

· 综 述 ·

非降糖药物与老年人药物性低血糖症

赵勇 拓西平

老年患者往往体弱多病,需多种药物治疗,而在药物的联合运用中,许多非降糖药物具有降低血糖或增强降糖药物疗效的作用,易引起低血糖症,严重者出现低血糖危象。老年人药物性低血糖症具有发病率高、感知率低、被知率低、临床表现不典型及病死率高的特点。据文献报道药物性低血糖症的病死率约为10%,死亡者大多为老年人。单纯非降糖药物引起低血糖症者,占发病的1.68%,与降糖药联用发生不良相互作用而引起低血糖症者,约占发病的50%。所以除了了解降糖药物致低血糖症外,对非降糖药物致低血糖症也应高度重视。

1 心血管类药物

1.1 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂如普萘洛尔、吲哚洛尔、心得平等在与胰岛素或磺脲类降糖药物合用时,糖尿病(DM)患者和非糖尿病患者都可发生低血糖症,在老年患者尤为明显。 β 受体阻滞剂可抑制胰高血糖素的释放,并能延长或加强胰岛素的作用,增加肌肉对糖的摄取以及阻碍肾上腺素诱导的血糖效应而发生低血糖。这类药物由于 β 肾上腺素能受体被阻滞,掩盖了心动过速、心悸、焦虑等症状而使低血糖临床表现不明显。

1.2 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI) 卡托普利、苯那普利等 ACEI 类药物可增加胰岛素的敏感性,加强胰岛素介导的葡萄糖的利用和清除而诱发低血糖症。Herings 等^[1]通过临床大样本观察,认为 ACEI 类药物是低血糖住院危险度增加显著相关的药物(OR 2.8, 95% CI 1.4 ~ 5.7),其中卡托普利在 ACEI 类药物中引起低血糖症的危险度最高。

1.3 α_2 受体阻滞剂 酚妥拉明、妥拉苏林、酚其明等 α_2 受体阻滞剂,可抑制胰岛细胞 α_2 受体功能,抑制胰高血糖素的分泌而引起低血糖症。去甲肾上腺素和甲状腺素等通过胰岛 α 受体抑制胰岛素的分

泌, α 受体阻滞剂可阻断这种抑制作用亦成为其发病机制。

1.4 其他心血管类药物 双异丙吡胺可致胰岛素的大量分泌而引起低血糖症,若与胰岛素或口服降糖药物合用则更易发生。多见于营养不良和肾功能失常者,常因缺乏典型症状,仅见昏迷而误诊^[2]。胍乙啶有降血糖作用,并增强降糖药的疗效;奎尼丁有促 β 细胞分泌胰岛素作用,亦可引起低血糖症。

2 抗生素类药物

2.1 青霉素类药物 青霉素类药物在与磺脲类降糖药物合用时,因能与血浆白蛋白结合的磺脲类降糖药物发生竞争置换,增加磺脲类降糖药物的血药浓度,使其降糖作用增强而发生低血糖症。

2.2 磺胺类药物 磺胺类药物能在磺脲类降糖药物与白蛋白的结合部位发生竞争置换,并干扰其活性代谢产物的肾排泄,使磺脲类降糖药物血药浓度增高而增强其降糖作用。同时磺胺类药物亦能增强胰岛素的降糖作用,当磺胺类药物与磺脲类降糖药物或胰岛素合用时,易诱发低血糖症。

2.3 喹诺酮类药物 近来有老年人使用环丙沙星、左氧氟沙星、依诺沙星、洛美沙星等喹诺酮类药物时引起低血糖症的报告,可能与其促进胰岛素分泌有关。Roberge 等^[3]认为环丙沙星等是肝微粒体药酶抑制剂,使口服降糖药代谢减慢,半衰期延长,当与优降糖等降糖药合用时,使降糖药的血药浓度升高而发生低血糖症。

2.4 氯霉素 氯霉素能抑制肝微粒体药酶,使口服降糖药半衰期延长、降糖作用增强 30% 以上,当降糖药与其合用而未减量时,可导致急性低血糖症。

2.5 四环素类 Odch 等^[4]报道了非糖尿病老年患者服用多西环素后出现低血糖症,认为其机制可能是四环素类药物引起胰岛素敏感性升高、延长胰岛素半衰期、胰高血糖素分泌下降、阻碍肾上腺素诱导的血糖效应而致低血糖症;此外该类药物为肝毒性药物,可能间接引起低血糖;又由于该类物易致肾衰而使接受胰岛素或口服降糖药治疗的患者更易发

