

# 探讨老年高血糖危象的研究进展及展望

买尔江古丽·阿布莱克木, 薛洁, 靳瑾\*

新疆医科大学第五附属医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年8月29日; 发布日期: 2023年9月5日

## 摘要

随着我国老龄化加剧, 老年糖尿病发病率急剧上升。高血糖危象(Hyperglycemic crisis, HC)是糖尿病常见的急性并发症, 严重影响患者预后。HC起病急, 预后差, 早诊治对改善患者预后极其重要。目前, 各个指南对老年HC提出的诊断及治疗各有差异, 为临床工作带来许多分歧。因此, 本文对老年HC发病机制、诱因、诊断和治疗作一综述, 对该疾病的救治诊疗进行总结。

## 关键词

糖尿病, 糖尿病酮症酸中毒, 高渗高血糖昏迷, 老年人

# Exploring the Research Progress and Outlook of Hyperglycemic Crisis in the Elderly

Marjangul-Ablekim, Jie Xue, Jin Jin\*

Department of Endocrinology, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 4<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 29<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 5<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The incidence of diabetes mellitus in the elderly is increasing dramatically with the aging of China. Hyperglycemic crisis (HC) is a common acute complication of diabetes mellitus, which seriously affects the prognosis of patients. HC has a rapid onset and poor prognosis, and early diagnosis and treatment are extremely important to improve the prognosis of patients. At present, the diagnosis and treatment of HC in the elderly vary from guideline to guideline, which brings many differences in clinical work. Therefore, this article provides an overview of the pathogenesis, causative factors, diagnosis and treatment of HC in the elderly, and summarizes the life-saving diagnosis and treatment of this disease.

\*通讯作者。

## Keywords

Diabetes Mellitus, Diabetic Ketoacidosis, Hyperosmolar Hyperglycemic Coma, The Elderly

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

据国际糖尿病联盟 2021 年统计,我国糖尿病(DM)患病人数约 1.298 亿已位居世界首位[1]。据估计,美国有 700 万老年人(20.1%)诊断为糖尿病,是成年人中确诊糖尿病患病率的四倍(5.1%) [2]高血糖危象(HC)是 DM 急性失代偿并发症,分别为糖尿病酮症酸中毒(Diabetic Ketoacidosis, DKA)、高渗性高血糖(Hyperosmolar Hyperglycemic State, HHS)、DKA 和 HHS 重叠等,需及时诊断及治疗[3]。据文献报道,我国高血糖危象全因死亡率达 10%,我国农村地区 DKA 死亡率占比可高达 16% [4],在我国,感染是 DKA 和 HHS 主要死因和诱因[5]。老年人(>60 岁)因自身机体衰退并诱因等导致的 HHS 死亡率高于 DKA [6]。胰岛素减少和顽固性高血糖均 DKA 和 HHS 的特征。HC 会增加经济负担,在美国,经历高血糖危象的患者每年的住院治疗费用估计超过 20 亿美元[3]。

## 2. HC 发病机制

DKA 和 HHS 具有相似的发病机制,但稍有差异。即血中胰岛素有效作用的减弱,同时多种反向调节激素水平升高(如胰高血糖素、儿茶酚胺、皮质激素、生长激素等) [7]。DKA 及 HHS 患者由于这些激素水平的变化而导致肝肾葡萄糖生成增加、外周组织对葡萄糖的利用降低而导致高血糖,同时细胞外液渗透压发生了平行变化。胰岛素抵抗和缺乏(无论是绝对的或相对),均是高血糖危象主要的潜在缺陷。长期高血糖会导致胰岛素的分泌能力会进一步受损,会胰岛素抵抗加剧,从而引发顽固性高血糖和胰岛素生成减少,反复会形成一种恶性循环。DKA 时,由于胰岛素作用明显减弱和升糖激素作用增强,共同使脂肪组织分解为游离脂肪酸而释入血液循环,并在肝脏氧化分解产生酮体,包括  $\beta$ -羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮,从而造成酮血症及代谢性酸中毒。

