

中国儿童 1 型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识(2020 版)



扫一扫下载指南原文

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:罗飞宏, 国家儿童医学中心(上海) 复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科 201102, Email: luofh@fudan.edu.cn; 罗小平, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科学系, 武汉 430030, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

Expert consensus on the standardized diagnosis and management of type 1 diabetes mellitus in Chinese children (2020)

The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Luo Feihong, Department of Pediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Diseases, Children's Hospital of Fudan University, National Center for Children's Health of China (Shanghai), Shanghai 201102, China, Email: luofh@fudan.edu.cn; Luo Xiaoping, Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 1 型糖尿病(T1DM)是危害儿童健康的重大儿科内分泌疾病,我国儿童 T1DM 发病率快速增加且低龄化趋势明显。T1DM 发病越早,慢性并发症导致的死亡风险就越大,患儿平均预期寿命减少约 12 年。我国儿童 T1DM 血糖控制达标率远低于西方国家,亟待系统化、规范化诊疗知识的普及。为进一步规范中国儿童 T1DM 的分型诊断、胰岛素治疗、血糖监测、急慢性并发症以及合并症的评估及治疗,由中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组联合中华儿科杂志编辑委员会专家讨论,并参考国内外的最新研究进展和共识指南,结合我国儿童 T1DM 的流行现状、临床研究成果,特制定本共识。

基金项目: 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究(2016YFC1305302、2016YFC1305301、2016YFC1305304)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200221-00124

1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)约占儿童期各型糖尿病总数的 90%,是危害儿童健康的重大儿科内分泌疾病,我国近年发病率为 2/10 万~5/10 万,<5 岁儿童发病率年平均增速 5%~34%^[1-2],提示发病呈现低龄化趋势。我国儿童期 T1DM 长期血糖控制、预后的流行病学现况资料缺乏,仅有的 2006 年多中心研究提示患儿平均糖化血红蛋白(glycohemoglobin A1c, HbA1c)为 9.5%,中国单中心 HbA1c 达标率仅为 15%,远低于美国 and 德国等欧洲国家的 44%~59%^[3-4]。儿童期 T1DM 发病越早,慢性并发症导致的死亡风险就越大,即使在西方发达国家,T1DM 患儿的平均预期寿命减少

12 年^[5-6]。近 2 年来儿童 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、单基因糖尿病、T1DM 营养管理共识相继发布,但儿童胰岛素使用指南、糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)治疗共识发布已 10 余年,尚缺乏涉及儿童糖尿病慢性并发症认识、筛查管理的规范,糖尿病分型、胰岛素治疗方法、血糖监测、DKA 处理等涉及 T1DM 系统化、规范化管理的技术已有较多新的发展,为进一步提高我国儿童青少年 T1DM 临床诊疗的规范化水平,减少或延缓急、慢性并发症的发生,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组联合中华儿科杂志编辑委员会特制定本共识。

一、儿童糖尿病的分型诊断

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 发布的糖尿病诊断标准是国内外该病诊断的依据, 2019 年 WHO 颁布了新分型标准^[7], 符合下述 4 条中之一可诊断糖尿病: (1) 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L; (2) 口服糖耐量负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L [葡萄糖 1.75 g/kg (体重), 葡萄糖最大量 75 g]; (3) HbA1c $\geq 6.5\%$ (HbA1c 测定方法需美国糖化血红蛋白标准化计划认证); (4) 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 且伴糖尿病症状体征; 符合上述标准但对于无症状者建议在随后的 1 d 重复检测以确认诊断。此外, 血糖 5.6~6.9 mmol/L 为空腹血糖受损, 口服糖耐量试验 2 h 血糖 7.8~11.0 mmol/L 为糖耐量受损。

WHO 新共识将糖尿病分为 6 个亚型 (表 1), 与儿童关系密切的主要为 T1DM、T2DM、混合型糖尿病和其他特殊类型糖尿病共 4 个亚型。相较 1999 版有较大改动的主要有, (1) T1DM: 既往分为自身免疫型 (1A 型) 和非自身免疫型 (1B 型), 新分型认为该分类缺乏临床意义予以取消; 新增暴发性 T1DM, 该型糖尿病主要见于亚洲东部, 虽常见于成人但儿童也有报道, 其临床特征包括突然发病、高血糖持续时间很短 (通常少于 1 周)、几乎没有 C 肽分泌、DKA、胰岛相关自身抗体多阴性、血清胰酶升

高、发病前经常出现流感样症状和胃肠道症状^[8]。

(2) 混合型糖尿病: 分成人隐性自身免疫性糖尿病和酮症倾向性 T2DM, 儿童隐性自身免疫性糖尿病少见^[9], 酮症倾向性 T2DM, 非洲裔相对高发。(3) 未分类型糖尿病: T1DM 患儿初诊时存在超重或肥胖可能分型不清暂时使用该诊断。考虑到我国儿童糖尿病的特点尚缺乏系统性认识, 从未来进一步完善具有我国特色的临床诊断标准积累基础的角度考虑, 本共识建议采用 WHO 2019 糖尿病新分型用于指导临床诊疗^[7]。

