

技术方法

血 β -羟丁酸诊断2型糖尿病酮症酸中毒阈值的建立

柯培锋,周海涛,万泽民,吴晓宾,林海标,黄宪章
广东省中医院检验科,广东 广州 510120

摘要:目的 探索建立血 β -羟丁酸(β OHB)诊断2型糖尿病酮症酸中毒(DKA)的阈值及 β OHB水平与DKA严重程度的关系。方法 对急诊科收治的2型糖尿病患者的血 β OHB与 $[\text{HCO}_3^-]$ 进行相关分析,同时利用回归方程计算出 $[\text{HCO}_3^-]$ 为18.0、15.0、10.0 mmol/L时的 β OHB值,并以与 $[\text{HCO}_3^-]$ 为18.0 mmol/L对应的 β OHB值作为DKA诊断的阈值,并结合临床评估其诊断性能。结果 血 β OHB水平与 $[\text{HCO}_3^-]$ 浓度具有良好的相关性, $R^2=0.7023$, $P<0.001$ 。 $[\text{HCO}_3^-]$ 为18.0、15.0和10.0 mmol/L时的 β OHB值分别为3.0、4.70和7.5 mmol/L,并与DKA病情严重程度相符;结合血糖浓度 ≥ 13.9 mmol/L,当血 β OHB ≥ 3.0 mmol/L时,诊断DKA的灵敏度为99.0%,特异性为86.0%,总有效率为92.81%。结论 血 β OHB ≥ 3.0 mmol/L可作为DKA诊断的阈值,并且 β OHB可作为DKA病情严重程度的判断指标。
关键词: β -羟丁酸;糖尿病酮症酸中毒;阈值

Establishment of blood β -hydroxybutyrate threshold for diagnosis of type 2 diabetes ketoacidosis

KE Peifeng, ZHOU Haitao, WANG Zemin, WU Xiaobin, LIN Haibiao, HUANG Xianzhang
Clinical Laboratory, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective To establish of blood beta hydroxybutyrate (β OHB) threshold for diagnosing type 2 diabetes ketoacidosis (DKA) and explore the relationship between β OHB levels and the severity of DKA. **Methods** Correlation analysis was performed between serum β OHB and $[\text{HCO}_3^-]$ in type 2 diabetic patients admitted in the emergency department in the past year. Regression equation was used to calculate the concentration of β OHB corresponding to a $[\text{HCO}_3^-]$ level of 18.0, 15, and 10.0 mmol/L, and β OHB concentration corresponding to a $[\text{HCO}_3^-]$ level of 18.0 mmol/l was used as the DKA diagnostic threshold. **Results** The serum β OHB level and $[\text{HCO}_3^-]$ concentration showed a good correlation ($R^2=0.7023$, $P<0.001$). β OHB concentrations that corresponded to a $[\text{HCO}_3^-]$ level of 18.0, 15, and 10.0 mmol/L were 3.0, 4.70, and 7.5 mmol/L, respectively, in accordance with the severity of DKA. Combined with the blood glucose concentration ≥ 13.9 mmol/L, a blood β OHB ≥ 3.0 mmol/L showed a sensitivity of 99%, specificity of 86%, and total effectiveness of 92.81% for diagnosing DKA. **Conclusion** A serum β OHB level above 3.0 mmol/L can be used as the diagnostic threshold of DKA. β OHB can serve as an index for assessing the severity of DKA.
Key words: beta hydroxybutyrate; diabetic ketoacidosis; diagnostic threshold

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是临床上较为常见的代谢性酸中毒。美国糖尿病协会(ADA)于2009年颁布的糖尿病诊断标准结合了临床症状与实验室诊断指标,包括动脉血pH值、 $[\text{HCO}_3^-]$ 和血酮体。然而,对于血酮体并没有给出具体的数值,只定义为血酮体阳性即可^[1]。酮体包括乙酰乙酸、 β -羟丁酸(β OHB)和丙酮3种成分,其中,血 β OHB是目前公认的酮症诊断指标,一般医院实验室可开展此项目的检测^[2],但是国内外关于血 β OHB诊断DKA的阈值的研究报道甚少,且存在较大差异。本文意在探索动脉血 $[\text{HCO}_3^-]$ 、pH与血 β OHB之

间的相关性,尝试探索血 β OHB诊断DKA的临界值及 β OHB水平与DKA严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

