

第 1 章

内分泌和代谢性疾病总论

一、概述

机体为了维持与实现其正常的物质与能量代谢、生长与发育、生殖、思维及运动等功能，必须在神经系统-内分泌系统-免疫系统网络的严格调控下，适应着不断变化着的外界环境，并维持机体内环境的相对恒定，且抵御各种内外致病因素的侵袭，保持机体的身心健康。其中，内分泌系统作为神经-内分泌-免疫网络的三大调控系统之一，可以通过分泌经典激素、生长因子、细胞因子和神经递质等重要因子传递机体内细胞间信息、实现其复杂的生物学作用，从而达到维持机体正常的生长、发育等各种功能的目的。

（一）内分泌系统的构成

内分泌系统是由经典内分泌腺、弥散性神经-内分泌细胞系统和具有合成和分泌激素能力的其他细胞和组织等组成的。

1. 经典内分泌腺 指具有一定形态结构特征、能特异性地分泌一些经典激素、经血液循环到达靶器官、组织和细胞，实现其生物学功能的腺体。主要包括：① 垂体；② 甲状腺；③ 甲状旁腺；④ 肾上腺；⑤ 性腺（睾丸或卵巢）；⑥ 松果体等。

2. 弥散性神经-内分泌细胞系统 是来源于神经嵴的一系列内分泌细胞，弥散在许多器官及内分泌腺体内，能够从细胞外摄取胺的前体，并通过细胞内氨基脱羧酶的作用，使胺前体形成相应的胺（如多巴胺、5-羟色胺等）和多肽激素。该细胞遍布全身各部位，以脑和胃肠道最多，肺、胰、胆管、咽喉、鼻、涎腺、泌尿系统、生殖系统以及皮肤等部位均有很多的神-内分泌细胞存在。如胃肠道的嗜银细胞、甲状腺 C 细胞、胰岛细胞、垂体的促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone, ACTH）细胞、肾上腺嗜铬细胞、颈动脉体 I 型细胞、肺的嗜银细胞和泌尿生殖系统的一些透明细胞等。

3. 其他具有合成和分泌激素能力的细胞和组织 机体绝大多数组织均含有合成和分泌激素的细胞，如脂肪细胞、胰岛细胞、下丘脑的某些神经元、心房肌细胞、血管内皮细胞、肝的 Kupffer 细胞、皮肤和血管的成纤维细胞、T 淋巴细胞及单核-吞噬细胞等。

（二）内分泌系统的调控机制

主要包括以下几个方面：

1. 经典激素的反馈性调节 下丘脑与垂体在结构与功能上的联系非常密切，可视作

下丘脑-垂体功能单位,包括下丘脑-腺垂体系统和下丘脑-神经垂体系统两部分。下丘脑的一些神经元兼有神经元和内分泌细胞的功能,其分泌的信息物质可直接进入血液,因此可将来自中枢神经系统其他部位的神经活动电信号转变为激素分泌的化学信号,以下丘脑为枢纽协调神经调节与体液调节的关系。因此,下丘脑-垂体功能单位是内分泌系统的调控中枢。松果体分泌的激素也参与机体的高级整合活动。经典的内分泌系统存在于下丘脑-垂体至靶腺之间,是严密的自上而下、自下而上的反馈调节机制,如CRH-ACTH-F的肾上腺皮质轴,TRH-TSH- T_3 、 T_4 的甲状腺轴,GnRH-FSH、LH- E_2 、P或T的性腺轴等。在绝大多数情况下,下丘脑神经释放或抑制激素直接调控垂体前叶促激素的释放和抑制,而垂体前叶促激素一般均是呈正向调控靶腺激素的合成和分泌,而外周靶腺激素的水平又可反馈、影响下丘脑和(或)垂体前叶促激素的分泌,而其绝大多数是负反馈,正反馈较少,如月经中期的雌二醇(estradiol, E_2)和孕激素(progesterone, P)对卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的正反馈调节。

2. 内分泌系统-神经系统-免疫系统的网络性调节 现在认为,机体的一切生命活动均依赖于神经-内分泌-免疫系统的网络性调控作用。神经系统通过神经递质向下丘脑下达指令信号,下丘脑接受指令后通过一些神经激素多肽、神经递质调控垂体前叶激素的合成和分泌,并最终影响靶腺的功能状态,而免疫系统不仅其免疫应答、调节、监视等功能均受神经-内分泌系统的影响,而且许多免疫细胞又同时具有内分泌功能,可合成和分泌具有多功能的细胞因子等。而许多激素本身也具有某些免疫活性和功能,如糖皮质激素可作用于免疫反应的多个环节,具有显著的免疫抑制作用。另外,许多激素的分泌还有明显的昼夜节律特点,如垂体ACTH、肾上腺皮质激素(F)的早高晚低的昼夜节律。激素分泌的昼夜节律既与长期进化过程中形成的“生物钟”有关,也与下丘脑以上的神经系统的调节相关。在某些病理情况下,激素分泌的正常昼夜节律改变,往往比激素分泌绝对水平的改变更灵敏,更具有诊断价值。

3. 局部组织的旁分泌/自分泌调节 除了经典激素通过血循环影响靶细胞功能外,局部激素旁分泌和自分泌的作用是一些重要组织和器官中生物学功能的重要调节方式,如胰腺A、B、D细胞之间各自分泌不同的激素,通过自分泌和旁分泌作用,随时协调三类细胞对血糖水平的精细而快速调节。

(三) 激素的分类、合成、分泌转运和降解

1. 激素的分类 现代分子内分泌学的进展,对激素的定义有了新的更广义的理解,原先经典激素的定义:体内特异的内分泌腺体和细胞,合成和分泌的、经血循环到达其靶器官或组织,发挥其生物学效应的微量活性物质。目前已扩展成广义的激素定义,即:任何细胞所合成和分泌的、非营养性的,经自分泌、旁分泌或经典内分泌作用途径,在组织和细胞间起传递信息的微量生物活性物质。实际上,已包括经典激素、神经多肽、细胞因子和生长因子和神经递质等。目前已知有两百多种。其分类原先依据其化学结构,现在为了更有利于其分子作用机制的理解和进一步研究,可分为水溶性或亲水性激素和脂溶性或亲脂性激素两大类:

(1) 亲水性激素:均由氨基酸残基作为分子组成的基本单位,包括多肽和蛋白类激

素，它们主要通过与其靶细胞膜上特异性受体结合而发挥其生物学效应。

(2) 亲脂性激素：包括类固醇激素和氨基酸衍生激素，如肾上腺、性腺、甲状腺激素和活性维生素 D 等。因其分子较小，又是亲脂性，故可直接通过双脂层细胞膜和核膜，直接进入细胞和核内，与其细胞浆或核受体直接结合，影响并调控其靶基因转录。

2. 激素的合成、分泌转运和降解 亲水性激素由其基因所编码、转录和剪接为成熟 mRNA 后，运至核糖体粗面内质网，表达翻译出肽链，一般先形成分子较大的前体物（前激素元），后经一系列的酶促分子修饰，加工形成具有生物活性的激素，然后，以分泌颗粒形式储存于囊泡中，一旦需要，经囊泡移向质膜，与质膜融合经胞吐作用释出。这类激素，一般不具有血浆内转运或载体蛋白，故其半衰期较短，一般为 3~7 分钟，多数在肝、肾、外周组织和分泌细胞本身内，经水解酶作用而降解为无活性的代谢产物。

亲脂性激素如类固醇激素，在其特异性组织细胞内，由其共同的前体物质——环戊烷多氢菲，经一系列酶如链型酶、羟化酶、脱氢酶、异构酶的酶促作用，形成各种激素，而甲状腺激素由酪氨酸经碘化、偶联而成，活性维生素 D 是由胆钙化醇经肝和肾内，先后羟化为 25-(OH) D₃ 及 1,25-(OH)₂D₃ 的活性形式。

类固醇激素分泌入血后，血浆中一般都存在与其特异性结合的载体转运蛋白，如甲状腺结合球蛋白、性激素结合球蛋白、皮质醇结合球蛋白等，故其半衰期一般较长，多数为数小时，少数可达数周以上。

多数激素一般都在肝、肾和外周组织中降解为无活性代谢产物而排出，因此肝、肾功能障碍将会影响这些激素的生物活性和持续作用时间。

(四) 激素作用的分子机制

目前认为：所有的激素，无论是经典激素，还是生长因子、细胞因子和神经递质，都是经过与其特异性（细胞膜上、细胞质内或核内）的受体结合，才能产生一定的生物效应。

1. 亲水性激素的分子作用机制 亲水性激素因其非脂溶性，而其分子又较大故不能穿透脂质膜进入胞内，其作用只能通过与其特异性膜受体结合，通过信号转导系统，将其生物信息传至其靶基因，实现其生物学效应。

