

## • 指南与共识 •

规范血酮监测以减少糖尿病酮症酸中毒误诊误治  
——《中国糖尿病血酮监测专家共识》解读

葛勤敏, 潘曙明



潘曙明, 上海交通大学医学院附属新华医院急诊医学科主任, 医学博士, 主任医师, 博士生导师。目前担任中华医学会急诊分会委员, 中华医学会急诊分会急诊与危重病质量管理学组副组长, 中国医师学会急诊分会委员, 上海医学会急诊分会委员兼秘书, 上海医学会卒中分会委员, 中华急诊医学杂志、World of Emergency Medicine、中华创伤杂志英文版、临床误诊误治等杂志编委, Respiratory Medicine、Minerva Anesthesiologica、Critical care 和 PLOS ONE 审稿人。系《中国糖尿病血酮监测专家共识》执笔者之一。本文作者葛勤敏系上海交通大学医学院附属新华医院急诊医学科副主任医师, 医学硕士, 有丰富的临床经验, 参与救治多种急诊疾病, 尤其在糖尿病诊治方面造诣颇深。两位专家对《中国糖尿病血酮监测专家共识》的解读值得借鉴。

**【摘要】** 糖尿病已成为我国目前最常见的慢性疾病, 糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是内分泌代谢专科最常见的急性并发症, 临床存在不同程度的误诊、误治。酮体监测为 DKA 诊疗的重要环节, 中华医学会内分泌学分会组织专家共同制定了《中国糖尿病血酮监测专家共识》, 本文从酮体的代谢、血酮监测的临床意义、适应证、DKA 诊断与鉴别诊断及治疗过程血酮监测方法等方面进行详细解读。

**【关键词】** 糖尿病并发症; 糖尿病酮症酸中毒; 误诊; 血酮

**【中国图书资料分类号】** R573.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1002-3429(2015)03-0001-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.03.001

近年我国糖尿病患病率显著升高, 最新的糖尿病流行病学调查显示, 2010 年我国 18 岁以上成人糖尿病患病率为 11.6%, 糖尿病前期患病率为 50.1%, 我国目前糖尿病患者约占全球 1/4<sup>[1]</sup>。更令人担忧的是, 这次调查还发现只有 30.1% 的糖尿病患者得到及时诊断, 25.8% 的患者得到治疗, 而得到治疗的糖尿病患者血糖达标率仅为 39.7%<sup>[1]</sup>。较低的诊疗率和控制率使糖尿病患者存在糖尿病急性并发症的风险, 若诊疗不及时可能危及生命。

糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 作为糖尿病最常见的急性并发症, 具有较大临床危害性, 不及时、不恰当的治疗可显著增加脑水肿、永久性神经损害和死亡的风险。近 20 年随着标准化治疗方案的实施, DKA 病死率逐渐下降, 但在老年患者以及合并有危及生命的严重疾病者, 病死率仍较高。据报道, 英国和美国老年和合并有严重疾病的 DKA 患者病死率高达 5.0%<sup>[2]</sup>, 而我国更是居高不下。DKA 的误诊、误治不仅增加了患者的住

院时间及医疗费用, 且显著增加 DKA 的发生率, 甚至危及生命。为此, 中华医学会内分泌学分会组织全国相关领域专家共同制定了《中国糖尿病血酮监测专家共识》(2014) (以下简称《共识》), 以指导糖尿病酮症 (diabetic ketosis, DK) 及 DKA 的临床诊治。本文结合临床容易出现的 DKA 误诊、误治问题, 对《共识》进行解读。

