

• 论 著 •

## 住院患者低血糖症的病因分析及鉴别方法初探\*

廖 静, 丁 霏, 罗 薇, 李贵星<sup>△</sup>

(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

**摘要:**目的 分析住院低血糖患者的病因及其构成情况, 探究鉴别真性和假性低血糖的方法, 建立低血糖结果的分析流程。方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 8 月四川大学华西医院 1 413 例低血糖住院患者的临床资料及实验室数据, 按真性和假性低血糖、器质性和非器质性低血糖分类分析, 并进一步将器质性和非器质性低血糖按病因分类分析。结果 1 413 例低血糖患者中, 病因明确的低血糖 1 147 例(81.17%), 病因不明的 266 例(18.83%)。1 147 例病因明确的低血糖患者中真性低血糖 709 例(61.81%), 假性低血糖 438 例(38.19%)。病因明确的低血糖按具体病因分为器质性低血糖( $n=149$ , 12.99%)和非器质性低血糖( $n=998$ , 87.01%) 2 大类。149 例器质性低血糖包括肝源性低血糖 77 例(51.68%), 胰腺肿瘤性低血糖 43 例(28.86%), 内分泌性低血糖 18 例(12.08%), 反应性低血糖 6 例(4.03%), 胰外肿瘤性低血糖 3 例(2.01%), 胰岛素自身免疫综合征性低血糖 2 例(1.34%)。998 例非器质性低血糖包括进食不足 508 例(50.90%), 标本放置过久 408 例(40.88%), 降糖药物使用不当 52 例(5.21%), 红/白细胞增多 30 例(3.01%)。结论 住院患者发生低血糖有真性和假性低血糖之分, 同时, 真性低血糖的病因复杂多样, 临床工作中要准确诊断和鉴别诊断并采取正确的措施。

**关键词:**真性低血糖; 假性低血糖; 病因; 鉴别诊断

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.019

**中图法分类号:**R583.3

**文章编号:**1673-4130(2020)02-0205-04

**文献标识码:**A

### Etiological analysis and differential diagnosis of hypoglycemia in hospitalized patients\*

LIAO Jing, DING Fei, LUO Wei, LI Guixing<sup>△</sup>

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract: Objective** To analyze the etiology of hypoglycemia, explore the method of distinguishing true hypoglycemia from false hypoglycemia and establish the analysis process of hypoglycemia results. **Methods** The clinical details and laboratory tests data of 1 413 hospitalized patients with hypoglycemia in West China Hospital of Sichuan University, from January 2016 to August 2018, were retrospectively analyzed. True and false hypoglycemia, organic and non-organic hypoglycemia were classified and analyzed. Organic and non-organic hypoglycemia were further classified according to different etiology. **Results** Among the 1 413 patients with hypoglycemia, 1 147 (81.17%) had clear causes, and 266 (18.83%) were unknown. Among 1 147 cases of hypoglycemia with definite causes, 709 cases (61.81%) were true hypoglycemia and 438 cases (38.19%) were false hypoglycemia. According to the etiology, they were divided into two groups: organic hypoglycemia ( $n=149$ , 12.99%) and non-organic hypoglycemia ( $n=998$ , 87.01%). 149 cases of organic hypoglycemia included: 77 cases of hepatic hypoglycemia (51.68%), 43 cases of pancreatic tumorous hypoglycemia (28.86%), 18 cases of endosecretory hypoglycemia (12.08%), 6 cases of reactive hypoglycemia (4.03%), 3 cases of extra-pancreatic tumorous hypoglycemia (2.01%) and 2 cases of insulin autoimmune syndrome hypoglycemia (1.34%). Among the 998 cases of non-organic hypoglycemia, there were 508 cases (50.90%) with lacking of energy, 408 cases (40.88%) with long time of placement, 52 cases (5.21%) with improper use of hypoglycemic drugs, and 30 cases (3.01%) with increased red/white blood cells. **Conclusion** There were true hypoglycemia

\* 基金项目:四川省科技支撑项目(2016SZ0044)。

作者简介:廖静,女,技师,主要从事生化检验研究。△ 通信作者, E-mail: liguixing27@163.com。

本文引用格式:廖静,丁霏,罗薇,等.住院患者低血糖症的病因分析及鉴别方法初探[J].国际检验医学杂志,2020,41(2):205-208.

and false hypoglycemia. Meanwhile, the causes of true hypoglycemia are complex and diverse. Accurate diagnosis and correct measures should be taken in clinical work.