膜受体：一般由胞外域、穿膜域和胞内域三部分所组成。受体胞外域的主要功能是与其特异性配体结合，穿膜域与其受体的固定、聚集及信号转导有关，而胞内域则主要参与信号转导。按穿膜域的结构及其信号转导的特点又分为三类：单穿膜、四穿膜和七穿膜片段受体。

2. 亲脂性激素的分子作用机制 亲脂性激素的基因组作用是通过与其核受体结合启动的，核受体本质上是一类反式作用的基因转录因子，当其与特定的 DNA 序列（激素反应元件）结合后才能调节靶基因的转录。类固醇激素的反应元件呈回文结构，由 2 个长 6bp、间隔 3bp 的反向重复序列所组成。配体依赖性核受体多以同或异二聚体的形式与其激素反应元件相结合。而少数孤儿受体，如 NGFI-B 等则以单体形式与其反应元件的半位相结合。

(1) 核受体的分类：本质上，核受体是一类配体依赖性核转录因子。依据其结构功能及同源性，可分为三类：① I 型核受体，又称类固醇受体，包括糖皮质激素受体（glu-

cocorticoid receptor, GR)、盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和雌激素受体 (estrogen receptor, ER); ② II 型核受体, 包括甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR)、维生素 D₃ 受体 (Vitamin D₃ receptor, VDR) 和维甲酸受体 (retinoic acid receptor, RAR); ③ 孤儿受体, 指目前尚未发现其配体的核受体。

(2) 核受体的结构: 典型的核受体按其功能可分为 5 个功能区。氨基端为 A/B 区, 又称转录激活区, 它可与转录起始复合物、辅激活因子等相互作用, 发挥调节转录活性的作用; C 区位于 A/B 区的羧基侧最保守, 主要功能是与 DNA 结合, 故又称 DNA 结合区 (DNA binding domain, DBD), 含有锌指结构、P、D、T 和 A 盒等特征性、功能性结构; E 区的主要功能是结合配体, 故又称配体结合区 (ligand binding region, LBR)。D 区位于 C 区与 E 区之间, 又称铰链区, 它能使核受体发生弯曲、旋转等立体构象改变, 从而促使二聚体的形成并与 DNA 上反应元件相结合而发挥生物学效应。羧基端的 F 区功能不明。

(3) 核受体的活化: 新表达合成的核受体一般不具有与其配体高亲和力结合的活性, 必须经过一系列分子伴侣 (molecular chaperone, MC) 介导的作用, 立体构象改变后才具有活性, 此过程称为受体的活化。

3. 非基因组机制 可分为特异性和非特异性。前者是指与其特异性受体结合介导的, 而后者是与其细胞膜直接的非特异性作用, 其机制至今未明, 可能是其作用通过直接影响膜脂的流动性而实现的, 此类作用一般需较高的激素浓度。类固醇、甲状腺激素和活性维生素 D₃ 均可通过特异性非基因组作用而发挥某些效应, 如盐皮质激素可促进动脉平滑肌细胞和内皮细胞的 Na⁺/H⁺ 交换作用; 雌激素促进子宫肌细胞 Ca²⁺ 内流的作用等。

二、内分泌及代谢性疾病的诊断要点

内分泌及代谢性疾病的诊断, 一般包括功能诊断、病因诊断、定位诊断和病理诊断。

(一) 功能诊断

1. 症状与体征 典型症状和体征对大多数内分泌及代谢性疾病的功能诊断具有重要的参考价值。

2. 实验室检查 内分泌及代谢性疾病的实验室检查十分重要, 是诊断的必要依据, 尤其对临床表现、体征不典型的轻症或早期患者往往是决定性的。其包括两个方面: 相关生化指标激素测定和各种动态试验。

(1) 生化指标: 包括糖、脂质、蛋白质、电解质和酸碱平衡, 钾、钠、钙、磷、碳酸氢根等。

(2) 激素测定: 血、尿、唾液等的各种激素及其代谢产物的测定, 但应注意某些激素具有特殊的分泌规律, 如垂体促性腺激素 (FSH 和 LH) 和性激素 (E₂、P) 呈周期性脉冲式分泌; 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及其靶激素 (F) 呈早高晚低的昼夜节律等。

1) 生长激素 (growth hormone, GH) 的检测: 包括血 GH、尿 GH、IGF-1 (insulin-like growth factor-1, 胰岛素样生长因子 1)/IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding

protein 3, 胰岛素样生长因子结合蛋白 3)。GH 增高, 最常见于垂体 GH 瘤致巨人症或肢端肥大症, 应激情况下 GH 可轻度增高; GH 减低, 主要见于垂体性侏儒症、垂体功能减退症、遗传性 GH 缺乏症、继发性 GH 缺乏症等。

2) 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 测定: ACTH 是腺垂体分泌的含有 39 个氨基酸的多肽激素, 其生理作用是刺激肾上腺皮质增生、合成与分泌肾上腺皮质激素, 对醛固酮 (aldosterone, ALD) 和性激素的分泌也有促进作用。ACTH 分泌受促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 的调节, 也受血清皮质醇的反馈调节。ACTH 的分泌具有昼夜节律, 上午 6~8 时为高峰, 午夜 22~24 时为低谷。ACTH 的测定有助于: ① 鉴别诊断皮质醇增多症; ② 鉴别诊断肾上腺皮质功能减退; ③ 疑有异位 ACTH 分泌诊断。ACTH 增高, 常见于原发性肾上腺皮质功能减退症、先天性肾上腺增生 (congenital adrenal hyperplasia, CAH)、异源 ACTH 综合征、异源 CRH 肿瘤等; ACTH 减低, 常见于腺垂体功能减退症、原发性肾上腺皮质功能亢进症、医源性皮质醇增多症。

3) 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 测定: TSH 由腺垂体分泌, 主要生理作用是刺激甲状腺细胞的发育、合成与分泌甲状腺激素。TSH 检测用于以下诊断: ① 原发性甲状腺功能亢进或减退; ② 对怀疑甲状腺激素耐受者, 与甲状腺激素联合测定; ③ 对继发性甲状腺功能障碍, 与游离甲状腺素 (free thyroxine, FT_4) 联合测定; ④ 对先天性甲状腺功能减退的筛查; ⑤ 在甲状腺替代或抑制疗法中, 用于甲状腺素 (thyroxine, T_4) 治疗的检测; ⑥ 对高催乳素血症的评估; ⑦ 对高胆固醇血症的评估。TSH 是诊断原发性和继发性甲状腺功能减退症的最重要指标。TSH 增高: 常见于原发性甲状腺功能减退、异源 TSH 分泌综合征、垂体 TSH 不恰当分泌综合征、单纯性甲状腺肿等; TSH 减低: 常见于甲状腺功能亢进、继发性甲状腺功能减退、腺垂体功能减退等。

(3) 动态试验: 主要有下列两类。

1) 兴奋试验: 多用于分泌功能减退时, 可估计激素的储备功能和反应能力, 有时, 同时具有病因诊断价值。如应用释放或促激素的 CRH、ACTH、促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin-releasing hormone, TRH)、TSH、黄体生成素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、促性腺激素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 和人体绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, HCG) 兴奋试验, 应用靶激素或药物的如胰岛素低血糖兴奋试验、胰升糖素兴奋试验、左旋多巴和精氨酸兴奋试验等。

2) 抑制试验: 多用于分泌功能亢进时, 了解其正常反馈调节机制是否存在, 有无自主性激素分泌, 判断肿瘤或结节的内分泌功能状态, 如地塞米松抑制试验等。

(4) 放射性核素检查: 因某些内分泌腺具有摄取某种特定元素的功能, 故可用 ^{131}I 甲状腺摄取率, 判断其摄碘功能, ^{131}I 甲状腺扫描可判断结节的功能状态, ^{131}I 胆固醇肾上腺皮质扫描用于库欣综合征的诊断, ^{131}I 间碘苄胍 (^{131}I -Metaiodobenzylguanidine, ^{131}I -MIBG) 肾上腺扫描用于嗜铬细胞瘤的诊断等。PET 可动态观察肾上腺、甲状腺、胰腺等的功能变化, 具有定量评估功能的优点。

（二）病因诊断

内分泌及代谢性疾病可由先天性基因缺陷、突变、肿瘤、自身免疫性反应、感染、应激等因素所引起，因此完整的诊断，应包括病因诊断，但至今对许多内分泌及代谢性疾病尤其是多基因疾病如糖尿病、肥胖症等的发病机制尚远未阐明，故病因诊断具有一定局限性。