### 1 酮体的生成与代谢

酮体是脂肪酸在肝脏内正常分解代谢的中间产物, 包括乙酰乙酸、 $\beta$ -羟丁酸和丙酮。同葡萄糖一样, 酮体可以穿过血脑屏障被大脑利用, 在葡萄糖缺乏时可以代替葡萄糖为机体供能, 是人体在饥饿状态下的重要能量来源。正常人血液中酮体含量极少, 当某种生理状态 (如饥饿、禁食、严重的妊娠反应) 导致体内糖供应障碍或病理状态 (如糖尿病) 下胰岛素急剧缺乏而使体内糖利用障碍时, 脂肪酸就成为主要供能物质, 可在肝脏内氧化生成大量酮体。DK 和 DKA 是较为常见的病理性酮症状态, 其基本环节是胰岛素缺乏或有效作用减弱, 同时多种反向调节激素如胰升糖素、儿茶酚胺、肾上腺皮质激素及生长激素等水平升高。

作者单位: 200092 上海, 上海交通大学医学院附属新华医院急诊医学科

通讯作者: 潘曙明, E-mail: shumingpan@aliyun.com



一般情况下血酮体中 β-羟丁酸约占酮体总量的 70% ,乙酰乙酸占 28% ,丙酮占 2% ,而这一比例在疾病的演变过程中有所变化。在 DKA 早期或缺氧严重时 ,乙酰乙酸转化为 β-羟丁酸 ,从而使 β-羟丁酸/乙酰乙酸比值从正常的 2~3: 1 提高到 16: 1。予补液及小剂量胰岛素治疗 ,β-羟丁酸被氧化成乙酰乙酸 ,β-羟丁酸/乙酰乙酸比值下降 ,酮体水平整体下降。

### 2 糖尿病患者血酮监测的临床意义

由于 DKA 临床易误诊、误治 ,故血酮监测具有十分重要的意义。血酮体水平是 DK 和 DKA 诊断的重要指标之一 ,血酮体检测贯穿 DKA 诊断、治疗和预防的整个过程中。血酮检测主要有以下两方面的临床意义: ①酮症诊断: 在 DK 及 DKA 的诊断过程中 ,血酮体水平高于正常是必要的诊断标准之一。英国成人 DKA 指南和《中国高血糖危象诊断与治疗指南》将血酮体  $\geq 3$  mmol/L 或尿酮体阳性(即尿酮体 ++ 以上)作为 DKA 诊断的三大重要标准之一 ,后者还建议多次随机血糖均  $> 13.9$  mmol/L 的患者进行床旁血酮监测 ,以筛查 DK 及 DKA。在高血糖状态下对糖尿病患者进行即时血酮筛查 ,对 DK 和 DKA 的即时诊断和临床治疗安全性评估有重要意义。②治疗监测与效果评估: 研究显示血酮下降说明 DKA 缓解 ,其下降速度可作为疗效的评估指标 ,因此监测血酮值对评估治疗的有效性有重要的临床意义。建议发病后 4~6 h 每小时监测血糖及血酮水平 ,当酸中毒缓解、阴离子间隙恢复正常 ,则降低监测的频率。酸中毒持续存在且治疗无效可能是由脓毒症、并发症及胰岛素剂量不足引起 ,此时须重新进行评估 ,及时干预。

### 3 血酮监测的临床适应证

为避免 DKA 误诊、误治 ,《共识》要求糖尿病患者存在以下情况时应及时监测酮体: ①胰岛素治疗不当: 未经治疗、中断胰岛素治疗或胰岛素用量不足的 1 型糖尿病。②血糖控制不佳: 随机血糖  $\geq 13.0$  mmol/L。③重症感染: 如肺炎、肺结核等呼吸系统感染 ,急性肾盂肾炎、膀胱炎等泌尿系统感染 ,以及阑尾炎、腹膜炎、盆腔炎等。④严重应激: 大面积烧伤、急性心肌梗死、心力衰竭、脑血管意外、外伤、大手术、麻醉及严重的精神刺激等特殊应激情况。⑤药物: 如应用糖皮质激素、苯乙双胍等。⑥特殊疾病: 某些内分泌疾病 ,如库欣综合征、肢端肥大症及胰升糖素瘤等。⑦妊娠期间: 尤其在妊娠后半阶段常规监测。⑧饥饿及大量摄入葡萄糖: 长期饥饿出现低血糖时、口服或静脉输入大量葡萄糖后。

