

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.08.011

儿童糖尿病酮症酸中毒发生急性肾损伤的临床特征及危险因素分析

胡国生 李利

【摘要】 **目的** 总结1型糖尿病酮症酸中毒(DKA)儿童患者急性肾损伤(AKI)的发生率与临床特征,探讨该类患儿AKI的相关危险因素。**方法** 回顾性分析76例1型糖尿病发生DKA的儿童患者资料。根据是否发生AKI将患儿分为非AKI组和AKI组,总结DKA患儿发生AKI的临床特征,采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验分析组间差异,并进行二元Logistic回归分析,对相关的危险因素进行受试者操作特征(ROC)曲线分析。**结果** 76例患儿中22例(28.9%)在DKA发作时出现AKI,其中轻度DKA 4例(18.2%),中度DKA 2例(9.1%),重度DKA 16例(72.7%);1级AKI 15例(68.2%),2级AKI 3例(13.6%),3级AKI 4例(18.2%)。予全部患儿充分的补液、小剂量胰岛素等治疗,18例患儿肾功能在治疗24 h内恢复正常,3例在7 d内恢复正常,1例因急性肾损伤进行性加重需接受透析替代治疗。单因素分析显示AKI组患儿的发病年龄更大,血糖水平、尿酸、血钾、血钠、白蛋白、中性粒细胞百分比、阴离子间隙、红细胞压积更高。Logistic回归分析显示年龄、血糖水平、尿酸水平、红细胞压积为AKI发生的危险因素。ROC曲线临界值分别为年龄10.5岁、尿酸635.1 $\mu\text{mol/L}$ 、血糖28.1 mmol/L、红细胞压积41.7%。**结论** 1型糖尿病DKA患儿AKI发生率不低,多数AKI患儿短期预后良好。年龄较大,尿酸、血糖、红细胞比容升高的DKA患儿发生AKI的风险更高。

【关键词】 糖尿病酮症酸中毒;急性肾损伤;危险因素;儿童

Clinical characteristics and risk factors of acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis Hu Guosheng, Li Li. Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China

【Abstract】 **Objective** To assess the incidence and clinical characteristics of acute kidney injury (AKI) and explore the associated risk factors in type 1 diabetes mellitus (T1DM) children complicated with diabetic ketoacidosis (DKA). **Methods** Clinical data of 76 T1DM children presenting with DKA were retrospectively analyzed. According to the incidence of AKI, all patients were divided into the AKI and non-AKI groups. Clinical characteristics of DKA children complicated with AKI were summarized. The differences between two groups were analyzed by independent sample t -test, Mann-Whitney U test or Chi-square test, followed by binary Logistic regression. The associated risk factors were analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Among 76 children, AKI occurred during DKA in 22 cases (28.9%), including 4 cases (18.2%) of mild DKA, 2 cases (9.1%) of moderate DKA and 16 cases (72.7%) of severe DKA. Among 22 children, 15 cases (68.2%) were diagnosed with stage 1 AKI, 3 (13.6%) with stage 2 AKI, and 4 (18.2%) with stage 3 AKI, respectively. All patients were treated with fluid infusion and low-dose insulin. Renal function of 18 patients returned to normal within 24 h and within 7 d in 3 cases, and 1 case required dialysis replacement therapy due to progressive exacerbation of AKI. Univariate analysis showed that the older the age of onset of AKI, the higher the blood glucose level, uric acid, serum potassium, serum sodium, albumin, neutrophil percentage, anion gap and hematocrit. Logistic regression analysis indicated that age, blood glucose level, uric acid level and hematocrit were the risk factors for AKI. The critical values of ROC curve were age of ≥ 10.5 years, uric acid level of $\geq 635.1 \mu\text{mol/L}$, blood glucose level of $\geq 28.1 \text{ mmol/L}$, and hematocrit of $\geq 41.65\%$, respectively. **Conclusions** AKI is a common complication in T1DM children with DKA, and most of them can obtain favorable prognosis. Older children, higher uric acid level, higher blood glucose level and higher hematocrit are risk factors for AKI in DKA children.

