

糖尿病酮症酸中毒患者血清硫胺素水平改变及临床意义

徐海洋^{1,2}, 翟金霞^{1△} (1. 安徽医科大学公共卫生学院, 合肥 230032; 2. 安徽省阜阳市疾病预防控制中心免疫规划科 236030)

【摘要】 目的 探讨糖尿病酮症酸中毒(DKA)患者血清硫胺素水平改变及临床意义。**方法** 连续性收录 2012 年 6 月至 2014 年 6 月太和县人民医院收治的 62 例 DKA 患者, 根据是否缺乏硫胺素将患者分为硫胺素正常组(对照组)和低硫胺素组。检测患者血糖、血乳酸、肌酐等生化指标。**结果** 低硫胺素组硫胺素水平为 (5.6 ± 2.1) nmol/L, 明显低于对照组的 (15.4 ± 5.1) nmol/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 低硫胺素组患者乳酸水平为 (5.5 ± 1.3) mmol/L, 明显高于对照组的 (1.2 ± 0.3) mmol/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析提示, 硫胺素与血乳酸水平、APACHE II 积分呈负相关, r 分别为 -0.44 、 -0.48 , 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** DKA 患者中硫胺素缺乏与高乳酸状态密切相关, 是判断 DKA 病情及预后的重要指标之一。

【关键词】 糖尿病酮症酸中毒; 硫胺素; 临床意义

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.03.028 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)03-0358-02

The change of thiamine in diabetic ketoacidosis patients and its clinical value XU Hai-yang^{1,2}, ZHAI Jin-xia^{1△} (1. College of Public Hygiene of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2. Immunization Programmes Institute, Fuyang Center for Disease Prevention and Control, Fuyang, Anhui 236030, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of thiamine in diabetic ketoacidosis(DKA) patients. **Methods** A total of 62 DKA patients from June 2012 to June 2014 were enrolled in this study and divided into two group based on the levels of thiamine: thiamine insufficient group and thiamine sufficient group(control group). Blood glucose, lactate and creatinine were tested. **Results** The levels of thiamine in thiamine insufficient group (5.6 ± 2.1) nmol/L were lower than control group (15.4 ± 5.1) nmol/L ($P < 0.05$). The contents of lactate in thiamine insufficient group (5.5 ± 1.3) mmol/L were higher than control group (1.2 ± 0.3) mmol/L ($P < 0.05$). Thiamine showed negative relationship with lactate ($r = -0.44$, $P < 0.05$) and APACHE II scores ($r = -0.48$, $P < 0.05$). **Conclusion** Thiamine is closely related to high state of lactic acid in DKA patients, which may become an important indexes to judge DKA condition and prognosis.

【Key words】 diabetic ketoacidosis; thiamine; clinical value

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是以高血糖、酮血症和代谢性酸中毒为特点的急危重症疾病^[1]。近些年全球 DKA 病死率已有所下降, 据统计在美国每 1 000 例糖尿病住院患者中约有 4~8 例会发生 DKA, 每年约有 10 万 DKA 患者^[2]。由于生活水平提高, 人民群众寿命延长, 我国逐步进入老年化社会, 糖尿病发病率逐年升高, DKA 发病率和病死率也很高, 严重威胁人民群众的健康。快速准确评估 DKA 患者的病情和预后也成为相关领域研究的热点和难点。硫胺素即维生素 B₁, 活性形式为焦磷酸硫胺素, 通常以辅酶或是辅基的形式参与各种生化反应, 主要参与人体碳水化合物的合成与分解, 同时具有很强的清除氧自由基的能力^[3]。高血糖状态下可以诱导机体产生大量的氧自由基, 导致氧化应激损伤, 促进细胞凋亡和血管内皮细胞功能紊乱^[4]。硫胺素作为一种氧自由基清除因子, 可以在一定程度上预防高血糖引起的内皮细胞损伤, 减少细胞凋亡, 预防微血管病变^[5]。目前已经证实糖尿病患者中普遍存在硫胺素缺乏, 但其与 DKA 的预后相关研究尚缺乏。本研究连续性收录了 2012 年 6 月至 2014 年 6 月太和县人民医院收治的 62 例 DKA 患者, 综合分析其血清硫胺素水平, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性收录 2012 年 6 月至 2014 年 6 月太和

