

· 综述 ·

# 儿童糖尿病酮症酸中毒并发脑水肿的研究进展

唐发娟<sup>1,2</sup>, 陈琳<sup>1,2</sup>综述; 肖东琼<sup>1,2</sup>审校

1. 四川大学华西第二医院急诊科, 四川 成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室

**摘要:** 糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 是儿童糖尿病的严重并发症, 少数DKA患儿可并发脑水肿, 导致急性脑功能障碍, 是患儿死亡的主要原因。DKA并发脑水肿的发病机制尚不明确, 临床表现无特异性, 容易漏诊误诊。加强DKA并发脑水肿高危因素的识别与管理, 早期识别脑水肿, 对改善患儿预后至关重要。本文就DKA并发脑水肿的发病机制、临床表现、危险因素、治疗和预防进行综述, 为临床上早期识别和及时干预脑水肿提供参考。

**关键词:** 脑水肿; 糖尿病酮症酸中毒; 糖尿病; 儿童

**中图分类号:** R725.8      **文献标识码:** A      **文章编号:** 2096-5087 (2021) 06-0579-04

## Research progress of diabetic ketoacidosis complicated with cerebral edema in children

TANG Fajuan, CHEN Lin, XIAO Dongqiong

Emergency Department, West China Second University Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Obstetric & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of Ministry of Education, Chengdu, Sichuan 610041, China

**Abstract:** Diabetic ketoacidosis (DKA) is a serious complication of diabetes in children. A small number of children with DKA can be complicated by cerebral edema, leading to acute brain dysfunction, which is the main cause of death in children with diabetes. Because of unclear pathogenesis and non-specific clinical manifestations, DKA complicated with brain edema is easy to be missed or misdiagnosed. The identification and management of risk factors of DKA complicated with brain edema and early identification of brain edema are of great importance for improving the prognosis. This article reviewed the literature about the pathogenesis, clinical manifestations, risk factors, treatment and prevention of DKA complicated with brain edema, so as to provide reference for its early clinical identification and intervention.

**Keywords:** cerebral edema; diabetic ketoacidosis; diabetes; children

1型糖尿病是儿童常见的慢性内分泌代谢功能紊乱性疾病, 约30%的患儿并发糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA), 近年来DKA发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。DKA患者可出现脑水肿、胰腺炎、深静脉血栓、心律失常和肺水肿等多种并发症, 其中脑水肿是罕见的致命并发症<sup>[2]</sup>。儿童DKA患者比成人更易并发脑水肿, 有报道称0.5%~1%的DKA患儿并发脑水肿, 脑水肿发生后10%~25%的患儿死亡, 少部分幸存患儿遗留严重的神经系统功能障碍<sup>[3]</sup>。DKA并发脑水肿无特异性临床表现, 病因复杂, 发

病机制不明确, 临床上容易漏诊, 因此进一步认识其危险因素、病理机制、临床特点和治疗等具有重要意义。本文就DKA并发脑水肿的可能发病机制、临床表现、危险因素、治疗和预防进行综述。

### 1 发病机制

DKA的发生通常是胰岛素缺乏和反调节激素 (肾上腺素, 皮质醇和生长激素) 增加相互作用的结果。胰岛素负责细胞对葡萄糖的摄取, 抑制糖原分解, 促进糖原合成, 胰岛素缺乏引起代谢紊乱, 导致脂肪细胞脂肪酶活性增加, 脂肪分解增加血清游离脂肪酸含量, 这些脂肪酸随后被代谢产生大量的酮和代谢性酸性产物, 导致高血糖和酮症<sup>[4]</sup>。反调节激素通过阻断胰岛素的作用, 增强肝糖原分解, 进一步使血糖升高。当血糖水平超过肾阈值 (180 mg/dL) 时,

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.06.008

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (82001593)

