

血液透析滤过联合乌司他丁对糖尿病酮症酸中毒患者炎症因子的作用

空军军医大学第二附属医院 黎璞 吴巍 孙陈波¹ 赵洁 卫静*, 西安 710038

摘要 目的:探讨血液透析滤过(HDF)联合乌司他丁对糖尿病酮症酸中毒(DKA)患者血糖、酸中毒、炎症因子和脂联素水平的作用。方法:100例DKA患者随机分为对照组和观察组,每组50例。2组患者均接受DKA常规治疗,对照组在此基础上接受HDF治疗,观察组接受HDF联合乌司他丁静脉滴注,疗程均为2周。检测2组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血乳酸(Lac)、二氧化碳结合力(CO₂CP)、pH值、尿酮体、脂联素(APN)、C反应蛋白(CRP)和TNF- α 水平。结果:治疗后,观察组FBG、HbA1c和Lac水平较对照组下降更明显($P < 0.05$)。2组患者CO₂CP水平升高($P < 0.05$),pH值恢复正常($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组尿酮体转阴和pH值纠正时间均显著缩短(均 $P < 0.05$)。治疗后,2组患者CRP和TNF- α 水平降低($P < 0.05$),APN水平升高($P < 0.05$);且观察组CRP和TNF- α 水平低于对照组(均 $P < 0.05$),APN水平高于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:血液透析滤过联合乌司他丁能有效降低DKA患者血糖、纠正酸中毒、减轻炎症反应。

关键词 血液透析滤过; 乌司他丁; 糖尿病酮症酸中毒; 炎症因子; 脂联素

中图分类号 R459.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180312

Effects of HDF and ulinastatin on inflammatory factors in DKA patients LI Pu, WU Wei, SUN Chen-bo¹, ZHAO Jie, WEI Jing*. The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract Objective: To investigate the effects of hemodiafiltration (HDF) combined with ulinastatin on blood glucose, acidosis, inflammatory factors and adiponectin in diabetic ketoacidosis (DKA) patients. Methods A total of 100 cases of DKA hospitalized in our hospital from March 2014 to January 2017 were selected as research objects. All of the patients were randomly assigned into control group and observation group, with 50 patients in each group. All of the patients received conventional therapy after admission. Patients in the control group received HDF treatment on the basis of conventional therapy, and those in the observation group were given HDF and ulinastatin simultaneously. The course of treatment was 2 weeks. Before and after treatment, the fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood lactate (Lac), carbon dioxide combining power (CO₂CP), pH, urine ketone, adiponectin (APN), C reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in two groups were detected and compared. Results: After treatment, the levels of FBG, HbA1c and Lac in the observation group decreased more obviously than in the control group ($P < 0.05$). The levels of CO₂CP in both groups increased ($P < 0.05$), and the pH value returned to normal ($P < 0.05$). As compared with the control group, turning-to-negative time of urinary keton and pH recovery time in the observation group were significantly shortened ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP and TNF- α in both groups were increased ($P < 0.05$), but those of APN in both groups were decreased ($P < 0.05$). The level of APN in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the levels of CRP and TNF- α were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Hemodialysis combined with ulinastatin can effectively reduce blood sugar, correct acidosis and alleviate inflammatory reaction.

Key words Hemodialysis; Ulinastatin; Diabetic ketoacidosis; Acidosis; Inflammatory factor

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)是糖尿病患者常见的危急重症之一,患者临床以高糖、高酮和代谢性酸中毒为主要表现^[1,2]。血液透析滤过(hemodiafiltration,HDF)能迅速纠正水电解质和酸碱失衡,清除体内酮体、炎性介质、内毒素及其它异常代谢产物,临床常用于DKA患者的治疗^[3,4]。临床上乌司他丁被广泛用于治疗各种感染、中毒等疾病。本研究探讨HDF联合乌司他丁治

疗DKA患者的疗效,报道如下。

资料与方法

一般资料 选择2014年3月~2017年1月第四军医大学唐都医院收治100例DKA患者(男57,女43);年龄29~75岁,平均(43.1 $\pm$ 7.8)岁;糖尿病病程平均(10.1 $\pm$ 6.7)年;1型糖尿病78例,2型糖尿病22例。纳入标准:符合1999年WHO有关1型和2型糖尿病诊断标准;符合《实用糖尿病学》有关DKA诊断标准^[5];尿血糖>17 mmol/L,血酮>4 mmol/L,尿酮体阳性,血浆pH值<7.35。排除标

