

糖尿病 并发症治疗

TANGNIAOBING BINGFAZHENG ZHILIAO

◎ 主 编 徐 春
主 审 李 明



人民軍醫出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

糖尿病并发症治疗

TANGNIAOBING BINGFAZHENG ZHILIAO

主 编 徐 春

主 审 李 明

副 主 编 张承英 余伟群 李志强

主编助理 王宏宇

编 者 (以姓氏笔画为序)

王 薇 王文君 包志宏

刘 燕 刘文清 刘晓军

李 华 杨 柳 杨雪梅

陈充抒 郑 莹 黄 怡

程海梅



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

糖尿病并发症治疗/徐春主编. —北京:人民军医出版社,2014.3
ISBN 978-7-5091-7309-1

I. ①糖… II. ①徐… III. ①糖尿病—并发症—治疗
IV. ①R587.205

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 008577 号

策划编辑:王海燕 文字编辑:侯永微 责任审读:吴 然
出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283
邮购电话:(010)51927252
策划编辑电话:(010)51927300—8013
网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司
开本:850mm×1168mm 1/32
印张:6.625 彩页 75 面 字数:226 千字
版、印次:2014 年 3 月第 1 版第 1 次印刷
印数:0001—3500
定价:39.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书系统阐述了糖尿病急性并发症,糖尿病心、脑、外周血管病变,糖尿病胃肠道并发症,低血糖症,妊娠合并糖尿病,糖尿病肾病,糖尿病神经病变,糖尿病性视网膜病变及眼部并发症,糖尿病足及糖尿病的皮肤损害。从发病机制、诊断、预防、治疗四个方面阐述,重点介绍了糖尿病并发症防治的新理念、新方法和新技术。本书适合内科医师,尤其是内分泌科医师参考阅读。

前言

随着人民生活水平的提高、人口的老龄化和生活方式的改变,糖尿病目前已是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,严重威胁人类的健康。

糖尿病本身并不可怕,可怕的是它的并发症。糖尿病并发症涉及全身各个器官,是导致心脑血管疾病、肾病、失明、足坏死等严重疾病的主要原因。鉴于糖尿病并发症涉及多个专科,本书的撰写邀请了肾内科、眼科、皮肤科、心内科、神经内科等多个专科的专家,将糖尿病的专科知识与各个相关专业的知识有机地结合,力图达到多学科综合诊治水平。在编写过程中,我们紧跟本学科发展的前沿,参照最新的国际规范指南,全书体现出“专”与“新”的特点,不论对临床诊疗还是科研工作都有一定的参考价值。

本书针对糖尿病的急、慢性并发症,分别讲述了糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态、乳酸性酸中毒、糖尿病心血管疾病、糖尿病脑血管疾病、糖尿病合并高血压、糖尿病肾病、糖尿病眼部并发症、糖尿病神经病变、糖尿病足、糖尿病胃肠道并发症、糖尿病的皮肤损害、低血糖症、糖尿病与妊娠。每一章均从发病机制、诊断、预防、治疗四个方面阐述,重点介绍糖尿病并发症防治的新理念、新方法和新技术,希望对内分泌科和大内科的医师在临床诊疗中有所帮助。

由于编者水平有限,书中不足之处,还望广大同行、专家批评指正。

武警总医院 徐春

目录

第 1 章 糖尿病急性并发症	1
第一节 糖尿病酮症酸中毒	1
一、病因和发病机制	1
二、临床表现	6
三、实验室检查	7
四、诊断和鉴别诊断	8
五、防治	12
六、监测	16
七、并发症和预后	16
第二节 高渗性高血糖状态	17
一、发病机制和病理生理学	17
二、临床表现	20
三、实验室检查	21
四、诊断与鉴别诊断	22
五、治疗	25
六、预后	29
第三节 乳酸性酸中毒	29
一、发病机制	30
二、临床表现	31
三、实验室检查	32
四、诊断	32
五、治疗	33
六、预后	33

