

· 指南与共识 ·

2022 年国际儿童青少年糖尿病学会《糖尿病酮症酸中毒和高血糖高渗状态》指南:解读与评述

赵一璟^{1,2} 王苏¹ 杨昱¹ 王昆¹ 刘超²

¹南京医科大学附属江宁医院,南京 211100; ²南京中医药大学附属中西医结合医院(南京中医药大学第三临床医学院),南京 210028

通信作者:刘超,Email:liuchao@jsatcm.com

【摘要】 2022 年 10 月,国际儿童青少年糖尿病学会发布了关于儿童糖尿病酮症酸中毒(DKA)和高血糖高渗状态(HHS)的诊治指南。和往年指南相比,该指南对 DKA 的诊断标准进行了更新,同时强调早期液体复苏、DKA 和 HHS 诊疗的差异性以及专业团队对儿童 DKA 治疗的重要性。本文旨在介绍并解读该儿童指南的要点,同时评述与 2020 年英国儿科内分泌与糖尿病学会儿童及青少年 DKA 指南和中华医学会糖尿病学分会成人 DKA 指南的差异部分,以期为临床医师及相关研究者更好地理解和管理儿童 DKA 和 HHS 提供借鉴。

【关键词】 儿童;糖尿病酮症酸中毒;高血糖高渗状态;国际儿童青少年糖尿病学会;指南

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230104-01006

Highlights of Management Guidelines for Children with Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State Zhao Yijing^{1,2}, Wang Su¹, Yang Yu¹, Wang Kun¹, Liu Chao². ¹Department of Endocrinology, the affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China; ²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of integrated traditional Chinese and Western medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@jsatcm.com

【Abstract】 The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) published the Management Guidelines for Children with Diabetic Ketoacidosis (DKA) and Hyperglycemic Hyperosmolar State(HHS) in October, 2022. Compared with previous guidelines, this guideline updates the diagnostic criteria of DKA, and emphasizes the differences of early fluid and electrolyte therapy, diagnosis and treatment between DKA and HHS, as well as the importance of professional teams in the management of children's DKA and HHS. This paper will introduce the key points of the guidelines and discuss the differences between children and adults with reference to the guidelines issued in 2020 by British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes and Chinese Diabetes Society in order to assist the clinicians to better understand and manage the pediatric patients with DKA and HHS.

【Keywords】 Children; Diabetic ketoacidosis; Hyperglycemic hyperosmolar state; International society for Pediatric and Adolescent diabetes; Guidelines

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230104-01006

2022 年,国际儿童青少年糖尿病学会(ISPAD)陆续制定或更新了十余部儿童青少年糖尿病相关指南,其中包括《糖尿病酮症酸中毒和高血糖高渗状态管理指南》(简称“新指南”)^[1]。本文旨在介绍并解读该指南要点,并探讨其与 2020 年英国儿科内分泌与糖尿病学会(BSPED)《儿童和青少年糖尿病酮症酸中毒指南》^[2]以及中华医学会糖尿病学分会

会(CDS)《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 版)》^[3]和《中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)》^[4]糖尿病酮症酸中毒治疗的差异部分,以期为临床医师及相关研究者提供借鉴。

1 儿童青少年糖尿病酮症酸中毒的诱因

儿童青少年糖尿病酮症酸中毒(DKA)通常见于新发糖尿病患者^[5-6]。胰岛素注射遗漏、胰岛素

泵出现故障等是 DKA 的常见诱因^[7]。此外,当患者发生严重感染、创伤等情况时,体内升糖激素会显著升高,患者出现胰岛素抵抗和相对性胰岛素缺乏,此时,尽管患者规律注射胰岛素,依然可能会出现代谢失衡。

2 儿童青少年糖尿病酮症酸中毒的临床表现和诊断

DKA 患儿会有口干、多饮、多食、多尿、体重下降等典型糖尿病的特征表现,同时伴有脱水及深大呼吸,严重者甚至出现意识障碍。但部分患儿症状缺乏特异性。

虽然儿童 DKA 的诊断均是基于高血糖、酮症和代谢性酸中毒,但不同国家的诊断标准存在差异。新指南强调,儿童 DKA 的诊断标准需满足以下 3 点:(1)高血糖(血糖 >11 mmol/L)。(2)静脉血 pH 值 <7.3 或血清碳酸氢盐 <18 mmol/L。(3)存在酮血症(β -羟丁酸 ≥ 3 mmol/L)或酮尿症(中到大量尿酮体)。DKA 的严重度分类如下:(1)轻度:静脉血 pH 值 <7.3 或血清碳酸氢盐 <18 mmol/L。(2)中度:静脉血 pH 值 <7.2 或血清碳酸氢盐 <10 mmol/L。(3)重度:pH 值 <7.1 或血清碳酸氢盐 <5 mmol/L。

