

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.019

❖ 临床研究 ❖

# 连续性血液净化治疗糖尿病肾病酮症酸中毒合并急性肾功能衰竭的疗效

李丽丽, 朱瑞武, 李聪, 李海燕, 高春旭

(辽宁省健康产业集团抚矿总医院急诊科·急诊急救中心, 辽宁 抚顺 113008)

**【摘要】目的:** 探讨连续性血液净化 (CBP) 治疗糖尿病肾病酮症酸中毒 (DKA) 合并急性肾功能衰竭 (ARF) 的疗效及对血清甲状旁腺素 (PTH) 和  $\beta 2$ -微球蛋白 ( $\beta 2$ -MG) 水平的影响。**方法:** 选取 80 例 DKA-ARF 患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为研究组和对照组, 每组各 40 例。研究组行 CBP 治疗, 对照组行血液透析 (HD) 治疗, 疗程均为 1 个月。比较两组患者治疗前、治疗 1 个月后肾功能指标 [尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、胱抑素-C (Cys-C) 及肾小球滤过率 (GFR)] 水平、炎症因子指标 [肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 及 IL-8] 水平、血清 PTH 和  $\beta 2$ -MG 水平, 及治疗前和治疗后 24 h、48 h 后的血流动力学指标 [平均动脉压 (MAP)、心率 (HR) 及血氧饱和度 ( $SaO_2$ )] 水平, 并用急性生理学及慢性健康状况评分系统 (APACHE II) 评估患者的预后。**结果:** 治疗 1 个月后, 观察组患者血清 BUN、Scr、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-8、PTH、 $\beta 2$ -MG 水平及 APACHE II 评分低于对照组 ( $P < 0.05$ ); Cys-C、GFR 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 24 h、48 h 后, 两组患者 MAP 均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); HR 均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组患者血氧饱和度 ( $SaO_2$ ) 及死亡率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** CBP 可改善 DKA-ARF 患者肾功能损伤, 维持血流动力学稳定, 减轻炎症反应, 调节血清  $\beta 2$ -MG 及 PTH 水平, 改善患者预后。

**【关键词】** 连续性血液净化; 糖尿病肾病酮症酸中毒; 急性肾功能衰竭; 甲状旁腺素;  $\beta 2$ -微球蛋白

**【中图分类号】** R587.2 **【文献标志码】** A

## Curative effect of continuous blood purification in the treatment of diabetic ketoacidosis with acute renal failure

LI Li-li, ZHU Rui-wu, LI Cong, LI Hai-yan, GAO Chun-xu

(Department of Emergency (Emergency Response Center), Fukuang General Hospital of Liaoning Health Industry Group, Fushun 113008, Liaoning, China)

**【Abstract】 Objective:** To study the curative effect of continuous blood purification (CBP) in the treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with acute renal failure (ARF), and its influence on serum parathyroid hormone (PTH) and  $\beta 2$ -microglobulin ( $\beta 2$ -MG) levels in the patients. **Methods:** 80 patients with DKA-ARF were divided into study group (40 patients treated with CBP) and control group [40 patients treated with hemodialysis (HD)] according to the treatment method. The course of treatment was 1 month. Changes in renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), Cystatin-C (Cys-C) and glomerular filtration rate (GFR)], inflammatory factors [Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-8], serum PTH and  $\beta 2$ -MG levels before treatment and after 1 month of treatment, the hemodynamic indicators [mean arterial pressure (map), heart rate (HR) and blood oxygen saturation ( $SaO_2$ )] before treatment, at 24 h and 48 h after treatment were compared between the two groups. The acute physiology and chronic health scoring system (APACHE II) was used to evaluate the prognosis of patients. **Results:** After treatment, the levels of BUN, Scr, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-1 $\beta$ , IL-8, PTH,  $\beta 2$ -MG and APACHE II scores in the study group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of Cys-C and GFR in the study group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The MAP in both group was higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the study group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ), while HR was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the study group was lower than he control group at 24 h and 48 h after treatment ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in  $SaO_2$  and mortality between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** CBP can improve renal function damage, maintain hemodynamic stability, relieve inflammation, and regulate serum  $\beta 2$ -MG and PTH levels in patients with DKA-ARF. Meanwhile, it can improve the prognosis.

