

论著 · 临床研究

# 儿童1型糖尿病的10年回顾及白介素-10在糖尿病酮症酸中毒中的临床意义

戴阳丽 傅君芬 梁黎 董关萍

(浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科, 浙江 杭州 310003)

**[摘要]** **目的** 回顾浙江大学医学院附属儿童医院10年来住院儿童1型糖尿病的发病状况并探讨白介素-10(IL-10)在儿童1型糖尿病酮症酸中毒(DKA)中的临床意义。**方法** 对1999年1月至2009年2月在该院住院的263例334例次1型糖尿病患儿的临床资料进行回顾性分析;并对其中48例1型糖尿病患儿进行血脂、细胞因子等检查,根据有无酮症酸中毒分为DKA组和非DKA组,24例正常健康儿童作为对照组,比较各组间血脂、细胞因子等参数的差异。**结果** 儿童1型糖尿病患儿中,女性多见(56.3%),发病年龄以6~11.9岁多见。32.7%的患儿以酮症酸中毒为就诊表现。DKA组血脂、血糖及糖化血红蛋白均高于非DKA组,二分类logistic回归分析示上述指标水平的升高均为酮症酸中毒的危险因素。IL-10水平在DKA组明显升高,余细胞因子在DKA组和非DKA组无明显差异。糖尿病组各细胞因子水平明显高于正常对照组。**结论** 1型糖尿病患儿酮症酸中毒发生率较高,糖、脂代谢紊乱是酮症酸中毒的危险因素。IL-10可能为酮症酸中毒的敏感指标。

[中国当代儿科杂志,2010,12(11):849-854]

**[关键词]** 1型糖尿病;酮症酸中毒;白介素-10;儿童  
**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)11-0849-06

## A 10-year review of childhood type 1 diabetes mellitus and the clinical value of interleukin-10 in diabetic ketoacidosis

DAI Yang-Li, FU Jun-Fen, LIANG Li, DONG Guan-Ping. Department of Endocrinology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Fu J-F, Email: fjf68@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** To review the incident status of childhood type 1 diabetes mellitus hospitalized in the Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine from 1999 to 2009 and to explore the clinical value of IL-10 in diabetic ketoacidosis. **Methods** The clinical data of 263 children with type 1 diabetes mellitus hospitalized in the Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine from January 1999 to February 2009 were retrospectively reviewed. Serum lipid levels were measured in 48 children with type 1 diabetes mellitus and in 24 healthy children. The diabetic children were classified into two subgroups, with or without ketoacidosis. Serum lipid and cytokines levels were compared. **Results** Childhood type 1 diabetes mellitus was common in females (56.3%). The peak incident age of the disease was between 6 and 11.9 years. Diabetic ketoacidosis was as the presenting symptom for the first visit in 86 cases (32.7%). The levels of serum lipid, blood glucose and HbA1c in diabetic children with ketoacidosis were significantly higher than those without ketoacidosis ( $P < 0.05$ ). Logistic analysis demonstrated that the increased levels of blood glucose, serum lipid and HbA1c were risk factors for diabetic ketoacidosis. The level of serum IL-10 in diabetic children with ketoacidosis was significantly higher than that in patients without ketoacidosis ( $P < 0.01$ ), while there were no differences in serum levels IL-2, IL4, IL-6, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  between them. Serum levels IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in diabetic children were significantly higher than those in healthy children ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Ketoacidosis is a common acute complication of type 1 diabetes mellitus. The disorders of glucose and lipid metabolism are the risk factors for ketoacidosis in diabetic children. IL-10 may be a sensitive index of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes mellitus. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (11):849-854]

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus; Ketoacidosis; Interleukin-10; Child

[收稿日期]2010-02-21;[修回日期]2010-04-22  
[基金项目]浙江省科技厅科研基金项目资助(2005c33027)。  
[作者简介]戴阳丽,女,硕士,住院医师。  
[通信作者]傅君芬,主任医师。

