

代谢疾病诊疗学

张明明 刘 娜 任路平 主编

河北科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

代谢疾病诊疗学/张明明等主编. —石家庄:
河北科学技术出版社, 2010
ISBN 7-7777-7777-7

I. 代... II. 张... III. 代谢 IV. R000

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 000000 号

代谢疾病诊疗学

张明明 刘 娜 任路平 主编

出版发行 河北科学技术出版社
地 址 石家庄市友谊北大街 330 号 (邮编: 050061)
印 刷
经 销 新华书店
开 本 787×1092 1/16
印 张 25
字 数 608000
版 次 2010 年 12 月第 1 版
2010 年 12 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 7-7777-7777-7
定 价 60.00 元

<http://www.hkpress.com.cn>

《代谢疾病诊疗学》编辑委员会

主 编 张明明 刘 娜 任路平

副主编 贾 敏 章冬梅 吕秀芹 崔 平 崔秋英 何学峰

谢 霞 闫永龙 张 仲 谭 宓 杜彦芳 安艳荣

王俊祥 焦银生 吕建军 檀碧波 李海英 张玉娜

编 委 白明晨 高 宇 霍丽静 李 静 李 萍 李瑞花

刘翠霞 刘 芳 卢亚敏 马慧娟 孙海娟 王素云

魏 东 魏立民 邢邯英 闫 莉 杨 晶 杨 洁

杨 艳 野战鹰 于悦卿 张爱丽 赵 培 朱 昊

孙 文 甘可欣 李 凡 朱春景 彭兰博 孟笑梅

陈金虎 苑晓晔 阎晓路

内 容 提 要

随着现代科技的进步，医学科学取得了令人瞩目的进展，代谢病学作为内科学的一个分支，虽然起步较晚，但是进展极为迅速。本书通过广泛收集国内外文献和参考内分泌学专著，查阅代谢疾病学领域最新进展，由临床、检验、科研人员通力合作编著而成。

本书的特点有：

- 1、本书详细阐述了代谢病学的新理论、新技术；
- 2、本书重点对水、电解质代谢及糖脂代谢的相关代谢病作了系统的论述，从基本理论入手结合临床以及大量的循证医学证据，对每一种疾病从基本概念、流行病学、病理生理、临床表现、实验室检查、诊断、鉴别诊断、治疗以及预防等方面作了详尽的解释。
- 4、本书形式简洁，便于理解，方便记忆。

这本书对广大医师尤其是中青年内分泌医师启迪创新思维，提高专业水平是十分有帮助的。对于研究生以及本专业的初学者坚实基础知识，提高诊疗技能，开阔视野，也是很有裨益的。

前 言

人是由各种物质组成，人类的生命组成离不开水、离子、糖、脂和蛋白，而这些基本元素的代谢障碍又会引起人类的多种疾病。代谢类疾病种类繁多，一些疾病发病率日渐升高，成为危害全人类的疾病，如糖尿病、骨质疏松等；另一类疾病为临床上各种系统疾病的常见并发症或并行疾病，如水、电解质、酸碱平衡紊乱等；还有一些代谢类疾病虽然发病率低，临床少见，如：糖原累积病、血色病等，但是一旦误诊、漏诊，对患者危害都十分严重。其中特别是糖尿病，是临床的常见病、多发病，随着经济水平提高、生活方式改善、饮食结构的变化，发病率逐年升高，估计我国目前有糖尿病患者五千万，并且发病趋向低龄化。糖尿病已经成为发达国家继心血管病和肿瘤之后的第三大非传染性疾病，给社会和经济带来沉重的负担，是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。因此，加强对物质新陈代谢的相关疾病的防治，提高对内分泌系统疾病的诊治水平是医务工作者的迫切任务。

近年来，随着现代科学技术水平的不断提高，特别是分子生物学、免疫学、遗传学、影像学及介入医学的发展，使代谢疾病学作为临床医学一个活跃的领域获得了令人瞩目的进展，基础理论有所更新、激素的测定方法不断改进，有些疾病的分子病因和发病机制得到阐明，相应的诊断水平亦不断提高，治疗方法不断改进。同时又认识和发现了许多新的病种。为了使医务工作者及时更新和掌握新的理论、方法和技术，提高对代谢疾病的诊疗水平，我们组织从事内分泌与代谢疾病诊治工作多年的医生编写了这部《代谢疾病诊疗学》。

本书从基础理论入手，由浅入深，全面介绍了目前临床上的各种常见及少见代谢疾病的治疗方法和手段，以对疾病的诊疗为主要目的，采用近年来医学界广泛接受的观点，从各种疾病的定义、病因、发病机制、临床表现、实验室检查、诊断、鉴别诊断及治疗等方面作了详细的介绍，对代谢疾病中的少见病、进展较大的疾病以及新发现的病种也予以重点介绍，注重深入阐释与疾病相关的新理论、新认识、新技术、新方法，并涉及到相关疾病的护理、康复、预防、保健和教育等方面的知识。本书在编写上力求基础理论与临床实践相结合，概念明确，论证有据，表达严谨，突出实用。相信该书会对内分泌科和相关专业的医师有所帮助。

