

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

宋军俊

枣阳市第一人民医院 门诊, 湖北 枣阳 441200

摘要: **目的** 探讨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。**方法** 选取2013年3月—2015年3月枣阳市第一人民医院收治的糖尿病酮症酸中毒患者60例,随机分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组给予连续性血液透析治疗,采用Seldinger技术行股动脉或颈动脉穿刺,低分子肝素抗凝,置换液流量为2~3 L/h,超滤速度为50~300 mL/h,持续治疗6~12 h,隔日1次。治疗组在对照组基础上静脉滴注乌司他丁注射液,20万单位加入10%葡萄糖溶液250 mL,持续12 h,1次/d。两组患者均持续治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的尿酮体转阴时间、pH值恢复时间、空腹血糖、糖化血红蛋白、二氧化碳结合力(CO₂CP)、血乳酸(Lac)、酸碱度(pH)的情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组患者的总有效率分别为73.33%、93.33%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组CO₂CP和pH值明显上升,Lac明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组CO₂CP和Lac的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组尿酮体转阴时间和pH值恢复时间明显短于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组空腹血糖和糖化血红蛋白明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 乌司他丁联合血液透析治疗糖尿病酮症酸中毒具有较好的临床疗效,可改善临床症状,减轻酸中毒,降低血糖水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乌司他丁注射液;血液透析;糖尿病酮症酸中毒;二氧化碳结合力;血乳酸

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)12-1950-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.019

Clinical observation of ulinastatin combined with hemodialysis in treatment of diabetic ketoacidosis

SONG Jun-jun

Department of Outpatient, Zaoyang First People's Hospital, Zaoyang 441200, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of ulinastatin combined with hemodialysis in treatment of diabetic ketoacidosis. **Methods** Patients (60 cases) with diabetic ketoacidosis in Zaoyang First People's Hospital from March 2013 to March 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were given continuous hemodialysis, using Seldinger technology for femoral artery or carotid artery puncture, anticoagulation with low molecular weight heparin, replacement fluid flow rate was 2 — 3 L/h, ultrafiltration rate was 50 — 300 mL/h, continuous treatment for 6 — 12 h, once every other day. Patients in the treatment group were iv administered with Ulinastatin Injection on the basis of the control group, 2×10^5 U added into 10% glucose solution 250 mL, continuous iv for 12 h, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and turning-to-negative time of urinary keton, pH recovery time, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, CO₂CP, Lac, and pH in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.33% and 93.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, CO₂CP and pH in two groups were significantly increased, but the Lac in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And CO₂CP and Lac in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, turning-to-negative time of urinary keton and pH recovery time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, fasting blood glucose and

收稿日期: 2016-08-22

作者简介: 宋军俊(1976—),男,本科,主管药师,研究方向为药理学。

glycosylated hemoglobin in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with hemodialysis has clinical curative effect in treatment of diabetic ketoacidosis, can improve clinical symptoms, relieve acidosis, decrease blood glucose levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Ulinastatin Injection; hemodialysis; diabetic ketoacidosis; CO_2CP ; Lac

糖尿病酮症酸中毒是内科常见急危重症之一,临床常表现为蛋白尿、高血糖、高酮血症、代谢性酸中毒等,随着疾病的进展,部分还会出现心肾功能异常、肝功能改变、心脑血管疾病,甚至多器官功能障碍综合征(MODS),影响疾病预后^[1]。血液透析是临床治疗糖尿病酮症酸中毒的有效手段,具有对心血管系统影响小、透析效果确切的特点,可有效缓解病情,降低疾病死亡率。乌司他丁属于广谱抑制酶,可稳定溶酶体膜,对缓解糖尿病酮症酸中毒病情也具有积极作用^[2]。本研究分析了乌司他丁对糖尿病酮症酸中毒持续性血液透析患者临床疗效、恢复情况及对血糖水平、酸中毒程度等影响,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2013年3月—2015年3月枣阳市第一人民医院收治的糖尿病酮症酸中毒患者60例为研究对象,均伴随心、肾、肝功能改变。其中男36例,女24例;年龄35~70岁,平均 (51.29 ± 4.86) 岁;糖尿病病程5个月~15年,平均 (6.26 ± 1.39) 年;其中21例1型糖尿病,39例2型糖尿病。

