

•糖尿病并发症专题

胰岛素不同给药方式对糖尿病酮症酸中毒患者血糖与血气指标的影响

唐惠乾

(海南省万宁市人民医院内科, 海南 万宁 571500)

摘要: **目的** 探讨胰岛素不同给药方式对糖尿病酮症酸中毒患者血糖及动脉血 pH 值、碳酸氢根 (HCO_3^-)、二氧化碳结合力 (CO_2CP) 水平变化的影响。**方法** 选择 2019 年 9 月至 2021 年 9 月海南省万宁市人民医院收治的 94 例糖尿病酮症酸中毒患者, 依据随机数字表法将其分为对照组和观察组, 各 47 例。两组患者均给予常规治疗 (补液、吸氧、纠正水与电解质紊乱等), 对照组患者在常规治疗的基础上给予胰岛素静脉持续滴注治疗, 观察组患者在常规治疗的基础上给予胰岛素泵连续皮下输注治疗, 两组患者均连续治疗 7 d。比较两组患者治疗后临床指标达标情况 (血糖达标时间、尿酮体转阴时间、血酮恢复正常时间及胰岛素平均用量), 治疗前后血清空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、pH 值、 HCO_3^- 、 CO_2CP 及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、总抗氧化能力 (TAC)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 水平。**结果** 观察组患者血糖达标时间、尿酮体转阴时间、血酮恢复正常时间均短于对照组, 胰岛素平均用量少于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 FPG、2 h PG、 HbA_{1c} 、MCP-1、BUN、Cr 水平均降低, 且观察组均低于对照组; 动脉血 pH 值、 HCO_3^- 、 CO_2CP 及血清 GSH-Px、TAC 水平均升高, 且观察组均高于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 糖尿病酮症酸中毒患者行胰岛素泵连续皮下输注治疗能够降低其血糖水平, 同时可改善机体血气指标, 缓解氧化应激损伤, 促进患者病情恢复, 疗效显著。

关键词: 糖尿病酮症酸中毒; 胰岛素泵; 血糖; 血气指标; 氧化应激

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.21.0007.04

糖尿病酮症酸中毒是一种糖尿病急性并发症, 主要是由于糖尿病患者机体发生严重的急性代谢紊乱, 致使酮体大量蓄积, 患者可表现为呕吐、恶心、呼气呈烂苹果味等

典型症状, 病情发展较快, 若不及时治疗可能会导致昏迷甚至死亡。临床上常采用外源性补充胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒, 及时缓解患者临床症状, 且胰岛素的主要给药

作者简介: 唐惠乾, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 内分泌科相关疾病的诊治。

酶活性, 抑制主动脉平滑肌细胞增殖, 增强内皮依赖性的动脉舒张作用, 改善视网膜微循环, 从而降低患者血管内皮功能, 调节血糖, 改善视网膜病变情况^[10]。

综上, 羟苯磺酸钙联合眼底激光方案治疗 DR 效果明显, 可提高患者视力, 降低视网膜厚度、眼压, 改善血糖和视网膜病变情况, 促进视网膜微循环, 值得临床应用。

参考文献

[1] 司长峰, 杨达珍, 王佳, 等. 眼底激光治疗糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 临床眼科杂志, 2016, 24(5): 407-409.
[2] 王卓蕾, 李春林. 激光联合羟苯磺酸钙治疗老年 III ~ IV 期糖尿病性视网膜病变对玻璃体 PEDF、VEGF 表达的影响 [J]. 中国激光医学杂志, 2019, 28(4): 197-202.
[3] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年) [J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.