本书编写过程中，全体编写人员付出了艰辛的劳动，在中国医药教育协会学术部的大力支持下，本书得以出版，我们为上述同仁的勤奋工作致以衷心的感谢。由于本书内容涉及面广，参加编写的专家较多，各章节之间又存在一定的内在联系，故有些内容不免出现重复。限于我们的知识水平和编著经验所限，本书在内容组织方面可能尚有某些疏漏或不当之处，敬请广大同仁及读者择善参考，不吝指教。

张明明
2010年10月

目 录

- 第一章 总论
- 第二章 水和电解质代谢紊乱
 - 第一节 水、电解质平衡的生理概论
 - 第二节 水、钠正常代谢及调节
 - 第三节 水、钠代谢紊乱
 - 第四节 钾代谢紊乱
 - 第五节 钙、磷代谢紊乱
 - 第六节 镁代谢紊乱
- 第三章 酸碱平衡紊乱
 - 第一节 概述
 - 第二节 酸碱平衡紊乱
 - 第三节 水、电解质代谢和酸碱平衡失常的诊断与防治注意事项
- 第四章 糖尿病
 - 第一节 糖尿病概述
 - 第二节 糖尿病治疗
 - 第三节 糖尿病急性并发症
 - 第四节 糖尿病慢性并发症
- 第五章 低血糖症
- 第六章 骨和矿物质代谢异常
 - 第一节 骨和矿物质代谢的概述
 - 第二节 甲状旁腺疾病及其他高钙血症、低钙血症
 - 甲状旁腺功能减退症及假性甲状旁腺功能减退症
 - 甲状旁腺功能亢进症
 - 高钙血症
 - 低钙血症
 - 第三节 骨质疏松
 - 第四节 Paget 病与其他骨发育不良
 - 第五节 骨肿瘤
- 第七章 糖原累积病
- 第八章 肥胖症
- 第九章 血脂异常和脂蛋白异常血症
- 第十章 嘌呤和嘧啶代谢异常
 - 第一节 嘌呤与尿酸代谢

第二节 嘧啶核苷酸的代谢

第三节 痛风与高尿酸血症

第四节 嘧啶 5'-核苷酸缺乏症

第十一章 血色病

第十二章 卟啉病

第十三章 Wilson 病

第一章 总论

新陈代谢是宇宙间的普遍规律。在生命的过程中，有不断的体内外物质交换和物质在体内的一系列转变，此称为物质代谢过程。进入人体的物质有为维持人体健康所必需的营养物，也有非营养物或有毒的物质。凡营养物质由外界进入人体后，通过消化、吸收、转运、同化转变为自身组织的一部分，是为物质代谢的新生过程，称为合成代谢；代谢物质由细胞组织分解，运送而排出体外，称为分解代谢，这是人体内物质代谢的两个过程，不断地随着生命的不同阶段而有所改变。生长发育期，合成代谢常大于分解代谢，有蛋白质等大量合成，于是身体逐渐成长、成熟。到成年期，氮质等物质代谢呈正平衡，体重渐增加，体力精神旺盛。中年人大多有合成代谢和分解代谢的相对性平衡状态，故体重相对稳定，体力精神常充沛。老年人分解代谢大于合成代谢，蛋白质或氮质代谢呈负平衡，体重渐趋减轻，体力精神渐见衰退。进入人体内非营养物和有毒物质（如某些有毒化合物）经肠道排泄，或被吸收后在肝脏解毒，经肾等排出体外，各有其运转及排泌过程，但与前述的营养物质代谢有所不同。

进入体内的营养物质中主要是糖、脂肪、蛋白质、矿物质（包括钠、钾、钙、镁、磷、氯、 HCO_3^- 等）、维生素及水等。近年来还注意到不少微量元素包括铁、铜、锌、钴、锰、碘为肯定必需者，另外铬、镍、钒、锡、钼、硒、氟等，都对保持人体正常生理活动发挥重要作用。各种物质的中间代谢，例如糖的代谢，不仅本身有比较复杂的变化，而且与其他物质中间代谢密切联系。有规律的代谢程序是维持人体健康所必需。神经及内分泌系统活动，支配和调节各脏器及各组织许多物质代谢。体液系统中的酶可调节化学反应，激素则可控制酶的活动及脏器功能而调节物质代谢。如神经、激素及酶等调节失常，可引起各种新陈代谢疾病（metabolic diseases 简称代谢病）。糖尿病、肥胖症、自发性低血糖症等疾病的发病机制中，神经内分泌失常为重要因素。部分先天性代谢失常疾病如糖原累积（沉着）病，肾上腺性变态综合征、甲状腺激素合成缺陷等，已查明为遗传基础上酶的调节异常，引起某些代谢产物异常积聚和化学反应生成物的缺少而发病。尚有不少代谢病的病因和发病机理不明，需深入研究。常见的水、电解质、酸碱平衡紊乱，则可见于许多疾病中，特别是严重感染、外伤、烧伤、手术、胃肠道疾患及肾脏病等。此外，多数内脏有严重功能障碍或衰竭时均可发生代谢紊乱。例如：

（1）幽门梗阻或高位肠梗阻引起呕吐的情况下，患者常因丢失大量盐酸而引起碱中毒，严重胃肠液丧失而引起酸中毒，失水和严重电解质紊乱。

（2）肝功能严重失常或衰竭时，体内多种物质代谢失常较严重，包括：胆红素代谢失常可引起肝细胞性黄疸，血浆蛋白低下；血氨、氨基酸浓度增加；胆固醇及胆固醇酯降低；糖代谢失常以致肝糖原沉着减少，严重时发生低血糖症；钠、水潴留和腹水；可有多种维生素缺乏症；类固醇激素代谢失常引起男性乳房发育症、假性皮质醇增多症、继发性醛固酮增多

