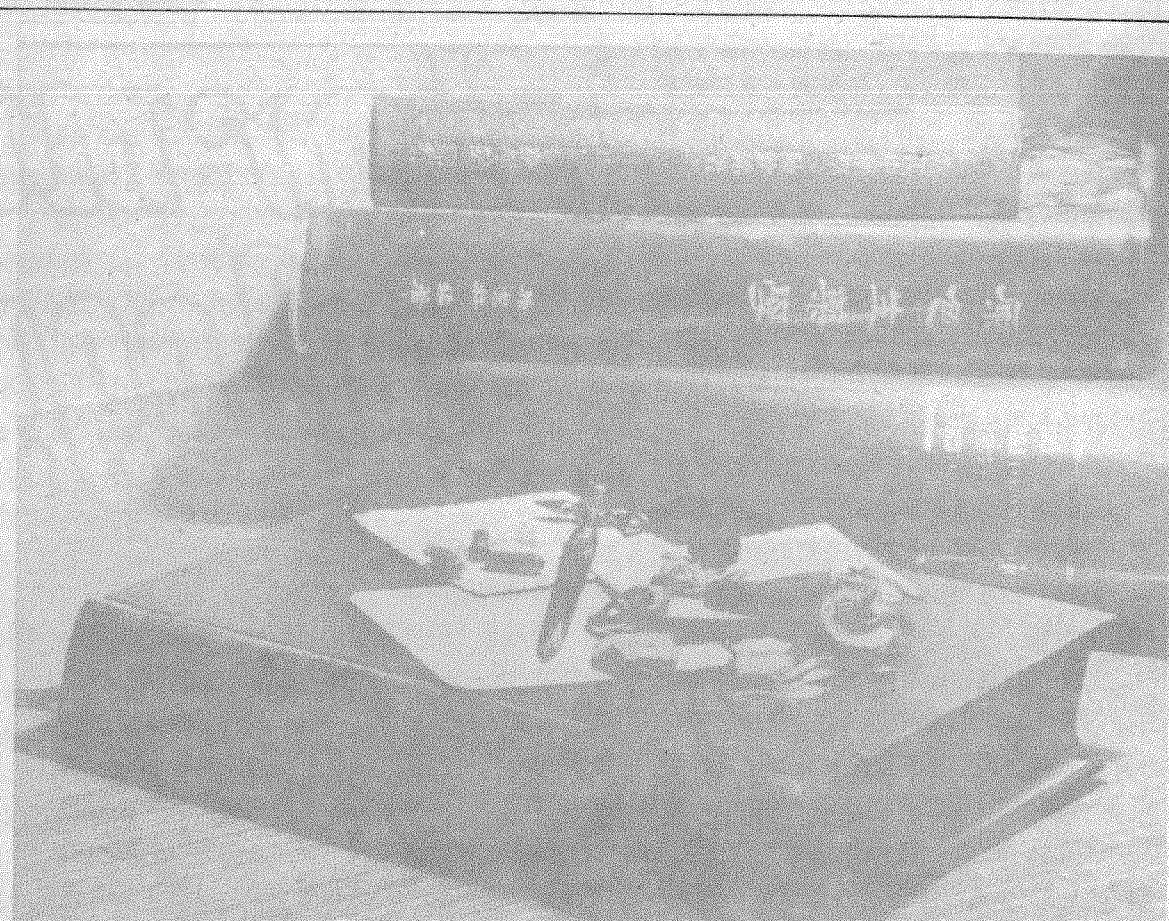


糖尿病酮酸中毒之病理機轉及治療

新觀念與新趨向

黃敏哲



※無論從事任何一種職業，滿足是需要信任的。

※要滿足你所要做的工作，且要將它做好。

※你將非常的欣慰，當你能增加對人類和自然知識的了解。

※愉快會與日俱增，當你試驗成功以及對於理論的發現。

※最後當你和你的工作對抵抗疾病，減輕痛苦等作極多的貢獻，甚至給予他們有生存的機會，那也是值得高興與滿足的。

故藥理學之工作不但能使個人的收穫極多，且對所有人類也有極大的貢獻。

專門的領域

很少的藥理學家對於所有的藥理都有深澈的研究，事實上大部份的藥理學家都集中在某些特殊部門的研究。像臨床藥理學 (clinical pharmacology)、分子藥理學 (molecular pharmacology)、生化藥理學 (biochemical phar-

macology) 神經藥理學 (neuro-pharmacology)、心臟血管—自主神經藥理學 (Cardio-vascular-autonomic-pharmacology)、化學療法 (chemotherapy)、行為藥理學 (behavior pharmacology)、毒物學 (toxicity) 以及內分泌藥理學 (endocrine pharmacology)，在這些部門中，每一種研究都基於多種複雜的生物標準上來完成；如(1)活體動物(2)器官和細胞(3)生化和分子。許多藥理學家都集中在其中的某一項，但他們均希望在每一項中均有相同的貢獻。