[4] 段娜, 戴丹, 周灵. 血栓通联合眼底激光对糖尿病视网膜病变黄斑水肿患者血清 NOS、VEGF 和 IL-6 的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(18): 2751-2753, 2757.
[5] 张书林, 尧雪洲. 眼底激光联合雷珠单抗治疗糖尿病性视网膜病变的临床研究 [J]. 中国医学装备, 2015, 12(5): 78-81.
[6] 张茉莉, 田蓓, 魏文斌. 577 nm 激光多点与单点扫描模式全视网膜激光光凝治疗非增生期糖尿病视网膜病变疗效比较 [J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(1): 36-40.
[7] 朱振涛. 眼底激光联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(2): 288-290.
[8] 李磊, 王刚, 马远程. 眼底激光联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变 60 例疗效分析 [J]. 安徽医药, 2019, 23(7): 1452-1455.
[9] 杨华, 张超. 羟苯磺酸钙辅助眼底激光治疗糖尿病性视网膜病变的临床效果 [J]. 贵州医药, 2022, 46(1): 90-91.
[10] 李莉. 激光光凝联合羟苯磺酸钙及血栓通对糖尿病视网膜病变微循环及炎症因子的影响 [J]. 应用激光, 2019, 39(3): 530-534.

方式为静脉持续输注和胰岛素泵连续皮下输注, 如何根据患者病情选择合理的输注途径是临床医师关注的重点^[1]。静脉输注胰岛素方式降糖效果明确, 但此种方式可控性欠佳, 易造成患者血糖波动较大, 部分患者可出现低血糖现象, 因此整体效果欠佳^[2]。胰岛素泵皮下注射作为近年来新兴的胰岛素输注方式, 其主要通过模拟人体胰岛素的分泌模式, 并依据血糖变化调整胰岛素剂量, 以达到稳定血糖的目的, 可控性较强, 在保证基础胰岛素分泌的同时可减少低血糖的发生风险, 临床上可将其应用于住院患者并使得血糖水平在短期内迅速得到有效控制^[3]。基于此, 本研究主要探讨胰岛素不同给药方式对糖尿病酮症酸中毒患者血糖及 pH 值、碳酸氢根 (HCO_3^-)、二氧化碳结合力 (CO_2CP) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 9 月至 2021 年 9 月海南省万宁市人民医院收治的 94 例糖尿病酮症酸中毒患者, 依据随机数字表法将其分为对照组和观察组, 各 47 例。对照组中男、女患者分别为 25、22 例; 年龄 40~61 岁, 平均 (51.05 ± 3.51) 岁; 糖尿病病程 2~7 年, 平均 (4.06 ± 0.87) 年。观察组中男、女患者分别为 27、20 例; 年龄 41~63 岁, 平均 (52.03 ± 3.49) 岁; 糖尿病病程 2~8 年, 平均 (4.09 ± 0.74) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。诊断标准: 参照《中国糖尿病血酮监测专家共识》^[4] 中的相关诊断标准。纳入标准: 与上述诊断标准相符者; 入院后有恶心、腹痛等典型症状者; 近期末服用对血糖造成影响的药物者等。排除标准: 机体内重要器官功能出现障碍者; 因手术、心脑血管疾病、妊娠等其他因素引发的酮症酸中毒者; 患有恶性肿瘤者; 对本研究药物过敏者等。患者或家属均签署知情同意书, 且本研究经院内医学伦理委员会批准通过。

1.2 治疗方法 两组患者均进行常规治疗 (补液、吸氧、纠正水与电解质紊乱等, 必要时进行血液净化治疗), 对照组患者在常规治疗的基础上给予甘精胰岛素注射液 [赛诺菲 (北京) 制药有限公司, 国药准字 S20201000, 规格: 3 mL : 300 IU], 加入 0.9% 氯化钠溶液中静脉滴注, 速率为 $0.1 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 每隔 2 h 监测 1 次随机血糖, 当目标血糖 $< 13.9 \text{ mmol/L}$, 且 pH 值 > 7.3 后, 将胰岛素与葡萄糖按照 1 IU : 4~6 g 的比例加入 5% 葡萄糖注射液混合后, 以相同的速率持续静脉滴注, 直至患者症状改善, 且尿酮体消失后改为皮下注射长效胰岛素。观察组患者在常规治疗的基础上给予胰岛素泵 (珠海福尼亚医疗设备有限公司, 型号: IP-101-III) 皮下输注治疗。将胰岛素注射液装入胰岛素泵中进行皮下输注, 滴注速率控制在 $0.1 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 每

