

儿科常见病 诊疗与康复 (下)

郑钦亮等◎主编

儿科常见病诊疗与康复

(下)

郑钦亮等◎主编

临床内分泌学 第七版

第七版

第七章 小儿内分泌系统疾病

第七章 小儿内分泌系统疾病

第一节 尿崩症

尿崩症(diabetes insipidus DI)是因抗利尿激素(ADH)缺乏或低活性可致机体水调节紊乱,临床表现为多尿、烦渴和不同程度的血浆渗透压升高。因 ADH 缺乏所引起者称为中枢性尿崩症,对 ADH 无反应者称肾性尿崩症,通常烦渴是继发于多尿,原发性烦渴是渴觉中枢异常所引起的一种特殊疾病,在儿科临床极为罕见。

一、中枢性尿崩症病因及分类

(一)先天性

1. 家族性 常染色体显性遗传、Didmoad 综合征。
2. 脑发育异常 视一隔发育不良、空蝶鞍、肥胖性发育不良、色素性视网膜炎、智能减退综合征。

(二)获得性

1. 颅脑损伤、脑手术、头颅外伤。
2. 肿瘤、颅咽管瘤、生殖细胞瘤、视胶质瘤。

二、病因及分类

(一)原发性中枢性尿崩症

系因下丘脑视上核与视旁核内神经元减少,胞质内尼SSL(nissl)颗粒耗尽,合成 ADH 酶缺陷或与自身免疫反应有关。

(二)家族性

少见,呈常染色体显性或隐性遗传,是由于编码 ADH 的基因或编码运载蛋白 II 基因突变所致。已见报道精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)信号肽突变(Ala26Val, Ala19Thr, Del Hcl/Pro/Asp/Thr)和 AVP 突变(Pro26Leu, Thr21His, Del3Phe),运载蛋白 II - L, Leu24Pro, Cys61Stop, Gly62Thr, Gly65Val, Gly23Val, Glu82Stop, Ser56Phe, Cys61Thr, Gly23Arg, Cys59Thr, Glu47Lys, Cys98Ser, Cys58Phe, Ala68Pro 等。如伴有糖尿病、视神经萎缩、耳聋者称 Wolfram 综合征。

(三)继发性中枢性尿崩症

颅内肿瘤(生殖细胞瘤或颅咽管瘤,12.8%~60%)、Langerhans 组织细胞增多症(3%~16.1%)、颅内畸形(1.1%~20%)、颅内损伤(2.1%~20.5%)、颅内感染(0%~1.3%)、自身免疫性、多内分泌腺病(0%~1.3%)及混合性病因。

三、诊断要点

(一)临床表现

1. 烦渴、多饮、多尿,每天尿量可达 4~10L。

2. 可发生任何年龄,多见于儿童期,男多于女。常见有遗尿、喜喝冷水、内热,出汗少,皮肤干燥。

(二) 实验室检查

1. 尿相对密度(比重)低,多见 1.001~1.005,尿渗透压在 50~200mmol/L。

2. 禁水试验 通过限制水摄入观察细胞外渗透压增高和血液浓缩状况。对无明显多尿的患儿禁水试验开始于当天餐后晚 6 时,次晨 6 时结束。婴幼儿和明显多尿患儿,尿量 $>4\text{L}/24\text{h}$,试验开始于午夜或凌晨,试验过程中禁食、禁饮,每 1~4h 测体重和血压 1 次,当体重下降 5%时应终止试验。试验结束时取血、尿样本,测血、尿渗透压和 AVP 浓度。

完全性 AVP 缺乏患儿可测不到 AVP,尿比重低,尿渗透压 $<100\text{mmol/L}$;或当脱水明显和血清钠升高时,而尿渗透压 $<300\text{mmol/L}$,为下丘脑疾病所致尿崩症。肾性尿崩症 AVP 明显升高。

3. 加压素试验 目的是评价肾脏最大浓缩能力和鉴别肾性和中枢性尿崩症。

方法:试验前晚 8 时起禁食至次日清晨或禁水试验结束时施行,清晨 8 时排尿后,皮下注射水溶性加压素 0.1~0.2U/kg;或鼻内吸入去氨加压素 DDAVP,剂量为儿童每次 20 μg ,婴儿每次 10 μg ;或皮下注射 DDAVP,剂量为婴儿 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$,1~4h 内留取尿样本测定尿渗透压。

结果分析:①正常肾脏最大浓缩功能时尿渗透压,儿童约为 1000mmol/L,婴儿为 500mmol/L,如测定结果低于正常值则提示 AVP 抵抗。②如尿渗透压上升超过给药前 50%,则为完全性中枢性尿崩症;如上升在 0%~50%之间为部分性 ADH 缺乏。③肾性尿崩症尿渗透压上升 $<9\%$ 。④原发性烦渴患儿在禁水试验中可引起尿渗透压上升,应用 DDAVP 后尿渗透压上升 $<10\%$ 。⑤试验时所给 DDAVP 剂量是在药理学有效范围内,偶尔有些患儿对外源性 AVP 不起反应。

4. 下丘脑—垂体区域磁共振成像(MRI) 垂体后叶为类似于脂肪组织,故在 T_1 图像中可见特殊高信号,中枢性尿崩症患者则不会出现垂体后叶清晰信号。颅内占位性病变者有特殊显像。

(三) 鉴别诊断

肾性尿崩症:由于肾脏对 ADH 不反应,肾髓质腺苷环化酶对 ADH 不敏感,血中 ADH 水平正常或偏高。在肾脏疾病,尤其肾髓质及集合管受损时发生。也可见于低血钾、高血钙及服用过期四环素、碳酸锂药物者。遗传性肾性尿崩症是一种 X 连锁性隐性遗传,纯合子全部男性对 ADH 无反应,杂合子女性表现为对 ADH 反应正常或稍有影响。

临床表现为:①常出生后不久即出现症状,多尿、烦渴和低渗尿。②婴儿因不能表达口渴,可导致严重脱水伴高钠血症,高热、呕吐、惊厥,如不及时治疗可导致脑损害。③尿渗透压常为 50~100mmol/L,无其他肾小管功能异常,肾小球滤过率正常。外源性 ADH 试验,尿渗透压增加 $<50\text{mmol/L}$ 。

