

个 案

高血糖高渗状态和糖尿病酮症酸中毒合并横纹肌溶解综合征 1 例

沈阳军区总医院 李萍 孔媛 梁琳琅*, 沈阳 110016

关键词 高血糖; 高渗; 糖尿病酮症酸中毒; 横纹肌溶解综合征

中图分类号 R587.2

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190327

病历资料

患者女,46岁。因“四肢无力1周,加重伴意识模糊1d于2015年1月21日入院。患者入院前1周无明显诱因自觉四肢无力,逐渐加重,入院前1d出现四肢软瘫,且伴反应迟钝,意识模糊,不能正确回答问题,来我院急诊测血糖(Glu)40.69 mmol/L,血D-3羟丁酸(D-3HBA)5.5 mmol/L(参考范围0.03~0.3 mmol/L),血 Na^+ 174.4 mmol/L,血 Cl^- 127.1 mmol/L,血气分析提示pH 7.21、 HCO_3^- 13.2 mmol/L,头颅CT未见异常,给予0.9%生理盐水500 mL+胰岛素30 U及补液治疗,以“高血糖高渗状态合并糖尿病酮症酸中毒”收入院。患者无明显口渴、多饮、多尿症状,近日进食不佳,小便失禁,大便正常。既往史:患者半个月前因月经不止,于当地医院诊断子宫内膜增厚,应用止血药物(具体不详)治疗后出血量明显减少,出院后为“补血”经常口服红糖水。否认酗酒、特殊药物服用史,近期末进行大量体力劳动,否认特殊饮食史(未食用小龙虾)。否认药物过敏史。家族史:母亲患有糖尿病。入院查体:T 36.7℃,脉搏100次/min,呼吸24次/min,BP 110/70 mmHg。意识模糊,烦躁不安,不能正确回答问题,查体不配合,呼吸深大。口舌干燥,眼窝塌陷,周身皮肤干燥,弹性差。双侧瞳孔等大等圆,对光反射存在。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。心率100次/min,律齐,未闻及病理性杂音。腹软,肝脾肋下未及。双手皮肤潮红,双下肢无浮肿。双上肢肌力Ⅲ级,双下肢肌力Ⅰ级。病理反射未引出。

入科后复查血气分析:pH 7.36, PCO_2 32.2 mmHg, PO_2 86.0 mmHg, SaO_2 96.9%, Na^+ 189 mmol/L, K^+ 2.7 mmol/L, Cl^- 150 mmol/L, HCO_3^- 18.2 mmol/L, BE^- 7.3 mmol/L, 乳酸(Lac) 4.2 mmol/L。血常规:WBC $19.2 \times$

$10^9/\text{L}$, N 87.0%, Hb 162 g/L, PLT $240 \times 10^9/\text{L}$ 。血 Glu 38.69 mmol/L, D-3 HBA 0.83 mmol/L, TCO_2 21 mmol/L, Ca^{2+} 1.86 mmol/L, 尿素氮(BUN) 27.48 mmol/L, 肌酐(Cr) 195.0 $\mu\text{mol/L}$, 乳酸脱氢酶(LDH) 247.0 U/L, 磷酸肌酸激酶(CK) 411.0 U/L, 磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB) 38 U/L, 超敏TNT、肝功能、血淀粉酶、脂肪酶未见异常。甘油三酯 9.19 mmol/L, 胆固醇 4.2 mmol/L, 血清白蛋白(Alb) 37.4 g/L。糖化血红蛋白(HbA1c) 13.7% (参考范围4%~6%)。检查谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素自身抗体(IAA)、酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)均为阴性。渗透压 400.49 mmol/L。

