

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.020
文章编号: 1005-8982(2019)24-0098-04

不同剂量胰岛素治疗儿童糖尿病酮症 酸中毒的疗效及安全性分析

邹海英, 杨玉, 杨利, 余珍, 张东光

(江西省儿童医院 内分泌代谢科, 江西 南昌 330006)

摘要: 目的 探讨低剂量和标准剂量胰岛素治疗儿童糖尿病酮症酸中毒(DKA)的疗效及安全性。
方法 选取2015年8月—2017年12月江西省儿童医院收治的DKA患儿80例,依据随机数字表法分为标量组和低量组,每组40例。标量组给予0.10 u/(kg·h)胰岛素治疗,低量组给予0.05 u/(kg·h)胰岛素治疗。比较两组尿酮体转阴时间、血糖降低速度、炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、疗效及并发症。**结果** 两组尿酮体转阴时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。标量组血糖降低速度高于低量组($P < 0.05$)。两组治疗后IL-6、IL-12及TNF- α 水平低于治疗前($P < 0.05$)。两组治疗后IL-6、IL-12及TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。标量组并发症发生率高于低量组($P < 0.05$)。**结论** 与标准剂量比较,低剂量胰岛素治疗儿童DKA的起效速度慢,但也具有良好的临床疗效,且具有更高的安全性,值得临床进一步推广。

关键词: 糖尿病酮症酸中毒; 胰岛素; 药物剂量计算; 儿童; 治疗结果; 安全

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Efficacy and safety of different doses of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children

Hai-ying Zou, Yu Yang, Li Yang, Zhen Yu, Dong-guang Zhang
(Department of Endocrinology and Metabolism, Jiangxi Children's Hospital,
Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of low dose and standard dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) in children. **Methods** Totally 80 young patients with DKA were selected from August 2015 to December 2017 in our Hospital, according to the random distribution, and all patients were divided into scalar group (40 cases) and low volume group (40 cases). Scalar group was treated with 0.1u/(kg·h) insulin, and low volume group was treated with 0.05u/(kg·h) insulin. The time of urine ketone body turning negative, blood glucose decreasing speed, inflammatory factors (IL-6, IL-12 and TNF- α), therapeutic effect and complications were compared between two groups. **Results** There was no statistically significant difference in the time of urine ketone body turning negative between the scalar group and the low-dose group ($P > 0.05$), and the blood glucose decreased faster in the scalar group than in the low-dose group ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, IL-12 and TNF- α in the scalar group and the low-dose group were lower than those before treatment ($P < 0.05$), while IL-6, IL-12 and TNF- α between the two groups showed no significant difference ($P > 0.05$). There was no significant difference in the total effective rate between the scalar group and the low-dose group ($P > 0.05$). The incidence of complications in the scalar group was higher than that in the low-dose group ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with the standard

dose, the action speed of low dose insulin on children's DKA is slow. But it also has good clinical efficacy and safety, which is worth for further clinical promotion.

Keywords: diabetic ketoacidosis; insulin; drug dosage calculations; child; treatment outcome; safety

糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是以高血糖、高血酮、酮尿、脱水、电解质紊乱及代谢性酸中毒为特征的一组症候群^[1]。目前, 治疗 DKA 主要通过补充胰岛素为主, 但其补充胰岛素的剂量临床尚无统一标准^[2]。有研究显示, 大量注射胰岛素易导致患儿血糖出现变化, 从而引发一系列不良反应, 不利于后续治疗^[3]。本研究通过不同剂量胰岛素治疗儿童 DKA, 探讨其对儿童 DKA 的有效性 & 安全性研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 8 月—2017 年 12 月江西省儿童医院收治的 DKA 患儿 80 例 (新诊断糖尿病 65 例, 再次入院 15 例)。纳入标准: ①采用 2009 年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组儿童 DKA 诊疗标准^[4]; ②患儿家属签署知情同意书。排除标准: ①有免疫性疾病和遗传性家族史; ②院前 1 个月有抗炎、抗凝等治疗史; ③有心、肝及肾等严重性疾病; ④拒绝或终止本研究者。依据随机数字表法分为标量组和低量组, 每组 40 例。标量组男性 18 例, 女性 22 例; 年龄 10 个月 ~ 13 岁; 体重 5.66 ~ 15.56 kg; 糖尿病病程 0.5 ~ 48.0 个月; 血糖 13.21 ~ 28.34 mmol/L。低量组男性 21 例, 女性 19 例; 年龄 10 个月 ~ 13 岁; 体重 5.35 ~ 15.45 kg; 糖尿病病程 0.5 ~ 48.0 个月; 血糖 13.23 ~ 28.45 mmol/L。本研究通过医院伦理委员会批准。两组性别、年龄、体重、糖尿病病程、血糖比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.2 方法