隔 2 h 监测 1 次随机血糖, 当随机血糖 $< 13.9 \text{ mmol/L}$, 且 pH 值 > 7.3 时, 调整泵注速率为 $0.6 \sim 1.2 \text{ U/h}$, 直至尿酮体消失, 两组均连续治疗并观察 7 d。

1.3 观察指标 ①使用血糖仪 (杭州微策生物技术股份有限公司, 型号: VGM60) 检测患者治疗后血糖水平, 并记录血糖达标时间 (随机血糖持续 3 h 介于 $7.80 \sim 11.00 \text{ mmol/L}$ 之间); 每隔 2 h 检测并记录患者尿酮体变化, 记录尿酮体转阴时间 (自首次检测至水平达到正常范围值的时间), 尿酮体正常范围为 $2.0 \sim 4.0 \text{ mg/L}$; 使用血糖血酮分析仪 (杭州微策生物技术股份有限公司, 型号: VGM400) 每隔 2 h 检测并记录患者治疗后的血酮水平, 血酮正常范围为 $< 0.6 \text{ mmol/L}$, 记录血酮恢复正常时间; 记录患者尿酮体转阴时胰岛素总用量, 并取平均值作为胰岛素平均用量。②分别于治疗前后采集两组患者晨起空腹静脉血及餐后 2 h 静脉血各 3 mL, 待其自行凝固后, 其中 3 mL 于离心装置 (离心时间: 15 min, 转速: $3\ 000 \text{ r/min}$) 分离血清, 采用血糖仪检测患者血清 FPG、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平。③采集两组患者治疗前后的动脉血, 采用血气分析仪 (武汉明德生物科技股份有限公司, 型号: PT1000) 检测两组患者动脉血 pH 值、 HCO_3^- 水平, 采用全自动生化分析仪 (桂林优利特医疗电子有限公司, 型号: CA-800A) 检测两组患者二氧化碳结合力 (CO_2CP)。④分别于治疗前后采集两组患者晨起空腹静脉血 3 mL, 血清制备方法同②, 并采用放射免疫法检测血清谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、总抗氧化能力 (TAC) 水平, 采用酶联免疫吸附实验法检测血清单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 水平, 采用速率法检测血清肌酐 (Cr)、血尿素氮 (BUN) 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料均符合正态分布且方差齐, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较 观察组患者的血糖达标时间、尿酮体转阴时间、血酮恢复正常时间均短于对照组, 胰岛素平均用量少于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血糖达标时间 (h)	尿酮体转阴时间 (h)	血酮恢复正常时间 (h)	胰岛素平均用量 (IU)
对照组	47	9.03 ± 1.15	16.02 ± 1.24	33.07 ± 2.06	57.45 ± 4.89
观察组	47	5.72 ± 1.08	7.15 ± 0.78	16.79 ± 1.45	40.12 ± 3.77
t 值		14.384	41.510	44.305	19.242
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2 两组患者血糖指标水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 FPG、2 h PG、HbA_{1c} 水平均降低, 且观察组均低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血气分析指标水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者动脉血 pH 值、HCO₃⁻、CO₂CP 水平均升高, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者血清 GSH-Px、TAC、MCP-1、Cr、BUN 水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 GSH-Px、TAC 水平均升高, 且观察组均高于对照组; 血清 MCP-1、Cr、BUN 水平均降低, 且观察组均低于对照组, 差异均有统

计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

糖尿病酮症酸中毒作为糖尿病中一种常见并发症, 其发病机制为糖尿病患者血糖水平持续过高且时间过长而导致血酮和尿酮显著升高, 同时可使糖、脂肪、蛋白质的代谢紊乱, 从而产生细胞毒性并影响胰岛 β 细胞的分泌功能, 导致胰岛素分泌不足。随病情加重可导致患者出现体力、体质量下降等症状, 严重者可引发脑水肿、不可逆性神经性损害等, 对患者生命健康造成严重威胁^[5]。外源性补充胰岛素是治疗糖尿病酮症酸中毒的主要方式, 胰岛素静脉持续滴注通过动态监测患者血糖实时调整滴量, 达到降低血糖的目的, 但胰岛素连续静脉输注易导致部分患者