【Key words】 Diabetic ketoacidosis; Acute kidney injury; Risk factor; Children

1型糖尿病(T1DM)是一种常见的慢性代谢性疾病,儿童总体发病率呈上升趋势,我国<5岁儿童发病率年平均增速5%~34%,严重影响儿童的身心健康^[1]。T1DM初发儿童患者糖尿病酮症酸中毒(DKA)的发生率为15%~75%^[1]。DKA患儿因高血糖危象引发渗透性利尿而出现大量失水,加上酸中毒、酮症、呕吐、进食少,有效血容量减少,会出现不同程度的脱水和电解质紊乱。由于儿童代偿机制尚不健全,容易出现有效容量不足的情况,随着血容量不足的持续加重,患儿可能发生肾前性肾损伤,甚至肾实质性肾损伤;肾损伤时肾小球滤过率降低,酸性物质排泄减少,代谢性酸中毒加重,又促进肾损伤。急性肾损伤(AKI)的发生不但与DKA患儿的短期预后不良相关,还是DKA患儿长期预后不良和死亡的独立危险因素^[2]。国内外对儿童DKA发生AKI的研究尚属起步阶段,诸多机制未明;国内对DKA儿童AKI的发生率和相关危险因素研究较少。本研究回顾性分析了DKA患儿的临床资料,探讨DKA患儿AKI的发生率及临床特征,分析AKI在该类人群中的相关危险因素。

对象与方法

一、研究对象

2015年1月至2022年7月在阜阳市人民医院儿科收治的18岁以下的糖尿病住院患儿共89例。根据《糖尿病分型诊断中国专家共识》,89例患儿中T1DM 84例、T2DM 3例、特殊类型的糖尿病1例、新生儿期糖尿病1例^[3]。84例T1DM患儿中有76例发生DKA,其中4例发生2次DKA、3例发生3次DKA。所有病例起病前均未服用二甲双胍、吡格列酮、沙格列汀等降糖药,均符合DKA诊断的生化标准:血糖>11.1 mmol/L,静脉血pH<7.3或血HCO₃⁻<15 mmol/L,酮血症和酮尿症^[4]。根据静脉血气、酸中毒的程度,将DKA严重程度分为轻度(pH<7.3或HCO₃⁻<15 mmol/L)、中度(pH<7.2或HCO₃⁻<10 mmol/L)或重度(pH<7.1或HCO₃⁻<5 mmol/L)^[4]。参照《儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009年版)》,予所有DKA患儿充分的液体复苏、小剂量胰岛素降低血糖、纠正酸中毒等处理^[4]。

本研究为回顾性横断面研究,预期T1DM发生DKA患儿AKI的患病率为25%,要达到0.05检验水准和90%统计效能,利用PASS 15.0计算

得到样本量为59,考虑失访率,根据住院患者实际情况,最后研究纳入的总例数为76例。根据是否发生AKI,将76例患儿分为AKI组及非AKI组。

二、研究方法

1. 资料收集

通过医院电子病历系统收集患儿入院时的基本资料,包括年龄、性别、病史、体格检查、实验室检查、治疗及转归。患儿起病时及治疗后的血常规、尿常规、血酮体、糖化血红蛋白(GHbA_{1c})、血糖、血钠、血钾、血氯、血气分析、肝功能、肾功能[尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)]等。其中血糖、血气分析、肾功能均以最严重值作为分析数据。阴离子间隙(AG)=[Na⁺]-[Cl⁻]-[HCO₃⁻]。