县人民医院收治的 62 例 DKA 患者, 纳入标准为年龄大于 20 岁, 血糖水平高于 14 mmol/L, 二氧化碳结合力小于 20 mEq/L, 阴离子间隙大于 16 mEq/L, pH 小于 7.3 及尿酮体阳性。排除标准: 癫痫发作、心肌梗死、脓毒血症、一氧化碳中毒、氰化物中毒、近期利奈唑胺使用史及孕妇。

1.2 实验室检查及分组 所有入选患者入院后抽血测量血清硫胺素水平, 根据是否缺乏硫胺素将患者分为硫胺素正常组和低硫胺素组。同时检测患者血糖、血乳酸、肌酐等生化指标。统计患者一般临床资料, 包括体质质量指数(BMI)、高血压、高脂血症等基础疾病。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较按照不同数据类型分别选用单因素方差分析或 t 检验。对各变量采用 Pearson 相关进行双变量相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 见表 1。本研究共纳入 62 例 DKA 患者, 其中 24 例合并低硫胺素血症(小于 9 nmol/L)为低硫胺素组, 38 例患者硫胺素水平正常为对照组。DKA 诱因方面, 擅自停药 21 例(33.8%), 感染 16 例(25.8%), 初次确诊糖尿病 12 例(19.4%), 原因未明 13 例(21.0%)。平均年龄 (40.6 ± 7.3)

岁,其中低硫胺素组(42.7±5.5)岁,对照组(39.1±9.3)岁,两组患者在年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究共纳入男性患者 48 例,女性患者 14 例,其中低硫胺素组男性 18 例,女性 6 例;对照组男性 30 例,女性 8 例,两组患者性别方面差异无统计学意义($P>0.05$)。低硫胺素组 BMI(25.5±2.3),对照组 BMI(26.7±1.2),两组患者 BMI 差异无统计学意义($P>0.05$)。吸烟史、饮酒史、慢性病等两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者一般情况分析

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (男/女)	BMI ($\bar{x}\pm s$)	吸烟 [<i>n</i> (%)]	饮酒 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	高脂血症 [<i>n</i> (%)]	APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$,分)
低硫胺素组	24	42.7±5.5	18/6	25.5±2.3	14(58.3)	10(41.7)	7(29.2)	5(20.8)	11.2±2.1
对照组	38	39.1±9.3	30/8	26.7±1.2	16(42.1)	22(57.9)	11(28.5)	8(21.1)	7.7±1.1

表 2 两组患者生化检验结果($\bar{x}\pm s$)

组别	硫胺素(nmol/L)	乳酸(mmol/L)	血肌酐(mmol/L)	白细胞($\times 10^9$ /L)	血糖(mmol/L)
低硫胺素组	5.6±2.1 *	5.5±1.3 *	97.5±12.2	10.8±2.3	35.7±3.3
对照组	15.4±5.1	1.2±0.3	85.5±17.1	9.7±1.6	30.3±4.1

注:对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 相关性分析 采用 Pearson 法进行双变量相关性分析,对所有入选的 62 例 DKA 患者硫胺素与其他生化指标进行相关性分析后发现,硫胺素与血乳酸水平、APACHE II 积分呈负相关, r 分别为-0.44、-0.48,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

本研究连续性纳入 2012 年 6 月至 2014 年 6 月太和县人民医院收治的 62 例 DKA 患者,根据血清硫胺素水平是否低于 9 nmol/L 分为低硫胺素组和对照组。结果发现,低硫胺素组患者乳酸水平明显高于对照组,相关性分析后硫胺素与血乳酸水平、APACHE II 积分呈负相关。

硫胺素即维生素 B₁,是维持人体正常代谢和各种生理功能所必需的 B 族维生素,通常以辅酶或是辅基的形式参与各种生化反应^[5]。硫胺素的活性形式为焦磷酸硫胺素,主要参与人体碳水化合物的合成与分解,同时具有很强的清除氧自由基的能力^[6]。