四、治疗

(一) ADH 敏感性尿崩症

1. 应减少食盐摄入,避免高蛋白,因肿瘤疾病引起者应治疗原发病。

2. 精氨酸加压素衍生物(DDAVP,商品名弥凝),它可与 ADH V_2 受体结合起加压素作

用,促进肾小管水的重吸收,作用持续时间 8h,每天 1~3 次,每次 50~100 μ g。

(二) 鞣酸加压素油剂

为动物垂体制剂赖氨酸加压素,作用时间长达 1~7d,用药前需加温、充分摇匀,每次剂量 0.1~0.3mL,深部肌肉注射。下次用药必须等药物作用完全消失,再次出现多尿、多饮后时使用。

(三) 氢氯噻嗪(双氢克尿塞)

抑制肾脏回收钠,同时应限制钠摄入量,使机体呈现轻度缺钠,减少肾溶质,加强水分回收,可使尿量减少 30%~50%,剂量 2~3mg/(kg·d),分 2~3 次服用,同时补充钾。它主要用于部分性尿崩症和肾性尿崩症。肾性尿崩症常可用吲哚美辛(消炎痛)1~2mg/(kg·d),分 3 次服。

(孙妍)

第二节 生长激素缺乏症

生长激素缺乏症(growth hormone deficiency,GHD)是由于垂体前叶合成和分泌生长激素(growth hormone,GH)部分或完全缺乏,或由于结构异常、受体缺陷等所致的生长发育障碍性疾病。CHD 患儿身高处在同年龄、同性别正常健康儿童生长曲线第三百分位数以下或低于两个标准差,符合矮身材标准。发生率约为(1/5000)~(1/4000),大多为散发性,约 5%~30%是家族遗传性,称为家族性单纯性生长激素缺乏症(IGHD)。

一、生长激素的合成、分泌和功能

人体生长是极为复杂的生物过程,包括遗传基因的表达调控、细胞分裂增殖等,基因的表达调控同时又受到体内外诸多因素影响,如营养、内分泌激素等。目前已知人体生长与下丘脑—垂体—胰岛素样生长因子轴的生理作用密切相关,该生长轴主要包括下丘脑、垂体、肝和生长软骨,其中涉及多种神经递质(多巴胺、胆碱、5-羟色胺、脑磷脂等)、神经肽(阿片类、神经激素等)、下丘脑激素(生长激素释放激素,GHRH、生长激素释放抑制激素,GHIH 或 SRIH)、垂体生长激素(GH)、生长激素受体(GHR)和生长激素结合蛋白(GHBP)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 1(IGFBP)及胰岛素样生长因子受体(IGFR)。

人生长激素(hGH)是由垂体前叶细胞合成和分泌,191 个氨基酸组成的单链多肽,其编码基因 GH₁ 位于 17 号染色体长臂(17q22-q24),由 5 个外显子和 4 个内含子组成,80%相对分子质量为 22KD,另有 20%为 20KD。在血液循环中,大约 50%的 GH 与生长激素结合蛋白(GHBP)结合,以 GGHP 复合物的形式存在。生长激素的释放受下丘脑分泌的两个神经激素,即促生长激素释放激素(GHRH)和生长激素释放抑制激素(SRIH 或 GHIH)的调节。GHRH 是含有 44 个氨基酸残基的多肽,促进垂体 GH 分泌细胞合成分泌 GH;SRIH 是环状结构的 14 肽,抑制多种促分泌剂对 GH 的促分泌作用。垂体在这两种多肽的相互作用下以脉冲方式释放 hGH,而中枢神经系统则通过多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质调控着下丘脑 GHRH 和 SRIH 的分泌。

hGH 可以直接作用于细胞发挥生物效应,但其大部分功能必须通过胰岛素样生长因子

(insulin-like growth factor, IGF)介导。人体内有两种 IGF, 即 IGF-I 和 IGF-II。IGF-I 是相对分子质量为 7.5KD 的单链多肽, 其基因位于 12q22~q24.1, 分泌细胞广泛存在于肝、肾、肺、心、脑和肠等组织中, 合成主要受 hGH 的调节, 亦与年龄、营养和性激素水平等因素有关。合成的 IGF-I 大都以自分泌或旁分泌方式发挥其促生长作用。IGF-II 的作用尚未阐明。血液循环中 hGH 及 IGF-I 的浓度可反馈调节垂体 hGH 的分泌, 或间接作用于下丘脑抑制 GHRH 的分泌, 并可刺激 SRIH 分泌。在诸种因素共同作用下, hGH 自然分泌呈脉冲式, 约每 2h 出现一个峰值, 夜间入睡后分泌量高, 且与睡眠深度有关; 白天空腹时和运动后偶见高峰。出生婴儿血清 GH 水平高, 分泌节律尚未成熟, 因此睡-醒周期中 GH 水平少有波动。出生后 2~3 周, 血清 GH 浓度开始下降, 分泌节律在出生后 2 个月开始出现。儿童期每日 GH 分泌量超过成人, 在青春发育期分泌量更高。

hGH 的基本功能是促进生长, 同时也是体内代谢途径的重要调节因子, 调节多种物质代谢。①促生长效应: 促进人体各种组织细胞增大和增殖, 使骨骼、肌肉和各系统器官生长发育, 骨骼的增长即导致身体长高。②促代谢效应: hGH 的促生长作用的基础是促合成代谢, 可促进蛋白质的合成和氨基酸的转运和摄取; 促进肝糖原分解, 减少对葡萄糖的利用, 降低细胞对胰岛素的敏感性, 使血糖升高; 促进脂肪组织分解和游离脂肪酸的氧化生酮过程; 促进骨骼软骨细胞增殖并合成含有胶原和硫酸黏多糖的基质。