作者简介: 唐发娟, 硕士在读, 医师, 主要从事儿科急救工作

通信作者: 肖东琼, E-mail: m13881749494@163.com

就会发生糖尿,产生的渗透性利尿导致血容量减少和脱水,激活肾素-血管紧张素-醛固酮轴,触发反调节激素释放,进一步加重脱水<sup>[5]</sup>。

DKA 并发脑水肿的发病机制复杂,可能存在多种因素相互作用,目前认为血管性水肿、渗透性水肿和细胞毒性水肿是其主要发病机制<sup>[6]</sup>。

**1.1 血管性水肿** DKA 发生时,严重的酸中毒及脱水会降低脑灌注和诱导组织缺氧,脑血管内皮细胞受损,血脑屏障功能障碍,使液体异常扩散至中枢神经系统,导致脑水肿<sup>[7-8]</sup>。血液中酸性产物增多,内环境严重紊乱,破坏血脑屏障,导致液体渗进脑组织细胞间隙,细胞外水分增多,诱发水肿。有研究发现,酮体  $\beta$ -羟基丁酸酯和乙酰乙酸酯的增加也可能在脑水肿的发病过程中起作用,通过影响血管的完整性和通透性,形成水肿<sup>[9]</sup>。

**1.2 渗透性水肿** 在血管性水肿的基础上,当开始液体治疗时,血浆渗透压降低,促使水进入脑间质,增加颅内压;同时,大量液体进入血管,增加血管静水压,使水分更快速地进入脑组织间液;细胞内外渗透压的改变引起细胞膜功能障碍,进一步促进脑水肿发生<sup>[10]</sup>。DKA 发生时,持续的高血糖状态使血浆及脑间质处于高渗透压状态,在液体治疗时,脑细胞外液渗透压下降,促使水分从细胞外进入细胞内,引起脑细胞水肿<sup>[11]</sup>。此外,胰岛素可激活脑钠氢离子交换泵,使用胰岛素治疗促进钠离子进入细胞内,使细胞外钠离子浓度降低,细胞内钠离子浓度增加,进而增加脑细胞内渗透压,促使水分进入细胞内,引起脑细胞肿胀<sup>[12]</sup>。

**1.3 细胞毒性水肿** 脱水使大脑灌注不足诱发组织缺氧,同时蓄积酸性产物及低 pH 使氧解离曲线移位,脑细胞氧利用功能障碍,氧化应激损伤,导致细胞毒性水肿。血容量不足继发的全身性灌注不足会损害脑组织灌注,导致脑自动调节功能丧失,因此及时补充血容量在治疗中至关重要<sup>[13-14]</sup>。研究发现,治疗前脑细胞外灌注不足和治疗期间的过度灌注可能诱发脑水肿,但目前对后者的研究仍存在争议<sup>[15]</sup>。

神经炎症是急性脑创伤性改变的重要病理过程。DKA 发生时可引起反应性神经胶质细胞增生,小胶质细胞活化并激活自噬过程,导致神经炎症发生<sup>[16]</sup>。大脑有高代谢、高氧气需求,因此氧化应激通常是许多神经系统疾病的重要致病因素。对 DKA 并发脑水肿患者的脑组织切片进行免疫组化分析,发现海马区神经细胞氧化损伤产物 8-羟基鸟嘌呤、4-羟基壬烯醛和血红素加氧酶 1 的表达水平明显增高,甲酚紫

染色海马切片观察到海马区平均神经元密度降低,说明氧化应激参与了 DKA 并发脑水肿的病理过程<sup>[17]</sup>。

## 2 临床表现

DKA 并发脑水肿的临床表现无特异性,往往表现为亚临床症状,如头痛,嗜睡或神志不清等细微的神经系统症状<sup>[18]</sup>。研究发现 66% 的脑水肿出现在患儿治疗前 7 h 内,约 33% 出现在治疗后 10~24 h,因此治疗过程中随时病情评估至关重要<sup>[13]</sup>。目前脑水肿的诊断主要依靠临床表现及辅助检查,临床诊断主要依靠神经病学评估,包括意识状态改变、心率下降、大小便失禁等主要指标,以及呕吐、血压增高、年龄小于 5 岁等次要指标<sup>[19]</sup>。有研究发现,测量视神经鞘管直径预测脑水肿有助于临床管理<sup>[20]</sup>。目前辅助检查主要为头颅 CT,严重脑损伤可有脑疝表现,亚临床症状主要表现为侧脑室变窄,但约 40% 的患儿在最初的头部 CT 中未能发现异常<sup>[21-22]</sup>。因此,头颅 CT 不是评估脑水肿的唯一标准,临床上一旦怀疑脑水肿,应及时治疗。