目前,硫胺素代谢水平在糖尿病患者中的改变及临床意义是一个较为热点的研究问题。大部分研究主要集中于硫胺素水平降低与糖尿病大血管病变的相关性^[7]。有研究报道,通过利用链脲佐菌素建立大鼠糖尿病模型,可以观察到硫胺素在小肠吸收的能力及肾脏近曲小管的重吸收程度均下降^[8]。有研究报道,儿童患 DKA 时低硫胺素血症更为常见,但具体机制仍不明确^[9]。硫胺素水平和乳酸密切相关,在脓毒症患者中,硫胺素水平和乳酸呈正相关。在重症患者中,乳酸升高往往提示组织低灌注状态^[10]。严重的低硫胺素血症易引发急性乳酸中毒。硫胺素作为线粒体氧化脱羧反应的一个调节因子,介导三羧酸循环代谢,参与丙酮酸转变成乙酰辅酶 A 及 α 酮戊二酸转变为丁二酰辅酶 A 的生化反应过程中。在硫胺素缺乏的情况下,丙酮酸无法进入三羧酸循环氧化代谢,进而转变成乳酸,诱发乳酸酸中毒^[11]。硫胺素还可以通过磷酸酯形式参与体内各种氧化还原反应,可以改善细胞的能量代谢,清除活

2.2 实验室检验结果 见表 2。以 9 nmol/L 定义硫胺素的正常下限有 24 例 DKA 患者属于低硫胺素血症,由表 2 可见,低硫胺素组硫胺素水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);低硫胺素组患者乳酸水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血肌酐、血糖、白细胞低硫胺素组患者均不同程度高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

性氧自由基等脂质过氧化物,减少组织细胞损伤,预防基因损伤引起的癌变。大量临床试验研究证实,补充硫胺素治疗有助于缓解改善糖尿病大血管病变^[12]。大鼠试验也证实,外源性补充硫胺素可以减少糖尿病相关肾脏损伤,改善糖尿病周围神经病变及逆转高血糖引起的内皮功能不全^[13]。

目前已明确酗酒合并低硫胺素患者常常会出现 Wernicke 脑病,后者也可能是诱发 DKA 的诱因之一^[14]。遗憾的是本研究中未发现脑病患者。虽然随着医疗的进步,DKA 的病死率逐年下降,但仍较高。本研究发现,低硫胺素组患者乳酸水平明显高于对照组,同时硫胺素与血乳酸水平呈负相关。由此说明硫胺素在人体代谢中有重要意义,补充硫胺素可能是治疗 DKA 乳酸酸中毒潜在的治疗手段之一。硫胺素价格低廉且不良反应小,关于硫胺素在 DKA 患者中的治疗,是否可以改善胃肠道症状及减轻医疗资源使用等研究需要进一步深入进行。

综上所述,本研究总结了 62 例 DKA 患者中 24 例为低硫胺素血症患者的临床资料,分析硫胺素水平与乳酸等生化指标的相关性。结果发现,在 DKA 患者中硫胺素缺乏与高乳酸状态密切相关,是判断 DKA 病情及预后的重要指标之一。

参考文献

[1] Rosival V. Importance of low blood pH in DKA[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2013,121(2):90-95.
[2] Shiva S, Behbod H, Ghergherechi R. Effect of insulin therapy on IGF-1 level in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: a comparison between DKA and non-DKA[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2013,26(9/10): 883-886.
[3] 张培红,杜琰.维生素 B1、B2 与 2 型糖尿病的关系[J].上海预防医学,2013,25(6):320-321.
[4] 董慧,田坚.二甲双胍对糖尿病周围神经(下转第 362 页)

映冠心病患者内皮细胞的功能。另外 UA 组、AMI 组 EMPs 水平又高于 SA 组,这提示冠心病动脉硬化斑块的稳定性与 EMPs 水平有密切关系。本研究对 EMPs 与 Th 细胞因子相关性进行分析后发现,EMPs 与 IFN- γ 、IL-2 呈正相关关系,而与 IL-4、IL-10 无明显相关性。这一结果提示 Th1/Th2 细胞因子分泌异常可能是导致 EMPs 水平升高的主要原因。此外通过检测外周血 IFN- γ 、IL-2 水平也能在一定程度上了解动脉硬化斑块的炎性反应程度。

既往研究还证实,EMPs 不仅反映内皮细胞功能,还参与凝血过程,它可以通过促进血小板的聚集导致血栓形成^[11-12]。此外 EMPs 还能够调节患者免疫功能。本研究结果表明,通过检测 EMPs 水平可以反映冠心病患者斑块炎性反应程度和内皮功能,还参与 Th1/Th2 的调控,促进斑块形成和斑块的不稳定。但 EMPs 在此过程中参与的程度仍需要进一步研究。

综上所述,冠心病患者外周血 EMPs 水平能够反映患者内皮功能、斑块炎性反应程度及斑块的稳定性,导致 EMPs 升高的原因可能与 Th1/Th2 细胞因子分泌异常有关。

参考文献

[1] Gijssen F, Van Der Giessen A, Van Der Steen A, et al. Shear stress and advanced atherosclerosis in human coronary arteries[J]. J Biomech, 2013, 46(2): 240-247.