**Key words:** true hypoglycemia; false hypoglycemia; etiology; differential diagnosis

低血糖指空腹血浆葡萄糖水平低于 2.8 mmol/L, 其临床表现主要有头晕、心慌、烦躁、出汗、面色苍白等, 严重者可发生低血糖昏迷。低血糖在临床工作中较为常见, 若未及时纠正, 可导致心律失常、心肌梗死、不可逆的脑损伤等, 甚至可危及生命<sup>[1]</sup>。CRYER 等<sup>[2]</sup>学者认为, 一次严重的低血糖或由此诱发的心血管事件可能会抵消一生维持血糖在正常范围所带来的益处。在实际临床工作中发现患者血糖水平正常, 但由于某些原因造成实验室检查结果为低血糖的情况, 即假性低血糖, 此时若按危急值处理反而可能带来危害。另外, 发生低血糖症的原因有很多, 包括器质性因素和非器质性因素等。如何正确鉴别真性低血糖和假性低血糖, 以及如何明确低血糖的具体病因一直是临床工作中的难题。基于此, 本文通过系统性回顾分析四川大学华西医院住院低血糖患者的临床资料及实验室数据, 分析低血糖症发生的病因, 建立诊断和鉴别诊断真、假性低血糖及确定其病因的流程, 为临床正确处理低血糖结果提供依据, 更好地为患者服务。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2016 年 1 月至 2018 年 8 月在四川大学华西医院住院, 且曾发生低血糖的患者共 1 413 例为研究对象, 其中男 828 例, 女 585 例; 年龄 23~65 岁, 平均年龄 48 岁。纳入标准: (1) 静脉空腹血糖 < 2.8 mmol/L; (2) 精神正常; (3) 一般情况良好, 生命体征平稳。排除标准: (1) 24 h 内有过手术; (2) 合并严重心、肝、肺等多器官功能衰竭。

**1.2 研究方法** 通过实验室信息管理系统收集低血糖患者的年龄、性别、用药情况及临床诊断等信息。本研究中血糖的检测方法为己糖激酶法, 使用瑞士 ROCHE 公司 cobas C702 全自动生化分析仪及其配套试剂和校准品, 标本检测符合实验项目标准化程序和美国病理家协会要求。

### 1.3 低血糖病因分类

**1.3.1 真性低血糖** 实验室检测结果为低血糖, 患者体内血糖水平低, 二者一致。

**1.3.2 假性低血糖** 实验室检测结果为低血糖, 患者体内血糖水平正常或升高, 二者不一致。

**1.3.3 器质性低血糖** 由于患者肝脏、胰腺等实质器官功能紊乱或胰外肿瘤等导致的低血糖。包括 (1) 肝源性低血糖: 因肝脏受损导致糖原合成减少所致的低血糖。(2) 胰腺肿瘤性低血糖: 胰岛素瘤分泌过多

胰岛素导致的低血糖。(3) 内分泌性低血糖: 指某些内分泌疾病 (如阿狄森病、生长激素减少等), 因一种或多种升糖激素分泌不足而造成的低血糖。(4) 反应性低血糖: 由于植物神经功能紊乱导致迷走神经兴奋性增高, 刺激胰岛  $\beta$  细胞过度分泌胰岛素所致的低血糖。(5) 胰外肿瘤性低血糖: 机制尚不明确, 可能与肿瘤产生胰岛素样活性物质或肿瘤组织对葡萄糖的消耗增加有关<sup>[3-5]</sup>。(6) 胰岛素自身免疫综合征性低血糖: 指体内存在胰岛素自身抗体, 其可逆性结合大量胰岛素, 而在某些诱因存在时, 与抗体结合的胰岛素突然大量解离, 从而导致的低血糖<sup>[6-7]</sup>。此类器质性低血糖均造成患者体内血糖水平降低, 属于真性低血糖。