關於以上九個主要部門，限於篇幅容下期再繼續介紹。

酮酸中毒之病理生理機轉 (Pathophysiology)

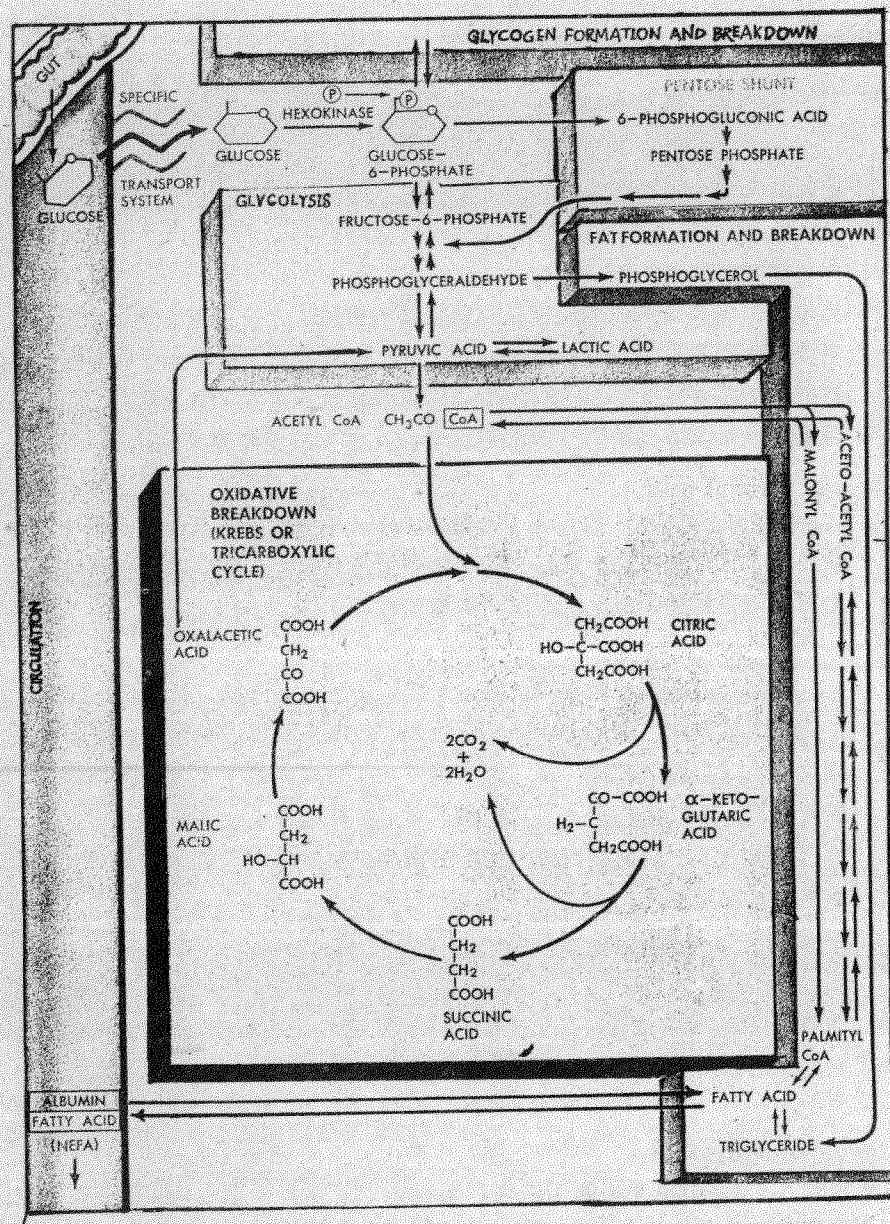
I Insulin 的生理反應：

就整體而言，insulin 是一種促同化 (anabolic) 激素，正的功能則促進 1 葡萄糖，某些單糖、氨基酸、及脂肪酸，進入細胞內 2 Mg^{++} activate $Na^+ - K^+$ ATP ase 活性 3 葡萄糖氧化作用 4 肝醣形成作用 5 脂質形成作用 6 蛋白質形成作用 7 ATP 及 DNA、RNA 之形成。負的功能則抑制 1 肝醣分解 (Glycogenolysis) 2 脂質分解 (lipolysis) 3 蛋白質分解 (Proteolysis) 4 新糖生 (Gluconeogenesis) 5 尿素形成 (Ureogenesis) 6 酮體形成 (Ketogenesis)。