WHO DiaMond 项目中国协调中心对 1988 ~ 1996 年期间诊断的 < 15 岁 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 病例进行回顾性调查, 显示儿童 T1DM 在我国发病率为 0.59/10 万人年, 其中男性 0.52/10 万人年, 女性 0.66/10 万人年, 且发病率在逐年上升<sup>[1]</sup>, 已严重影响儿童的身心健康。且儿童 T1DM 患儿易出现糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA), 如处理不及时或不当, 可能危及生命。T1DM 的发病机制目前仍不明确。已有动物及人体实验提示细胞因子在 T1DM 发病中起了重要作用<sup>[2-4]</sup>。近期已有研究表明自身免疫相关糖尿病与免疫系统 Th1 亚群细胞因子 (如 IL-2、干扰素- $\gamma$ ) 及 Th2 亚群细胞因子 (如 IL-4) 的失衡有关<sup>[5]</sup>。研究显示, T1DM 患儿外周血 IL-10 水平升高, IL-10 与糖尿病的血管并发症有关<sup>[6]</sup>。但目前 IL-10 与糖尿病急性并发症如 DKA 关系的研究很少。本研究回顾性分析在我院住院的 T1DM 患儿的临床特点, 了解 T1DM 的现状, 特别是酮症酸中毒的危险因素及敏感指标, 以指导治疗, 尽可能地改善糖尿病患儿的生活质量; 并通过各细胞因子水平的比较, 探讨细胞因子在儿童 T1DM 发病中的临床意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

1999 年 1 月至 2009 年 2 月浙江大学医学院附属儿童医院住院的 T1DM 患儿, 共 263 例 (334 例次), 其中因感染、调节血糖或安装胰岛素泵再次入院者 71 例次。其中男性儿童 115 例 (139 例次), 女性儿童 148 例 (195 例次), 年龄 0.1 ~ 14.3 岁, 平均  $8.0 \pm 3.6$  岁, 均符合 T1DM 的诊断标准, 参照 WHO 1999 年糖尿病诊断标准和酮症酸中毒诊断标准<sup>[7-8]</sup>。均经各项检查排除 II 型糖尿病及继发性等特异性糖尿病: (1) 弥漫性胰腺病变导致 B 细胞广泛破坏引起的胰源性糖尿病; (2) 肝脏疾病所致的肝源性糖尿病; (3) 内分泌疾病: 因拮抗胰岛素外周作用 (胰岛素瘤、甲亢) 或抑制胰岛素分泌 (生长抑素瘤、醛固酮瘤) 而导致的糖尿病; (4) 药物对糖代谢的影响, 其中以长期应用超生理量糖皮质激素为多见; (5) 各种应激和急性疾病时伴有的高血糖症等。并对 2006 年 12 月至 2009 年 2 月住院的其中 48 例儿童, 行甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 等检查, 其中男性儿童 18 例, 女性儿童

30 例, 年龄 7.4 ~ 14.0 岁, 平均  $10.8 \pm 1.9$  岁, 均经体格检查排除糖尿病周围神经病变, 经眼底检查及尿蛋白检测排除糖尿病微血管病变, 并排除感染及服用免疫抑制药物。其中 DKA 组 14 例, 非 DKA 组 34 例。正常对照组为接受体检的健康儿童, 共 24 例, 其中男性 15 例, 女性 9 例; 年龄 8.5 ~ 13.2 岁, 平均  $10.9 \pm 1.3$  岁。3 组性别构成和平均年龄差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。所有儿童进入本研究均取得家长同意, 并通过了浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会的批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 血清的采集和制备 入院后立即抽血查细胞因子、糖化血红蛋白 (HbA1C)、C-肽 (C-P)、动脉血气及血糖, TG、TC 在禁食 10 h 后早晨 9 点前空腹抽取。用氧化酶法测 TC 及 TG。细胞因子 (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ) 采用流式细胞术检测。TC、TG 试剂盒购自瑞士 Roche 生物科技公司。细胞因子试剂盒购自 BD Biosciences 公司。

1.2.2 儿童 T1DM 的诊断标准 参照 WHO 1999 年糖尿病诊断标准和酮症酸中毒诊断标准<sup>[7-8]</sup>, T1DM 指静脉血浆空腹血糖  $> 7.0$  mmol/L, 或随机血糖、OGTT 2 h 血糖  $> 11.1$  mmol/L, 且 15 岁以前起病, 多急性起病, 体重多正常或消瘦, “多尿、多饮、多食、消瘦” 症群典型, 酮症倾向大, 胰岛素及 C 肽释放试验低下, 依赖外源性胰岛素生存, 对胰岛素敏感, 并排除继发性等特异性糖尿病。DKA 除以上标准外, 需满足静脉血 pH 值  $< 7.3$ ,  $\text{HCO}_3^- < 15$  mmol/L, 临床可表现为上呼吸道感染的发热、咳嗽等症状, 恶心呕吐, 腹痛或关节肌肉疼痛, 脱水, 酸中毒和意识障碍, 不规则的深长呼吸。