2020 年 BSPED 指南及《儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009 年版)》对于 DKA 诊断标准中关于血清碳酸氢盐界值均界定为 <15 mmol/L^[8],而新指南将界值上调至 <18 mmol/L。和 CDS《中国 1 型糖尿病诊治指南》一致,新指南对于血糖的标准为 >11 mmol/L,pH 值为静脉血检测结果,从而有利于临床采集标本。新指南还指出,部分接受治疗的患儿可能仅存在轻微的血糖升高,此状态称为血糖正常的酮症酸中毒^[9-10],可能是由饥饿/禁食、低碳水化合物摄入、高脂饮食所引起。另外,虽然钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂在 18 岁以下儿童患者中的安全性与疗效尚未确定,但 SGLT2 抑制剂在儿童患者中的不恰当使用也是导致血糖正常的酮症酸中毒的不容忽视的原因^[11]。血糖正常的酮症酸中毒的治疗同样应遵循标准的 DKA 指南,需要注意的是,此类患者宜尽早输注葡萄糖溶液。

3 儿童青少年糖尿病酮症酸中毒的治疗

3.1 紧急评估和高级生命支持 相较于其它指南,新指南不仅提出了对于儿童青少年 DKA 患者进行紧急评估,更详细介绍了评估的具体内容。新指南也强调,儿童青少年 DKA 的管理应遵循儿科高级生命支持的基本原则,并特别注意以下几个方面:

(1)监测生命体征并测量体重。(2)开通静脉通道。(3)测量血糖和血酮体。(4)测量静脉 pH 值、二氧化碳分压(PCO₂)、葡萄糖、电解质(包括血清碳酸氢盐)、血清尿素氮和肌酐。(5)注意观察精神状态和分析可能存在的感染原因。(6)评估脱水严重程度。(7)评估意识状态。(8)对于没有正常气道保护性反射的昏迷或严重气道阻塞的儿童,需进行气管插管。(9)吸氧。(10)应使用心电监护评估心动过速的程度,监测有无心律失常,评估血钾水平。(11)应开通并留置双路静脉通道,以方便和无痛地重复采血或输液。

3.2 专业团队管理儿童青少年糖尿病酮症酸中毒 与其它儿童青少年 DKA 指南相比,新指南强调了专业团队对于管理 DKA 的重要性。儿童青少年 DKA 患者应在具有以下条件的机构接受治疗。(1)接受过儿科 DKA 管理培训的经验丰富的医疗和护理人员,以便进行细致的检查和治疗,直到 DKA 病情得到缓解。(2)医务人员应熟悉临床实践指南。(3)所在机构拥有可以提供及时的生化指标检测的实验室。

3.3 维持液体和电解质平衡

3.3.1 恢复循环血容量 围绕 DKA 患儿最佳补液治疗方案的争议主要集中在静脉积极补液对患儿发生脑水肿和脑损伤的影响。尽管 DKA 相关脑损伤的发病机制仍未完全清楚,但最近的证据表明,DKA 引起的脑灌注异常和过度炎症状态在其中发挥重要的作用,而补液本身对其影响甚微。一项大型前瞻性随机对照临床试验(PECARN 试验)比较了 1 389 例 DKA 患儿在使用 0.45% 盐水或 0.9% 盐水进行慢速或快速补液时的急性期和远期神经系统并发症的发生风险,结果发现,所有治疗组精神状态改变的情况或脑损伤的发生没有显著差异,远期神经认知功能亦差异无统计学意义^[12]。这项研究表明,目前临床常用的补液方案均可以安全地用于治疗儿童青少年 DKA,如果临床体征提示需积极扩容,临床医生不应该限制补液治疗。

尽管以前的回顾性研究已经发现了 DKA 治疗期间血清钠浓度的下降与 DKA 相关脑损伤之间的联系,但最近的一项大型前瞻性研究没有发现两者的相关性^[13],即葡萄糖校正钠浓度的下降与精神状态的改变或脑损伤无关。基于上述研究结果,新指南认为,没有必要把提升血钠浓度作为 DKA 治疗的

焦点。

3.3.2 补液方案 相较于 BSPED 指南及 CDS 指南规定的 1 h 内完成初始液体复苏,新指南进一步缩短了初始液体复苏的时间。新指南指出,对于容量衰竭但未休克的患儿,应立即开始扩容治疗,建议在 20~30 min 内输注 10~20 ml/kg 的生理盐水以恢复外周循环。如果组织灌注不良,初始液体复苏量应为 20 ml/kg。随后的序贯补液治疗可以用 0.45%~0.90% 盐水或平衡盐溶液来完成。