第2章 糖尿病心、脑、外周血管病变	35
第一节 糖尿病心血管疾病	35
一、发病机制	35
二、糖尿病伴冠状动脉粥样硬化性心脏病	41
三、糖尿病患者心血管自主神经系统功能异常	49
四、糖尿病性心肌病	50
第二节 糖尿病脑血管疾病	53
一、流行病学	54
二、发病机制	55
三、临床特点	63
四、治疗	67
五、转归与预后	69
六、预防	70
第三节 糖尿病合并高血压	76
一、发病机制	77
二、临床特点	79
三、处理	81
第3章 糖尿病胃肠道并发症	92
一、糖尿病胃肠病变	92
二、糖尿病胆结石与胆道感染	98
三、糖尿病的肝脏病变	100
第4章 低血糖症	103
一、概述	103
二、分类	105
三、病理生理	107
四、诊断检查	108

五、治疗方案	109
六、预后及预防	111
七、并发症	112
八、儿童低血糖	113
第 5 章 妊娠合并糖尿病	117
一、分类	117
二、GDM 病因和发病机制	118
三、GDM 的诊断	121
四、妊娠期高血糖对母儿的影响	124
五、妊娠合并糖尿病的分期	126
六、妊娠合并糖尿病的治疗	127
第 6 章 糖尿病肾病	136
一、发生机制	137
二、肾脏病理学改变	146
三、临床表现和诊断	148
四、治疗	160
第 7 章 糖尿病神经病变	178
一、发病机制	178
二、分类	183
三、自然病程	184
四、临床表现	186
五、检查与诊断	194
六、治疗	197
第 8 章 糖尿病性视网膜病变及眼部并发症	206
一、糖尿病性视网膜病变	206

二、糖尿病的其他眼病	233
第 9 章 糖尿病足	247
一、流行病学	247
二、发病机制	248
三、分类和分级	250
四、诊断	254
五、危险因素及其预防	257
六、治疗	260
第 10 章 糖尿病的皮肤损害	267
一、病理基础	267
二、糖尿病引起的皮肤改变	271
三、皮肤感染	277

第 1 章 糖尿病急性并发症

第一节 糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)是最常见的糖尿病急性并发症,也是内科急症之一。当体内胰岛素严重缺乏,而拮抗激素,如胰升血糖素、肾上腺素、糖皮质激素和生长激素等相对过多时,会出现糖、脂肪和蛋白质的代谢紊乱,产生高血糖(一般血糖 $>16.7\text{mmol/L}$)、高酮血症(血酮体 $>5\text{mmol/L}$)、脱水、电解质紊乱和代谢性酸中毒($\text{pH}<7.3$),严重者可发生昏迷,危及生命。发病时脂肪动员和分解加速、大量脂肪酸在肝脏经过 β 氧化生成乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮,三者称为酮体,其中乙酰乙酸和 β -羟丁酸为较强的有机酸。当酮体产生超过肝外组织利用能力时,血酮体升高称为酮症,增高的酮体从尿中排出成为酮尿,临床上统称为酮症。酮体明显增高时,消耗体内大量储备碱,病情早期尚不发生酸中毒,当增高的酮体超过机体的代偿能力时则发生代谢性酸中毒,此时称糖尿病酮症酸中毒。

在 1921 年胰岛素问世以前糖尿病酮症酸中毒的病死率很高。现其病死率已降至 5% 以下,病死率随年龄增加而增高,在 70—75 岁患者中病死率最高。但本病发病率却一直无明显下降,糖尿病酮症酸中毒的发生率占就诊糖尿病患者的 1.6% 左右。

一、病因和发病机制

糖尿病酮症酸中毒的发病机制较复杂,其主要的特征就是胰岛

素相对或绝对缺乏的同时胰岛素拮抗激素如胰升血糖素(增高 7 倍)、肾上腺素(增高 50 倍)、糖皮质激素和生长激素等浓度升高,加重代谢紊乱,使原有的酮症生成通路持续激活,造成酮体在体内积聚。许多加重胰岛素缺乏或增加胰岛素抵抗的因素可以诱发这种紊乱。