醫藥學苑卅期

II、脂質代謝與酮體形成 (Lipid Metabolism & Ketogenesis)

生理狀態下、攝取入體的葡萄糖，90%於 insulin 作用下，輸入脂肪細胞，糖解後，大部份產生 Acetyl CoA 及 Acetoacetyl CoA，再經 TPNH 促動下形成脂肪酸，脂肪酸再與糖解中間產物— α -Glycerophosphate 酯化而成三酸甘油酯 Triglyceride 或少數磷脂而貯存成脂肪組織 (此過程稱 Lipogenesis)。而在周圍組織細胞內，糖解後產生的 Acetyl CoA 則大部分直接入 TCA cycle 產生 TPNH、DPNH 及 ATP，以供細胞代謝。在肝臟，糖解產生 acetyl CoA 只部份入 TCA cycle 供能外，其他則縮合 3 個 acetyl CoA 成 β -hydroxy- β methylbutyryl CoA (HMGCoA) 以提供膽固醇及酮體形成。



若是脂肪組織酸因 insulin 缺乏，致使脂質形成不能而發生酯解，釋放游離脂肪酸，輸送到肝細胞，經 β -oxidation 步驟；增多 HMGCoA；將促使更多的膽固醇，尤其是酮體的形成。若酮體形成太多，超出周圍組織，(特別是肌肉)利用酮體的能力，即產生“酮血症

”(ketonemia)；若繼續高到致使血值 PH 遽降而影響代謝功能時，即稱酮酸中毒 (ketoacidosis)。酮體包括：acetacetic acid, β -hydroxybutyric acid 及 acetone；肌細胞若加以攝取後，可令活化與 CoA 再結合成 acetyl CoA 產生能量。而此利用酮體代謝的過程似乎也需胰島素支配之下正常醣代謝的支持。人體的生理環境中，如葡萄糖、脂肪、蛋白，insulin, dihydrocorticosteroid 及促乳激素 (prolactin) 等抑制脂解，促進脂解形成的因素可稱為 antiketogenic factors。而如有腎上腺素，生長激素、ACTH、甲狀腺素或者饑餓及乏胰島素型糖尿病等有促進脂解效果的因素，則稱 ketogenic factor。

糖尿病酮酸中毒的病理機構：

胰島素缺乏是致成糖尿病中毒的主要因素，但最近大家都贊同 Glucagon 過量，亦是一不可缺的協同因素幾個理論可以解釋：

- 1 胰島素缺乏，經由某種步驟，使脂解酶 (lipase) 活化；致既成的游離脂肪酸，因脂肪細胞內糖解減少，無法提供 α -glycerophosphate 以促成酯化成三酸甘油酯。致大量游離脂肪酸釋出，送達肝臟。
- 2 在肝細胞中，過量的 glucagon 活化 Carnithin Acyl Transferase 再由此酶促進粒線體對游離脂肪酸的攝取，啓動 β -oxidation 而後酮體形成增加。
- 3 更因胰島素缺乏，減少了葡萄糖的利用，而致減少 pyruvate, phosphoenolpyruvate 生成及 oxaloacetate 降低，因而 TCA cycle 功能障礙，除減低肌肉組織利用酮體的能力，並使 acetyl CoA 匯流向 HMGCoA 而更利於酮體的形成。
- 4 更由於酸中毒，體液容量縮減或激烈運動後，促使交感緊張 (sympathetic tension) 而釋放 Epinephrine, Norepinephrine; EP 及 NE 則激活脂肪細胞之激素敏感脂解酶”，加強游離脂肪酸釋出而增加酮體形成。