纳入标准:(1)符合《实用糖尿病学》中^[3]拟定的1型、2型糖尿病诊断标准;(2)符合糖尿病酮症酸中毒^[3]诊断标准:血糖尿糖过高,大于17 mmol/L;血酮 >4 mmol/L,尿酮阳性;血浆酸碱度(pH值) <7.35 ;血气分析:标准碳酸氢、缓冲碱低于正常值,碱剩余负值增大,阴离子隙 >16 ;伴随酸中毒、脱水、原因不同的呕吐等症状;(3)符合连续血液透析适应证,自愿接受连续性血液透析治疗;(4)经医院伦理委员会通过,患者均了解并自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)其他原因引起的心肾功能异常及肝功能改变;(2)合并急性或慢性感染;(3)恶性肿瘤;(4)乌司他丁过敏;(5)合并其他恶性肿。

1.2 药物

乌司他丁注射液由广东天普生化医药股份有

限公司生产,规格2 mL:10万单位,产品批号111108。

1.3 分组及治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组男17例,女13例;年龄35~69岁,平均 (52.69 ± 4.81) 岁;糖尿病病程7个月~15年,平均 (6.87 ± 1.33) 年;9例1型糖尿病,21例2型糖尿病。治疗组男19例,女11例;年龄37~70岁,平均 (50.05 ± 4.49) 岁;糖尿病病程7个月~13年,平均 (5.97 ± 1.42) 年;12例1型糖尿病,18例2型糖尿病。两组患者性别、年龄、糖尿病类型、糖尿病病程比较均无明显差异,具有可比性。

所有患者治疗期间均注意治疗原发病情,予以禁食、补液,给予胰岛素、抑酸、减少胰酶分泌、改善胰腺的血液循环、纠正水电解质失衡等基础治疗。对照组给予连续性血液净化治疗(德国Edwards生产的AQUARIUS的连续性血液透析机,Fresenius AV600滤器,采用连续静脉-静脉血液滤过治疗),采用Seldinger技术行股动脉或颈动脉穿刺,低分子肝素抗凝,置换液流量为2~3 L/h,超滤速度为50~300 mL/h,持续治疗6~12 h,隔日1次。治疗组在对照组基础上静脉滴注乌司他丁注射液,20万单位加入10%葡萄糖溶液250 mL,持续12 h,1次/d。两组患者均持续治疗14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

显效:临床症状明显改善,血糖、pH值恢复正常水平,尿酮阴性;显效:临床症状明显改善,血糖降至10.1~13.9 mmol/L,血清pH值恢复正常,尿痛降低(+)及以上;无效:未达到上述标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

记录两组尿酮体转阴时间和pH值恢复时间;治疗前后空腹静脉采血,采用葡萄糖己糖激酶法测定空腹血糖,采用免疫凝集法测定糖化血红蛋白,试剂分

别由上海申能-德赛诊断技术有限公司、北京利德曼生化有限公司提供;采用全自动血气分析仪测定血pH值;采用酶法测定二氧化碳结合力(CO₂CP),酶显法测定血乳酸(Lac),仪器为Bayer1650全自动生化分析仪,试剂购北京利德曼公司。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗期间可能发生的不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0处理数据,计数资料采用率表示,采用Fisher确切概率法或 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效10例,有效12例,总效率为73.33%;治疗组显效16例,有效12例,总效率为93.33%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组酸中毒相关指标比较