(一)酮体的生成和氧化利用通路

酮体是脂肪动员时脂肪酸 β 氧化的正常代谢产物(如图 1-1)。经过脂肪酸 β 氧化生成或乙酰辅酶 A 缩合生成的乙酰乙酸辅酶 A 再经 β 羟 β 甲基戊二酰单酰辅酶 A 合成酶和裂解酶转化为乙酰乙酸,在肝脏脱去羟基生成丙酮或还原为 β 羟丁酸。肝脏是生成酮体的主要器官,而肝脏本身不能利用酮体,肝外组织可以氧化利用酮体。在肝外组织, β 羟丁酸经过氧化脱氢生成乙酰乙酸,经琥珀酰辅酶 A 转硫酶或乙酰乙酸硫激酶的作用活化为乙酰乙酸辅酶 A,再分解成乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环被氧化利用。心肌、骨骼肌、肾脏和脑组织缺乏相应的酶不能利用酮体。在酮体生成的过程中,受到胰岛素和拮抗激素的调节,使其在血液浓度保持在正常的范围内。当胰岛素减少和(或)胰升血糖素等胰岛素拮抗激素增高时,激活线粒体膜的肉碱系统,使脂酰辅酶 A 进入线粒体的速度加快,酮体生成增加。酮体主要从肾脏排出,仅部分丙酮可随呼吸排出。当酮体生成速度明显高于其他组织利用速度和肾脏排出速度时,血酮体增高,出现酮血症和酮尿,即酮症。增高的 β 羟丁酸和乙酰乙酸可引起代谢性酸中毒。

(二)诱因

任何加重胰岛素缺乏或增加胰岛素拮抗激素分泌的因素均可以诱发酮症酸中毒。许多患者的诱因不是单一的,有 10%~30% 的患者无明显诱因而突然发病。常见的诱因有以下几方面。

1. 感染 最常见的诱因,占 50% 以上。以呼吸道、泌尿道、消化道的感染最为常见,也可以是口腔、下肢、会阴部及皮肤的感染。

2. 胰岛素使用不当 随意中断胰岛素的使用或突然减少胰

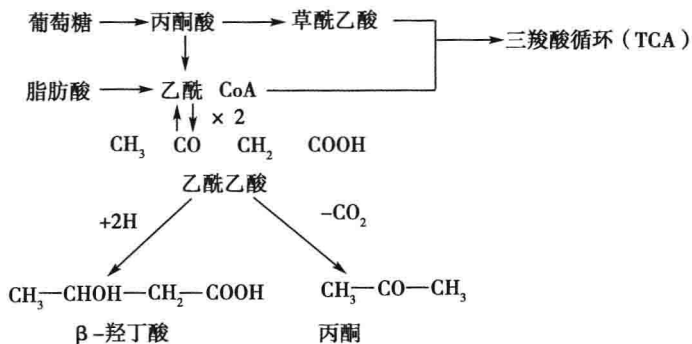


图 1-1 酮体的组成和代谢

胰岛素的剂量,占15%~20%。在1型糖尿病患者,尤其是“脆性糖尿病”,一旦停用,短期内可发生此病。

3. 体内代谢负荷剧增 进食过多高糖或高脂肪食物、酗酒、短期内不适当静脉输入过多葡萄糖等。

4. 应激状态 急性心肌梗死、心力衰竭、脑卒中、甲状腺功能亢进症、外伤、手术、麻醉、妊娠分娩等。

5. 精神因素 精神创伤、过度激动等。

6. 其他诱因 如体内产生胰岛素抗体、使用皮质激素治疗等。

(三) 病理生理

胰岛素分泌绝对缺乏或相对不足,拮抗胰岛素激素相对或绝对增多,促进了体内的分解代谢,抑制合成代谢,出现代谢紊乱、酮症、代谢性酸中毒、脱水和电解质紊乱,引起循环衰竭、组织缺氧和器官功能障碍。

