧张、肢冷、心动过速、血压升高等。睡眠时发生低血糖,患者可突然觉醒,皮肤潮湿多汗,加餐后可缓解或体内拮抗胰岛素的激素分泌可自行缓解;②中枢神经系统症状,表现低血糖不能很

快恢复,出现急性脑功能障碍患者以头痛,视物模糊,精神失常,定向力差,吐字不清,反应迟钝,意识障碍,脑缺血性瘫痪,中枢神经衰竭而死亡;③老年患者或心功能不全者,低血糖可引起高肾上腺素血症,促使心绞痛、心律紊乱、心肌梗死、急性肺水肿以及心力衰竭的发作而死亡。(2)亚急性低血糖:表现以精神紊乱为特点,血糖较为缓慢下降所引起的低血糖。临床表现以行为异常、情绪不安定,轻者痴呆不语、两眼发直、不知饥饱,重者狂躁不安、性格变态、幻觉、妄想等。(3)慢性低血糖:以中枢神经和周围神经广泛损害引起低血糖后遗症为特点,为长期严重低血糖引起脑部缺糖、缺氧所致。①慢性低血糖主要表现:意识恍惚,定向丧失,嗜睡,多汗,震颤,语言不清,狂躁,木僵等症。继之大脑皮质下受抑制,出现神志不清,躁动不安,心动过速,瞳孔散大,甚则强直性惊厥;②退伍军人糖尿病对照研究(VADT)对强化血糖控制追踪观察发现:强化治疗组与标准治疗组相比低血糖发生率显著增加。Fisman 等对 14670 例不同血糖水平的冠心病患者进行为期 8 年的随访,发现低血糖是冠心病患者病死率和癌症病死率增加的主要因素。2008 年糖尿病和心血管病行动(ADVANCE)、2 型糖尿病强化降糖的效果(effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes, ACCORD)、VADT 3 项大型糖尿病临床试验结果公布:强化血糖控制并不能显著减少心血管事件。ADVANCE 研究,对 11140 例 2 型糖尿病患者,随访 5 年结果强化治疗组患者病死率与大血管事件发生率略低于标准治疗组,两组无显著性差异、而强化治疗组严重低血糖事件发生率显著增加。ACCORD 研究,对 10251 例高危中老年 2 型糖尿病患者,随机进行强化治疗和标准降糖治疗,主要观察终点事件:非致死性心肌梗死、非致死脑卒中和心血管相关死亡的复合终点,原计划随访 5 年。在随访 1 年时,强化降糖组死亡人数及低血糖事件发生率明显高于标准治疗组,随访 3.5 年强化降糖组被迫改为标准治疗。VADT 研究,对 1791 例受试者接受治疗 6 个月,强化治疗组不良事件(低血糖)发生率显著高于标准治疗组。综上所述,低血糖是诱发糖尿病心血管事件的主要因素。糖尿病治疗目标是减少心血管事件、降低大血管终点事件、要求血糖得到长程、持续、稳定的控制。

4. 低血糖的特异性反应:低血糖特异性反应即为低血糖后的高血糖。胰岛素、口服降糖药用量过大或不足,均可发生低血糖或高血糖。用量过大,所出现

的低血糖后的高血糖,称为苏木杰(Somogyi)现象。这种低血糖特异性反应,于 20 世纪 30 年代由 Somogyi 发现胰岛素用量过大,可导致糖尿病人的血糖不稳定,当减少胰岛素用量时,反使病人尿糖减少,血糖下降,于是他提出“有低血糖就有高血糖”结论。这种低血糖后的高血糖现象为“苏木杰现象”。(1)临床表现:①血糖忽高忽低;②24h 尿糖多,血糖低;③降糖药用量增加,而高血糖得不到控制;④经常发生低血糖现象;⑤无症状性低血糖:常见于老年患者,鉴于老年人合并症多,肝肾功能不全、代谢缓慢等,药物易在体内蓄积而发生低血糖等。(2)发生机制:由于发生低血糖,机体出现自身保护反应,通过负反馈调节机制,即神经内分泌免疫网络,促使升糖激素如胰高糖素、肾上腺素、皮质醇、生长激素等分泌增加,从而使血糖回升,以致出现高血糖。老年患者发生低血糖常不易察觉,尤其未住院的患者,在家中一旦出现低血糖,由于不能及时检测血糖,当到医院检查血糖多半很高。医生常常忽视低血糖后的高血糖,错误地以高血糖进行调节胰岛素,不断加大胰岛素的用量。结果愈加愈高,形成恶性循环。(3)防治原则:低血糖后的高血糖必须与高血糖相鉴别,应减少降糖药的用量。

病例列举:[病例 1]患者,男性,62 岁。患糖尿病 23 年,身高 172cm,体重 56kg, BMI18.8,空腹血糖 322mg/dl(17.9mmol/L),诺和灵 30R 28U/d。主诉:消瘦、疲劳、夜尿多(6~8 次/夜)。患者要求:增加体重、减少夜尿次数、取消胰岛素治疗改口服药。治疗结果:1 个月后,体重 59kg,空腹血糖 120~140mg/dl(6.7~7.8mmol/L),夜尿减为 3~4 次/夜。治疗方案:优降糖 2.5 毫克/早、诺和灵 30R 4U 单位/晚。[病例 2]患者,男性,49 岁,患糖尿病 12 年。主诉:口干、乏力、手足麻木、视物模糊、失眠、便秘。原用药:诺和灵 R:早 40U、午 40U、晚 40U,来得时 27U 睡前、另服格华止 500mg 3 次/日,空腹血糖 19.7mmol/L,尿常规:葡萄糖(GLU) 1000mg/dl,酮体(KET) 50mg/dl。治疗调整:诺和灵 30R 早 18U,晚 12U;诺和龙 1mg,中午饭前服。结果:2 周后空腹血糖 5.7mmol/L,尿常规(-)。(4)低血糖的防治:首先必须鉴别高血糖还是低血糖后的高血糖;前者应加大降糖药用量,后者应试探性逐步减少降糖药的用量。(5)低血糖的即时处理:视低血糖程度的轻重,轻度低血糖加餐可自行缓解;中等度可用 5%~10%葡萄