**1.3.4 非器质性低血糖** 与器官功能损伤无关的低血糖。包括 (1) 进食不足: 指患者由于有消化道肿瘤或术后禁食等因素导致进食不足引发的真性低血糖。(2) 降糖药物使用不当: 糖尿病患者过量使用了胰岛素或其他降糖药物引起的真性低血糖。(3) 标本放置过久: 指样本从采集、运输到进行实验室检测的总时间过长 (本研究中定义为超过了 4 h), 此时由于细胞对糖的分解作用而造成的假性低血糖。(4) 红/白细胞增多: 当患者存在类白血病反应或红细胞增多症等, 由于其血液中有过多的红/白细胞, 加速了糖分解而引起的假性低血糖。前两类为真性低血糖, 后两类为假性低血糖。

**1.3.5 其他** 原因不明的低血糖患者。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析, 数据描述计量资料以中位数和四分位数表示 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ], 计数资料以例数和率或 (构成比) 表示, 组间年龄差异和血糖水平差异比较均采用秩和检验, 组间性别差异比较采用  $\chi^2$  检验, 所有的统计分析为双侧, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 住院患者真性和假性低血糖症的构成分析** 1 413 例低血糖患者中, 病因明确的低血糖 1 147 例 (81.17%), 原因不明为 266 例 (18.83%)。1 147 例病因明确的低血糖患者中真性低血糖 709 例 (61.81%), 假性低血糖 438 例 (38.19%)。

**2.2 住院低血糖患者按器质性和非器质性病因分类分析** 1 147 例病因明确的低血糖中, 器质性因素所致低血糖 149 例 (12.99%), 非器质性因素导致的低血糖 998 例 (87.01%), 表明在临床检验结果中出现

的低血糖以非器质性为主。进一步比较两组患者的年龄、性别构成及血糖水平,结果显示,年龄、性别和

血糖水平在两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 器质性因素与非器质性因素低血糖组年龄、性别及血糖水平比较

病因	n	男女性别比[%( <i>n/n</i> )]	年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	血糖[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]
器质性因素	149	1.29(84/65)	48(38,55)	2.34(1.91,2.62)
非器质性因素	998	1.38(579/419)	48(16,66)	2.42(1.99,2.64)
<i>P</i>		0.705	0.667	0.248

**2.2.1 器质性低血糖病因分析** 进一步将 149 例器质性低血糖进行分类,其中肝源性低血糖 77 例(51.68%),胰腺肿瘤性低血糖 43 例(28.86%),内分泌性低血糖 18 例(12.08%),反应性低血糖 6 例(4.03%),胰外肿瘤性低血糖 3 例(2.01%),胰岛素自身免疫综合征性低血糖 2 例(1.34%)。器质性因素所致低血糖的病因构成见表 2。从表 2 可知,肝脏功能受损引起糖原合成功能降低是住院患者发生器质性低血糖的主要因素,同时发现由于胰腺肿瘤分泌过多的胰岛素造成的低血糖,其血糖降低幅度最大。

表 2 器质性低血糖病因分析[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

病因	例数( <i>n</i> )	率(%)	血糖(mmol/L)
肝源性	77	51.68	2.49(2.05,2.64)
胰腺肿瘤性	43	28.86	1.92(1.58,2.42)
内分泌源性	18	12.08	2.50(2.37,2.60)
反应性	6	4.03	2.56(2.03,2.74)
胰外肿瘤性	3	2.01	2.15(0.85,2.32)
胰岛素自身免疫综合征	2	1.34	2.01(1.92,2.09)
<i>P</i>			0.003

**2.2.2 非器质性低血糖病因分析** 进一步将 998 例非器质性低血糖进行分类,其中进食不足 508 例(50.90%),标本放置过久 408 例(40.88%),降糖药物使用不当 52 例(5.21%),红/白细胞增多 30 例(3.01%)。进食不足和降糖药物使用不当为真性低血糖,而标本放置过久和红/白细胞增多等因素造成的低血糖为假性低血糖。非器质性低血糖病因分析见表 3,各组间血糖值差异无统计学意义( $P = 0.068$ )。