资料来源于2012年7月1日~2013年7月30日广东省中医院急诊科2型糖尿病患者的血 β OHB和血气分析结果,患者共286例,其中男性175例,女性111例,年龄42~83岁,中位年龄61岁。诊断为DKA的患者75例, β OHB ≥ 1.0 mmol/L的患者139例,DKA的诊断符合ADA标准。

1.2 实验方法

1.2.1 主要仪器及试剂 急诊生化检测仪器及试剂使用美国Vitros FS 5.1全自动生化分析仪及RANDOX公司血 β OHB酶法检测试剂盒,测试线性范围:0.0~5.7 mmol/L;

收稿日期:2014-06-25

基金项目:广东省医学科研基金(A2012221);广东省中医院朝阳人才专项(2011KT642)

作者简介:柯培锋,硕士,副主任技师,电话:020-81887233-32901,E-mail:kevinland020@163.com

美国RADIOMETER ABL800血气分析仪及配套试剂。
 1.2.2 数据处理与统计 ①收集急诊科同时检测了[HCO₃⁻]、pH、血βOHB、心肌酶、血糖和肾功能等指标的病人数据,对血βOHB与[HCO₃⁻]、pH值分别进行相关分析,建立线性方程并以回归分析计算有关的血βOHB浓度;②对回归分析得到的用于判断DKA发生的血βOHB阈值进行诊断性能评价,率的差异性分析采用卡

方检验;③所有的数据均用SPSS18.0软件进行分析。

2 结果

2.1 相关及回归分析

2.1.1 血βOHB与[HCO₃⁻]呈显著的负相关 当[HCO₃⁻]=18.0、15.0、10.0 mmol/L时,对应的血βOHB的浓度分别为3.0、4.7、7.5 mmol/L, R²=0.70, P<0.001(表1、图1A)。

表1 DKA的诊断、分级标准及血βOHB与pH、[HCO₃⁻]的对应关系

Tab.1 Diagnosis and grading standard of DKA and the correlation of serum βOHB with pH and [HCO₃⁻]

	Mild DKA	Moderate DKA	Severe DKA
Arterial pH [#]	7.25~7.30	7.0~7.24	<7.0
Serum bicarbonate (mmol/L) or [HCO ₃ ⁻] [#]	15.0~18.0	10.0~15.0	<10.0
Serum ketones [#]	Positive	Positive	Positive
Effective serum osmolality [#]	Variable	Variable	Variable
AG (mmol/L) [#]	>10	>12	>12
Alteration in sensoria or mental obtundation [#]	Alert	Alert/drowsy	Stupor/coma
βOHB Corresponding to [HCO ₃ ⁻] (mmol/L)*	3.0~4.70	4.75~7.50	>7.50
βOHB Corresponding to pH (mmol/L)*	5.0~6.65	6.65~11.0	>11.0

#: The diagnostic criteria for DKA from ADA; *: βOHB value calculated by the regression equation, Correspond to [HCO₃⁻] and pH values in diagnosis and classification standard of DKA.