二、病因

生长激素缺乏症是由于 hGH 分泌不足, 可有特发性、器质性和暂时性。其病因如下。

(一) 特发性

又称原发性, 这类患儿下丘脑、垂体无明显病灶, 但 GH 分泌功能不足, 其原因不明。其中因神经递质-神经激素功能途径的缺陷, 导致 GHRH 分泌不足而致的身材矮小者称为生长激素神经分泌功能障碍(GHND)。由于下丘脑功能缺陷所造成的 GHD 远较垂体功能不足导致者多。

约有 5% 左右的 GHD 患儿由遗传因素造成, 称为遗传性生长激素缺乏(HGHD)。人生长激素基因簇是由编码基因 GH_1 (GH-N) 和 $CSHP_1$ 、 CSH_1 、 GH_2 、 CSH_2 等基因组成的长约 55Kbp 的 DNA 链。由于 GH_1 基因缺乏的称为单纯性生长激素缺乏症(IGHD), 而由垂体 Pit-1 转录因子缺陷所致者, 临床上表现为多种垂体激素缺乏, 称为联合垂体激素缺乏症(CP 肋)。IGHD 按遗传方式分为 I (AR)、II (AD)、III (X 连锁) 3 型。此外, 还有少数矮身材儿童是由于 GH 分子结构异常、GH 受体缺陷(Laron 综合征)或 IGF 受体缺陷(非洲 Pygmy 人)所致, 临床症状与 GHD 相似, 但呈现 GH 抵抗或 IGF-I 抵抗, 血清 GH 水平不降低或反而增高, 是较罕见的遗传性疾病。

(二) 器质性(获得性)

继发于下丘脑、垂体或其他颅内肿瘤、感染、细胞浸润、放射性损伤和头颅创伤等, 其中产伤是国内 GHD 的最主要的病因。

(三) 暂时性

体质性青春期生长延迟、社会心理性生长抑制、原发性甲状腺功能减退等均可造成暂时性 GH 分泌功能低下。在外界不良因素消除或原发疾病治疗后即可恢复正常。

三、临床表现

特发性生长激素缺乏症多见于男孩,男:女为3:1。患儿出生时身高和体重均正常,1岁以后出现生长速度减慢,身长落后比体重低更为严重,身高低于同年龄、同性别正常健康儿童生长曲线第三百分位数以下(或低于两个标准差),身高年增长速率小于4cm,智能发育正常。患儿头颅圆形,面容幼稚,脸圆胖,皮肤细腻,头发纤细,下颌和颈部发育不良,牙齿萌出延迟且排列不整齐。患儿虽生长落后,但身体各部比例匀称,与其实年龄相符。骨骼发育落后,骨龄落后于实际年龄2岁以上,但与其身高年龄相仿。骨骺融合较晚。多数青春期发育延迟。

一部分生长激素缺乏患儿同时伴有一种或多种其他垂体激素缺乏,这类患儿除生长迟缓外,尚有其他伴随症状:伴有促肾上腺皮质激素(ACTH)缺乏者容易发生低血糖;伴促甲状腺激素(TSH)缺乏者可有食欲不振、不爱活动等轻度甲状腺功能不足的症状;伴有促性腺激素缺乏者性腺发育不全,出现小阴茎(即拉直的阴茎长度小于2.5cm),到青春期仍无性器官和第二性征发育等。

器质性生长激素缺乏症可发生于任何年龄,其中由围生期异常情况导致者,常伴有尿崩症状。值得警惕的是颅内肿瘤则多有头痛、呕吐、视野缺损等颅内压增高和视神经受压迫的症状和体征。

四、辅助检查

(一)内源性 GH 分泌测定

包括运动试验、夜睡眠 GH 和尿液 GH 测定。此类试验通常用作临床筛查。本病患儿内源性 GH 往往分泌不足或分泌异常。

(二)GH 药物激发试验

由于正常人体 GH 是呈脉冲性释放,故随机采血检测 GH 无诊断价值。临床多采用药物激发试验来判断垂体分泌 GH 状况。常用药物激发剂有胰岛素、精氨酸、L-多巴、可乐宁、GHRH 等,诸多药物激发 GH 的机制不尽相同:精氨酸介导于抑制 GHIH 的分泌;L-多巴介导于神经递质多巴胺能途径的兴奋,或刺激 GHRH 释放,以促进 GH 应答反应,可乐宁属 α -肾上腺素能增强剂,亦有促使 GHRH 分泌作用。由于各种药物激发 GH 反应途径不同,各种试验的敏感性、特异性亦有差异,故通常采用至少2种作用途径不同的药物进行激发试验才能作为判断的结果。一般认为两种试验 GH 激发峰值小于 $5\mu\text{g/L}$ 为 GH 完全缺乏;介于 $5\sim 9\mu\text{g/L}$ 为部分缺乏;不低于 $10\mu\text{g/L}$ 即为 GH 不缺乏。

(三)血清胰岛素样生长因子(IGF-I)的测定

IGF-I 主要以蛋白结合的形式(IGF-BP₃)存在于血液循环中,其中以 IGF-BR 为主(95%以上)。IGF-BP₃ 有运送和调节 IGF-I 的功能,其合成也受 GH-IGF 轴的调控,因此 IGF-I 和 IGF-BP₃ 都是检测该轴功能的指标。两者分泌模式与 GH 不同,呈非脉冲式分泌,较少日夜波动,故甚为稳定,其浓度在5岁以下小儿甚低,且随年龄及发育变化较大,青春期达高峰,女童比男童早两年达高峰。目前一般可作为5岁到青春发育期前儿童 GHD 筛查检测,GHD 患者血清 IGF-I 及 IGF-BP₃ 皆降低。该指标有一定的局限性,还受营养状态、性发育程度和甲状腺功能状况等因素的影响,判断结果时应注意。