二、临床管理与治疗

胰岛素治疗、饮食管理、运动、血糖监测和健康教育是 T1DM 治疗的基石, 但限于篇幅本共识主要侧重胰岛素治疗和血糖监测。

1. 胰岛素治疗的开始时间: 初发 T1DM 患儿应尽快开始胰岛素治疗, 尿酮体阳性者应在 6 h 内使用胰岛素; 当糖尿病分型不清时, 如患有 DKA、随机血糖浓度为 13.9 mmol/L 和 (或) HbA1c 为 8.5% 以上患儿, 初始治疗也应使用胰岛素。

2. 胰岛素治疗的方法: 胰岛素替代治疗的目的是模拟正常的生理胰岛素分泌模式。糖尿病控制和并发症试验以及随后 30 多年的流行病学研究证实强化血糖控制可显著减少糖尿病慢性并发症的

表 1 世界卫生组织 2019 年糖尿病分型

T1DM

多数起病急, 可伴酮症酸中毒; 病初 C 肽低于正常或检测下限; 抗谷氨酸脱羧酶 (GAD65)、胰岛抗原-2 (IA-2)、ZnT8 转运体或胰岛素抗体阳性; 无黑棘皮病; 家族史 2%~4%。可伴其他自身免疫性疾病, 如 Graves 病、桥本甲状腺炎等

T2DM

起病缓慢, 酮症酸中毒少见; 病初 C 肽正常或增高; 自身抗体通常阴性; 超重或肥胖, 常伴黑棘皮病; T2DM 家族史 >80%

混合型糖尿病

1. 成人隐性自身免疫性糖尿病: GAD 抗体阳性, 诊断后 6~12 个月不需要胰岛素治疗; 通常 35 岁以上起病, 儿童少见
2. 酮症倾向性 T2DM: 病初患有严重胰岛素缺乏和 DKA, 缓解后不需要胰岛素治疗, 90% 约 10 年内再次出现 DKA 发作

其他特殊类型糖尿病

1. 单基因遗传性 β -细胞功能缺陷, 青少年起病的成人型糖尿病有 GCK、HNF1A、HNF4A、ABCC8 等基因变异; HNF1B 基因变异有肾囊肿伴糖尿病; 线粒体 c.mtDNA3243 突变有母系遗传性糖尿病伴听力损伤; KCNJ11 基因变异有永久性新生儿糖尿病、新生儿糖尿病伴精神发育迟缓和癫痫; 6q24 低甲基化有暂时性新生儿糖尿病; INS 基因变异有永久性新生儿糖尿病; WFS1 基因变异有 Wolfram 综合征; FOXP3 基因变异有 IPEX 综合征; EIF2AK3 基因变异有 Wolcott-Rallison 综合征。(2) 单基因胰岛素作用缺陷, INSR 基因变异有 A 型胰岛素抵抗、矮小貌综合征、Rabson-Mendenhall 综合征; LMNA 基因变异有家族性部分性脂肪营养不良; PPARG 基因变异有家族性部分性脂肪营养不良; AGPAT2 基因变异有先天性全身性脂肪营养不良; BSCL2 基因变异有先天性全身性脂肪营养不良
2. 胰腺外分泌疾病: 胰腺纤维化病变; 胰腺炎; 外伤或胰腺切除术; 肿瘤; 囊性纤维化; 血色素沉着症; 其他
3. 内分泌疾病: 库欣综合征; 肢端肥大症; 嗜铬细胞瘤; 胰岛高血糖素瘤; 甲状腺功能亢进症; 生长抑素瘤; 其他
4. 药物或化学诱发: 糖皮质激素; 甲状腺激素; 噻嗪类; α -肾上腺素能激动剂; β -肾上腺素能激动剂; 苯妥英钠; 喷他咪; 烟酸; 吡喃隆; 干扰素等
5. 感染: 先天性风疹病毒; 巨细胞病毒; 其他
6. 少见免疫介导型特殊类型糖尿病: 胰岛素自身免疫综合征 (胰岛素抗体); 抗胰岛素受体抗体; 僵人综合征; 其他
7. 与糖尿病相关的其他遗传综合征: 唐氏综合征; 遗传性共济失调; 亨廷顿舞蹈病; 47, XXY 克氏综合征; 劳莫比综合征; 肌强直性营养不良; 卟啉病; 普拉德-威利综合征; 特纳综合征; 其他
8. 其他临床亚组: 糖尿病伴有重度高甘油三酯血症