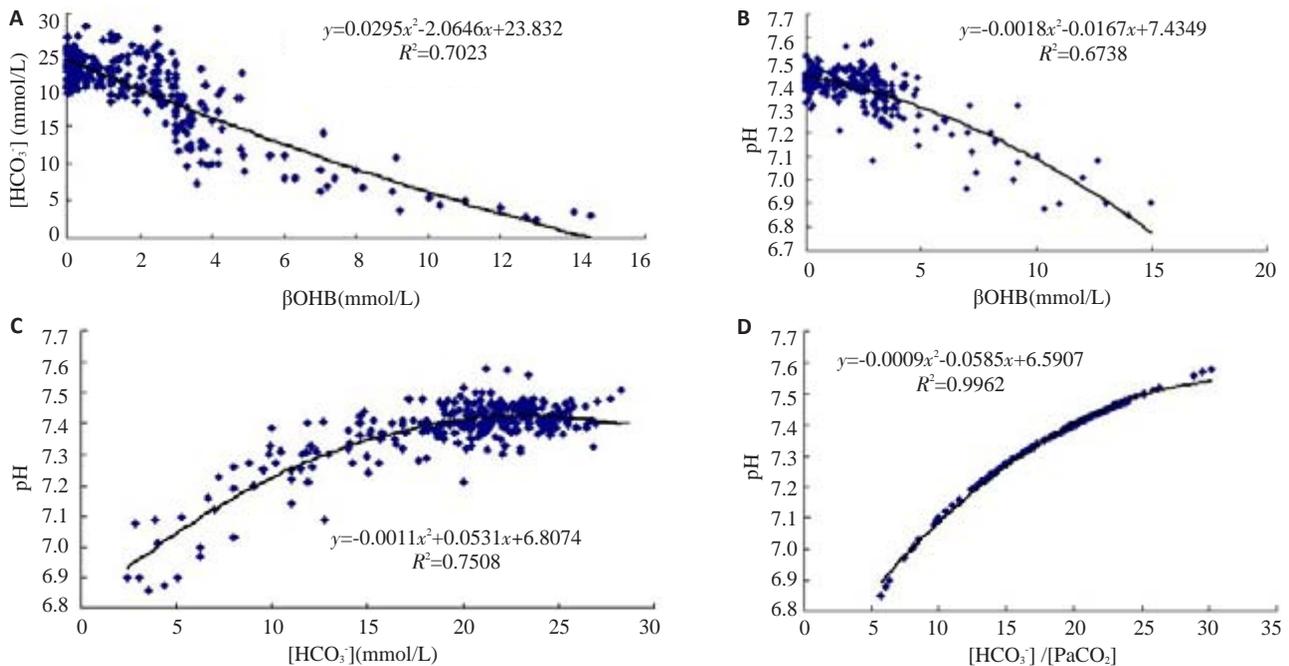


图1 2型糖尿病患者βOHB与血气分析结果相关性分析

Fig.1 Analysis of the correlation between βOHB and blood gas analysis results of patients with type 2 diabetes. A: Correlation of βOHB and [HCO₃⁻]; B: Correlation of βOHB and pH; C: Correlation of [HCO₃⁻] and pH; D: Correlation of [HCO₃⁻]/[PaCO₂] and pH.

2.1.2 血βOHB与血pH呈显著的相关性 当pH为7.30、7.25、7.0时,血βOHB的浓度分别为5.0、7.0、11.0 mmol/L, R²=0.67, P<0.001(表1、图1B)。

2.1.3 血pH与[HCO₃⁻]呈显著的相关性 见图1C, R²=0.75, P<0.001。

2.1.4 血pH与[HCO₃⁻]/[PaCO₂]呈完全正相关(图1D)。

2.2 βOHB诊断DKA的性能评价

2.2.1 单独βOHB诊断DKA的性能评价 当βOHB分别为2.0、3.0、4.0、5.0 mmol/L时,诊断DKA的特异性、灵敏度和总有效性分别为39.0%、78.0%、94.0%、99.0%和

100.0%、99.0%、48.0%、33.0%和58.62%、84.91%、78.88%、77.59%，其中 β OHB为3.0 mmol/L时的有效性最高，与其他水平的诊断有效性相比， χ^2 分别为39.58、2.85、4.09， P 值分别为 <0.01 、 >0.05 、 <0.05 。

2.2.2 β OHB结合高血糖诊断DKA的性能评价 结合血糖水平 ≥ 13.9 mmol/L，当 β OHB分别为2.0、3.0、4.0、5.0 mmol/L时，诊断DKA的特异性、灵敏度和总有效性分别为36.0%、86.0%、97.0%、100.0%和100.0%、99.0%、48.0%、33.0%和70.50%、92.81%、70.50%、64.03%，其中 β OHB为3.0 mmol/L时的总有效性最高，与其他水平的总有效性相比， χ^2 分别为23.07、23.07、34.06， P 值均 <0.01 ，差异具有统计学意义。与“单独 β OHB指标”诊断DKA的性能相比， β OHB为3.0 mmol/L时，“ β OHB结合高血糖”诊断DKA的有效性均高于前者， $\chi^2=5.08$ ， $P<0.05$ ，差异具有统计学意义。

3 讨论

DKA是常见的临床急诊之一，也是最严重的糖尿病并发症，大约4.6%~8.0%的糖尿病病人会发生DKA^[3-4]，然而DKA并不只见于胰岛素缺乏的1型糖尿病，与传统观念相反，越来越多的DKA见于2型糖尿病或酮症倾向的2型糖尿病患者^[5-6]。Kitabchi^[1]认为34.0%的DKA患者源于2型糖尿病。2型糖尿病患者往往体内胰岛素的含量减少或胰岛抵抗，在感染、创伤及遇到较大的心理压力会引起与胰岛素功能相反的荷尔蒙（如肾上腺素、皮质醇、生长激素和胰高血糖素）的分泌增加，从而诱发DKA^[2]。由于胰岛素含量的不足或缺乏，机体脂肪的分解代谢增强，从而导致体内酮体成分（乙酰乙酸、 β OHB和丙酮）的增加， β OHB含量占所有酮体成分的75.0%，且与DKA的发病和缓解具有良好的相关性，而乙酰乙酸不仅含量较低，且在DKA缓解期因为 β OHB向乙酰乙酸转化反而含量增加，所以， β OHB是3种酮体成分中最好的DKA诊断和疗效判断指标^[7-9]。