1. 糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱 葡萄糖生成的增多和分解利用的减少造成严重的高血糖,血糖常 $>16.7\text{mmol/L}$,有时高达 30mmol/L ,增高的血糖从肾脏排出,尿糖呈强阳性。由于机体不能利用葡萄糖作为能量来源,脂肪动员增加,脂肪组织释放大

的游离脂肪酸;同时,由蛋白质分解代谢产生的生酮氨基酸也大为增加,在肝脏氧化生成乙酰辅酶 A;同时,线粒体三羧酸循环受抑制而乙酰乙酸大量堆积,通过乙酰乙酸辅酶 A 中间产物在肝脏线粒体内还原为 β 羟丁酸和丙酮。正常人血清中存在微量酮体,在长期禁食和长期体力劳动后浓度可增加,总量应 $<0.15\text{mmol/L}$ (1.0mg/dl)。糖尿病酮症酸中毒可升高数十到数百倍,以 β 羟丁酸和丙酮血浓度的增加明显, β 羟丁酸和乙酰乙酸的比值由正常的 $1:1$ 增加数倍,可达 $10:1$ 或更高。尿酮体的排出受肾功能和肾脏酮阈的影响,丙酮主要从呼吸道排出。常用的硝基氢氰酸盐法只能测定乙酰乙酸,而无法测定占多数的 β 羟丁酸,因此尿酮体测定结果常明显低于实际的酮体排出量,甚至发生假阴性的结果。采用能测定 β 羟丁酸的尿酮体试纸可使糖尿病酮症的诊断敏感性达 $97\%\sim 98\%$ 。

2. 脱水 严重代谢紊乱造成机体失水,与下列因素有关:

①血糖增高造成渗透性利尿,加之酮体从肾脏和呼吸道排出,均带走大量的水分;②蛋白质和脂肪分解产生大量的酸性代谢产物,从肾脏排出也要带走大量水分;③糖尿病酮症酸中毒时常有体温增高,尤其是合并有感染时,此时会加快水分的蒸发;④因酸中毒常有厌食、恶心、呕吐等胃肠道症状,造成体液丢失。

3. 电解质平衡紊乱 糖尿病酮症酸中毒时常有钠、钾、氯、镁和磷酸根等离子的流失。血钾的丢失与下列因素有关:①渗透性利尿时带出钾离子;②肾小管分泌氢和合成氨的功能受损引起钾钠交换增加;③酸中毒时钾离子从细胞内转移到细胞外,pH 每下降 0.1 ,血钾上升 0.6mmol/L ,增加了细胞外的钾丢失;④呕吐或摄食不足加重机体钾的减少。由于代谢性酸中毒细胞内钾离子的外移和血液浓缩,在就诊时血钾浓度往往正常,甚至出现高血钾,所以如血钾偏低,表明机体已经严重缺钾。随着治疗的进行,补充血容量、

胰岛素的使用、酸中毒的纠正和碱性药物的使用,血钾常明显下降,出现严重的低血钾,若不及时补充可以引起心律失常和心搏骤停。钠的减少与以下因素有关:①渗透性利尿;②尿酮体排出时结合大量钠离子;③呕吐等原因造成体液的丢失和摄取不足。血钠往往偏低或正常。因体内氯化物的丢失,血氯常低于正常或在正常低值,但氯的丢失不如钠明显。钙、镁和磷酸根等离子的丢失也与上述原因有关,但多不严重,少数患者在治疗的过程中出现血钙和镁的下降。

4. 代谢性酸中毒 引起代谢性酸中毒的原因有:①大量生成的酮体成分 β 羟丁酸和乙酰乙酸是较强的有机酸;②蛋白质分解代谢增加,产生大量有机酸,如硫酸、磷酸等;③有机酸阴离子从肾脏排出时与钠、钾等阳离子结合,丢失大量碱;④组织缺氧时无氧酵解生成乳酸。其中酮体的生成量和肾脏的排酮能力对酸中毒影响最大,当过多的酮体在体内堆积,可引起代谢性酸中毒,血pH多数 <7.3 ,少数可降至7.0以下。