(四)影像学检查

1. X射线检查 常用左手腕掌指骨片评定骨龄,GHD患儿骨龄落后于实际年龄2岁或2岁以上。

2. CT或MRI检查 已确诊为GHD的患儿,根据需要选择头颅CT或MRI检查,以了解下丘脑—垂体有无器质性病变,尤其对肿瘤有重要意义。

(五)其他内分泌检查

生长激素结合蛋白(GHBP)对人GH的分布、代谢和生理活动有重要影响。临床检测血清GHBP有助于GH抵抗患者的诊断。GHD一旦确立,必须检查下丘脑—垂体轴的其他功能。根据临床表现可选择测定TSH、 T_4 或TRH刺激试验和LHRH刺激试验等,以判断下丘脑—垂体—甲状腺轴和性腺轴的功能。

五、诊断和鉴别诊断

(一)诊断

主要诊断依据:①身材矮小,身高落后于同年龄、同性别正常儿童第三百分位数以下。②生长缓慢,生长速率小于4cm/年。③骨龄落后于实际年龄2年以上。④GH刺激试验示GH部分或完全缺乏。⑤智能正常,与年龄相称。⑥排除其他疾病影响。

(二)鉴别诊断

引起生长落后的原因很多,需与GHD鉴别的主要有以下几点。

1. 家族性矮身材 父母身高均矮,小儿身高常在第三百分位数左右,但其年生长速率大于4cm,骨龄和实际年龄相称,智能和性发育均正常。

2. 体质性青春期延迟 在暂时性GHD中本症最具代表性,属正常发育中的一种变异,多见于男孩。青春期开始发育的时间比正常儿童迟3~5年,青春期前生长缓慢,骨龄也相应落后,但身高与骨龄一致,青春期发育后其最终身高正常。父母一方往往有青春期发育延迟病史。

3. 先天性卵巢发育不全(Turner综合征) 女孩身材矮小时应考虑此病。Turner综合征的临床特点为:身材矮小、第二性征不发育、颈短、颈蹼、肘外翻、后发际低等。典型的Turner综合征与GHD不难区别,但嵌合型或等臂染色体所致者因症状不典型,应进行染色体核型分析以鉴别。

4. 先天性甲状腺功能减低症 该症除有生长发育落后、基础代谢率低、骨龄明显落后外,还有智能低下,故不难与GHD区别。但有些晚发性病例症状不明显,需借助血 T_4 降低、TSH升高鉴别。

5. 骨骼发育障碍 各种骨、软骨发育不全等,均有特殊的面容和体态,可选择进行骨骼X射线片检查以鉴别。

6. 其他内分泌代谢病引起的生长落后 先天性肾上腺皮质增生、性早熟、皮质醇增多症、黏多糖病、糖原累积病等各有其临床表现,易于鉴别。

六、治疗

(一)GH替代治疗

基因重组人生长激素(recombination hGH, rhGH)已被广泛应用,目前大都采用0.1U/

(kg·d),于每晚临睡前皮下注射。治疗应持续至骨骺愈合为止。治疗时年龄越小,效果越好,以第一年效果最好,年增长可达到10cm以上,以后生长速度逐渐下降。在用rhGH治疗过程中可出现甲状腺素缺乏,故须监测甲状腺功能,若有缺乏适当加用甲状腺素同时治疗。

应用rhGH治疗不良反应较少,主要不良反应有:①注射局部红肿,与rhGH制剂纯度不够以及个体反应有关,停药后可消失。②少数注射后数月会产生抗体,但对促生长疗效无显著影响。③较少见的不良反应有暂时性视乳头水肿、颅内高压等。④此外研究发现有增加股骨头骺部滑出和坏死的发生率,但危险性相当低。恶性肿瘤或有潜在肿瘤恶变者、严重糖尿病患者禁用rhGH。

(二)促生长激素释放激素(GHRH)

目前已知很多GH缺乏属下丘脑性,故应用GHRH可奏效,对GHND有较好疗效,但对垂体性GH缺乏者无效。一般每天用量8~30pg/kg,每天分早晚1次皮下注射或24h皮下微泵连续注射。

(三)口服性激素

蛋白同化类固醇激素有:①氯羟甲睾酮,每天2.5mg/m²。②氧甲氢龙,每天0.1~0.25mg/kg。③吡唑甲氢龙,每日0.05mg/kg。均为雄激素的衍生物,其合成代谢作用强,雄激素的作用弱,有加速骨骼成熟和发生男性化的不良反应,故应严密观察骨骼的发育。苯丙酸诺龙目前已较少应用。

同时伴有性腺轴功能障碍的GHD患儿骨龄达12岁时可开始用性激素治疗,男性可注射长效庚酸睾酮25mg,每月1次,每3月增加25mg,直至每月100mg;女性可用炔雌醇1~2μg/日,或妊马雌酮自每日0.3mg起,酌情逐渐增加,同时需监测骨龄。

(四)生长激素释放肽(GHRPs)

GHRP是一种含D-氨基酸的外源性激素,如hexarelin治疗儿童GHD,剂量为2.0μg/kg。维生素B2亦可使GH水平升高,促进生长。

(孙妍)

第三节 持续低血糖症

低血糖是指某些病理或生理原因使血糖下降至低于正常水平。低血糖症的诊断标准是血糖在婴儿和儿童<2.8mmol/L,足月新生儿<2.2mmol/L,当出生婴儿血糖<2.2mmol/L就应开始积极治疗。

正常情况下,血糖的来源和去路保持动态平衡,血糖水平在正常范围内波动,当平衡被破坏时可引起高血糖或低血糖。葡萄糖是脑部的主要能量来源,由于脑细胞储存葡萄糖的能力有限,仅能维持数分钟脑部活动对能量的需求,且不能利用循环中的游离脂肪酸作为能量来源,脑细胞所需要的能量几乎全部直接来自血糖。因此,持续时间过长或反复发作的低血糖可造成不可逆性脑损伤,甚至死亡,年龄越小,脑损伤越重,出现低血糖状态时需要紧急处理。