¹ 第二十二医院

* 通信作者:卫静,E-mail:px1177070420@163.com

准:合并冠心病、高血压、心力衰竭等心脑血管疾病;合并肝肾功能异常;合并急慢性感染;妊娠或哺乳期妇女。采用随机数字表法将100例患者随机分为对照组和观察组,每组50例,2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组男33例,女17例,年龄(44.1 ± 7.3)岁,体重指数(22.3 ± 5.6) kg/m^2 ;糖尿病病程(9.7 ± 7.1)年;1型糖尿病41例,2型9例。观察组男24例,女26例;年龄(42.8 ± 8.3)岁;体重指数(23.7 ± 4.9) kg/m^2 ;糖尿病病程(10.6 ± 6.5)年;1型糖尿病37例,2型13例。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均知情并签署知情同意书,经本院医学伦理委员会批准。

治疗 所有患者入院后均予以禁食、补液、抑酸、纠正水电解质失衡、补充胰岛素等基础治疗。在此基础上,对照组患者予以 HDF 治疗,具体操作如下:右股静脉双腔导管置管,建立血液通路。采用4008S血液透析滤过机和AV600S滤过器(德国德国费森尤斯公司),普通肝素抗凝,置换液流量100 mL/min,血流量200 mL/min,透析液流量500 mL/min,治疗4 h,术毕硫酸鱼精蛋白中和。隔日1次。观察组患者在对照组治疗的基础上加用乌司他丁注射液(商品名:天普洛安,规格:10万U/支,国药准字:H19990134,广东天普生化医药股份有限公司),20万U加入250 mL的5%葡萄糖溶液,静脉滴注12 h,1次/d,疗程均为2周。

观察指标 采集清晨空腹肘静脉血。测定空腹血糖(FBG),仪器为日本OLYMPUS公司AU5421型全自动生化分析仪。测定糖化血红蛋白(HbA1c),仪器为日本ARKRAY公司HA-8160全自动糖化血红蛋白分析仪。测定血液pH值,仪器为丹麦雷度公司的ABL90微量血气分析仪。测定血乳酸(Lac)、二氧化碳结合力(CO_2CP),仪器为瑞士罗氏公司的INTEGRA 800全自动生化分析仪。采用Elisa酶联免疫吸附双抗体夹心法检测血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和脂联素(APN)水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。采用硝普盐半定量法检测尿酮体。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

FBG和HbA1c水平 治疗前,2组患者FBG和

HbA1c水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组患者FBG和HbA1c水平均显著下降(均 $P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 2组患者FBG和HbA1c水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例	FPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	17.0 $\pm$ 5.3	7.7 $\pm$ 3.2*	11.9 $\pm$ 2.8	8.2 $\pm$ 1.3*
观察组	50	17.1 $\pm$ 6.6	6.6 $\pm$ 2.8**	12.1 $\pm$ 3.3	6.0 $\pm$ 1.3**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$

Lac、 CO_2CP 和pH水平 治疗前,2组患者Lac、 CO_2CP 和pH值比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,2组患者Lac水平显著降低, CO_2CP 水平显著升高,pH值恢复正常($P<0.05$)。治疗后,观察组Lac水平明显低于对照组, CO_2CP 水平明显高于对照组(均 $P<0.05$),而2组pH值比较,无统计学差异($P>0.05$),见表2。

表2 2组患者Lac、 CO_2CP 和pH值比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例	Lac (mmol/L)	
		治疗前	治疗后
对照组	50	15.2 $\pm$ 3.1	5.2 $\pm$ 2.0*
观察组	50	14.4 $\pm$ 3.4	3.2 $\pm$ 1.2**
组别	例	CO_2CP (mmol/L)	
		治疗前	治疗后
对照组	50	7.0 $\pm$ 1.6	19.0 $\pm$ 4.1*
观察组	50	6.9 $\pm$ 1.9	22.4 $\pm$ 5.1**
组别	例	pH值	
		治疗前	治疗后
对照组	50	6.9 $\pm$ 1.0	7.4 $\pm$ 1.0*
观察组	50	6.9 $\pm$ 0.7	7.4 $\pm$ 0.6*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$

尿酮体转阴和pH值纠正时间 与对照组比较,观察组患者尿酮体转阴和pH值纠正时间均显著缩短(均 $P<0.05$),见表3。

表3 2组患者尿酮体转阴和pH值纠正时间比较 ($h,\bar{x}\pm s$)

组别	例	尿酮体转阴	pH值纠正
对照组	50	38.0 $\pm$ 8.2	2.2 $\pm$ 0.9
观察组	50	27.6 $\pm$ 7.2*	1.7 $\pm$ 0.7*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

APN、CRP和TNF- α 水平 治疗前,2组患者APN、CRP和TNF- α 水平比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,2组患者CRP和TNF- α 水平显著降低,APN水平显著升高(均 $P<0.05$)。治疗后,观察组CRP和TNF- α 水平明显低于对照组,APN水平明显高于对照(均 $P<0.05$),见表4。