## 3 危险因素

**3.1 胰岛素和液体治疗使用不当** 胰岛素和液体治疗是 DKA 的主要治疗手段。过去认为,DKA 治疗中输注液体的渗透压和输液速度参与了脑水肿的发生过程<sup>[23]</sup>,初始液体治疗 4 h 内液体量过大、1 h 内使用胰岛素是脑水肿的高危因素<sup>[24]</sup>。但随着研究的深入,大部分观念认为初始液体治疗的速度及液体量与脑水肿发生率无明确因果关系:随机对照试验发现,糖尿病酮症酸中毒患儿的静脉输液速率和氯化钠含量(1 h 内分别以 10 mL/kg 和 20 mL/kg 的剂量给药)均未明显影响其神经系统功能及预后<sup>[25]</sup>;一组前瞻性随机对照实验显示,初始治疗使用 0.9% 生理盐水组与 3% 高渗盐水组出现脑水肿的概率比较,差异无统计学意义<sup>[26]</sup>。此外,研究发现过早使用胰岛素,尤其在液体复苏前 1 h 内使用胰岛素会使渗透压变化,增加发生渗透性脑水肿的风险<sup>[27]</sup>。因此,在 DKA 管理过程中仍需要保持良好的液体平衡,把握使用胰岛素的时机。

**3.2 严重酸碱失衡** 脱水和过度换气导致内环境严重紊乱,当出现低碳酸血症(小于 20 mm Hg)、严重酸血症(pH 小于 7.1)时,可破坏血脑屏障,诱发脑水肿<sup>[28]</sup>。乳酸水平在脓毒症、肺部感染等疾病中对预后的评估意义重大。一项回顾性研究显示,约 66% 的患儿发生 DKA 时出现代谢性乳酸增高,但与

DKA 并发脑水肿患儿比较, 乳酸水平差异无统计学意义<sup>[29]</sup>。有回顾性研究发现, 血 pH 值降低、酸中毒、代偿性呼吸性碱中毒是 DKA 并发脑水肿患儿的高危因素<sup>[30]</sup>。总之, 酸性产物堆积会导致脑血管收缩、脑组织缺血缺氧和血脑屏障通透性增加, 最终导致脑水肿发生<sup>[31]</sup>。

**3.3 血尿素氮升高** 血尿素氮升高表明血容量减少和肾灌注不足, 反映脱水和继发性靶器官损害。研究表明血尿素氮升高是 DKA 并发脑水肿的高危因素<sup>[32]</sup>。马春兰<sup>[30]</sup>回顾性分析显示, DKA 并发脑水肿组患儿较 DKA 组血尿素氮明显升高, 血尿素氮、血钠、血 pH 水平是脑水肿发生的危险因素。血尿素氮升高并透过破坏的血脑屏障进入脑脊液, 影响神经元细胞电活动, 同时血钠水平异常影响细胞膜转运功能, 促使脑水肿发生<sup>[33]</sup>。

**3.4 碱性液的使用** DKA 发生时, 低碳酸氢盐参与了破坏血脑屏障的过程, 但研究表明补充碳酸氢盐对 DKA 的治疗无效, 并可带来低血钾、高碳酸血症和脑水肿等严重后果<sup>[34]</sup>。酸中毒的快速纠正增加了血红蛋白对氧的亲合力, 影响脑组织利用氧, 使组织缺氧加重, 进一步促使脑水肿发生<sup>[35]</sup>。研究发现接受碳酸氢盐治疗的 DKA 患儿并发脑水肿的风险增加<sup>[36]</sup>。也有研究报道, 在追溯 1 例 DKA 严重低碳酸血症并发抽搐患儿的病史时发现, 低碳酸血症可能是其抽搐原因<sup>[37]</sup>。目前公认的观点是对有危及生命的高钾血症或异常严重的酸中毒 (pH<6.9), 且心脏收缩能力受损的患者, 可以考虑使用碳酸氢盐<sup>[35]</sup>。总的来说, 需谨慎使用碳酸氢盐, 不推荐常规使用。

**3.5 年龄** 年龄越小, DKA 并发脑水肿的风险越高, 尤其 2~3 岁儿童, 但无确切证据<sup>[38]</sup>。婴幼儿出现多饮多尿症状往往不易被察觉, 出现呼吸困难时不易与支气管哮喘、毛细支气管炎等呼吸道疾病区别, 极易误诊<sup>[2]</sup>, 因此当首次诊断糖尿病时, 患儿往往因 DKA 就诊。此外, 婴幼儿本身高代谢状态和容易发生内环境紊乱的生理特点, 增加脑水肿的发生风险。但也有学者认为脑水肿的发生与儿童年龄无明显统计学关联<sup>[17]</sup>。