1. 基因诊断 对大多数由于单基因突变、缺失所致的内分泌及代谢性疾病，可通过各种印迹（blotting）、原位杂交、PCR 等技术证实。但其存在操作较繁杂，费用较高，有些重复性差，假阳性高等，应用受限，有待进一步改进。

2. 细胞染色体核型检查 可检出染色体有无缺失或增多、畸变、易位等。

3. 自身抗体检测 对于一些器官特异性自身免疫性疾病具有重要的病因诊断价值。如甲状腺自身抗体，包括促甲状腺激素受体抗体（thyrotrophin receptor antibody, TRAb）、甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibody, TGA_b）、甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody, TPOAb）等的测定，其中 TRAb 包含 TSH 受体刺激性抗体（TSHR stimulation antibody, TSA_b）、TSH 刺激阻断性抗体（TSHR stimulation blocking antibody, TSBAb）和甲状腺生长免疫球蛋白（thyroid growth immunoglobulins, TGD）；TGA_b 是一组针对甲状腺球蛋白（thyroglobulin, Tg）的多克隆抗体，以 IgG 型抗体为主，也有 IgA 和 IgM 型抗体；TPOAb 是一组针对甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase, TPO）的多克隆抗体，以 IgG 型为主；以上 3 个指标均为自身免疫性甲状腺病（autoimmune thyroid disease, AITD）的病因诊断、疗效考核、预后判断的重要依据。又如胰岛 β 细胞的自身抗体谷氨酸脱羧酶抗体（glutamic acid decarboxylase antibody, GADA_b）、胰岛细胞抗体（insular cellular antibody, ICA）、酪氨酸磷酸酶抗体（tyrosine phosphatase antibody）和胰岛素抗体（insulin antibody, IAA）的测定，对 1 型糖尿病的诊断具有决定性意义。

（三）定位诊断

某些内分泌代谢性疾病，其原发病因可来自不同的器官和组织，如库欣综合征，其肾上腺皮质激素过多可由于垂体 ACTH 瘤（库欣病），肾上腺皮质增生、肿瘤或异位 ACTH 分泌性肿瘤所致，因此，定位诊断是制定治疗方案的必要前提。

1. 影像学检查 X 线平片、分层扫描、B 超、CT、MRI 可检出下丘脑、垂体、肾上腺、甲状腺、胰腺的肿瘤和结节。

2. 放射核素扫描 如甲状腺¹³¹I 扫描、肾上腺¹³¹I-胆固醇和¹³¹I-MIBG 扫描等。

3. 细针穿刺活检细胞学检查 尤其适用于各种甲状腺结节和肿瘤的性质鉴定。

4. 激素测定 选择性静脉插管，测定不同部位所取血中激素水平，可对垂体、甲状腺、肾上腺、胰腺等部位，具有分泌功能性肿瘤的确切定位具有重要价值。

（四）病理诊断

对某些由结节、肿瘤、增生、自身免疫性反应所引起的内分泌代谢性疾病，往往要依靠通过细针穿刺活检、手术标本活检和手术后标本的细胞和组织病理学检查才能作出明确的病因诊断。分子病理学方法如核酸的原位杂交、免疫组化等，可进一步鉴定基因突变性

疾病的病因、分类、诊断和激素分泌细胞的性质鉴定等。

三、内分泌及代谢性疾病的治疗策略

(一) 病因治疗

针对致病因素，采取针对性病因治疗是理想的根本性措施。

(二) 功能减退性内分泌及代谢性疾病的防治

内分泌功能减退通常由内分泌腺的发育异常、激素合成酶缺陷、激素及其受体的基因缺陷、受体后信号转导通路障碍、炎症、肿瘤、自身免疫性反应、放射性损害或手术切除等所致。在尽可能去除病因的同时，对功能减退应采取下列综合措施。

1. 激素替代疗法 对于病因难除，或病因已造成内分泌腺组织和细胞的损害所致暂时性或持久的功能不足，为减轻临床症状，提高生活质量，应给予合适的相应激素替代。但应当注意替代剂量的个体化。应依据患者该激素缺乏程度、年龄、性别、病程、有无其他合并症，并随时根据患者的生活、工作状态，有无感染、创伤等应激，定时检查血、尿激素及其代谢物的水平等进行必要的调整。某些激素的替代给药方式要尽量模拟生理分泌的节律。

2. 药物治疗策略 某些药物可刺激某种激素的分泌或增强某种激素的作用，因此，可减轻某些功能减退性内分泌代谢性疾病的临床症状，如中枢性尿崩症可用氯磺丙脲、卡马西平、氢氯噻嗪（双氢克尿噻）；2型糖尿病所用的口服降糖药（磺脲类、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂等）；甲状旁腺功能减退症可用钙剂、活性维生素D等。

3. 器官、组织或细胞移植 某些内分泌功能减退症可用同种器官、组织或细胞移植，以期达到功能补充的目的，如应用全胰腺（胎胰）、胰岛或胰岛细胞移植治疗1型糖尿病，将甲状旁腺碎片移植于前臂肌肉组织中治疗甲状旁腺功能减退症和肝移植治疗晚期铜代谢障碍所致肝豆状核变性（Wilson病）等。

(三) 功能亢进性内分泌及代谢性疾病的治疗

1. 手术治疗 激素分泌过多性肿瘤和增生，可通过全部或部分切除腺体或组织，缓解或根治该病，如Graves病、皮质醇增多症、垂体瘤、甲状腺高功能结节或肿瘤、甲状旁腺瘤、嗜铬细胞瘤等。

2. 药物治疗策略 采用可抑制或阻滞激素合成和（或）分泌的药物是治疗内分泌亢进症的重要手段，如硫脲、咪唑类治疗甲亢；酮康唑、氨鲁米特（氨基导眠能）和美替拉酮（甲吡酮）治疗皮质醇增多症；酚妥拉明和洛帕米（苯苄明）治疗嗜铬细胞瘤；螺内酯（安体舒通）治疗原发性醛固酮增多症；有些药物可竞争性抑制激素与其受体结合，如环丙孕酮治疗中枢性性早熟，与雌激素合用治疗女性多毛症等。此外，也可采用某些抑制激素分泌的神经递质或其激动剂，如血清素拮抗剂，赛庚啶可用于治疗皮质醇增多症；溴隐亭用于高泌乳素血症（泌乳素瘤）。生长抑素及其类似物可抑制多种激素的分泌，可用于生长激素瘤、胰岛素瘤、胰高糖素瘤、胃泌素瘤和血管活性肠肽瘤等的治疗。激素人工合成类似物，如促性腺激素释放激素类似物leuprolide可用于治疗儿童中枢性性早熟和女性多毛症，并可用作男性避孕药。可用地塞米松治疗糖皮质激素可治性醛固酮增多症；雌

二醇及甲地孕酮可用于治疗肢端肥大症等。某些免疫抑制剂或调节剂可用于某些自身免疫性内分泌疾病或内分泌肿瘤的辅助治疗。总之，这些药物一般只能改善临床症状和体征，对病因无根治作用。

3. 核素治疗 某些内分泌腺因具有聚集某种元素的功能，故可用核素标记该元素，使之浓集于功能亢进的组织部位，达到治疗目的，如用¹³¹I治疗 Graves 病、用¹³¹I-胆固醇治疗肾上腺皮质肿瘤等。

4. 放射治疗 利用放射线破坏引起功能亢进的内分泌肿瘤和内分泌组织。外照射使用较多，常用的是 X 射线（直线加速器）和 γ -射线（⁶⁰钴、 γ -刀）。质子束、重粒子照射也已有应用。内照射是将放射性核素植入肿瘤中（如³²P 治疗囊性颅咽管瘤、核素⁹⁰镱或¹⁹⁸金植入治疗垂体瘤）。利用甲状腺能浓集碘的特点用核素¹³¹I 治疗是甲亢的一种经典治疗方法。