文献报道,患者发生高血糖危象时常伴有一系列细胞因子(如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素、C 反应蛋白、活性氧、脂质过氧化和纤溶酶原激活抑制剂 1)的增加,当 DKA 及 HHS 纠正后这些炎性介质逐步恢复正常。HHS 以严重高血糖、高渗性脱水为特征。相比 DKA, HHS 患者具有一定残存胰腺  $\beta$  细胞功能,可抑制脂肪酸的氧化,从而降低高血糖酮发生风险,血糖常常(>600 mg/dL) [8]。低血容量时,肾小球滤过能力降低,导致肾内的葡萄糖流失,使高血糖及高渗透血症加重。老年患者肾小球滤过功能障碍时,尿糖降低,导致更严重的高血糖。由于胰岛素增加了肾脏小管内水钠的再吸收,进一步加重胰岛素的缺乏加剧水缺失[9]。

## 3. 诱因

据报道,HC 的常见诱因为感染,最常见的感染是肺炎和尿路感染,占比分别为 58.5%和 55% [10]。其次是,DM 患者误诊或诊疗不当引起 HC,占比为 20%至 40%。近期报道,40%老年患者既往无糖尿病病史也可诱发。高龄和其他急性疾病均可并发 HC,约占 10%,其中脑血管意外、心梗、胰腺炎、外伤、长期酗酒等[9]。国外学者报道,合并用药可诱发 HC,除呋塞米和苯二氮草类药物外,钠-葡萄糖共转

运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporters 2 inhibitors, SGLT2i)、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICPI)等[11]。据报道,糖尿病合并抑郁症的患者发生 HC 的风险增加,使用抗抑郁药可降低其风险。糖尿病伴双相情感障碍、精神分裂症也可增加 HC 的发生风险[12]。此外,老年人严重高血糖会增加肺部感染的风险,占比高达 50%,若未及时治疗,致病菌侵入到血液循环,会产生大量毒素引起多器官受累导致严重的全身性反应[13]。据报道,在发达国家 HC 的死亡率比发展中国家较低,但老年患者比例日渐升高,需了解老年 HC 的特征,优化治疗方案,降低死亡率。

#### 4. 临床表现

DKA 患者多尿、多饮明显,乏力、肌肉酸痛、恶心、呕吐、食欲减退,这可能与在缺乏胰岛素时脂肪组织增加前列腺素 I<sub>2</sub> 和 E<sub>2</sub> 的产生有关。酸中毒会导致呼吸加快,会出现 Kussmaul 呼吸,呼出烂苹果。DKA 在几个小时内快速发展,而 HHS 较慢,但导致更高的渗透压,同时服用利尿剂会使脱水更严重[14]。老年 HHS 患者,意识障碍或癫痫发作较明显。虽然 HC 由感染诱发,大多数患者初期体温正常或较低,考虑是代酸有关的血管舒张或者胰岛素缺乏导致的能量来源减少所致。据近期报道,HC 患者中,体温较低而入院的病人占比约 11.8%,比甲状腺功能减退(8%)的发病率高[9]。总之,即是体温正常的 HC 患者需感染相关性检查,减少漏诊误诊,减少并发症。

#### 5. 实验室检查

老年 HC 患者入院需完善血常规、糖化血红蛋白(HbA1c)、血糖、电解质、碳酸氢盐、血液尿素氮、血肌酐、磷酸盐、尿液及血清酮、动脉血气、尿常规、心电图等基础检查。若合并感染及时完善血、尿、痰培养及胸部 CT 等。HC 患者肌酐水平会升高,因处于低血容量状态,考虑是肾上腺素分泌过多或者是应激状态。据报道,胆红素和乙酰乙酸对肌酐值会有影响。快速恢复血容量,治疗可纠正酮症同时降低肌酐。Malone 等学者报道,老年 HC 合并肾衰患者占比年轻患者高 2 倍以上,若治疗不当会导致严重的电解质紊乱。DKA 根据患者临床表现和代酸严重程度分为轻、中或重度。临床医师需鉴别其他原因导致的昏迷(低血糖昏迷)和酸中毒,如乙二醇中毒,乳酸中毒,药物中毒(甲醇,丙二醇,水杨盐)及尿毒症等。ADA 推荐的 DKA 诊断:血糖(Glucose, Glu) > 13.9 mmol/L、血酮体和(或)尿酮体阳性、血 PH 值 ≤ 7.3 和(或)二氧化碳结合力降低( $\text{HCO}_3^-$ ) ≤ 18 mmol/L。ADA 推荐 HHS 诊断: Glu > 33.3 mmol/L、尿糖呈强阳性,而血酮体及尿酮阴性或为弱阳性,阴离子间隙 < 12 mmol/L、血浆有效渗透压 > 320 mmol/L,渗透压计算公式:血浆有效渗透压(mmol/L) =  $2 \times \text{Na}^+ + \text{Glu}$ ; 3) PH > 7.3 和(或)  $\text{HCO}_3^- > 18 \text{ mmol/L}$ 。高渗透压和 pH 值会导致更严重的脱水和神经症状,其中,74%的患者可表现认知功能下降,23%患者处于昏迷状态。DKA 患者应满足 HHS 标准,反之亦然。临床上,大部分患者均表现高血糖,高渗透压,酮症酸中毒等典型表现。然而,目前 DKA-HHS 的重叠率明显增加。大多数 DKA-HHS 同时出现情况下,往往会根据 DKA 患者标准来进行诊断及诊疗,一般肥胖青年患者较多见[11]。