1.2.3 DKA 的分度标准 1) 轻度 DKA: pH 值 7.2 ~ 7.3; 2) 中度 DKA: pH 值 7.1 ~ 7.2; 3) 重度 DKA: pH 值  $< 7.1$ <sup>[9]</sup>。

1.2.4 正常对照组的标准 经体检排除各种疾病的健康儿童, 静脉血浆空腹血糖  $< 6.1$  mmol/L, 或随机血糖、OGTT 2 h 血糖  $< 7.8$  mmol/L<sup>[7-8]</sup>。

### 1.3 统计学分析

计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。计量资料均值比较用独立样本  $t$  检验。细胞因子、pH 值、HbA1C 和 C-P 之间的相关性分析用 Pearson 相关分析。DKA 的危险因素用二分类 logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。其中 IL-2、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  数值为非正态分布, 予对数转化。所有的结果都是采用 SPSS 15.0 软件分析。

2 结果

2.1 T1DM 患儿发病的年龄、性别分布及家族史

263 例 T1DM 患儿中,最小发病年龄为 38 d,最大为 14.3 岁,中位年龄为 8.7 岁,平均发病年龄 8.0 岁;男女发病比例 0.78:1。男性患儿 115 例(43.7%),最小发病年龄为 0.1 岁,最大为 14.3 岁,中位年龄为 8.8 岁,平均发病年龄 8.1 岁;女性患儿 148 例(56.3%),最小发病年龄为 1.1 岁,最大为 14.0 岁,中位年龄为 8.5 岁,平均发病年龄 8.0 岁。263 例患儿中 6~11.9 岁间发病人数最多,占 55.1% (145/263),0~5.9 岁次之,12 岁后发病人数较少,占 15.6% (41/263)。有糖尿病家族史的患儿占 16.3% (43/263)。见表 1。

表 1 T1DM 患儿发病年龄及性别分布 [例(%)]

| 年龄组(岁)  | 总人数       | 男性人数     | 女性人数     | 男女比例   |
|---------|-----------|----------|----------|--------|
| <6      | 77(29.3)  | 34(29.6) | 33(22.2) | 1.03:1 |
| 6~      | 145(55.1) | 57(49.6) | 88(59.4) | 0.65:1 |
| 12~14.3 | 41(15.6)  | 24(20.8) | 17(11.4) | 1.41:1 |
| 总计      | 263(100)  | 115(100) | 148(100) | 0.78:1 |

表 2 DKA 组和非 DKA 组间年龄、pH、HbA1C、C-P、TC、TG 及血糖的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别           | 性别(女/男) | 年龄(岁)   | pH 值      | HbA1C(%) | C-P(ng/L) | TC(mmol/L) | TG(mmol/L) | 血糖(mmol/L) |
|--------------|---------|---------|-----------|----------|-----------|------------|------------|------------|
| DKA 组        | 40/46   | 7.9±3.9 | 7.14±0.12 | 13.0±2.9 | 0.45±0.63 | 5.9±2.6    | 5.9±11.5   | 25.7±7.3   |
| 非 DKA 组      | 73/102  | 8.1±3.4 | 7.39±0.49 | 11.7±2.8 | 1.17±6.83 | 4.4±1.4    | 2.1±2.5    | 18.5±7.7   |
| $t/\chi^2$ 值 | 0.541   | 0.46    | 17.42     | -3.40    | 0.92      | -4.60      | -2.91      | -6.66      |
| P 值          | 0.46    | 0.65    | <0.01     | 0.01     | 0.36      | <0.01      | <0.01      | <0.01      |