**【Key words】** Continuous blood purification; Diabetic ketoacidosis; Acute renal failure; Parathyroid hormone;  $\beta 2$ -microglobulin

糖尿病肾病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA)) 主要因胰岛素不足及升糖激素异常升高引起, 表现为糖脂代谢、酸碱代谢紊乱<sup>[1]</sup>。国外已有研究<sup>[2]</sup>表明, 通过早期积极抢救可将 DKA 死亡率降至约 5%, 但在我国基层医院, 病死率仍高达约 10%。急性肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF) 是 DKA 容易诱发的并发症, 同时也是导致 DKA 患者死亡的重要因素, 及时有效的治疗对于患者预后至关重要。血液透析 (hemodialysis, HD) 在短期内可改善 ARF 患者肾功能, 但长期应用存在透析副作用, 且难以维持稳定的血流动力学, 不能改善患者预后<sup>[3-4]</sup>。连续性血液净化 (continuous blood purification, CBP) 具有更精确的控制代谢产物的量、及时清除有害细胞因子等优点, 对 ARF 患者预后和生存率均有改善作用<sup>[5]</sup>, 但对 DKA-ARF 患者的疗效研究尚不全面。 $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 由肾脏排泄, DKA 及 ARF 的发生均会导致  $\beta_2$ -MG 释放增加; 甲状旁腺功能亢进也是 DKA 患者常见并发症之一, 会引起血清甲状旁腺素 (PTH) 升高<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨 CBP 治疗 DKA-ARF 的疗效及对血清 PTH 和  $\beta_2$ -MG 水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2020 年 5 月辽宁省健康产业集团抚矿总医院诊治的 80 例 DKA-ARF 患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为研究组和对照组, 每组各 40 例。本研究经院伦理委员会审核批准, 患者知情同意。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。纳入标准: 符合 DKA<sup>[7]</sup> 以及 ARF<sup>[8]</sup> 诊断标准。排除标准: (1) 梗阻性急性肾衰竭; (2) 凝血功能紊乱者; (3) 严重基础病者; (4) 哺乳或妊娠期女性; (5) 慢性肾功能不全者; (6) 器官移植史者。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	研究组 (n=40)	对照组 (n=40)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
男/女 (例)	22/18	24/16	0.205	0.651
年龄 (岁)	57.49 ± 8.18	56.27 ± 9.32	0.622	0.536
病程 (月)	31.37 ± 5.42	32.64 ± 6.33	0.964	0.338
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	21.51 ± 3.87	20.94 ± 2.79	0.756	0.452
DM 家族史 (例)	8	6	0.346	0.556

### 1.2 方法

两组患者均给予胰岛素控制血糖, 并动态监测

其血糖、血/尿酮、尿素氮、肌酐水平等, 纠正水电解质紊乱, 维持体液酸碱平衡。研究组患者入院后 24 h 内给予 CBP 治疗: 血管通路采用股静脉留置双腔导管; 仪器采用贝朗 Biapact 连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 机; 置换液速度 2 000 mL/h; 低分子肝素抗凝; 血流量 180 ~ 230 mL/min。根据患者容量负荷及中心静脉压调整超滤量, 前 3 d 根据患者生命体征、疾病情况治疗 8 ~ 24 h/d, 此后隔日 1 次。对照组患者入院后 24 h 内给予 HD 治疗: 行中心静脉置管建立血管通路; 仪器为血液透析机 (百特, 型号: prismaflexV8); 透析前行诱导透析治疗 3 次, 此后 3 次/周, 4 h/次; 血流量 220 ~ 250 mL/min, 碳酸氢盐透析液流量 500 mL/min; 给予低分子肝素抗凝。疗程均为 1 个月。

