

- rosurg Psychiatry, 2002, 72(1): 366-372.
- [28] Imai T, Ito M, Takeda N, et al. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*, 2005, 64(3): 920-921.
- [29] Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 70(10): 2067-2074.
- [30] Radtke A, Neuhauser H, von Brevern MA, et al. Modified Epley's procedure for self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*, 1999, 53(9): 1358-1360.
- [31] Lempert T. Horizontal benign positional vertigo. *Neurology*, 1994, 44(12): 2213-2214.
- [32] Riggio F, Dispenza F, Gallina S, et al. Management of benign paroxysmal positional vertigo of lateral semicircular canal by Gufoni's manoeuvre. *Am J Otolaryngol*, 2009, 30(1): 106-111.
- [33] Casani AP, Vannucci G, Fattori B, et al. The treatment of horizontal canal positional vertigo: our experience in 66 cases. *Laryngoscope*, 2002, 112(1): 172-178.
- [34] Agrawal SK, Parnes LS. Human experience with canal plugging. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 942(2): 300-305.
- [35] Sakaida M, Takeuchi K, Ishinaga H, et al. Long-term outcome of benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology*, 2003, 60(7): 1532-1534.

反复轻度低血糖与低血糖性脑损害的关系

褚秀丽 综述 赵玉武 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科,上海市 200233

摘要:重度低血糖对脑组织有严重危害,但轻度低血糖,尤其是反复轻度低血糖对脑组织的影响目前尚不完全清楚。近年来的研究表明,反复轻度低血糖(轻度RH)可以对神经中枢及认知功能造成损害,但对严重低血糖(SH)造成的脑损伤和认知功能障碍可能有一定保护作用。本文介绍了反复轻度低血糖对大鼠神经元、代谢和认知功能等方面的影响的研究现状,以及对患者认知功能的影响的最新研究进展。

关键词:反复;轻度;低血糖;脑损害;认知功能;血糖水平

近年来随着胰岛素在糖尿病治疗中的广泛应用,低血糖时有发生,由此引起的脑损害逐渐引起人们的重视。轻度低血糖时临床表现可不明显,不容易被发现也不会引起人们的重视;严重时,可导致偏瘫、失语、癫痫、锥体束征等局灶神经功能障碍,甚至昏迷、死亡。一些反复发生低血糖的患者,因无明显的临床症状而被忽视,但由于自主调节功能受损,容易发生极为严重的低血糖昏迷^[1]。有研究证实,在反复轻度低血糖的前提下,大脑可对抗由严重低血糖引起的脑损伤和认知功能障碍^[2]。

1 低血糖性脑损害

1.1 低血糖的概念和诊断

通过确定一个血糖的水平来定义低血糖症是比较困难的^[3]。在莫克诊疗手册(17版)中指出:无论病人出现了不能解释的中枢神经系统症状,还是不能解释的交感神经系统症状,确诊时均需要证据表明这些症状与低血糖有关,并且血糖升高后症状好转。低血糖症是指血糖浓度低于正常低限所引起的相应症状与体征这一生理或病理状况。血糖正常的正常值范围是3.9~7.1 mmol/L^[4]。诊断低血糖的实验室血糖标准为:男性<50 mg/dL(<2.78 mmol/L),女性<45 mg/dL(<2.5

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30971032)

收稿日期:2011-03-08;修回日期:2011-07-14

作者简介:褚秀丽(1985-),女,在读硕士。

通讯作者:赵玉武(1963-),男,主任医师,博士生导师,主要从事糖尿病神经系统并发症的研究。E-mail:zhaoyuwu2005@126.com。

mmol/L), 儿童 $< 40 \text{ mg/dL}$ (2.2 mmol/L)。对于非糖尿病患者来说, 还没有统一的血糖定义, 临床上以血浆葡萄糖水平低于 2.8 mmol/L 为低血糖诊断标准^[5]; 对于糖尿病患者而言, 2005 年美国糖尿病学会低血糖工作组及 2007 年中国 2 型糖尿病防治指南认为无论是否空腹, 只要血糖的值 $< 3.9 \text{ mmol/L}$ 就属于低血糖范畴。

1.2 低血糖脑损害的部位

低血糖时, 大脑皮层首先受抑制, 继而皮层下中枢、脑干相继累及, 全脑症状明显, 意识障碍常见。成人低血糖性脑损害影像学资料显示低血糖最易累及的部位主要有大脑皮质、基底节和海马^[6]。轻度低血糖 ($1.4 \sim 2.2 \text{ mmol/L}$)^[2] 脑损害的扩散加权成像 (DWI) 表现不仅包括暂时的位于大脑皮质、基底节区、海马的高信号, 双侧内囊、放射冠和胼胝体压部也存在高信号的病变^[7-9]。