酮酸中毒的臨床象與診斷：

临床上，一個食物、藥物控制不佳，最近有感染症狀青年型，乏胰島素型糖尿病患，若多天沒進食且停用 insulin 時，常使我們警覺到“酮酸中毒”的危險性。由圖二，我們很清楚地了解到 D、K、A。的各種臨床表現，其中最主要的是：酸中毒，脫水以及高血壓。

- 1 酸中毒：病人表現全身無力、嘔吐、腹痛；再嚴重則產生 Kussmaul 呼吸 (深而不快；Air-hunger)。
- 2 脫水：眼眶凹陷，皮膚粘膜乾燥、脫屑、尿量小、血壓低。
- 3 高滲壓：加上酸中毒及脫水，可致意識迷糊，甚而昏迷。

醫藥學苑卅期

至於如何確定D、K、A的診斷，可由實驗診斷所見判知：

1 血球相 (hemogram)：表現“血濃縮”像，如：Hct ↑ 及白血球增多。

2 血液氣體分析及電解質：

(1) “Anion gap 增加型”代謝性酸中毒。(即 [Na⁺] - [Cl⁻] - [HCO₃⁻] > 12 mEq, HCO₃⁻ ↓; P H < 7.3)。

(2) 代償性呼吸鹼中毒 (即 PaCO₂ ↓ ↓)。

(3) 低血鉀 (少數正常，甚或略高)。

(4) 低血鈉。

3 血液生化：血尿素氮 ↑；血脂 ↑；血脂酸 ↑。

4 血糖 ↑ 及尿糖 ↑：D.K.A. 的血糖多見 300mg % 以上，但很少超過 800mg % 者。於併發腎功能不全的情況下，尿糖往往無法反映血糖之高低，故有時不能做為治療指標。

5 血酮 ↑ 及尿酮 ↑：臨床上常用 ketostix[®] 或 Acetest[®] (Nitroprussicle) 檢測酮體，由於 Nitroprussicle 與 Acetoacetate 反應，對 β-hydroxybutyrate 則只有 1/20 的敏感度。於周邊血供應不良，組織缺氧，或 phenformin 治療引致併發乳酸中毒，或增量地游離脂肪酸釋出時，會使酮體大多呈還原態的 β-hydroxybutyrate，故相對地 Acetoacetic acid 減少，而出現 ketostix[®] 反應弱的假象 (使人低估 D.K.A. 的嚴重度)。而一旦給予 insulin 治療或改善細胞代謝。則 β-hydroxybutyrate 氧化成 Acetoacetate，使得 ketostix[®] 反應增強，使人以為病況加重，若 insulin 治療有效，繼續觀察反應應當會轉弱，這是很必要的。

酮酸中毒之治療：

糖尿病酮酸中毒 (D.K.A.) 治療的成功乃基於要求對病人密切觀察及照顧，使用有效劑量的 insulin，矯正血容縮減，以及適量補充鉀缺乏。基於這些原則的治療，已使 D.K.A. 的死亡率大為降低。死亡率的決定因素乃考慮病患的年齡、意識清醒與否，還有酸中毒、氮血症以及高血壓的程度。大多數死亡病例，多死於併存的致命性疾一如：心肌梗塞、敗血症、胰臟炎、吸入性肺炎或腎衰竭等。據 Beigelman 報告：482 個

病例，有 32 個死亡例，只有 4 個是單純因 D.K.A 昏迷而死亡的。

以下我們討論各個治療原則及其面臨的問題：

(A) 胰島素的治療：

1972 年以前，D.K.A. 的傳統地採用“極大劑量胰島素”，而且初劑量及續劑量，則取決於“高血糖”或酮血及酸中毒的嚴重程度。也有不少人將“高血糖及酸中毒矯正的速率”作為用量指示的。之所以大多數專家提議用大量胰島素，乃因他們認定 insulin resistance 之存在。如根據醫師 Genuth (41) 報告，用連續 50u/hr 靜脈注射，可令酮酸中毒及高血糖如期地降低及改善。直到 1973 年，開始有“小劑量胰島素”靜注或肌注的報告，雖然各以不同的速度給予，血糖却能以相當穩定且可預期的速度 (平均 75 ~ 100mg/1. h) 降低，且大部分病人都能在 4 ~ 6 小時內，達到 200 ~ 300mg/dl，比較起來靜脈大劑量胰島素並不會使血糖降得更快多少。