治疗后,两组CO₂CP和pH值明显上升,Lac明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组CO₂CP和Lac的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	10	12	8	73.33
治疗	30	16	12	2	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组酸中毒相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 2 Comparison on acidosis related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	观察时间	CO ₂ CP/(mmol·L ⁻¹)	Lac/(mmol·L ⁻¹)	pH值
对照	治疗前	6.57±1.42	14.10±3.05	6.95±0.42
	治疗后	19.52±3.68*	5.02±1.54*	7.36±0.38*
治疗	治疗前	6.24±1.35	13.58±2.64	6.91±0.35
	治疗后	23.58±4.98*▲	3.18±0.94*▲	7.41±0.46*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组尿酮体转阴时间和pH值恢复时间比较

治疗后,治疗组尿酮体转阴时间和pH值恢复时间明显短于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组尿酮体转阴时间和pH值恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 3 Comparison on turning-to-negative time of urinary keton and pH recovery time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	尿酮体转阴时间/h	pH值恢复时间/d
对照	37.18±7.52	2.07±0.75
治疗	25.64±6.97*	1.56±0.63*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 两组空腹血糖和糖化血红蛋白比较

治疗后,两组空腹血糖和糖化血红蛋白明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中,对照组有6例患者发生不良反应,其中2例恶心呕吐,3例发热,1例一过性低血压;治疗组有9例患者发生不良反应,其中3例恶心呕吐,2例发热,2例一过性低血压,1例注射部位红肿,1例腹泻,两组不良反应比较差异无统计学意义。

表4 两组空腹血糖和糖化血红蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)Table 4 Comparison on fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别	观察时间	空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	糖化血红蛋白/%
对照	治疗前	16.52±5.17	12.05±3.01
	治疗后	7.61±2.18*	8.27±1.28*
治疗	治疗前	15.97±4.26	11.26±2.84
	治疗后	6.67±2.05*▲	6.05±1.31*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ * $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

糖尿病酮症酸中毒具有起病急、发病快、病情重等特点, 1型糖尿病和2型糖尿病患者均可发生此病。糖尿病酮症酸中毒患者发病期往往会伴水电解质紊乱、血糖升高、血酮升高、脱水、代谢性酸中毒等, 经常规内科治疗后, 部分患者病情可得到有效控制, 但仍有部分治疗效果不佳^[5]。

高血糖是糖尿病酮症酸中毒的临床表现之一, 但血糖进一步增高会加重酮症酸中毒程度。糖化血红蛋白是反映血糖水平的重要指标, 两者呈正相关关系。糖化血红蛋白水平与高血糖和血红蛋白接触的时间及红细胞存活时间密切相关, 血糖浓度越高, 糖化血红蛋白水平越高。空腹血糖是糖尿病较为常用的检查指标, 可反映胰岛素分泌功能。因此, 提高糖尿病酮症酸中毒血糖控制对减轻酮症酸中毒程度有积极意义。 β -羟丁酸是酮体的主要成分, 可体现酮体生成情况, 随着血药浓度的增加, pH值、 CO_2CP 水平会明显下降, 加重酸中毒。Lac是糖酵解无氧代谢的最终产物, 可反映组织氧供、代谢状态, 常用于评价机体酸中毒状态。龙训琴等^[6]研究发现, 糖尿病酮症酸中毒患者携氧系统失常, 酮体生成增加, Lac水平也会随之增加, 从而加重代谢性酸中毒程度。

连续性血液透析是临床治疗糖尿病酮症酸中毒的重要手段, 该透析方式具有连续性、稳定性的特点, 可根据患者实际情况选择合适超滤脱水量, 纠正水电解质和酸碱质失衡症状, 改善血生化指标; 清除机体内毒素、炎性介质, 改善机体免疫力紊乱症状, 减轻肾脏功能损伤程度; 将机体渗透压、尿素氮、白细胞计数等水平控制在正常范围, 有效缓解病情^[7]。乌司他丁属于一种广谱蛋白抑制酶, 可

