

类固醇糖尿病患者 53 例临床特点分析

邱杰山 胡作祥 沈水娟 李青华 王时敏

摘 要 **目的** 观察类固醇糖尿病(SDM)患者的一般临床表现、血糖波动特点及血清胰岛素(INS)及 C 肽释放特点,探讨 SDM 的发病机制,以期有助于对 SDM 的早期诊断及合理治疗。**方法** 服用糖皮质激素(GC)治疗的患者 53 例,收集患者的一般临床资料,并行 INS 及 C 肽释放试验,与正常对照组进行比较。**结果** 年龄、阳性家族史等是 GC 诱发 SDM 的高危因素。尿糖、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)的测定有助于对 SDM 的早期诊断。SDM 患者全天血糖波动呈现下午至睡前血糖较高而早晨及空腹血糖仅轻度升高的特点。SDM 组患者 30min 及 60min 血清 INS 及 C 肽均较正常对照组低($P < 0.01$),提示 SDM 患者体内 INS 存在相对或绝对不足。SDM 患者血清 INS 及 C 肽的达峰时间较正常对照组明显延迟($P < 0.01$),且 SDM 患者 180min 血清 INS 及 C 肽水平均未恢复至空腹水平($P < 0.05$),提示 SDM 患者存在胰岛 β 细胞分泌功能异常和胰岛素抵抗(IR)。**结论** 需提高对 SDM 早期诊断的警惕性,INS 相对或绝对不足、胰岛 β 细胞分泌功能异常和 IR 是 SDM 发生、发展的重要机制。

关键词 类固醇糖尿病 胰岛素 C 肽 临床特点

A Clinical Analysis of 53 Patients with Steroid Diabetes Mellitus. Qiu Jieshan, Hu Zuoxiang, Shen Shuijuan, Li Qinghua, Wang Shimin. Department of Nephrology, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract **Objective** To investigate the characteristics of clinical manifestations, blood glucose fluctuations, insulin (INS) release and C-peptide release of the patients with steroid diabetes mellitus(SDM), in order to contribute to the early diagnosis and treatment of SDM. **Methods** Information of total 53 patients with chronic kidney disease (CKD) who took glucocorticoid (GC) treatment were collected. The INS and C peptide release tests were done. **Results** Age and positive family history were the high risk factors inducing the development of SDM in patients who took the GC treatment. The positive expression of urine glucose and elevated glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) were helpful for the early diagnosis of SDM. Blood glucose elevated significantly during the period from post-lunch to bedtime but morning and fasting blood glucose only mildly elevated were the characteristics in patients with SDM. In the group of SDM, INS and C peptide were lower than the normal control group in 30min and 60min($P < 0.01$), suggesting that there was a considerable or absolute insulin deficiency. In patients with SDM, the peak time of INS and C peptide was significantly delayed($P < 0.01$), the levels of INS and C peptide could not restore to the levels of empty stomach($P < 0.05$), suggesting that there was a dysfunction of β -cell and insulin resistance. **Conclusion** The vigilance of early diagnosis of SDM should be improved. Relative or absolute deficiency of insulin, islet β -cell secretory dysfunction and insulin resistance were important mechanisms in the development of SDM.

Key words Steroid diabetes mellitus; Insulin; C peptide; Clinical features

类固醇糖尿病(steroid-induced diabetes mellitus, SDM)是指由于内源性或外源性糖皮质激素(glucocorticoid, GC)过多而导致的一种糖代谢紊乱,属于继发性糖尿病范畴^[1]。GC 是所有药物中对糖代谢影响最大的药物,其以超生理剂量的形式在减轻炎症反应、减少渗出、抗过敏、抗毒素、免疫抑制等方面发挥了重要的作用。但是,GC 的药理特性恰是一把“双刃剑”,在发挥治疗作用的同时,也可能产生一系列不良反应,SDM 则是其中较为常见的一种^[2]。免疫抑制治疗是多种慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的基本治疗方案,近年来,随着 CKD 患者

数量的增加及 GC 在 CKD 患者中的广泛应用,SDM 已成为肾脏病科较为常见的一种疾病^[3]。本文旨在探讨 SDM 患者较为特异的临床表现、血糖波动特点及其血清胰岛素(insuline, INS)及 C 肽释放特点,以期能对 SDM 的临床特点及发病机制做进一步有益的探索,更好地指导临床对 SDM 的早期诊断及合理用药。

