

(内分泌代谢性疾病临床)

糖尿病·低血糖

主编 冯 凭

天津科技翻译出版公司

(内分泌代谢性疾病临床)

糖尿病·低血糖

主 编 冯 凭

责任编辑 周兆仕 刘永生

* * *

天津科技翻译出版公司出版

(邮政编码:300192)

全国新华书店经销

南开大学印刷厂印刷

* * *

开本 850×1168毫米 1/32 印张 11 字数 210千字

1996年9月第1版 1996年9月第1次印刷

印数 4500册

ISBN 7-5433-0846-0
R·241 定价:11.00元

序

近年来由于医学科学的进步,使内分泌代谢性疾病学的研究与临床取得较大发展,认识到内分泌与神经和免疫形成了一个新的网络,构成足以影响生物整体,稳定自身代谢和种系繁衍,协调脏器功能的一个总的调控系统。内分泌代谢性疾病可影响全身各系统,在对多种疾病发病原理、病理生理、临床表现及诊断治疗各个方面,都有重要影响,作为传递信息的生物活性物质激素,对于细胞调控不仅只有经典的内分泌方式,而且还存在着邻分泌、自我分泌以及胞内分泌诸多方式。过去认为内分泌系统只不过是屈指可数的几个腺体,而今则已认识到内分泌组织遍及机体,无所不在,从而改变了传统的理论而使之有所发现,有所创新。正是在上述发展的情势下,《内分泌代谢性疾病临床》问世,可谓适逢其会,应运而生。

本丛书的作者来自全国各地,既有以临床中老年专家为主的学者教授,又有优秀青年医师,是老中青三结合的成果。他们各尽其长,互补共济,理论联系实际而突出临床,辅以基础理论来指导临床,因而赋予本丛书以重在实用的特色,是临床内分泌代谢性疾病的一部专著。其内容反映了内分泌代谢领域的新情况,新进展,新概念,新观点。其图文简明,深入浅出,通俗易懂,专通皆宜。

本丛书无总主编,仅按专题分别主编,分册分期出版,既可保证一定深度细度而又集思广益按系统类聚,汇成专著丛书出版,这也是一种尝试。广大从事内分泌代谢性疾病专业及相关专业的临床医护人员、实验技术人员、科研教学人员,医学院校的学生以及有条件自愿学习受教的患者,均可各取所需,有选择地购阅而从中获益。

学术在不断进展,治疗实践经验在不断丰富。随着本丛书的出版,也期待着专家、同行及广大读者不吝赐教,提出宝贵意见,以利再版更臻完善。谨此志序,并寄厚望。

潘长玉

1996年1月于北京

前 言

近年,不论是在国外还是在国内,糖尿病的患病人数都在以惊人的速度逐年增加。糖尿病可以使患者致残、致死,已成为当前严重危害人类健康的主要疾病之一。积极预防、早期诊断、合理治疗、严格控制糖尿病及其并发症,不仅是内分泌专业医务人员的职责,也是各相关专业所有医务人员的共同任务。

低血糖在临床十分常见,病因涉及多种疾病,也是糖尿病治疗最常发生的副作用和不良反应。正确认识、早期诊断、及时治疗低血糖,可以避免低血糖对人体的严重损害。

本书是《内分泌代谢性疾病临床》专业丛书中的一册,包括糖尿病和低血糖两部分。其中糖尿病部分共分为15章,第1~5章为基础理论内容,第6~12章为临床内容,第13~15章分别为“老年糖尿病”、“儿童糖尿病”和“祖国医学与糖尿病”。低血糖部分除包括低血糖的定义、病理生理、临床表现、诊断、分类和病因等内容外,还专设两章分别论述“胰岛素瘤”和“小儿低血糖症”。

本书侧重临床,突出实用,尽可能体现有关领域的新进展,希望能对从事内分泌代谢性疾病及其相关专业的广大临床医务人员、医学院校学生有所帮助,能对糖尿病和低血糖防治工作的开展有一点裨益。

