

骨髓增殖性肿瘤所致假性低血糖 1 例报道

邵文琦¹ 朱丽娜¹ 王蓓丽^{1,2} 潘柏申^{1,2} 郭 玮^{1,2△}

(¹复旦大学附属中山医院检验科 上海 200032; ²复旦大学附属中山医院厦门医院检验科 厦门 361015)

【摘要】 复旦大学附属中山医院曾收治 1 例反复异常低血糖患者, 男性, 69 岁, 因上腹部胀痛就诊于我院急诊, 诊断为消化道穿孔, 行十二指肠修补术, 转入普外科, 术后禁食予深静脉补充营养液(含葡萄糖 500 mL)。患者反复空腹低血糖, 血清/血浆葡萄糖结果波动于 0.5~1.7 mmol/L, 以“无症状持续低血糖 10 余天”转诊至内分泌科继续治疗。临床医师反馈患者无任何低血糖相关症状和反应, 通过数据整理、原因分析和文献回顾, 最终以骨髓增殖性肿瘤致假性低血糖处理, 患者转诊至血液科。

【关键词】 假性低血糖; 骨髓增殖性肿瘤; 检测干扰; 糖酵解

【中图分类号】 R544.2 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2023.03.021

Pseudohypoglycemia caused by myeloproliferative neoplasms: a case report

SHAO Wen-qi¹, ZHU Li-na¹, WANG Bei-li^{1,2}, PAN Bai-shen^{1,2}, GUO Wei^{1,2△}

(¹Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital (Xiamen Branch), Fudan University, Xiamen 361015, Fujian Province, China)

【Abstract】 A male patient of 69 years old with recurrent abnormal hypoglycemia was admitted to Zhongshan Hospital, Fudan University. He was admitted to the department of emergency because of upper abdominal pain. The diagnosis was gastrointestinal perforation, duodenal repair was performed, and he was transferred to general surgery ward with order fasting and supplement solution containing glucose 500 mL ivgtt. Due to repeated fasting hypoglycemia and serum/plasma glucose results fluctuated between 0.5 and 1.7 mmol/L, the patient was referred to the department of endocrinology for continued treatment with asymptomatic persistent hypoglycemia for more than 10 days. Clinicians reported that the patient did not have any hypoglycemia-related symptoms and reactions. According to this clinical feedback, the corresponding data collation, cause analysis and literature review were performed. Finally, the patient was treated with pseudo hypoglycemia caused by myeloproliferative neoplasms and referred to the department of hematology for subsequent treatment.

【Key words】 pseudohypoglycemia; myeloproliferative neoplasm; detection interference; glycolysis

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81972000, 81902139, 82172348), the Special Fund for Clinical Research of Zhongshan Hospital, Fudan University (2018ZSLC05) and the Key Project for Medicine and Health of Xiamen Municipality(YDZX20193502000002).

国家自然科学基金面上项目(81972000, 81902139, 82172348); 复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(2018ZSLC05); 厦门市医疗卫生重点项目(YDZX20193502000002)

[△]Corresponding author E-mail: guo.wei@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间: 2023-03-23 12:05:41 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20230321.0928.004.html>

葡萄糖是生物体内新陈代谢不可缺少的物质,也是人类生命活动所需能量的重要来源。对于非糖尿病患者,低血糖的诊断标准为血糖 <2.8 mmol/L,正在接受药物治疗的糖尿病患者低血糖诊断标准为血糖 ≤ 3.9 mmol/L^[1]。低血糖在临床工作中较为常见,若未及时处理,可能会引起心律失常、脑损伤等严重危害^[2]。在实际临床工作中,会出现实验室检查结果为低血糖,而患者实际血糖水平正常且无低血糖症状的情况,即“假性低血糖”,此时按危急值处理反而带来危害。本研究报道1例患者反复出现异常低血糖的情况,通过原因分析和文献回顾,最终确诊为骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasm, MPN)引起的假性低血糖,以期临床提供异常低血糖分析处理的思路。