5. 介入治疗 近年来有采用动脉栓塞的放射介入法，治疗肾上腺、甲状腺、甲状旁腺和胰岛肿瘤，取得较好疗效。

参考文献

- 刘超, 姜蕾, 王卫庆, 等. 2006. 矮妖综合征: 胰岛素受体缺陷所致的胰岛素抵抗综合征 [J]. 中华内科杂志, 45 (9): 730-734.
- 陆再英, 钟南山. 2008. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 681-690.
- 宁光, 叶蕾. 2006. 基因突变和遗传性内分泌代谢病 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 26 (6): 361-370.
- 宁光. 2006. 单基因遗传性内分泌病基因诊断: 从实验室到临床 [J]. 中华内科杂志, 45 (6): 445-446.
- 史轶繁. 1999. 内分泌及代谢病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 685-688.
- 孙洪涛, 叶蕾, 王卫庆, 等. 2005. Glu47 缺失造成的常染色体显性遗传性垂体性尿崩症的家系分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 21 (5): 435-437.
- 俞放, 赵咏桔, 陈瑛, 等. 2004. 甲状腺激素受体 β 基因 V458A 点突变所致甲状腺激素抵抗综合征 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 20 (4): 311-313.
- 张惠杰, 杨军, 顾生虹, 等. 2007. 新复合杂合突变致非典型 21-羟化酶缺陷症 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 23 (5): 396-399.
- LI N, LIU R, ZHANG H, et al. 2010. Seven novel DAX1 mutations with loss of function identified in Chinese patients with congenital adrenal hypoplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 95 (9): E104-E111.
- YE L, LI X, CHEN Y, et al. 2005. Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus with linkage to chromosome 20p13 but without mutations in the AVP-NPII Gene [J]. J Clin Endocrinol Metab, 90 (7): 4388-4393.
- ZHANG YF, HONG J, ZHAO YJ, et al. 2004. Multiple endocrine neoplasia type 2B caused by a single point mutation in RET proto-oncogene in a Chinese patient [J]. Chin Med J (Engl), 117 (8): 1262-1264.

第2章

糖尿病及其并发症用药策略

第1节 糖尿病

一、概述

目前，糖尿病（diabetes mellitus, DM）已成为常见病与多发病之一，且其患病率随着人民生活水平的提高、人口老化及生活方式的改变，呈迅速增多趋势。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）最新估计，全球有超过 1.5 亿的糖尿病患者，预计到 2025 年将会在此基础上增加一倍。2007—2008 年，中华医学会糖尿病学分会（Chinese Diabetes Society, CDS）在全国 14 个省市进行了糖尿病的流行病学相关调查。结果经过加权分析；校正性别、年龄、城乡分布及地区差别等相关因素，发现我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%，中国成人糖尿病患者总数超过 9240 万，其中农村约 4310 万，城市约 4930 万。估计我国可能已成为世界上糖尿病患者人数最多的国家。

（一）定义

糖尿病是一组以慢性血糖水平增高为特征的一组异质性代谢性疾病，由胰岛素分泌缺陷和（或）胰岛素作用的缺陷所引起，以慢性高血糖伴有糖类、脂肪和蛋白质的代谢障碍为特征。临床表现典型时，患者往往已出现空腹高血糖症；而临床表现不明显时，则于葡萄糖耐量受损后被确诊；故应依据空腹血糖浓度或随机血糖浓度和（或）葡萄糖耐量试验方可进行诊断。长期糖类及脂肪、蛋白质的代谢紊乱可引起多系统、多脏器及器官的损害，如导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官的慢性进行性病变、功能减退及衰竭；病情严重或应激时可发生急性严重代谢紊乱，糖尿病酮症酸中毒（diabetes mellitus ketoacidosis, DKA）、高血糖高渗状态等。

（二）糖尿病分型

1. 1 型糖尿病（type 1 diabetes mellitus, T1DM） 主要由于自身免疫对胰岛 β 细胞破坏后造成胰岛素分泌的绝对缺乏，患者通常起病急，有明显的多饮、多食、多尿、消瘦及乏力（“三多一少”）症状，可伴有视力模糊、皮肤感觉异常及麻木，女性患者可伴有外阴瘙痒等。大多数 1 型糖尿病患者需要胰岛素治疗来维持生命。

2. 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 2型糖尿病的发生是由于胰岛素分泌减少或是外周胰岛素抵抗,可表现为以胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对缺乏,或胰岛素分泌缺陷为主或不伴胰岛素抵抗。2型糖尿病患者也可出现典型的“三多一少”症状,在体重减轻前常先有肥胖史。发病早期或者糖尿病前期,可出现午餐或者晚餐前的低血糖症状。但不少患者可长期无明显症状,仅于体检或者其他疾病检查时发现血糖升高,或者因为并发症就诊才被诊断为糖尿病。

3. 特殊类型的糖尿病

(1) 胰岛β细胞功能遗传性缺陷

1) 青年人中的成年发病型糖尿病 (maturity-onset diabetes mellitus of the young, MODY): 是一种高度异质性的单基因遗传病,目前已发现有6种亚型,分别为不同的致病基因突变所致: ① MODY₁/肝细胞核因子4α (HNF-4α); ② MODY₂/葡萄糖激酶 (GCK); ③ MODY₃/肝细胞核因子1α (HNF-1α); ④ MODY₄/胰岛素启动子1 (IPF₁); ⑤ MODY₅/肝细胞核因子1β (HNF-1β); ⑥ MODY₆/神经源性分化因子1 (Neuro D₁/BETA₂)。

2) 线粒体基因突变性糖尿病: 据报道线粒体 tRNA 亮氨酸基因中的3243位点上,引起A到G的转换,影响胰岛β细胞氧化磷酸化障碍,抑制胰岛素分泌。一般具有母系遗传、发病早、β细胞功能逐渐减退、自身抗体阴性特点、常伴神经性耳聋或其他神经肌肉疾病等。

(2) 胰岛素作用基因遗传性缺陷: 主要包括A型胰岛素抵抗、妖精貌综合征、Rabson-Mendenhall综合征、脂肪萎缩型糖尿病等。

(3) 胰腺的外分泌疾病: 包括胰腺炎、创伤/胰腺切除术、肿瘤、囊性纤维化病、血色病、纤维钙化性胰腺病等引起的糖尿病。

(4) 内分泌病: 包括库欣综合征、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、胰升糖素瘤、甲状腺功能亢进症、生长抑素瘤、醛固酮瘤等继发或伴发的糖尿病。

(5) 药物或化学制品所致的糖尿病: 吡甲硝苯脲 (vacor, 一种毒鼠药)、喷他咪、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、β肾上腺素受体激动剂、噻嗪类利尿药、苯妥英钠、α-干扰素等所诱发的糖尿病。

(6) 不常见的免疫介导的糖尿病类型: 包括僵人 (stiffman) 综合征、抗胰岛素受体抗体 (B型胰岛素抵抗)、胰岛素自身免疫综合征等。

(7) 其他类型: 与糖尿病相关的遗传性综合征主要包括Down综合征、Klinefelter综合征、Turner综合征、Wolfram综合征、Friedreich共济失调、Huntington舞蹈病、Laurence-Moon-Biedel综合征、强直性肌营养不良症、卟啉病、Prader-Willi综合征等。

(三) 病因、发病机制

1. 1型糖尿病 (T1DM) 的病因与发病机制 绝大多数的T1DM为自身免疫性疾病,遗传因素与环境因素共同影响其发病的过程。在外界因素的作用下,遗传易感性个体可通过激活T淋巴细胞,从而介导一系列的自身免疫反应,引起选择性胰岛β细胞的破坏与功能衰竭,导致体内胰岛素分泌不足进行性加重,因此引发糖尿病。

(1) 多基因遗传因素: T1DM多基因遗传系统主要包括的易感基因有IDDM1/HLA、IDDM2/INS 5'VNTR、IDDM3~IDDM13和IDDM15等。其中IDDM1和IDDM2分别构

成 T1DM 遗传因素的 42% 和 10%，IDDM1 为 T1DM 易感性的主效基因，其他为次效基因。

(2) 环境因素

1) 病毒感染：与 T1DM 发病密切相关的病毒有风疹病毒、柯萨奇病毒、腮腺炎病毒、脑心肌炎病毒、巨细胞病毒等。上述病毒的感染能直接损伤胰岛的 β 细胞， β 细胞被迅速大量的破坏、细胞器结构发生改变、细胞数量也逐渐减少。此外，病毒还可使受损的 β 细胞抗原成分暴露、自身免疫反应启动。

2) 由化学毒性物质或由链脲佐菌素或者四氧嘧啶等诱发的糖尿病动物模型、灭鼠剂吡甲硝苯脲所造成的人类糖尿病被归为非自身免疫性胰岛 β 细胞破坏（急性损伤）或自身免疫性胰岛 β 细胞破坏（小剂量、慢性损伤）。