#### 6. 临床治疗

目前 HC 的治疗主要是提高血容量和组织的灌注,纠正和抑制血浆渗透性和电解质紊乱及抑制酮体的产生。各国指南诊断及治疗稍有差异,主要在补液种类、速度和胰岛素剂量、电解质稳定以及血糖维持目标等。HC 诊断和处理是重中之重,并要积极寻找和消除诱因,防治并发症,降低病死率。

##### 6.1. 补液

等渗盐水(NaCl 0.9%)补液是治疗 DKA 和 HHS 基础。增加血容量和改善肾血流量,可降低反调节激素的水平而降低胰岛素抵抗。建议初次补液时以每小时 15~20 mL/kg/h (约 1~1.5 L/小时)的速度恢复血容

量。补液速度应先快后慢,根据患者的血压、心率、每小时尿量和周围循环状况进行调节。随后根据血清钠浓度可用0.45%氯化钠或0.9%氯化钠,速度为250至500 mL/h。对于HHS患者,由于HHS较DKA失水更严重,发病24 h内补液量应为100~200 ml/kg,仍推荐使用生理盐水,与DKA相仿的补液速度。建议通过复查血浆渗透压,要维持渗透压以 $3\sim 8\text{ mOsm}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速度下降。当DKA患者血糖 $\leq 11.1\text{ mmol/L}$ ,HHS患者血糖 $\leq 16.7\text{ mmol/L}$ 时,应予以5%葡萄糖联合胰岛素治疗,以维持DKA患者血糖于 $8.3\sim 11.1\text{ mmol/L}$ 、血酮 $< 0.3\text{ mmol/L}$ ,HHS患者血糖于 $13.9\sim 16.7\text{ mmol/L}$ ,直到急性状态缓解[15]。老年HC患者常合并有心肾疾病,因此补液量及补液速度等都需个体化评估,避免液体负荷过度诱发心力衰竭等不良结果发生。

## 6.2. 胰岛素

胰岛素是治疗DKA和HHS等高血糖急症的基础。胰岛素可抑制内源性葡萄糖生成,提高对外周葡萄糖的利用率,从而导致血浆葡萄糖快速下降。同时,胰岛素还能抑制胰高血糖素的分泌,脂肪分解,酮体的产生。血容量恢复应立即给药。高血糖危象使用胰岛素是纠正由酮体生成所引起的阴离子间隙,并非是降糖。最新ADA指南建议轻度DKA患者连续静脉输注胰岛素 $0.1\text{ U/kg/h}$ ,重度DKA患者则以 $0.1\text{ U/kg}$ 静脉输注后以 $0.1\text{ U/kg/h}$ 输注。若第1小时内血糖下降不足10%,则以 $0.14\text{ U/kg}$ 静脉输注后继续以先前速度输注[16]。需严密检测患者血糖及血酮,当DKA患者血酮的降低速度 $< 0.5\text{ mmol/L/h}$ ,则需增加胰岛素的剂量 $1\text{ U/h}$ ,同时检查静脉胰岛素注射泵装置(DKA治疗期间不建议经皮下胰岛素泵注射),确保装置正常运行。当DKA患者血糖降到 $11.1\text{ mmol/L}$ ,HHS患者的血糖降到 $16.7\text{ mmol/L}$ 时,即应减慢胰岛素的滴注速度至 $0.02\sim 0.05\text{ U/kg/h}$ ,同时应不断调整胰岛素用量及葡萄糖浓度,以使血糖维持在上述水平,直至患者高血糖危象缓解。当DKA患者 $\text{BG} < 200\text{ mg/dl}$ 和血清碳酸氢盐水平 $\geq 15\text{ mEq/l}$ 、静脉 $\text{pH}$ 值 $> 7.3$ 、阴离子间隙 $\leq 12\text{ mEq/l}$ 以及患者正常饮食时,把静脉注射胰岛素调整皮下给药。据报道,皮下胰岛素与静脉注射胰岛素重叠至少 $30\sim 60$ 分钟再停药,可提高患者预后,减少死亡率[14]。