⑨特殊体征: 多尿、口干、多饮加剧 ,尤其伴疲劳、食欲缺乏、视力模糊等不适时; 发热、四肢无力等全身不适症状时; 有恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状时; 深大呼吸伴烂苹果气味等症状时; 注意力不集中、精神萎靡或烦躁、意识不清 ,甚至谵妄、嗜睡或昏迷等。

### 4 DKA 的诊断及鉴别诊断

DKA 通常呈急性发病 ,1 型糖尿病有自发 DKA 的倾向 ,2 型糖尿病在一定诱因下也可发生 DKA ,其中 20.0%~30.0% 的患者无糖尿病病史<sup>[3]</sup>。在 DKA 发病前数天 ,糖尿病控制不良的症状已存在 ,但 DKA 的代谢改变常在短时间内形成(一般  $> 24$  h)<sup>[4]</sup> ,有时所有症状可骤然发生 ,无任何先兆。DKA 临床表现有多尿、多饮、多食、体重减轻、呕吐、腹痛、脱水、虚弱无力、意识模糊 ,最终陷入昏迷。查体发现有皮肤弹性差、Kussmaul 呼吸、心动过速、低血压。DKA 患者常见( $> 50%$ ) 症状为恶心、呕吐和弥漫性腹痛<sup>[5]</sup> ,故对腹痛患者需认真分析 ,因为腹痛既可是 DKA 的结果 ,也可是 DKA 的诱因(尤其是年轻患者)。临床以腹痛为主要症状的 DKA 患者误诊率最高 ,部分患者甚至误诊为阑尾炎、腹膜炎而进行手术治疗。

早期诊断是治疗成败的关键。临床对原因不明的恶心、呕吐、腹痛、酸中毒、脱水、休克、昏迷的患者 ,尤其是呼吸有酮味(烂苹果味)、血压低而尿量多者 ,不论有无糖尿病病史 ,均应考虑到 DKA 的可能 ,应立即监测末梢血糖、尿糖、尿酮 ,同时查血糖、血酮(β-羟丁酸)、尿素、肌酐、电解质、血气分析等以确定或排除本病(表 1)。

表 1 糖尿病酮症酸中毒的诊断标准

检测指标	轻度	中度	重度
血糖 (mmol/L)	$> 13.9$	$> 13.9$	$> 13.9$
动脉血 pH 值	7.25~7.30	7.0~7.25	$< 7.0$
血清 $\text{HCO}_3^-$ (mmol/L)	15~18	10~15	$< 10$
尿酮 <sup>a</sup>	阳性	阳性	阳性
血酮 <sup>a</sup>	阳性	阳性	阳性
血浆有效渗透压 <sup>b</sup>	可变化	可变化	可变化
阴离子间隙 mmol/L <sup>c</sup>	$> 10$	$> 12$	$> 12$
精神状态	清醒	清醒或嗜睡	木僵或昏迷

注:  $\text{HCO}_3^-$  为标准碳酸氢盐; <sup>a</sup> 硝普盐反应法; <sup>b</sup> 血浆有效渗透压的计算公式:  $2 \times ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+])$  (mmol/L) + 血糖 (mmol/L); <sup>c</sup> 阴离子间隙的计算公式  $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$

《共识》进一步强调了血酮测定的重要性 ,建议对临床需急诊处理的 DKA 患者将血酮床旁监测(应用便携式血酮仪)作为治疗监测的手段。尿酮

体监测通常采用半定量的硝普盐反应法,此法只能定性或半定性地监测酮体中的乙酰乙酸和丙酮浓度,而血酮监测能直接针对酮症时浓度最高且与病情平行的  $\beta$ -羟丁酸水平,对 DKA 的诊断和治疗具有重要意义,能最大限度地避免 DKA 的误诊。