### 1.3 观察指标

(1) 肾功能指标: 于治疗前、治疗 1 个月后抽取患者空腹静脉血, 采用全自动生化仪检测血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、血胱抑素-C (Cys-C), 双血浆法检测肾小球滤过率 (GFR); (2) 炎症因子指标: 于治疗前后采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-8 水平, 试剂盒购于上海联迈生物; (3) 血流动力学指标: 于治疗前、治疗后 24 h、48 h 分别监测患者平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>); (4) 血清 PTH 和  $\beta_2$ -MG: 于治疗前后采用放射免疫法检测血清 PTH 和  $\beta_2$ -MG 水平, 试剂盒购于佰奥达生物; (5) 预后情况: 治疗前、治疗 1 个月后, 采用急性生理学及慢性健康状况评分系统 (APACHE II) 评估预后情况。治疗后随访观察 1 年, 期间无失访人员, 统计患者死亡率。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行  $t$  检验; 计数资料以 [ $n$  (%)] 表示, 行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者肾功能指标比较

治疗前, 两组患者肾功能指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后 1 个月, 两组患者 BUN、Scr、Cys-C 水平均降低 ( $P < 0.05$ ), 且观察组 BUN、Scr 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), Cys-C 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ); GFR 均升高, 且观察组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表2 两组患者肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BUN(mmol/L)		Scr(mmol/L)		Cys-C(mg/L)		GFR[mL·MI <sup>-1</sup> ·(1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=40)	28.15±2.18	10.31±3.08*	286.73±76.56	208.81±60.49*	3.28±1.05	1.46±0.58*	4.61±0.82	7.82±1.26*
对照组(n=40)	27.27±2.75	12.59±3.43*	284.19±78.43	243.16±56.37*	3.07±1.09	1.17±0.43*	4.49±1.35	6.24±1.15*
t值	1.586	3.128	0.147	2.627	0.878	2.540	4.480	5.858
P值	0.117	0.003	0.884	0.010	0.383	0.013	0.632	<0.001

\*P&lt;0.05,与组内治疗前相比。

## 2.2 两组患者炎症因子指标比较

治疗前,两组患者 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-8 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后1个

月,两组患者 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-8 水平均降低( $P<0.05$ ),且研究组低于对照组( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组患者炎症因子指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ (ng/L)		CRP(mg/L)		IL-1 $\beta$ (pg/mL)		IL-8(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=40)	61.64±6.87	51.29±4.35*	10.58±2.16	6.19±1.53*	57.73±10.19	46.32±5.53*	77.68±13.51	46.02±5.86*
对照组(n=40)	60.46±5.95	56.43±4.85*	9.87±1.95	8.36±1.83*	55.42±11.41	50.08±8.81*	75.85±10.32	53.61±7.22*
t值	0.821	4.990	1.543	5.754	0.955	2.286	0.681	5.162
P值	0.414	<0.001	0.127	<0.001	0.343	0.025	0.498	<0.001

\*P&lt;0.05,与组内治疗前相比。

## 2.3 两组患者血流动力学指标比较

治疗前,两组患者血流动力学指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后24h、48h,两组患者MAP均升高( $P<0.05$ ),且观察组高于对照组( $P<$

0.05);HR均降低( $P<0.05$ ),且观察组低于对照组( $P<0.05$ );两组SaO<sub>2</sub>均升高,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表4 两组患者血流动力学比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MAP(mmHg)			HR(次/min)		SaO <sub>2</sub> (%)		
	治疗前	治疗后24h	治疗后48h	治疗前	治疗后24h	治疗前	治疗后24h	治疗后48h
研究组(n=40)	75.41±12.32	80.51±10.28*	82.63±8.41*	119.25±12.16	107.53±11.92*	92.63±13.45*	86.54±3.27	90.83±3.52
对照组(n=40)	72.19±11.75	75.61±10.89*	78.19±10.07*	117.48±12.55	112.08±13.49*	98.43±12.26*	85.76±2.95	89.49±3.14
t值	1.196	2.069	2.140	0.641	2.112	2.016	1.120	1.797
P值	0.235	0.042	0.036	0.524	0.038	0.047	0.266	0.076