## 6.3. 电解质管理

### 6.3.1. 补钾治疗

由于胰岛素可引起细胞内的钾迁移,引起低血钾症,所以胰岛素给药前,检测血钾。HC合并糖尿病肾病的患者,虽血钾正常,也可能会并发低血钾。钾浓度高于 $3.3\text{ mEq/L}$ ,可给予胰岛素治疗。若低于 $3.3\text{ mEq/L}$ 时,会引起低血钾、肌无力及心律不齐等症状。为防止发生低钾血症,在血钾 $< 5.2\text{ mmol/L}$ 时,并有足够尿量( $> 40\text{ ml/h}$ )时,应开始补钾。一般在每升输入溶液中加入氯化钾 $1.5\sim 3.0\text{ g}$ ,以保证血钾在正常水平。若发现血钾 $< 3.3\text{ mmol/L}$ ,应优先进行补钾治疗[14]。据报道,治疗初期,高血钾导致患者死亡主因。低血钾是晚期HC患者的死因。因此胰岛素给药时需2小时动态复查血钾。

### 6.3.2. 磷酸盐治疗

HC患者并发低磷血症,考虑渗透性利尿增加使尿磷酸盐排泄,胰岛素治疗使细胞内磷酸盐转移。目前并不积极推荐磷酸盐替代治疗,缺乏临床证据。为避免与低磷有关的心肌、骨骼肌麻痹及呼吸抑制,对心力衰竭、贫血、呼吸抑制及血浆磷酸盐浓度 $< 0.3\text{ mmol/L}$ 的患者可补充磷酸盐,可以给予 $4.2\sim 6.4\text{ g}$ 的磷酸钾。考虑KCl过量可能会导致高氯性酸中毒,建议给予KCl(占2/3)加磷酸钾(占1/3)的配比方案治疗[17]。用药需严密检测血钙,过量导致严重的低钙血症。

### 6.3.3. 碳酸氢盐治疗

DKA患者给予胰岛素后会抑制脂肪分解,可纠正酸中毒,无需另补碱。研究报道,重度代酸会导致

严重并发症,如心肌受损、脑血管扩张、昏迷及严重的胃肠道并发症。对于 pH < 6.9 的成年患者进行补碱治疗,可给予 NaHCO<sub>3</sub> 8.4 g 及 KCl 0.8 g 配于 400 ml 无菌用水(等渗等张液)中,以 200 ml/h 速度滴注至少 2 h,直至 pH > 7.0。若 pH 值 ≥ 6.9 的患者无需进行碳酸氢盐治疗[18]。严重酸中毒的患者使用碳酸氢盐时应谨慎,治疗中加强随访复查,以防过量。

## 7. HC 并发症

HC 患者积极治疗对于降低发病率和死亡率很重要,若误诊或漏诊,则会出现癫痫,器官衰竭,昏迷和死亡等严重并发症。48%的 HC 危重症患者会在 50~72 小时内因各种诱因引起的高钾、低钾或脑水肿而死亡[19]。对于老年患者,HHS 的总死亡率高于 DKA,预后更差。在 DKA 中,长期低血压可导致急性心肌和肠梗死。在 HHS 中,严重脱水易导致并发症,例如心肌梗死,中风,肺栓塞,肠系膜静脉血栓形成和弥散性血管内凝血。若 HC 治疗过程也会出现严重并发症,如电解质紊乱,低血糖,以及脑水肿[20]。虽治疗规范,仍有 25%的病人出现低血钾症,考虑胰岛素及液体替代治疗有关。脑水肿是一种罕见但严重 HC 并发症,青少年多见,目前机制尚不完全,考虑严重脱水、酸中毒、低二氧化碳血症使脑血管收缩,脑血流减少、导致脑缺氧引起细胞毒性和血管水肿。据报道,对于儿童,治疗时快速补液,血糖的过快下降,导致渗透梯度下降过快引起脑水肿[20]。近期文献报道,早期和及时治疗甘露醇或高渗盐水可以防止神经系统并发症。另外,血尿素氮(BUN)和钠浓度升高也是危险因素之一,因此需密切检测电解质水平。