一、概述

(一)病史采集要点

1. 起病情况 临床症状与血糖下降速度、持续时间长短、个体反应性及基础疾病有关。

通常血糖下降速度越快,持续时间越长,原发病越严重,临床症状越明显。

2. 主要临床表现 交感神经过度兴奋症状:恶心、呕吐、饥饿感、软弱无力、紧张、焦虑、心悸、出冷汗等。

急性脑功能障碍症状:轻者仅有烦躁不安、焦虑、淡漠,重者出现头痛、视物不清,反应迟钝,语言和思维障碍,定向力丧失,痉挛、癫痫样小发作,偶可偏瘫。新生儿和小婴儿低血糖的症状不典型,并且无特异性,常被忽略。

小婴儿低血糖可表现为青紫发作、呼吸困难、呼吸暂停、拒乳,突发的短暂性肌阵挛、衰弱、嗜睡和惊厥,体温常不正常。儿童容易出现行为的异常,如注意力不集中,表情淡漠、贪食等。

(二)体格检查要点

面色苍白、血压偏高、手足震颤,如低血糖严重而持久可出现意识模糊,甚至昏迷,各种反射消失。

(三)门诊资料分析

血糖:婴儿和儿童 $<2.8\text{mmol/L}$,足月新生儿 $<2.2\text{mmol/L}$ 时说明存在低血糖症。

(四)进一步检查

1. 同时测血糖和血胰岛素 当血糖 $<2.24\text{mmol/L}$ (40mg/dL)时正常人血胰岛素应 $<5\text{mU/L}$,而不能 $>10\text{mU/L}$ 。如果有2次以上血糖低而胰岛素 $>10\text{mU/L}$ 即可诊断为高胰岛素血症。

2. 血酮体和丙氨酸检测 禁食8~16h出现低血糖症状,血和尿中酮体水平明显增高,并有血丙氨酸降低时应考虑酮症性低血糖。

3. 血促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇、甲状腺素和生长激素监测 如检测的水平减低说明相应的激素缺乏。

4. 酮体、乳酸、丙酮酸及pH、尿酮体 除低血糖外还伴有高乳酸血症,血酮体增多,酸中毒时要考虑是否为糖原累积病。

5. 腹部CT 发现胰岛细胞腺瘤有助诊断。

6. 腹部B超 发现腺瘤回声图有助于诊断。

二、诊断

(一)诊断要点

有上述低血糖发作的临床表现,立即检测血糖,在婴儿和儿童 $<2.8\text{mmol/L}$,足月新生儿 $<2.2\text{mmol/L}$,给予葡萄糖后症状消除即可诊断。

(二)病因鉴别诊断要点

低血糖发作确诊后必须进一步查明病因,然后才能针对病因进行治疗和预防低血糖再发。

1. 高胰岛素血症 高胰岛素血症可发生于任何年龄,患者血糖低而胰岛素仍 $>10\text{mU/L}$,可因胰岛 β 细胞增生、胰岛细胞增殖症或胰岛细胞腺瘤所引起。胰岛细胞腺瘤的胰岛素分泌是自主性的,胰岛素呈间断的释放,与血糖浓度无相关关系。胰岛细胞增生是分泌胰岛素的 β 细胞增生。胰岛细胞增殖症是胰腺管内含有的胰岛的四种细胞,呈分散的单个细胞或是细胞簇存在的腺样组织,为未分化的小胰岛或微腺瘤。腹部B超发现腺瘤回声图、腹部CT可能发

现胰岛细胞腺瘤有助于诊断,确诊需要依靠病理组织检查。

2. 酮症性低血糖 为最多见的儿童低血糖,多在晚餐进食过少或未进餐,伴有感染或胃肠炎时发病。次日晨可出现昏迷、惊厥,尿酮体阳性。患儿发育营养较差,不耐饥饿,禁食 12~18h 就出现低血糖,空腹血丙氨酸降低,注射丙氨酸 2mg/kg 可使血葡萄糖、丙酮酸盐及乳酸盐上升。至 7~8 岁可因肌肉发育其中所含丙氨酸增多,可供糖异生之用而自然缓解。

3. 各种升糖激素缺乏 生长激素、皮质醇不足以及甲状腺激素缺乏,均可出现低血糖。由于这些激素有降低周围组织葡萄糖利用,动员脂肪酸和氨基酸以增加肝糖原合成,并有拮抗胰岛素的作用。根据症状和体征临床疑诊升糖激素缺乏者可测定相应的激素,包括生长激素激发试验,血甲状腺激素、ACTH、皮质醇及胰高糖素水平检测。

4. 碳水化合物代谢障碍

(1)糖原累积病:除低血糖外还有高乳酸血症,血酮体增多和酸中毒。其 I 型、III 型、IV 型和 O 型均可发生低血糖,以 I 型较为多见。I 型为葡萄糖-6-磷酸酶缺乏,该酶是糖原分解和糖异生最后一步产生葡萄糖所需的酶,此酶缺乏使葡萄糖的产生减少而发生严重的低血糖。III 型为脱酶缺乏,使糖原分解产生葡萄糖减少,但糖异生途径正常,因此低血糖症状较轻。IV 型为肝磷酸化酶缺乏,可发生于糖原分解中激活磷酸化酶的任何一步,偶有低血糖发生,肝功有损害。O 型为糖原合成酶缺乏,肝糖原合成减少,易发生空腹低血糖和酮血症,而餐后有高血糖和尿糖。

(2)糖异生的缺陷:糖异生过程中所需要的许多酶可发生缺陷,如果糖-1,6-二磷酸醛缩酶缺乏时可发生空腹低血糖,以磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶缺乏时低血糖最为严重,此酶为糖异生的关键酶,脂肪和氨基酸代谢的中间产物都不能转化成葡萄糖,因而发生空腹低血糖。

(3)半乳糖血症:是一种常染色体隐性遗传病,因缺乏 1-磷酸半乳糖尿苷转移酶,使 1-磷酸半乳糖不能转化成 1-磷酸葡萄糖,前者在体内积聚,抑制磷酸葡萄糖变位酶,使糖原分解出现急性阻滞,患儿于食乳后发生低血糖。患儿在食乳制品或人乳后发生低血糖,同时伴有呕吐腹泻、营养差、黄疸、肝大、酸中毒、尿糖及尿蛋白阳性、白内障,给予限制半乳糖饮食后尿糖、尿蛋白转阴,肝脏回缩,轻度白内障可消退,酶学检查有助于确诊。