入院诊断:高血糖高渗状态合并糖尿病酮症酸中毒、肾功能不全、低钙血症。

患者入科后予以下鼻胃管,大量静脉补液及鼻饲白开水,纠正低容量状态,控制血糖,纠正离子紊乱。补液的速度为最初6h每小时输生理盐水500 mL,胃管注入白开水150 mL/h,然后改为输生理盐水250 mL/h,胃管注入白开水100 mL/h,24h入液总量7745 mL以上,尿量2520 mL。补液的种类按照血糖高于16.7 mmol/L选择0.9%的生理盐水,血糖低于16.7 mmol/L选择5%葡萄糖盐水的原则补充。每4h监测血电解质,静脉及鼻饲补钾,保持电解质平衡。予胰岛素以0.1 U/(kg·h)输注,每1~2h监测血糖,及时调整胰岛素的输注,防止出现低血糖反应。血糖下降速度为3.5~5.1 mmol/L/(L·h);当血糖低于16.7 mmol/L时,减少胰岛素输入量至0.02~0.05 U/(kg·h),维持血糖在13.9~16.7 mmol/L,持续至糖尿病酮症酸中毒和高渗状态纠正,然后再逐渐降至血糖的控制目标8~10 mmol/L。

应用胰岛素的总量约80 U,监测血糖波动在12.5~17.9 mmol/L,复查血气分析:pH 7.40、 PO_2 128 mmHg、 SaO_2 98.8%、 HCO_3^- 21.0 mmol/L,血D-3 HBA正常,提示糖尿病酮症酸中毒纠正。36h复

* 通信作者:梁琳琅, E-mail: Lianglllj@sina.com

查血 Na^+ 146.7 mmol/L, K^+ 4.11 mmol/L, 提示高渗状态已经纠正。患者精神状态差, 问话不答, 急查头颅 MRI 提示脑水肿。静脉应用呋塞米 40 mg, 10% 甘油果糖 250 mL, 1 次/d, 1 d 后患者精神状态较前稍好转, 仍嗜睡状态, 3 d 后可正确回答问话。患者入院后 24 h 复查血清 CK 1 590.0 U/L, CK-MB 47.0 U/L, LDH 311.0 U/L; 心电图与入院时比较无明显改变。第 3 天复查血清 CK 61 965.0 U/L, CK-MB 1 015.0 U/L, LDH 2 753.0 U/L, Alb 27.4 g/L。观察患者尿液呈洗肉水样, 查血清肌红蛋白 (Myo) > 3 000 ng/mL, 考虑横纹肌溶解。家属不同意透析治疗, 予静脉补液水化并滴注碳酸氢钠碱化尿液治疗。第 5 天, 患者周身浮肿, 尿颜色较前稍变浅, 复查血清 Myo > 3 000 ng/mL, CK 44 473.0 U/L, CK-MB 863.0 U/L, LDH 1 531.0.0 u/L, Alb 20.4 g/L。继续积极补液、碱化尿液、静注呋塞米利尿治疗。肌电图异常, 见图 1。肌肉活检示肌炎, 见图 2。查 ANA、抗双链 DNA 抗体、肿瘤系列均阴性, 不支持因自身免疫病和恶性肿瘤导致的肌炎。第 13 天, 患者精神状态尚可, 神清语明, 查体合作, 心肺听诊无异常, 四肢无浮肿, 颜面部浮肿较前明显减轻, 双上肢肌力 IV 级, 下肢 III 级, 可在家人搀扶下站立。24 h 尿量 3400 mL, 尿色淡黄。复查血清 CK 165.0 U/L; CK-MB 31.0 U/L; LDH 326.0 U/L, Alb 31.2 g/L; Myo 121.9 ng/mL。患者自动要求出院。出院后坚持糖尿病饮食, 在家人陪伴下进行康复锻炼; 口服二甲双胍 500 mg, 3 次/d 联合皮下注射甘精胰岛素 30 U, 1 次/d, 赖脯胰岛素 12U, 3 次/d 控制血糖, 1 个月时患者复诊四肢肌力均恢复正常, 复查空腹血糖、电解质、心肌酶谱、血浆白蛋白、血清肌红蛋白均在正常范围。3 个月时复诊, 口服二甲双胍 500 mg, 3 次/d 联合皮下注射预混生物合成人胰岛素 70/30 早 26U、晚 24U, 2 次/d, 自我检测空腹血糖波动在 5.4 ~ 7.2 mmol/L, 餐后 2 h 血糖波动在 6.8 ~ 10.4 mmol/L, HbA1c 7.2%。检查 2 两馒头餐试验 (说明: 2 两馒头餐试验相当于 75 g 葡萄糖耐量试验。差别在于 75 g 葡萄糖耐量试验临床用于未诊断的糖尿病患者的确诊试验, 2 两馒头餐试验用于诊断明确的糖尿病患者胰岛功能的了解。2 两馒头碳水化合物的量与 75 g 葡萄糖相当, 但它可以避免葡萄糖迅速升高对胰岛功能的伤害), 提示胰岛素分泌不足伴抵抗, 支持诊断为 2 型糖尿病, 见表 1。