资料与方法

1. 临床资料:收集笔者所在科室 2006 年 6 月~2011 年 4 月住院经临床及实验室检查诊断的 SDM 患者共 53 例,其中男性 28 例(52.83%),女性 25 例(47.17%),平均年龄 54.12 ± 16.63 岁。原发病构成谱:肾病综合征 11 例(20.75%),慢性肾小球肾炎 10 例(18.87%),狼疮性肾炎 13 例(24.53%),

紫癜性肾炎 5 例(9.43%),移植肾抗排斥 5 例(9.43%),系统性小血管炎 3 例(5.66%),间质性肾炎 2 例(3.77%),痛风 2 例(3.77%),类风湿关节炎 2 例(3.77%),所有病例在应用 GC 前均无糖耐量异常,在使用 GC 治疗期间出现血糖升高,达到 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[1]。以 45 例健康体检者作为对照组。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料如年龄、家族史等。收集患者晨尿行尿常规。在未使用口服降糖药及 INS 之前行全天 8 次血糖监测,血糖监测使用 Accu-check performa 卓越型血糖仪及卓越金锐血糖试纸(罗氏诊断产品上海有限公司)。并行 INS 及 C 肽释放试验,INS、C 肽监测使用天津德普生物技术有限公司试剂,仪器为 FJ-2008PS 放射免疫计数器。收集血糖监测、INS 及 C 肽释放试验数据,进行统计学分析。

3. 统计学方法:应用 SPSS 16.0 统计学软件包,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用百分率表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况分析:本研究中 53 例 SDM 患者中年龄最小的仅 8 岁,最大 79 岁,平均年龄 54.12 ± 16.63 岁,其中 40 岁以上占 79.2%,其中有糖尿病阳性家族史者 11 例(20.8%),提示年龄、阳性家族史等是 GC 诱发 SDM 的高危因素。患者中尿糖阳性者 43 例(81.1%),首次发现血糖偏高时测定的 HbA1c 值偏高,平均为 8.08 ± 1.83 ,临床表现为口干、多饮、多尿者 6 例(11.32%),提示尿糖、糖化血红蛋白(HbA1c)的测定有助于对 SDM 的早期诊断。

2. 53 例 SDM 患者全天血糖波动特点:SDM 患者全天 8 次血糖监测结果(mmol/L)如下:02:00 时早餐前 30min、早餐后 2h、中餐前 30min、中餐后 2h、晚餐前 30min、晚餐后 2h、21:00 时的血糖值分别为 11.19 ± 4.68 、 9.67 ± 5.01 、 14.33 ± 5.14 、 13.22 ± 5.87 、 16.52 ± 6.06 、 15.15 ± 6.98 、 15.70 ± 5.76 、 14.75 ± 5.42 mmol/L。由图 1 可见 SDM 患者餐后血

糖均明显偏高,其中以中餐后 2h 为高峰,达 16.52 ± 6.06 mmol/L,晚餐后至 21:00 血糖均处于较高状态,而临晨血糖偏低,早餐前血糖平均值为 9.67 ± 5.01 mmol/L。