3.3.3 补钾治疗 与其它儿童青少年 DKA 指南相同,新指南同样强调了补钾的重要性,并更进一步细化了患儿不同血钾浓度的个体化治疗方案。新指南指出,如果患儿存在低钾血症,在最初扩容时和开始胰岛素治疗前应开始补钾治疗。对于血钾 <3.5 mmol/L 的患儿,推迟胰岛素治疗并在心电监护下进行大剂量补钾(但不得超过 0.5 mmol \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹)。如果患儿存在高钾血症,应推迟补钾直到患儿恢复正常尿量。补液治疗时需每小时测量一次血钾,当血清钾 <5.5 mmol/L 时宜开始静脉补钾。

3.3.4 磷酸盐治疗 一般而言,成人 DKA 患者不需要常规补充磷酸盐^[14],但新指南建议,儿童青少年患者,要尤其关注低磷血症的存在,对于严重低磷血症(0.32 mmol/L)的患儿无论是否有临床症状均应立即治疗。在磷酸盐输注期间应仔细监测血清钙和镁浓度,以避免发生低钙血症。

3.4 小剂量胰岛素持续静滴降糖 胰岛素治疗对于抑制脂肪分解和酮体生成以及维持正常血糖浓度至关重要。与成人 DKA 不同^[13],本指南未建议对 DKA 的患儿启动或维持原有的基础胰岛素治疗。新指南同样强调 DKA 患儿需要在补液治疗 1 h 后再开始小剂量胰岛素静脉滴注,以避免钾离子过快向细胞内转移诱发的心律失常。小剂量胰岛素静滴的速度为 $0.05\sim0.10$ U \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹,对于不太严重的 DKA 患儿(pH 值 >7.15),胰岛素输注速度可调整为 0.05 U \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹,血糖下降速度需控制在每小时 $2\sim5$ mmol/L。如果液体扩容后血糖快速下降(>5 mmol \cdot L⁻¹ \cdot h⁻¹)或当血糖下降至 $14\sim17$ mmol/L 时,需开始改用 5% 葡萄糖治疗。

3.5 纠正酸中毒 无论既往儿童青少年亦或是成人 DKA 指南均强调了需慎重补碱的观念。一般情况下不需要补碱,只有对伴有危及生命的高钾血症或异常严重的酸中毒(静脉 pH 值 <6.9)且心脏收

缩能力受损的患儿,才考虑碳酸氢盐治疗。

3.6 并发症的处理 与既往指南一致,新指南同样强调了儿童青少年 DKA 治疗过程中最需警惕的并发症是脑损伤。对于有多种脑损伤高危因素的儿童:包括血清尿素氮浓度升高(>7.12 mmol/L)、严重酸中毒(pH 值 <7.1)、严重低二氧化碳血症 [$PCO_2 <21$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)]、年龄 <5 岁等,应床旁使用甘露醇或高渗盐水脱水治疗。如果神经功能状态急性恶化,亦应立即给予甘露醇或高渗盐水高渗治疗。

4 儿童青少年高血糖高渗状态的诊断及治疗

与既往大部分 DKA 指南不同,新指南最大的亮点是不再将儿童 DKA 及高血糖高渗状态(HHS)混为一谈,而是将两者分开介绍,并重点强调了两者在治疗上的差异,同时提醒所有临床医师警惕儿童青少年患者有两种疾病状态同时存在的可能。

4.1 儿童青少年高血糖高渗状态的诊断 新指南中高血糖高渗状态的诊断标准包括:血浆葡萄糖浓度 >33.3 mmol/L;静脉 pH 值 >7.25 ;动脉 pH 值 >7.30 ;血清碳酸氢盐 >15 mmol/L;尿酮体弱阳性,无或轻度酮血症;有效血清渗透压 >320 mOsm/kg。

4.2 儿童青少年高血糖高渗状态的治疗 儿童 HHS 初始补液量较大,应假定液体亏缺约为体重的 $12\%\sim15\%$,因此,首先输注 ≥ 20 ml/kg 等渗盐水(0.9% NaCl),强调迅速补充液体以恢复外周灌注。此后,在 $24\sim48$ h 的序贯补液时,应给予 $0.45\%\sim0.75\%$ 的 NaCl。等渗液体在维持循环血容量方面更有效,故如果出现渗透压降低或血液动力学障碍时,需重新补充等渗盐水。补液期间应注意监测血钠浓度,推荐血钠下降速率为 0.5 mmol \cdot L⁻¹ \cdot h⁻¹。