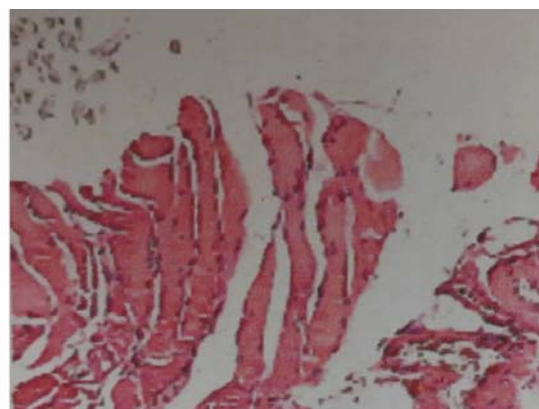
讨 论

高渗性高血糖状态 (hyperosmolar hyperglycemic



注: 左上肢、双下肢所检肌肉均见失神经电位, MCV 大致正常

图 1 肌电图



注: 肌纤维变性, 肌束断裂, 肌横纹变浅或消失, 局部嗜碱性染色, 肌核增多, 局部少许淋巴细胞浸润

图 2 肌肉活检

表 1 2 两馒头餐试验

	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血糖 (mmol/L)	6.2	13.6	16.8	18.3	12.7
胰岛素 ($\mu\text{IU/mL}$)	8.2	20.9	25.0	30.0	11.0
C 肽 (ng/mL)	1.2	2.2	2.3	3.2	2.1

State, HHS) 及糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是糖尿病最严重的并发症, 既有酮症酸中毒的表现又有高血糖高渗的特征, 严重危及患者生命。HHS 和 DKA 引发脑水肿、横纹肌溶解 (rhabdomyolysis, RM) 国内外偶有报道^[1~3], 临床中常被忽略、漏诊。

RM 在 HHS 和 DKA 救治过程中并不少见, 但多为亚临床经过, 是容易忽略、漏诊的一种并发症。池莲祥等^[3]回顾分析 52 例糖尿病急症病例, 发生 RM 6 例 (11.54%)。RM 主要表现为肌肉疼痛、乏力、肿胀、肌肉触痛、棕色尿, CK 升高是诊断 RM 的特异性指标。本例 HHS 合并 DKA 患者, 临床指标及病情变化特点与文献报道一致^[1]。入院后第 2 天 CK 逐渐增高, 第 3 天出现酱油色尿, CK 高达正常上限的 356

倍, $\text{Myo} > 3000 \text{ ng/dl}$, 提示发生 RM。其原因可能与以下因素有关: ①胰岛素缺乏, 血糖不能利用, ATP 生产不足, 造成的骨骼肌的细胞膜 Na^+/K^+ 泵功能降低; ②高血糖高渗等因素导致机体严重失水, 血容量减少, 骨骼肌局部组织缺氧, 机体处于高分解状态, 增加了氧耗, 加重了能量供应障碍, 造成的骨骼肌细胞膜 Na^+/K^+ 泵的衰竭, 最终导致细胞溶解; ③在 DKA 和 HHS 时, 机体的血 K^+ 下降, 高 Na^+ 低 K^+ 可直接影响肌细胞的膜电位、破坏细胞膜的 Na^+/K^+ ATP 泵, 使 Na^+ 、 Ca^{2+} 和水渗入胞内并蓄积、增多, 引起细胞水肿及胞内一系列酶的激活, 导致肌细胞破坏并溶解^[4~6]。