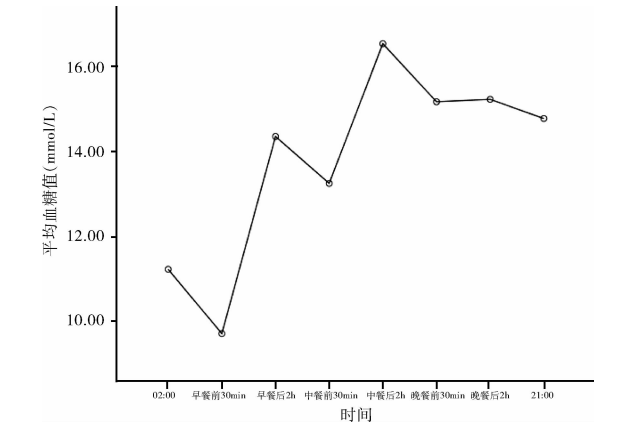


图 1 SDM 患者全天血糖波动线图

3. SDM 患者血清 INS、C 肽释放特点分析:SDM 组及正常对照组 INS、C 肽释放试验测定结果见表 1,从表 1 可见:0min 时两组患者血清 INS 及 C 肽值比较无统计学差异。而 30min 及 60min 时 SDM 组患者的血清 INS 及 C 肽均较正常对照组低($P < 0.01$),提示 SDM 患者体内 INS 存在相对或绝对不足。正常对照组血清 INS 的达峰时间为 46.15 ± 15.57 min,C 肽为 48.46 ± 15.19 min;SDM 组血清 INS 的达峰时间为 101.54 ± 43.37 min,C 肽为 129.23 ± 33.29 min,二者比较 $P < 0.01$,有统计学差异,提示 SDM 组患者血清 INS 及 C 肽达峰时间明显延迟。正常对照组空腹与 180min 血清 INS 及 C 肽值比较无统计学差异,而 SDM 组 180min 血清 INS 及 C 肽值未恢复至空腹的基本水平,二者 $P < 0.05$,有统计学意义,提示 SDM 患者存在胰岛 β 细胞分泌功能异常和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)(表 2)。

表 1 SDM 组与正常对照组血清 INS、C 肽测定结果

时间 (min)	对照组 (n = 45)		SDM 组 (n = 53)	
	INS (mIU/L)	C 肽 (μg/L)	INS (mIU/L)	C 肽 (μg/L)
0	12.99 ± 4.60	2.77 ± 0.73	6.87 ± 4.30	3.16 ± 1.87
30	86.38 ± 9.48	8.85 ± 3.99	22.86 ± 21.77 *	3.92 ± 1.89 *
60	76.15 ± 45.00	10.54 ± 3.96	26.38 ± 23.95 *	4.81 ± 2.12 *
120	29.03 ± 17.89	8.46 ± 3.29	44.38 ± 21.15	6.52 ± 2.12
180	15.92 ± 7.47	3.31 ± 1.03	24.40 ± 18.58	6.22 ± 2.55 *

与对照组比较, * $P < 0.01$

表 2 空腹与 180min 血清 INS、C 肽值比较

时间 (min)	对照组 (n = 45)		SDM 组 (n = 53)	
	INS (mIU/L)	C 肽 (μg/L)	INS (mIU/L)	C 肽 (μg/L)
0	12.99 ± 4.60	2.77 ± 0.73	6.87 ± 4.30	3.16 ± 1.87
180	15.92 ± 7.47	3.31 ± 1.03	24.40 ± 18.58 *	6.22 ± 2.55 *

与空腹血清 INS、C 肽比较, * $P < 0.05$

讨 论

GC 因其多种生物学作用被广泛用于临床多种疾病的短程或长程治疗。在发挥治疗作用的同时,也不可避免地引发一系列不良反应,血糖异常便是其中常见的情况之一^[4]。SDM 在世界卫生组织糖尿病诊断及分型中属于特殊类型糖尿病范畴,在 GC 治疗过程中其发生率约 10% ~ 40%^[5]。GC 诱导 SDM 的机制目前认为有以下几个方面:①促进肝糖原异生。一方面 GC 促进氨基酸、脂肪酸和甘油三酯的释放,使得糖异生的底物增多,葡萄糖利用受到抑制;另一方面 GC 能增强糖异生过程的限速酶——烯醇化酶的表达,加速糖异生^[6];②抑制外周组织对葡萄糖的摄取和利用。研究显示,GC 不仅抑制 INS 与其受体的结合,更会降低外周组织对糖的摄取和利用^[7];③GC 的异常升高增强了生长激素、肾上腺素、胰高血糖素等其他升糖激素的作用^[8~10];④GC 除了有诱导 IR 的作用外,近年来的研究更进一步揭示了其对胰岛功能还很可能有损害作用,大量的 GC 可以抑制葡萄糖刺激后的血清 INS 释放^[11]。

