



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.019

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.07.019

· 病例报告 ·

慢加急性肝衰竭恢复期突发肝源性糖尿病一例

范秀丽 罗亚文

[关键词] 慢加急性肝衰竭; 肝源性糖尿病

[中图分类号] R575 [文献标识码] B

患者,男,47岁,因“腹胀伴右侧阴囊肿痛1月余”于2019年11月2日收入我院泌尿外科。患者1个多月前无明显诱因出现腹胀及阴囊肿痛,无明显尿少及双下肢水肿,无尿黄,精神饮食尚可,以“右侧急性附睾炎”收入院,在外院予三代头孢抗感染效果欠佳,阴囊肿痛加重遂来我院泌尿外科就诊,入院第2天出现乏力,食欲下降,伴恶心、厌油及目黄、尿黄,实验室检查结果提示肝功能异常,影像学检查结果提示肝硬化,遂转入我科。否认肝炎、糖尿病病史及糖尿病家族史,否认饮酒史。入院体格检查:T 39.0℃,神清、精神萎靡,全身皮肤巩膜中度黄染,胸部可见一枚蜘蛛痣,肝掌阴性,腹稍膨隆,移动性浊音阳性,双下肢轻度凹陷性水肿,右侧睾丸肿胀,大小约7 cm × 8 cm,触痛明显,局部皮肤发红。实验室检查:血常规:WBC 计数 $15.67 \times 10^9/L$ ($3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围,以下相同),中性粒细胞百分比(NEUT)0.80 (0.40 ~ 0.75),RBC 计数 $3.04 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$);凝血功能:凝血酶原活动度(PTA)61.2% (70.0 ~ 150.0%);肝功能:ALT 67 U/L (9 ~ 50 U/L),AST 106 U/L (15 ~ 40 U/L),总胆红素(TBIL)142.5 μmol/L (5.0 ~ 21.0 μmol/L),直接胆红素(DBIL)76.4 μmol/L (0 ~ 3.4 μmol/L),白蛋白(ALB)23.1 g/L (40.0 ~ 55.0 g/L),球蛋白(GLB)55.2 g/L (20.0 ~ 40.0 g/L);乙肝五项:乙型肝炎表面抗原(HBsAg) > 250.00 IU/ml (< 0.05 IU/ml),乙型肝炎e抗原(HBeAg)38.405 COI (< 1.000 COI),乙型肝炎核心抗体(HBcAb)11.575 COI (< 1.000 COI),乙型肝炎病毒DNA(HBV DNA) 1.733×10^8 IU/ml (3.00×10^1 IU/ml);空腹血糖(FPG)、餐后2 h 血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿常规检查结果均无明显异常。影像学检查:全腹CT结果:肝硬化,脾脏稍增大,食管静脉曲张,腹腔、盆腔少量积液,双侧睾丸鞘膜积液;泌尿系超声检查:右侧睾丸鞘膜积液,考虑合并感染。初步诊断:1. 乙型肝炎肝硬化失代偿期;2. 右侧急性附睾炎;3. 右侧睾丸鞘膜积液并感染。患者入院后予哌拉西林钠他唑巴坦钠(4:1, 2.5g 静脉输液,每8 h 1次)抗感染、抗病毒、保肝、利尿、补充白蛋白、升PLT 等对症治疗,但消化道症状进行性加重,伴恶心、呕吐,黄疸加深,入院后第4天仍有间断发热,最高体温达38.6℃,伴下腹部压痛,考虑自发性腹膜炎,予布洛芬混悬液10 ml 口服降温至正常。11月6日转入我科,体温39.0℃,全腹压痛,复查血常规结

