[4] 龙云, 唐捷. 儿童普通感冒合理用药专项点评[J]. 医药导报, 2017, 36(8): 926-929.
[5] 李小珊. 儿童药源性疾病案例报道[J]. 儿科药学杂志, 2009, 15(1): 60-61.
[6] 汪永红, 封玉琳, 林外丽, 等. 培土生金法辨治小儿呼吸系统疾病的思路及临证应用—董氏儿科传人王霞芳经验总结[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(3): 2-5.
[7] 李颉, 李华. 中医药治疗小儿感冒的研究进展[J]. 世界中医药, 2018, 13(8): 2068-2073.
[8] 罗海燕. 珠珀猴枣散治疗小儿反复呼吸道感染40例临床观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(3): 19-20.
[9] 刘玉, 郭爱丽, 朱薇薇. 珠珀猴枣散佐治儿童复发性化脓性扁桃体炎疗效分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(9): 173-174.
[10] 陈丽. 珠珀猴枣散治疗小儿上呼吸道感染疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2006, 12(3): 56.
[11] 孙佳彬, 张红玲, 覃艺, 等. 半夏曲对小鼠胃肠运动的影响[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(5): 13-16.
[12] 谢新华, 董军, 付咏梅, 等. 金银花解热作用及机制的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2071-2073.
[13] KUANG Y, LI B, FAN J, et al. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds [J]. Bioorganic & medicinal chemistry, 2018, 26(1): 278-284.
[14] 马辉, 金丹, 赵频, 等. 儿童祛痰类化学药风险干预研究[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(4): 489-492.
[15] 陆权, 王雪峰, 陈慧中, 等. 儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010年2月)[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(6): 439-443.
[16] 吴佳霖, 吕邵娃, 孙亚丽, 等. 白虎汤对不同大鼠发热模型解热机制的研究[J]. 中南药学, 2018, 16(4): 492-495.
[17] 李赤坤. 清热消滞汤治疗小儿风热感冒挟滞证的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(16): 39-40.
[18] 高长久, 张朝立, 李洁, 等. 大丁草2种提取物对二甲苯所致耳肿胀炎症模型小鼠的抗炎作用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(13): 114-116.
[19] 赵思俊, 曲萍, 李洋, 等. 小鼠酚红排泌实验影响因素的考察[J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(4): 5-7.
[20] 尹玲桃, 王宇红, 莫韦皓, 等. 儿感康口服液祛痰、止咳和平喘药学作用研究[J]. 中医药导报, 2014, 20(5): 95-97.
[21] 刘智勤, 蒋玉凤, 岳晓莉, 等. 脑热清对内毒素性发热家兔解热作用的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(9): 1816-1819.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2019-04-29　修回日期:2019-08-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.04.003

·论著·

学龄前期儿童新发1型糖尿病胰岛素泵基础率设置探讨

陈琼,卫海燕,毋盛楠,陈永兴,刘晓景,古建平,朱冬梅(郑州大学附属儿童医院,河南省儿童医院,郑州儿童医院,河南郑州　450018)

[摘要]**目的**:探讨学龄前期儿童新发1型糖尿病胰岛素泵基础率设置方法,提高家长控糖信心。**方法**:收集2013年9月至2017年3月郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科收治的3~6岁新发1型糖尿病患儿临床资料,在纠正酮症酸中毒后或直接应用胰岛素泵皮下持续输注胰岛素控制血糖,同时按照食物交换份法制定标准食谱。起始每日胰岛素泵总量为0.8~1.0 IU/kg,基础率设定为胰岛素总量50%,以七段法为基础,每天监测8次血糖。选取血糖达标且胰岛素泵基础率连续2 d不再变化为时间截点,同时采集患儿相关数据进行统计分析。**结果**:本研究共纳入30例患儿,男18例,女12例,胰岛素泵基础率0:00-6:00最低,16:00-20:00最高。**结论**:学龄前期儿童新发1型糖尿病黎明现象不显著,进行胰岛素基础率设置时需注意学龄前期儿童胰岛素泵基础率特点。

[关键词]1型糖尿病;学龄前期儿童;胰岛素泵;基础率
[中图分类号]R725.8　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)04-0008-04

Basal Rate Delivery of Insulin Pump in Preschool Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes

Chen Qiong, Wei Haiyan, Wu Shengnan, Chen Yongxing, Liu Xiaojing, Gu Jianping, Zhu Dongmei (*Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou*　450018, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To explore the basal rate delivery of insulin pump in preschool children with newly diagnosed type 1 diabetes, so as to improve parents' confidence in blood glucose control. **Methods**: Clinical data of children from 3 to 6 years with newly diagnosed type 1 diabetes in Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from Sept. 2013 to Mar. 2017 were collected. All children were treated with subcutaneous insulin pump immediately or after the correction of ketoacidosis. The standard diet was formulated in accordance with the food exchange portion. The initial total daily insulin dosage in insulin pump was from 0.8 to 1.0 IU/kg. The initial