表 3 pH 值、HbA1C、C-P、TC、TG、血糖相关性分析 (pearson 系数)

|       | pH 值                | 血糖                 | TC                 | TG                 | HbA1C               | C-P |
|-------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-----|
| pH 值  | 1                   |                    |                    |                    |                     |     |
| 血糖    | -0.373 <sup>b</sup> | 1                  |                    |                    |                     |     |
| TC    | -0.173 <sup>b</sup> | 0.205 <sup>b</sup> | 1                  |                    |                     |     |
| TG    | -0.240 <sup>b</sup> | 0.109              | 0.523 <sup>b</sup> | 1                  |                     |     |
| HbA1C | -0.166 <sup>a</sup> | 0.307 <sup>b</sup> | 0.058              | 0.169 <sup>a</sup> | 1                   |     |
| C-P   | 0.045               | -0.114             | -0.037             | -0.023             | -0.166 <sup>a</sup> | 1   |

a:  $P < 0.05$ ; b:  $P < 0.01$

2.5 各相关因素与 DKA 的二分类 logistic 回归分析

261 例 T1DM 患儿中,以 DKA 为应变量,以性别、年龄、血糖、TG、TC、pH 值、HbA1C、C-P 为自变

2.2 T1DM 患儿的急性并发症

263 例 T1DM 患儿中,82 例(31.2%)合并感染,其中尿路感染 4 例,肠道感染 1 例,皮肤感染 1 例,烫伤 1 例,霉菌性阴道炎 1 例,余为呼吸道感染。86 例(32.7%)以 DKA 为就诊表现,其中 40 例(占 46.5%)伴有感染,主要为呼吸道感染,1 例为外院输注静脉高糖诱发。其中轻度 DKA 34 例(占 39.5%),中度 DKA 25 例(占 29.1%),重度 DKA 27 例(占 31.4%)。27 例重度 DKA 患儿中,有 12 例 pH 值 <7.0,甚至有 2 例患儿出现昏迷及抽搐,经积极补液、小剂量胰岛素等治疗,均抢救成功。2 例以非酮症性高渗性昏迷为就诊表现,血浆渗透压均 >310 mmol/L,经积极抢救后均好转。

2.3 DKA 组和非 DKA 组各指标的比较

263 T1DM 患儿中,剔除 2 例非酮症性高渗性昏迷后,余 261 例分成 DKA( $n=86$ )与非 DKA 组( $n=175$ )。两组间年龄、性别、C-P 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。DKA 组 TC、TG、血糖及 HbA1C 均高于非 DKA 组,pH 值低于非 DKA 组,差异有统计学意义。见表 2。

2.4 DKA 组和非 DKA 组各指标的相关性分析

pH 值与血糖呈负相关( $r = -0.373$ ),血糖与 HbA1C、TC 与 TG 呈正相关( $r$  分别为 0.307、0.523)( $P < 0.01$ )。见表 3。

量,进行二分类 logistic 回归分析,筛选变量的标准为: $\alpha_{入} = 0.05$ , $\alpha_{出} = 0.10$ 。结果显示血糖、TG、TC、HbA1C 均为 DKA 的危险因素( $P < 0.01$ )。见表 4。

表 4 性别、年龄、pH 值、血糖、HbA1C、C-P、TC、TG 与 DKA 的 logistic 回归分析

| 变量    | 偏回归系数     | 标准误     | Wald 值 | 优势比   | P 值   |
|-------|-----------|---------|--------|-------|-------|
| 性别    | 0.171     | 0.265   | 0.418  | 1.187 | 0.518 |
| 年龄    | -0.017    | 0.037   | 0.213  | 0.983 | 0.645 |
| pH 值  | -16153.87 | 80460.8 | 0.040  | 0.00  | 0.841 |
| 血糖    | 0.127     | 0.023   | 30.528 | 1.136 | <0.01 |
| TG    | 0.304     | 0.061   | 24.987 | 1.355 | <0.01 |
| TC    | 0.454     | 0.104   | 19.193 | 1.574 | <0.01 |
| C-P   | -0.337    | 0.272   | 1.529  | 0.714 | 0.216 |
| HbA1C | 0.175     | 0.055   | 10.019 | 1.192 | 0.002 |

2.6 血脂及细胞因子检测水平的比较

将 48 例 T1DM 儿童(糖尿病组)及 24 例健康儿童(正常对照组)进行血脂及细胞因子水平的比较,发现糖尿病组血清 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α、IFN-γ 水平及 TC 值明显高于正常对照组( $P<0.01$ )。见表 5。