(4)果糖不耐受症:因缺乏 1-磷酸果糖醛缩酶,1-磷酸果糖不能进一步代谢,在体内积聚。本病主要表现在进食含果糖食物后出现低血糖和呕吐。患儿食母乳时无低血糖症状,在添加辅食后由于辅食中含果糖,不能进行代谢,临床出现低血糖、肝大和黄疸等。血中乳酸、酮体和游离脂肪酸增多,三酰甘油减低。

5. 氨基酸代谢障碍 因支链氨基酸代谢中 α -酮酸氧化脱羧酶缺乏,亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的 α -酮酸不能脱羧,以致这些氨基酸及其 α -酮酸在肝内积聚,引起低血糖和重度低丙氨酸血症。临床多有酸中毒、吐泻、尿味异常,可查血、尿氨基酸确诊。

6. 脂肪代谢障碍 各种脂肪代谢酶的先天缺乏可引起肉毒碱缺乏或脂肪酸代谢缺陷,使脂肪代谢中间停滞而不能生成酮体,发生低血糖、肝大、肌张力低下、心肌肥大,除低血糖外可合并有酸中毒,血浆肉毒碱水平降低,酮体阴性,亦可有惊厥。

7. 新生儿暂时性低血糖 新生儿尤其早产儿和低出生体重儿低血糖发生率较高,主要原因是糖原贮备不足,体脂储存量少,脂肪分解成游离脂肪酸和酮体均少,因而容易发生低血糖。糖尿病母亲婴儿由于存在高胰岛素血症及胰高糖素分泌不足,内生葡萄糖产生受抑制而易发生低血糖。

8. 糖尿病治疗不当 糖尿病患者因胰岛素应用不当而致低血糖是临床最常见的原因,主要是胰岛素过量,其次与注射胰岛素后未能按时进餐、饮食量减少、剧烈活动等因素有关。

9. 其他 严重的和慢性的肝脏病变、小肠吸收障碍等亦可引起低血糖。

三、治疗对策

(一) 治疗原则

1. 一经确诊低血糖,应立即静脉给予葡萄糖。
2. 针对病因治疗。

(二) 治疗计划

1. 尽快提高血糖水平 静脉推注 25%(早产儿为 10%)葡萄糖,每次 1~2mL/kg,继以 10%葡萄糖液滴注,按 5~8mg/(kg·min)用输液泵持续滴注,严重者可给 15mg/(kg·min),注意避免超过 20mg/(kg·min)或一次静脉推注 25%葡萄糖 4mL/kg。一般用 10%葡萄糖,输糖量应逐渐减慢,直至胰岛素不再释放,防止骤然停止引起胰岛素分泌再诱发低血糖。

2. 升糖激素的应用 如输入葡萄糖不能有效维持血糖正常,可用皮质激素增加糖异生,如氢化可的松 5mg/(kg·d),分 3 次静脉注射或口服,或泼尼松 1~2mg/(kg·d),分 3 次口服。效果不明显时改用胰高糖素 30μg/kg,最大量为 1mg,促进肝糖原分解,延长血糖升高时间。肾上腺素可阻断葡萄糖的摄取,对抗胰岛素的作用,用量为 1:2000 肾上腺素皮下注射,从小量渐增,每次<1mL。二氮嗪 10~15mg/(kg·d)分 3~4 次口服,对抑制胰岛素的分泌有效。

3. 高胰岛素血症的治疗

(1) 糖尿病母亲婴儿由于存在高胰岛素血症,输入葡萄糖后又刺激胰岛素分泌可致继发性低血糖,因此葡萄糖的输入应维持到高胰岛素血症消失才能停止。

(2) 非糖尿病母亲的新生儿、婴儿或儿童的高胰岛素血症应进行病因的鉴别,应按以下步骤进行治疗:静脉输入葡萄糖急救后开始服用皮质激素,效果不明显时试用人生长激素每日肌注 1U,或直接改服二氮嗪,连服 5d。近年报道长效生长抑素治疗能抑制胰岛素的释放和纠正低血糖。药物治疗效果不明显时需剖腹探查,发现胰腺腺瘤则切除,如无胰腺瘤时切除 85%~90%的胰腺组织。

4. 酮症性低血糖的治疗 以高蛋白、高糖饮食为主,在低血糖不发作的间期应监测尿酮体,如尿酮体阳性,预示数小时后将有低血糖发生,可及时给含糖饮料,防止低血糖的发生。

5. 激素缺乏者应补充有关激素。

6. 糖原代谢病的治疗 夜间多次喂哺或胃管连续喂食,后者予每日食物总热量的 1/3,于 8~12h 连续缓慢滴入,尚可服用生玉米淀粉液,粉量每次 1.75g/kg,每 6h 1 次,于餐间、睡前及夜间服用,可使病情好转。

7. 枫糖尿症患者 饮食中应限制亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸含量,加服硫胺,遇感染易出现低血糖时予输注葡萄糖。

(孙妍)

第四节 儿童糖尿病

糖尿病(DM)是由于胰岛素绝对或相对缺乏所造成的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱,致使血糖增高、尿糖增加的一种疾病。糖尿病可分为1型、2型和其他类型糖尿病,儿童糖尿病大多为1型。

一、病因及发病机制

(一)病因

1型糖尿病的发病机制目前尚未完全阐明,认为与遗传、自身免疫反应及环境因素等有关。其中,环境因素可能有病毒感染(风疹、腮腺炎、柯萨奇病毒)、化学毒素(如亚硝酸铵)、饮食(如牛奶)、胰腺遭到缺血损伤等因素的触发。机体在遗传易感性的基础上,病毒感染或其他因子触发易感者产生由细胞和体液免疫都参与的自身免疫过程,最终破坏了胰岛G细胞,使胰岛分泌胰岛素的功能降低以致衰竭。