表 4 2 组患者 APN、CRP 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	APN ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		CRP (mg/L)		TNF- α (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	8.2 $\pm$ 2.4	12.1 $\pm$ 3.2 *	13.4 $\pm$ 5.0	5.1 $\pm$ 2.5 *	3.8 $\pm$ 1.6	2.1 $\pm$ 0.9 *
观察组	50	8.0 $\pm$ 2.4	13.3 $\pm$ 3.0 *#	13.0 $\pm$ 3.8	3.1 $\pm$ 1.3 *#	3.7 $\pm$ 1.3	1.6 $\pm$ 0.9 *#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$

讨 论

研究发现^[6,7],DKA 患者存在非感染性全身炎症反应,主要表现为 CRP、TNF- α 等血清炎症因子水平显著增加,且炎症因子升高水平与疾病严重程度呈正相关。CRP 与糖尿病血管病变的病理过程密切相关^[8,9]。APN 作为一种脂肪细胞因子,可以促进糖脂代谢,增强胰岛素敏感性,还具有抗炎、抗动脉硬化的作用。APN 通过富集于血管受损部位,发挥抗炎作用,而低 APN 血症患者一般均伴有 CRP、TNF- α 等炎症因子水平的升高^[10]。

HDF 技术通过对流、弥散、渗透等作用,迅速清除 DKA 患者体内酮体、炎性介质、内毒素及其他异常代谢物质,重建机体内环境稳态^[3,4]。HDF 不仅能够清除小分子物质,而且对中、大分子物质同样具有很好的清除作用。乌司他丁是一种尿胰蛋白酶抑制剂,具有稳定溶酶体膜、清除氧自由基和抑制炎性介质释放等多种作用^[11]。研究发现^[12],在常规 DKA 治疗基础上加用乌司他丁,能较快降低血糖,纠正机体酸碱平衡紊乱,减少脏器损害,更有利于患者病情恢复。

本研究表明 HDF 联合乌司他丁可有效控制血糖,纠正酸中毒。HDF 可有效清除体内炎症因子;且乌司他丁通过干预 p38 MAPK/ERK 信号通路的激活,抑制炎症因子的产生。乌司他丁还能抑制应激性血糖增加,改善胰岛素抵抗,且不增加低血糖发生风险,所以联合组在降糖、纠正酸中毒和减轻机体炎症反应方面更具优势。

参 考 文 献

- Small C, Egan AM, Elhadi EM, et al. Diabetic ketoacidosis: a challenging diabetes phenotype [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017, 2017, pii: 16-0109.
- 王旭东. 重视糖尿病酮症酸中毒并发症[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(1): 1-3.
- Canaud B, Chénine L, Leray-Moraguès H, et al. Online hemodiafiltration: practical aspects, safety and efficacy [J]. Nephrol Ther, 2017, pii: S1769- 7255 (17) 30048- 2.
- 张远鹏. 连续性血液透析治疗糖尿病肾病酮症酸中毒合并急性肾损伤的作用[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(1): 58-59.
- 迟家敏. 实用糖尿病学. 第 3 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- Abdo M, Elsaid HH. Plasma high sensitivity C-reactive protein as a marker of severity in children with diabetic ketoacidosis [J]. Egypt J Pediatr Allergy Immunol, 2014, 12(1): 37-41.
- Karavanaki K, Kakleas K, Georga S, et al. Plasma high sensitivity C-reactive protein and its relationship with cytokine levels in children with newly diagnosed type 1 diabetes and ketoacidosis. [J]. Clinical Biochemistry, 2012, 45(16 ~ 17): 1383-1388.
- 黄漓莉, 苏珂, 于健, 等. 2 型糖尿病患者大血管病变与 Hcy、CysC、hs-CRP 的关系[J]. 广东医学, 2015(10): 1518-1520.
- 王兴洲, 张日东, 石敏, 等. 2 型糖尿病大血管病变患者血清趋化素与 hs-CRP 的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(33): 6525-6527.
- O'Neill S, Drobatz K, Satyaraj E, et al. Evaluation of cytokines and hormones in dogs before and after treatment of diabetic ketoacidosis and in uncomplicated diabetes mellitus [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2012, 148(3 ~ 4): 276-283.
- 宋军俊. 乌司他丁联合血液透析治疗糖尿病酮症酸中毒的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1950-1954.
- 李丽疆, 王海娇, 邹文萍. 乌司他丁在糖尿病酮症酸中毒中的临床应用与研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2013, 8(3): 34-36.

(2017-06-06 收稿 2017-12-03 修回)

《内科急危重症杂志》2018 年各期重点号

第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病