限于我们的经验和水平,书中定有不少疏漏、谬误之处,诚望各位前辈及广大读者批评指正。

编者

1995年11月

目 录

糖尿病

第一章 内分泌腺的形态学

一、胰岛	1
二、胰胚胎学和胰岛的生长发育	3
三、胰岛的神经支配和血液供应	4
四、胰岛的超微结构	6
五、糖尿病胰岛的形态	8
六、胰岛是一个器官	9

第二章 胰岛细胞激素

一、胰岛素	11
二、胰升糖素	27
三、生长抑素	32
四、胰多肽	33

第三章 糖尿病的分类

一、糖尿病	36
二、葡萄糖耐量异常(IGT)	38
三、妊娠期糖尿病	39
四、统计学上呈有糖尿病危险倾向的类型	40

第四章 糖尿病的病因和发病机理

一、遗传因素	41
二、病毒感染	42
三、自身免疫	43
四、化学毒物	45
五、胰岛素拮抗激素	45
六、神经因素	46

七、B 细胞功能和释放胰岛素异常	46
八、胰岛素受体异常、受体抗体及胰岛素抵抗	47
九、糖尿病发病机理	47
第五章 糖尿病的病理生理	
一、胰岛素的主要生理作用	49
二、糖尿病病人的胰岛素分泌	51
三、糖尿病的病理生理	52
第六章 糖尿病的临床表现	
一、无症状期的表现	61
二、症状期的表现	64
第七章 糖尿病的实验室检查	
一、尿液检查	67
二、血液检查	70
第八章 糖尿病的诊断与鉴别诊断	
一、尿糖	77
二、血糖	78
三、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)及糖尿病诊断标准	78
四、馒头餐试验	81
五、皮质素葡萄糖耐量试验	81
六、D ₅₀ 试验	82
七、糖尿病的鉴别诊断	82
第九章 糖尿病的治疗	
一、糖尿病教育	86
二、饮食治疗	86
三、运动治疗	91
四、糖尿病监测和控制标准	93
五、口服降糖药物治疗	95
六、胰岛素治疗	111
七、胰腺移植及胰岛细胞移植	132

第十章 糖尿病的急性并发症

一、感染	133
二、糖尿病酮症酸中毒	137
三、高渗性非酮症糖尿病昏迷	145
四、乳酸性酸中毒	148

第十一章 糖尿病的慢性并发症

一、糖尿病性心脏病	150
二、高血压	153
三、糖尿病性脑血管病	156
四、糖尿病性神经病变	159
五、糖尿病性视网膜病变	164
六、糖尿病性肾病变	168
七、皮肤并发症	171
八、糖尿病足	173

第十二章 糖尿病与妊娠

一、糖尿病妊娠的病理生理	177
二、妊娠对糖尿病的影响	178
三、糖尿病对妊娠和胎儿、新生儿的影响	179
四、妊娠糖尿病	182
五、妊娠期糖尿病分级	184
六、治疗处理原则	185

第十三章 老年人糖尿病

一、发生率	193
二、病因学	196
三、临床表现	197
四、实验室诊断	198
五、并发症	199
六、后遗症	204
七、治疗	205

第十四章 儿童糖尿病

一、流行病学	208
二、分型	210
三、病因及发病机制	213
四、病理生理	216
五、临床表现	218
六、实验室辅助诊断	220
七、诊断	222
八、鉴别诊断	226
九、并发症及其治疗	228
十、治疗	237
十一、糖尿病儿的管理	245
十二、糖尿病的预防	246

第十五章 祖国医学与糖尿病

一、糖尿病	247
二、糖尿病并发症	265

低血糖

第十六章 低血糖的定义与病理生理

一、定义	290
二、病理生理	291

第十七章 低血糖的临床表现和诊断

一、临床表现	294
二、诊断	297

第十八章 成人低血糖的分类和病因

一、空腹低血糖(吸收后低血糖)	301
二、餐后低血糖(反应性低血糖)	312

第十九章 胰岛素瘤

一、临床表现	316
二、诊断与鉴别诊断	317
三、治疗	321
第二十章 小儿低血糖症	
一、发病率	324
二、病因	325
三、病理生理	331
四、临床表现	332
五、诊断	332
六、治疗	334
七、预防	335

糖尿病

第一章

内分泌胰的形态学

胰腺有内分泌及外分泌两种腺体。胰外分泌部有大量腺泡,是一个重要的消化腺。它分泌的胰液含消化酶,如淀粉酶、脂肪酶、胰蛋白酶原和核糖核酸酶等,胰液通过胰管排入十二指肠,促进食物的消化。胰内分泌腺为胰岛,是体内最大的内分泌腺体,分泌多种激素,经各种途径作用于靶组织,调节食物的吸收及营养物质在细胞内的贮存和代谢,并在维持内环境稳定方面起重要作用。

一、胰岛

内分泌胰由大量的 Langerhans 胰岛细胞群组成,Langerhans 胰岛分散在外分泌组织中,外面有薄层网状纤维的被膜把胰岛与周围的腺泡组织隔开。一个成年人