2. AKI诊断标准

采用2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布的AKI诊断标准:48 h内肾功能急剧下降,表现为血肌酐48 h上升≥3 mg/L(≥26.5 μmol/L),或者>基础值(已知的或之前7 d内)的1.5倍或者尿量减少至<0.5 mL/(kg·h)超过6 h^[5]。1级AKI被定义为肌酐水平为预期基线肌酐水平的1.5~1.9倍,2级AKI定义为基线肌酐值的2~2.9倍,3级AKI定义为肌酐值≥基线肌酐值的3倍或血清肌酐升高至≥4.0 mg/dL(≥353.6 μmol/L)或开始肾替代治疗或18岁以下患者肾小球滤过率(eGFR)降低至35 mL/(min·1.73 m²)^[5]。患者若无基线肌酐值,以eGFR 120 mL/(min·1.73 m²)和以身高为基础更新的Schwartz公式eGFR[mL/(min·1.73 m²)]=36.2×[身高(cm)]/SCr(μmol/L)]计算预期基线肌酐水平^[6]。

三、统计学处理

所有数据均采用SPSS 21.0处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2组比较采用独立样本Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。约登指数最大时确定临界值,约登指数=灵敏度+特异度-1。根据上述单因素分析结果,将差异具有统计学意义($P < 0.05$)的变量再纳入Logistic回归模型,探索独立危险因素。对可能影响T1DM DKA患儿并发AKI的高危因素进行受试者操作特征(ROC)曲线分析,曲线下

面积 (AUC) > 0.5 对 AKI 的发生有预测价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

76 例患儿中男 41 例、女 35 例，男女比例为 1.2 : 1.0；年龄 (8.56 ± 4.11) 岁，最大者 16.7 岁，最小者 1 岁；其中 22 例 (28.9%) 患儿发生 AKI。

二、DKA 合并 AKI 患儿临床情况

22 例发生 AKI 的患儿，男 14 例、女 8 例，年龄 (11.7 ± 2.8) 岁。其中轻度 DKA 4 例 (18.18%)，中度 DKA 2 例 (9.1%)，重度 DKA 16 例 (72.7%)。22 例 AKI 患儿中 15 例 (68.2%) 为 1 级 AKI，3 例 (13.6%) 为 2 级 AKI，4 例 (18.2%) 为 3 级 AKI。22 例 AKI 患儿中的 18 例 (81.8%) 肾功能在 24 h 内恢复正常；3 例于 1 周内完全恢复正常；1 例患儿 AKI

呈进行性加重，需要接受透析替代治疗，2 周后出院，但出院时未完全恢复正常。22 例均无死亡。

三、非 AKI 组与 AKI 组一般资料与实验室检查结果比较

与非 AKI 组比较，AKI 组的发病年龄更大，血糖、尿酸、血钾、血钠、白蛋白水平以及中性粒细胞百分比、阴离子间隙、红细胞压积均升高 (P 均 < 0.05)。2 组间的性别、新发病例、家族史、血酮体、GHbA_{1c}、pH、血氯、白蛋白、转氨酶、尿蛋白阳性、白细胞计数、血小板计数、CRP、DKA 严重程度指标比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