1.3 低血糖脑损伤的临床表现

低血糖引起的临床症状和体征包括两类: 肾上腺素样作用和中枢神经功能不全症状两类。前者表现为饥饿感、心悸、多汗、头晕、眼花、颤抖、无力等。此症候群称为急性神经性低血糖, 仅见于血糖迅速降到阈值时, 这些症状都归因于交感神经活动增强和肾上腺素释放增多^[10]。中枢神经系统的表现包括行为异常、烦躁不安、定向力下降、视力障碍、木僵、癫痫、意识障碍等。意识障碍是低血糖的最常见症状^[11]。低血糖的临床表现取决于血糖下降的程度、持续时间以及患者自身有无基础疾病。轻度低血糖时临床表现可不明显, 若血糖持续下降则可引起心悸、出汗、肌肉颤动等交感神经兴奋症状, 可伴有注意力不集中、烦躁、头晕、头痛等脑功能障碍。严重的低血糖可导致局灶体征缺损、癫痫、精神异常和意识障碍, 甚至死亡^[12]。

2 反复轻度低血糖 (RH) 与低血糖性脑损害之间的关系

2.1 反复轻度低血糖对大鼠低血糖性神经元损伤的影响

低血糖导致的神经元死亡是多环节多因素共同作用的结果。中度低血糖时, 机体利用糖原、酮体、乳酸等底物产生能量的供大脑利用, 其中星形胶质细胞储存的糖原非常重要。实验证明当脑组织能量供应不足时, 星形胶质细胞内有限的糖原可通过糖酵解反应转变为乳酸盐后进入神经元被利用, 对维持其基本功能起到代偿作用^[13]。Vannucci

等^[14]在低血糖脑损伤的研究中发现, 神经元的改变是树突的线粒体肿胀, 选择性神经元树突的丢失。Giurgea 等^[15]报道, 大脑皮质层广泛神经元退行性变及坏死, 胶质细胞增生。反复轻度低血糖史对低血糖造成的神经元损伤是否有影响? Puente 等^[2]将 9 周的雄鼠随机分为两组, 实验组 (RH 大鼠) 和对照组 (CON 大鼠), 将 RH 大鼠处理成反复轻度低血糖模型 ($1.4 \sim 2.2 \text{ mmol/L}$), 持续 3 d, 对照组进行盐水处理, 在第 4 天的时候, 分别给两组大鼠皮下注射胰岛素 (0.2 U/kg/min), 造成严重低血糖 (0.6 mmol/L), 持续 60 min 或者 90 min。然后, 通过 hematoxylin-eosin 和 Fluoro-Jade B 染色法评估大脑神经元的损害程度; 对于经过 60 min 严重低血糖处理后的大鼠, 反复轻度低血糖可以使大脑皮质受损程度减轻; 同对照组相比, RH-SH60 组大鼠的大脑皮层神经细胞受损程度更轻一些, 约有 64% 的神经细胞受到累及。值得注意的是, 在实验组和对照组中, 60 min 的严重低血糖并没有造成有意义的海马神经损害。但在 90 min 时, 反复轻度低血糖使得脑皮质和海马的损害都得到缓解。重复上述实验发现, 只有严重低血糖持续时间达到 90 min, 才会出现低血糖性海马损害, 同对照组相比, RH-SH90 组海马受损程度较轻。可见反复轻度低血糖可以事先对大脑的供能系统进行耐受性训练, 从而延缓了由严重低血糖引起的神经元损伤。尽管很多研究都集中在神经元的死亡上, 然而, 近年来更多的研究表明反复轻度低血糖尽管不会导致神经元死亡, 但能够导致海马组织突触功能异常^[16]。应该注意的是低血糖对神经元的损害是相对的, 事实上, 较严重和持久的低血糖能够使所有的神经组织受累。

2.2 反复轻度低血糖对大鼠脑代谢的影响

当血糖水平持续下降, 且持续时间过长, 最终能量耗竭, 使突触间隙的递质转运受阻而大量聚集, 导致各种酶的大量激活形成瀑布反应。低血糖症的生化代谢改变包括: 很多区域的蛋白质合成受阻, 内环境的不稳定, 细胞钙离子内流, 细胞内碱中毒, 具有神经毒性的氨基酸的释放 (特别是天门冬氨酸释放到脑组织的细胞外间隙)。这些代谢通路的改变如不纠正, 将导致脑组织发生不可逆的改变而造成神经元死亡^[17]。为了检验反复轻度低血糖是否能保护低血糖刺激造成的大脑损伤, Jacob 等^[18]在糖尿病大鼠的下丘脑植入电极以直接