症，以及影响月经周期的调节等；维生素 D 不能在 C_{25} 上羟基化而激活，可引起钙磷代谢紊乱与软骨病等。

(3) 胰腺病时，如腺泡损坏严重，常影响蛋白质、脂肪的吸收消化，如胰岛 β 细胞严重破坏时，常引起胰源性糖尿病。

(4) 心功能衰竭及周围循环衰竭时，常因循环失常而有水盐（钠、钾、氯等）代谢紊乱和缺氧。

(5) 肾功能衰竭时全身代谢紊乱常严重。蛋白、脂肪、水及电解质等代谢呈多种复杂变化，酸性代谢产物滞留时引起代谢性酸中毒。维生素 D 在 C_1 位上不能羟基化而激活，常引起抗药性维生素 D 缺乏症和继发性甲状旁腺功能亢进症。肾小管功能紊乱常导致肾小管性酸中毒伴失钾、失钠、失钙、失磷和高氯性代谢性酸中毒和代谢性骨病等。

(6) 肺功能衰竭时 CO_2 排出受阻而潴留，吸 O_2 也困难，于是发生呼吸性酸中毒伴代谢性酸中毒，换气过度则发生呼吸性碱中毒。

任何原因引起的高热均有热能代谢紊乱，常因伴体温增高而发生的全身性代谢失常，有失水失钠。如发热较久常有负氮平衡，引起消瘦乏力等现象。

在许多疾病的发病机制中，代谢失常往往是重要因素或重要环节，如动脉粥样硬化中的脂肪代谢紊乱，胆结石形成中的胆固醇及胆红素代谢紊乱，尿结石形成中的尿酸、草酸、钙磷代谢等紊乱，又如贫血时铁、叶酸和维生素 B_{12} 代谢紊乱，白血病中的核酸代谢失常，痛风病者的嘌呤代谢失常，肝豆状核变性中的铜代谢失常。周期性麻痹中的钾代谢失常等，都是这些疾病发病的重要基础。

因此，虽然本章所述的疾病仅少数。若以广义而论，代谢紊乱广泛存在于许多疾病中，常系疾病中的病理生理变化，对于这些疾病的诊断和防治有重要意义。

一、代谢病的共同特点

有以下几点：

(1) 由于代谢产物（如糖、脂肪、蛋白质、电解质等）广泛存在于人体内，故代谢紊乱影响全身，累及的脏器和组织比较广泛，但各种物质代谢紊乱仍各有其特点。

(2) 早期病变为病理生理过程，临床上不一定有症状，待至病理生理变化明显时常有典型症状；早期常无病理解剖改变，晚期病理解剖改变较多，则症状及并发症也较严重，甚至发展到不可逆的程度。

(3) 代谢病不少为家族性疾病，有遗传倾向。如糖尿病、肥胖症、痛风、高脂蛋白血症中 II a、III、IV 型、半乳糖血症、苯酮酸尿症、半胱氨酸尿症、肾性糖尿症、不少肾小管性酸中毒（如范可尼综合征等）、Lesch-Nyhan 综合征、Niemann-Pick 病（含神经磷脂网状内皮细胞病）等。

(4) 代谢病为体质性慢性病，常影响生长、发育、成熟和衰老过程。如糖原累积病中第 II、IV、VIII 型常使婴儿夭折；许多代谢病可影响智力和精神状态，其中部分由于基因异常影响脑部蛋白质合成或由于代谢紊乱影响脑部功能，如苯酮酸尿症、半胱氨酸尿症、分支链酮酸尿症等均伴有严重脑部损害和智力减退、甚而早年夭折；糖尿病、动脉粥样硬化伴冠心病、脑血管意外等均为极常见的体质性慢性病和老年病，与代谢紊乱有密切关系。

二、代谢病诊断

必须对病史、症状、体征和化验资料等，结合其生活条件、环境和家族史等，详细分析判断。有些常见代谢病早期无症状，须依靠生化检查而确诊。其他如尿酸、酮酸、丙酮酸、铜、铁等代谢异常亦须测定血及尿中含量而帮助诊断。必要时尚可做多种特殊试验，如氮平衡、水、钠、钾、钙、磷平衡试验等。与遗传有关的代谢病尚需进行某些基因筛查，以助于诊断和可能的早期干预。

基因筛查是在一较大人群中选出具有危险因素的小样本人群，然后再从以下几方面进行筛查：

(1) 对症状前人群作非选择性筛查 寻找纯合子累及 (homozygote affected) 的个体以及防止精神障碍和其他可逆性损害。目前以新生儿为主要对象。

(2) 对有症状的新生儿、儿童和成人进行选择性的筛查 在患者和其家属中找出可以防治或改善的遗传疾病。乳房，大肠和甲状腺等癌症，Wilson's 病，家族性高胆固醇血症，结缔组织病，胱氨酸尿等的家属，均属于此类筛查的对象。