病例资料 患者,男,69岁,2019年10月下旬因上腹部胀痛就诊于复旦大学附属中山医院急诊,行CT检查示肠系膜上动脉近段、腹腔干起始段管腔内栓子形成伴管腔重度狭窄;腹腔多发侧支循环形成;腹腔少许游离气体,提示消化道穿孔,排除禁忌后,立即行十二指肠修补术。入院次日转入普外科,术后禁食,予深静脉补充营养液(含葡萄糖500 mL)。2天后开始出现反复空腹低血糖,血清葡萄糖波动于0.5~1.7 mmol/L,但末梢血糖一直处于正常范围(表1)。患者自述抽血检查时无低血糖相关症状及反应,无心悸、出汗、头晕、恶心、呕吐,无发热、咳嗽、咳痰等;否认糖尿病、高血压、肝炎、结核等病史;体格检查未见明显异常。根据《便携式血糖仪临床操作和质量管理规范中国专家共识》^[3],血糖仪检测与实验室参考方法检测结果间误差应满足以下条件:(1)血糖浓度 <5.5 mmol/L,至少95%的检测结果显示在 ± 0.83 mmol/L范围内;(2)血糖浓度 ≥ 5.5 mmol/L,至少95%的检测结果显示在 $\pm 15\%$ 范围内;(3)95%的数据在临床可接受区间。但该患者同一时间的血清与末梢血糖结果差异仍然较大($-39.2\% \sim -91.1\%$)。内分泌科于11月上旬以“低血糖原因待查”收治,此时患者末梢血糖为3.3 mmol/L,病程中饮食睡眠可,大小便正常,体重减轻5 kg。

讨论 葡萄糖是人体主要的能量来源,空腹血糖 <2.8 mmol/L为低血糖,往往会引起低血糖神经症状,如头晕、心悸、大汗、意识障碍等,严重者甚至危及生命^[4]。本例患者空腹血清血糖反复出现危急

表1 血清/末梢葡萄糖(空腹)结果

Tab 1 Serum/peripheral glucose (fasting) results

Date	Serum glucose (mmol/L)	Peripheral blood glucose (mmol/L)	Difference (%)
Oct 31th	1.7	5.7	-70.1
Nov 2nd	3.4	5.6	-39.2
Nov 4th	0.5	5.6	-91.1
Nov 6th	0.8	6	-86.6

值(<2.2 mmol/L或 >24.8 mmol/L)^[3],但临床情况与检验结果并不符合。我们首先排除了实验室自身因素,标本性状无异常,排除分析前因素;实验室检测当日均在控,排除因失控导致的随机误差或系统误差等原因。

其他可能引起低血糖的因素分析如下。

肿瘤性疾病 胰岛素瘤患者具有低血糖症状,表现为胰岛素、C肽水平升高^[5]。考虑患者低血糖病因不明,遂行饥饿试验,以协助排除因胰岛素瘤所导致的高胰岛素血症。患者行饥饿试验,试验至12 h检测末梢血糖、静脉血糖、促肾上腺皮质激素、皮质醇、胰岛素、C肽、生长激素、促红细胞生成素,试验至33 h患者出现头晕乏力症状,试验至36 h结束,再次检测上述项目。试验期间患者末梢血糖波动于3.0~5.0 mmol/L,试验至33 h时末梢血糖降至2.2 mmol/L,而血清葡萄糖则持续处于较低状态(图1,表2)。患者自10月31日起,红细胞、血红蛋白和白细胞始终保持高水平状态(表3),饥饿试验停止时,促肾上腺皮质激素37.2 pg/mL,皮质醇416 nmol/L,胰岛素 <0.4 μ U/mL, C肽0.55 ng/mL, β -羟丁酸1.69 mmol/L,生长激素1.4 ng/mL,促红细胞生成素9.2 mIU/mL。