(下转第 19 页)

2 梁晓春. 糖尿病周围神经病变与消渴兼证“筋痹”及其中医治疗[J]. 中国临床医生, 2006, 34(5): 17-18

3 倪青. 起病隐匿易漏诊误辨证施治宜标本兼顾——治疗糖尿病周围神经病变经验[J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(8): 451-452

4 李俊美, 吕仁和教授治疗糖尿病周围神经病变的经验[J]. 四川中医, 2008, 26(10): 7-8

5 高长玉, 韩淑芬, 段伟松, 等. 糖尿病周围神经病变的中医证候分布[J]. 中医杂志, 2008, 49(2): 153-156

6 孙连庆, 梁晓春, 姜楠, 等. 172例糖尿病周围神经病患者中医证候特点与神经传导速度的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(2): 166-168

7 高长玉, 段伟松, 潘栓珍, 等. 糖尿病周围神经病变中医辨证与电生理所见关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(8): 686-688

8 刘敏. 糖尿病患者周围神经电生理改变与中医证型的关系探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(2): 132-134

9 陆海芬, 姜亚军, 王珏. 糖尿病周围神经病变不同证型与神经传导速度关系的研究[J]. 四川中医, 2008, 26(8): 74-75

10 胡湘. 糖尿病周围神经病变的中医证型与神经传导速度相关性探讨[J]. 广西中医药, 2005, 28(1): 12-13, 54

11 吴群勋, 梁晓春, 姜楠, 等. 148例2型糖尿病患者运动神经传导速度分布与中医证候特征分析[J]. 中医杂志, 2008, 49(3): 251-254

12 吴群勋, 梁晓春, 姜楠, 等. 2型糖尿病患者交感神经皮肤反应检测与中医证候研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(1): 24-27

13 陈红霞, 魏华, 冯维斌, 等. 糖尿病周围神经病变血瘀证的客观化

研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 47-49

14 段伟松, 高长玉, 杨东宁, 等. 糖尿病周围神经病中医证候辨证与客观指标相关性探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(1): 51-52

15 陈发胜, 郎江明, 孙丰雷, 等. 糖尿病周围神经病变中医辨证与内皮素、血栓素的相关性研究[J]. 河北中医, 2002, 24(2): 96-97

16 寇秋爱, 张广德, 魏子孝, 等. 糖末宁颗粒治疗糖尿病周围神经病变(气虚络阻证)432例临床研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 66-69

17 陈红霞, 莫秀云, 郭友华, 等. 糖痹胶囊治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变50例临床观察[J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 901-903

18 张玲珍, 李晓晓, 闫彩香. 加味桃红四物汤治疗2型糖尿病周围神经病变气阴虚血瘀证浅析[J]. 中医药学刊, 2005, 23(2): 378-379

19 周铭. 行气化浊活血法治疗糖尿病周围神经73例[J]. 中医药信息, 2002, 19(4): 47-48

20 许惠玲. 辨证施治治疗糖尿病周围神经病变45例[J]. 陕西中医, 2008, 29(12): 1607-1608

21 郑姜钦, 李红, 吕绍光. 滋阴益气活血法治疗糖尿病周围神经病变48例[J]. 福建中医学院学报, 2007, 17(6): 10-12

22 季聚良, 陈大舜. 滋阴益气活血熄风通络法对DPN患者红细胞内糖醇含量和神经传导速度的影响[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(6): 1197-1199

(收稿: 2010-03-08)

(修回: 2010-04-08)

(上接第5页)

糖液 20~40ml 口服, 或胰高血糖素 1mg 肌肉注射; 严重低血糖, 持续时间较长者, 用氢化可的松 100~300mg 加于 5%~10% 葡萄糖液体中静脉滴注; 必须警惕低血糖昏迷持续 6h 以上, 可致大脑功能损害不可逆。

糖尿病是冠心病的等危症, 慢性高血糖是糖尿病心血管病变的重要病理基础。控制血糖主要目标是降低心血管事件、大血管终点事件; 波动性高血糖加速、加重心血管事件的发生与发展, 警惕苏木杰现象; 生活干预与降糖药物干预不规范是导致高血糖、波动性高血糖、低血糖的主要因素; 控制血糖达标, 因人而异, 基于个体化规范生活干预和合理用药、降糖药物调整剂量; 起始量宜少不宜大、宜缓不宜急; 调整量宜梯形递增, 不宜直上直下; 联合用药宜早不宜迟, 以达到平稳控制血糖。

### 参考文献

1 The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl Med*, 1993, 329(14): 977-986

2 UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853

3 Dossett LA, Cao H, Mowery NT, et al. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg*, 2008, 74(8): 679-685

4 Efi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006, 105(2): 244-252

5 Monnier L, Colette C, Boegner C, et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes; why? when? whom?. *Diabetes Metab*, 2007, 33(4): 247-252

(收稿: 2009-10-26)

(修回: 2010-03-25)