未分类型糖尿病

仅在糖尿病分型无法明确特别是在糖尿病初诊时暂时使用

妊娠期首诊的高血糖

妊娠期诊断的 T1DM 或 T2DM; 妊娠糖尿病

注: T1DM 为 1 型糖尿病; T2DM 为 2 型糖尿病; GAD 为谷氨酸脱羧酶; DKA 为糖尿病酮症酸中毒

发生与进展^[10],此后胰岛素从传统每天注射 1~2 次,演化为每日多次注射(multiple daily injections,MDI)和持续胰岛素皮下注射(continuous subcutaneous insulin infusion,CSII)的主流模式。(1)胰岛素剂量设置,胰岛素的剂量取决于年龄、体重、糖尿病持续时间、营养、体育锻炼等众多因素。合理的胰岛素剂量是指在不引起明显低血糖的情况下,使血糖控制达到最佳水平以确保儿童的正常生长和发育。新发 T1DM 每日胰岛素总量一般为 0.5~1.0 U/(kg·d),但 3 岁以下建议 0.5 U/(kg·d)起始;蜜月期通常<0.5 U/(kg·d),青春期前(部分缓解期外)为 0.7~1.0 U/(kg·d);青春期为 1.0~1.5 U/(kg·d),个别可达 2 U/(kg·d)^[11-12]。儿童不建议使用动物源性胰岛素和预混胰岛素,我国可及的基因重组胰岛素见表 2。(2)胰岛素剂量的分配以患儿病情的个体化需要为基础,参考患儿家庭经济水平、知识层次、患儿及家长的接受度综合分析,由医生和家长详细沟通,帮助患儿选择个体化治疗方案,从每日 2 次到 MDI 以及 CSII 治疗。①每日 2 次注射胰岛素(早餐前短效或速效+中效,晚餐前短效或速效+中效),中效胰岛素占 1 日总量的 40%~60%,初次使用短效或速效与中效用比约为 1:2(中效是短效的 1~3 倍)。起始剂量分配为早餐前胰岛素占 1 日总量约 2/3,晚餐前约占 1/3,后根据血糖酌情加减。该方法操作方便,但由于药代动力学的原因,血糖波动大,建议应用在经济不发达、糖尿病蜜月期、生活作息规律、治疗依从性较差不愿采用其他方法或强烈要求保护隐私的患儿^[11-12]。②MDI(餐时+基础)方案,常用 3 餐前短效+睡前中效胰岛素或 3 餐前速效+睡前长效胰岛素,中效或长效胰岛素可酌情互换,青春发育期可能需要将基础胰岛素分成早餐前和睡前 2 次用药。以短效作为餐时胰

岛素其比例可达每日总量的 70%(50%~70%,早、中、晚 3 餐前等量分配,后视血糖调整),睡前中效胰岛素约占 30%(10%~30%)。以速效胰岛素作为餐时胰岛素时占总量的 50%~70%(早、中、晚等量分配,后视血糖调整),长效类似物可达 30%~50%在睡前和(或)晨起时使用(初次使用建议 30%以预防夜间低血糖)^[11-12]。(3)胰岛素注射器械,①胰岛素注射针和笔,常用的一次性无菌胰岛素注射器和注射笔主要为刻度为 1 U 或 0.5 U 2 种。不同胰岛素注射器须注意剂量准确性和胰岛素滴漏,有研究发现注射 1 U 胰岛素,笔的实际注射量为 0.89 U 而注射器为 1.23 U,注射剂量越小误差会呈现指数式增加^[13],建议笔注射后保持原位放置 10~15 s 后拔出以减少滴漏。②胰岛素 CSII 治疗可最大程度模拟生理性的胰岛素分泌模式。CSII 可减少胰岛素用量、低血糖、DKA 和慢性并发症的发生,但长期有效性受生活方式、运动等多因素的影响^[14]。CSII 适应证有,①T1DM 患儿;②血糖波动大,采用 MDI 方案但血糖仍无法得到平稳控制者;③黎明现象严重导致血糖总体控制不佳者;④频发低血糖,尤其夜间低血糖、无感知低血糖和严重低血糖者;⑤作息不规律,不能按时就餐者;⑥不愿接受 MDI 方案;⑦胃轻瘫或进食时间长的患儿。CSII 将胰岛素分为基础胰岛素和餐时大剂量胰岛素 2 种不同方式给药,基础胰岛素可按 0.5~1.0 h 时间间隔划分,时间段太少不符合生理规律,时间段太多设置繁琐,常用为 5~6 段见表 3^[15-16]。

三、血糖监测与随访

1. 指尖血糖监测:初发患儿建议每日 3 餐前、餐后 2~3 h、睡前和夜间 2:00~3:00、加餐前后共测血糖 6~10 次^[17];剧烈运动前、中、后需加测,以确定是否需要加餐;有低血糖症状时及纠正后及时复

表 2 中国已批准上市基因重组胰岛素的儿童使用方法

胰岛素种类	适用年龄(岁)	起效时间(h)	作用高峰(h)	作用时间(h)	使用方法
速效类似物					
门冬胰岛素	≥2	0.15~0.35	1~3	3~5	可餐前即刻注射,但餐前 15 min 注射效果更好;如不愿意进食,可在饭后使用,或在饭前和饭后分剂量使用
赖脯胰岛素	≥12	0.15~0.35	1~3	3~5	
谷赖胰岛素	<18 ^a	0.15~0.35	1~3	3~5	
常规胰岛素(RI)	无限制	0.5~1.0	2~4	5~8	餐前 20~30 min 给药;紧急情况时静脉给药
中性鱼精蛋白锌胰岛素(NPH)	无限制	2~4	4~12	12~24	每日睡前 1 次或每日 2 次给药,使用前须充分摇匀
长效类似物					
甘精胰岛素	≥6	2~4	8~12	22~24	建议每日睡前或早晨给药 1 次;也可分为早晨及睡前 2 次给药
地特胰岛素	≥6	1~2	4~7	20~24	