目前只有二篇報告是以低劑量及高劑量同時比較的：

如：kitabchi Avyrgari 及 Guerra 報告 (48)：低劑量胰島素在降血糖及矯正酸中毒方面的效果，並不亞於高劑量者，且沒有併發效應 (untoward effect)，低血糖及低血鉀不良併發症幾乎都只發生於用高劑量胰島素治療者。

又如：Soler 之報告提出：低劑量胰島素治療雖較不能補足細胞內鉀缺乏 (less insulin-glucose-K⁺ influx)，但治療過程較不須大量鉀去預防遽然的“低血鉀”，除此之外，雖低劑量治療對於酸中毒矯

正較高劑量者為延緩，但此差別並無多大意義，因為太急遽地令酸中毒矯正過來，也不是我們所希望的。

總之，胰島素治療，目前大家較認同如下數原則：

(1) 胰島素 5 ~ 10u/h 連續靜注或肌注是值得推介的，此即臨床應用的“最小有效劑量，足以維持血中胰島素濃度於 20 ~ 300 un/ml 者”，除了極少數真正 “insulin resistance” 者，大多數 D.K.A 患者都能於此濃度下，產生最大生物效應，而改善臨床症狀。但應用上，為了防止因胰島素會吸附到玻璃容器或塑膠針筒上而致使病人實得之初劑量不夠，而造成 “insulin resistance” 之假象，我們須將胰島素稀釋於含蛋白 (如白蛋白或血漿) 的溶液。

(2) 胰島素給予途徑的抉擇：

Albert (42) 及 Kitabchi et al (48) 的報告均認為靜注及肌注，於高血糖及酸中毒的矯正，其效果一致。而 Fisher Shansahnani-Kitabchi (49) 報告提出必須初期靜注，才能使肌注或皮注之效果不致延緩。又大多數都贊同，當患者嚴重脫水及酸中毒時，以及循環衰弱的情況下，不宜用肌注。因為其吸收不規則，不能保證初期血中有效的濃度。

(3) 葡萄糖應否給予的選擇：

對於 D.K.A 的治療，目標是放在“酸中毒之矯正”，而 15% 的病例，其血糖是居於不太顯目的高度 - 300 ~ 350mg %，而却極須積極的胰島素及輸液治療。因之，在治療剛開始或胰島素給予後，往往需要給予補充葡萄糖，以維持一恒常而不危險的血糖濃度 (一般，取 250 ~ 300mg % 為目標)。因為遽然地令血醣降低 (即使尚高於正常濃度)，將會造成腦細胞內外滲壓不平衡，而造成腦水腫，反使症狀惡化。當然，葡萄糖補充量需要定時血糖測定，及 “Glucose space” 作參考。(例如：70 公斤重病人，其 Glucose space 為 21 升，而其血糖降低速度約 100mg/dl h 時，當血糖接近 250 ~ 300mg/dl 後，必須每小時供 21 gm 葡萄糖，以維持恒常濃度。)

(B) 輸液以及電解質治療：

嚴重脫水及電解質平衡障礙，於 D.K.A 的臨床表現佔很重要的角色，且必須迅速、積極治療。

(B1) 水分及鈉的補充：

雖然 D.K.A 患者，通常水分流失超過鈉及鉀流失，但依統計，臨床上病人之血鈉濃度有 26% 正常，而 67% 反而降低。這種“假性低血鈉”乃由於嚴重高脂血之故。(D.K.A 病人之血漿常呈乳白)，低血鈉可緩衝因高血糖引致“高滲壓脫水”，若治療時只降低血糖而未補充鈉，將會產生顯著的低滲壓，乃至細胞內液充漲，造成腦水腫，臨床上反而惡化。至於 D.K.A 病人之所以有“尿鈉流失”，除了“嚴重糖尿病的滲壓性利尿作用 (Osmotic diuresis)” 外，最近有人認為胰島素缺乏或昇糖素昇高亦有關係。因為，臨床上控制不良的糖尿病患，於胰島素給予治療後，會出現“水腫”現象，且有明顯鈉滯留。Arky 統計 6 個病例之鈉滯留平均 296mEq。(實驗證明：胰島素可能作用於“Henle 氏上行環的稀釋節，促使鈉滯留。