RM 可导致高钾血症、心律失常、高尿酸血症、肌红蛋白尿, 损害肾小管, 甚至引起急性肾衰竭。因此, RM 一旦明确诊断, 应及早补液、碱化尿液治疗, 促进肌红蛋白和代谢性废物从尿液中清除, 预防相关并发症的发生。静脉补液首选等渗盐水, 起始可达 10 L/d , 尿量维持在 $200 \sim 300 \text{ mL/h}$ 。因为 RM 患者常常伴有低白蛋白血症, 注意补液过程中患者水肿情况, 必要时边补边利尿; 同时使用碳酸氢钠纠正代谢性酸中毒、碱化尿液, 使尿液 pH 值维持在 $7.0 \sim 8.0$ ^[5,6]。一旦发现合并急性肾衰竭, 及早进行血液透析治疗^[7]。本例患者未透析, 仅采取水化、补碱等治疗措施, 监测发现血肌酐和 CK 也逐渐降至正常。这可能是由于: ①患者比较年轻, 既往无特殊病史, 长期劳动, 体质较好; ②患者本次肾功能不全属肾前性, 补液治疗后迅速恢复正常; ③HHS 合并 DKA 抢救及时, 没有发生失水性休克, 低钾血症发现及时, 纠正得当; ④监测严密, 发现及时, 并立即予水化和碱化尿液治疗。

脑水肿是 HHS 和 DKA 治疗过程中出现的一种罕见致命性并发症, 病死率 $> 70\%$ ^[8]。DKA 发生脑水肿, 儿童发病率为 $0.5\% \sim 0.9\%$, 成人为 0.03% ^[9]。HHS 偶有发生脑水肿的个案报告^[2]。脑水肿最初表现是头痛, 接下来发生不同程度的意识障碍、昏睡, 甚至恶化为躁动、二便失禁、心动过缓、呼吸骤停。Arieff^[2]报告了 5 例非酮症高渗昏迷患者出现脑水肿, 表现为意识障碍、木僵和不同程度的昏迷, 起始血糖 $(83.1 \pm 16.4) \text{ mmol/L}$, 血浆渗透压 $(382 \pm 29) \text{ mmol/L}$, 在静脉输注盐水和胰岛素治疗中出现意识障碍加重, 颅压增高, CT 扫描诊断为脑水肿。经过甘露醇、糖皮质激素及联合治疗, 3 例死亡, 2 例进入植物人状态。本例患者起始血糖浓度、血浆渗透压水平及临床特点与既往报道相似, 但是愈后却不同, 这要归功于经

验的不断积累。

脑水肿的具体机制尚未完全清楚, 目前仅提出一些假说: ①渗透介导假说: 由于 DKA 和 HHS 治疗中, 血浆渗透压下降过快驱动水渗透入中枢神经系统^[10,11]。② Na^+/H^+ 交换器假说: 患者细胞膜上 Na^+/H^+ 交换器在 DKA 时被激活, 高浓度 H^+ 允许更多的 Na^+ 涌入, 从而增加更多的水流入细胞, 导致水肿发生^[12]。③ β -羟丁酸和乙酰乙酸可能影响血管的完整性和通透性, 导致水肿的形成^[13]。因此, 在治疗过程中采取合理的预防措施, 避免过度补水和血浆渗透压过快下降^[14], 减少高危患者脑水肿的风险。《中国高血糖危象诊断与治疗指南》指出, HHS 和 DKA 抢救治疗过程中, 逐步补充所丢失的盐及水分, 渗透压下降速度 $< 3 \text{ mmol}/(\text{L} \cdot \text{h})$, 血糖下降速度为 $3.9 \sim 6.1 \text{ mmol}/(\text{L} \cdot \text{h})$ 。DKA 患者血糖降至 11.1 mmol/L 及 HHS 患者血糖达到 16.7 mmol/L 时, 要增加葡萄糖输注。本例患者血浆渗透压高达 400.49 mmol/L , pH 仅为 7.21, 显然 HHS 要比 DKA 严重。因此, 降糖时我们遵从 HHS 的治疗原则, 血糖维持在 $13.9 \sim 16.7 \text{ mmol/L}$, 至高渗状态纠正, 然后再逐渐降至 $8 \sim 10 \text{ mmol/L}$ ^[15]。本例患者治疗中血糖和渗透压下降速度并不快。患者意识障碍 1 d 才来就诊, 可能是长时间 β -羟丁酸和乙酰乙酸增高影响血管的完整性和通透性, 导致水肿的形成。另外, 该患者发生 RM, 在大量补液水化和利尿过程中, 在机体处于低白蛋白血症的情况下, 可能血浆渗透压下降引发了脑水肿。在治疗中虽然未使用经典的甘露醇、地塞米松, 静脉应用甘油果糖和呋塞米治疗也达到了很好的效果。