DKA 的鉴别诊断包括:①DK:在 DKA 发展过程中机体酸碱平衡处于代偿阶段,可仅表现为 DK。诊断标准为血酮  $\geq 3$  mmol/L 或尿酮体阳性,血糖  $> 13.9$  mmol/L 或已知为糖尿病患者,血清  $\text{HCO}_3^- > 18$  mmol/L 和(或)动脉血 pH  $> 7.3$ ;②高血糖高渗综合征:临床特点为血糖  $> 33.3$  mmol/L,动脉血 pH  $> 7.3$ ,血清  $\text{HCO}_3^- > 18$  mmol/L,微量酮尿、微量或无酮血症,有效血浆渗透压  $> 320$  mOsm/L,常有意识障碍或昏迷;③其他类型糖尿病昏迷及其他疾病所致昏迷:低血糖昏迷、乳酸性酸中毒、脑膜炎、尿毒症、脑血管意外等。

## 5 DKA 的治疗

DKA 的治疗原则为尽快补液以恢复血容量,纠正脱水状态,降低血糖,纠正电解质及酸碱平衡失调,同时积极寻找和消除诱因,防治并发症。

**5.1 补液治疗** 由于严重脱水、组织微循环灌注不良,使胰岛素不能发挥生物效应,故在使用胰岛素的同时予足量的液体和电解质是治疗的关键<sup>[6]</sup>。多项前瞻性研究表明,严重 DKA 患者通过单纯补液即可显著降低血糖,降低胰岛素对抗激素水平及改善胰岛素抵抗;而应用低渗、等渗及高渗液体对严重 DKA 患者进行补液治疗的效果差异并不显著<sup>[7]</sup>;胶体或晶体溶液治疗对于降低病死率的效果无显著差异<sup>[8]</sup>。故《共识》仍推荐对严重脱水患者采用等渗液体迅速补充血浆及细胞外液容量。《共识》对于补液量及速度的要求与既往治疗方案区别不大,只是进一步强调治疗过程补液量应根据患者基础心肾功能、病情变化进行调整。具体推荐方案如下:①第 1 小时输入 0.9% 氯化钠注射液,速度 15 ~ 20 ml/(kg·h) (一般成人 1.0 ~ 1.5 L/24 h)。随后的补液速度取决于患者脱水程度、电解质水平、尿量等。②要在第 1 个 24 h 内补足预先估计的液体丢失量,补液治疗是否奏效以监测的血流动力学(如血压)、出入量、实验室指标及临床表现为准。③在补液过程中对心、肾功能不全者监测血浆渗透压,并对其心脏、肾脏、神经系统状况进行评估以防止补液过多。④当患者血糖  $\leq 11.1$  mmol/L 需补 5% 葡萄糖并继续胰岛素治疗,直至血酮、血糖控制。

**5.2 胰岛素治疗** DKA 仍推荐小剂量胰岛素治疗方案。《共识》增加了血酮监测及根据血酮下降情

况调整胰岛素用量建议,并对 DKA 缓解后胰岛素治疗进行指导。具体如下:①连续静脉输注胰岛素 0.1 U/(kg·h),重度 DKA 患者则以 0.1 U/kg 静脉输注后以 0.1 U/(kg·h) 继续输注。若第 1 小时内血糖下降不足 10% 或下降不足 2.8 ~ 4.2 mmol/L,则以 0.14 U/kg 静脉输注后继续以先前速度输注。②床旁监测患者血糖及血酮,当 DKA 患者血酮的降低速度  $< 0.5$  mmol/(L·h),则需增加胰岛素剂量 1 U/h。③当 DKA 患者血糖达到 11.1 mmol/L,可减少胰岛素输入量至 0.02 ~ 0.05 U/(kg·h),此时静脉补液中应加入葡萄糖。此后需要调整胰岛素给药速度及葡萄糖浓度以维持血糖在 8.3 ~ 11.1 mmol/L,DKA 患者血酮  $< 0.3$  mmol/L。④治疗轻、中度 DKA 患者可采用皮下注射超短效胰岛素类似物或短效胰岛素的方法。⑤当 DKA 缓解患者可进食时,应开始实施常规皮下注射胰岛素方案。在停止静脉输入胰岛素前 1 ~ 2 h 皮下注射胰岛素。若患者无法进食,持续静脉滴注胰岛素及补液治疗。