#### 4 治疗和预防

如果在 DKA 治疗前或治疗期间怀疑有脑水肿, 应立即开始使用甘露醇或高渗盐水<sup>[32]</sup>。甘露醇应在 10~15 min 内静脉给药, 如果在 30 min~2 h 内没有任何初始反应, 则应重复使用。在甘露醇没有初始反应的情况下, 高渗盐水 (3%) 可作为替代治疗方

案<sup>[24]</sup>。但是有回顾性研究发现使用高渗盐水会增加患儿死亡率<sup>[39]</sup>, 提示高渗盐水需谨慎使用。

早期识别糖尿病可预防 DKA 发生, 及时诊断和干预可减少脑水肿发生, 改变脑水肿的结局<sup>[15]</sup>。研究发现在 DKA 治疗中避免液体使用过度, 避免血浆渗透压、血糖下降过快<sup>[40]</sup>, 同时进行病情有效评估, 加强对高危因素的识别和管理, 有助于预防脑水肿的发生。此外, 加强糖尿病患者的健康教育、提高患者对糖尿病及糖尿病并发症的认识、规范糖尿病患者的管理对脑水肿的预防也有重要意义。

脑水肿是 DKA 的一种并发症, 临床表现无特异性, 临床上容易被忽视, 且一旦出现死亡率较高。目前关于儿童 DKA 并发脑水肿的研究以回顾性分析为主, 前瞻性随机对照试验较少, 仍需进一步探索。建议加强对脑水肿高危因素的管理, 早期识别脑水肿, 加强糖尿病患者的规范管理, 预防 DKA 及 DKA 并发脑水肿。

#### 参考文献

- [1] DABELEA D, REWERS A, STAFFORD J M, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study [J]. *Pediatrics*, 2014, 133 (4): e938-e945.
- [2] LAPOLLA A, AMARO F, BRUTTOMESSO D, et al. Diabetic ketoacidosis: a consensus statement of the Italian association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP) [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30 (10): 1633-1644.
- [3] BIALO S R. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6 (1): 167-174.
- [4] DHATARIYA K. Blood ketones: measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis [J]. *Rev Diabet Stud*, 2016, 13 (4): 217-225.
- [5] JAYASHREE M, WILLIAMS V, IYER R. Fluid therapy for pediatric patients with diabetic ketoacidosis: current perspectives [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 2355-2361.
- [6] LONG B, KOYFMAN A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids [J]. *J Emerg Med*, 2017, 53 (2): 212-221.
- [7] LEVITSKY L L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear [J]. *J Pediatr*, 2004, 145 (2): 149-150.
- [8] SZMYGEL U, KOSIAK W, ZORENA K, et al. Optic nerve and cerebral edema in the course of diabetic ketoacidosis [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14 (8): 784-791.
- [9] CASTELLANOS L, TUFFAHA M, KOREN D, et al. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *Pediatr Drugs*, 2020, 22 (10): 1-11.
- [10] AZOVA S, RAPAPORT R, WOLFS DORF J. Brain injury in chil-