四、T1DM DKA 患儿并发 AKI 危险因素分析

以是否发生 AKI 为因变量，分别以年龄、血糖、尿酸、血钾、血钠、白蛋白水平、中性粒细胞百分比、阴离子间隙、红细胞压积为自变量进

表 1 儿童 T1DM DKA 并发 AKI 的单因素分析

观察指标	非 AKI 组 (54 例)	AKI 组 (22 例)	<i>t</i> / <i>χ</i> ² / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
年龄 / 岁	7.2 ± 3.9	11.7 ± 2.8	-4.895	<0.001
男性 / 例 (%)	27 (50.0)	14 (63.6)	1.170	0.279
新发病例 / 例 (%)	44 (81.5)	16 (72.7)	0.721	0.396
有家族史 / 例 (%)	7 (14.9)	4 (18.2)	0.344	0.558
血糖 / (mmol/L)	26.8 ± 7.1	35.1 ± 7.3	-4.558	<0.001
血酮体 / (mmol/L)	3.7 ± 1.6	3.6 ± 0.8	0.204	0.839
GHbA _{1c} / %	12.3 ± 2.6	12.5 ± 2.2	-0.259	0.796
pH	7.1 ± 0.2	7.1 ± 0.1	0.672	0.503
HCO ₃ ⁻ / (mmol/L)	3.3 (2.0, 7.3)	2.8 (1.9, 7.4)	-0.464	0.642
BUN / (mmol/L)	4.9 ± 1.4	10.6 ± 7.4	-5.504	<0.001
SCr / (μmol/L)	36.0 ± 11.8	110.4 ± 101.3	-5.359	<0.001
尿酸 / (μmol/L)	407.1 ± 153.1	708.3 ± 275.7	-6.082	<0.001
血钠 / (mmol/L)	130.5 ± 5.3	135.2 ± 7.7	-3.104	0.003
血钾 / (mmol/L)	4.0 ± 0.7	4.7 ± 0.8	-3.789	<0.001
血氯 / (mmol/L)	100.3 ± 7.9	99.6 ± 8.3	0.339	0.736
白蛋白 / (g/L)	42.1 ± 5.5	46.5 ± 6.3	-3.081	0.003
ALT / (U/L)	20.0 (15.6, 26.3)	19.5 (15.0, 28.8)	-0.120	0.904
AST / (U/L)	22.0 (19.2, 28.0)	19.0 (13.8, 29.3)	-1.417	0.157
白细胞计数 / (× 10 ⁹ /L)	16.2 (11.7, 25.3)	21.5 (13.2, 32.0)	-1.815	0.069
血小板计数 / (× 10 ⁹ /L)	333.2 ± 132.1	361.1 ± 141.6	-0.817	0.416
红细胞压积 / %	37.3 ± 4.3	42.8 ± 4.9	-4.856	<0.001
CRP / (mg/L)	5.0 (3.9, 9.6)	5.7 (3.4, 11.8)	-0.430	0.667
阴离子间隙	25.9 ± 6.9	30.7 ± 5.8	-2.879	0.005
尿蛋白阳性 / 例 (%)	23 (44.4)	12 (54.6)	0.899	0.343
DKA 严重程度			0.772	0.680
轻度 / 例 (%)	8 (14.8)	4 (18.2)		
中度 / 例 (%)	9 (16.7)	2 (9.1)		
重度 / 例 (%)	37 (68.5)	16 (72.7)		

行 Logistic 回归分析。其中年龄、血糖、尿酸、红细胞压积为 AKI 危险因素。见表 2。

五、ROC 曲线分析

通过绘制 ROC 曲线发现, 预测 T1DM DKA 患儿并发 AKI 的临界值分别为年龄 10.5 岁 (AUC=0.822, 95%CI: 0.725~0.918)、血糖 28.1 mmol/L (AUC=0.796, 95%CI: 0.686~0.905)、尿酸 635.1 $\mu\text{mol/L}$ (AUC=0.837, 95%CI: 0.772~0.951)、红细胞压积 41.7% (AUC=0.796, 95%CI: 0.687~0.914)。年龄 \geq 10.5 岁、尿酸 \geq 635.1 $\mu\text{mol/L}$ 、血糖 \geq 28.1 mmol/L、红细胞压积 \geq 41.7% 时 T1DM DKA 患儿易并发 AKI。见图 1、表 3。

讨 论

DKA 患者因持续性高血糖而引发渗透性多尿, 出现血容量不足, 同时也出现肾灌注不足和 eGFR 降低。如果肾灌注不足得不到及时逆转, 则会出现肾损伤。DKA 儿童患者 AKI 的发生率在世界各地报道不一, 为 35.4%~77.8%^[7,10]。以色列一项研

究表明, DKA 儿童 AKI 发生率为 30% (24/82), 这与本研究结果 (28.95%) 最为接近^[11]。对这种差异的解释是: ①新发 DKA 儿童在各中心比例不同, 例如在发生率为 77.8% 的报道中新发 DKA 患儿占 35.6%, 而本研究中新发 DKA 患儿占 90.5% (76/84)^[7]。再发 DKA 患儿可能对治疗依从性差, 糖尿病持续时间长及可能发生过 AKI 均会降低“肾脏的储备功能”, 可能会使发生 AKI 的风险更高。②不同的人群、地区和种族的差异, 以及诊断 AKI 的标准不同也可能使研究结果不尽相同。③目前各研究中心的样本量均较少, 存在一定的偏倚。