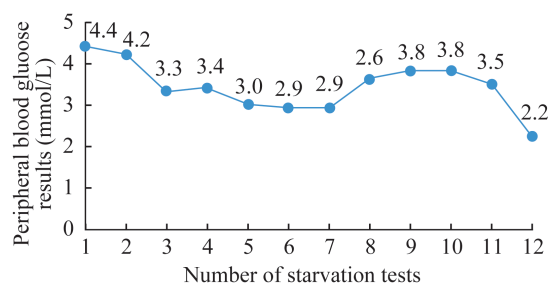


图1 36 h饥饿试验末梢血糖结果

Fig 1 36 h starvation test peripheral blood glucose results

本例患者无以上症状且MRI显示胰腺未见异常强化,结合饥饿试验排除胰岛素瘤可能。肿瘤分泌的胰岛素生长因子-2(insulin-like growth factor 2,

表2 饥饿试验相关项目结果

Tab 2 Starvation test related item results

Time point	Peripheral blood glucose (mmol/L)	Serum glucose (mmol/L)	B-hydroxybutyric acid (mmol/L)	C-peptide (ng/mL)	Insulin (U/mL)	Somatropin (ng/mL)	Adrenocorticotrophic hormone (pg/mL)	Cortisol (nmol/L)
12 h	4.4	1.5	0.09	1.41	0.8	1.5	30.3	301
36 h	2.2	2.5	1.69	0.55	<0.4	1.4	37.2	416

表3 实验室检测的主要结果

Tab 3 Main results of laboratory test items

Item	Oct 31th	Nov 4th	Nov 6th	Nov 9th	Reference interval
RBC ($\times 10^{12}/L$)	7.28	7.67	7.14	7.16	4.30–5.80
Hb (g/L)	217	229	213	216	130–175
Hct (%)	69.3	71.4	66.8	67.7	40–50
WBC ($\times 10^9/L$)	26.76	21.65	16.55	17.79	3.50–9.50
ALT (U/L)	17	13	13	33	9–50
AST (U/L)	30	24	21	40	15–40
cTnT (ng/mL)	0.020	0.024	0.016	0.011	<0.03
CK-MB mass (ng/mL)	1.4	1.1	1.2	1.3	0–4.87
MYO (ng/mL)	34.4	29.4	32.1	36.9	28–72
NT-proBNP (pg/mL)	3 924.0	956.0	468.0	817.0	0–300

IGF-2)可发挥胰岛素样功能,引起低血糖,并且这类低血糖发作期间通常酮体为阴性^[6]。而本例患者饥饿试验后表现为酮体阳性,胰岛素含量极低,不符合肿瘤分泌 IGF-2 引起低血糖的实验室检查特征。

反应性低血糖 临床研究表明,患者进餐后血糖上升,刺激胰腺胰岛素分泌过剩,致使血糖大幅下降,会引起临床低血糖症状^[7]。本例患者血糖结果均为空腹状态检测,不符合反应性低血糖指征。

药物性低血糖 本例患者既往无服磺脲类药物史及胰岛素注射史。

糖尿病所致低血糖 糖尿病治疗会引起患者出现低血糖,是糖尿病治疗的急性并发症之一,会对机体多系统功能造成损害^[8]。本例患者否认糖尿病病史,无口干、多饮、多食、多尿等糖尿病症状,监测血糖无升高情况,亦不考虑。

代谢性疾病 虽然甲状腺素不是胰岛素反调节激素,但甲亢可以干扰葡萄糖代谢。其与胰腺 β -细胞对葡萄糖敏感性增加导致胰岛素分泌增加有关,也与胰岛素外周作用受到拮抗有关。后遗效应通常占主导,导致未治疗的患者葡萄糖耐量受损^[9]。本例患者甲状腺功能正常,亦不考虑。

MPN MPN是分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞不断地克隆性增殖所致的一组肿瘤性疾病,