3) 饮食因素：据报道，缺乏母乳喂养或母乳喂养时间较短的儿童发生 T1DM 几率增高，可能与血清中存在的与牛乳制品有关的抗体参与 β 细胞破坏过程有关。

(3) 自身免疫因素：T1DM 被认为属于自身免疫性疾病，与下列因素密切相关：① T1DM 的遗传易感性与 HLA 区域有关，其中 HLA 区域与免疫调节及自身免疫性疾病的发生密切关系；② 常伴发其他的自身免疫性疾病，如桥本甲状腺炎、艾迪生病等；③ 早期的病理改变为胰岛炎，表现为淋巴细胞的浸润；④ 许多患者存在各种胰岛细胞的抗体；⑤ 免疫抑制治疗可预防小剂量链脲佐菌素所致的动物性糖尿病；⑥ 同卵双生子中，有糖尿病的一方从无糖尿病的一方接受胰腺移植后可迅速发生胰岛炎及 β 细胞破坏。在遗传的基础上，病毒感染或其他环境因素可启动自身免疫过程，造成胰岛 β 细胞破坏，导致 T1DM 的发生。

1) 体液免疫机制：90% 新诊断的 T1DM 患者的血清中均可检测到胰岛细胞的自身抗体，如胰岛细胞胞浆抗体（ICA）、胰岛素自身抗体（IAA）、谷氨酸脱羧酶（glutamic acid decarboxylase, GAD）抗体和胰岛抗原 2（islet antigen-2, IA-2）抗体等。采用这些血清抗体检测可预测 T1DM 发病或筛选确定高危人群，对协助糖尿病的分型及治疗有指导作用。

2) 细胞免疫机制：T1DM 发病机制中，细胞免疫异常显得更为重要。T1DM 为 T 细胞介导的自身免疫性疾病；免疫失调主要体现在免疫细胞的比例失调、其分泌的细胞因子或其他介质相互作用紊乱，主要包括三个阶段：① 免疫系统的激活阶段：T 淋巴细胞与胰岛 β 细胞的相互识别、接触及免疫细胞的激活。当免疫耐受遭到破坏时，胰岛 β 细胞的自身成分被当成抗原；在病毒感染、化学毒物或饮食等环境因素作用下直接或间接使胰岛 β 细胞的自身抗原得以表达或因细胞损伤而被释放出来。抗原被巨噬细胞所摄取、加工，形成多肽片段并与巨噬细胞内的 HLA II 类分子肽结合区结合形成复合物，并转运至巨噬细胞膜的表面，提呈给辅助性 T 淋巴细胞（helper lymphocyte T, Th）。在此过程中巨噬细胞和 Th 被激活，释放出干扰素（interferon, IFN） $-\gamma$ 、白介素（interleukin, IL） -1β 和各种细胞因子，从而募集更多的炎症细胞，产生免疫放大效应。② 免疫细胞释放各种细胞因子的阶段：按照 Th 分泌的淋巴因子不同，分为 Th₁ 和 Th₂ 亚类。Th₁ 主要分泌 IL-1、IL-2、TNF- α 、INF- γ 、TNF- β 等；Th₂ 主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-10 等。上述各种细胞因子在胰岛的自身免疫炎症反应及 β 细胞杀伤中发挥不同的作用。有些细胞因子可促进胰岛

炎症反应,大量破坏 β 细胞,如IL-12、IL-2、INF- γ 等;有些细胞因子可使自身免疫下调,产生保护 β 细胞的作用,如IL-4、IL-10等;有些细胞因子则表现为双向的作用,如IL-1和TNF- α ,当它们在外周血或局部组织中的浓度增高时,表现为 β 细胞的损伤作用;同时细胞因子间还可产生协同效应。总之,Th₁和Th₂之间存在着相互调节与制约的关系,T1DM患者的Th₁及细胞因子的比例增高,Th₂及细胞因子的比例降低,可见,免疫调节紊乱与T1DM发病有密切关系。③胰岛 β 细胞损伤的机制:免疫细胞可通过各种细胞因子(如IL-1 β 、TNF- α 、INF- γ 等)或其他介质的直接或间接、单独或协同作用造成 β 细胞的损伤,促进胰岛的炎症形成。

2. 2型糖尿病(T2DM)的病因与发病机制 目前,T2DM的发病机制亦尚未完全阐明,主要认为与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞胰岛素分泌的缺陷密切相关。T2DM的病因也是受遗传因素和环境因素共同作用的结果。

(1)遗传因素与环境因素。T2DM是由多基因参与及环境因素影响而引起的复杂疾病,其主要的遗传特点包括:①参与发病的基因较多,可影响糖代谢过程中的某些中间环节,但并不直接影响血糖值;②每个相关基因参与T2DM发病的程度不一,大多数基因为次效基因,有个别基因为主效基因;③每个基因只赋予某些易感个体某种程度的发病风险,但不足以致病;④多基因异常的效应的总和形成T2DM的遗传易感性。

环境因素主要包括:现代生活方式的改变、人口老龄化趋势、人群营养过剩、体力活动的不足、子宫内环境及应激、化学毒物等因素。在遗传因素及环境因素的共同作用下,引起的肥胖症,特别是中心性肥胖,与胰岛素抵抗及T2DM的发生密切相关。

(2)胰岛素抵抗和 β 细胞功能缺陷。在有胰岛素抵抗时,如 β 细胞代偿性增加胰岛素分泌,则可维持血糖的正常;但当胰岛 β 细胞功能缺陷、对胰岛素的抵抗失代偿时,就会发生T2DM。胰岛素抵抗与胰岛素的分泌缺陷为T2DM发病机制的两个重要因素,不同的患者对胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷所具有的重要性不同,同一患者在疾病进展过程中,两者的相对重要性也会发生变化。

1)胰岛素抵抗。胰岛素的靶器官(肝、肌肉和脂肪组织)对胰岛素的作用敏感性下降。其降低血糖的主要机制包括:抑制肝葡萄糖的产生(hepatic glucose production, HGP)、刺激内脏组织(肝和胃肠道)对葡萄糖的摄取及促进外周组织(骨骼肌、脂肪)对葡萄糖的再利用。

组织中的胰岛素作用主要包括作用于胰岛素受体及其调节过程、受体后的信息传递及发挥效应的过程;影响体内脂肪含量及分布的过程等。遗传因素可引起上述生物学过程中的相关环节,多种易感候选基因多态性或突变,胰岛素的抵抗为多种候选基因的细微变化叠加效应之后的结果。

2) β 细胞的功能缺陷。T2DM的 β 细胞功能缺陷主要表现包括:①胰岛素的分泌量缺陷:随着空腹血糖浓度的增高,最初的空腹及葡萄糖刺激后的胰岛素分泌代偿性增多(实际上相对于血糖浓度,胰岛素的分泌仍不足);当空腹血糖浓度进一步增高时,胰岛素分泌量的反应逐渐降低。②胰岛素的分泌模式异常:静脉葡萄糖耐量试验(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)中,第一时相的胰岛素分泌减弱或消失;口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)中,早期胰岛素的分泌延迟、减弱或消失;

胰岛素的脉冲式分泌削弱；胰岛素原与胰岛素的比例增加等。

(3) 葡萄糖毒性与脂毒性。在糖尿病发生发展过程中，高血糖和脂代谢紊乱可进一步降低胰岛素的敏感性和损伤胰岛 β 细胞的功能，分别称为“葡萄糖毒性 (glucotoxicity)”和“脂毒性 (lipotoxicity)”，为糖尿病的发病机制中最为重要的获得性因素。

脂毒性还可为 T2DM 的发病机制中原发性因素之一。血循环中的游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 浓度过高及非脂肪细胞 (主要是肌细胞、肝细胞、胰岛 β 细胞) 的脂质含量过多，均可通过各种相关途径导致胰岛素抵抗及引起胰岛 β 细胞的脂性凋亡和分泌胰岛素功能的缺陷。

(四) 临床表现

血糖升高后，可因渗透性利尿引起多尿，继而患者出现口渴多饮；外周组织对葡萄糖的利用出现障碍，脂肪分解增多，蛋白质代谢呈负平衡，逐渐出现乏力、消瘦，儿童的生长发育受阻；为了补偿损失的糖、维持机体的正常活动，患者常常出现易饥饿、多食的情况，因此糖尿病的临床表现常被描述为“三多一少”，即多饮、多食、多尿和体重减轻。患者可出现皮肤瘙痒，尤其为外阴瘙痒。血糖升高较快时可使眼房水、晶体渗透压改变而引起屈光改变致视力模糊。许多患者可无任何症状，仅在健康检查或因各种其他疾病就诊化验时发现血糖升高。