注:RI 为短效胰岛素;NPH 为中效胰岛素;^a安全性和有效性未定

表 3 胰岛素泵剂量初始设置及调整方法

TDD	
1. 血糖控制良好、无低血糖者:原 TDD×(75%~85%)	
2. 经常低血糖者:原 TDD×70%	
3. 高血糖、极少或无低血糖:原 TDD×100%	
4. 全天基础量:TDD×(40%~50%)	
5. 全天餐时总剂量:TDD×(50%~60%)	
基础率设置	
1. 每 1 小时基础量=全天基础总量/24	
2. 举例:6 段法时间划分 0:00~3:00~7:00~12:00~16:00~20:00~24:00	
3. 先调整夜间基础率:保持睡前血糖 ≥ 5.6 mmol/L;在血糖上升或下降前 2~3 h 调整基础率;血糖上升 ≥ 1.7 mmol/L,调高基础率 10%~20%;血糖值下降 >1.7 mmol/L 或低于目标范围,调低基础率 10%~20%,必要时加餐	
4. 日间基础率调整(餐后至餐前法):餐后 2 h 血糖应比餐前高 1.7~3.3 mmol/L,两餐间不进食;餐后 2 h 至下一餐前血糖下降 >3.3 mmol/L 或低于目标值范围,调低基础率 10%~20%;血糖值下降 <1.7 mmol/L,调高基础率 10%~20%	
餐前大剂量设置	
1. 全天餐时总剂量:早餐占 40%,午餐占 30%,晚餐占 30%,可视饮食情况增减	
2. 连续 2~3 d 餐后 2 h 血糖比同餐前高 3.3 mmol/L 以上,餐前大剂量增加 10%~20%;餐后 2 h 血糖比同餐前血糖低 1.7 mmol/L 以上,餐前大剂量减少 10%~20%	
3. 双波大剂量:常规大剂量输注后紧跟输注一个方波大剂量,适于进食快速和缓慢吸收的混合食物如西餐	
校正大剂量	
校正大剂量(U)=(实测血糖-目标血糖)/胰岛素敏感系数(血糖:mmol/L)	
ISF:速效胰岛素 ISF=100/TDD[mmol/(L·U)]	
短效胰岛素 ISF=83/TDD[mmol/(L·U)]	

注:TDD 为胰岛素每日总量;ISF 为胰岛素敏感系数

测。蜜月期或慢性期但血糖平稳者可酌情减少测定次数,在每天不同时间段轮流测减少痛苦。

2. HbA1c 及糖化血清蛋白监测:HbA1c 建议每 3 个月随访 1 次;糖化血清蛋白反映 2~3 周前平均血糖浓度,用于短期血糖控制水平评价,对合并患有其他可导致红细胞寿命异常疾病的患儿也可采用。

3. 动态血糖系统(continuous glucose monitoring system, CGMS):可较全面反映全天血糖波动全貌,已上市的 CGMS 需要每 12 小时进行指血血糖校正。CGMS 的适应证有,①监测无症状性低血糖的发生;②提供血糖波动信息,指导临床治疗。CGMS 单用或联合 CSII 可显著减少低血糖时间,可作为改善血糖控制、减少低血糖风险及提高治疗长期依从性的辅助工具。国际共识建议 CGMS 监测下血糖控制目标为平均葡萄糖水平 <6.6 mmol/L,目标范围 3.9~10.0 mmol/L 内时间 $\geq 70\%$;目标范围外时间血糖 <3.9 mmol/L 低于 4%,血糖 <3.0 mmol/L 时间低于 1%,血糖 >10.0 mmol/L 时间低于 25%,血糖 >13.9 mmol/L 时间低于 10%^[18]。

4. 血糖控制的标准:血糖控制目标需差异化、个体化;对使用 CSII、有能力进行规律血糖监测或使用 CGMS 的患儿以及具有部分残存 β 细胞功能的新发 T1DM 患儿,建议 HbA1c 控制目标值 $<7\%$;对于不能准确识别低血糖及较频繁低血糖、既往有严重低血糖或医疗资源落后地区的 T1DM 患儿,建议 HbA1c 控制目标值 $<7.5\%$ (表 4)^[19]。

四、急性并发症的监测

1. 低血糖:糖尿病患儿血糖 <3.9 mmol/L 即为需

表 4 ISPAD 和 ADA 建议 HbA1c 及血糖控制目标值

建议单位	HbA1c (%)	血糖(mmol/L)			
		餐前	餐后	睡前	夜间
ISPAD	<7.0	4.0~7.0	5.0~10.0	4.4~7.8	4.5~9.0
ADA	<7.5	5.0~7.2	-	5.0~8.3	-