表 5 糖尿病组和正常对照组各项指标的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

|                    | 正常对照组<br>( <i>n</i> = 24) | 糖尿病组<br>( <i>n</i> = 48)   |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| 性别(男/女)            | 15/9                      | 18/30                      |
| 年龄(岁)              | 10.9 ± 1.3                | 10.8 ± 1.9                 |
| TC (mmol/L)        | 2.5 ± 0.7                 | 4.8 ± 1.7 <sup>a</sup>     |
| TG (mmol/L)        | 4.9 ± 17.9                | 3.1 ± 4.1                  |
| IL-2 (pg/mL)       | 1.23 ± 0.87               | 5.16 ± 3.89 <sup>a</sup>   |
| Lg (IL-2) (pg/mL)  | -0.04 ± 0.37              | 0.62 ± 0.27                |
| IL-4 (pg/mL)       | 1.57 ± 0.90               | 3.20 ± 1.17 <sup>a</sup>   |
| IL-6 (pg/mL)       | 4.34 ± 2.47               | 27.34 ± 82.11 <sup>a</sup> |
| Lg (IL-6) (pg/mL)  | 0.58 ± 0.21               | 0.83 ± 0.57 <sup>a</sup>   |
| IL-10 (pg/mL)      | 3.40 ± 0.86               | 7.35 ± 14.67 <sup>a</sup>  |
| Lg (IL-10) (pg/mL) | 0.51 ± 0.14               | 0.66 ± 0.32 <sup>a</sup>   |
| TNF-α (pg/mL)      | 1.85 ± 1.03               | 4.12 ± 4.60 <sup>a</sup>   |
| Lg (TNF-α) (pg/mL) | 0.19 ± 0.27               | 0.47 ± 0.33 <sup>a</sup>   |
| IFN-γ (pg/mL)      | 5.1 ± 6.5                 | 33.4 ± 42.5 <sup>a</sup>   |
| Lg (IFN-γ) (pg/mL) | 0.57 ± 0.30               | 1.04 ± 0.70 <sup>a</sup>   |

a: 与正常对照组比较,  $P<0.01$

将 48 例 T1DM 儿童及 24 例健康体检儿童,按标准分成 3 组:DKA 组、非 DKA 组、正常对照组,DKA 组血糖、pH 值、TC 值均高于非 DKA 组( $P<0.01$ ),与上述大样本统计结果符合。IL-10 水平在 DKA 组明显升高( $P<0.01$ ),而 IL-2、IL-4、IL-6、TNF-α、IFN-γ 在 DKA 组和非 DKA 组差异无统计学意义。见表 6。

表 6 DKA 组、非 DKA 组和正常对照组各项指标的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

|                    | 正常对照组<br>( <i>n</i> = 24) | 非 DKA 组<br>( <i>n</i> = 34) | DKA 组<br>( <i>n</i> = 14)  |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 性别(男/女)            | 15/9                      | 15/19                       | 3/11                       |
| 年龄(岁)              | 10.9 ± 1.3                | 11.0 ± 1.8                  | 10.3 ± 2.0                 |
| HbA1C (%)          | -                         | 11.7 ± 2.6                  | 13.1 ± 3.7                 |
| C-P (ng/L)         | -                         | 0.43 ± 0.33                 | 0.21 ± 0.20                |
| 血糖 (mmol/L)        | -                         | 19.7 ± 9.6                  | 29.4 ± 5.8 <sup>c</sup>    |
| pH 值               | -                         | 7.40 ± 0.05                 | 7.12 ± 0.12 <sup>c</sup>   |
| TC (mmol/L)        | 2.5 ± 0.7                 | 4.4 ± 1.7 <sup>a</sup>      | 5.9 ± 1.3 <sup>b,c</sup>   |
| TG (mmol/L)        | 4.9 ± 17.9                | 2.1 ± 3.4                   | 6.2 ± 4.5 <sup>c</sup>     |
| IL-2 (pg/mL)       | 1.23 ± 0.87               | 5.40 ± 4.03 <sup>b</sup>    | 4.57 ± 3.55 <sup>b</sup>   |
| Lg (IL-2) (pg/mL)  | -0.04 ± 0.37              | 0.63 ± 0.28 <sup>b</sup>    | 0.59 ± 0.22 <sup>b</sup>   |
| IL-4 (pg/mL)       | 1.57 ± 0.90               | 3.09 ± 1.26 <sup>b</sup>    | 3.46 ± 0.91 <sup>b</sup>   |
| IL-6 (pg/mL)       | 4.34 ± 2.47               | 32.14 ± 97.09               | 15.69 ± 15.56 <sup>a</sup> |
| Lg (IL-6) (pg/mL)  | 0.58 ± 0.21               | 0.76 ± 0.61                 | 1.01 ± 0.41 <sup>b</sup>   |
| IL-10 (pg/mL)      | 3.40 ± 0.86               | 3.86 ± 1.63                 | 15.82 ± 25.72 <sup>b</sup> |
| Lg (IL-10) (pg/mL) | 0.51 ± 0.14               | 0.55 ± 0.19                 | 0.95 ± 0.40 <sup>c</sup>   |
| TNF (pg/mL)        | 1.85 ± 1.03               | 3.47 ± 2.46 <sup>b</sup>    | 5.71 ± 7.56                |
| Lg (TNF) (pg/mL)   | 0.09 ± 0.27               | 0.45 ± 0.29 <sup>b</sup>    | 0.53 ± 0.42 <sup>b</sup>   |
| IFN-r (pg/mL)      | 5.1 ± 6.5                 | 32.3 ± 42.7 <sup>b</sup>    | 36.0 ± 43.4 <sup>a</sup>   |
| Lg (IFN-r) (pg/mL) | 0.57 ± 0.30               | 1.02 ± 0.70 <sup>b</sup>    | 1.08 ± 0.74 <sup>a</sup>   |