表 2 两组患者血糖指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	9.11 ± 2.03	7.09 ± 0.74*	16.58 ± 2.64	9.21 ± 2.42*	9.02 ± 1.28	7.75 ± 0.78*
观察组	47	9.47 ± 2.34	4.99 ± 0.65*	16.74 ± 2.20	6.12 ± 1.78*	9.11 ± 1.31	6.09 ± 0.59*
t 值		0.797	14.617	0.319	7.052	0.337	11.636
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 餐后 2 h 血糖; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白。

表 3 两组患者血气分析指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	pH 值		HCO ₃ ⁻ (mmol/L)		CO ₂ CP(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	7.11 ± 0.21	7.30 ± 0.42*	13.02 ± 1.33	15.36 ± 1.72*	6.87 ± 1.02	18.20 ± 1.54*
观察组	47	7.14 ± 0.39	7.55 ± 0.31*	12.88 ± 1.56	20.25 ± 2.41*	6.94 ± 0.98	21.03 ± 2.27*
t 值		0.464	3.283	0.468	11.323	0.339	7.073
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。HCO₃⁻: 碳酸氢根; CO₂CP: 二氧化碳结合力。

表 4 两组患者血清 GSH-Px、TAC、MCP-1、Cr、BUN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GSH-Px(U/L)		TAC(kU/L)		MCP-1(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	66.02 ± 4.51	80.11 ± 4.02*	5.08 ± 0.23	7.01 ± 0.38*	7.02 ± 0.36	5.41 ± 0.22*
观察组	47	65.88 ± 5.63	96.34 ± 5.27*	5.04 ± 0.17	9.42 ± 0.74*	6.87 ± 0.54	4.02 ± 0.13*
t 值		0.133	16.787	0.959	19.862	1.585	37.291
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	Cr(μmol/L)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	155.88 ± 11.46	140.05 ± 7.88*	15.44 ± 3.43	10.16 ± 1.47*
观察组	47	156.14 ± 12.03	118.71 ± 6.41*	15.74 ± 2.01	8.74 ± 0.45*
t 值		0.107	14.403	0.517	6.332
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; TAC: 总抗氧化能力; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1; Cr: 肌酐; BUN: 血尿素氮。

出现血糖波动明显的现象,且长时间静脉输注,患者活动受限,导致依从性较差,效果欠佳^[6]。

胰岛素泵皮下输注作为一种有效的降血糖途径,其主要采用人工智能控制的胰岛素输入装置,并持续皮下输注胰岛素,模拟人体正常胰岛素细胞的释放,符合机体分泌胰岛素的规律,能够对患者所需的胰岛素使用量进行稳定调节,进而纠正患者的血糖紊乱状态,使其恢复至正常范围内;同时可连续为患者输注胰岛素,并保证胰岛素吸收的稳定性,进而能够使得每日胰岛素供给具有可重复性,在缩短治疗时间的同时能够辅助稳定患者的病情^[7-8];另一方面,相比胰岛素静脉输注,胰岛素泵体积小,方便携带,能够使患者灵活调节胰岛素泵入量,通过使用胰岛素泵的方式能够与患者自身的血糖水平变化达到较高的吻合性,可缩短酮体消失的时间,利于稳定患者的病情。通过胰岛素泵持续皮下注射的方式具有较强的可控性,可针对患者需要的胰岛素量进行随时调节并稳定,进而能够有效避免由于静脉输注胰岛素所引发的血糖波动及低血糖发生风险,使得患者的血糖短期内恢复至正常的水平^[9-10]。pH值、HCO₃⁻、CO₂CP等指标的水平变化能够有效反映机体的酸中毒状态与严重程度,胰岛素泵的操作方式能够纠正血气指标紊乱进而减轻酸中毒状态^[11]。本研究结果显示,观察组患者的血糖达标时间、尿酮体转阴时间、血酮恢复正常时间均短于对照组,胰岛素平均用量少于对照组,治疗后的血清FPG、2hPG、HbA_{1c}水平均低于对照组,pH值、HCO₃⁻、CO₂CP水平均高于对照组,提示临床上对于糖尿病酮症酸中毒患者行胰岛素泵皮下输注胰岛素治疗能够有效降低血糖水平,改善血气指标和临床指标,疗效显著。