胰腺约含 25~50 万个胰岛,占胰腺体积的 1%~2%,总重量约 1g。胰岛大小的差异较大,小胰岛仅含几个细胞,一般直径小于 40 μm ,而大胰岛可含 5 000 个细胞以上,直径达 400 μm 。直径 300 μm 以上的胰岛仅占总胰岛群的 15%,却占胰岛总重量的 60%。随着年龄增长,胰岛细胞量逐渐减少,新生儿期胰岛占胰组织的 20%,儿童(1 $\frac{1}{2}$ ~11 岁)占 7.5%,而成人仅占 1%。

每个胰岛都含有大量血管及几种类型细胞的细胞群。所有种属的胰岛都有 A、B、D、F 四种细胞。A(α)细胞分泌胰升糖素及胰升糖素原;B(β)细胞分泌胰岛素、C 肽及胰岛素原;D(δ)细胞分泌生长抑素(SS)及少量胃泌素;F(PP)细胞分泌胰多肽。这些细胞在胰岛中呈不均匀分布。胰尾、胰体及胰头前部是从胚胎背芽演变而来,大部分是 B 细胞,占胰岛细胞总数的 75%。A 细胞占 20%,多分布于胰尾、体部(背侧胰)。余下的 3%~5%为 D 细胞以及极少的 F 细胞($<2\%$)。胰头后部的一个小叶中 80%为 F 细胞,17%~20%是 B 细胞,A 细胞占不到 0.5%。此小叶从胚胎腹芽演变而来,由一层薄膜将小叶与胰头前部分开。此外,还有 D₁ 细胞(占 0~5%)分泌舒血管肠肽,Ec 细胞(占 0~5%)分泌 5-羟色胺、胃动素及 P 物质。应用免疫过氧化及免疫荧光技术已在胰岛内确定了一些其它肽类的免疫活性,如胃抑肽(GIP)、胆囊收缩素(CCK)、胰泌素、促皮质激素(ACTH)、甲状腺激素释放激素(TRH)和肠升糖素,这些肽在胰岛内的作用尚不清楚。

哺乳动物的胰岛细胞有一种固定的构形,即由 D、A 或 PP(非-B)细胞形成一断续的 1~3 个细胞厚度的外壳,其中心为 B 细胞。

在人类,这种形式更为复杂,这可看作是其他种属中同一形式的几种亚型的混合物。胰岛组织的这种特性是其功能的基础。

二、胰胚胎学和胰岛的生长发育

胰腺来自消化内胚层(原肠)的突起,有3个胰始基:肝芽对面的肠背侧突起,两个来自肠胆底基底部的腹侧芽,它们常很早融合。胰脾部(胰尾和体)发生于背侧始基,与腹侧始基不同程度地融合,十二指肠部(胰头)来自腹侧始基。尽管这些组织有神经内分泌特点,但已证实这四种胰岛细胞都不是来源于神经外胚层。

最早认为胰岛细胞是胰小管末梢外分泌细胞中间的单细胞,后来把它看作是外分泌底层膜内的细胞群。这些细胞群被外分泌组织分隔成胰岛,有时外分泌细胞和胰岛细胞之间的分割仅在它们各自的底膜部出现,而多数胰岛被成纤维细胞的夹膜和胶原纤维包绕。

胰岛组织量增加主要发生在胚胎期和新生儿期,从出生到成人期胰岛量逐渐减少,胰岛组织被大量的外分泌组织所代替。胰岛组织增加可通过以下途径:(1)由小管出芽新生或新生胰岛细胞;(2)单个胰岛细胞增大;(3)现存的胰岛细胞增殖。胎儿和围产儿胰岛生长的主要方式是新生。在IDDM患者、严重肝病病人及实验大鼠,部分胰切除后可看到此种生长方式;而发生在正常成人身上的再生程度尚不清楚。单个细胞扩增对增加胰岛量究竟起多大作用也无结论。而现有胰岛细胞增殖不仅发生在胎儿,也是出生后增

加胰岛量的主要途径。不同胰岛细胞有不同的生长模式,在胚胎发育过程中,A 细胞出现在其他细胞之前,随后是 D 细胞,最后是 B 细胞。年龄不同各种类型细胞比率也不同,其功能意义尚不了解。