- dren with diabetic ketoacidosis:review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema [J/OL]. *Pediatr Diabetes*, 2020 [2021-02-07]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/peidi.13152>.
- [11] ARAYA A, MENON R K. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis—fluid shifts and shifting paradigms [J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57 (4): 294–295.
- [12] ROSE K L, PIN C L, WANG R, et al. Combined insulin and bicarbonate therapy elicits cerebral edema in a juvenile mouse model of diabetic ketoacidosis [J]. *Pediatr Res*, 2007, 61 (3): 301–306.
- [13] LONG B, KOYFMAN A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids [J]. *J Emerg Med*, 2017, 53 (2): 212–221.
- [14] TIWARI L K, JAYASHREE M, MURALINDHARAN J. Risk factors for cerebral edema in diabetic ketoacidosis in a developing country [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13 (2): e91–e96.
- [15] WATTS W, EDGE J A. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? [J]. *Pediatr Diabetes*, 2014, 15 (4): 271–276.
- [16] LO W, O' DONNELL M, TANCREDI D, et al. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus [J]. *Pediatr Diabetes*, 2016, 17 (2): 127–139.
- [17] GLACKIN S, METZGER D, HANAS R, et al. Is age a risk factor for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis? A literature review [J]. *Can J Diabetes*, 2020, 44 (1): 111–118.
- [18] AGARWAL H S. Subclinical cerebral edema in diabetic ketoacidosis in children [J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7 (2): 264–267.
- [19] LAVOIE E M. Management of a patient with diabetic ketoacidosis in the emergency department [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2015, 31 (5): 376–380.
- [20] JEZIORNY K, NIWALD A, MOLL A, et al. Measurement of corneal thickness, optic nerve sheath diameter and retinal nerve fiber layer as potential new non-invasive methods in assessing a risk of cerebral edema in type 1 diabetes in children [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55 (12): 1295–1301.
- [21] OLIVIERI L, CHASM R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2013, 31 (3): 755–773.
- [22] SOTO-RIVERA C L, ASARO L A, AGUS M S D, et al. Suspected cerebral edema in diabetic ketoacidosis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, 18 (3): 207–212.
- [23] HSIA D S, TARAI S G, ALIM I A, et al. Fluid management in pediatric patients with DKA and rates of suspected clinical cerebral edema [J]. *Pediatr Diabetes*, 2015, 16 (5): 338–344.
- [24] RAGHUPATHY P. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents [J]. *Indian J Endoc and Metab*, 2015, 19 (Suppl. 1): S55–S57.
- [25] KUPPERMANN N, GHETTI S, SCHUNK J E, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis [J]. *New Engl J Med*, 2018, 378 (24): 2275–2287.
- [26] SHAFI O, KUMAR V. Initial fluid therapy in pediatric diabetic ketoacidosis: a comparison of hypertonic saline solution and normal saline solution [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2018, 24 (2): 56–64.
- [27] AGARWAL N, DAVE C, PATEL R, et al. Factors associated with cerebral edema at admission in Indian children with diabetic ketoacidosis [J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57 (4): 310–313.
- [28] AKCAN N, UYSALOL M, KANDEMIR I, et al. Evaluation of the efficacy and safety of 3 different management protocols in pediatric diabetic ketoacidosis [J/OL]. *Pediatr Emerg Care*, 2019 [2021-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30907846>. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001770.
- [29] UNAL E, PIRINCCIOGLU A G, YANMAZ S Y, et al. A different perspective of elevated lactate in pediatric patients with diabetic ketoacidosis [J]. *Acta endoc (Bucharest, Romania: 2005)*, 2020, 16 (1): 114–117.
- [30] 马春兰. 糖尿病酮症酸中毒并发脑水肿患儿对认知功能的影响及危险因素分析 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26 (6): 470–473.
- [31] 江奕文, 王毅军. 糖尿病酮症酸中毒患者脑水肿引起氧化应激损伤的研究 [J]. *中国急救医学*, 2014, 34 (6): 509–513.
- [32] WOLFSDORF J I, GLASER N, AGUS M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 (Suppl.27): 155–177.
- [33] 赵凌丽. 儿童糖尿病酮症酸中毒伴脑水肿的临床特征和危险因素分析 [J]. *中国医药指南*, 2019, 17 (16): 89–90.
- [34] ADEVA – ANDANY M M, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ C, MOURIÑO-BAYOLO D, et al. Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis [J/OL]. *Scientific World J*, 2014 [2021-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405229>. DOI: 10.1155/2014/627673.
- [35] KOVES I H, LEU M G, SPENCER S, et al. Improving care for pediatric diabetic ketoacidosis [J]. *Pediatrics*, 2014, 134 (3): e848–e856.
- [36] NATARAJAN S, KULKARNI R, TANGRI A. Fatal cerebral edema in a young adult with diabetic ketoacidosis: blame the bicarbonate? [J]. *Case Rep Crit Care*, 2020: 1–4.
- [37] MAJID A, WHEELER B J. Severe diabetic ketoacidosis complicated by hypocapnic seizure [J/OL]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017 [2021-02-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721220>. DOI: 10.1530/EDM-17-0048.
- [38] WEI Y, WU C, SU F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetic ketoacidosis of different severity [J]. *Medicine*, 2020, 99 (45): e22838.
- [39] 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 [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14 (7): 694–700.
- [40] KABASHNEH S, AL-SAGRI Z, ALKASSIS S, et al. Diabetic ketoacidosis complicated by a brain death [J]. *Cureus*, 2020, 12 (6): e8903.

收稿日期: 2020-12-16 修回日期: 2021-02-07 本文编辑: 徐文璐