SDM 的发生与许多危险因素相关。年龄是其高危因素之一,既往的观察认为年龄 > 40 岁以上者服用 GC 出现 SDM 比较多见,本研究涉及的患者中年龄最小的仅 8 岁,最大 79 岁,平均年龄 54.12 ± 16.63 岁,其中 40 岁以上占 79.2%,与既往的临床观察相符合^[12]。此外有糖尿病家族史者易发,Donihi 等^[5]回顾性分析了 50 例 SDM 患者家族史,发现其中有阳性家族史者 12 名,占 24%,本研究中,53 例患者中阳性家族史者 11 例,占 20.8%。此外,GC 减少肾小管对葡萄糖的重吸收,故 SDM 患者肾糖阈降低,尿糖量与血糖量不成正比,尿糖量明显高于血糖量,本研究中有 43 例患者尿糖阳性,占 81.1%,提示在临床工作中注意观察尿糖变化情况可能有助于对 SDM 的早期诊断。HbA1c 可以反映患者近 2 ~ 3 个月的血糖控制情况,本研究中 SDM 组患者的平均 HbA1c 偏高,达 8.08 ± 1.83,说明目前临床医师对 SDM 的早期诊断意识还较缺乏,对 SDM 的诊断存在滞后性。服用 GC 后可促进胃酸分泌,故患者常出现食欲亢进等表现,

但在临床工作中易于将患者的多食误认为是服用 GC 的原因,而导致 SDM 的漏诊,本组观察对象中,虽然只有 6 例 (11.32%) 的患者有明显的多饮、多食、多尿症状,但是也应该引起临床工作者的足够重视。

关于 GC 诱导 SDM 发生的时间既往各家报道大不相同,萧建中等^[13]观察 132 例使用超大剂量 GC 治疗的急性呼吸系统综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 患者,发现 GC 诱发 SDM 的平均天数为 17.5 天,最短为 7.7 天。而也有学者统计 GC 诱导 SDM 发生的平均时间为 6 周左右^[14]。本实验中服用中效类 GC 如醋酸泼尼松片、醋酸泼尼松龙片、甲泼尼松龙片的患者 40 例 (75.47%),长效 GC 如地塞米松的患者 13 例 (24.53%),GC 诱导 SDM 发生的最长时间为 25 个月,最短 0.5 个月,平均 11.67 ± 9.90 个月,较文献报道的诱导期长,考虑可能与种族差异及患者使用 GC 的方法及剂量所造成的差异相关。此外,本研究中,53 例患者在首次发现血糖偏高时测定的 HbA1c 值偏高,平均 8.08 ± 1.83,提示了 SDM 诊断的滞后,这也是造成上述差异的一个很重要原因。

虽然 SDM 的发病过程与 2 型糖尿病有很多相似之处,但其在临床表现上有其独特性^[15]。一般来讲,口服 GC 多为中效制剂,其半衰期为 12 ~ 36h,因此,SDM 患者的血糖波动表现在餐后,特别是下午至睡前血糖较高而早晨及空腹血糖仅轻度升高的特点。本项研究对 SDM 患者血糖波动的数据统计显示患者餐后血糖均明显偏高,其中以中餐后 2h 为高峰,达 16.52 ± 6.06mmol/L,晚餐后至 21:00 血糖均处于较高状态,由此提示 SDM 的早期诊断要关注餐后血糖,尤其是中餐及晚餐后。SDM 患者独特的血糖波动特点,提示在临床工作中应根据此类患者的具体情况作相应的药物调整。

INS 及 C 肽释放试验对糖尿病人的诊断及评价糖尿病人胰岛 β 细胞功能都有重要的意义。为了探讨 SDM 的发病机制,更好地指导临床用药,我们对 SDM 患者进行了 INS 及 C 肽释放试验,并与正常对照组进行比较。统计结果显示,SDM 组患者 30min

及 60min 血清 INS 及 C 肽均较正常对照组低,表明 SDM 患者 INS 分泌曲线呈现低平状态,提示 SDM 患者体内 INS 存在相对或绝对不足。对两组患者血清 INS 及 C 肽释放达峰时间的比较显示,SDM 患者血清 INS 及 C 肽的达峰时间较正常对照组明显延迟,且 SDM 患者 180min 血清 INS 及 C 肽水平均未恢复至空腹水平,提示 SDM 患者存在胰岛 β 细胞分泌功能异常和 IR。因此在临床治疗 SDM 时应根据不同患者的不同特点,适当地选用 INS 及胰岛素增敏剂,此外适当的运动锻炼对 SDM 患者也是适合的。