抑制胰蛋白酶、纤维酶等, 抑制尿液中 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GTP), 对肾小管有一定保护作用; 改善尿排量, 预防肾血流量降低, 具有肾功能保护作用^[8]。近年来, 有研究发现, 乌司他丁对糖尿病酮症酸中毒患者血糖也具有一定调节作用, 其作用机制可能与乌司他丁具有脏器保护作用, 可改善肝脏、胰腺等人体血糖调节器官, 改善糖代谢紊乱症状; 通过抑制炎症因子过度释放, 减少其在胰岛素抵抗中的参与作用, 但还有待进一步研究^[9]。

本研究中, 治疗组治疗后空腹血糖、糖化血红蛋白低于对照组($P<0.05$)。于冬男等^[10]研究发现, 乌司他丁可抑制应激性血糖, 且不会增加低血糖发生风险。王翼等^[11]研究报道, 乌司他丁可代谢综合征患者胰岛素抵抗, 促使血糖恢复正常。本研究中, 治疗组临床疗效优于对照组, 酸中毒缓解情况及症状缓解时间优于对照组($P<0.05$), 说明乌司他丁能在短时间内改善临床症状, 缓解酸中毒。本研究中, 治疗组治疗后 CO_2CP 上升幅度较对照组明显, Lac下降幅度较对照组明显($P<0.05$), 说明乌司他丁辅助治疗糖尿病酮症酸中毒可改善 CO_2CP 、Lac, 控制病情发展, 但具体作用机制尚不明确, 还有待进一步分析。

本研究还存在一定局限性: (1) 研究病例少, 有待扩大研究范围, 进行大范围、多中心、前瞻性研究, 提高研究结果的客观性; (2) 未进行远期随访观察, 了解两组患者的预后; (3) 乌司他丁辅助治疗糖尿病酮症酸中毒的最佳剂量选取还有待进一步探讨, 其对糖尿病酮症酸中毒患者血糖水平及酸中毒指标的影响机制还有待进一步分析。

综上所述, 乌司他丁联合血液透析治疗糖尿病酮症酸中毒具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 减轻酸中毒, 降低血糖水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Decourcey D D, Steil G M, Wypij D, *et al.* Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: An 11-year retrospective analysis of mortality [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(7): 694-700.
- [2] 周淑艳, 吴瑞格, 刘彦平, 等. 善宁联合乌司他丁治疗老年性糖尿病酮症酸中毒合并急性胰腺炎临床观察[J]. *中国美容医学*, 2010, 19(s4): 225.

- [3] 迟家敏, 汪 耀, 周迎生, 等. 实用糖尿病学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 334.
- [4] 朱禧星, 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 970-976.
- [5] 张 文, 夏振华. 21例重症糖尿病酮症酸中毒救治体会 [J]. 西部医学, 2011, 23(4): 794-795.
- [6] 龙训琴, 高建萍, 刘 韧, 等. 血清 β -羟丁酸和乳酸联合检测在糖尿病酮症酸中毒诊断中的价值 [J]. 四川医学, 2015, 36(10): 1467-1470.
- [7] 岳荣铮, 张 凌, 刘 芳, 等. 连续性血液净化治疗糖尿病肾病酮症酸中毒合并急性肾损伤临床分析 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2012, 43(3): 434-437.
- [8] 孙小聪, 邵义明, 黄 河, 等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤肾功能的保护作用 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4): 910-912.
- [9] 赵国栋, 朱 毅, 马 珏, 等. 肝切除术患者围术期高血糖相关因素分析及乌司他丁的干预作用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(12): 1167-1170.
- [10] 于冬男, 马 珏, 于 卫, 等. 乌司他丁对肝部分切除术应激性高血糖的作用及其药效与年龄的相关性分析 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(3): 460-463.
- [11] 王 翼, 徐 婷. 乌司他丁对代谢综合征患者胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(23): 5139-5140.