所有患儿治疗前给予综合抢救措施: 首次生理

盐水快速补液扩容纠正休克, 并在 48 h 内均衡补液 (总量一般为体重的 6.5%) 以继续纠正脱水。每小时测血糖水平, 每 4 h 进行血气分析及电解质检测。补充电解质, 治疗各种诱因及原发病, 在液体治疗开始 1 ~ 2 h 后进行胰岛素治疗, 标量组给予 0.10 u/(kg·h) 胰岛素 (巴西诺和诺德公司, 国药准字 J201001171, 3 ml : 300 u) 治疗, 低量组给予 0.05 u/(kg·h) 胰岛素治疗, 血糖降至 ≤ 13.8 mmol/l 时使用含葡萄糖的 0.9% 生理盐水或 0.45% 生理盐水进行补液。

1.3 指标观察和标准

观察并记录所有患儿尿酮体转阴时间、血糖降低速度, 以及治疗前后炎症因子水平、治疗疗效及并发症。采用德国西门子公司 IMMULITE 1000 血糖检测仪监测血糖 1 次/h, 检测方法为己糖激酶法, 葡萄糖测定试剂盒 (规格: ADVIA2400) 由美国西门子诊断股份有限公司提供。尿酮体转阴时间为患儿就诊到尿酮体转阴的时间, 血糖降低速度 = (患儿就诊时血糖水平 - 尿酮体转阴时间血糖水平) / 尿酮体转阴时间。

炎症因子水平检测: 所有患者于治疗前后抽取上臂静脉血 3 ml 置入无菌试管中, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清, 化学发光法检测白细胞介素 -6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 -12 (Interleukin-12, IL-12) 及肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor α , TNF- α), 试剂盒均购自德国西门子公司。

治疗疗效^[5]: 症状及体征完全消失, 尿酮体连续 3 次转阴, 血糖恢复正常, 血常规、电解质及血气分析均正常为痊愈; 症状及体征改善, 尿酮体 (+), 血糖稍高于正常值, 血常规、电解质及血气分析均好转为有效; 症状及体征无改善, 各项治疗无改善为无效。治疗有效率 = (痊愈 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。并发症: 低钾血症、低血糖、脑水肿。

表 1 两组患儿一般资料比较 ($n = 40$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
标量组	18/22	6.92 \pm 5.56	5.62 \pm 7.05	24.23 \pm 22.71	22.12 \pm 8.22
低量组	21/19	6.89 \pm 5.49	5.57 \pm 7.04	24.50 \pm 22.73	22.32 \pm 8.09
χ^2/t 值	0.450	0.024	0.032	0.053	0.110
P 值	0.502	0.981	0.975	0.958	0.913

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组尿酮体转阴时间、血糖降低速度比较

两组尿酮体转阴时间比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组血糖降低速度比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 标量组血糖降低速度高于低量组。见表 2。

2.2 两组治疗前后炎症因子水平比较

标量组治疗前后 IL-6、IL-12 及 TNF- α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 21.140$ 、 21.293 和 22.749 , 均 $P = 0.000$); 治疗后低于治疗前。低量组治疗前后比较, 差异有统计学意义 ($t = 21.684$ 、 20.979 和 21.378 , 均 $P = 0.000$); 两组治疗后 IL-6、IL-12 及

表 2 两组患儿尿酮体转阴时间、血糖降低速度比较

($n = 40, \bar{x} \pm s$)

组别	尿酮体转阴时间/h	血糖降低速度/(mmol/h)
标量组	17.46 \pm 1.63	7.23 \pm 0.77
低量组	17.50 \pm 1.77	5.45 \pm 0.53
t 值	0.105	12.043
P 值	0.917	0.000

TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)。两组治疗前后 IL-6、IL-12 及 TNF- α 差值比较, 差异无统计学意义 ($t = 0.746$ 、 1.485 和 0.907 , $P = 0.458$ 、 0.142 和 0.367)。见表 3。

2.3 两组患儿疗效分析

两组治疗有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.125$, $P = 0.723$)。见表 4。

2.4 两组患儿并发症发生率比较

两组并发症发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.205$, $P = 0.004$), 低量组低于标量组。见表 5。

表 3 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($n = 40, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6			IL-12			TNF- α		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
标量组	48.83 \pm 5.51	26.42 \pm 3.82 [†]	22.41 \pm 1.69	80.78 \pm 6.89	50.76 \pm 5.66 [†]	30.02 \pm 1.23	66.32 \pm 6.53	42.53 \pm 1.05 [†]	23.79 \pm 5.48
低量组	48.54 \pm 5.41	26.43 \pm 3.51 [†]	22.11 \pm 1.90	80.12 \pm 6.66	50.43 \pm 5.98 [†]	29.69 \pm 0.68	65.25 \pm 6.61	42.56 \pm 1.24 [†]	22.69 \pm 5.37

注: [†] 与治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 4 两组患儿疗效比较 [$n = 40$, 例 (%)]

组别	痊愈	有效	无效	有效率
标量组	20 (50.00)	15 (37.50)	5 (12.50)	35 (87.50)
低量组	19 (47.50)	17 (42.50)	4 (10.00)	36 (90.00)

表 5 两组患儿并发症情况 [$n = 40$, 例 (%)]

组别	低钾血症	低血糖	脑水肿	发生率
标量组	13 (26.00)	6 (12.00)	0 (0.00)	19 (47.50)
低量组	6 (12.00)	1 (2.00)	0 (0.00)	7 (17.50)

3 讨论

DKA 是小儿糖尿病的严重并发症之一, 其病因主要由感染、饮食或治疗不当及各种应激因素导致胰岛素分泌与合成降低, 从而引起尿液、血液的酮体大量积聚引发的酮症酸中毒, 临床主要表现为血酮、血

糖水平升高、酸中毒及脱水等症状, 具有较高的病死率^[6]。近年来随着生活节奏及饮食方式的改变, 小儿 DKA 的发病率有明显上升的趋势, 如何针对性提高小儿 DKA 的疗效具有重要的临床意义^[6]。

胰岛素是一种人体内促合成激素, 可解除机体高分解状态, 调节负氮平衡, 诱导氮丢失下降, 进而促进脂肪、糖类物质及蛋白合成, 也是目前治疗 DKA 的主要药物, 可有效改善小儿 DKA 的异常代谢, 缓解其临床症状, 为预后转归提供良好的疗效^[7]。但也有研究报道指出, 大量注射胰岛素易导致患者血糖快速降低, 引起血浆渗透浓度迅速降低, 继而出现低血压、脑水肿等, 对患者预后有不良影响^[8]。此外, IL-6、IL-12 是白细胞介素家族成员, 其激活与调节免疫细胞, 介导 T、B 细胞活化、增殖与分化, 在炎症反应中起重要作用^[9]。TNF- α 是一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子, 参与介导广泛的炎症