注:ISPAD 为国际青少年糖尿病联盟;ADA 为美国糖尿病协会;HbA1c 为糖化血红蛋白;-为无推荐参考值

临床干预的阈值,血糖 <3.0 mmol/L 可出现中枢神经系统及认知功能障碍。严重低血糖指低血糖发作同时伴有认知功能障碍(包括昏迷、抽搐),需有其他人协助补充葡萄糖、碳水化合物或注射胰高血糖素等以纠正低血糖。发生低血糖的主要原因有胰岛素注射过多、进食偏少、运动或睡眠过多。既往有严重低血糖发作或病程较长、合并自身免疫性疾病(如乳糜泻、艾迪生病等)、心理问题等是低血糖发生的危险因素^[17,19-20]。低血糖处理方法为血糖 <3.9 mmol/L 且意识清醒,给予葡萄糖 10~15 g 或其他含等量葡萄糖碳水化合物,如 15 min 后仍低血糖则需重复上述剂量;使用 CSII 治疗如血糖低于 2 mmol/L 则需暂停胰岛素泵。严重低血糖不伴昏迷予 10% 葡萄糖注射液 2 ml/kg 静脉推注,伴抽搐昏迷予 10% 葡萄糖 4 ml/kg 静脉推注;胰高血糖素静推、肌注或皮下注射(体重 ≥ 25 kg 为 1 mg, <25 kg 为 0.5 mg)。反复低血糖给予 10% 葡萄糖 2~5 mg/(kg·min)维持,治疗过程中需密切监测患儿血糖以及有无其他症状。

2. DKA 与酮体监测^[20-22]:T1DM 初发患儿 DKA 发病率 15%~75%,5 岁以下较易发生,其导致死亡的原因 60%~90% 为脑水肿。血酮体和尿酮体测定均

有助于 DKA 的监测,血酮体主要成分 β -羟丁酸 ≥ 0.6 mmol/L 预示着代谢失代偿状态。不同血酮和血糖水平的糖尿病患儿建议如下处理,(1)血酮 0~0.6 mmol/L 时,常规测血糖;若血糖 >15 mmol/L,加测血酮体;(2)血酮 0.6~1.5 mmol/L 且血糖 >15 mmol/L 时,每 2 小时复查血糖和血酮,若血酮无下降,需考虑调整胰岛素剂量;(3)血酮 1.6~3.0 mmol/L 且血糖 >15 mmol/L 时,需评估是否 DKA,每 2 小时复查血糖和血酮;(4)血酮 ≥ 3 mmol/L 且血糖 >15 mmol/L 时,需评估是否 DKA,每 1 小时复查血糖和血酮^[20];若发生 DKA,详细处理流程见图 1。

五、糖尿病慢性并发症

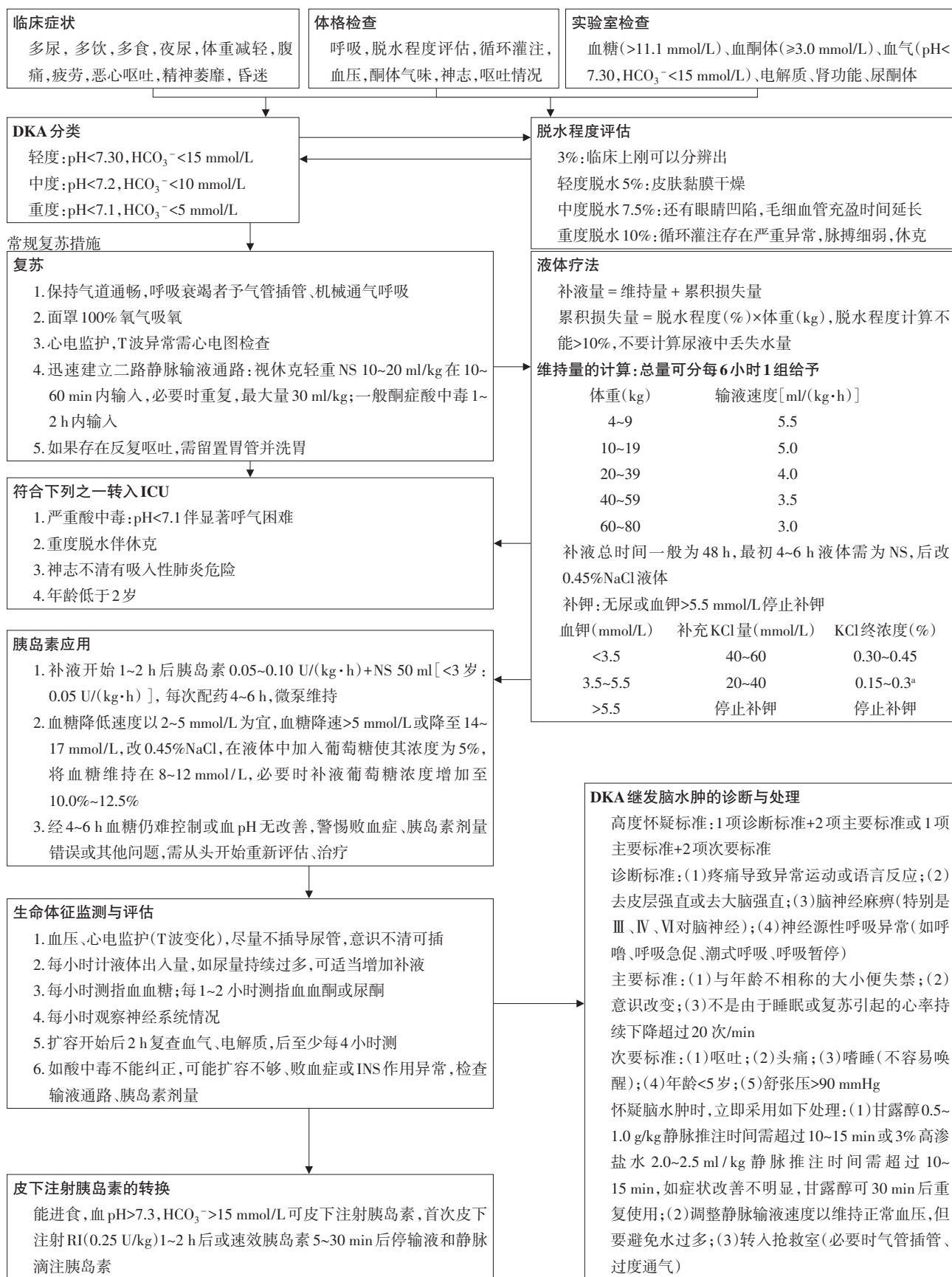
糖尿病慢性并发症是影响患儿长期生存的主要因素,常见有糖尿病肾病、糖尿病眼病变、糖尿病神经病变、大血管并发症。糖尿病肾病发生率约为 25%~40%,约占终末期肾脏疾病的 50%。儿童期即可出现眼部并发症,如美国青少年 T1DM 平均发病 3.2 年后 20% 存在不同程度糖尿病眼病;20 岁以上病程 >20 年者眼病高达 86.22%^[23]。周围神经病变发病率从 $<10\%$ 到高达 27% 不等^[24],新诊断患儿中超过 25% 存在神经传导速度异常。