(3) 在妊娠妇女中的筛查 可通过胎儿超声检查、绒毛膜活检、羊水检查、联合生化和染色体检查等，检测母体血中甲胎蛋白，绒毛膜促性腺激素和雌二醇有助于发现胎儿的 Down 综合征和脊柱裂。

(4) 环境因素中高危人群的选择性筛查 多用于成人，如对暴露于尘土的个体中检测 α -胰蛋白酶基因型有利于防治由于缺乏 α -胰蛋白酶而引起与职业相关的早发性肺气肿。

三、代谢病预防与治疗

代谢病中尤其是后天获得性者如大量水盐代谢和酸碱平衡紊乱。肥胖症，高脂血症等均应强调注意预防。即使有遗传因素存在者，近年来在力求优生基础上做好遗传咨询和生育指导，亦可大大减少遗传性代谢病和先天性代谢异常的患病率。

有遗传因素代谢病者大多不能根治，早期诊疗可防治其并发症或伴发症，如糖尿病早期严格控制可防止微血管病变所引起的视网膜病变及肾小球硬化症等。目前疗法可归纳为下列几种：

(1) 酶的补充和与酶有关的治疗 主要限于细胞外的蛋白质，如凝血因子、丙种球蛋白，但其疗效短暂；同种肾移植治疗半胱氨酸尿症已有成效；或采用某些药物改变其基因式样，如采用苯巴比妥使肝细胞内光面内质网增生，从而加强胆红素的排出，用以治疗和减轻先天性高胆红素血症；人葡萄糖苷脂酶治疗高雪病。

(2) 减少由于酶缺陷而引起的某些底物积聚，一般采用限制食物中某些物质成分，如半乳糖血症时给予无半乳糖的食物，苯酮酸尿症及高苯丙氨酸血症治疗中避免进食苯丙氨酸。治疗痛风采用低嘌呤食物和抑制嘌呤合成和促进排泄的药物。

(3) 对遗传性代谢病的患者，可以采用以下的处理：①基因忠告。尽量对患者和家属解释有关病变的情况和提出必要的劝告和指导。②外科手术干预。对一个发育不良的颈椎予以稳固措施可以防止四肢轻瘫或死亡。③环境工程。如营养因素，毒物的暴露，应激和药物等，可在具有单基因或多基因易感对象中致病。有些新生儿对人或牛乳中的乳糖或蛋白质发

生易感而致病。在伴有半乳糖血症的婴儿中禁用乳糖和蔗糖是极重要的。④营养和药物处理。藉以校正代谢不平衡，恢复内环境的稳定。⑤基因重组工程。目前已有不少基因重组蛋白质用于治疗遗传病，如第Ⅷ因子治疗 A 型血友病和生长激素治疗生长激素缺乏症等。

(4) 其他疗法 如放血疗法治疗血色病。D 青霉胺治疗肝豆状核综合征 (Wilson 病)，以利铜排泄。

四、糖尿病代谢综合征

1. 糖脂毒性的新观念 目前的研究结果趋向一点，高脂血症（脂毒性）只有在高糖血症共存的情况下才影响 β 细胞的功能，而糖毒性则可独立于脂毒性而发挥作用。

2. 脂肪细胞在能量调节中的重要作用 美国马里兰大学医学院 Gong 等对最近发现的由脂肪细胞所分泌的一大类脂肪细胞因子进行了总结。他认为通过这些生物活性物质的介导，脂肪细胞积极地参与了机体能量代谢平衡的调控。

过去曾认为，脂肪细胞在外界刺激下被动地储存和释放能量。1994 年脂肪激素—瘦素的发现，使人们认识到脂肪组织是一个主动参与能量代谢平衡的器官。研究发现，脂肪组织可分泌许多生物活性物质来调节自身和其他组织的功能。

脂肪细胞分泌许多细胞因子和细胞因子样分子包括瘦素、肿瘤坏死因子、抵抗素、纤溶酶原激活物抑制剂-1、脂联素、白细胞介素-6 等。在脂肪细胞与其他组织之间的信息传递以及脂肪细胞在感知自身能量储备和控制自身体积方面，这些因子均发挥重要作用。最近的主要进展包括：

(1) 瘦素 (leptin)：主要通过激活 JAK2 信号转导与转录激活因子 (STAT) 信号通路发挥效应。众多研究表明，瘦素通过其受体抑制增加食欲肽如神经肽 Y (NPY)、甘丙肽 (Galanin)、增食欲素 (orexin) 和 (或) 刺激减少食欲肽，如前阿片黑素细胞皮质激素 (POMC)、可卡因与安非它明调节的转录物 (CART)、胰升血糖素样肽 21 (GLP21) 及神经降压素 (NT) 来共同参与食欲和能量代谢的调节。近年研究显示，瘦素受体还存在于包括脂肪组织在内的多种外周组织，瘦素的外周直接生理作用已成为近期研究的又一热点。在中性粒细胞和血小板中存在瘦素受体，在糖尿病和肥胖症患者中，瘦素与血小板聚集有关。巨噬细胞是瘦素的一个重要的生理性靶点，长期的高瘦素和高血糖可增加巨噬细胞中胆固醇酯的沉积。此外，脂肪组织对骨代谢有直接作用，瘦素可能与此有关。

(2) 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)：体外实验发现 TNF α 可诱导胰岛素抵抗的发生，而这种作用的靶点主要是使胰岛素受体的数目下降，使胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 和 GLUT4 在转录和蛋白翻译水平上均明显减少 (下降 80% 左右)，同时使 IRS-1 的酪氨酸残基磷酸化受阻。

