

文章编号: 1672-3384 (2006) -02-0060-03

## 药源性糖尿病

【作者】 裴振峨 张京航 张俊

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

胰岛素是人体胰腺  $\beta$  细胞分泌的降血糖激素, 在机体糖的代谢中起着极其重要的作用。药源性糖尿病是药物或化学物质引起胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的功能异常, 导致胰岛素分泌绝对、相对不足或靶细胞对胰岛素的敏感性降低, 引起糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱, 进而出现血中葡萄糖升高及尿糖阳性, 达到糖尿病诊断标准的一种继发的糖尿病 (diabetes mellitus, DM)。典型的临床表现为“三多一少”, 即多饮、多尿、多食和消瘦。

### 1 药源性糖尿病的致病机制

从药物引起糖尿病的致病机制方面可分为以下 3 类:

#### 1.1 导致胰岛 $\beta$ 细胞破坏造成胰岛素绝对缺乏

药物或化学物质破坏胰岛  $\beta$  细胞, 导致胰岛素绝对缺乏, 糖耐量不可逆损害并发展为糖尿病。此类药源性糖尿病的特点是: 具有 I 型糖尿病的特征, 属于胰岛素依赖性糖尿病 (IDDM), 症状较重, 引起 DM 甚至糖尿病酮症。典型的化学制剂有 vacor (N-3, 吡啶甲基 N-P 硝基苯尿素), 此类化学物质选择性抑制胰岛细胞线粒体中氧化呼吸链复合酶 I 中  $\text{NAD}^+$  及类似物<sup>[1]</sup>, 并能抑制胰腺瘤细胞或胰腺小岛释放胰岛素, 后者与 cAMP 和 cAMP 依赖的蛋白激酶可能无关<sup>[2]</sup>, 从而引起胰岛  $\beta$  细胞迅速广泛裂解死亡, 导致胰岛素依赖性糖尿病。典型的药物有抗寄生虫病药物喷他脒 (pentamidine), 主要用于艾滋病病人的卡氏肺孢子虫肺炎、黑热病及早期锥虫病。作用机制为干扰核苷酸和核苷酸掺入 RNA 和 DNA 并可抑制氧化磷酸化过程<sup>[3]</sup>。此类药源性糖尿病一般可产生 2 种效

应: 最初由于濒死的  $\beta$  细胞释放大量的胰岛素引起低血糖反应; 随后因胰岛  $\beta$  细胞迅速破坏造成胰岛素绝对缺乏, 引起 DM 甚或糖尿病酮症。

#### 1.2 影响胰岛素的生物合成或分泌

此类药物在治疗过程中, 不破坏胰岛细胞, 不直接影响胰岛素分子代谢, 无胰岛素抵抗, 仅仅影响胰岛素的合成、分泌。因此, 此类药源性糖尿病发生在药物治疗过程中, 症状较轻, 但能加重原有糖尿病患者的高血糖, 甚至引起非酮症高渗性综合征<sup>[4]</sup>。停用药物治疗后, DM 症状可缓解。影响胰岛素的生物合成的典型药物有抗肿瘤药左旋门冬酰胺酶 (lasparaginase), 主要由于该药抑制胰岛素分子中门冬酰胺残基, 使胰岛素生成过程受抑, 造成胰岛素缺乏所致<sup>[5]</sup>。影响胰岛素分泌的药物种类较多, 根据其抑制胰岛素的分泌与释放的不同机制可分为: ①降低胰岛  $\beta$  细胞 cAMP 水平, 直接作用于  $\beta$  细胞, 减少胰岛素的分泌<sup>[6]</sup>。典型药物为周围血管扩张药二氮嗪 (diazoxide)。二氮嗪还具有增加儿茶酚胺的敏感性等作用, 应用该药治疗严重妊娠高血压综合征时, 长期服用可致新生儿高血糖, 以致需降糖药进行治疗。②药物治疗引起低血钾、低血镁导致胰岛素分泌减少<sup>[7]</sup>。典型药物为噻嗪类利尿剂。应用该类药物治疗高血压病 6 年以上病人约 22% 发生糖耐量减低, 有 DM 家族史、肥胖或治疗前糖耐量异常患者 9% 发展为临床 DM。③增强儿茶酚胺敏感性, 直接抑制胰岛素的分泌。典型药物为  $\beta$  受体阻滞剂。大多数  $\beta$  受体阻滞剂均可引起糖耐量异常引起显著的 DM, 加重糖尿病患者的血糖, 甚至引起非酮症高渗性综合征。另外影