伴肝、脾或淋巴结肿大^[10]。本例患者PET-CT检查示:骨髓弥漫性糖代谢增高,考虑与白细胞异常升高相关,与骨髓基因学检查结果相符;同时可见脾脏增大(局部梗死可能)、胆囊炎、盆腔积液、心脏增大;骨髓细胞学检查发现骨髓增生明显活跃,髓象中粒、红、巨三系增生明显活跃,粒系伴核左移,形态未见明显异常。同时对MPN的相关分子标志物突变情况进行检测,包括JAK2 V617F/rs77375493、AK2 EXON12、MPL W515L/rs121913615 以及MPL W515K/rs121913616,其中JAK2 V617F突变为阳性,此突变在真性红细胞增多症患者中占95%,原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化中占50%~60%^[11-13],提示患者有MPN可能。

本例患者血常规三系增高,但促红细胞生成素不高。结合PET-CT提示骨髓弥漫性糖代谢增高,结合骨髓细胞学、基因学检查,可诊断为MPN。我们推测患者采血时间与送检时间有时相差较长,且患者血液标本采集后,MPN引起的血液白细胞以及红细胞含量升高导致待测标本中葡萄糖消耗增加,造成了血清血糖结果的假性降低。我们进行葡萄糖酵解抑制试验进行验证,采用含糖酵解抑制剂氟化钠的抗凝管进行血液标本采集^[14],与普通血清标本血糖结果进行比较,证明血液细胞糖酵解对血清血糖检测结果的影响。我们选择患者和健康者于

动静脉部位分别采血,动脉血采用氟化钠抗凝管,静脉血分为氟化钠抗凝管与普通促凝管两支,以即刻离心、静置3 h后离心、即刻离心后再静置3 h等3种方式进行血糖检测(表4)。结果显示:患者静置3 h后离心检测的血糖值大幅度降低,且促凝剂比氟化钠抗凝剂的降幅更大,这与我们的推测结果相符。

表4 葡萄糖酵解抑制试验结果
Tab 4 Results of glucose glycolysis inhibition test

Blood sampl and anticoagulant	Test method and comparison				
	Immediate centrifugation test (mmol/L)	Centrifuge after standing for 3 h (mmol/L)	Decrease (%)	Repeated immediately after centrifugation and standing for 3 h (mmol/L)	Decrease (%)
Patient					
Artery					
NaF	4.72	—	—	4.61	−2.3
Coagulant	—	—	—	—	—
Venae					
NaF	4.66	3.79	−18.7	4.60	−1.3
Coagulant	4.66	2.49	−46.6	4.61	−1.1
Healthy					
Artery					
NaF	5.26	—	—	5.23	−0.6
Coagulant	—	—	—	—	—
Venae					
NaF	5.09	4.85	−4.7	5.06	−0.6
Coagulant	5.03	4.38	−12.9	5.03	0

临床实验室见到低血糖结果,需要谨慎鉴别真性低血糖还是假性低血糖。血糖<2.8 mmol/L而无低血糖症状称为假性低血糖。由于血液中细胞的糖酵解和分解作用,全血中的葡萄糖浓度在室温中每小时降低5%~7%^[15],这与本次葡萄糖酵解抑制试验的结果大致符合。另外,单独测定葡萄糖时建议采用添加了氟化钠的抗凝试管,氟化钠可有效抑制糖酵解,提高血糖结果的准确性^[16]。本例患者口服芦可替尼10 mg,每日2次,血液科随访。出院诊断:慢性MPN,假性低血糖,十二指肠术后,心功能不全,完全性右束支阻滞,脾大部分梗死,胆囊炎,胸腔积液。

我们归纳总结了临床检测中遇到异常低血糖时的应对思路:查看患者采样时间是否与检测时间相差过长,以及患者血常规报告是否有红/白细胞极度增高,从而导致检验结果降低;及时与临床沟通,询问患者是否有相关低血糖症状以及服用药物情况,若临床症状与低血糖症状不符合,则建议检测指尖血糖或使用灰头管复查。