\*P&lt;0.05,与组内治疗前相比。

## 2.4 两组患者血清PTH和 $\beta$ 2-MG水平比较

治疗前,两组患者血清PTH和 $\beta$ 2-MG水平比较,差异统计学意义( $P>0.05$ );治疗后1个月,两组患者血清PTH和 $\beta$ 2-MG水平均降低( $P<0.05$ ),且研究组低于对照组( $P<0.05$ )。见表5。

## 2.5 两组患者预后情况比较

两组患者死亡率及治疗前APACHE II评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后1个月,两组患者APACHE II评分均降低( $P<0.05$ ),且研究组低于对照组( $P<0.05$ )。见表6。

表5 两组患者血清PTH和 $\beta$ 2-MG水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$\beta$ 2-MG(mg/L)		PTH(ng/L)	
	治疗前	治疗后1个月	治疗前	治疗后1个月
研究组(n=40)	23.85±8.32	14.52±4.87*	358.42±124.53	221.62±89.56*
对照组(n=40)	24.57±6.26	17.18±5.42*	348.15±116.54	264.56±91.67*
t值	0.437	2.309	0.381	2.119
P值	0.663	0.024	0.704	0.037

\*P&lt;0.05,与组内治疗前相比。

表6 两组患者预后情况比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	APACHE II评分		死亡率
	治疗前	治疗后1个月	
研究组(n=40)	25.86±2.45	16.34±1.54*	2(5.00)
对照组(n=40)	24.61±2.82	18.69±2.21*	4(10.00)
t/ $\chi^2$ 值	2.116	5.518	0.721
P值	0.038	<0.001	0.396

\*P&lt;0.05,与组内治疗前相比。

## 3 讨论

近年来,我国糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病率呈快速增长趋势。据统计,每1000次DM住院大约有4~8次DKA的发生,住院期间病死率1%~10%<sup>[9]</sup>。DKA的发生会导致患者出现严重脱水或血容量不足,引起肾功能降低,甚至发生ARF。HD技术通过体外循环、弥散/对流方式进行物质交换,替代肾脏,起到清除体内代谢废物和炎症物质的作用<sup>[10]</sup>,已广泛应用于ARF治疗中。但长期临床实践发现该方法仍存在多种弊端,临床仍有待于寻

找更为安全有效的治疗方法。

CBP 可加大体外循环血流量,且液体平衡系统更为精确,相比于 HD,可持续稳定的维持血流动力学、电解质水盐代谢,还能持续清除循环中的有害物质,保证重症患者的内环境稳态平衡<sup>[11-12]</sup>。本研究以传统的 HD 治疗为对照,将 CBP 也用于 DKA-ARF 患者中,结果显示 CBP 治疗可改善 DKA-ARF 患者肾功能。Scr、BUN、GFR 等指标均是反映机体肾功能的指标,在肾功能损害早期,则会出现异常升高。HD 和 CBP 虽均可模拟肾脏对上述物质进行清除,但 CBP 具有高通量的特点,通过弥散或对流方式可更大限度的清除体内毒素,但其功能不仅仅表现为清除,更重要的是该治疗方式的连续性。因机体也在不断的产生毒素并释放入循环系统中,CBP 可通过持续不断的清除作用减少毒素堆积对机体造成的损伤,从而改善肾功能<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>表明,血清炎症因子水平与糖尿病肾病病情进展密切相关,且是导致 DKA 发生的危险因素。苏惠娟等<sup>[15]</sup>研究显示,CBP 可有效清除 ARF 患者体内炎症因子,减轻其炎症反应。本研究将 CBP 用于 DKA-ARF 患者治疗中,也得出了类似结果,原因可能是 CBP 可通过对流与吸附作用清除炎症介质,而 HD 以弥散作用为主,难以有效清除炎症介质。长期临床实践发现,HD 治疗受滤过速度快、对中大分子毒素清除差等因素影响,机体血流动力学稳定性较差。但本研究发现,CBP 较好的克服了这一缺点,可改善 DKA-ARF 患者血流动力学稳定性,可能是因为 CBP 是持续缓慢与血浆交换溶质水分,容量环境改变幅度较小,更符合机体生理状态,可减少甚至避免血浆渗透压快速降低引起的血压波动。 $\beta$ 2-MG 在体内蓄积可引起骨折、股损害等致残性病变,近年来已有研究将该因子水平降低作为透析充分性的指标<sup>[16]</sup>;PTH 水平的升高可影响体内的钙磷代谢,从而引起骨骼、肾脏损伤相关疾病。本研究结果显示,CBP 可降低 DKA-ARF 患者体内  $\beta$ 2-MG、PTH 水平,原因可能与 CBP 的强清除能力有关。此外,CBP 应用于 DKA-ARF 患者中还可改善其预后。CBP 对炎症反应的纠正、肾功能损伤的改善以及血流动力学稳定性的维持,可阻止病情的进一步发展,从而达到改善预后的目的。