1. T1DM 的临床特点

(1) 自身免疫性 1 型糖尿病 (1A 型 T1DM)：诊断时临床表现的变化范围很大，患者可能为轻度的非特异性症状、典型的“三多一少”症状或出现昏迷，这取决于病情的不同发展阶段。多数的青少年患者起病一般较急，症状亦较明显；如未及时治疗，当胰岛素严重缺乏或病情进展较快时，患者可出现糖尿病酮症酸中毒 (diabetes mellitus ketoacidosis, DKA)，甚至危及生命。一些成年患者，起病较缓慢，早期的临床表现并不明显，可经历一段不需胰岛素治疗的阶段，称为“成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults, LADA)”。尽管患者的起病急缓不一，但一般很快进展到需胰岛素控制血糖或维持生命的阶段。此型糖尿病患者很少有肥胖，但肥胖者不排除本病的可能性。血浆基础的胰岛素水平低于正常，葡萄糖刺激后可出现胰岛素分泌曲线低平。胰岛 β 细胞自身抗体检查可出现阳性。

2) 特发性 1 型糖尿病 (1B 型 T1DM)：患者通常起病急，胰岛 β 细胞的功能明显减退甚至衰竭，临床表现为 DKA，但病程中， β 细胞的功能可好转，以至于某一段时期并不需要继续胰岛素治疗。胰岛 β 细胞的自身抗体检查一般为阴性。临床表现有种族差异。目前病因尚未阐明，其临床表现差异反映出该型糖尿病的病因及发病机制有明显的异质性。诊断时需排除单基因突变型糖尿病及其他类型的糖尿病。

2. T2DM 的临床特点 $\geq 95\%$ 的糖尿病患者均为 T2DM，其中约 5% 可能属于“其他类型的糖尿病”。本病为明显的异质性疾病，可发生在任何年龄，多见于成人，通常在 40 岁以后起病；多数情况患者的起病缓慢，症状相对较轻，半数以上可无任何症状；不少患者是由于慢性并发症、伴发病或者于健康检查时发现。很少发生 DKA，但在感染等应激情况下也可发生 DKA。T2DM 的葡萄糖调节受损 (impaired glucose regulation, IGR) 期及糖尿病早期不需要胰岛素治疗的阶段较长，随着病情的进展，相当一部分患者需用胰岛

素维持血糖水平、防治各种并发症或维持生命。一般有家族史，肥胖症、血脂异常、脂肪肝、高血压、冠心病、糖耐量异常（impaired glucose tolerance, IGT）或 T2DM 等疾病可同时发生或先后发生，并伴有高胰岛素血症，目前认为这些均与胰岛素抵抗有关，被称为代谢综合征。有的早期 T2DM 患者进食后，可出现胰岛素分泌高峰延迟，餐后 3~5 小时的血浆胰岛素水平不适当地升高，引起反应性的低血糖，可成为某些患者的首发临床表现。

二、诊断要点

（一）概述

（1）“三多一少”的临床表现和症状。

（2）以糖尿病的并发症或伴发病为首诊的患者；原因不明的酸中毒、失水、昏迷、休克等；反复发作的皮肤的疔或疖、结核病、真菌性阴道炎等；出现血脂异常、冠心病、高血压、肾病、视网膜病、周围神经炎、脑卒中、下肢坏疽及其他代谢综合征等。

（二）诊断标准

目前国际通用的 WHO 糖尿病专家委员会提出的诊断标准（1999）其要点如下：

（1）糖尿病诊断是基于空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）、任意时间或口服 75g 葡萄糖耐量试验（OGTT）中 2 小时的血糖值（2 小时 PG）。空腹指 8~10 小时内无任何热量摄入。任意时间指一日内的任何时间，无论上一次进餐的时间及食物摄入量。

1) FPG 3.9~6.0mmol/L（70~108mg/dl）为正常；6.1~6.9mmol/L（110~125mg/dl）为空腹血糖调节受损； ≥ 7.0 mmol/L（126mg/dl）应考虑糖尿病。

2) OGTT 2 小时 PG < 7.7 mmol/L（139mg/dl）为正常糖耐量；7.8~11.0mmol/L（140~199mg/dl）为糖耐量异常； ≥ 11.1 mmol/L（200mg/dl）应考虑糖尿病。

糖尿病的症状加任意时间内血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L（200mg/dl），或 FPG ≥ 7.0 mmol/L（126mg/dl），或 OGTT 2 小时 PG ≥ 11.1 mmol/L（200mg/dl）可诊断为糖尿病。结果需重复确认一次，诊断方可成立。

（2）目前临床上，推荐采用 WHO 糖尿病专家委员会报告（1999 年）的葡萄糖氧化酶法测定静脉血浆葡萄糖水平。如用全血或毛细血管血测定，其诊断要点有所变动（具体见表 2-1），不主张测定血清的葡萄糖水平。

表 2-1 糖尿病及其他类型高血糖的诊断标准

	血糖浓度（mmol/L）		
	静脉血浆	静脉全血	毛细血管全血
糖尿病			
空腹和（或）	≥ 7.0	≥ 6.1	≥ 6.1
服糖后 2 小时	≥ 11.1	≥ 10.0	≥ 11.1
糖耐量减低（IGT）			
空腹（如检测）和	< 7.0	6.1	< 6.1
服糖后 2 小时	7.8~11.0	6.7~9.9	7.8~11.0

	血糖浓度 (mmol/L)		
	静脉血浆	静脉全血	毛细血管全血
空腹血糖调节受损 (IFG)			
空腹	6.1~6.9*	5.6~6.0	5.6~6.0
服糖后 2 小时 (如检测)	<7.8	<6.7	<7.8

注: mmol/L 转换 mg/dl 为乘以换算系数 18

* 2003 年 11 月国际糖尿病专家委员会建议将 IFG 的界限值修订为 5.6~6.9mmol/L

(3) 对于无糖尿病的症状、仅一次血糖值达到糖尿病的诊断标准的患者, 必须在另一天复查核实再确定诊断。如复查的结果未达到糖尿病的诊断标准, 应定期进行复查。空腹血糖调节受损 (impaired fasting glucose, IFG) 或糖耐量异常的诊断应根据 3 个月内两次 OGTT 的结果, 求其平均值进行判断。在急性感染、创伤或其他应激情况下, 也可出现血糖的暂时升高, 不能以此诊断为糖尿病, 应定期进行追踪随访。

(4) 儿童的糖尿病诊断标准与成人基本相同。糖尿病儿童患者多数症状严重, 血糖高, 尿糖、尿酮体阳性, 无需做糖耐量试验。少数症状不严重者, 则需检测空腹血糖或糖耐量试验。

(5) 在急性感染、外伤、大手术或其他应激情况下, 虽出现明显的高血糖, 亦不能立即诊断为糖尿病。理想的诊断方法是空腹及 OGTT 后 2 小时血糖值并用。

(三) 实验室检查

1. 糖代谢异常的严重程度或控制程度检查

(1) 尿糖的测定: 大多采用葡萄糖氧化酶法测定尿葡萄糖, 尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索之一。尿糖阳性只提示血糖值超过肾糖阈 (大约为 10mmol/L), 因而尿糖阴性不能排除糖尿病的可能性。并发肾脏病变时, 肾糖阈可升高, 虽然血糖升高, 但尿糖仍为阴性。妊娠期时肾糖阈降低, 虽然血糖正常, 但尿糖可阳性。

(2) 血糖的测定和葡萄糖耐量试验 (OGTT): 血糖升高是诊断糖尿病的主要依据之一, 又是判断糖尿病的病情和控制情况的主要指标之一。血糖值的高低反映的是瞬间血糖状态。抽静脉血或取毛细血管血, 可用血浆、血清或全血。常用葡萄糖氧化酶法测定。如血细胞比容正常, 血浆、血清血糖比全血血糖可升高 15%。诊断糖尿病时必须用静脉血浆测定血糖, 治疗过程中随访血糖控制程度时可用便携式血糖计 (毛细血管全血测定)。

当血糖高于正常范围而又未达到诊断糖尿病标准时, 须进行 OGTT 试验。OGTT 试验应在清晨空腹进行, 成人口服 75g 无水葡萄糖或 82.5g 含一分子水的葡萄糖, 溶于 250~300ml 水中, 5~10 分钟内饮完, 空腹及开始饮葡萄糖水后 2 小时测静脉血浆葡萄糖水平。儿童服糖量按每千克体重 1.75g 计算, 总量不可超过 75g。

(3) 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1, GHbA1) 和糖化血浆白蛋白的测定: GHbA1 为葡萄糖或其他糖与血红蛋白的氨基发生的非酶催化反应 (一种不可逆的蛋白糖化反应) 的产物, 其形成的量与血糖浓度呈正相关。GHbA1 有 a、b、c 三种, 以