与正常对照组比较, a:  $P<0.05$ , b:  $P<0.01$ ; c: 与非 DKA 组比较,  $P<0.01$

48 例 T1DM 儿童 pH 值、血糖、TG、TC、HbA1C、C-P 与细胞因子间的相关分析显示 IL-6、IL-10 水平与 pH 值呈负相关( $r$  分别为 -0.303, -0.587,  $P<0.05$ );细胞因子与血脂、HbA1C、血糖、C-P 间无明显相关( $P>0.05$ )。见表 7。

表 7 pH 值、血糖、HbA1C、C-P、TC、TG 与细胞因子间的相关分析(Pearson 系数)

|       | Lg<br>(IL-2)        | IL-4   | Lg<br>(IL-6)        | Lg<br>(IL-10)       | Lg<br>(TNF-α) | Lg<br>(IFN-r) |
|-------|---------------------|--------|---------------------|---------------------|---------------|---------------|
| pH    | 0.069               | -0.074 | -0.303 <sup>a</sup> | -0.587 <sup>b</sup> | 0.019         | -0.008        |
| 血糖    | 0.104               | 0.004  | -0.041              | 0.290               | 0.034         | -0.006        |
| TC    | -0.137              | 0.076  | -0.060              | 0.286               | -0.177        | 0.195         |
| TG    | -0.296 <sup>a</sup> | 0.076  | 0.084               | 0.252               | 0.051         | 0.283         |
| HbA1C | -0.005              | 0.060  | 0.041               | 0.228               | -0.146        | 0.122         |
| C-P   | 0.185               | -0.158 | -0.229              | -0.225              | -0.223        | -0.044        |

a:  $P<0.05$ ; b:  $P<0.01$

3 讨论

王克安等<sup>[1]</sup>调查结果显示我国儿童 T1DM 发病率逐渐升高,其中女孩的 T1DM 发病率高于男孩;进一步分析发现发病率随年龄的增长而持续增加,不同年龄组的发病率显示 10~14 岁年龄段的发病率最高。本研究显示,女孩 T1DM 的发病率高于男孩,与王克安等研究结果一致;但本研究显示 6~11.9 岁年龄段发病率最高,12~14 岁年龄段发病率最低,这与王克安等研究结果不尽相同,可能与大于 12 岁儿童就诊成人医院比率增高有关,或与地区差异有关,有待于进一步调查研究。T1DM 发病与遗传相关,本组病人有糖尿病家族史的占 16.3%。

本组调查显示,入院时伴感染 82 例,占 31.2%,其中以呼吸道感染为主,提示感染为儿童 T1DM 临床症状出现的重要诱因之一<sup>[10]</sup>。以 DKA 就诊的占 32.7%,其中多伴感染(46.5%,以呼吸道感染为主),提示儿童 T1DM 患儿多以 DKA 就诊,且多以感染为首要表现<sup>[11]</sup>,主要为呼吸道感染。目前认为 T1DM 的发病可能与病毒感染有关。已有动物模型及临床研究显示,肠道病毒(如柯萨奇病毒)、风疹病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、微小病毒及巨细胞病毒等感染与 T1DM 有关<sup>[12]</sup>。