(3) 抵抗素 (resistin) 的发现：这一发现加深了人们对胰岛素抵抗的认识。该激素与目前已知的激素、细胞因子或细胞内信号分子无同源性，在小鼠白色脂肪中表达最多。抵抗素在 3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞过程中表达增加。在正常小鼠和正常大鼠血清中均能检测到抵抗素，且当禁食 48h 后，小鼠血清中的抵抗素水平降低，而恢复进食后，其浓度亦恢复。已经发现，抵抗素是脂肪细胞分泌的一种调节靶组织胰岛素敏感性的激素。实验表明，4 周的高脂饮食 (此时小鼠已有胰岛素抵抗和肥胖) 可使小鼠血清中抵抗素升高；在

遗传性 ob/ob 和 db/db 的糖尿病小鼠中，血清抵抗素也升高。用抗抵抗素的抗血清可使高血糖小鼠的血糖明显降低，葡萄糖耐量实验表明抗抵抗素的 IgG 可显著提高对胰岛素的敏感性。给小鼠抵抗素能使葡萄糖耐量减低并使胰岛素的敏感性下降，但胰岛素浓度不变，这些研究表明抵抗素具有拮抗胰岛素的作用。

(4) 纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)：是组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 和尿激酶型纤溶酶原激活物 (u-PA) 的特异性快速抑制剂，血浆中 PAI 活性主要由 PAI-1 所表现。高血糖及高胰岛素可导致体内的血管平滑肌细胞 PAI-1 mRNA 表达增加，使纤溶酶原活性下降，促进血凝导致血管病变，且糖尿病时肥胖者 PAI-1 水平较消瘦者更高，并与体脂总量相关。以上均说明 PAI-1 与 2 型糖尿病 (T2DM) 密切相关，在 T2DM 甚至在糖尿病的糖耐量正常的一级亲属中均已增加。

(5) 脂联素：亦称为 28KD 凝胶结合蛋白 (GBP28)，是一种由 apM1 基因编码的脂肪组织特异性血浆蛋白，其鼠类同源蛋白称为 AdipoQ 或脂肪细胞补体相关蛋白 (Acrp30)。该基因定位于 3q27，全基因组扫描已提示该区域存在 T2DM 的易感位点。仅脂肪细胞分泌脂联素，而其受体有两种：AdipoR1 和 AdipoR2，AdipoR1 主要表达于骨骼肌，而 AdipoR2 主要表达于肝脏。晚近发现 AdipoR1 和 AdipoR2 在人类和大鼠胰岛 β 细胞中均有较高表达。

在动物模型及患者中均已证实低脂联素血症与胰岛素抵抗存在显著相关性。脂联素具有增强胰岛素敏感性，抗炎及抗动脉粥样硬化作用。脂联素作用于内皮细胞，使血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的 mRNA 水平降低；作用于平滑肌细胞导致细胞增殖减少；作用于巨噬细胞引起胆固醇酯化率降低，在损伤的动脉血管壁中可发现脂联素蓄积。经过对不同人群的血清脂联素研究发现，血清脂联素越高，患者脂肪组织的胰岛素敏感性越好，针对糖尿病有遗传倾向，研究发现 2 型糖尿病的糖耐量正常的一级亲属血清脂联素水平已经开始下降。

在体内外研究表明，噻唑烷二酮类药物 (TZDs) 可诱导脂联素基因表达和蛋白分泌。TZDs 可显著增加伴有胰岛素抵抗的人群血清脂联素浓度，从而改善胰岛素抵抗。

(6) 白介素 6 (IL-6)：是一种广泛表达，具有多种功能的细胞因子。其与胰岛素抵抗的关系是近年该领域的又一热点。研究表明，体循环中约 1/3 的 IL-6 来源于脂肪组织。研究表明，脂肪组织 IL-6 的分泌及循环中 IL-6 的浓度与脂肪量、体重指数及胰岛素抵抗呈正相关。新近人们又发现防止肥胖是 IL-6 的主要功能，这一点已在 IL-6 基因敲除小鼠的研究中得到证实，但也有发现肥胖者脑脊液中 IL-6 水平与 BMI 呈负相关，提示严重肥胖者存在中枢 IL-6 的相对缺乏。在 3T3-L1 脂肪细胞，IL-6 可抑制脂联素基因表达和蛋白分泌。IL-6 纯合突变鼠 (IL-6^{-/-}) 到成年时出现肥胖、糖脂代谢紊乱，给予 IL-6 替代后可部分逆转，在脑室内注射低剂量的 IL-6 可增加能量消耗，而腹膜内注射则无这种效应。由此表明，在啮齿动物中 IL-6 是通过中枢作用发挥抗肥胖效应的。

(7) 游离脂肪酸：血中游离脂肪酸浓度升高可引起胰岛素抵抗。目前认为升高的游离脂肪酸可进入肌肉，其代谢物可激活蛋白激酶 C (PKC)，使 IRS-1/IRS-2 蛋白上丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化增强，抑制它们的酪氨酸磷酸化，使三磷酸肌醇 (IP3) 激酶的激活程度下降，导致 GLUT4 转运血中葡萄糖能力下降而致肌肉中胰岛素抵抗。有证据表明，无论鼠