5. 脏器的损害 增高的血糖造成糖基化血红蛋白增高,这种血红蛋白的生理功能较差,加之红细胞内2,3-二磷酸甘油酸的合成减少,使血红蛋白和氧的亲和力增强,导致携氧细胞在组织释放氧的能力下降,加重因葡萄糖利用障碍引起的组织缺氧。严重缺水、血容量减少和酸中毒引起周围组织微循环障碍,最终导致低血容量性休克和血压下降。严重电解质紊乱可以影响心脏传导系统,引起心律失常。高渗、循环血容量减少和血黏度的增加可诱发心肌梗死的发生。加之代谢性酸中毒和组织缺氧对心脏的损害,可引起心力衰竭。

肾脏灌注的减少和缺氧将引起肾功能不全,出现少尿或无尿。

分解代谢的增加、代谢性酸中毒和缺氧的损害常造成肝细胞功能障碍,转氨酶可轻度升高。

严重的酮症酸中毒常影响中枢神经系统,对脑的损害尤其明显。

高渗、严重缺水、代谢性酸中毒和脑组织缺氧等综合因素作用下可造成脑细胞损害,引起中枢神经系统功能障碍,出现不同程度的意识障碍,如嗜睡、反应迟钝,甚至昏迷。严重者可出现脑水肿。

代谢性酸中毒时降低的血 pH 刺激呼吸中枢使呼吸变得深大,频率加快,对代谢性酸中毒进行代偿,此时丙酮随呼气被呼出;当 pH 降低到 7.2 以下,呼吸变得深快,呈酸中毒呼吸,呼出气体有明显的酮味,俗称烂苹果味;酸中毒继续发展,当 $\text{pH} < 7.0$ 时,呼吸中枢麻痹,出现严重肌无力,呼吸开始变得浅速。若合并有肺部感染,将出现严重的低氧血症,诱发呼吸窘迫综合征的发生,危及生命。

二、临床表现

1 型糖尿病患者酮症酸中毒的发生率较高,有的 1 型糖尿病患者以酮症酸中毒为首发症状,2 型糖尿病也可发生。男女均可发病,女性略多于男性。任何年龄的糖尿病患者均可发病,肥胖者较少发生酮症。冬春季的发病率较高。

糖尿病酮症酸中毒的代谢紊乱较复杂,临床表现多样,累及全身各系统,随着病情发生和发展,临床表现不断变化。

在发病前数日除了诱发因素表现外,常有糖尿病本身“三多”症状加重,口渴和乏力明显,因渗透性利尿和电解质丢失,出现轻度脱水,皮肤干燥但弹性尚可,意识清醒对外界反应好,脉搏增快而有力,血压正常,出现尿酮体,血糖轻度增高,一般在 20mmol/L 以下,血渗透压正常或轻度增高,为 $300 \sim 320\text{mOsm/L}$,血尿素氮轻度升高, pH 尚正常,电解质基本在正常范围。此期若能及时识别及正确处理,病情可很快被逆转和控制。

随着代谢紊乱的继续加重,出现恶心、呕吐、头昏、头晕、头胀、头痛、嗜睡等脑缺氧、脱水的表现,有时出现腹痛而误诊为急腹症。此时呈重度脱水状态,皮肤、黏膜干燥,皮肤弹性较差,精神萎靡,反

应迟钝,脉搏快而无力,血压偏低,呼吸深大,呈 Kussmall 呼吸,尿量逐渐减少, $<100\text{ml/h}$,尿酮体强阳性,血糖升至 20mmol/L 以上,血渗透压常 $>320\text{mOsm/L}$,尿素氮可达 $10\sim20\text{mmol/L}$,血 pH 常下降,但 >7.1 。此时及时救治大部分仍可恢复。

若病情延误,病情将继续进展,出现危重状态,乃至失去抢救的时机。此时患者精神萎靡,反应迟钝甚至昏迷,脱水严重,失水量常达体重的 $10\%\sim15\%$,皮肤干燥、弹性差,眼凹深陷,脉搏细速,血压下降以致不能测出,四肢冰凉,少尿或无尿,血糖常 $>30\text{mmol/L}$,血渗透压 $>330\text{mOsm/L}$,如合并高渗综合征,血渗透压将进一步增高。血 pH 降至 7.1 以下,尿素氮可达 20mmol/L 以上。