响前列素 E 的合成也有可能造成胰岛素分泌减少。

1.3 导致胰岛素抵抗或影响胰岛素在靶组织的利用  
药物导致胰岛素抵抗主要是通过对五羟色胺受体的拮抗作用降低了胰岛  $\beta$  细胞的反应性, 导致胰岛素降低和高甘油三酯平衡紊乱, 产生胰岛素抵抗。高胰岛素血症、高甘油三酯与胰岛素抵抗共同作用继发糖尿病, 且可发展酮症酸中毒。典型药物代表为非典型抗精神病药物如: 氯氮平 (clozapine)、奥氮平 (olanzapine) 和喹硫平 (quetiapine) 等。在正常治疗剂量范围内, 引起糖尿病发生率最高的是氯氮平 ( $n=20/35$ ), 其次为奥氮平 ( $n=15/35$ )。Clozapine 致 DM 经过 5 年随访, 30.5% 发展为 II 型糖尿病。对于 clozapine 引致的高糖血症, 口服降糖药物后有较好效果。

药物或化学物质影响胰岛素在靶细胞的利用导致糖尿病, 可通过 2 种方式影响胰岛素的敏感性: 一是使组织对胰岛素的敏感性下降, 影响糖的利用; 二是促进肝糖原异生, 增加葡萄糖的合成, 产生胰岛素抵抗。典型的是以糖皮质激素类药物为代表, 糖皮质激素类药物主要是促进肝糖原异生, 拮抗胰岛素的作用, 促进胰高血糖素分泌增加及减少周围组织对葡萄糖的利用, 从而使血糖升高。所有糖皮质激素均有致糖尿病作用, 其中 11、17 位上碳的氧化结构如氢化可的松 (hydrocortisone)、A

环上 1、2 双键结构的泼尼松 (prednisone) 致糖尿病作用最强, 发病与药物剂量及用药时间有关, 年龄较大患者糖耐量减低或可能有隐性糖尿病存在, 使用激素后较易发生糖尿病。其临床主要特点: ①病情轻, 多数无糖尿病症状, 空腹血糖一般  $<13.32\text{mmol/L}$ 。②停用激素后糖尿病消失。③肾排糖阈降低、血糖与尿糖值不成比例。④对胰岛素反应不一致, 多数对胰岛素较为敏感, 少数对胰岛素有拮抗现象。另外, 全胃肠道营养物、苯妥英、口服避孕药等均属于本类药源性糖尿病, 一旦停药, 血糖一般可以恢复正常。

## 2 诊断与鉴别诊断

糖尿病的诊断依据是血糖和临床症状。1999 年 10 月我国糖尿病学会决定采纳美国糖尿病协会 (ADA) 和 WHO 的糖尿病诊断标准 (血糖指标见表 1), 并建议在国内执行。

静脉血糖值符合以下情况确诊为糖尿病或其他高血糖症: ①具有典型症状, 空腹血糖  $7.0\text{mmol/L}$  ( $126\text{mg/dL}$ ) 或餐后血糖  $\geq 11.1\text{mmol/L}$  ( $200\text{mg/dL}$ )。②没有典型症状, 仅空腹血糖  $7.0\text{mmol/L}$  ( $126\text{mg/dL}$ ) 或餐后血糖  $11.1\text{mmol/L}$  ( $200\text{mg/dL}$ ) 应再重复 1 次, 仍达以上值者, 可以确诊为糖尿病。③没有典型症状, 仅空腹血糖  $7.0\text{mmol/L}$  ( $126\text{mg/dL}$ ) 或餐后血糖  $11.1\text{mmol/L}$  ( $200\text{mg/dL}$ ), 糖耐量实验 2h 血糖  $11.1\text{mmol/L}$  ( $200\text{mg/dL}$ ) 者可以确诊糖尿病。

表 1 糖尿病及其他高血糖的静脉全血或毛细血管血的血糖指标\*

	血糖浓度 mmol/L (mg/dL)		
	静脉全血	毛细血管全血	静脉血浆
糖尿病			
空腹	$\geq 6.1$ (110)	$\geq 6.1$ (110)	$\geq 7.0$ (126)
服糖后 2h	$\geq 10.0$ (180)	$\geq 11.1$ (200)	$\geq 11.1$ (200)
糖耐量减低 (IGT)			
空腹 (如有检测)	$< 6.1$ (110)	$< 6.1$ (110)	$< 7.0$ (126)
服糖后 2h	$\geq 6.7$ (120) $\sim < 10.0$ (180)	$\geq 7.8$ (140) $\sim < 11.1$ (200)	$\geq 7.8$ (140) $\sim < 11.1$ (200)
血糖过高 (IFG)			
空腹	$\geq 5.6$ (100) $\sim < 6.1$ (110)	$\geq 5.6$ (100) $\sim < 6.1$ (110)	$\geq 6.1$ (110) $\sim < 7.0$ (126)
服糖后 2h (如有检测)	$< 6.7$ (120)	$< 7.8$ (140)	$< 7.8$ (140)