胰岛素抵抗发生在肝、肌肉或脂肪，最终所有胰岛素作用的靶组织将都被累及。这种作用可能部分是因对胰岛素血症的代偿过程中，使胰岛素受体低调或受体后信号转导途径失敏，以及引起的相关代谢紊乱。

但是上述胰岛素信号转导过程中基因表达及磷酸化水平的改变，是胰岛素抵抗发生的原始动因抑或是继发于高胰岛素和高血糖的伴随改变尚不清楚。近期研究发现 IL-1 和 TNF α 在诱导胰岛素抵抗的同时，使一氧化氮合成酶转录增加，进而使胰岛素细胞内一氧化氮 (NO) 的合成增加，增加的 NO 可使葡萄糖刺激的胰岛素分泌下降，同时使胰岛细胞内葡萄糖的氧化受损。进一步研究发现，NO 可使胰岛细胞内葡萄糖激酶 mRNA 的表达下降，蛋白合成减少。而葡萄糖激酶是胰岛 β 细胞葡萄糖感受器的重要组成部分，该酶合成减少，将使 β 细胞对葡萄糖刺激的胰岛素分泌受抑，引起 β 细胞功能缺陷。这也许是胰岛素抵抗的早期血糖尚未升高时 β 功能损害的机制之一，因为在研究 2 型糖尿病一级亲属人群中已得到证实。

目前面临的问题是，需进一步了解脂肪细胞因子的生理作用，并明确它们在肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病等发病过程中所起的作用。

3. 氧化应激的意义和机制的新认识 胰岛素抵抗与一些慢性炎症及氧化应激指标有关 (如胰岛素抵抗时 xLDL 下降、CRP 升高、ROS 升高、还原型/氧化型谷胱甘肽比下降)。糖尿病时胰岛的抗氧化基因组成性表达减少；高血糖可抑制谷胱甘肽还原酶，抑制 GAPDH (甘油醛-3-磷酸脱氢酶，是参与糖酵解的一种关键酶) 致的氧化应激状态。显然，糖尿病、胰岛素抵抗综合征、心血管疾病存在共同土壤。

4. 线粒体与 β 细胞的功能 线粒体脂肪酸氧化功能不全，将使细胞内脂肪酸代谢的中间产物积聚，而致胰岛素受体后信号转导失调，出现胰岛素抵抗。研究显示，肥胖患者的线粒体数量明显下降。另外，线粒体还参与 β 细胞的凋亡。

5. 2 型糖尿病分子遗传学在国内的研究进展 上海市内分泌代谢病研究所曾进行一项研究，在中国汉族人群中筛查 2 型糖尿病易感基因，结果显示在中国东部和东南部地区的汉族人群中，9 号染色体包含 2 型糖尿病的易感基因。协和医科大学杜玮南等确证了中国北方汉族人群 2 型糖尿病家系 1 号染色体易感基因位点定位。2004 年上海市第六人民医院也独立完成了糖尿病相关定位克隆研究。

6. 临床试验取得的重要成果 20 世纪 90 年代为内分泌学研究的丰收期，一些多中心、大样本、随机、对照前瞻性长疗程的临床试验陆续得出结论。

1993 年结束的美国 1 型糖尿病并发症试验 (DCCT)，强化治疗组患者每日注射胰岛素 3~4 次，或用胰岛素泵治疗，每日测血糖数次，按需随时调整剂量，与每日注射 1~2 次中、长效或混合胰岛素的常规治疗组相比，强化治疗组一级预防及二级干预，其并发症风险下降率分别如下：视网膜病变为 76% 和 47%~56%，微量白蛋白尿为 34% 和 43%，白蛋白尿为 44% 和 56%，神经病变为 69% 和 57%。除一级预防中白蛋白尿外，其他各项风险下降皆有显著性差异。

DCCT 结束后，对参加此试验的患者继续进行随访，不再分常规治疗及强化治疗组，皆鼓励患者作强化治疗，每年随访，了解并发症的进展情况及有关危险因素，主要是研究肾脏病变及大血管病变的发生规律。此项研究称为“糖尿病干预治疗及并发症的流行病学”

(EDIC), 从 1994 年开始, 预计于 2006 年结束。

于 1998 年总结发表, 历时 20 年的英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS), 对新诊断的 4000 余例 2 型糖尿病随机分为常规饮食治疗组及强化治疗组, 后者分别用磺酰脲类 (SU)、胰岛素、二甲双胍 (仅肥胖患者) 治疗, 平均疗程 10.4 年, 两组比较, 强化组 (SU、胰岛素) 中位数 HbA1C 较常规治疗组低 0.9% (7.0% 比 7.9%), 全部糖尿病相关终点减少 12%, 微血管病变 (视网膜、神经、肾病变) 减少 25%, 白蛋白尿 (至 12 年时) 减少 33%, 皆有显著性差别。大血管病变 (心肌梗死) 亦减少 16%, 但未达统计学差异 ($P=0.052$)。UKPDS 于 2 型糖尿病亦证实强化血糖控制可显著减少糖尿病微血管病变的发生率。根据 DCCT 和 UKPDS 的研究经验, 目前全球对糖尿病血糖控制要求达到的目标为 HbA1C 在 7% 以下, 较以往更为严格。UKPDS 的一项重要启示为单一药物 (SU、胰岛素、二甲双胍) 治疗 2 型糖尿病的效果欠佳, 提出了应及早采用联合药物治疗的建议。