1. 糖尿病肾病:(1)临床表现为阶段 I 肾小球滤过率增加和肾脏肥大;阶段 II 肾脏轻微结构改变伴有尿微量白蛋白排泄增加,但是尿蛋白排出量在正常范围之内;阶段 III 肾脏结构改变更加严重,尿微量白蛋白排泄率(albumin excretion rate, AER)为 30~300 mg/24 h 或 20~200 μ g/min;阶段 IV 出现大量蛋白尿(AER >200 μ g/min 或 >300 mg/24 h)伴肾小球滤过率持续下降;阶段 V 为终末期肾病^[24]。(2)诊断为血糖控制平稳情况下 6 个月内连续 3 次定时收集尿液,至少 2 次 AER 在 20~200 μ g/min,或随机尿白蛋白/尿肌酐男性为 2.5~25.0 mg / mmol (30.0~300.0 mg / g)、女性在 3.5~25.0 mg / mmol (42.0~300.0 mg/g)。(3)治疗为首选强化血糖控制、限制过多蛋白摄入,通过生活方式干预及药物将血压持续控制在同年龄、同性别和相应身高的第 90 百分位数以下。3 次尿检中 2 次尿白蛋白/尿肌酐 >30 mg/g 时建议使用血管紧张素转化酶抑制剂(常用福辛普利钠 10 mg 每日 1 次口服)。

2. 糖尿病眼病变:包括糖尿病视网膜病变[增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR);非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative retinopathy, NPDR)]、继发性白内障、继发性青光眼、眼球运动神经麻痹以及视神经

病变等,糖尿病视网膜病变是糖尿病特有并发症。(1)PDR 临床表现特征是视网膜新生血管形成和(或)纤维血管膜形成。血管破裂出血进入玻璃体视网膜间隙或玻璃体腔,纤维血管膜收缩牵拉引起牵引性视网膜脱离均可导致视功能障碍;黄斑区视网膜渗出和水肿。(2)NPDR 临床表现特征是毛细血管瘤样膨出改变、视网膜前和视网膜内出血,与缺血和微梗死相关的棉絮斑、蛋白质和脂质渗漏导致的硬性渗出,视网膜内微血管异常、静脉串珠样改变等^[25],严重的 NPDR 儿童甚少见。(3)诊断包括直接和间接检眼镜检查、荧光血管造影、立体数字和彩色胶片眼底摄影。荧光血管造影可发现血管功能异常(血管通透性)和结构异常。(4)缺乏特异性治疗,强化血糖控制是防止早期眼病变加重的最基本措施,血管紧张素转化酶抑制剂正在进行临床试验;对重度非增殖期和增殖期患儿进行血管拱环外的外层视网膜多点不连续激光治疗可控制疾病的进展,减少或减缓玻璃体出血及新生血管性青光眼的发生;出现玻璃体出血和牵引性视网膜脱离引起视功能障碍时,可以考虑手术治疗。糖尿病性黄斑水肿采用抗血管内皮生长因子治疗效果优于激光治疗,但儿童资料缺乏。