鉴于 HHS 仅存在轻度酮症,故在 HHS 治疗早期不必使用胰岛素输注,是否启用或维持原先的基础胰岛素治疗,新指南未做明示。当血清葡萄糖浓度不再以每小时至少 3 mmol/L 的速度下降时,再开始起始胰岛素治疗。值得注意的是,在补液量不够时,胰岛素给药后血清葡萄糖浓度和血浆渗透压浓度的快速下降可能会导致静脉血栓形成。

相较于 DKA, HHS 患儿钾、磷和镁的缺乏更为严重。故 HHS 患儿血清钾浓度在正常范围内且肾功能正常时,即需开始补钾治疗。对于低磷血症的儿童,推荐补充磷酸盐。如果患儿在治疗过程中出现严重低镁血症,应考虑补镁。与儿童 DKA 治疗不

同, HHS 患者碳酸氢盐疗法应为禁忌, 补碱治疗会增加低钾血症的风险, 并造成组织缺氧。

相较于 DKA 患儿需重点关注脑水肿和脑损伤, HHS 患儿更需关注横纹肌溶解症的发生, 该疾病可能导致急性肾衰竭、严重的高钾血症、低钙血症和肌肉肿胀, 从而引起筋膜室综合征。

部分患儿可能同时存在 DKA 和 HHS, 处理不当会增加并发症的发生风险。此类儿童需符合 DKA 的诊断标准并具有高渗状态 (血糖浓度 > 33.3 mmol/L 和有效渗透压 > 320 mOsm/kg)。治疗必须关注患儿的精神状态, 持续动态评估患者的血容量及补液量, 综合考虑 DKA 和 HHS 可能导致的并发症。补液和电解质的给药速度通常超过 DKA 患者所需量。

5 总结和展望

2022 年 ISPAD 指南综合了近年来的临床试验和循证医学证据, 对既往指南进行了修正, 重点强调 (1) DKA 的诊断标准: 血清碳酸氢盐 < 18 mmol/L。 (2) 在 20~30 min 内完成初始液体复苏。 (3) 不再认为有必要在 DKA 治疗期间关注提升血清钠浓度。 (4) 与标准 DKA 治疗相比, 更加强调 HHS 治疗的特殊性以及 DKA 合并 HHS 时治疗的注意事项。 (5) 强调专业团队对儿童青少年 DKA 和 HHS 管理的重要性。但该指南仍存在一定局限, 部分推荐是基于成人的临床研究数据, 缺乏儿童青少年的循证医学资料。指南制定时要兼顾最佳治疗方案及现实可行性等因素, 未来需要更多的临床研究来完善此标准, 同时需要内分泌科、儿科、心理科医生及糖尿病专科护士精诚合作, 以期更加精准有效地管理儿童 DKA 及 HHS。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022; diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state[J]. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23(7): 835-856. DOI: 10.1111/pedi.13406.
- [2] Heddy N. Guideline for the management of children and young people under the age of 18 years with diabetic ketoacidosis (British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes)[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2021, 106(4): 220-222. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320076.
- [3] 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]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国 1 型糖尿病防治指南 (2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(11): 1143-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220916-00474.
- [5] Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(4): e938-e945. DOI: 10.1542/peds.2013-2795.
- [6] Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A, et al. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study[J]. *Diabetologia*, 2001, 44 Suppl 3: B75-B80. DOI: 10.1007/pl00002958.
- [7] 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. DOI: 10.1001/jama.287.19.2511.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.06.005.
- [9] Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76(5): 1192-1198. DOI: 10.1210/jcem.76.5.8496310.
- [10] Pinkney JH, Bingley PJ, Sawtell PA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group[J]. *Diabetologia*, 1994, 37(1): 70-74. DOI: 10.1007/BF00428780.
- [11] Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6): 1147-1154. DOI: 10.2337/dc18-2316.
- [12] Kuppermann N, Ghetty S, Schunk JE, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2275-2287. DOI: 10.1056/NEJMoa1716816.
- [13] Glaser NS, Stoner MJ, Garro A, et al. Serum sodium concentration and mental status in children with diabetic ketoacidosis[J]. *Pediatrics*, 2021, 148(3): e2021050243. DOI: 10.1542/peds.2021-050243.
- [14] Dhatariya KK, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults-an updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care[J]. *Diabet Med*, 2022, 39(6): e14788. DOI: 10.1111/dme.14788.

(收稿日期: 2023-01-04)