(B2) 鉀的補充

D.K.A 所引起的電解質平衡障礙，其最重要的莫過於全身鉀流失 (包括：細胞內外移以至尿流失)。其流失量平均約 3 ~ 5mEq/kg，而最多可達 10mEq/kg，雖說體鉀流量缺乏，但血鉀濃度據統計只有 4 ~ 10%，是低於正常者，這是因為“體液縮減”及代謝性酸中毒致使氫離子入細胞內交換鉀離子出來之故。但如果自開始就低血鉀，則是極惡劣的預兆，預後往往不佳。而經胰島素治療後，於 1 ~ 4 小時內，而鉀即使本來正常或略高，亦會急速下降 (※這是必須注意的)，這可由下列諸因素解釋：

1 大量輸液，使血液稀釋。

2 由於血量增加，腎血流及腎絲球濾率增高，較多量的鈉輸達“遠端腎小管”，在 Aldosterone 之作用下，促進鈉鉀交換，而使尿鉀流失增加 (據估測，初期補充的鉀，約有 20 ~ 50% 自尿中流失)。

3. 由於酸中毒矯正，血中鉀又流回細胞內。
4. 胰島素帶大量葡萄糖及鉀進入細胞。

至於對鉀補充的時機，需作如下之考慮：

1. 若自始即低血鉀，則於治療一開始或一小時內，就要給予鉀。
2. 若因脫水嚴重，急性腎衰竭或有腎功能不全，以致少量狀態且持續時，初數小時內，絕勿輕易給予鉀。
3. 若有嚴重酸中毒，不得不先給 HCO_3^- ，治療時，鉀補充量必要增加。
4. 若給予輸液後，排尿量也相當不少時，鉀補足量也必須增加。

原則上，鉀的給予量必須依據隨時血鉀測定，估計其缺損量（注意到細胞內鉀不足），並於容許的速度下給予，不可太快。臨床上可用硝酸鉀或氯化鉀，每 10mEq ($1/4\text{ amp}$) 加入 500cc N/S ，靜脈點滴。

(B₂) 磷的補足在 D.K.A 治療上的意義：

因 1 胰島素缺乏，增加組織異化乃致磷酸消耗。

2. 酸中毒情況下，會增加磷酸根自尿中排泄（非滲透性酸分泌效應）。
3. 胰島素缺乏，阻礙葡萄糖利用，乃致使細胞對磷酸攝取不夠。使得 D.K.A 也同時有磷酸缺乏，這是數年前即已知道的事實，但其重要性到最近才被人注意。許多統計顯示，於診斷之際，約只有 11% 有低磷血，28 個病例中，初始血磷濃度可以自 $4.2 \sim 17.2\text{mg}\%$ 不等（平均約 $7.8\text{mg}\%$ ），磷酸缺乏量則約 1 mmol/kg Bwt 。而於治療開始之初 4 到 5 小時內，所有病患之血磷濃度會有明顯的降低，28 個病例中，5 個低於 $1.0\text{mg}\%$ ，而 12 個介於 1.0 至 $2.0\text{mg}\%$ 之間，最近的研究顯示，若血磷低於 $0.5\text{mg}\%$ 甚或 $1.0\text{mg}\%$ 即可導致組織代謝乃致器官功能的障礙。其最嚴重而直接的影響就是：紅血球 $2,3\text{-DPG}$ 濃度將降低，血紅素對氧氣親和力將增加，不易解離，繼而影響氧氣之輸送，加重組織缺氧，乃至產生併發性乳酸中毒，使臨床症狀反而加重。有人提出報告，於胰島素治療開始後，若無磷補充，必須 72 到 96 小時才能使紅血球 $2,3\text{-DPG}$ 濃度正常；若有磷補充，則只要 12 到 24 小時。除此之外，有人認為磷的補充可促進細胞對胰島素反應度以增加葡萄糖的利用。對於 D.K.A 的速度

矯正亦是有利的。且又自另一觀察來看，未治療前的酸中毒，使得血紅素對氧氣親和力降低，令血紅素解離曲線右移；中和了因磷缺乏， $2,3\text{-DPG}$ 缺乏，令曲線左移的效果；臨床上倒不明顯表現供氧障礙現象，但一旦積極胰島素治療後，酸中毒迅速矯正，而 $2,3\text{-DPG}$ 未來得及再製，將使得曲線遽然左移，有人報告若 PH 值自 7.1 矯正到 7.4 時，將會組織供氧不足，而提高心力負擔 3 到 4 倍以上，理論上這將是嚴重的問題。實際上，磷補足的必要性，只當在嚴重 D.K.A 的病例才被強調的，臨床應用上，磷可以磷酸鉀靜注給予，進入人體的磷，可預測 $30 \sim 95\%$ 可保留，且至少有一半可進入細胞內。