**5.3 补钾治疗** 尽管机体的总钾量不足,但 DKA 患者常发生轻至中度高钾血症。随着胰岛素的使用、酸中毒的纠正、补液扩容等治疗的进行,血钾浓度下降,而部分患者病初就表现为低钾血症,严重的低钾血症可能发生心律失常、心脏骤停及呼吸肌麻痹。为尽可能避免严重低钾血症,《共识》推荐,在血钾  $< 5.5$  mmol/L 并有足够尿量( $> 40$  ml/h)时开始补钾。一般每输入 1000 ml 溶液加氯化钾 1.5 ~ 3.0 g,以保证血钾在正常水平。若发现血钾  $< 3.3$  mmol/L,应优先进行补钾治疗。

**5.4 补碱治疗** 《共识》认为,DKA 患者在注射胰岛素后会抑制脂肪分解,进而纠正酸中毒,无须额外补碱;对于 pH 6.9 ~ 7.1 的 DKA 患者,前瞻性随机研究未能证实碳酸氢盐治疗对病残率及病死率有显著影响<sup>[9]</sup>,建议对 pH  $\geq 6.9$  的患者无须进行碳酸氢盐治疗。对于 pH  $< 6.9$  的 DKA 患者,尚无使用碳酸氢盐的随机前瞻性研究的报道。建议临床只在合并严重的酸碱代谢紊乱、休克、高钾血症、严重左心衰竭时进行碳酸氢盐治疗,治疗中加强复查,以防过量。具体方法为  $\text{NaHCO}_3$  8.4 g 及 KCl 0.8 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 400 ml(等渗等张液)中,以 200 ml/h 速度滴注至少 2 h,直至 pH  $> 7.0$ 。此后,应每 2 小时测定 1 次静脉血 pH,直至其维持在 7.0 以上,如果需要,应每 2 小时重复上述治疗。

## 6 DKA 的急诊处理

临床有 2% 的急诊患者发生高血糖,血酮床边监测对诊断糖尿病急症十分有效,能鉴别单纯的高





血糖和 DKA 能较单独血糖监测更快速有效地诊断 DKA, 避免误诊、误治, 有助于分诊时对患者提供快速诊断。糖尿病患者患急性疾病、血糖持续  $> 16.7 \text{ mmol/L}$ 、妊娠或有任何 DK 症状等情况下均应监测酮体。在急诊科, 测试毛细血管血  $\beta$ -羟丁酸能较尿酮测试更快速发现 DKA, 是取代尿酮体检测的一个可靠、有效的方法。一旦出现酮体阳性, 应立即予小剂量胰岛素静脉滴注治疗, 以后根据血糖下降程度进行调整, 每小时血糖下降  $4.2 \sim 5.6 \text{ mmol/L}$  较理想。血酮稳定转阴、患者恢复进食后, 可改用胰岛素皮下注射。