基金项目:河南省科技厅支持项目,编号142102310139。
作者简介:陈琼(1988.01-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童糖代谢疾病研究,E-mail: chenqiong321@163.com。
通讯作者:卫海燕(1968.07-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童1型糖尿病、性早熟研究,E-mail: haiyanwei2009@163.com。

insulin pump basal rate was set to 50% of the total insulin dosage and divided into 7 segments based on clinical experience. The blood glucose was monitored for 8 times a day. The time cut-off point was selected as the blood glucose reached the target level and the basal rate of insulin pump did not change for 2 d. Meanwhile, relevant data of the children were collected for statistical analysis. **Results**: A total of 30 children were enrolled in this study, including 18 males and 12 females. The dose of insulin pump basal rate was the lowest from 0:00 to 6:00, and the highest from 16:00 to 20:00. **Conclusion**: The dawn phenomenon of newly diagnosed type 1 diabetes in preschool children is not significant. When setting the basal rate delivery of insulin pump, attention should be paid to the characteristics of the basal insulin pump rate in preschool children.

[**Keywords**] type 1 diabetes; preschool children; insulin pump; basal rate

1 型糖尿病发病率不断升高,学龄前期儿童因发病时间早,面临着微血管及大血管并发症的重大挑战,如何良好控制血糖至关重要。在生理情况下胰岛 β 细胞分泌胰岛素的机制复杂,连续皮下胰岛素输注(continue subcutaneous insulin infusion,CSII)能够更好地模拟生理条件下胰岛素分泌,且较一天多次注射胰岛素具有更好的灵活性及准确性,并能减少低血糖的发生,其安全性在 1 型糖尿病儿童中得到验证[1]。早在 2004 年,儿童胰岛素泵基础率应用方案就已发布,但主要是根据成人用法运算而来[2]。近年来,国外多项研究发现,不同年龄的 1 型糖尿病儿童基础率有明显差异,年龄是影响儿童胰岛素泵基础率总量及分段剂量的重要因素[3-4]。我国目前尚缺乏针对不同年龄的新发 1 型糖尿病患儿胰岛素泵基础率的研究及指南,本研究通过回顾性分析 30 例新发 1 型糖尿病学龄前期儿童胰岛素泵基础率设置,以期对我国学龄前期儿童 1 型糖尿病胰岛素泵基础率设置起到一定的指导作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 选取 2013 年 9 月至 2017 年 3 月郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科确诊为 1 型糖尿病的初诊患儿。纳入标准:(1)年龄 3 ~ 6 岁;(2)符合 1 型糖尿病诊断标准;(3)新发患者,在酮症酸中毒纠正后或直接(无酮症酸中毒)在住院期间应用胰岛素泵皮下持续输注胰岛素治疗,直至血糖稳定(晨起空腹血糖< 7 mmol/L,任意血糖<10 mmol/L);(4)父母能够严格执行饮食指导方案;(5)坚持规范监测血糖;(6)性发育分期为 Tanner Ⅰ期。1 型糖尿病诊断标准依据 2012 年中华医学会糖尿病学分会发布的《中国 1 型糖尿病诊治指南》。

1.1.2 排除标准 (1)改为多次皮下注射胰岛素治疗前,血糖未达到上述标准;(3)住院期间合并感染、严重肝肾疾病或心功能不全;(3)拒绝使用胰岛素泵;(4)患儿依从性差,不能进行饮食控制;(5)不能进行规范血糖监测。(6)胰岛素持续减量,应用总量不足公斤体质量 50%,即处于蜜月期。

本研究经郑州大学附属儿童医院伦理委员会批准,患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗措施 1 型糖尿病酮症酸中毒患儿在临床症状消失,连续 2 次尿酮体阴性,能够正常进食后,改为皮下持续输注胰岛素治疗,无酮症酸中毒患儿直接应用胰岛素泵。同时由主管医师、营养师、照护者共同参与制定患儿食谱,参照食物交换份法及患儿生活习惯、饮食习惯进行,每日所需热量(kcal)为 1 000+[年龄×(80 ~ 100)]。运动处方及糖尿病知识教育同期进行。