于 1986 开始 1992 年结束的大庆市糖尿病预防研究作为国际上第一个随机分组、以单纯生活方式干预预防糖尿病的临床试验。结果首次证明, 饮食干预、运动干预以及饮食加运动干预分别使糖尿病 6 年累积发病率降低了 31% ($P<0.03$)、46% ($P<0.0005$) 和 42% ($P<0.005$)。证明以控制饮食和增加体力活动为主的生活方式干预可显著降低高危人群的糖尿病发病率。随后国际上几项大型临床研究如美国糖尿病预防项目 (DPP)、芬兰的糖尿病预防研究 (DPS)、赛尼可对肥胖受试者的糖尿病预防作用 (XENDOS) 研究、应用曲格列酮 (在曲格列酮从市场撤消前) 预防糖尿病的研究 (TRIPOD) 以及应用阿卡波糖干预 2 型糖尿病 (STOP-NIDDM) 等临床研究证实, 通过运动降低体重或给予奥利司他、二甲双胍、曲格列酮或阿卡波糖等药物干预能降低 2 型糖尿病发病率, 通过生活方式干预比药物干预效果更显著。其中针对餐后糖类吸收过程发挥作用的 α -糖苷酶抑制剂阿卡波糖 (拜唐苹) 是一个比较理想的干预药物, 第一个证明了干预餐后血糖与降低心血管合并症关系的前瞻性临床研究。该研究共纳入 1429 例 IGT 者, 随机分为拜唐苹干预组 (714 例, 100mg, 每日 3 次) 和安慰剂组 (715 例)。在研究的导入期, 所有 IGT 者均服用安慰剂 1 个月, 然后进入药物干预期。经 3 年的干预后评价拜唐苹对 2 型糖尿病和心血管事件发病率的影响。此外, 血脂、胰岛素敏感性、血压等也是随访指标之一。2002 年 6 月, 有关 STOP-NIDDM 研究的初步结果在国际权威医学杂志《Lancet》上发表。STOP-NIDDM 研究表明: 经过 3 年的拜唐苹的药物干预, IGT 人群中发生 2 型糖尿病的相对危险下降 36%。

1 型糖尿病的发病与遗传易感性、环境因素 (病毒、牛乳等) 及自身免疫有关。目前正在进行的预防试验有于高危人群即 1 型糖尿病患者一级亲属中胰岛细胞抗体 (ICA) 阳性者进行的以胰岛素为基础的干预治疗, 可为静脉、皮下或口服胰岛素; 还有比较母乳喂养及牛奶喂养对 1 型糖尿病的发病情况等研究, 结果有待公布。

7. 糖尿病治疗的新突破

(1) 噻唑烷二酮 (TZDs): TZDs 是一类治疗糖尿病的新药, 它们的降糖主要作用是通过增加胰岛素的效应而实现的, 故在缺乏胰岛素时, TZDs 单独不能降血糖。该药对不伴有糖尿病的胰岛素抵抗性疾病也有治疗作用, 它可降低血三酰甘油和游离脂肪酸的水平, 它也能降低血压。另外, TZDs 还能改善多囊卵巢综合征 (PCOS) 的男性化症状, 这主要是它改善 PCOS 的胰岛素抵抗, 使血中的胰岛素水平下降, 从而使雄激素的分泌减少。

TZDs的作用机制主要通过一种核受体——过氧化物酶体增生因子激活的 γ 型受体(PPAR γ)而起作用,PPAR γ 与维甲酸X受体结合形成异二聚体后,TZDs可与此二聚体结合并使之活化,这种基因的功能涉及葡萄糖的产生、转运、利用以及脂肪代谢的调节,诸如加强胰岛素受体底物-2(IRS-2)、葡萄糖转运子-4(GLUT-4)、脂蛋白脂酶的表达等,并使一种胰岛素信号转导蛋白c-Cbl相关蛋白表达增加,以及抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和瘦素的表达,从而增强胰岛素的效应。噻唑烷二酮类有如下几种:曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮、恩格列酮等。

(2) α -糖苷酶抑制剂:阿卡波糖作为一类新的降糖药已广泛应用于临床,它主要在小肠上段抑制 α -糖苷酶,延缓多糖及寡糖的消化、吸收,可降低餐后高血糖,并减轻 β 细胞的负荷及胰岛素抵抗。

(3) 拟胰岛素口服药物:随着对胰岛素信号转导分子机制了解的深入及大规模、高通量药物筛选技术的出现,一种具有胰岛素样作用的真菌的代谢产物——脱甲基酯化苯醌B-1被发现。此物可直接激活胰岛素受体 β 亚基上的酪氨酸激酶,启动胰岛素信号转导系统,模拟胰岛素的生理效应。在不同种类的糖尿病动物模型中,经口灌饲可使血糖明显降低。这一突破性研究为糖尿病的治疗提供了新的途径,使1型、2型糖尿病口服拟胰岛素药物治疗出现了曙光。