记录下丘脑的听觉诱发电位 (ICEPs)。糖尿病大鼠在 2 周胰岛素导管注入治疗后被制成反复高血糖 (糖化血红蛋白 $7.6 \pm 0.4\%$) 或者反复轻度低血糖 (糖化血红蛋白 $6.2 \pm 0.7\%$) 模型, 这些结果均和对照组非糖尿病大鼠的结果相比较。当血糖水平低于 2.8 mmol/L , 高血糖大鼠和非糖尿病大鼠肾上腺素分别为 (9.3 ± 2.3 和 $32.7 \pm 6.1 \text{ nmol/L}$), 但低血糖大鼠儿茶酚胺的释放却受到抑制 (肾上腺素 $2.5 \pm 0.4 \text{ nmol/L}$)。且高血糖大鼠和非糖尿病大鼠的 ICEP 潜伏期显著地延长 ($P < 0.001$), 但低血糖大鼠的 ICEP 并未发生改变。当血糖降低到 2.0 mmol/L 以下, 引起高血糖和非糖尿病大鼠的肾上腺素比血糖在 2.8 mmol/L 更强烈的释放, 仅使 23% 的低血糖组 ICEP 潜伏期延迟。这些数据表明反复轻度低血糖可以减轻低血糖导致的大脑的功能障碍。

2.3 反复轻度低血糖对大鼠认知功能的影响

在急性低血糖发生期间, 反复轻度低血糖对认知功能是否有影响, 或者是否保护认知功能, 虽然这些疑问被普遍看作成“是否是机体发生有益性适应”这个大问题中的一系列小问题。急性低血糖对认知的影响, 在相对复杂的任务条件下最容易被发现。海马对于学习和记忆功能发挥着重要作用, 它似乎是对包括低血糖在内的多种刺激最敏感的脑区。对血糖正常的健康大鼠而言, 其海马的葡萄糖供应甚至都无法满足认知测验所设定的要求。McNay 等^[19]进行相关的动物实验研究, 在健康及链脲霉素诱导的糖尿病大鼠体内建立了一个反复低血糖模型, 使用了一个公认的对葡萄糖利用度敏感的海马依赖性实验任务, 研究的自始至终都用微量透析法监测了海马的新陈代谢。在血糖正常或者急性低血糖情况下进行检测, 研究了短期反复轻度低血糖 (连续 3 d, 每天 3 h) 对海马依赖性空间记忆的影响, 同时用微量透析法监测海马的新陈代谢。在血糖正常时, 经过反复轻度低血糖可以改善大鼠的工作效能 (在健康 RH 大鼠组可改善 $(79 \pm 2)\%$, 在对照组为 $(63 \pm 2)\%$, $P < 0.01$), 但在对照组, 大鼠海马细胞外液的葡萄糖含量却降低到正常基线水平的 20% 左右。在腹腔内注射葡萄糖后, 轻度 RH 大鼠海马细胞外液的葡萄糖含量上升幅度比对照组更大。实验数据表明在血糖正常时, 反复轻度低血糖可以改善认知代谢, 相伴随的是认知功能的改变。反复轻度低血糖可以增加血脑屏

障的葡萄糖转运率。当葡萄糖供应被限制时, RH 大鼠的复杂认知功能似乎受到不利的影响, 也许是为了更好地维护和保存基本的大脑功能。从研究结果可以推测: 反复轻度低血糖可能通过增加海马的能量供应来改善大脑的认知功能, 特别是在实验任务越困难时这种情况越明显。有研究证实, 反复低血糖 RH 会加重脑缺血大鼠的脑损伤^[20]。

2.4 反复轻度低血糖对患者认知功能的影响

反复低血糖是强化胰岛素疗法治疗 1 型糖尿病时最令人担忧的并发症。一些反复发生轻度低血糖的患者, 可无明显的临床症状而被忽视, 由于自主调节功能受损, 容易发生极为严重的低血糖昏迷。Christopher 等^[21]进行了相关研究, 发现对中青年人群来说, 反复发生低血糖, 不会导致认知功能的损害, 只有当低血糖既严重又持续时间久才可以造成认知功能的损害。对于老年人发生反复低血糖, 其脑功能又会发生什么样的改变? 众所周知, 随着年龄的增长, 人的认知功能会不断衰退。对老年人来说, 脑供能不足或者调节脑供能的能力下降, 也是老年人发生认知功能衰退的主要原因之一。McNay 等^[22]就反复低血糖对老年人认知功能的影响进行研究, 发现糖尿病会影响老年人的认知功能, 强化胰岛素疗法引起的反复低血糖也会损害老年人的认知功能。但是, 对人体来说反复轻度性低血糖是否会对认知功能产生影响, 仍然存在争议, 因为这些研究受到一些因素的制约, 例如难以控制受试者的血糖史, 也难以确定受试者何时出现“糖尿病”, 对此还没有相关的前瞻性研究。