在本研究中, 无论 AKI 的损伤严重程度如何, 所有 DKA 患儿入院后均予充分的液体扩容、小剂量胰岛素等治疗, 多数患儿短期预后良好, 这与既往的研究结果一致^[8, 11]。但因部分患儿缺乏长期随访, 故无法评估 AKI 对 T1DM 患儿发生糖尿病相关肾病风险及长期预后的影响。目前有研究者发现, 3%~4% 患儿在治疗期间 AKI 呈进行性加重, 需行透析替代治疗, 本研究中 1 例患儿出现类似情况^[12,13]。当有效血容量恢复时, AKI 却呈进行性加重, 表明 AKI 不仅是由低灌注损伤引起的, 也

表 2 儿童 T1DM DKA 并发 AKI 的 Logistic 回归结果

观察指标	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	0.693	0.307	5.101	0.024	1.999	1.096~3.646
血糖	0.332	0.124	7.111	0.008	1.394	1.092~1.779
尿酸	0.009	0.003	6.672	0.010	1.009	1.002~1.015
红细胞压积	0.237	0.108	4.819	0.028	1.268	1.026~1.567

表 3 儿童 T1DM DKA 并发 AKI 预测指标的 ROC 曲线临界值

指标	临界值	灵敏度 / %	特异度 / %	AUC	95%CI	P 值
年龄 / 岁	10.5	72.7	75.9	0.822	0.725~0.918	<0.001
血糖 / (mmol/L)	28.1	90.9	57.4	0.796	0.686~0.905	<0.001
尿酸 / ($\mu\text{mol/L}$)	635.1	63.6	96.3	0.837	0.722~0.951	<0.001
红细胞压积 / %	41.7	68.2	87.0	0.796	0.678~0.914	<0.001

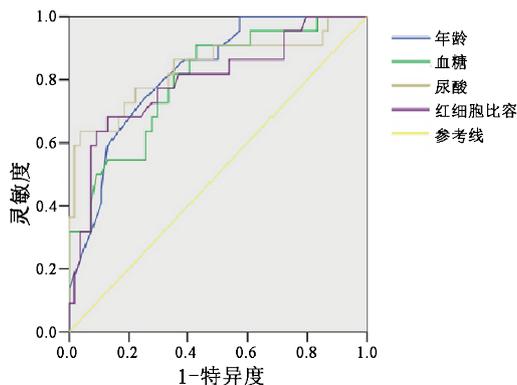


图 1 T1DM DKA 患儿并发 AKI 的预测指标的 ROC 曲线分析

与再灌注损伤有着密切联系^[14]。

与既往报道一致,本研究显示年龄较大的DKA患儿AKI发生率更高^[12, 15]。推测其原因可能与大年龄儿童起病缓慢、存在持续的慢性肾损伤有关,也可能与大年龄儿童接近青春期,生长发育加速,新陈代谢旺盛,肾存在高灌注,若发生DKA出现肾灌注不足则易致肾损伤。本研究组认为,年龄 ≥ 10.5 岁可作为儿童T1DM DKA发生AKI的预测指标。尿酸水平升高会引起肾损伤,有研究者认为,尿酸 $> 386.75 \mu\text{mol/L}$ 是DKA患者发生AKI的危险因素($\text{OR} = 6.910, P = 0.027$)^[14]。本研究提示尿酸 $\geq 635.1 \mu\text{mol/L}$ 可作为儿童T1DM DKA发生AKI的预测指标。在本研究中,患儿血糖水平也是AKI发生的危险因素,与近期的研究一致^[11]。进一步研究提示血糖 $\geq 28.1 \text{ mmol/L}$ 可作为儿童T1DM DKA发生AKI的预测指标。红细胞压积上升提示红细胞聚集增强、血液黏度增加,会导致肾灌注下降,加重肾损伤,本研究提示,红细胞压积 $\geq 41.7\%$ 也可作为儿童T1DM DKA发生AKI的预测指标。