糖尿病酮症酸中毒并不等同于酮症酸中毒， β OHB的增高不仅仅见于DKA，在饥饿、应激、酗酒和其他原因所致的酸中毒（如呼吸性酸中毒）的条件下（酸性环境中，机体胰岛素受体对胰岛素不敏感），也会导致机体出现酮血症或酮症酸中毒而非糖尿病酮症酸中毒^[10-12]。对此，国内外制订了一系列DKA的诊断标准^[13-14]，美国糖尿病协会认为DKA应符合以下条件：（1）血糖 ≥ 13.9 mmol/L；（2）动脉血pH ≤ 7.3 和/或 $[\text{HCO}_3^-] \leq 18$ mmol/L；（3）并且出现酮血症（血酮体阳性，也有解读为血酮水平 ≥ 1.0 mmol/L或中等水平的血酮体）和酮尿（尿乙酰乙酸 ≥ 1.5 mmol/L）。同时，他们还根据病情的轻重把DKA分为3型，量化并界定了对应的实验室检测指标^[1]。然而，对于血酮体水平ADA并没有给出具体的数值。我

们认为此可能与成熟的血 β OHB检测方法尚未普及有关，目前一般实验室采用的手工“干化学法”线性范围较低，最高值仅为2.0 mmol/L，误差较大。近年来，我们采用朗道公司推出的湿化学法检测血 β OHB，线性范围接近6.0 mmol/L，并且仪器能够对高于线性范围的测量值自动进行稀释，这样保证了检测结果的准确性和高值的检出率。在这个基础上，我们尝试应用血 β OHB指标判断DKA的发生及其与DKA病情严重程度的关系。实际上，近年来，国外已有研究认为DKA病人的血 β OHB与碳酸氢盐浓度具有良好的相关性，但对于酮体指标判断DKA发生的阈值存在较大差异，从 >1.0 mmol/L到9.0 mmol/L不等^[15-16]，这可能与检测方法的不统一有关，也与不同实验室选择的酮体成分有关。为此，我们收集了过去1年急诊科所有DKA病人的资料，通过相关和回归分析，发现DKA病人的 β OHB与 $[\text{HCO}_3^-]$ 及pH值显著相关，并认为血 β OHB诊断DKA的阈值设在3.0 mmol/L较为合适，与其他浓度值相比，总的有效性最高，这与文献^[15-16]报道的数值接近。但是，在所有收集的75例DKA患者资料中，我们没有发现1例患者的血 β OHB水平低于2.0 mmol/L以下，另有12例患者的血糖水平及血气指标符合DKA的标准，并且其 β OHB水平在1.0~2.0 mmol/L之间（定性试验可称之为血酮体阳性），但这些患者入院抢救都是因为其他明确的病因：要么是因为急性心肌梗塞，要么因为肾功能衰竭，要么因为严重的呕吐引起严重的代谢性酸中毒，并且这些患者增高的血 β OHB浓度远小于 $[\text{HCO}_3^-]$ 下降的幅度，考虑到 β OHB与 $[\text{HCO}_3^-]$ 中和原则上是等当量的，因此，对于这部分非 β OHB引起的酸中毒患者临床最终也没有考虑为DKA。如上文所述，酮症酸中毒并不完全是由糖尿病所引起，而现行的DKA诊断标准并不能排除我们收集的这12例患者为非DKA，这或许与我们未收集到相关病例有关，不排除ADA没有考虑到这一情况。