迄今为止, 虽然关于“反复低血糖 (RH) 或者反复轻度低血糖 (轻度 RH) 与低血糖性脑损害之间关系”的许多研究结论说法不一, 但也有共识, 即当脑葡萄糖供应受限时, 对 RH 的适应可能是优先维持更为基础的脑功能, 保护神经细胞是以牺牲较为复杂的认知功能为代价的; 尤其是, 反复轻度低血糖可以改善由严重低血糖导致的脑损害和认知功能损害。我们还需要进一步研究反复轻度低血糖是如何延缓低血糖性脑损害的? 其确切机制是什么? 如何才能建立一个可以重复操作的动物实验模型? 以及怎样才能将动物实验所取得的研究成果应用到临床实验中? 仍需我们进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabe-

- tes. *J Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1902-1912.
- [2] Puente EC, Silverstein J, Bree AJ, et al. Recurrent Moderate Hypoglycemia Ameliorates Brain Damage and Cognitive Dysfunction Induced by Severe Hypoglycemia. *J Diabetes*, 2010, 59(4): 1055-1062.
- [3] Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *J Diabetologia*, 1994, 37(8): 797-807.
- [4] Swanson RA, Suh SW. Hypoglycemic Neuronal Death. *J Acute Neuronal Injury*, 2010, 5: 211-228.
- [5] Frier BM. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. *J Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 65(Suppl 1): S47-52.
- [6] Fujioka M, Okuchi K, Hiramatsu KI, et al. Specific changes in human brain after hypoglycemic injury. *J Stroke*, 1997, 28(3): 584-587.
- [7] Aoki T, Sato T, Hasegawa K, et al. Reversible hyperintensity lesions on diffusion-weighted MRI in hypoglycemic coma. *J Neurology*, 2004, 263(2): 392-393.
- [8] Endo H, Shimizu H, Tominaga T, et al. Transient hyperintensity lesions on diffusion-weighted MRI in the bilateral internal capsules due to hypoglycemic coma. *J No To Shinkei*, 2003, 55(2): 174-175.
- [9] Kim JH, Choi JY, Koh SB, et al. Reversible splenial abnormality in hypoglycemic encephalopathy. *J Neuroradiol*, 2007, 49(3): 217-222.
- [10] Hino K, Nishikawa M, Sato E, et al. L-Carnitine inhibits hypoglycemia-induced brain damage in the rat. *J Brain Res*, 2005, 1053(1-2): 77-87.
- [11] Russo VC, Kobayashi K, Naidovska S, et al. Neuronal protection from glucose deprivation via modulation of glucose transport and inhibition of apoptosis: a role for the insulin-like growth factor system. *J Brain Res*, 2004, 1009(1-2): 40-53.
- [12] Finelli PF. Diffusion-weighted MR in hypoglycemia coma. *J Neurology*, 2001, 257(5): 933-935.
- [13] Brown AM, Ransom BR. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *J Glia*, 2007, 55(12): 1263-1271.
- [14] Vannucci RC, Vannucci SJ, et al. Hypoglycemic brain injury. *J Semin Neonatal*, 2001, 6(2): 147-155.
- [15] Giurgea I, Ulinski T, Touati G, et al. Facitious Hyperinsulinism leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy. *J Pediatrics*, 2005, 146(1): 145-148.
- [16] McNay EC. Cognitive and Neural Hippocampal Effects of Long-Term Moderate Recurrent Hypoglycemia. *J Diabetes*, 2006, 55(4): 1088-1095.
- [17] Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *J Metab Brain Dis*, 2004, 146(2-3): 105-110.
- [18] Jacob RJ, Dziura J, Blumberg M, et al. Effects of recurrent hypoglycemia on brainstem function in diabetic BB rats: protective adaptation during acute hypoglycemia. *J Diabetes*, 1999, 48(1): 141-145.
- [19] McNay EC, Sherwin RS. Effect of Recurrent Hypoglycemia on Spatial Cognition and Cognitive Metabolism in Normal and Diabetic Rats. *J Diabetes*, 2004, 53(2): 418-425.
- [20] Dave KR, Tamariz J, Desai KM. Recurrent Hypoglycemia Exacerbates Cerebral Ischemic Damage in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *J Stroke*, 2011, 42(5): 1404-1411.
- [21] Christopher M. Recurrent hypoglycemia and the development of permanent brain damage in diabetic adults. *J Diabetic*, 2009, 1(3): 3-7.
- [22] McNay EC. The impact of recurrent hypoglycemia on cognitive function in aging. *J Neurobiol Aging*, 2005, 26(1): 76-79.