反应^[10]。

本研究给予 DKA 患儿 0.10 和 0.05 μ (kg · h) 胰岛素治疗, 结果发现标量组和低量组酮体转阴时间基本相同, 前者血糖降低速度明显高于低量组, 表明注射胰岛素可有效改善患儿的血糖, 且标量组的血糖降低速度较快。陈加华等^[11]将 30 例 DKA 患者纳入样本, 通过对小剂量胰岛素疗效的探究, 发现整体来看血糖的降低速度比较偏慢, 仅为 (5.25 ± 2.61) mmol/h, 而本研究为 (5.45 ± 0.53) mmol/h, 两者基本无相差。这有可能由于小剂量胰岛素的浓度对酮体生成、脂肪分解及蛋白合成的效应最大, 有效控制低血糖发生率, 从而降低血糖的降低速度^[12]。同时本研究中标量组和低量组治疗后 IL-6、IL-12 及 TNF- α 水平低于治疗前, 两组治疗后比较无差异, 与刘斐等^[13]研究结果基本相同, 表明不同剂量的胰岛素均能改善 DKA 机体的炎症反应。这有可能由于小剂量注射胰岛素是 DKA 患儿承受的最佳临界值, 而胰岛素可改善机体的蛋白质代谢, 促使糖氧化利用增加, 从而抑制胰酶及胰腺组织异常激活分泌的细胞因子, 形成抗炎因子, 改善其炎症水平。同时两组的治疗有效率基本相同, 进一步表明低剂量的胰岛素也具有足够的疗效。这有可能由于健康人体每日产生胰岛素 48 u, 而本研究中给予低剂量胰岛素足以抑制机体肝糖原分解、糖原异生, 还可阻止脂质分解、酮体合成, 促使肌肉及脂肪组织等摄取和利用葡萄糖达到缓解和治疗 DKA 的效果。王敏智等^[14]在探究小剂量胰岛素持续滴注治疗小儿糖尿病酮症酸中毒的临床有效性中发现, 采用低剂量胰岛素治疗的观察组治疗总有效率为 91.3%, 而采用常规剂量胰岛素治疗的对照组治疗总有效率为 76.1%, 观察组高于对照组, 由此认为低剂量的胰岛素治疗 DKA 疗效显著, 可有效改善患儿健康状况。此外, 标量组并发症发生率高于低量组, 且两组均无脑水肿发生, 提示低剂量胰岛素对 DKA 患儿有良好的安全性。这有可能是低剂量胰岛素可控制血糖降低速度, 同时可促使细胞外部钾离子转移至细胞内, 进一步降低低血钾发生。

综上所述, 与标准剂量比较, 低剂量胰岛素治疗 DKA 患儿的起效速度慢, 但具有良好的临床疗效, 且具有更高的安全性, 值得临床作进一步推广。

参 考 文 献:

- [1] NIU J, GILLILAND M G F, JIN Z, et al. MCP-I and IL-1 β expression in the myocardia of two young patients with Type 1 diabetes mellitus and fatal diabetic ketoacidosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(1): 71-79.
- [2] DOVC K, TELIC S S, LUSA L, et al. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nationwide prospective 12-year time trends analysis[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(1): 33-40.
- [3] 王一川, 刘晓静. 探讨不同剂量胰岛素对小儿糖尿病酮症酸中毒的治疗效果 [J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19(11): 94-95.
- [4] 儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南 (2009 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(6): 421-425.
- [5] 叶先智. 不同方案胰岛素静注治疗糖尿病酮症酸中毒疗效对比研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(15): 103-105.
- [6] WOLFS DORF J I. The international society of pediatric and adolescent diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: do the guidelines need to be modified[J]. *Pediatr Diabetes*, 2014, 15 (4): 277-286.
- [7] 董秀丽, 刘明岭, 王晶, 等. 微量泵泵注胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒起始剂量分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(12): 1238-1241.
- [8] 成珉, 周旦阳, 陈惠萍, 等. 胰岛素泵在糖尿病酮症酸中毒中的疗效与安全性 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(4): 582-584.
- [9] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2014, 6(10): 1-16.
- [10] 刘海逸, 张欣荣, 岳晓丹, 等. 黄连解毒汤对糖耐量减低大鼠的糖尿病延缓作用 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37(3): 149-154.
- [11] 陈加华. 使用间歇小剂量胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒 30 例疗效分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(S2): 14-15.
- [12] 李云婷, 陈丽荣, 李诗阳, 等. 老年糖尿病酮症酸中毒患者外周血氧化应激及炎症指标的改变 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(13): 3205-3207.
- [13] 刘斐, 姚杰, 马琴琴, 等. 胰岛素不同给药方式治疗糖尿病酮症酸中毒患者高血糖的疗效 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(1): 72-74.
- [14] 王敏智. 探究小剂量胰岛素持续滴注治疗小儿糖尿病酮症酸中毒的临床有效性 [J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19(12): 89-90.

(唐勇 编辑)