总之, 一旦确诊为 HHS 合并 DKA, 马上严密监测生命特征, 立即快速扩容、胰岛素降糖; 及时监测血糖、酮体、电解质和有效血浆渗透压、肾功能、激酶, 酌情调整输液的种类、量和速度。为预防 RM 和脑水肿的发生, 避免补液过量和血浆渗透压下降过快, 避免低钾血症的发生。治疗过程中观察患者神志的变化和尿的颜色有无异常。在最短的时间内, 做出有效的抢救措施, 能够预防 HHS-DKA 患者的 RM 和脑水肿的发生, 降低患者的致残率及死亡率。

参考文献

- 1 Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J. Rhabdomyolysis in the hyperosmolar state[J]. Am J Med, 1990, 88(1): 9-12.
- 2 Arieff AI. Cerebral edema complicating nonketotic hyperosmolar coma[J]. Miner Electrolyte Metab, 1986, 12(5-6): 383-389.
- 3 池莲祥, 聂本遂, 李秀钧. 糖尿病酮症酸中毒及(或)高渗状态横

- 纹肌溶解症 6 例回顾分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(8): 490-491.
- 4 许建萍, 李玉秀, 伍学焱, 等. 高渗性非酮症糖尿病昏迷合并横纹肌溶解一例[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(1): 214-215.
- 5 桂书彦, 袁刚, 张木勋, 等. 糖尿病急症并发横纹肌溶解综合征的实验相关性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(21): 132-134.
- 6 Ka T, Takahashi S, Tsutsumi Z, et al. Hyperosmolar non-ketotic diabetic syndrome associated with rhabdomyolysis and acute renal failure: a case report and review of literature[J]. Diabetes Nutr Metab, 2003, 16(5-6): 317-322.
- 7 张远鹏. 连续性血液净化对糖尿病肾病酮症酸中毒合并急性肾损伤血液动力学的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(1): 58-59.
- 8 Francisco JP, Guillermo EU. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation diagnosis and treatment[J]. Diabetes Care, 2014, 37(11): 3124-3131.
- 9 Siwakoti K, Giri S, Kadaria D. Cerebral edema among adults with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome: Incidence, characteristics and outcomes[J]. J Diabetes. 2017, 9(2): 208-209.
- 10 Haringhuizen A, Tjan DH, Grool A, et al. Fatal cerebral oedema in adult diabetic ketoacidosis[J]. Neth J Med, 2010, 68(1): 35-37.
- 11 Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA, etc. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis[J]. J Pediatr, 2007, 150(5): 467-473.
- 12 Smedman L, Escobar R, Hesser U, et al. Sub-clinical cerebral oedema does not occur regularly during treatment for diabetic ketoacidosis[J]. Acta Paediatr, 1997, 86(11): 1172-1176.
- 13 Isales CM, Min L, Hoffman WH. Acetoacetate and beta-hydroxybutyrate differentially regulate endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in mouse brain microvascular endothelial cells[J]. J Diabetes Complications, 1999, 13(2): 91-97.
- 14 Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause[J]? Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16(5): 316-324.
- 15 中华医学会糖尿病分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(8): 450-451.

(2018-01-29 收稿 2019-04-20 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注明简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。

本刊编辑部