## 7 DKA 并发症的治疗

DKA 并发症主要有低血糖、低血钾、高氯性代谢性酸中毒、脑水肿及血栓形成, 而脑水肿是 DKA 患者最重要的并发症。儿童 DKA 患者脑水肿的发病率为  $0.3\% \sim 1.0\%$ <sup>[10]</sup>, 成年 DKA 患者脑水肿的病死率为  $20.0\% \sim 40.0\%$ , 儿童可高达  $57.0\% \sim 87.0\%$ <sup>[10]</sup>。脑水肿临床表现为头痛、意识障碍、昏睡、躁动、尿便失禁、视神经盘改变、心动过缓、呼吸骤停。这些症状随着脑疝形成而进展, 如病情进展迅速, 可不出现视神经盘水肿。一旦出现昏睡及行为改变以外的其他临床症状, 病死率  $> 70\%$ , 仅  $7.0\% \sim 14.0\%$  的患者能够痊愈而不留后遗症<sup>[11]</sup>。脑水肿的发病机制尚不完全清楚, 可能是由于治疗中脑缺血缺氧和许多炎性介质的产生使脑血流增加, 破坏了细胞膜离子转运, 进而导致血浆渗透压的改变, 使水过多的进入中枢神经系统。治疗过程中血浆渗透压下降过快可能是原因之一<sup>[10]</sup>。对易发脑水肿的高渗患者要逐渐补充所丢失的盐及水分 [渗透压的下降不得  $> 3 \text{ mmol}/(\text{L} \cdot \text{h})$  ], 当 DKA 患者血糖降至  $11.1 \text{ mmol/L}$ , 要增加葡萄糖输注。一旦发生脑水肿, 应及时使用甘露醇等脱水剂。DKA 导致的炎症及高凝状态是发生心脑血管血栓形成的高危因素。弥散性血管内凝血等血栓形成机制是造成 DKA 预后不良的主要原因<sup>[12]</sup>, 建议对于有血栓形成的高危患者可使用低分子肝素预防血栓形成。

我国 DKA 患者病死率较高一方面是由于疾病本身, 另一方面是由于临床对 DKA 存在不同程度的误诊、误治。DKA 的临床表现不一, 且常被诱发因素所掩盖, 加之部分患者无明确糖尿病病史, 易致误诊、误治。全国医疗机构 DKA 的诊治水平参差不齐, 有文献报道 DKA 误诊率高达  $41\%$ <sup>[3]</sup>。造成 DKA 患者误诊的原因有以下几点: ①临床医生警惕性差, 对本病缺乏认识, 思维片面, 病史询问不详细, 实验室检查不全面, 只注意表面症状, 忽略了患者伴

随多尿、脱水等表现; ②患者对糖尿病认识存在误区, 未能及时就诊, 导致病史提供有误, 延误诊疗; ③对患者及其监护人员的糖尿病知识教育不足, 导致部分患者欠缺日常血糖监测, 合并发热、呕吐等症状时未及时就诊, 使诱发因素掩盖 DKA 临床表现。

综上所述, 血酮监测是高血糖危象诊疗的重要一环。随着临床诊疗技术的发展, 目前已有多种血酮监测方法, 这些方法各有特点或局限性, 临床需要结合患者的实际情况合理地运用血酮监测手段, 方能有效控制病情。

## [参考文献]

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Kitabchi A E, UmPierrez G E, Miles J M, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1335-1343.
- [3] 朱锁乱. 糖尿病酮症酸中毒误诊为肠炎原因分析 [J]. 临床误诊误治, 2005, 18(10): 712.
- [4] Kitabchi A E, UmPierrez G E, Murphy M B, et al. Management of Hyperglycemic crises in Patients with diabetes [J]. Diabetes Care, 2001, 24(1): 131-153.
- [5] UmPierrez G, Freire A X. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises [J]. J Crit Care, 2002, 17(1): 63-67.
- [6] Hardern R D, Quinn N D. Emergency management of diabetic ketoacidosis in adults [J]. Emerg Med J, 2003, 20(3): 210-213.
- [7] Bauer M, Kortgen A, Hartog C, et al. Isotonic and hypertonic crystalloid solutions in the critically ill [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2009, 23(2): 173-181.
- [8] Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2: CD000567.
- [9] Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? [J]. Crit Care Med, 1999, 27(12): 2690-2693.
- [10] 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.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(8): 449-461.
- [12] Büyükasik Y, Ileri N S, Haznedaroglu I C, et al. Enhanced subclinical coagulation activation during diabetic ketoacidosis [J]. Diabetes Care, 1998, 21(5): 868-870.

(收稿时间: 2014-11-25 修回时间: 2014-12-17)