[2] Li Q, Wang Y, Chen K, et al. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 394(3): 836-842.

[3] 郑敏哲, 吴志宏, 纪春良, 等. 内皮细胞膜微粒对血管内皮细胞通透性的影响[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(5): 337-339.

[4] 高阅春, 何继强, 姜腾勇, 等. 冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关分析[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(3): 178-181.

[5] 吴志宏, 郑敏哲, 李辉, 等. 细胞膜微粒对内皮细胞凋亡影

响的研究[J]. 中国骨与关节外科, 2011, 4(2): 141-145.

[6] Peiffer V, Bharath AA, Sherwin SJ, et al. A novel method for quantifying spatial correlations between patterns of atherosclerosis and hemodynamic factors[J]. J Biomech Eng, 2013, 135(2): 021023.

[7] Guo M, Mao X, Ji Q, et al. Inhibition of IFN regulatory factor-1 down-regulate Th1 cell function in patients with acute coronary syndrome[J]. J Clin Immunol, 2010, 30(2): 241-252.

[8] 王晓琦, 杜乃立, 张磊, 等. 辅助性 T 细胞 17、辅助性 T 细胞 17/辅助性 T 细胞 1 比例在急性冠状动脉综合征的变化及临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(4): 336-340.

[9] 安成, 张振鹏, 王涛, 等. 急性冠状动脉综合征患者 T 淋巴细胞与心功能的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(1): 43-46.

[10] Yen ML, Hou CH, Peng KY, et al. Efficient derivation and concise gene expression profiling of human embryonic stem cell-derived mesenchymal progenitors (EMPs) [J]. Cell Transplant, 2011, 20(10): 1529-1545.

[11] Fujita M, Horio T, Kishimoto S, et al. Effects of platelet-rich plasma-containing fragmin/protamine microparticles in enhancing endothelial and smooth muscle cell growth and inducing collateral vessels in a rabbit model of hind-limb ischemia[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2013, 101(1): 36-42.

[12] 陆永光, 符春晖, 严华, 等. 阿托伐他汀对内皮细胞微粒诱导的人脐静脉内皮细胞 ERK、p38MAPK、NF- κ B p65 蛋白及 ICAM-1mRNA 表达的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2012, 47(6): 765-769.

(收稿日期: 2014-08-28 修回日期: 2014-10-15)

(上接第 359 页)

病患者维生素 B₁₂ 的影响[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 32(5): 396-397.

[5] 李佳宁, 刘思颖, 姜福丽, 等. 维生素 B1 与糖尿病微血管并发症[J]. 临床荟萃, 2012, 27(22): 2013-2017.

[6] 齐立凤. 维生素 B₁ 在预防及治疗 2 型糖尿病中的作用研究[J]. 基层医学论坛, 2012, 16(1): 49-50.

[7] Luong KV, Nguyen LT. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus[J]. J Clin Med Res, 2012, 4(3): 153-160.

[8] Keogh JB, Cleanthous X, Wycherley TP, et al. Increased thiamine intake may be required to maintain thiamine status during weight loss in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98(3): e40-42.

[9] Kauffman G, CoatsD, SeabS, et al. Thiamine deficiency in ill children[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(2): 616-617.

[10] Pacal L, Kuricova K, Kankova K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to op-

pose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation [J]. World J Diabetes, 2014, 5(3): 288-295.

[11] Gibson GE, Hirsch JA, Cirio RT, et al. Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's Disease. Lessons from diabetes[J]. Mol Cell Neurosci, 2013, 7(55): 17-25.

[12] 李劲杨, 杨红英. 糖尿病周围神经病变相关因素研究进展[J]. 检验医学与临床, 2012, 12(2): 207-209.

[13] Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, et al. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia [J]. Pediatr Diabetes, 2012, 13(4): 314-321.

[14] Larkin JR, Zhang F, Godfrey L, et al. Glucose-induced down regulation of thiamine transporters in the kidney proximal tubular epithelium produces thiamine insufficiency in diabetes[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e53175.

(收稿日期: 2014-06-17 修回日期: 2014-10-17)