1.2.2 胰岛素泵使用 采用美敦力 MMT-712EWS 和 MMT-722WW 胰岛素泵,由糖尿病专科护师于患儿腹壁脐周 2 cm 以外或上臂外侧三角肌皮下埋置针头,每 48 ~ 72 h 更换注射部位,防止堵管。药物选用丹麦诺和诺德公司门冬胰岛素(诺和锐)。起始胰岛素总量设定为 0.8 ~ 1.0 IU/(kg · d),餐前量占总量 50%,均分 3 次于餐前泵入。基础率占总量 50%,初始胰岛素泵基础率根据既往临床经验设置分 7 段,具体分为 0:00-3:00,3:00-6:00,6:00-9:00,9:00-12:00,12:00-16:00,16:00-20:00,20:00-24:00。根据血糖情况调整基础率时段及用量和餐前量,调整原则是根据餐后血糖调整餐前量、根据餐前血糖调整基础率,直至达到预期目标(空腹血糖≤7.0 mmoL/L、餐后 2 h、睡前及凌晨 3:00 血糖≤ 10.0 mmoL/L),同时无低血糖(血糖≤3.9 mmol/L)及低血糖症状;血糖达标后进一步降低则予胰岛素减量,以胰岛素泵基础率 2 d 不再变化为时间截点,同时采集患儿胰岛素基础率相关数据。

1.2.3 血糖监测 使用美国强生公司的稳步型血糖仪,监测末梢血糖,分别于三餐前、三餐后、22:00 及凌晨 3:00 对患儿进行血糖监测。

1.3 统计学方法

血糖达到控制目标后,记录血糖平稳时的胰岛素泵每小时基础率,计算 24 h 基础率总量,将总量均分为 24 h,并设此平均值为 1,以此为基础计算出每小时基础率占 24 h 平均基础率的比率。应用 SPSS 18.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复测量方差分析比较不同时间段代谢率总体差异,不同时间点各测试指标采用 Bonferroni 校正法进行多重两两比较,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 30 例患儿,其中男 18 例(60%),女 12 例(40%),均为新发 1 型糖尿病病例,年龄 3 ~ 6 岁,平均年龄 4.37 岁,糖化血红蛋白 8.01% ~ 15.53%,C 肽 0.01 ~ 0.41 nmol/L,入院至血糖达标时间为 5 ~ 8 d,5 例

发病时无酮症酸中毒，其余均以不同程度酮症酸中毒起病，其中轻度 10 例、中度 9 例、重度 6 例。

2.2　血糖控制

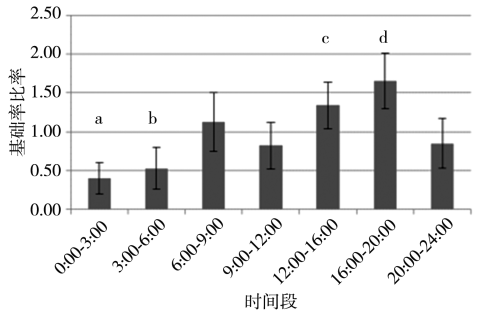
血糖达到控制标准当天收集患儿胰岛素泵基础率数据，三餐前、三餐后 2 h、睡前(22:00)及凌晨 3 点(3:00)血糖结果见表 1。

表 1　采集数据前血糖控制情况

监测时间	早餐前	早餐后	午餐前	午餐后	晚餐前	晚餐后	22:00	3:00
血糖值/(mmol/L)	5.9±0.9	8.1±1.6	5.7±1.4	6.9±2.0	6.1±1.3	6.7±1.8	7.1±1.1	7.0±1.7

2.3　基础率

30 例患儿基础率总量为(0.48±0.12)IU/(kg·d)，分段基础率比率如下，0:00-3:00 基础率比率为 0.40±0.20、3:00-6:00 基础率比率为 0.53±0.27、6:00-9:00 基础率比率为 1.13±0.38、9:00-12:00 基础率比率为 0.82±0.30、12:00-16:00 基础率比率为 1.34±0.30、16:00-20:00 基础率比率为 1.65±0.36、20:00-24:00 基础率比率为 0.85±0.32，不同时间段基础率比率总体比较差异有统计学意义($F=53.428$，$P<0.01$)。进一步进行多重两两比较，结果显示 0:00-3:00 及 3:00-6:00 与其他时间段相比，基础率比率最低，差异均有统计学意义($P<0.01$)；12:00-16:00 基础率比率高于 0:00-3:00、3:00-6:00、16:00-20:00、20:00-24:00，差异均有统计学意义($P<0.01$)；16:00-20:00 与其他时间段相比，基础率比率最高，差异均有统计学意义($P<0.01$)。各段基础率比率时间段分布情况见图 1。



注：a 代表 0:00-3:00 基础率比率与 6:00-24:00 各段基础率比率比较差异有统计学意义；b 代表 3:00-6:00 基础率比率与 6:00-24:00 各段基础率比率比较差异有统计学意义；c 代表 12:00-16:00 基础率比率与 0:00-6:00、9:00-12:00、16:00-24:00 各段基础率比率比较差异有统计学意义；d 代表 16:00-20:00 基础率比率与 0:00-16:00、20:00-24:00 各段基础率比率比较差异有统计学意义