治療過程可能發生的合併症：

中樞神經系統功能障礙：

D.K.A 治療過程，患者可表現昏睡，而致意識障礙更嚴重，在初 10 小時內，給予測顱內壓往往高達 600 mmHg ，而無頭痛或眼底乳頭水腫，這種症狀的病性便是腦水腫，何以有此現象，以下數個理論可以加以解釋：

1 異發性中樞神經系酸中毒 (Paradoxical CNS Acidosis)：

D.K.A 早期，由於酸中毒本身刺激周圍呼吸接受器，形成早期的過速呼吸，故早期呈現 PaCO_2 降低， HCO_3^- 亦降低。由於腦血管障壁 (BBB) 只能經由 CO_2 擴散來平衡周邊血液及 CSF 的酸鹼度， HCO_3^- 不能經過 BBB，而在 D.K.A 早期，一旦緩慢的過程，C.S.F 與周邊已達成平衡。若酸中毒遽然矯正後，對周邊呼吸接受器刺激減低，呼吸變慢， CO_2 滯留， PaCO_2 遽升，迅速擴散過 BBB，入 CSF，而 HCO_3^- 來不及調整適應之，遂形成 CSF 酸中毒 (PH = $6.1 + \log \left[\frac{\text{HCO}_3^-}{\text{CO}_2} \right]$)。腦細胞代謝障礙更加嚴重，而形成

腦水腫。而且中樞延腦呼吸中樞將麻痺而致呼吸衰竭。然事實上即或 CSF PH 小於 7.26，尚不致於致命。

2 中樞神經系缺氧：

由於 (1) $2,3\text{-DPG}$ 再造不能，使得氧自血紅素解離減低。

(2) 脫水、血量低，以致腦血流不足。

(3) 酸中毒矯正後，經由自動調整機轉，使得血管收縮，反降低腦血流。使得腦細胞供氧不足，代謝障礙，以致腦水腫。

3 不利的滲壓差 (Unfavorable Osmotic Gradient)：

理論上，由於持續的高血糖，使得腦細胞內經由 Polyol 途徑，代謝產生的 Sorbitol 增多。同時，代謝慢，且具高滲壓性的糖類亦大量積蓄。一旦血糖降低，腦細胞內外滲壓差提高（往往大於 35 mosm/kg ），則造成腦細胞水腫。另外，因 CSF 糖濃度對胰島素反應降得比周圍慢，於是 CSF 與周圍又形成滲壓差，若大於 31 mosm/kg ，即加重顱內水腫。

對於 D.K.A 之併發中樞神經功能障礙，最主要是重在預防：

血糖不宜降太快，維持 $250 \sim 300\text{ gm}\%$ ，酸中毒也不宜矯正太快，維持 $\text{HCO}_3^- \geq 15 \sim 20\text{ mEq/L}$ ； $\text{PH} \leq 7.30$ ，適時補足磷，並改善血流供應，且有人認為，當血糖太高，而必須很快下降時，可用“透析療法”，較少有併發此危險症狀。但若一旦發生腦水腫。中樞神經功能障礙，則可採 mannitol 或腎上腺皮質素，效果未定。

併發的酮酸、乳酸中毒 (Combined Keto and Lactic acidosis)：

據統計，只有 $29 \sim 55\%$ 的 D.K.A 患者，同時乳酸濃度高於 2 mM ，但只有當 $5 \sim 7\text{ mM}$ 以上時，才會產生臨床上有意義的酸中毒（亦即 $\text{HCO}_3^- \downarrow \downarrow$, $\text{anion Gap} \uparrow$ ）。實際上有如此高的乳酸濃度，致產生“併發的酸中毒”的病例，倒是極少。D.K.A 患者，常可由於降糖劑 Phenformin 或低血量、低血壓、或低氧狀態，而併發乳酸中毒。臨床上，若 D.K.A 經胰島素治療後，酸中毒一直持續，Anion gap 一直高，則必須要警覺到併存或新發生的乳酸中毒，立刻積極的加以矯正。

- Reference ※ 1 Annals of Internal Medicine May 1978 ~ Vol 88 N 05 by Robert A Kreisberg M.D.F.A.C.P, Mobile, Alabama.
- 2 Textbook of Endocrinology & Williams
 - 3 Essential of Clinical Endocrinology by Nor waus G.