(4) 胰岛素类似物赖脯胰岛素(lispro)也试用于临床:传统的正规胰岛素(RI)易形成寡聚体(一聚体和六聚体)使其吸收速度减慢,故RI在餐前30min给药。吸收速度的限制使得RI峰浓度出现慢,不能与餐后血糖高峰同步,因而它对抗餐后的高血糖的作用不够强。另一方面,由于其作用时间较长(6~10h),故在餐后4~5h易产生低血糖。赖脯胰岛素不易形成寡聚体故避免了RI的上述不足。此外,天冬胰岛素(aspart)的吸收速度也特别迅速,可模拟进食后生理性快速胰岛素的峰值;而甘精胰岛素(galargine)则吸收特别缓慢,可模拟体内基础胰岛素的分泌。

(5) 胰岛素泵在糖尿病患者血糖的严格控制中可能是比较理想的,能有效地维持机体需要的胰岛素浓度,并已成为强化胰岛素治疗的常用给药方式。但如何感知血中葡萄糖浓度,并根据其浓度调整胰岛素的输入量,开发全自动微型泵方面一直是人们希望的。最近人们发明了一种非浸润性的即时血糖监测技术,通过皮下植入一微型感受器,来监测即时皮下血糖,这些技术可以应用到5~7d,然后感受器需再次更换。也许在不久的将来,人们可以研制出一种人工胰岛,能通过及时感知血糖浓度来调节胰岛素释放的器械。

(6) 胰岛素及其类似物的给药方式也有所改进:口腔喷雾式和吸入式胰岛素也已报道有效;经呼吸道的气溶胶给药研究也取得进展,有望在不久的将来实现胰岛素的气溶胶给药。

(7) 近几年在糖尿病细胞治疗、胰岛移植、干细胞诱导分化等研究领域均已作了大量工作;胚胎干细胞、成体胰腺干细胞、骨髓间质干细胞、肝脏细胞横向分化的研究结果使人们看到了彻底治愈糖尿病的希望。

在内分泌腺体,组织或细胞移植方面,近十年来进行了许多有益的科学探索,其中最受重视者为胰岛移植,例如微胶囊法、抗原封闭法等胰岛移植或胰岛 β 细胞移植,均在实验动物中获得成功。也有人探讨移植于免疫反应弱的部位如脑室,蛛网膜腔等,也证实是有希望的。其他腺体移植也有人探索,如能成功,则患者将免受注射胰岛素之苦,且有可能延缓并

发症的发生、发展。不过移植物的长期存活问题尚未解决，且供体来源也有限制。

另一能使移植疗法获得突破性进展的技术是治疗性克隆技术，即胚胎干细胞移植。胚胎干细胞移植是利用核转移技术将患者自身的体细胞核转入去核的卵细胞，使已分化的体细胞重新启动，成为未分化的具有发育全能性的早期胚胎，再发育至胚囊，建立胚胎干细胞，再将此干细胞诱导成患者所需的细胞或组织类型，如胰岛细胞、骨髓细胞、神经细胞等，供患者移植之用。此项技术还具有能克服免疫排斥的特殊优点，因为供核细胞来源于患者自身。胚胎干细胞移植可能发展成一种全新的治疗手段，能解决多种疾病的治疗难题，诸如糖尿病、白血病、脊髓损伤、老年性痴呆等，其前景十分诱人。

（张明明，谢霞，魏立民，章冬梅，张仲）

第二章 水与电解质代谢紊乱

第一节 水与电解质平衡的生理概论

水和电解质是维持生命基本物质的组成部分。人体进行新陈代谢的过程实质上是一系列复杂的、相互关联的生物物理和生物化学反应的过程，而且主要是在细胞内进行的。这些反应过程都离不开水。体内水的容量和分布以及溶解于水中的电解质都由人体调节功能加以控制，使细胞内和细胞外体液的容量、电解质浓度、渗透压等能够经常维持在一定的范围内，这就是水与电解质的平衡。

这种平衡是细胞正常代谢所必需的条件，是维持人体生命、维持各脏器生理功能所必需的条件。但是这种平衡可能由于手术、创伤、感染等侵袭或错误的治疗措施而遭到破坏；如果机体无能力进行调节或超过了机体可能代偿的程度，便会发生水与电解质紊乱。当然，水与电解质平衡紊乱不等于疾病的本身，它是疾病引起的后果或同时伴有的现象。讨论和处理水与电解质平衡紊乱问题，不能脱离原发疾病的诊断和治疗。不过，当疾病发展到一定阶段，水与电解质紊乱甚至可以成为威胁生命的主要因素。

因此，对于每一个临床医生来说，正确理解水与电解质平衡的基本概念和生理原则，对提高医疗质量，特别是救治危重急症患者都是十分重要的。

一、体液的分布和化学成分

体液是人的重要组成部分，成人体液总量占体重的 55%~60%，在肥胖者中占的比重较小，因为脂肪组织含水量较少。

细胞膜将体液分隔成细胞内液（约占 40%）和细胞外液（约占体重 20%）。细胞外液又分两部分，流动于血管和淋巴管中的血浆和淋巴液，占体重的 4.5%~5%，组织间液约占体重的 15%，细胞外液还包含胃肠道分泌液、脑脊液以及胸膜、腹膜、滑液囊等处的液体。正常情况下，占体重的 1%~3%。血容量由血细胞与血浆组成，在疾病情况时，应分别测量，才能得到可靠的结果。

北京协和医院应用重水，核素⁵¹Cr 及化学示踪物测量正常人的体液组成见表 2-1。