GHbA_{1c} (A_{1c}) 最为主要。正常人 A_{1c} 占血红蛋白总量的 3%~6%，不同的实验室间其参考值有一定差异。血糖控制不良者 A_{1c} 可升高，并与血糖升高的程度相关。由于红细胞在血循环中的寿命约为 120 天，因此 A_{1c} 反映的是患者近 8~12 周总血糖水平，为糖尿病控制情况的主要监测指标之一。血浆蛋白（主要为白蛋白）同样也可与葡萄糖发生非酶催化的糖化反应而形成果糖胺（fructosamine, FA），其形成的量与血糖浓度亦相关，正常值为 1.7~2.8mmol/L。由于白蛋白在血中浓度较稳定，其半衰期约为 19 天，故 FA 反映的是患者近 2~3 周内总的血糖水平，为糖尿病患者近期病情监测的指标之一。

2. 胰岛 β 细胞功能检查 该测定方法用于评估 β 细胞储备功能，以指导治疗。同时有助于 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的鉴别。

(1) 空腹血浆胰岛素测定：1 型患者往往较低，有时低至测不出；2 型患者血浆胰岛素浓度一般正常，少数也有偏低，肥胖患者可以高于正常，增高明显者呈高胰岛素血症，提示有胰岛素抵抗。

(2) 胰岛素释放试验：于口服葡萄糖耐量试验时，同时测定血浆胰岛素浓度，葡萄糖刺激后如胰岛素无明显上升或低平，提示 β 细胞功能低下。1 型糖尿病患者的空腹和糖刺激后胰岛素水平均很低，呈低平曲线，胰岛素/葡萄糖比值偏低；2 型糖尿病患者的空腹胰岛素水平可正常或偏高，糖刺激后延迟释放。正常人空腹基础血浆胰岛素为 35~145pmol/L (5~20mU/L)，口服 75g 无水葡萄糖（或 100g 标准面粉制作的馒头）后，血浆胰岛素在 30~60 分钟上升至高峰，峰值为基础值 5~10 倍，3~4 小时恢复到基础水平。本试验反映基础和葡萄糖介导的胰岛素释放功能。胰岛素测定受血清中胰岛素抗体和外源性胰岛素干扰。

(3) C 肽释放试验：方法同上。口服葡萄糖后 60 分钟达峰值。1 型糖尿病患者空腹和服糖后均非常低。C 肽水平比胰岛素水平更能准确反映 β 细胞功能，因为 C 肽和胰岛素以等分子数从胰岛 β 细胞生成和释放，但 C 肽在肝中被摄取较少，在外周被清除较慢，代谢率较稳定，且不受血糖浓度、胰岛素抵抗、胰岛素分泌率及外源性胰岛素的影响。

(4) 其他检测 β 细胞功能的方法：如静脉注射葡萄糖-胰岛素释放试验可了解胰岛素释放第一时相，胰升糖素-C 肽刺激试验反映 β 细胞储备功能等，可根据患者的具体情况和检查目的而选用。

3. 胰岛自身抗体检查 该测定方法用于糖尿病分型和对 1 型糖尿病高危患者的预测。包括胰岛细胞抗体 (ICA)、胰岛抗原抗体 2 (islet antigen-2, IA-2)、谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase antibody, GADAb) (抗-GAD 65 Ab 和 GAD 67 Ab) 等。1 型糖尿病患者发病早期可出现胰岛自身抗体，以后抗体的阳性率可能因发病年龄和病程不同而有差异。各个抗体用于诊断 1 型糖尿病在不同人群中的敏感性不同。ICA 作为单一抗体用于 1 型糖尿病的筛查敏感性最高，联合检测多种抗体可提高诊断的敏感性和特异性。

4. 并发症检查 根据病情需要选用血脂、肝肾功能等常规检查，急性严重代谢紊乱时的酮体、电解质、酸碱平衡检查，心、肝、肾、脑、眼科以及神经系统的各项辅助检查等。

三、治疗原则与用药策略

无论 1 型或者 2 型糖尿病，治疗均需遵循个体化治疗原则；制定治疗方案时，除需考

虑病情外，还需考虑患者的年龄、体力活动和饮食情况、学习及工作安排、文化及社会背景、个性等多方面因素。

治疗方案需包括以下五大要素：患者教育、饮食控制、增加体力活动和锻炼、患者自我监测血糖、降血糖药物。

大多数2型糖尿病患者往往同时伴有“代谢综合征”的其他表现，如高血压、血脂异常等，所以治疗应包括胰岛素、降压、调脂和改变不良生活习惯如戒烟等措施的综合治疗。

1型糖尿病患者于确诊后应立即给予胰岛素为主的治疗，同时予以非药物治疗。理想的胰岛素治疗应该是接近生理性胰岛素分泌的模式，包括基础胰岛素（首选用药）和餐时胰岛素两部分的补充。

2型糖尿病患者初诊时，如无严重高血糖导致的急性并发症，应先采用非药物治疗（饮食控制和运动），对于有典型症状或有严重高血糖的患者，应及时采用药物治疗。由于不同种类口服降糖药作用的环节不同，常需要口服药联合治疗。如经上述治疗血糖仍未达标或禁用口服降糖药的患者应联合或换用胰岛素。

此外，糖尿病心血管病的病因及发病机制十分复杂，与高血糖以及多种危险因素有关，因此糖尿病防治策略应该是全面控制心血管危险因素，除积极控制高血糖外，还应纠正脂代谢紊乱、严格控制血压、抗血小板治疗（例如阿司匹林）、控制体重和戒烟等并要求达标（表2-2）。

表 2-2 糖尿病控制目标和开始干预的起点

指 标	目 标 值
1. HbA1c	6.50%
2. 血压	130/80mmHg
3. LDL-胆固醇	2.5mmol/L (97mg/dl)
4. HDL-胆固醇	1.0mmol/L (39mg/dl)
5. 三酰甘油	1.5mmol/L (58mg/dl)
6. 尿白蛋白/肌酐	男性：2.5mg/mmol (22mg/g)；女性：3.5mg/mmol (31mg/g)
7. 运动	150 分钟/周

注：摘自亚洲-太平洋地区2型糖尿病政策组，2005年第4版

(1) 若表2-2中第1项指标 $>$ 目标值，第2、3、5、6项指标 \geq 目标值，第4项指标 \leq 目标值，则需要对各个指标开始进行干预，以保证第1项指标 \leq 目标值，第2、3、5、6项指标 $<$ 目标值，第4项指标 $>$ 目标值。

(2) 表2-2中未提及血糖控制目标。2002年第3版中要求空腹血浆葡萄糖4.4~6.1mmol/L，非空腹血浆葡萄糖4.4~8.0mmol/L。

(一) 糖尿病知识教育和饮食管理

1. 患者对糖尿病有关知识的了解程度是治疗成功的关键

(1) 对患者进行糖尿病教育的目的是使患者认识到自我管理的重要性，并能配合医护人员进行自我管理。

2

糖尿病及其并发症用药策略

(2) 向患者讲述糖尿病的危害及血糖控制良好的益处。

(3) 使患者认识到饮食、运动、药物治疗和血糖监测等综合措施的重要性,配合医务人员提高疾病控制的质量。

(4) 教会患者监测尿糖和使用血糖仪的正确方法,对需要注射胰岛素的患者还包括正确的无菌注射法。

(5) 告知患者如何识别低血糖反应及进行初步处理。

(6) 告知患者遇到特殊情况(如发热、活动量明显增加、不能按时进餐)时的紧急应对措施,或至少使患者能够知道及时就诊,以保持血糖稳定和避免病情恶化。

2. 医学营养治疗 (medical nutrition therapy, MNT) MNT 是另一项重要的基础治疗措施,应长期严格执行。对 T1DM 患者,在合适的总热量、食物成分、规律的餐次安排等措施基础上,配合胰岛素治疗有利于控制高血糖和防止低血糖。对 T2DM 患者,尤其是肥胖或超重者,医学营养治疗有利于减轻体重,改善糖、脂代谢紊乱和高血压以及减少降糖药物剂量。医学营养治疗包括:控制总热量和体重,减少食物中脂肪尤其是饱和脂肪酸的含量,增加食物中纤维含量,使食物中糖类、脂肪和蛋白质所占比例合理。肥胖者的总热量限制更严,消瘦者可偏宽,且蛋白质摄入量可适当增加。减少钠的摄入,饮酒宜少量。