3. 糖尿病神经病变:神经病变主要为周围神经病变,中枢神经病变少见。(1)临床表现为周围神经病变起病隐匿,最初表现为“袜子和手套”式的感觉功能丧失,小纤维功能障碍先于大纤维损伤,患儿通常抱怨手和(或)脚麻木、刺痛、灼烧和(或)感觉异常,可发展为持续性疼痛,后表现为轻度的运动功能丧失^[26]。局灶性周围神经病较少见。自主神经病变可影响心血管系统、泌尿生殖系统和胃肠道系统,儿童青少年期亚临床症状常见。①心血管自主神经病变常见症状是体位性低血压和心率改变,心率变异性丧失的进展可能增加严重低血糖的风险。②胃肠道包括“糖尿病性胃轻瘫”,胃排空迟缓,恶心,餐后呕吐,嗝气;肠道下段损害,腹痛、腹泻、排便失禁。③泌尿生殖系统常表现膀胱轻瘫,是否排尿犹豫不决,排尿间隔时间增加,膀胱排空不足和尿潴留。④出汗异常,体表“袜子和手套”形状区域出汗减少,逐渐进展为无汗症,瞳孔对光线与黑暗反应改变。(2)诊断为小神经纤维功能评估采用温度觉检查或针刺检查;大纤维功能检查振动觉和软触觉(常为 10 g 尼龙单丝),踝反射和膝腱反射。周围神经病诊断采用定量感觉震动、热分辨阈值和神经传导速度。心脏自主神经测试包括:深



注: DKA 为糖尿病酮症酸中毒; HCO_3^- 为碳酸氢根; NaCl 为氯化钠; KCl 为氯化钾; ICU 为重症监护病房; NS 为生理盐水; ^a 为推荐开始补钾的浓度为 0.3%, 严重缺钾时而补液钾浓度过高可同时加口服补钾; INS 为胰岛素; RI 为短效胰岛素; 1 mmHg = 0.133 kPa

图 1 DKA 处理流程

呼吸、卧位起立、瓦尔萨瓦动作后的心率,静息心率变异,QT 间期和体位变化时的血压改变。(3)国外主要采用止痛、抗抑郁等作用于神经系统的药物治疗;国内可试用中医。

4. 糖尿病慢性并发症的筛查建议:鉴于我国儿童糖尿病患者血糖控制总体欠佳,并发症发生早,并发症的筛查应比国际青少年糖尿病联盟推荐的标准更为严格,建议首次筛查为糖尿病确诊时,异常者在血糖控制后 6 个月内复查;首次筛查正常者可每年筛查 1 次。

六、糖尿病以外伴自身免疫性疾病的筛查和监测

T1DM 患儿存在较高频率自身免疫性疾病,如自身免疫性甲状腺疾病(17%~30%)、艾迪生病(0.5%)、恶性贫血(10%)、自身免疫性胃炎(15%)、类风湿性关节炎(1.2%)、系统性红斑狼疮(1.15%)等^[27]。乳糜泻西方人群高发,我国乳糜泻抗体检测尚缺乏试剂故发病情况不详,建议确诊 T1DM 后即应筛查甲状腺功能及其抗体、促肾上腺皮质激素、皮质醇,视情况每年至少监测 1 次。

儿童 T1DM 的发病率总体处于上升期,低龄化的倾向愈加明显,规范化、系统化的诊疗有助于长期预后的改善。展望未来,超速效胰岛素、特慢胰岛素即将进入儿科领域,有助于进一步改善儿童 T1DM 的个体化治疗;全自动基础率输注 CSII 的成熟将为儿童 T1DM 的治疗带来革命性的变化;一些新型药物如 SGLT-2 抑制剂的潜在使用^[28],将使血糖控制途径更多样化。通过遗传易感性的前瞻性分析以期发现早期预警因素及免疫标志物,将为未来儿童 T1DM 发病的预测和免疫干预如疫苗的治疗提供可能。

(罗飞宏 罗小平 傅君芬 巩纯秀 梁雁 执笔)
参加本共识制定单位及人员(按单位及姓名汉语拼音为序):北京大学第一医院(熊晖、杨艳玲);成都市妇女儿童医院(程昕然);福州市儿童医院(陈瑞敏);广西医科大学第二附属医院(陈少科);哈尔滨医科大学附属第一医院(崔岚巍);河南省儿童医院(卫海燕);吉林大学第一附属医院(杜红伟);江西省儿童医院(杨玉);空军军医大学西京医院(成胜权);南京医科大学第二附属医院(王安茹);上海交通大学附属儿童医院(李斌);上海交通大学医学院附属新华医院(张惠文);深圳市妇幼保健院(董国庆);山东省立医院(李桂梅、孙妍);首都儿科研究所附属儿童医院(陈晓波);天津市儿童医院(孟英韬);天津医科大学总医院(刘戈力);新疆医科大学第一附属医院(米热古丽·买买提);浙江大学医学院附属第一医院(梁黎、王春林);郑州大学第三附属医院(王伟);郑州市儿童医院(卫海燕);中南大学湘雅二医院(张星星);中山大学附属第一医院(李燕虹)