ADA以“血pH ≤ 7.3 和/或 $[\text{HCO}_3^-] \leq 18$ mmol/L”作为DKA的实验室诊断指标，说明患者的血pH与 $[\text{HCO}_3^-]$ 存在不完全同步变化，尽管在DKA时二者都有下降趋势。在DKA早期或轻度DKA患者， β OHB虽然等当量地中和了 HCO_3^- ，但是机体通过呼吸与肾脏的调节作用，仍然可以使 $[\text{HCO}_3^-]/\text{PaCO}_2$ 维持在20左右，从而维持pH在正常范围^[17]。也正是存在这种不完全同步性的变化，DKA病人的pH值与 $[\text{HCO}_3^-]/\text{PaCO}_2$ 比例而不是单独的 $[\text{HCO}_3^-]$ 浓度值呈完全正相关，所以，ADA对DKA的病情严重程度的分级并没有严格限制pH值与 $[\text{HCO}_3^-]$ 的完全同步性。我们收集的DKA病人资料也表明有部分患者的 $[\text{HCO}_3^-]$ 小于18.0 mmol/L而pH值仍在正常范围。因此，我们也未能观察到 β OHB的某个特定值同时适合 $[\text{HCO}_3^-]$ 与pH的变化趋势，也就是说，当

DKA处于轻度、中度或重度时,与pH值和 $[\text{HCO}_3^-]$ 对应的 βOHB 并非是一个数值,与pH值对应的 βOHB 水平要高于同 $[\text{HCO}_3^-]$ 对应的 βOHB 水平。本研究结果显示与 $[\text{HCO}_3^-]$ 浓度18.0 mmol/L对应的 βOHB 值为3.0 mmol/L,作为DKA诊断的阈值具有最高的诊断有效性,而与pH值7.30对应的 βOHB 值为5.0 mmol/L,作为DKA诊断阈值其敏感性与有效性均较低,尽管随着 βOHB 水平的提高,其诊断特异性可达到100.0%。因此,与 $[\text{HCO}_3^-]$ 浓度而非pH值回归计算得到的 βOHB 水平作为DKA的诊断阈值和病情严重程度的分级指标更为合理。

当 βOHB 的诊断阈值为3.0 mmol/L时,我们还对比分析了“单独以血 βOHB ”诊断DKA的性能及“结合血糖指标(≥ 13.9 mmol/L)与血 βOHB ”诊断DKA的性能,显然,后者具有更高的有效性,因为结合高血糖因素后,大大减少了酮症酸中毒而非DKA引起的非特异影响,因而特异性也得到了提高;并且,单独以血 βOHB 诊断DKA时,阈值为3.0 mmol/L的有效性较其他阈值水平的有效性差异并不显著,与阈值为4.0 mmol/L水平甚至没有差异。

总之,我们通过相关与回归分析尝试量化了与DKA诊断及病情严重程度分级的 βOHB 水平而不是ADA笼统描述的“酮体阳性”,并认为 $\beta\text{OHB} \geq 3.0$ mmol/L可有效判断DKA,特别是同时结合血糖水平可提高诊断DKA的有效性,这对于临床急诊的诊断具有一定的指导意义。

参考文献:

- [1] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2739-48.
- [2] Akram M. A focused review of the role of ketone bodies in health and disease[J]. *J Med Food*, 2013, 16(11): 965-7.
- [3] Sola E, Garzon S, Garcia-Torres S, et al. Management of diabetic ketoacidosis in a teaching hospital[J]. *Acta Diabetol*, 2006, 43(4):

127-30.

- [4] Delaney ME, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29(4): 683.
- [5] Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (Suppl 1): S62-7.
- [6] Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(5): 350-7.
- [7] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3版. 北京: 中华人民共和国医政司, 2006: 369-70.
- [8] Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, et al. Blood β -hydroxybutyrate vs urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in type 1 diabetes: a systematic review [J]. *Diabet Med*. *Diabet Med*, 2013, 30(7): 818-24.
- [9] American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(Suppl 1): S91-93.
- [10] Chandrasekara H, Fernando P, Danjuma M et al. Ketoacidosis is not always due to diabetes [J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 25: 1.
- [11] Joseph F, Anderson L, Goenka N, et al. Starvation-induced true diabetic euglycemic ketoacidosis in severe depression [J]. *J Gen Intern Med*, 2009, 24(1): 129-31.
- [12] Manini AF, Hoffman RS, Nelson LS. Alcoholic ketoacidosis in an 11-year-old boy [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2008, 24(3): 170-1.
- [13] Trachtenbarg DE. Diabetic ketoacidosis [J]. *Am Fam Physician*, 2005, 71(9): 1705-14.
- [14] Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(10): 2795-800.
- [15] Voulgari C, Tentolouris N. The performance of a Glucose-Ketone meter in the diagnosis of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes in the emergency room [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12(7): 529-35.
- [16] Sheikh-Ali M1, Karon BS, Basu A, Kudva YC et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis [J]? *Diabetes Care*, 2008, 31(4): 643-7.
- [17] 陈主初. 病理生理学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 141-3.

(编辑:黄开颜)