表 3 非器质性低血糖病因分析[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

病因	例数( <i>n</i> )	率(%)	血糖(mmol/L)
进食不足	508	50.90	2.44(2.10,2.64)
标本放置过久	408	40.88	2.40(1.87,2.64)
降糖药物使用不当	52	5.21	2.26(1.91,2.59)
红/白细胞增多	30	3.01	2.53(1.32,2.69)
<i>P</i>			0.068

**2.3 诊断和鉴别诊断真、假性低血糖及病因分析的流程** 结合本研究结果,建立分析低血糖结果的流程,见图 1。

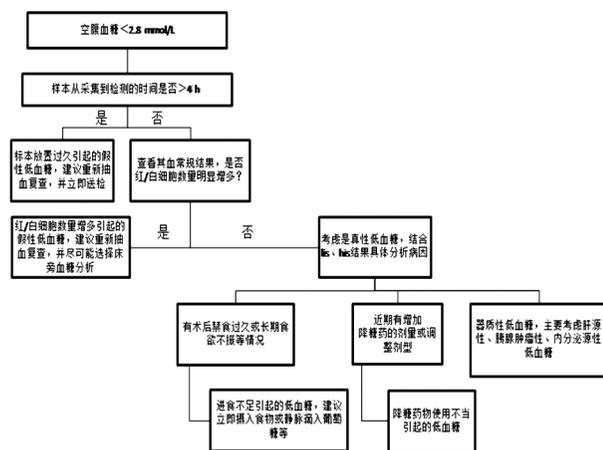


图 1 低血糖症的分析及处理流程

### 3 讨论

血糖作为机体三大基本物质之一,其水平通过机体的神经和内分泌调控维持相对稳定。血糖是人体最主要的能量来源,中枢神经系统维持功能所需的能量几乎全部来自于血糖<sup>[8]</sup>,当血糖水平过低时,患者将出现低血糖神经症状,甚至可危及生命。另外,发生低血糖的病因复杂多样,常常因没有准确诊断而被误诊<sup>[9]</sup>,且假性低血糖结果若处理不当将给临床带来严重的后果。如何正确鉴别真假性低血糖结果及明确低血糖的病因有着重要的临床意义。

在本研究中,病因明确的低血糖患者共 1 147 例,其中真性低血糖 709 例(61.81%),假性低血糖 438 例(38.19%)。假性低血糖发生的主要原因为标本放置过久,研究显示,全血中的葡萄糖在室温的代谢速率为每小时降低 5%~7%<sup>[10-12]</sup>,这主要是由血液中细胞的糖酵解和分解作用引起的。同时,当患者存在真性红细胞增多症或类白血病反应等情况时,可因糖分解异常增快而出现假性低血糖结果。本研究结果表明,血糖检测要及时进行,尽可能缩短样本留置的时间。另外,目前多数实验室检测血糖和其他生化项目一起进行,通常采用无任何添加剂的红头管,常常因样本量大或处理不及时造成血糖检测结果假性降低,

为保证血糖结果的准确性,建议血糖单独测定并使用添加了氟化钠的灰头管,氟化钠抑制葡萄糖酵解可提高结果的准确性<sup>[13]</sup>。另外建议针对有真性红细胞增多症或有类白血病反应的患者尽可能选择床旁血糖分析,从而得到患者真实的血糖结果。

本研究结果显示,非器质性因素引起的低血糖占 70.63%,是造成低血糖的主要原因。在非器质性低血糖中,存在真性低血糖和假性低血糖 2 种情况。进一步分析发现,住院患者发生非器质性的真性低血糖中,进食不足是主要原因,这些患者由于术后禁食或存在消化道疾病等因素,导致无法进食或摄入减少,从而引起低血糖。对于该类患者,临床更应密切监测其血糖并通过及时输注糖水等方式维持患者血糖水平。