收稿日期:2003-05-12

作者单位:200433 上海市,第二军医大学长海医院老年病科

作者简介:赵勇,男,1973年2月生,江苏省宿迁市人,医学硕士,主治医师。Tel:021-25072071

生低血糖;是否还有其他机制尚不清楚。

2.6 红霉素 曾有文献报道非糖尿病老年患者服用红霉素后出现严重低血糖症,经停药并予50%葡萄糖静注后低血糖症才消失。近来荣文等^[5]报道单用红霉素0.25 g 3次/d治疗48例2型糖尿病患者,血糖和糖化血红蛋白均明显降低,未见低血糖反应,血清胰岛素及C肽明显升高,说明红霉素具有增加胰岛素分泌的作用。

3 激素类药物

3.1 雄性类固醇激素 雄性类固醇激素(或合成代谢类固醇激素)可加强磺脲类降糖药物及外源性胰岛素作用,当磺脲类降糖药物及胰岛素与其合用而未相应减量时,易引起低血糖症。

3.2 糖皮质激素 王国华等^[6]报道老年糖尿病患者地塞米松与降糖药物合用,减量或停用时,因其拮抗胰岛素和升高血糖的作用消除或减弱,使原来所使用的降糖药物作用增强而出现严重低血糖症。特点是激素抑制皮质醇分泌,使机体对低血糖的应激能力减弱,故发生难以恢复的低血糖,并可致昏迷或死亡。

4 非甾体类抗炎药

4.1 水杨酸制剂 早在磺脲类降糖药物面世之前,就采用阿司匹林进行降糖治疗。在大剂量使用时降低血糖作用明显。如每天应用4~6 g时,DM患者血糖下降作用比非糖尿病患者明显。老年DM患者在肾功能障碍时,水杨酸代谢发生障碍而引起蓄积,小剂量水杨酸即可发生低血糖反应,若与胰岛素、磺脲类降糖药物联用更易发生低血糖症。而程书全^[7]则报道水杨酸盐对血糖的影响随用量及个人反应而异:2~3 g/d时降低血糖,此剂量可促进内源性胰岛素释放、增加肝糖原合成、抑制肠内葡萄糖吸收,并增加组织对糖的摄取。血透患者最为敏感,一般治疗量即可出现低血糖症状;>5 g/d时,通过刺激中枢肾上腺素能神经释放肾上腺素、促进糖皮质激素分泌,同时通过与核苷酸吡啶辅酶竞争性结合,兴奋葡萄糖-6-磷酸酶,抑制脱氢酶,使糖氧化代谢受到抑制,血糖升高;中毒剂量则使肝和肌糖原耗竭而发生低血糖危象。

4.2 其他非甾体类抗炎药 保泰松可抑制降糖药活性代谢物的肾排泄,并可与降糖药竞争血浆蛋白结合,增强降糖药作用;芬必得、对乙酰氨基酚等亦因降低磺脲类降糖药物的血浆蛋白结合率,致降糖

药物的血药浓度升高而出现低血糖症。

5 镇静剂

老年患者服用巴比妥类、速可眠、氯氮草、甲丙氨酯等药物时可出现低血糖症,表现长时间嗜睡、癫痫样发作或昏迷。可能机制是:老年患者垂体前叶功能下降、对外界应激力减弱、不同程度甲状腺素及肾上腺皮质激素缺乏、对镇静剂敏感性升高等有关;是否还有其他机制尚不清楚。

6 氨基酸制剂

黄自安等^[8]报道3例用肝安注射液患者,当>60 D/min时患者出现心慌、面色苍白及大汗淋漓等低血糖症表现。认为其机制为复方氨基酸、肝安、肝宁(6-AA)等氨基酸制剂短期快速滴入可刺激胰岛素分泌,从而诱发低血糖反应。

7 单胺氧化酶抑制剂(MAOI)

本类药物能抑制肝微粒体药酶,减缓降糖药物代谢,提高胰岛素和口服降糖药物的作用,并能直接损害血糖的内环境稳定机制。苯乙肼、异唑肼等MAOI,在非糖尿病患者引起低血糖症罕见,与胰岛素或口服降糖药物合用时则可发生严重的低血糖症。

8 乙醇

酒精中毒引起的低血糖综合征称为酒精性低血糖症,临床分两种:一种为餐后酒精性低血糖症,见于饮酒后3~4 h,由于乙醇刺激胰岛素分泌所致;另一种为大量饮酒后不吃食物,使储存的肝糖原衰竭而出现空腹低血糖症,多在饮酒后空腹8~12 h。酒精主要在肝脏代谢,乙醇经乙醇脱氢酶作用转变为乙醛,乙醛经乙醛脱氢酶作用代谢为乙酸,在乙醇氧化为乙酸的过程中,辅酶I(NAD)还原为还原型辅酶II(NADH),NADH/NAD比值增高,使乳酸转变为丙酮酸的过程受到抑制,从而阻碍了糖异生作用,在肝糖原衰竭情况下,酒精通过抑制糖异生造成低血糖症。长期饮酒可能还与慢性酒精中毒而使下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常有关。患者多数有中枢神经系统葡萄糖缺乏症状,但不易与醉酒症状相鉴别,须查血糖方可作出诊断。DM患者饮酒后发生低血糖症,可能还与乙醇使胰岛素或口服降糖药物的降糖作用增强有关。