综上所述,CBP 具有改善 DKA-ARF 患者肾功能损伤,维持血流动力学稳定性,减轻炎症反应,调节血清  $\beta$ 2-MG、PTH 水平等作用,并能改善患者的预后。但该结果仅局限于本研究,对于初始合并其他重要脏器功能障碍或其他疾病导致的 ARF 患者,CBP 治疗是否存在上述作用尚待进一步研究。同时本研究样本量仍较小,且为单中心研究,对于结果仍

有待于进一步证实。

### 参考文献

- [1] Fayman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State[J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(3): 587-606.
- [2] Farsani FS, Brodovicz K, Soleymanlou N, et al. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(7): e016587.
- [3] Al-Hwiesh A, Abdul-Rahman I, Finkelstein F, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Study of Tidal Peritoneal Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy[J]. *Ther Apher Dial*, 2018, 22(4): 371-379.
- [4] 石平, 舒英, 杨巧玲, 等. 连续性肾脏替代与间歇性血液透析治疗重症急性肾衰对比研究[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(6): 755-756, 772.
- [5] Balgobin S, Morena M, Brunot V, et al. Continuous Venovenous High Cut-Off Hemodialysis Compared to Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Intensive Care Unit Acute Kidney Injury Patients[J]. *Blood Purif*, 2018, 46(3): 248-256.
- [6] Zhang Y, Chen G, Gu Z, et al. DNA damage checkpoint pathway modulates the regulation of skeletal growth and osteoblastic bone formation by parathyroid hormone-related peptide[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(5): 508-517.
- [7] De Beer K, Michael S, Thacker M, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome - clinical guidelines[J]. *Nurs Crit Care*, 2008, 13(1): 5-11.
- [8] Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management[J]. *Am Fam Physician*, 2012, 86(7): 631-639.
- [9] 陈曹杰, 徐驰. 糖尿病酮症酸中毒病死率的相关因素分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2017, 11(6): 467-470.
- [10] 吴淋淋, 穆兴国, 刘树军, 等. 行血液透析的急性肾损伤患者临床及病理分析[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(9): 1568-1571.
- [11] Villa G, Neri M, Bellomo R, et al. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 283.
- [12] 王克坤, 蒙绪君, 韩辉, 等. 血液透析与连续性血液净化透析治疗急性肾衰竭的疗效及对患者毒素清除率和肾功能指标的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(5): 88-92.
- [13] 王镇波, 邓伟谦, 王阳. 连续性血液净化治疗重症心力衰竭并肾衰竭患者的效果分析[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(z2): 30.
- [14] 李云婷, 陈丽荣, 李诗阳, 等. 老年糖尿病酮症酸中毒患者外周血氧化应激及炎症指标的改变[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(13): 3205-3207.
- [15] 苏惠娟, 陈永强, 李红帅, 等. 连续性血液净化对感染所致急性肾衰患者肾功能炎症因子及免疫功能的影响[J]. *安徽医学*, 2019, 40(3): 86-90.
- [16] 罗静, 胡红, 李莹, 等. 杂合式血液净化对维持性血液透析患者  $\beta$ 2 微球蛋白水平及微炎症状态的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(29): 44-45, 48.

(收稿日期: 2021-08-16

修回日期: 2021-09-22)