## 8. 总结

虽 HC 的死亡率已有明显下降,但由于我国地域辽阔,经济程度、医疗水平不一,这些对 HC 发生和预后均有重要影响,因此早期识别和规范诊断对于 HC 患者而言至关重要。老年 HC 患者发病快、漏诊率高且治疗时易出现严重并发症,增加救治难度,远期预后较差。临床医师应首先对老年人做到早筛、早查、早防、早治,其次掌握老年 HC 病人的特征,优化治疗方案,并加强对合并症的治疗。出院后密切随访,改善远期预后。

## 参考文献

- [1] 任焯,程海燕,王霞娟,等.老年糖尿病酮症酸中毒病人的临床特征及预后分析[J].实用老年医学,2022,36(2):168-172.
- [2] Alshurtan, K., Alnizari, O., Aldarwish, H., et al. (2022) Efficacy and Safety of Intravenous Insulin in Treatment of Patient with Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, **14**, e30721. <https://doi.org/10.7759/cureus.30721>
- [3] 雷闽湘.中高血糖危象[J].临床内科杂志,2012,29(9):584-586.
- [4] Baldrighi, M., Sainaghi, P., Bellan, M., et al. (2018) Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Pragmatic Approach to Properly Manage Sodium Derangements. *Current Diabetes Reviews*, **14**, 534-541. <https://doi.org/10.2174/1573399814666180320091451>
- [5] Gebremedhin, G., Enqueselassie, F., Yifter, H., et al. (2021) Hyperglycemic Crisis Characteristics and Outcome of Care in Adult Patients without and with a History of Diabetes in Tigray, Ethiopia: Comparative Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **14**, 547-556. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275552>
- [6] Nkoke, C., Bain, L., Makoge, C., et al. (2021) Profile and Outcomes of Patients Admitted with Hyperglycemic Emergencies in the Buea Regional Hospital in Cameroon. *The Pan African Medical Journal*, **39**, Article No. 274. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.39.274.14371>
- [7] Aldhaeefi, M., Aldardeer, N.F., Alkhani, N., et al. (2021) Updates in the Management of Hyperglycemic Crisis. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, **2**, Article ID: 820728. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2021.820728>
- [8] Dhataria, K. and Vellanki, P. (2017) Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK versus USA). *Current Diabetes Reports*, **17**,

Article No. 33. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0857-4>

- [9] Gaglia, J., Wyckoff, J. and Abrahamson, M. (2004) Acute Hyperglycemic Crisis in the Elderly. *The Medical Clinics of North America*, **88**, 1063-1084, xii. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.010>
- [10] Sproston, N. and Ashworth, J. (2018) Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- [11] Hassan, E.M., Mushtaq, H., Mahmoud, E.E., *et al.* (2022) Overlap of Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 11702-11711. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i32.11702>
- [12] 段紫潇, 郭雪雯, 杨刚毅, 等. 成人高血糖危象的诊治现状及展望[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(10): 1011-1016.
- [13] 许丹, 张晋, 杨琴, 等. 糖尿病高血糖危象患者合并败血症的临床分析[J]. 四川医学, 2017, 38(2): 169-173.
- [14] Corwell, B., Knight, B., Olivieri, L., *et al.* (2014) Current Diagnosis and Treatment of Hyperglycemic Emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*, **32**, 437-452. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2014.01.004>
- [15] Cruz-Flores, S. (2021) Neurological Complications of Endocrine Emergencies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **21**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01105-2>
- [16] Gosmanov, A., Gosmanova, E. and Dillard-Cannon, E. (2014) Management of Adult Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **7**, 255-264. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50516>
- [17] Steenkamp, D., Alexanian, S. and McDonnell, M. (2013) Adult Hyperglycemic Crisis: A Review and Perspective. *Current Diabetes Reports*, **13**, 130-137. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0342-z>
- [18] Kearney, T. and Dang, C. (2007) Diabetic and Endocrine Emergencies. *Postgraduate Medical Journal*, **83**, 79-86. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.049445>
- [19] Evans, K. (2019) Diabetic Ketoacidosis: Update on Management. *Clinical Medicine (London)*, **19**, 396-398. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0284>
- [20] Okada, A., Yamana, H., Morita, K., *et al.* (2021) Potassium Concentration in Initial Fluid Therapy and In-Hospital Mortality of Patients with Diabetic Ketoacidosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **106**, e2162-e2175. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab029>