果:WBC $15.17 \times 10^9/L$, NEUT 0.78, PLT 计数 $47 \times 10^9/L$ ($100 \sim 300 \times 10^9/L$);PTA 27.3%;肝功能:TBIL 188.3 μmol/L, DBIL 118.2 μmol/L,符合慢加急性肝衰竭(ACLF)诊断标准。予柴胡注射液2 ml 肌肉注射后体温逐渐降至正常,将哌拉西林钠他唑巴坦钠(4:1, 2.5g 静脉输液,每8 h 1次)升级为亚胺培南西司他丁钠(1g 静脉输液,每8 h 1次),并分别于当月8日、10日、15~17日输注血浆补充凝血因子,当月14日、18日行人工肝治疗。经上述处理后患者病情好转,11月19日血常规:WBC 计数正常,NEUT 0.80;肝功能:ALT、GLB 均正常,AST 42 U/L, TBIL 111.9 μmol/L, DBIL 59.9 μmol/L, ALB 34.5 g/L;凝血功能:PTA 34.6%,提示肝衰竭进入恢复期。11月18日在未使用利尿剂情况下,患者24小时尿量突然剧增至6300 ml (24小时静脉液体输入量800 ml),伴口干、多饮,既往无糖皮质激素治疗史,11月2~18日每日葡萄糖输液量分别为25 g、37.5 g、37.5 g、37.5 g、37.5 g、17.5 g、25 g、25 g、30 g、12.5 g、12.5 g、12.5 g、25 g、12.5 g、12.5 g、12.5 g、25 g。因入院已查FPG及HbA1c 均未见异常,未考虑糖尿病所致,予减少输液量、适当控制饮水后尿量仍高达4800 ml,复查肾功能尿素氮、肌酐正常。结合患者病史,不排除肝病引起的糖代谢紊乱,11月19日查FPG 高达32.94 mmol/L,立即予50 ml 0.9%氯化钠注射液+普通胰岛素26 U 10~14 ml/h 静脉泵入,约11个小时后测末梢血糖24.4 mmol/L,予以普通胰岛素(同上)6 U 皮下注射,并调整胰岛素泵速至15 ml/h,末梢血糖逐渐降至11.4 mmol/L,查餐后2 h 静脉血糖(未输入葡萄糖)示:20.64 mmol/L,可明确糖尿病诊断。治疗上葡萄糖和胰岛素均以4:1比例静脉输注,并予以甘舒霖R 6 U 三餐前半小时皮下注射,重组甘精胰岛素12 U 睡前皮下注射行降糖治疗。进一步实验室检查结果:空腹C肽1855 pmol/L (370~1470 pmol/L),餐后2 h C肽1529 pmol/L (370~1470 pmol/L)。经以上处理,患者尿量降为900 ml/24 h,予以螺内酯及呋塞米联合利尿后24 h 尿量为1650 ml,因感染控制较前好转,11月23日抗生素降为哌拉西林钠舒巴坦钠(5g 静脉输液,每8 h 1次)。患者住院25天复查血常规:PLT 计数 $54 \times 10^9/L$;WBC、NEUT 均正常;凝血功能:PTA 39.4%;肝功能:ALT 正常,AST 67 U/L, TBIL 99.8 μmol/L, DBIL 57.7 μmol/L, ALB 27.8 g/L;FPG 11.63 mmol/L。患者肝功能明显好转,血糖控制尚可予出院,嘱院外规律抗病毒及甘舒霖R 6 U 三餐前半小时皮下注射、重组甘精胰岛素12 U 睡前皮下注射降糖治疗。出院3个月复诊肝功能结果示:ALT 54 U/L, AST 97 U/L, TBIL

54.7 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 27.6 $\mu\text{mol/L}$, ALB 27.5 g/L, GLB 53.1 g/L; FPG 7.67 mmol/L。截止至 2021 年 12 月 9 日,继续抗病毒及胰岛素降糖治疗。

讨论

临床上,慢性肝病尤其肝衰竭、肝硬化等严重肝损伤患者并发葡萄糖代谢紊乱的现象较一般人群常见,这种在慢性肝病基础上出现的糖尿病称为肝源性糖尿病(HD),目前 HD 的诊断暂无统一标准,有学者归纳如下:既往无糖尿病史,有肝脏疾病病史,或与糖尿病同时发生,有肝功能损害的临床表现和实验室证据;符合糖尿病的诊断标准;胰岛素释放试验异常;肝功能与糖耐量明显相关;排除其他原发性及继发性糖尿病^[1]。肝功能的改变与血糖密切相关,肝功能恶化时,血糖可在一定程度上作为 HD 患者肝功能受损的判断依据^[2]。发生 HD 的主要机制如下:(1)胰岛素抵抗:①胰岛素受体减少,活性减低;②肝脏对胰高血糖素、糖皮质激素、生长激素及游离脂肪酸等各种胰岛素拮抗物质灭活减少,通过对胰岛素的抑制引起糖原合成减少、分解加速;③肝酶活性降低导致肝脏摄取、利用葡萄糖的能力减弱,肝功能损害导致葡萄糖转运蛋白合成减少,进一步加重葡萄糖的利用障碍,严重肝功能损伤可加速糖异生;④胰岛素信号传递受阻或减弱。(2)胰岛素分泌与代谢障碍。(3)肝硬化患者存在门静脉系统分流,导致胃肠道吸收的葡萄糖不经过肝脏而通过侧支循环直接进入机体血液循环,发生“葡萄糖逃逸”现象^[3]。胰岛素抵抗是 HD 发病的主要机制,在肝功能损害严重的急性期胰岛素抵抗越明显,越易出现 HD;由于慢性肝病患者 β 细胞尚有一定的胰岛素分泌功能,故随着肝功能的恢复其糖代谢大多可恢复正常。因此,临床上更关注肝脏急性损害期的糖代谢情况。患者在入院时血红蛋白水平低,可能会导致 HbA1c 偏低,但 FPG 及餐后 2 h 血糖均正常,且早期无明显糖尿病的症状,随着肝功能的损害程度加重开始出现相关症状及血糖水平显著增高,故仍应考虑该患者是 HD 而不是入院时即合并糖尿病。

患者在治疗过程中出现血糖突然增高,发病急,病情重,应注意与暴发性 1 型糖尿病进行鉴别。暴发性 1 型糖尿病通常也是发病急骤,病情危重,血糖增高明显,HbA1c 正常或轻度异常。其为 1 型糖尿病的亚型,发病机制及临床表现与 HD 不同,通常会在短时间内出现糖尿病酮症酸中毒,由于胰岛 β 细胞功能迅速减退或丧失导致空腹及餐后 C 肽水平显著降低,且与人类白细胞抗原(HLA) II 类遗传基因易感、自身免疫及妊娠有关^[4-5]。