SDM 是 GC 治疗过程中易于出现的并发症,其发病隐匿,多数患者无明显或特异的临床表现,易于漏诊而造成不良后果,延误患者病情,对服用 GC 患者应重视其家族史、年龄、治疗疗程等因素。定期检测血糖、HbA1c 及尿糖等指标将更加有助于 SDM 的早期诊断。另外,胰岛 β 细胞分泌功能异常、IR 及体内 INS 相对或绝对不足等诸多因素均参与了 SDM 的发生及发展。虽然本研究所观察的对象样本量有限,但也对 SDM 患者一般临床表现、体内 INS 及 C 肽变化情况等方面做了一些有益的探索。期待有更大样本的关于 SDM 诊治的循证医学的研究,以期对 SDM 的预防、早期诊断及治疗作出更大的贡献。

参考文献

- 1 WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus [R]. Geneva: World Health Organisation, 1999: 1-59
- 2 Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia [J]. Endocr Pract, 2009, 15(6): 469-474
- 3 万启军, 何永成, 栾韶东, 等. 使用糖皮质激素的原发性肾小球疾病患者发生类固醇糖尿病的危险因素分析 [J]. 实用医学杂志,

- 2011, 27(4): 613-615
- 4 Zeng YJ, Zeng FQ, Dai L, *et al.* Characteristics and risk factors for hyperglycemia in Chinese female patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2010, 19(11): 1344-1350
- 5 Donihi AC, Saul M. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients [J]. Endocr Pract, 2006, 12(4): 358-362
- 6 付慧稳, 权学莲, 王金燕, 等. 糖皮质激素继发糖尿病血糖变化特点及综合防治的临床研究 [J]. 河北医药, 2009, 31(7): 811-812
- 7 路冬云, 刘章锁, 郑朝晖, 等. 罗格列酮预防类固醇糖尿病的临床观察 [J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(14): 7-8
- 8 Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, *et al.* Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism [J]. Horm Res, 2006, 65(4): 295-299
- 9 于永锋, 潘玉娟, 曲政海, 等. 长期吸入糖皮质激素对支气管哮喘儿童血清皮质醇、生长激素-胰岛素样生长因子系统的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(4): 275-276
- 10 Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity [J]. Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): S57-S63
- 11 Lehmann AE, Ennis K, Georgieff MK, *et al.* Evidence for a hyporesponsive limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis following early-life repetitive hypoglycemia in adult male rats [J]. American journal of physiology, 2011, 301(2): 484-490
- 12 Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, *et al.* Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases [J]. Nephron Clin Pract, 2007, 105(2): e54-57
- 13 萧建中, 马丽, 高捷, 等. 超大剂量的糖皮质激素治疗 SARS 致糖尿病的风险和对策 [J]. 中华内科学杂志, 2004, 43(3): 179-182
- 14 Vondra K. Glucocorticoids and diabetes mellitus [J]. Vnitř Lek, 2006, 52(5): 493-497
- 15 Willi SM, Kennedy A, Brant BP, *et al.* Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2002, 58(2): 87-96

(收稿: 2011-08-22)

(修回: 2011-09-14)

黄体酮针和地屈孕酮片对子宫内膜影响的比较研究

陈 霞 赵军招 陈茜茜 黄卡特

摘 要 目的 验证口服地屈孕酮的孕激素活性, 了解超排周期黄体支持后子宫内膜的变化。**方法** 将 2010 年 6~9 月本中心 47 例超排卵后有卵巢过度刺激综合征倾向患者按不同黄体支持方法随即分为两组: A 组 (22 例) 采用肌内注射黄体酮针进行黄体支持; B 组 (25 例) 采用口服地屈孕酮进行黄体支持。7 天后进行诊刮, 取子宫内膜活检, 测定 hCG 注射日雌二醇 (E_2) 水平, 并测量诊刮日子宫内膜厚度。**结果** 子宫内膜活检提示注射黄体酮针组, 18 例 (81.82%) 转化为分泌期, 3 例 (13.64%) 为分泌期伴分泌不足, 1 例 (4.55%) 仍为增生期; 口服地屈孕酮组, 17 例 (68%) 转化为分泌期, 5 例 (20%) 为分泌期伴分泌不足, 3 例

作者单位: 325027 温州医学院附属第一医院生殖医学中心

通讯作者: 赵军招, 主任医师, 电子信箱: Z. joyce08@163.com