协助编写:复旦大学附属儿科医院(程若倩、倪锦文、裴舟、孙成君、奚立、章森滢、赵诸慧)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhao Z, Sun C, Wang C, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011[J]. Acta Diabetol, 2014,51(6):947-953. DOI: 10.1007/s00592-014-0590-2.
- [2] Wu HB, Zhong JM, Hu RY, et al. Rapidly rising incidence of Type 1 diabetes in children and adolescents aged 0-19 years in Zhejiang, China, 2007 to 2013[J]. Diabet Med, 2016,33(10): 1339-1346. DOI: 10.1111/dme.13010.
- [3] 吴迪, 巩纯秀, 孟曦, 等. 近 10 年北京地区 1 型糖尿病患者血糖控制管理状况[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(14): 1096-1098. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.2095-428X.2013.14.017.
- [4] Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes during the first year of continuous glucose monitoring: a multicenter analysis of 3,553 subjects from the DPV registry[J]. Diabetes Care, 2020, 43(3): e40-e42. DOI: 10.2337/dc19-1358.
- [5] Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, et al. Impact of sex and age at onset of diabetes on mortality from ischemic heart disease in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2014,37(1):144-148. DOI: 10.2337/dc13-0377.
- [6] Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study[J]. Lancet, 2018, 392(10146): 477-486. DOI: 10.1016 / S0140-6736(18)31506-X.
- [7] Adler A, Bennett P, Colagiuri S, et al. Classification of diabetes mellitus[EB/OL]. (2019-04-21) [2020-02-06]. <https://www.who.int/publications-detail/classification-of-diabetes-mellitus>.
- [8] Luo S, Zhang Z, Li X, et al. Fulminant type 1 diabetes: a collaborative clinical cases investigation in China[J]. Acta Diabetol, 2013, 50(1): 53-59. DOI: 10.1007 / s00592-011-0362-1.
- [9] Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study[J]. Diabetes Care, 2010,33(9):1970-1975. DOI: 10.2337/dc10-0373.
- [10] Nathan DM, DCCT / EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial / epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview[J]. Diabetes Care, 2014,37(1):9-16. DOI: 10.2337/dc13-2112.
- [11] Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: insulin treatment in children and adolescents with diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2018,19 Suppl 27: 115-135. DOI: 10.1111/pedi.12718.
- [12] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南(2010 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 431-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.06.007.
- [13] Abul-Ainine AA, Abul-Ainine SA. Toddlers' diabetes: the lost insulin drop and SemiPens vs. DeciPen[J]. Pediatr Diabetes, 2014,15(4):319-323. DOI: 10.1111/pedi.12087.
- [14] Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2017,55(1):77-84. DOI: 10.1007 / s12020-016-1039-x.
- [15] Levy-Shraga Y, Lerner-Geva L, Modan-Moses D, et al.

- Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in preschool children[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(4): 225-229. DOI: 10.1055 / s-0032-1331698.
- [16] Lau YN, Korula S, Chan AK, et al. Analysis of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *Pediatr Diabetes*, 2016, 17(5): 319-326. DOI: 10.1111/pedi.12285.
- [17] American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2019[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1):S148-S164. DOI: 10.2337/dc19-S013.
- [18] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8):1593-1603. DOI: 10.2337/dc19-0028.
- [19] DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 105-114. DOI: 10.1111/pedi.12737.
- [20] Laffel LM, Limbert C, Phelan H, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: sick day management in children and adolescents with diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 193-204. DOI: 10.1111/pedi.12741.
- [21] Wolfsdorf JL, 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. DOI: 10.1111/pedi.12701.
- [22] Jayashree M, Williams V, Iyer R. Fluid Therapy for pediatric patients with diabetic ketoacidosis: current perspectives[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12(11): 2355-2361. DOI: 10.2147/DMSO.S194944.
- [23] Wang SY, Andrews CA, Herman WH, et al. Incidence and risk factors for developing diabetic retinopathy among youths with type 1 or type 2 diabetes throughout the United States[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124: 424-430. DOI: 10.1016 / j.ophtha.2016.10.031.
- [24] Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: microvascular and macrovascular complications in children and adolescents [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 262-274. DOI: 10.1111/pedi.12742.
- [25] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 17(3): 16012. DOI: 10.1038 / nrdp.2016.12.
- [26] Tang M, Donaghue KC, Cho YH, et al. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review[J]. *Pediatr Diabetes*, 2013, 14(4): 239-248. DOI: 10.1111 / pedi.12039.
- [27] Kota SK, Meher LK, Jammula S, et al. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6(2): 70-76. DOI: 10.1016 / j.dsx.2012.08.006.
- [28] Patoulas D, Imprialos K, Stavropoulos K, et al. SGLT-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus: a comprehensive review of the literature[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2018, 13(4):261-272. DOI: 10.2174/1574884713666180807150509.

(收稿日期:2020-02-21)

(本文编辑:刘瑾)

·作者须知·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料的分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行答辩,并最终同意该文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的文章应对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。

无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录时可在作者项后另起一行著录“××和××对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× are contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时作者贡献声明可刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。