糖尿病酮症酸中毒患者机体持续酸中毒及高糖状态易引发大量氧自由基的生成,进而机体可出现氧化应激反应,造成一系列的组织损伤^[12]。GSH-Px、TAC等因子在脂质过氧化的过程中能够起到清除氧自由基的作用,防止脂质过氧化,进而保护细胞膜免受损伤^[13]。MCP-1水平升高可导致大量巨噬细胞的聚集,加重肾脏损伤和肾纤维化进程,进而诱发糖尿病酮症酸中毒的发生^[14];Cr、BUN水平异常升高易促使患者机体多器官功能衰竭,引发微循环障碍,加重患者中毒症状^[15]。行胰岛素泵皮下输注胰岛素的治疗方式能够有效抑制对酮体的代谢过程,同时因其能够严格控制胰岛素输入剂量与时间,减轻高血糖状态,进一步减轻因其引发的器官功能损伤,纠正机体的代谢紊乱状态,稳定患者病情^[16]。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清GSH-Px、TAC水平均高于对照组;血清MCP-1、Cr、BUN水平均低于对照组,提示临床上对于糖尿病酮症酸中毒患者行胰岛素泵皮下输注治疗能够改善氧化应激指标,促进病情恢复。

综上,糖尿病酮症酸中毒患者行胰岛素泵皮下输注胰岛素治疗,能够降低其血糖水平,改善血气与氧化应激指标,促进病情恢复,疗效显著,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李东风. 小剂量胰岛素持续静脉滴注联合胰岛素泵治疗糖尿病酮症酸中毒的疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(6): 671-672.
- [2] 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.
- [3] 刘梅. 胰岛素静脉滴注与胰岛素泵强化治疗在糖尿病酮症酸中毒的疗效对比分析[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(2): 278-279.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病血酮监测专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 177-183.
- [5] KUMAR P, SAKWARIYA A, SULTANIA A R, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with diabetic ketoacidosis: A rare presentation of type 1 diabetes mellitus[J]. J Lab Phys, 2017, 9(4): 329-331.
- [6] 牛立强, 牛文斐. 胰岛素不同应用方式在糖尿病酮症酸中毒昏迷治疗中的效果观察[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 56(10): 1565-1567.
- [7] 王强, 陈良. 不同胰岛素给药方式救治糖尿病酮症酸中毒临床研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(1): 47.
- [8] 寿成珉, 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] 刘鲁豫, 刘爱霞, 王露露, 等. 胰岛素泵治疗对糖尿病酮症酸中毒并发高脂血症性胰腺炎患者血淀粉酶恢复正常时间的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(23): 2529-2532.
- [10] 郭晨希, 张士玉. 胰岛素泵皮下注射与多次胰岛素皮下注射治疗糖尿病酮症疗效比较[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(2): 228-229.
- [11] 石辉进, 罗远辉, 刘义学, 等. 胰岛素泵与持续静脉应用胰岛素对糖尿病酮症酸中毒患者酮体代谢、血气指标及应激状态的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(17): 2349-2352.
- [12] 何咏梅, 尹邦燕, 杨中顺, 等. 皮下胰岛素泵治疗糖尿病酮症酸中毒疗效及对氧化应激的影响[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(6): 751-753.
- [13] 冯瑞. 胰岛素泵治疗前后糖尿病酮症酸中毒患者机体综合应激状态的变化[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(10): 1365-1367, 1370.
- [14] 岳琳莹, 何斌, 王敏, 等. 血必净注射液联合胰岛素泵持续皮下注射治疗糖尿病酮症酸中毒合并感染性休克[J]. 中国临床研究, 2019, 32(9): 1158-1162.
- [15] 耿振儒, 王俊红, 薛阳利, 等. 胰岛素泵持续皮下注射治疗DKA对氧化应激的影响[J]. 西南国防医药, 2017, 27(5): 448-450.
- [16] 王琳. 胰岛素泵持续皮下注射治疗糖尿病酮症酸中毒疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(10): 591-593.