DKA 是 T1DM 最常见的急性并发症,它的机制是胰岛素绝对或相对缺乏及伴随的升血糖激素(如胰高血糖素、皮质醇、生长激素)水平及前炎症因子(如 TNF-α、IL-6)、游离脂肪酸等的升高<sup>[11]</sup>。DKA 主要表现为高血糖、酮体及酸中毒。胰岛素缺乏及

升血糖激素水平的增加,使脂肪酸分解增加、脂肪合成减少,导致脂代谢紊乱。已有研究显示,糖尿病人的血脂水平与血糖控制密切相关<sup>[13]</sup>。本组研究显示,DKA组血糖、HbA1C水平较非DKA组明显升高,提示DKA患儿存在严重的糖代谢紊乱,与文献报道类似<sup>[14-15]</sup>。DKA组TC及TG水平显著高于非DKA组,提示DKA患儿存在严重的脂代谢紊乱。回归分析显示,血糖、TG、TC、HbA1C等的升高,是DKA发生的危险因素,即血脂代谢紊乱是DKA的危险因素<sup>[13]</sup>,提示积极控制血脂、血糖水平可减少DKA的发生。血糖、HbA1C与TC、TG呈正相关,提示血脂水平与血糖控制密切相关<sup>[16-17]</sup>。因此,对糖尿病患儿,不仅要进行血糖的监测,还要积极监测血脂水平的变化。

在美国每年有2%~8%的糖尿病儿童因DKA住院<sup>[18]</sup>。在胰岛素应用之前,DKA的死亡率几乎是100%,目前在有效治疗下,DKA的死亡率大大降低。但年龄小、有昏迷及低血压的患儿,预后仍较差<sup>[11]</sup>。在美国,DKA的死亡率为0.15%~0.3%,在并发脑水肿患者中,死亡率将上升至20%~25%<sup>[9]</sup>。在本研究中,所有DKA患儿,包括12例pH<7.0、甚至并发脑水肿的患儿,经积极的补液、小剂量胰岛素等治疗后均好转,无死亡病例。

IL-10有免疫抑制作用,通过对APC(antigen-presenting cells,抗原递呈细胞)的作用抑制Th1相关细胞因子(如IL-2、IFN- $\gamma$ )及Th2相关细胞因子(如IL-4、IL-5)的产生。IL-10也抑制巨噬细胞及树突状细胞相关的前炎症因子(如IL-1、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ )的产生<sup>[19]</sup>。但IL-10不只有免疫抑制作用,它能刺激B细胞的激活,延长B细胞的存活,促进自然杀伤细胞(natural killer)的分化及细胞因子的产生<sup>[20]</sup>,但这些刺激作用呈剂量依赖性。有研究显示,使用大剂量人类重组IL-10治疗的患者炎症细胞因子水平会增高<sup>[21]</sup>。动物及人体实验证实,IL-10水平缺乏会增加自身免疫激活的危险,而IL-10水平过高会导致免疫抑制。Foss等<sup>[5]</sup>通过对排除感染因素且血糖控制欠佳的1型T1DM DKA组及正常对照组的比较,发现糖尿病组外周血IL-10水平升高。Hoffman等<sup>[22]</sup>的研究显示,IL-10是在DKA治疗前升高幅度最大的细胞因子之一,并且治疗后6~8h即下降至正常。本研究显示,在排除感染因素及慢性并发症的糖尿病患者中,DKA组的IL-10水平明显高于非DKA组,与Foss等<sup>[5]</sup>及Hoffman等<sup>[22]</sup>的研究结果一致。且IL-10水平与pH值水平呈负相关,与血糖、HbA1C、血脂等无明显相关

性,提示IL-10水平与酸中毒程度相关性良好,IL-10水平可能作为DKA程度的敏感指标,有待临床进一步验证。本研究显示,与正常对照组比较,DKA组IL-2等细胞因子明显升高,这可能与剂量依赖的IL-10免疫激活作用有关<sup>[20]</sup>。

