

指南解读

文章编号:1005-2224(2010)11-0850-04

《中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南》(2009年版)解读

巩纯秀,杨秋兰

中图分类号:R72 文献标志码:B

1 指南制定背景

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)在1型糖尿病(T1DM)及2型糖尿病(T2DM)患者中均可发生,是儿童糖尿病患者发病和死亡的首要原因。DKA发生率存在地域差异,与糖尿病发生率并不相符。欧美国家新发糖尿病DKA发生率为15%~70%^[1],其中,儿童T2DM患者诊断时DKA发生率为5%~25%^[2-3]。DKA发生率与年龄相关,<5岁儿童占DKA总发生率的35%,系因小年龄儿童糖尿病前期“三多一少”症状不明显,常延误诊断而致。儿童糖尿病患者常以DKA起病,易造成误诊,且起病急、进展快,其病死率高达0.15%~0.30%。国内尚无关于儿童DKA的指南方案,因此,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组成员根据国内外儿童糖尿病DKA循证医学诊治研究进展,参照多个国际学会的相关指南与共识,经过充分讨论,在达成共识的基础上,于2009年在国内首次颁布了《中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南》,以进一步规范国内儿童DKA的诊断与治疗。本指南力求实用及广泛适用,以利于提高临床儿科及内分泌科医生对DKA的认识、降低DKA死亡风险及避免严重并发症如脑水肿发生。现就本指南的特点、与以往制定的儿童DKA治疗方案的区别、临床应用中有问题进行解读。

2 与2001版诊疗方案的区别

2009年版指南与以往儿童DKA的经典诊疗方案相比,不仅强调了补液和胰岛素治疗的规范性执行方案,而且在此基础上,对中国2001年版儿童时期T1DM诊疗方案中涉及DKA的部分进行了补充和修订。具体表现如下几方面:(1)增加了DKA的定义、流行病学、临床表现等,以方便临床医生更好地认识儿童DKA;按照循证医学证据列举了

儿童DKA高危因素、预防措施等内容,为糖尿病患儿的教育及自我管理提供依据;新增加了DKA和高糖高渗状态并存的诊断,以提高临床医生对高糖危象的识别能力及警惕性;并发脑水肿是DKA的主要死亡原因,引起国内越来越多学者对其发病机制和处理方案的关注,2009年版指南基于国内外的研究成果,第一次系统地对DKA并发脑水肿的诊疗予以阐述,其意义深远。(2)对DKA的诊断标准进行了修改:①将血糖水平规定为>11.1 mmol/L,提出了血糖正常性DKA;②删去了阴离子间隙、尿糖作为诊断条件之一;③补充了DKA的严重程度分级。(3)在DKA的治疗上细化了治疗流程,采用国际儿童青少年糖尿病学会(ISPAD)方案,强调了贯穿治疗始终的及时评估并且调整治疗的必要性,同时进行了大量的修改。①推荐48 h补液法代替传统补液法作为首选补液方法;②强调补钾重要性,主张早期、长疗程补钾;③增加了关于低磷血症的处理;④提出碱性液的严格应用指征,界定纠酸治疗的动脉血气pH标准为<6.9;⑤推荐胰岛素剂量输注速度为0.05~0.10 U/(kg·h);⑥推荐启动含糖液的血糖阈值为12~17 mmol/L,主张血糖水平维持在8~12 mmol/L。此外,该指南也补充了治疗中评估内容,特别是监测血钠对于评估脑水肿倾向的重要性。

3 指南应用中的有关问题

3.1 DKA的诊断标准 本次指南将DKA诊断标准中血糖水平规定为>11.1 mmol/L,与之前国内教科书及糖尿病诊疗常规中提出的“诊断DKA的血糖标准为>16.8 mmol/L”相比有所下降,其原因是因为临床中发现有些儿童糖尿病患者发生DKA时,血糖可能并未明显升高,偶尔可见血糖位于正常范围或仅轻度升高(11.2~16.8 mmol/L)但仍然发生酮症酸中毒者,即血糖正常性DKA(euglycemic ketoacidosis)^[4-5],此情况见于空腹时间较长、脱水不严重或肾小球滤过率很高,可大量排出尿糖的患儿。故在诊断标准中降低了对血糖水平的要求,而更强调对患儿各项实验室指标及临床表现的综合分析,旨在提高对DKA的识别及早期发现能力。