(二)发病机制

人体中有6种涉及能量代谢的激素:胰岛素、胰高血糖素、肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇和生长激素。胰岛素是唯一降低血糖的激素(促进能量储存),其他5种激素在饥饿状态时均可升高血糖,为反调节激素。1型糖尿病患儿 β 细胞被破坏,致使胰岛素分泌不足或完全丧失,是造成代谢紊乱的主要原因。

胰岛素能够促进糖的利用,促进蛋白质、脂肪合成,抑制肝糖原和脂肪分解等。当胰岛素分泌不足时,葡萄糖的利用量减少,而增高的胰高血糖素、生长激素和氢化可的松等又促进肝糖原分解和糖异生作用,脂肪和蛋白质分解加速,使血液中的葡萄糖增高,当血糖浓度超过肾糖阈值时(10mmol/L或180mg/dL)导致渗透性利尿,引起多尿,可造成电解质紊乱和慢性脱水;作为代偿,患儿渴感增加,导致多饮;同时由于组织不能利用葡萄糖,能量不足而使机体乏力、软弱,易产生饥饿感,引起多食;同时由于蛋白质合成减少,体重下降,生长发育延迟和抵抗力降低,易继发感染。胰岛素不足和反调节激素增高促进了脂肪分解,使血中脂肪酸增高,机体通过脂肪酸供能来弥补不能有效利用葡萄糖产生能量,而过多的游离脂肪酸在体内代谢,导致乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮酸等在体内堆积,形成酮症酸中毒。

二、临床表现

(一)儿童糖尿病特点

起病较急剧,部分患儿起病缓慢,表现为精神不振、疲乏无力、体重逐渐减轻等。多数患儿表现为多尿、多饮、多食和体重下降等三多一少的典型症状。学龄儿可因遗尿或夜尿增多而就诊。

约有40%患儿首次就诊即表现为糖尿病酮症酸中毒,常由于急性感染、过食、诊断延误或突然中断胰岛素治疗等而诱发,且年龄越小者发生率越高。表现为恶心、呕吐、腹痛、食欲不振等胃肠道症状及脱水和酸中毒症状:皮肤黏膜干燥,呼吸深长,呼吸中有酮味(烂苹果味),脉搏细速,血压下降,随即可出现嗜睡、昏迷甚至死亡。

(二)婴幼儿糖尿病特点

遗尿或夜尿增多,多饮多尿不易被察觉,很快发生脱水和酮症酸中毒。

三、辅助检查

(一)尿液检查

尿糖阳性,通过尿糖试纸的呈色强度或尿常规检查可粗略估计血糖水平;尿酮体阳性提示有酮症酸中毒;尿蛋白阳性提示可能有肾脏的继发损害。

(二)血糖

空腹全血或血浆血糖分别 $\geq 6.7\text{mmol/L}$ (120mg/dL), $\geq 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dL)。1d内任意时刻(非空腹)血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dL)。

(三)糖耐量试验

本试验适用于空腹血糖正常或正常高限,餐后血糖高于正常而尿糖偶尔阳性的患儿。试验方法:试验前避免剧烈运动、精神紧张,停用氢氯噻嗪、水杨酸等影响糖代谢的药物,试验当日自0时起禁食;清晨按 1.75g/kg 口服葡萄糖,最大量不超过 75g ,每克加温水 2.5mL ,于3~5min内服完;喝糖水时的速度不宜过快,以免引起恶心、呕吐等胃肠道症状;在口服前(0分)和服后60、120、180min各采血测定血糖和胰岛素含量。结果判定见表7-1。

表 7-1 糖耐量试验结果判定

	0min	60min	120min
正常人	$<6.2\text{mmol/L}$ (110mg/dL)	$<10\text{mmol/L}$ (180mg/dL)	$<7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dL)
糖尿病患儿	$>6.2\text{mmol/L}$ (110mg/dL)	—	$>11\text{mmol/L}$ (200mg/dL)

(四)糖化血红蛋白(HbA1c)检测

该指标反应患儿抽血前2~3个月血糖的总体水平。糖尿病患儿此指标明显高于正常(正常人 $<7\%$)。

(五)血气分析

$\text{pH}<7.30$, $\text{HCO}_3^-<15\text{mmol/L}$ 时证实患儿存在代谢性酸中毒。

(六)其他

胆固醇、三酰甘油及游离脂肪酸均增高,胰岛细胞抗体可呈阳性。

四、诊断

典型病例根据“三多一少”症状,结合尿糖阳性,空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ (126mg/dL)即可诊断。糖化血红蛋白等测定有助于诊断。

五、鉴别诊断

(一)婴儿暂时性糖尿病

病因不明。多数在出生后6周左右发病。表现为发热、呕吐、体重不增、脱水等症状。血糖升高,尿糖和酮体阳性。经补液等一般处理后即可恢复。

(二)非糖尿病性葡萄糖尿症

Fanconi 综合征、肾小管酸中毒等患儿都可发生糖尿,鉴别主要靠空腹血糖测定,肾功能检查,必要时行糖耐量试验。

(三)与酮症酸中毒昏迷相鉴别的疾病

如重度脱水、低血糖、某些毒物的中毒等。可根据原发病及病史鉴别。

六、治疗

(一)治疗原则与目标

①消除糖尿病症状。②防止酮症酸中毒、避免低血糖。③保证患儿正常生长发育和青春发育,防止肥胖。④早期诊断与预防急性并发症,避免和延缓慢性并发症的发生和发展。⑤长期、系统管理和教育,包括胰岛素的应用、计划饮食、身体锻炼和心理治疗,并使患儿和家属学会自我管理,保持健康心理,保证合理的学习生活能力。

(二)胰岛素的应用

1 型糖尿病患儿必须终身使用胰岛素治疗。

1. 常用制剂及用法 有短效的正规胰岛素(RI),中效的珠蛋白胰岛素(NPH)和长效的鱼精蛋白锌胰岛素(PZI)三类制剂。PZI 在儿童中很少单独使用。

应用方法:初始用法:①短效胰岛素(RI)初剂量 $0.5 \sim 1.0 \text{U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,年龄 <3 岁用 $0.25 \text{U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 3~4 次,于早、中、晚餐前 30min 及睡前皮下注射(睡前最好用 NPH)。②NPH 与 RI 混合(NPH 占 60%,RI 占 40%)在早餐前 30min 分 2 次注射,早餐前注射总量的 $2/3$,晚餐前用 $1/3$ 。根据尿糖定性,每 2~3d 调整剂量一次,直至尿糖定性不超过++。每次调整 2~4 个单位为宜。也有人主张年幼儿使用每日 2 次的方法,年长儿每日注射 3~4 次。