(1) 一般控制目标

1) 将体重控制在正常范围内。

2) 获得理想的代谢控制(血糖、血脂、血压等),以降低发生心血管疾病的危险,预防糖尿病慢性并发症。

3) 改善全身健康状况。

4) 根据患者的文化背景、生活方式和遵循医嘱的能力进行饮食方案调整。

(2) 1 型糖尿病控制目标

1) 对于幼年糖尿病患者提供足够的能量,确保正常的生长发育。

2) 根据进餐习惯和食物调整胰岛素的用法、用量,使饮食治疗和胰岛素治疗得到良好的配合。

3) 告知患者如何根据切实需要灵活调整胰岛素的剂量和给药时间。

(3) 2 型糖尿病控制目标

1) 由于大多数 2 型糖尿病患者均存在超重或者肥胖,因此需减少热量摄入和增加能量消耗。

2) 通过适当运动减轻胰岛素抵抗,恢复正常代谢水平。

(4) 控制营养摄入量

1) 总热量:首先按患者性别、年龄和身高查表或用简易公式计算理想体重 [理想体重 (kg) = 身高 (cm) - 105], 然后根据理想体重和工作性质,参照原来生活习惯等,计算每日所需总热量。成年人休息状态下每日每千克理想体重给予热量 105~125.5kJ (25~30kcal), 轻体力劳动 125.5~146kJ (30~35kcal), 中度体力劳动 146~167kJ (35~40kcal), 重体力劳动 167kJ (40kcal) 以上。儿童、孕妇、乳母、营养不良和消瘦以及伴有消耗性疾病者应酌情增加,肥胖者酌减,使体重逐渐恢复至理想体重的 $\pm 5\%$ 。

2) 脂肪：占总热量的 30% 以下（饱和脂肪酸占总热量的 7% 以下）。超重或者肥胖者可降低上述摄入指标。胆固醇摄入量应低于每日 300mg；LDL $>$ 2.6mmol/L（100mg/dl）的患者，胆固醇摄入量应低于每日 200mg。

3) 糖类：占总热量的 55%~65%（糖、淀粉、膳食纤维），蔗糖应小于总热量的 10%。多摄入复合及富含可溶性食物纤维素的糖类和富含纤维的蔬菜。尽量避免富含单糖、双糖的食物，如蜂蜜、糕点、白糖；需要时需采用其他糖类替代。对糖类总热量的控制比控制种类更重要。需减轻体重的患者应在至少 1 年内选用低糖类饮食。

4) 蛋白质：占总热量的 15%~20%（肾功能正常者），摄入量为每日 0.8~1.2g/kg。尿微量白蛋白阳性的患者，蛋白质的摄入量应限制在每日 0.8~1g/kg。有显著蛋白尿的患者，每日蛋白质的摄入量应限制在 0.8g/kg 以下。孕妇、乳母、营养不良及有消耗性疾病患者可酌情增加蛋白摄入量（每日 1.5g/kg 左右）。建议摄取富含优质蛋白的食物，例如鱼、海产品、瘦肉、鸡肉、低脂奶制品、坚果和豆类。

5) 合理分配：确定每日饮食总热量和糖类、蛋白质、脂肪的组成后，按每克糖类、蛋白质产热 16.7kJ（4kcal），每克脂肪产热 37.7kJ（9kcal），将热量换算为食品后制订食谱，并根据生活习惯、病情和配合药物治疗需要进行安排。可按每日三餐分配为 1/5、2/5、2/5 或 1/3、1/3、1/3。此外，可用无热量非营养性甜味剂取代食糖。食盐限量在每日 6g 以内，尤其是伴有高血压的患者。

6) 随访：以上仅是原则估算，在治疗过程中随访调整十分重要。如肥胖患者在治疗措施适当的前提下，体重不下降，应进一步减少饮食总热量；体型消瘦的患者，在治疗中体重有所恢复，其饮食方案也应适当调整，避免体重继续增加。

(5) 限制饮酒：糖尿病患者应尽量避免饮酒，乙醇除含有热量（其热量仅次于脂肪）外，不含有其他营养素，并且长期饮酒可导致脂肪肝、高三酰甘油血症。乙醇对血糖的影响与机体的营养状态有关，营养状态好时，饮酒可促使血糖上升；而营养状态欠佳和饥饿时，饮酒不升高血糖甚至导致血糖下降。因此，接受胰岛素治疗的 1 型糖尿病患者饮酒可能出现严重的低血糖。某些治疗糖尿病的药物，如磺酰脲类、双胍类，在服用期间不允许饮酒。饮酒量不能超过每日 1~2 份标准量。1 份标准量约含 10g 酒精，为 285ml 啤酒，375ml 生啤，100ml 红酒或 30ml 白酒。

（二）无严重或活动性并发症者，鼓励适当增加体力活动和锻炼

根据年龄、性别、体力、病情及有无并发症等不同条件，循序渐进和长期坚持体育锻炼。1 型糖尿病患者接受胰岛素治疗时，常可能处于胰岛素相对不足和胰岛素过多之间。在胰岛素相对不足时进行运动可使肝葡萄糖输出增加、血糖升高；在胰岛素相对过多时运动使肌肉摄取和利用葡萄糖增加，有可能诱发低血糖反应。故对 1 型糖尿病患者，体育锻炼宜在餐后进行，运动量不宜过大，持续时间不宜过长。对 2 型糖尿病患者（尤其是肥胖患者），适当运动有利于减轻体重、提高胰岛素敏感性，但如有心、脑血管疾病或严重微血管病变者，亦应按具体情况作妥善安排，具体的锻炼安排建议如下：

(1) 根据患者的年龄、健康状况、兴趣和和能力制定适当的运动方案。长期运动有助于防治 2 型糖尿病；运动可降低胰岛素抵抗、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）水平。

(2) 在开始运动前, 应进行全面的体检, 以确定是否有并发症。40 岁以上或心血管疾病的高危患者在运动前应做运动心电图检查。

(3) 运动目标: 患者应感到全身发热和呼吸加深, 心率加快到合适心率 (170-年龄)。

(4) 1 型糖尿病患者必须在医务人员指导下进行体力活动, 运动前确保病情稳定, 运动前后检测血糖; 适当调整食物摄入和胰岛素的用量及使用时间: 酮体阳性、空腹血糖大于 13.9mmol/L (250mg/dl) 时, 或酮体阴性、空腹血糖大于 16.7mmol/L (300mg/dl) 时, 应暂停运动。

(5) 如血糖小于 5.5mmol/L (100mg/dl), 需进食额外的糖类, 运动期间或运动后应备有可立即进食的糖类/淀粉类食物。

(6) 2 型糖尿病患者发生心血管疾病的危险性较高, 需要定期评估, 而且提高身体素质比减肥更重要。

(三) 降糖药物治疗

1. 降糖的原则 一般要求空腹及餐后血糖控制达标, 按美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 2002 年的目标标准, FPG<6.1mmol/L, PPG<7.8mmol/L, AIC<7%或<6.5%。妊娠糖尿病 FPG≤5.8mmol/L, 1 小时 PPG≤8.6mmol/L, 2 小时 PPG≤7.2mmol/L。特殊情况如老年患者、低幼患者、已有较重晚期并发症或反复发作低血糖者, 血糖控制标准可适当放宽 (FPG<7.8mmol/L, PPG<12mmol/L)。

经糖尿病饮食营养疗法及运动疗法 1 个月血糖控制不达标者, 应在继续上述处理基础上加用降糖药物治疗。每种口服降糖药物具有不同的特定和组织特异作用点。选用药物时, 需注意患者的特点、年龄及其他健康状况如肾病和肝病, 以及药物副作用、过敏反应。多数 2 型糖尿病患者在采用 1 种口服降糖药物治疗一段时间后, 都可出现疗效下降, 因此常采用两种不同作用机制的口服降糖药物进行联合治疗。对于基础血糖很高的患者, 也可考虑一开始即选择联合药物治疗。如口服降糖药物的联合治疗仍不能有效控制血糖, 可采用胰岛素与 1 种口服降糖药物联合治疗。

2. 口服降糖药物 根据作用机制, 口服降糖药的分类如下:

(1) 促胰岛素分泌药物

1) 磺酰脲类 (sulfonylureas, SUs): 目前, 一代 SUs 如甲苯磺丁脲 (tolbutamide, D-860)、氯磺丙脲 (chlorpropamide) 等基本已停用; 二代 SUs 包括格列本脲 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列齐特 (gliclazide)、格列喹酮 (gliquidone) 和格列美脲 (glimepiride) 等。二代 SUs 的主要作用特点及应用见表 2-3。

表 2-3 第二代磺酰脲类药物的主要特点及应用

药物名称	每片剂量 (mg)	剂量范围 (mg/d)	服药次数 (每天)	作用时间 (小时)	肾脏排泄 (%)
格列本脲	2.5~5	1.25~20	1~2	16~24	50
格列吡嗪	5	2.5~30	1~2	12~24	89
格列齐特	80	40~240	1~2	12~24	80
格列喹酮	30	30~180	1~2		5
格列美脲	1	1~8	1	10~20	60