ACLF 在恢复期才出现明显血糖异常,临床上实属罕见。本病例在短期内(11 月 2 ~ 19 日)动态观察到了 HD 发生的过程,结合目前公认的 HD 发病机制进行分析:首先,患者因合并发热及严重消化道症状等导致血糖下降的因素掩盖了严重急性肝损伤导致的高血糖,随着肝衰竭的控制,导致低血糖的原因逐渐消除。新生的肝细胞数量少且尚不成熟,使肝细胞表面胰岛素受体数目减少、活性降低、肝酶活性降低、胰岛素信号传递受阻,即胰岛素抵抗,静脉泵胰岛素血糖下降不明显提示可能存在胰岛素抵抗。且胰岛素抵抗会刺激胰岛 β 细胞分泌增加,患者空腹 C 肽水平高于正常值上限进一步证明了胰岛素抵

抗的存在。其次,由于肝细胞大量破坏还会使胰岛素灭活减少,加重高胰岛素血症,而高胰岛素血症可使机体的胰岛素受体降解,从而使胰岛素清除障碍,形成恶性循环。另外,罗玲等^[6]研究发现,HD 引起的高胰岛素血症并非胰腺高分泌的结果,而是由于肝酶活性降低,肝脏对胰岛素灭活减少,同时侧支循环开放,部分胰岛素未经肝脏灭活而直接进入体循环,导致肝脏对胰岛素清除率降低。患者入院时就已存在侧支循环开放,故门-腔静脉分流机制对于本病例突发高血糖诊断价值不高,进一步说明肝实质细胞大量破坏对 HD 的发生发展至关重要。食物中的糖是血糖的主要来源,进入恢复期后,患者食欲增加,因肝脏受损导致胰岛素抵抗加强,通过肠道吸收的葡萄糖为补充热卡予从静脉输注的葡萄糖(约 20 g/天)在肝脏代谢减少直接导致血糖迅速升高。肝衰竭会加重肝细胞死亡,使肝硬化程度进一步加重,而肝硬化不可逆^[7],导致患者的糖代谢异常不能随肝衰竭的恢复而恢复,可能是出院后 3 个月仍需胰岛素控制血糖的主要原因之一。总之,本例患者恢复期突发难以控制的高血糖最主要的机制可能是肝细胞大量坏死后肝细胞数量急剧减少及再生的肝细胞功能不足。患者在肝衰竭发生前 FPG 及 HbA1c 正常,且有少尿表现,临床易忽略患者存在糖代谢异常的可能;进入肝衰竭恢复期时,由于患者已进入恢复期,当第一次出现明显多尿,临床易忽略血糖异常导致明显多尿的可能,故临床应加强血糖监测,以免因发现不及时引发糖尿病酮症酸中毒等危象。

综上所述,肝硬化合并 HD 是影响患者长期生存的一个危险因素,与肝硬化主要并发症的发生有关,包括细菌感染、肝性脑病、腹腔积液和肾功能不全等^[8],均可导致肝衰竭的危险性增加。HD 是肝硬化患者预后不良的独立因素,因此需及时诊治。随着急性肝损伤进入恢复期,糖代谢异常应有所改善甚至恢复,但对本身有肝硬化基础上发生肝衰竭的患者,应考虑严重肝损害恢复期新生肝细胞功能不全、数量减少及纤维增生会加重原来的肝硬化程度导致肝功能进一步下降。因此,对有肝硬化基础的肝衰竭患者即使在恢复期亦应警惕糖代谢异常的发生或加重,避免发生难以控制的 HD 对患者造成二次打击。

参考文献

- [1] 张萍,杨雁.肝源性糖尿病的研究现状[J].华中科技大学学报(医学版),2010,39(1):136-139.
- [2] 刘纯,明洁,徐少勇,等.肝源性糖尿病的诊断和治疗[J].医学综述,2018,24(8):1580-1585.
- [3] 鲁明月,李静.肝源性糖尿病的发病机制及诊疗进展[J].锦州医科大学学报,2018,39(6):92-96.
- [4] 罗说明,马小茜,周智.暴发性 1 型糖尿病的遗传学特征[J].中华医学杂志,2017,97(8):561-563.
- [5] Luo SM, Zhang ZY, Li X, et al. Fulminant type 1 diabetes; a collaborative clinical cases investigation in China[J]. Acta Diabetol, 2013, 50(1):53-59.
- [6] 罗玲,吉丽,王颖霞,等. C 肽和胰高血糖素测定对肝源性糖尿病的临床意义[J].临床军医杂志,2013,41(6):618-621.
- [7] 陆伦根,尤红,谢渭芬,等.肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年)[J].实用肝脏病杂志,2019,22(6):793-803.
- [8] Labenz C, Nagel M, Kremer WM, et al. Association between diabetes mellitus and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(3):527-536.

(收稿日期:2020-12-18)

(本文编辑:高婷)