检验科在实际工作中遇到低血糖时,不能一味按照危急值处理,报告审核人员应引起重视。本例

中患者葡萄糖检测结果与临床表现并不相符,结合分析前因素和患者自身情况,通过与临床的沟通,从临床意义接近的不同项目间的逻辑关系能有效发现异常检验报告,正确判断低血糖的真正原因,为临床提供真实可靠的危急值。

作者贡献声明 邵文琦 研究构思,论文撰写。朱丽娜 病史采集,论文撰写。王蓓丽,潘柏申 论文指导。郭玮 研究构思,论文指导。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].国际内分泌代谢杂志,2021,41(5):482-548.
- [2] LAVERNIA F, KUSHNER P, TRENCE D, *et al*. Recognizing and minimizing hypoglycemia: the need for individualized care[J].*Postgrad Med*, 2015, 127(8): 801-807.

(下转第474页)

- resection of the prostate: report of a case [J]. *Arch Esp Urol*, 2006, 59(6): 651-652.
- [13] VACCHIANO G, ROCCA A, COMPAGNA R, *et al.* Transurethral resection of the prostate, bladder explosion and hyponatremic encephalopathy: a rare case report of malpractice [J]. *Open Med (Wars)*, 2017, 12(1): 50-57.
- [14] GEORGIOS K, EVANGELOS B, HELAI HA. Intravesical explosion during transurethral electrosurgery [J]. *Scott Med J*, 2015, 60(2): E25-E26.
- [15] HIDEKI T, SHINGO M, KOJI C, *et al.* A simple technique for evacuating air bubbles with scum from the bladder dome during transurethral resection of bladder tumor [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2014, 9(4): 619-622.
- (收稿日期: 2022-06-11; 编辑: 王蔚)
-
- (上接第 470 页)
- [3] 中华医学会检验医学分会, 国家卫生和计划生育委员会临床检验中心. 便携式血糖仪临床操作和质量管理规范中国专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(36): 2864-2867.
- [4] KITTAH NE, VELLA A. Management of endocrine disease: pathogenesis and management of hypoglycemia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(1): R37-R47.
- [5] 胡瑞晴, 王清. 胰岛素瘤诊疗进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(2): 362-366.
- [6] DOUILLARD C, JANNIN A, VANTYGHM MC. Rare causes of hypoglycemia in adults [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2020, 81(2-3): 110-117.
- [7] 李志民. 反应性低血糖临床特征分析 [J]. *疾病监测与控制*, 2019, 13(4): 293-294, 297.
- [8] 林梅珍, 邓凤平, 欧倩. 糖尿病患者低血糖预警评分模型的研究进展 [J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(23): 195-198.
- [9] 叶小珍, 王坚. Graves病患者并发低血糖的研究进展 [J]. *江苏医药*, 2012, 38(9): 1088-1090.
- [10] 宋潜哲, 袁佳佳, 周圆. 骨髓增殖性肿瘤异质性与克隆演化 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(1): 93-100.
- [11] VAINCHENKER W, KRALOVICS R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2017, 129(6): 667-679.
- [12] NANN D, FEND F. Synoptic diagnostics of myeloproliferative neoplasms: morphology and molecular genetics [J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3528.
- [13] GUGLIELMELLI P, CALABRESI L. The MPL mutation [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2021, 365: 163-178.
- [14] ZHANG X, RONG C, LI H, *et al.* Glucose stability study: NaF/citrate plasma versus serum [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(3): 389-393.
- [15] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 糖尿病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议 [J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(1): 8-15.
- [16] 夏和平, 宋丽敏, 王燕. 几种常见血糖测定方法效果评价 [J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(7): 2558.
- (收稿日期: 2022-05-20; 编辑: 段佳)