本研究结果还显示,器质性因素所致的低血糖中,肝源性和胰腺肿瘤性因素占主要部分。肝脏是维持血糖稳定的重要器官,当肝脏严重损害时,肝糖原合成不足,糖异生和糖原分解减少将导致低血糖发生。对于该类患者,在积极治疗肝脏疾病的同时,要注意监测其血糖水平。由于患者糖原储备不足,建议患者多餐或采用体外营养方式维持其血糖。胰腺肿瘤是引起重症低血糖的主要原因<sup>[14-15]</sup>,在本研究中也发现该类患者在所有器质性低血糖中血糖水平最低,对于重症原因不明的低血糖患者,及时进行胰岛素水平检查和腹部胰腺 B 超是发现该类疾病最直接的手段。

在本研究中也发现有 18.83% 的低血糖患者无法明确其具体的病因,糖的调控非常复杂,参与的器官和激素众多,未来还需要更多的研究去寻找其真正的原因,以便采取正确的治疗措施。

#### 4 结 论

低血糖的发生存在真性和假性低血糖 2 种情况,在实际临床工作中应首先分析低血糖结果是真性还是假性,而非一味地按危急值进行处理,避免给患者带来严重的后果。排除标本放置过久(>4 h)及患者存在红/白细胞明显增高的情况后,可考虑患者为真性低血糖。对于真性低血糖,应结合其他的检测结果及加强与临床的联系,分析其具体病因,以便及时采取正确的针对性治疗措施,更好地为患者服务。

#### 参考文献

[1] LAVERNIA F, KUSHNER P, TRENCE D, et al. Recog-

nizing and minimizing hypoglycemia: the need for individualized care[J]. *Postgrad Med*, 2015, 127(8): 801-807.

- [2] CRYER P E, DAVIS S N, SHAMOON H. Hypoglycemia in diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1902-1912.
- [3] 张敏. 胃癌合并肝转移瘤出现低血糖症的临床分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(4): 332-335.
- [4] MARUYAMA H, TATSUMI M, KITAYAMA H, et al. A case of gastric cancer with non-islet cell tumor hypoglycemia detected by insulin-like growth factor II [J]. *Pathol Int*, 2010, 60(8): 595-597.
- [5] HONMA H, TAKAHASHI Y, MATSUI M, et al. Non-islet cell tumor hypoglycemia is caused by big IGF- II in a patient with a carcinosarcoma of the uterus [J]. *Intern Med*, 2015, 54(24): 3165-3169.
- [6] 陈存仁, 陈开宁, 方团育, 等. 胰岛素自身免疫综合征患者临床特点分析[J]. *山东医药*, 2016, 56(30): 54-56.
- [7] 刘敏, 尹士男. 胰岛素自身免疫综合征[J]. *药品评价*, 2015, 12(11): 34-38.
- [8] 袁申元, 杨光燃. 低血糖症[J]. *国外医学内分泌学分册*, 2005, 25(1): 70-74.
- [9] HOPE S V, TAYLOR P J, SHIELDS B M, et al. Are we missing hypoglycemia? elderly patients with insulin-treated diabetes present to primary care frequently with non-specific symptoms associated with hypoglycemia[J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(2): 139-146.
- [10] DIMESKI G, YOW K S, BROWN N N. What is the most suitable blood collection tube for glucose estimation? [J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(2): 270-275.
- [11] BONETTI G, CARTA M, MONTAGNANA M, et al. Effectiveness of citrate buffer-fluoride mixture in serum tubes as an inhibitor of in vitro glycolysis[J]. *Biochem Med*, 2016, 26(1): 68-76.
- [12] GAMBINO R, BRUNSD E. Stabilization of glucose in blood samples: out with the old, in with the new[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(10): 1883-1885.
- [13] 石宗盛, 薛世聪, 林丽婵, 等. 肝素与草酸钾-氟化钠抑制血糖酵解效果探讨[J]. *实用医技杂志*, 2016, 23(8): 865-866.
- [14] TARCHOULI M, ALI A A, RATBI M B, et al. Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8(1): 444.
- [15] 王飞通, 王昱博, 刘斌. 胰岛素瘤 22 例临床分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2015, 7(6): 376-378.

(收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-09-29)