2. 胰岛素笔 为普通注射器的改良,用喷嘴压力和极细的针头将胰岛素推入皮下,操作简便,注射剂量准确。

3. 胰岛素泵 即人工胰岛,通过模拟正常人胰岛 β 细胞,按照不同的速度向体内持续释放胰岛素,适用于血糖波动较大、分次胰岛素注射不易控制者。

4. 胰岛素治疗中易发生的问题

(1)注射部位萎缩:由于反复在同一部位注射所致,影响胰岛素的治疗效果。应选用双上臂前外侧、双下肢大腿前外侧、脐两侧和臀部轮换注射,每针间距 2cm,1 个月内不应在同一部位重复注射。

(2)低一高血糖反应(Somogyi 现象):由于慢性胰岛素过量,夜间低血糖后引发的高血糖现象。此时应逐步减少胰岛素用量使血糖稳定。

(3)黎明现象:是一种在早晨 5~9 点空腹血糖升高,而无夜间低血糖发生的情况,为晚间胰岛素用量不足所致。可加大晚间胰岛素剂量或将 NPH 注射时间稍往后移即可。

(4)低血糖:胰岛素用量过大,或使用胰岛素后未按时进食,或剧烈运动后,均易发生低血糖。久病者肾上腺素分泌反应延迟,也是易发生低血糖的因素。严重的低血糖很危险,可造成永久性脑组织损伤,如不及时抢救,可危及生命。一旦发生,立即给予葡萄糖口服或静注。

(三)饮食管理

合理的饮食是治疗糖尿病的重要环节之一,在制定饮食计划时,既要使血糖控制在正常范围,又要满足小儿生长发育的需要。每日所需热量(kcal)为 $1000 + (\text{年龄} \times 80 \sim 100)$ 。饮食供热量按蛋白质占 15%~20%,碳水化合物占 50%~55%,脂肪占 30%。蛋白质宜选用动物蛋白,脂肪应以植物油为主,碳水化合物最好以米饭为主。全日热量分 3 餐供应,分别占 1/

5、2/5、2/5,并由每餐中留少量食物作为餐间点心。

(四)运动疗法

胰岛素注射、计划饮食和运动锻炼被称为糖尿病治疗的三要素。运动可使热量平稳并控制体重,减少冠心病的发生。但糖尿病患儿必须在血糖得到控制后才能参加运动,运动应安排在胰岛素注射及进餐后 2h 之间,防止发生低血糖。若发生视网膜病变时应避免头部剧烈运动,以防发生视网膜出血。

(五)糖尿病的长期管理和监控

由于本病需要终生饮食控制和注射胰岛素,给患儿带来各种压力和心理负担,因此医务人员应介绍有关知识,定期讲座,帮助患儿树立信心,使其坚持有规律的治疗和生活。国内有举办糖尿病夏令营的经验,证实这种活动有助于患儿身心的康复。

对患儿的监控内容主要包括以下几项:

- 1. 建立病历 定期复诊,做好家庭治疗记录。
- 2. 监控内容和时间 血糖或尿糖和尿酮体:尿糖应每天查 4 次(三餐前和睡前,至少 2 次),每周一次凌晨 2~3 点钟的血糖。无血糖仪者测尿糖同时测酮体。定期测 24h 尿糖,至少每年一次。糖化血红蛋白:每 2~3 个月一次,1 年至少 4~6 次。尿微量清蛋白:病情稳定后 2~3 个月或每年 1~2 次。血脂:最好每半年一次,包括总胆固醇、甘油三酯、HDL、LDL、VLDL。体格检查:每次复诊均应测量血压、身高、体重和青春期发育状况。眼底:病程 5 年以上或青春期患者每年一次。
- 3. 控制监测 主要目的是使患儿维持尿糖定性在(+)~(-)之间;尿酮体(-),24h 尿糖≤5g;保证小儿正常生长发育,并早期发现合并症,予以及时处理。关于血糖的监测见表 7-2。

表 7-2 糖尿病患儿血糖控制监测表

项目	理想	良好	差	需调整治疗
空腹血糖(mmol/L)	3.6~6.1	4.0~7.0	>8	>9
餐后 2h 血糖(mmol/L)	4.0~7.0	5.0~11.0	11.1~14.0	>14
凌晨 2~4 时血糖(mmol/L)	3.6~6.0	≥3.6	<3.0 或 >9	>9
糖化血红蛋白(%)	<6.05	<7.6	7.9~9.0	>9.0

(六)移植治疗

- 1. 胰腺移植 多采用节段移植或全胰腺移植,文献报道 1 年成活率可达 80%,肾、胰腺联合移植成活率更高。
- 2. 胰岛移植 采用人或猪胚胎胰岛细胞,可通过门静脉或肾被膜下移植于 IDDM 患者,移植后的胰岛细胞可以生存数月,可停止或减少胰岛素用量。

(七)酮症酸中毒的治疗

原则为纠正脱水,控制高血糖,纠正电解质紊乱和酸碱失衡;消除诱因,防治并发症。酮症酸中毒是引起儿童糖尿病急症死亡的主要原因。主要治疗措施是补充液体和电解质、胰岛素治疗和重要并发症的处理。

- 1. 液体和电解质的补充 治疗酮症酸中毒最重要的是扩充血容量以恢复心血管功能和排尿。纠正丢失的液体按 100mL/kg 计算,输液开始的第一小时,按 20mL/kg 输入 0.9%氯化钠溶液,在第 2~3h,输入 0.45%氯化钠溶液,按 10mL/kg 静滴。当血糖<17mmol/L 时用