注: \*, WHO 咨询委员会临时报告, 1998 年

④如糖耐量 2h 血糖 7.8~11.1 mmol/L (140~200 mg/dL) 之间, 为糖耐量低减; 如空腹血糖 110~126 mg/dL (6.1~7.0 mmol/L) 为空腹血糖受损。⑤若餐后血糖 <7.8 mmol/L (140mg/dL) 及空腹血糖 <5.6mmol/L (100mg/dL) 可以排除糖尿病。

药源性糖尿病诊断: ①有可疑用药史; ②在临床用药中, 原来无糖尿病的病人出现血糖升高, 或已知糖尿病病人血糖控制恶化, 应考虑药物所致糖尿病可能。如停用可疑药物后, 血糖恢复正常, 再次使用重复出现糖尿病, 可给予确诊。

鉴别诊断: 应注意与原发性糖尿病、假性糖尿病的鉴别。如大剂量静注 VitC 时, 尿糖会呈阳性, 但血糖不高, 此为假性糖尿病。

### 3 预防与治疗原则

①应用可疑致糖尿病的药物时, 须经常监测血糖、尿糖, 及时发现及时采取措施。②出现糖尿病或已控制的糖尿病恶化时, 原则上停用可疑药物。③权衡利弊, 确实需继续用药, 例如系统红斑狼疮 (SLE)、类风湿型关节炎活动期, 必须应用类固醇药物, 应审慎考虑其剂量, 并在饮食治疗基础上, 选用口服降糖药物或胰岛素进行治疗。④在进行药物治疗时要警惕口服降糖药物或胰岛素引起的低血糖反应。

### 【参考文献】

- [1] Esposti MD, Ngo A, Myers MA. Inhibition of mitochondrial complex I may account for IDDM induced by intoxication with the rodenticide Vacor. *Diabetes* [J], 1996, 45 (11): 1531-1534
- [2] Taniguchi H, Yamashiro Y, Chung MY, et al. Vacor inhibits insulin release from islets in vitro [J]. *J Endocrinol Invest*, 1989, 12 (4): 273-275
- [3] Peronne C, Bricaire F, Lepout C, et al. Hypoglycemia and diabetes mellitus following parenteral pentamidine mesylate treatment in AIDS patients. *Diabetic Med*, 1990, 7 (10): 585-588
- [4] Mohn-A, Di-Marzio-A, Capanna-R, et al. Chiarelli-F. Persistence of impaired pancreatic beta-cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 2004, 363: 127-128
- [5] 蒋国彦. 实用糖尿病学. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 272-277
- [6] Munshi MN, Martin RE, Fonseca VA. Hyperosmolar nonketotic diabetic syndrome following treatment of human immunodeficiency virus infection with didanosine. *Diabetes Care*, 1994, 17: 316-317
- [7] 陈黎红, 傅祖植. 药物或化学物质所致的糖尿病. *中国实用内科杂志*, 1999, 19 (12): 710-712
- [8] Murphu MB, Kohnen E, Lews PJ, et al. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics: a fourteen year follow up. *Lancet*, 1982, 380 (2): 1293-1296

## 欢迎订阅《中国现代医药杂志》

《中国现代医药杂志》创刊五年来得到医学界有关专家及广大作者、读者的支持和好评, 国内刊号 CN 11—5248/R, 国际刊号 ISSN 1672—9463。双月刊, 大 16 开, 80 页, 逢双月出版, 国内外公开发行。是中国科技核心期刊 (遴选) 期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊、中国期刊全文数据库全文收录期刊。

本刊注重论文的实用性和创新性, 主要栏目有论著、临床经验、病例报告、综述、急诊经验、误诊误治、讲座、专家论坛、会议 (座谈) 纪要、临床病理 (病例) 讨论、教学查房、国内外学术动态及基础医学、预防医学、药学、护理、医技、医院管理等。

除特邀专家撰稿外, 真诚欢迎医学院校附属医院、省市级医院、地县级医院、国家部委医院、厂矿企业医院、军队武警公安医院及其他基层医务人员踊跃投稿。

欢迎各图书馆、医疗单位及医护人员积极订阅, 国内邮发代号 82—958, 全国各地邮局均可订阅, 每期 8 元。编辑部电话: (010) 68383759, 68769107。传真: (010) 88535548。E-mail: Bixiangz2002@263.net。