基金项目:首都发展基金[2009-1046]

作者单位:首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045

电子信箱:chunxiugong@yahoo.com.cn

肾糖阈值与肾功能相关,且与血糖对应性差,对高糖危险的评估滞后,故本指南删去尿糖作为DKA诊断标准,临床应用时可将其作为初筛和参考。DKA时往往存在水电解质紊乱,因此阴离子间隙不能真实反映体内酸中毒程度,本指南不予采用,而以 $\text{pH} < 7.3$ 或 $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/L}$ 作为诊断条件;同时指南还以血 pH 值下降程度为依据,提出了DKA严重程度的分度,为更好地了解患者病情及制定有效的治疗方案提供参考依据,有助于提高DKA治疗的成功率。指南中对酸中毒程度的描述为①轻度: $\text{pH} < 7.3$,或 $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/L}$;②中度: $\text{pH} < 7.2$,或 $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$;③重度: $\text{pH} < 7.1$,或 $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mmol/L}$ 。

3.2 DKA的高危因素与预防措施 复发性DKA的发生率为 $0.01 \sim 0.1/(\text{年} \cdot \text{人})^{[6-10]}$,占DKA年总住院人数的25%^[11]。本指南基于循证医学证据列举了DKA的相关高危因素,其中已经确诊为糖尿病的患儿发生DKA,大部分(75%)是因胰岛素遗漏注射或治疗不当所致^[12-13],少部分(25%)因发生并发症时血糖控制不佳^[13-15],部分青春期女性患儿则因节食而导致进食紊乱。Ellis等^[16]进行为期2年的前瞻性临床实验结果表明,进行强化糖尿病心理行为教育的患儿复发性DKA的发生率明显下降,且减少了住院费用;Vanelli等^[17]于1991—1998年在意大利南部Parma镇进行了关于儿童T1DM的早期症状识别宣传教育,在长达8年的时间内于学校、诊所、药房等地方广泛开展活动,最终获得鼓舞人心的结果:当地DKA发生率由78%下降至12.5%,此即著名的“Parma战役”。基于此,2009年版指南重申了对糖尿病患儿加强自我管理能力的必要性。

3.3 DKA合并高渗性高血糖状态 T2DM患儿可出现高渗性高血糖状态(hyperosmolar hyperglycemic state, HHS),T1DM发生HHS较罕见,HHS过去又称为高血糖高渗性非酮症昏迷,以严重高血糖而无明显DKA、血浆渗透压升高、失水和不同程度的意识障碍为特征^[18-22]。HHS病死率高于DKA,其病死率还与渗透压有关:血清渗透压 $< 350 \text{ mmol/L}$ 时为7%; $> 375 \sim 400 \text{ mmol/L}$ 时病死率上升至37%^[23]。DKA与HHS在T1DM及T2DM重症患儿中均可合并存在。因此,若患儿血糖 $> 33.3 \text{ mmol/L}$ 、尿酮体阳性、血清渗透压 $> 320 \text{ mmol/L}$,就应考虑DKA合并HHS,此状态患儿病死率很高。2003年美国糖尿病学会首次在糖尿病诊疗指南中将糖尿病DKA及HHS作为专论单独进行了论述,将DKA合并HHS称为高血糖危险,在治疗、检测及护理等方面提出了更加详细的方案。本指南首次在国内的DKA诊疗规范中提出了DKA及HHS并存的状态,旨在提高临床医师对高糖危险的识别能力及警惕性,有助于早期及时纠正高糖危险,降低病死率。

3.4 关于补液方法 临床估计脱水程度常是主观和不精确的,因酸中毒时代偿性深大呼吸引起口唇干燥、毛细血管收缩而导致肢端凉、末梢循环不足等临床表现,这些体征常致临床对DKA脱水程度估计过重,造成过度补液。既往临床研究发现,补液量 $> 4 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h})$ 、前4 h补液量过