因此,对T1DM患儿,应积极预防控制感染,以减少DKA的发生。不仅需监测血糖的变化,也需监测血脂水平的变化,以早期预防糖尿病心血管并发症的发生。IL-10可与pH值结合,成为T1DM患儿DKA的敏感指标。对T1DM患儿进行血清IL-2、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 水平的检测,可以帮助探索病因、帮助了解血糖控制情况、及改善远期并发症的发生。

### [参 考 文 献]

- [1] 王克安,李天麟,李新华,杨泽,魏一大,颜纯,等. 中国儿童1型糖尿病发病率的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,1999,15(1):3-7.
- [2] Mohamed-Ali V, Armstrong L, Clarke D, Bolton CH, Pinkney JH. Evidence for the regulation of levels of plasma adhesion molecules by proinflammatory cytokines and their soluble receptors in type 1 diabetes[J]. J Intern Med, 2002, 250(5): 415-421.
- [3] Erbagci AB, Tarackioglu M, Coskun Y, Sivasli E, Namiduru ES. Mediators of inflammation in children with type 1 diabetes mellitus: cytokines in type 1 diabetic children[J]. Clin Biochem, 2001(34): 645-650.
- [4] Geerlings SE, Brouwer EC, van Kessel KC, Gastra W, Stolk RP, Hoepelman AL. Cytokine secretion is impaired in women with diabetes mellitus[J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30(11): 995-1001.
- [5] Foss NT, Foss-Freitas MC, Ferreira MA, Cardili RN, Barbosa CM, Foss MC. Impaired cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in type diabetic patients[J]. Diabetes Metab, 2007(33): 439-443.
- [6] 欧阳平,许顶立,曾平,彭立胜,徐安龙. 白介素10抑制晚期糖基化终产物诱导的大鼠血管平滑肌细胞增值[J]. 中国病理生理杂志,2003,19(9):1265-1266.
- [7] Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes[J]. Clin Invest, 2002, 109(1):131-140.
- [8] Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(8):1108-1112.
- [9] Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2006, 29(5):1150-1159.
- [10] Yoon JW, Jun HS. Viruses in type 1 diabetes: brief review[J]. ILAR J, 2004, 45(3):343-348.
- [11] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(Suppl 1): s94-s102.

[12] van der Werf N, Kroese FG, Rozing J, Hillebrands JL. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23(3):169-183.

[13] 王秀敏,梁黎,董关萍,杜立中. 浙江省1999-2004年新诊断儿童1型糖尿病流行病学特征及血脂水平[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(8):471-472.

[14] McEvilly A, Kirk J. Twenty years of a multidisciplinary paediatric diabetes home care unit[J]. Arch Dis Child, 2005, 90(4):342-345.

[15] 闫洁,巩纯秀,桑艳梅,朱逞. 1型糖尿病患儿反复发生酮症酸中毒的原因[J]. 实用儿科临床杂志,2004,19(4):255-256.

[16] Heptulla RA, Stewart A, Enocksson S, Rife F, Ma TY, Sherwin RS, et al. In situ evidence that peripheral insulin resistance in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes is associated with impaired suppression of lipolysis: a microdialysis study[J]. Pediatr Res, 2003, 53(5):830-835.

[17] Enoksson S, Caprio SK, Rife F, Shulman GI, Tamborlane WV, Sherwin RS. Defective activation of skeletal muscle and adipose tissue lipolysis in type 1 diabetes mellitus during hypoglycemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4):1503-1511.

[18] White NH. Diabetic ketoacidosis in children[J]. Endo Metab Clin North Am, 2000, 29(4):657-682.

[19] Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine[J]. Immunol Rev, 2008, 226(1):205-218.

[20] Cai G, Kastelein RA, Hunter CA. IL-10 enhances NK cell proliferation, cytotoxicity and production of IFN-gamma when combined with IL-18[J]. Eur J Immunol, 1999, 29(9):2658-2665.

[21] Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, Kurimoto M, van Deventer SJ, van der PT. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia[J]. J Immunol, 2000(165):2783-2789.

[22] Hoffman WH, Burek CL, Waller JL, Fisher LE, Khichi M, Mellick LB. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment[J]. Clin Immunol, 2003, 108(3):175-181.

(本文编辑:王霞)

· 消息 ·

## 欢迎订阅 2011 年《中国当代儿科杂志》

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。本刊也发表国外专家来稿,附有详细的中文摘要。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1008-8830,CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年144元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008  
电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com  
网址: [http:// www. cjcp. org](http://www.cjcp.org)