儿童DKA发生AKI的相关危险因素各中心的报道并不相同。Baalaaji等^[10]认为24h血清氯化物水平是AKI发生的独立危险因素。Orban等^[15]认为,年龄、血糖、血清蛋白与DKA患儿发生AKI有关。本研究提示,年龄、血糖水平、尿酸水平、红细胞压积是儿童T1DM DKA发生AKI的危险因素。但本研究存在一定的局限性,首先,作为单中心回顾性研究,样本量相对较小,易产生偏倚。其次,高糖性利尿会掩盖DKA患儿尿量的减少,糖尿病患儿多尿是常态,病例书写者可能会忽视近期尿量,漏诊AKI。再者,乙酰乙酸盐、高血糖和GHbA_{1c}可能会导致血清肌酐水平假性升高。最后,部分患者未收集基线血清肌酐数据,需要计算估计基线值。因此,本研究结果未来仍需要进行多中心、大样本的前瞻性临床研究加以验证。

总之,T1DM DKA儿童患者发生AKI并非少见,大多数AKI患儿治疗后肾功能在24h内恢复正常,短期预后良好。年龄大,血糖、尿酸水平及红细胞压积升高的患儿AKI发生的风险更高。

参 考 文 献

[1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科学

志编辑委员会.中国儿童1型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识(2020版).中华儿科杂志,2020,58(6):447-454.

- [2] Chen J, Zeng H, Ouyang X, et al. The incidence, risk factors, and long-term outcomes of acute kidney injury in hospitalized diabetic ketoacidosis patients. *BMC Nephrology*, 2020, 21 (1): 48.
- [3] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,国家代谢性疾病临床医学研究中心.糖尿病分型诊断中国专家共识.中华糖尿病杂志,2022,14(2):120-139.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科学编辑委员会.儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009年版).中华儿科杂志,2009,47(6):421-425.
- [5] Kellum J A, Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (part 1). *Crit Care*, 2013, 17 (1): 204.
- [6] 王学晶.儿童肾小球滤过率的评估方法.中华儿科杂志,2016,54(7):539-542.
- [7] Yang E M, Lee H G, Oh K Y, et al. Acute kidney injury in pediatric diabetic ketoacidosis. *Indian J Pediatr*. 2021, 88 (6): 568-573.
- [8] Huang S K, Huang C Y, Lin C H, et al. Acute kidney injury is a common complication in children and adolescents hospitalized for diabetic ketoacidosis. *PLoS One*, 2020, 15 (10): e0239160.
- [9] Hegab A M, Khalil F F, Abosedera M M. Incidence and factors associated with acute kidney injury among children with type 1 diabetes hospitalized with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23 (6): 783-791.
- [10] Baalaaji M, Jayashree M, Nallasamy K, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in children with diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr*, 2018, 55 (4): 311-314.
- [11] Weissbach A, Zur N, Kaplan E, et al. Acute kidney injury in critically ill children admitted to the PICU for diabetic ketoacidosis: a retrospective study. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20 (1): e10-e14.
- [12] Myers S R, Glaser N S, Trainor J L, et al. Frequency and risk factors of acute kidney injury during diabetic ketoacidosis in children and association with neurocognitive outcomes. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (12): e2025481.
- [13] Williams V, Jayashree M, Nallasamy K, et al. 0.9% saline versus Plasma-Lyte as initial fluid in children with diabetic ketoacidosis (SPinK trial): a double-blind randomized controlled trial. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 1.
- [14] Sánchez García C, Briones Castellanos M, Velasco Morales A. Acute kidney injury and diabetic ketoacidosis in pediatric patients: risk factors. *Arch Argent Pediatr*, 2020, 118 (2): 135-138.
- [15] Orban J C, Maizière E M, Ghaddab A, et al. Incidence and characteristics of acute kidney injury in severe diabetic ketoacidosis. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e110925.

(收稿日期 2022-09-01)

(编辑:洪悦民)