大等都是脑水肿的高危因素;48 h补液法规定:对于难以准确判断脱水程度的患者,每日液体总量一般不超过每日维持量的1.5~2倍,相对于传统补液法更强调要匀速、持续,48 h补液法一般不需额外考虑继续丢失量,液体复苏所补充的液体量一般无需从总量中扣除,临床更易于实践。作为DKA治疗核心内容之一,目前国际上劳森-威尔金斯儿科内分泌学会(LWPES)、欧洲小儿内分泌协会(ESPE)、ISPAD等权威组织均推荐采用48 h均衡补液法作为DKA的补液方法。2009年版指南亦首选该方法。

3.5 补液过程中的及时评估 2009年版指南提出,DKA治疗过程中应及时评估且调整治疗,特别强调了对血浆渗透压及血钠的监测。通常血浆渗透压每小时下降 $> 3 \text{ mmol/L}$ 提示有脑水肿的危险;当血浆渗透压 $> 310 \text{ mmol/L}$ 时需警惕高渗状态。同时,有效渗透压对于估计脱水程度有参考作用,对于指导液体疗法很有价值。国内外多个关于DKA并发脑水肿的高危因素研究表明,治疗过程中血钠上升缓慢,甚至下降,是发生脑水肿的危险因素。许多研究已经表明,可将血钠下降作为与脑水肿倾向相关的为数不多的实验室指标之一,因此,该指南强调应监测血钠的变化趋势。

3.6 谨慎补碱 DKA患儿酸中毒是由于酮体及乳酸大量堆积所致而非 HCO_3^- 不足,不宜常规补碱,且补碱不能过多、过快。严重酸中毒可补液促进有机酸排泄、胰岛素促进酮体消除,自然纠正代谢紊乱。而补碱过多过快,血 pH 值很快升高而脑脊液 pH 值仍低,易加重中枢神经系统酸中毒,发生脑水肿;补碱过多过快不利于氧合血红蛋白释放氧气,导致组织缺氧,从而加剧外周组织酸中毒;与此同时,也加重水电解质紊乱。多年来,人们一直认为严重DKA时,血 pH 明显偏低是危及患儿生命的重要因素,所以在输液和应用胰岛素基础上补充碳酸氢盐是一项重要治疗措施^[24-25]。关于纠酸治疗的 pH 值界定,有的学者认为应该在 $\text{pH} < 6.9$ 时再给予碳酸氢盐治疗,儿科教科书及2001年版的经典诊疗方案皆推荐在血 $\text{pH} < 7.1$ 时使用碳酸氢盐,目前尚无统一标准。Green等^[26]分析了9例重度DKA($\text{pH} 6.73 \sim 7.0$)不用碳酸氢盐,仅给输液及胰岛素应用的实验结果显示,两组患者在酸中毒的纠正时间、并发症发生率等方面差异无统计学意义,碳酸氢钠治疗组患者的住院时间反而较对照组延长。也有学者认为,碳酸氢盐的积极应用是脑水肿发生的危险因素之一,且导致酮血症纠正延迟,延长住院时间^[27-28]。Narins等^[29]则指出,目前尚无可靠的临床及实验学证据足以否定碱性液的临床应用价值,同时提出在血流动力学极度不稳定时,碱性液仍然是一项重要挽救措施。基于此,本指南规定只有当动脉血 $\text{pH} < 6.9$,休克持续不好转,酸中毒引起心肌收缩力下降和周围血管舒张障碍并可能进一步损害组织灌注时,可考虑使用碱性液,且静点速度宜慢。对于碱性液的应用指征予以严格限制。

3.7 合理应用胰岛素 究其病因,DKA是由于胰岛素的

相对或绝对缺乏引起的,同时胰岛素可抑制脂肪分解、阻断酮体生成、促进酮体代谢,因此,应用胰岛素对于DKA的治疗至为关键。该指南强调,只有在通过急诊复苏体克完全恢复,含钾盐水补液开始后,胰岛素才可应用,以防止低钾发生。过去曾沿用的在开始输液前静脉推注1次胰岛素(0.1 U/kg)的做法已被禁止,因为其可能增加脑水肿的风险。指南推荐胰岛素输注速度一般不低于0.05 U/(kg·h),以保证DKA的有效纠正,且该指南及国外学者主张胰岛素静脉维持至酮体消失后,再改皮下注射,而不是根据血糖水平决定。