上述病症的发展过程各阶段时间长短不等,常常还伴有合并症或诱发疾病的表现,如感染时的发热、咳嗽、心力衰竭等症状,加快了病情的进展。

三、实验室检查

(一)尿液

1. 尿糖 呈强阳性,常达 1000mg/L 。
2. 尿酮体 呈强阳性,如肾阈升高时,尿酮体和尿糖可呈弱阳性或阴性,此时需要测血酮体和血糖。
3. 尿比重和尿渗透压 尿比重多 >1.020 ,尿渗透压 $>500\text{mmol/L}$ 。
4. 尿常规 可有少量白蛋白,如有肾功能不全蛋白尿明显,合并泌尿系感染时常有红、白细胞和脓细胞。

(二)血液

1. 血糖 常明显增高,多数患者血糖在 $16.7\sim33.3\text{mmol/L}$ ($300\sim600\text{mg/dl}$),有时可高达 55.5mmol/L (1000mg/dl)。但血糖升高的程度和酮症酸中毒的严重程度有时并不完全一致。

2. 血酮体 正常血酮体浓度为 $0.05 \sim 0.34 \text{ mmol/L}$, 糖尿病酮症酸中毒时可达 5 mmol/L 。一般使用的硝基氢氰酸盐半定量法仅能测出乙酰乙酸, 不能测出 β 羟丁酸含量。而事实上后者在血清中的浓度明显高于前者, 因此有时测定结果为阴性而事实上酮症酸中毒仍存在。近年采用定量方法测定 β 羟丁酸含量, 所需血标本少而准确。

3. 血电解质 血钠可为正常或在正常低限, 血清钾于病情初期正常或偏低, 代谢性酸中毒、失水和少尿可使血钾升高。但随着补液治疗、胰岛素使用和代谢性酸中毒的纠正, 血钾会快速下降。血氯多数正常, 少数低于正常, 肾功能不全时可升高。血清钙、磷和镁多数正常, 随治疗的进行可降低。

4. 血气分析及 CO_2 结合力 代偿期血 pH 和 CO_2 结合力在正常范围, 随着碱剩余的负值的逐渐增大, 失代偿时血 pH 和 CO_2 结合力开始下降, pH 一般 < 7.3 , 严重时 < 7.0 , CO_2 结合力多 $< 15 \text{ mmol/L}$, 严重者 $< 8 \text{ mmol/L}$ 。血 PCO_2 因呼吸加深加快的代偿作用常减低, 纠正酸中毒后可恢复正常, 若合并肺功能不全时可高于正常。缓冲碱、标准碳酸氢盐和实际碳酸氢盐的降低及阴离子间隙 ($\text{AG} = \text{血钠} + \text{血钾} - \text{血氯} - \text{血 HCO}_3^-$) 增大, $\text{AG} > 12 \text{ mmol/L}$ 。

5. 血清酶类 谷丙转氨酶、谷草转氨酶和乳酸脱氢酶多数正常, 少数轻度增高, 若明显升高提示肝脏受损。如有心肌酶的增高应警惕心肌病变或心肌梗死。血清淀粉酶常轻度升高, 一般在治疗后 48h 可恢复正常, 如进行性增高, 多数提示有急性胰腺炎的发生。

6. 其他 血常规检查, 即使无明显感染, 血白细胞总数也常高达 $(15.0 \sim 30.0) \times 10^9 / \text{L}$, 中性粒细胞比例升高, 感染时升高更明显。血细胞比容和血红蛋白因脱水和血液浓缩而偏高。血尿素氮和肌酐因脱水而升高, 当出现肾衰竭时可明显增高。

四、诊断和鉴别诊断

对昏迷、酸中毒、失水、休克的患者均应考虑糖尿病酮症酸中