对成年大鼠胰岛的研究发现 B 细胞的生长和再生能力很有限。B 细胞生存周期为 14.9 小时,在葡萄糖刺激下或不同年龄动物的胰岛,B 细胞周期均无改变。换言之,从休止期(G_0)进入分裂期的 B 细胞数量可调节生长速率。这种增殖库的大小随年龄和刺激物改变,围产期为 10%,而成人仅 3%。B 细胞生长能力取决于刺激物及细胞识别刺激物的能力,也取决于进入细胞周期及进行有丝分裂的 B 细胞数量。糖尿病病人、糖尿病小鼠及大鼠多倍体 B 细胞的数目增加,这说明进入增殖池以后,某些细胞无能力去完成有丝分裂。有许多刺激物可刺激 B 细胞的生长,葡萄糖就是其中的一种,它在体内及体外都可发挥作用。下丘脑腹正中核损坏后可致胰岛量增加,提示有神经刺激剂或抑制剂存在。人们期待着新的 B 细胞刺激物问世。

三、胰岛的神经支配和血液供应

来自腹腔神经节的交感神经和来自迷走神经的副交感神经纤维共同支配胰腺。一般认为,交感神经纤维只分布于胰腺的血管,副交感神经纤维则分布于腺泡细胞及胰岛细胞。胰岛内神经无髓鞘,由 Schwann 细胞围绕,它们或是紧紧地靠近胰岛细胞,或在毛细血管周围腔隙内,或在毛细血管内及基底膜下。由于未发现特殊

的突触,所以认为这些神经是经神经递质释放进间隙来影响邻近的胰岛细胞。

自主神经系统调节胰岛激素分泌,胆碱能刺激增加胰岛素、胰升糖素和胰多肽分泌,抑制SS分泌。 β -肾上腺素能刺激使胰岛素、胰升糖素、胰多肽和SS分泌都增加。对 α -肾上腺素能的作用了解甚少。VIP、CCK和甘丙肽能影响胰岛细胞分泌,对肽能神经兴奋的作用需进一步研究。

来自腹腔干动脉的血液经胃、十二指肠、脾动脉供应背侧胰;来自肠系膜上动脉,经胰12指肠下动脉的血液供应腹侧胰,有动脉血直接供应Langerhans胰岛形成许多小球样动脉毛细血管网。虽然胰岛组织仅占胰腺量的1%~2%,但流向胰岛的血流量却占总胰腺血流量的10%~15%。相当于供应一个胰岛的血液,每3分钟通过胰岛。调节胰岛血流的因素可以影响胰岛激素分泌,高浓度的葡萄糖就是其中的一种,它可增加胰腺的血流量,尤其是优先增加胰岛的血流量。

胰岛的毛细血管网有小孔,而环绕外分泌组织的毛细血管网却极少有或完全没有小孔,因而胰岛的毛细血管网具有高度通透性。胰岛的毛细血管直径比包围外分泌组织的毛细血管腔直径大。在间断的非B细胞(即A、D和PP细胞)外膜的空隙处,有1~3个输入小动脉接近一个胰岛,在非B细胞处发出毛细血管形成小球,并直接进入B细胞核。小胰岛(直径 $<160\mu\text{m}$)随着大量输出毛细血管离开胰岛呈放射状走行进入外分泌组织,这种走行称为胰岛-腺泡门脉系统,最后再融合进收集静脉。中等或大胰岛,收集静

脉在胰岛被膜下形成一个网,直接注入小静脉排泄系统。因中等和大胰岛体积占整体胰岛体积的60%,因此胰岛血管系统大部分是后者。由此看来胰岛激素运输也有两种形式,一种为胰岛激素以很高的浓度到达外分泌组织并对其产生影响,然后经外分泌组织运输;另一种为不经外分泌毛细血管网而直接注入细小静脉经门脉及肝脏运送至全身。Bonner-weir 及 Stagner 报告,胰岛内微循环径路系由 β 经 α 到D细胞环流。

四、胰岛的超微结构

各种胰岛细胞的大小、形态和超微结构基本相似,它们的主要区别在于分泌颗粒。细胞的分泌颗粒多位于靠近毛细血管的一侧,颗粒外面有界膜包围,内有电子密度不同的核心。

(一)B细胞:B细胞是胰岛的主要成分,约占胰岛细胞总数的70%,主要分布于胰岛中心部,呈多面体形,由8~10个B细胞环绕一毛细血管成管状排列。在完整的B细胞内粗面内质网(RER)稀疏,分散在大量分泌颗粒中间。这些分泌颗粒直径250~350nm。B细胞颗粒有两种,一种为“发育成熟”的颗粒,它有一高电子密度的核心,常为结晶性的,被包在疏松的界膜内,核心与界膜间有宽宽的空晕。另一种为“发育不成熟”的颗粒,空晕窄或无,有中等电子密度的内含物。在成熟颗粒内,晶体形态随种属不同而不同,例如狗和鸡是星形的。在更多的颗粒B细胞内RER更广阔,象Golgi体和多聚核糖体一样,其余颗粒呈板状聚集在核的远