葡萄糖与胰岛素同时滴注有助于胰岛素依赖性组织对葡萄糖利用的恢复,因胰岛素降血糖作用快速,而酮体代谢较缓慢,如不注意补充糖,可出现低血糖和酮血症并存,补充葡萄糖不仅可预防低血糖的发生,还可为胰岛素提供充足的代谢底物,为机体提供能量,阻断酮体生成。指南推荐启动含糖液的血糖阈值为12~17 mmol/L,主张血糖维持在8~12 mmol/L,皆高于经典诊疗方案的推荐值,有利于胰岛素在合适的葡萄糖环境中发挥最优化作用。

3.8 脑水肿的诊治 DKA并发脑水肿由Dillon等在1936年首次描述,是糖尿病患儿主要死亡原因,其病死率高(21%~24%),可造成永久性神经系统损害,因此本指南强调了对于脑水肿的识别指标及紧急处理方案。关于脑水肿发病机制及高危因素尚不明确,且国内相关资料较少。本指南着重从相关实验室指标及治疗方案与脑水肿发生进行讨论,为临床上如何预防脑水肿提供了有价值研究证据。Glaser等^[30]搜集了15年间61例DKA患儿,并与正常儿童、DKA无并发症脑水肿患儿进行对照分析,得出DKA并发脑水肿的危险因素:严重酸中度或低碳酸血症、血清尿素氮升高及治疗中不适当应用碳酸氢盐等。Edge等^[31]的研究结论与之相似,同时发现重度DKA(严重低碳酸血症、严重酸中毒)、治疗过程中血清钠浓度上升缓慢甚或出现低钠血症、前4h补液量过大、补液的第1小时内即使用胰岛素等也是诱发脑水肿的危险因素。Lawrence等^[32]基于69例DKA并发脑水肿的流行病学分析得出,小年龄、新发患儿易并发脑水肿。因此,临床上应重视对于血电解质、尿素氮等监测,并且规范补液、胰岛素及纠酸治疗,以期早期识别脑水肿发生的倾向,避免因治疗不当造成脑水肿。

参考文献:

- [1] Wolfendorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis [J]. *Pediatr Diabetes*, 2007, 8: 28-43.
- [2] Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan [J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2005, 14(2): 65-75.
- [3] American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23: 381-389.
- [4] Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during peri-

- ods of insulin deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(5): 1192-1198.
- [5] Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, et al. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study [J]. The Bart's-Oxford Study Group, *Diabetologia*, 1994, 37(1): 70-74.
- [6] Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use [J]. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10(1): 33-37.
- [7] Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, et al. Factors associated with glycemic control, a cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(7): 1146-1153.
- [8] Smith CP, Firth D, Bennett S, et al. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children [J]. *Acta Paediatr*, 1998, 87(5): 537-541.
- [9] Morris AD, Boyle DI, Memahon AD, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus, the DARTS/MEMO Collaboration, Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit [J]. *Lancet*, 1997, 350(9090): 1505-1510.
- [10] Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes [J]. *JAMA*, 2002, 287(19): 2511-2518.
- [11] Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, et al. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis [J]. *Arch Dis Child*, 2001, 85: 16-22.
- [12] Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population [J]. *J Pediatr*, 1985(107): 195-200.
- [13] Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis [J]. *Am J Emerg Med*, 2001, 19: 270-273.
- [14] Hoffman WH, O'Neill P, Khoury C, et al. Service and education for the insulin-dependent child [J]. *Diabetes Care*, 1978, 1: 285-288.
- [15] Glasgow AM, Weissberg-Benchell J, Tynan WD, et al. Readmissions of children with diabetes mellitus to a children's hospital [J]. *Pediatrics*, 1991, 88: 98-104.
- [16] Ellis D, Naar-King S, Templin T, et al. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31: 1746-1747.
- [17] Vanelli M, Scarabello C, Fainardi V. Available tools for primary ketoacidosis prevention at diabetes diagnosis in children and adolescents [J]. *Acta Biomed*, 2008, 79: 73-78.
- [18] Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management [J]. *Pediatr Rev*, 1990, 11(10): 297-304.
- [19] Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes [J]. *J Pediatr*,