9 抗甲状腺药物

舒子正等^[9]报道了 2 例胰岛素自身免疫综合征 (IAS) 患者服用甲巯咪唑后出现低血糖昏迷, 停用后低血糖消失。甲巯咪唑的化学结构含有 -SH 基可与胰岛素-S-S 键作用, 使内源性胰岛素发生变构。Graves 病患者血中有大量胰岛素抗体与胰岛素结合, 服用甲巯咪唑后可能通过上述机制使胰岛素重新解离, 发挥生物学活性, 使血糖下降导致低血糖症。

10 抗精神病药物

锂盐有胰岛素样作用, 胍类 (苯乙胍) 单用可致低血糖, 与降糖药合用可诱发低血糖危象且不易恢复。氯丙嗪、甲苯异胺合用降糖药亦易致严重低血糖症。

11 其他

安妥明引起胰岛素敏感性升高, 胰高血糖素分泌下降而致低血糖症。别嘌呤醇可与磺脲类降糖药竞争肾小管分泌机制, 延长其半衰期, 合用时增强磺脲类降糖作用而出现低血糖症。双香豆素类口服抗凝剂与磺脲类降糖药并用可发生急性低血糖症和出血性危险。硫酸羟氯喹可减少 2 型糖尿病患者胰岛素用量的 30%, 当胰岛素与其合用而未减少剂量时易发生低血糖症^[10]。奎宁促 β 细胞分泌胰岛素, 可引起严重低血糖症。钒酸钠有胰岛素样作用, 促糖原合成抑制糖异生而致低血糖症。另外环磷酰胺、丙磺舒、二甲麦角胺、三环类抗抑郁药、黑热病抗菌

药喷他脒以及生长激素抑制剂等可加强磺脲类降糖药的降糖作用, 亦可引起低血糖症。

参考文献

- 1 Herings RM, De Boer A, Stricker BH, et al. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*, 1995, 345:1195-1198.
- 2 Reynolds RM, Walker JD. Hypoglycemia induced by disopyramide in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2001, 18:1009-1010.
- 3 Roberge RJ, Kaplan R, Frank R, et al. Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. *Ann Emerg Med*, 2000, 36:160-163.
- 4 Odch M, Oliven A. Doxycycline-induced hypoglycemia. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40:1173-1174.
- 5 荣文, 蔡凌霄, 郭世彪. 口服红霉素治疗 2 型糖尿病的初步研究. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11:103-105.
- 6 王国华, 邓爱民, 许斯华, 等. 老年人糖尿病停用或减用地塞米松致低血糖昏迷 13 例. *人民军医*, 2000, 43:533-534.
- 7 程书全. 阿司匹林对代谢的影响及其临床意义. *临床医学*, 1992, 12:1.
- 8 黄自安, 温璞祥. 肝安注射液的不良反应. *新药与临床*, 1989, 38:310.
- 9 舒子正, 沈菲菲, 朱姿英. 他巴唑致低血糖昏迷 2 例. *中华内分泌代谢杂志*, 1999, 15:76.
- 10 Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *J Rheumatol*, 1999, 26:195-196.

· 消 息 ·

第二届全国普通外科主任论坛会议征文通知

首届全国普通外科主任论坛以其新颖的内容获得了巨大成功, 受到与会者的高度评价。会议期间成立了全国普通外科主任联谊会, 并决定 2004 年 12 月上旬在武汉召开第二届全国普通外科主任论坛会议。会议将由裘法祖院士任名誉主席, 吴孟超、刘允怡、汤钊猷、黎介寿、黄志强和郑树森等六位院士以及黄洁夫副部长、陈汉教授任顾问。全国普通外科主任联谊会会长冷希圣教授任大会主席, 常务副会长陈孝平教授任大会执行主席。

本次会议特邀国内外著名专家对普通外科领域的前沿问题、有争议的问题进行综述、评点, 介绍普通外科疾病的新进展、新技术, 同时仍将邀请专家介绍外科行政管理、学科建设、课题申报、论文 (特别是英文) 撰写及投稿技巧、医疗纠纷防范与处理的经验。

欢迎各位同道就上述领域撰稿。稿件要求寄全文及 500~800 字论文摘要, 同时寄论文的软盘一份或发电子邮件。截稿日期 2004 年 8 月 30 日。稿件请寄: 武汉市华中科技大学附属同济医院肝胆胰外科研究所, 陈孝平所长或张志伟副所长收, 邮编: 430030; 联系电话: 027-83662599; E-mail: chenxp-53@163.com

全国普通外科主任联谊会
中华外科学会肝脏学组
2004 年 2 月 16 日