- 2004, 144: 270-273.
- [20] Kershaw MJ, Newton T, Barrett TG, et al. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis: a report of three cases [J]. *Diabetic Med*, 2005, 22: 645-647.
- [21] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 1541-1552.
- [22] Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, 289(6451): 1035-1038.
- [23] 蔡庆华, 陈宁宁, 陈小青. 妊娠期糖尿病并酮症酸中毒七例报告[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2009, 17(9): 85-86.
- [24] Cardella F. Insulin therapy during diabetic ketoacidosis in children [J]. *Acta Biomed*, 2005, 76(S3): 49-54.
- [25] Jahagirdar RR, Khadilkar VV, Khadilkar AV, et al. Management of diabetic ketoacidosis in PICU [J]. *Indian J Pediatr*, 2007, 74(6): 551-554.
- [26] Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis [J]. *Ann Emerg Med*, 1998, 31(1): 41-48.
- [27] Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. European society for pediatric endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2004, 113: 133.
- [28] 熊丰, 曾燕, 张文, 等. 糖尿病酮症酸中毒并发脑水肿临床分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(11): 837-837.
- [29] Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the cause for its continued use [J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106(4): 615-618.
- [30] Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(4): 264-269.
- [31] Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(9): 2002-2009.
- [32] Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, et al. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis [J]. *J Pediatr*, 2005, 146(5): 688-692.

2010-09-11 收稿 本文编辑: 陈 婕

消 息

2011 中国儿童血液净化论坛征文通知

各位儿科同仁: 你们好!

鉴于2008年“5.12”汶川大地震现场急救工作暴露了我国儿科临床救治能力的不足。2008年6月1日卫生部医政司领导致函中华儿科学会指出: 通过这次抗震救灾工作, 我国基层医院和一些综合性医院儿科的临床救治能力还需要大力提高, 儿科的人员培训、机构设置还有待大力加强。这给我国现阶段儿科的发展提供了机遇和挑战。通过初步调查目前我国儿童血液净化专业工作, 无论儿童肾脏疾病和非肾脏疾病, 都需要血液净化技术的救治。但目前从儿童血液净化专业技术人员的数量和培训, 还是机构设置和装备, 都处于一个落后状态, 急需大力加强。为了提高认识在我国开展儿童血液净化工作的重要性和紧迫感, 由中国医师协会儿科医师分会儿科血液净化专业学组主办、珠海健帆生物科技有限公司协办, 将于2011年3月10~12日在长沙举行“2011中国儿童血液净化论坛”。论坛主题为“推进儿童血液净化, 提高儿科救治水平”。论坛将邀请我国儿童血液净化专家作如下专题讲演: (1) 儿童血液净化的适应证与禁忌证; (2) 儿童血液净化血管通路的建立; (3) 儿童腹膜透析; (4) 儿童血液透析; (5) 儿童血液透析滤过; (6) 儿童血液灌流; (7) 儿童血浆置换; (8) 儿童血液免疫吸附; (9) 儿童连续肾脏替代治疗; (10) 儿童血液净化时机的确定; (11) 儿童血液净化模式的选择; (12) 慢性肾衰竭儿童营养与透析; (13) 儿童透析并发症; (14) 儿童血液净化机构的设置与装备。

为了让广大儿科同仁参加此次学术盛会, 特向全国征文。征文内容包括以上专题相关的科研论著、临床研究、循证研究、病例报告、综述等。请于2011年2月12日前将800字以内的摘要以Word文档发至下列邮箱。联系人: 中南大学湘雅二医院儿科肾脏病专科 易著文, 联系电话: 0731-85292170, e-mail: yizhuwen@yahoo.com.cn

热诚欢迎全国同仁积极投稿。

中国医师协会儿科医师分会
2011 中国儿童血液净化论坛组委会