图 1　0:00-24:00 胰岛素泵基础率比率条形图

3　讨论

学龄前期 1 型糖尿病儿童由于激素分泌、胰岛素吸收、摄食以及血糖控制目标等不同，与青少年及成人的胰岛素泵基础率设置有显著差异。既往研究发现，胰岛素泵基础率总量在不同年龄段存在差异，澳大利亚研究显示 0~6 岁胰岛素泵基础率总量 0.20 IU/(kg·d)[2]，澳大利亚与德国的联合研究提示基础率总量为(0.25±0.12)IU/(kg·d)[4]，且随着年龄增长基础率总量逐渐增加。本研究选择 3~6 岁新发学龄前期 1 型糖尿病患儿，疾病诊断明确后应用胰岛素泵治疗，血糖稳定时胰岛素泵基础率总量为(0.48±0.12)IU/kg，与国外报道有较大差异，可能与样本例数、患儿为新发代谢紊乱期、研究年龄段及饮食习惯等相关。

据统计，约 55% 的 1 型糖尿病患者存在黎明现象，青春期患儿及成人普遍[5-6]。黎明现象由 Carroll and Schade 定义[7]，是指糖尿病患者夜间血糖控制良好、亦未发生低血糖事件，仅于清晨短时间出现自发性血糖明显升高或胰岛素需要量显著增高的现象。目前其机制不明，主要相关因素有生长激素介导的肝脏和肌肉中胰岛素敏感性的降低[8]，胰岛素样生长因子结合蛋白 1 水平增加等[9]。现行胰岛素泵基础率设置方案即考虑到黎明现象特点，但本研究发现 3~6 岁 1 型糖尿病患儿黎明现象并不明显。患儿凌晨 0:00-6:00 胰岛素泵基础率为全天最低，与国外部分报道类似[5,10]。学龄前期儿童生长激素等胰岛素拮抗激素分泌量低于青春期儿童及成年人，可能是其黎明现象不明显的原因之一。

本研究发现患儿 12:00-16:00 基础率水平升高，16:00-20:00 基础率水平进一步升高，提示其黄昏现象存在可能。黄昏现象是指晚餐前无低血糖存在情况下出现的自发且短暂的高血糖现象，近年来逐步被认识但发生原因不明，在小样本的 1 型糖尿病患者研究中证实黄昏现象显著[11]，本研究提示临床上对低龄组患儿胰岛素泵基础率设置时应注意增加午餐后胰岛素泵基础率剂量。

本研究胰岛素泵基础率峰值出现在 16:00-20:00，而国外报道，学龄前期儿童、青春期前儿童胰岛素泵基础率峰值出现在 20:00-22:00[12-14]，推测胰岛素泵基础率峰值出现可能与小年龄患儿睡眠后胃排空快有关。本研究中学龄前期儿童胰岛素泵基础率峰值较国外文献报道峰值时间略提前，这些不同处及原因有待大样本量研究进一步探讨。

综上所述，学龄前期儿童新发 1 型糖尿病胰岛素泵基础率与青春期及成人有较大区别，在临床中应区别对待，在基础率设置过程中应注意其黎明现象不显著的特点，减少 0-6 时基础率以避免低血糖发生，同时注意增加午餐后至 20 时基础率。此研究针对学龄前期儿童新发 1 型糖尿病胰岛素泵基础率设置进行研究，对临床有一定指导作用。但本研究样本量较少，因患儿均年龄偏小，没有采用断餐法进一步纠正餐时胰岛素与基础胰岛素剂量之间的可能出现的重叠，有待进一步临床应用观察。

参考文献：

[1] SHALITIN S, PHILLIP M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group [J]. Horm Res, 2008, 70(1): 14-21.

[2] KLINKERT C, BACHRAN R, HEIDTMANN B, et al. Age-

specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008, 116 (2): 118-122.
[3] LAU Y N, KORULA S, CHAN A K, et al. Analysis of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. Pediatr diabetes, 2016, 17(5): 319-326.
[4] BACHRAN R, BEYER P, KLINKERT C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults [J]. Pediatr Diabetes, 2012, 13(1): 1-5.
[5] NICOLAJSEN T, SAMUELSSON A, HANAS R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon [J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(3): 589-594.
[6] SHASHAJ B, SULLI N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment [J]. Diabetes Technol Ther, 2009, 11(12): 767-774.
[7] CARROLL M F, SCHADE D S. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy [J]. Endocr Pract, 2005, 11 (1): 55-64.
[8] PERRIELLO G, DE FEO P, TORLONE E, et al. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning [J]. Diabetologia, 1990, 33(1): 52-59.
[9] YAGASAKI H, KOBAYASHI K, SAITOU T, et al. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: differences in the dawn phenomenon between insulin regimens [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(3): 195-199.
[10] DIMEGLIO L A, BOYD S R, POTTORFF T M, et al. Preschoolers are not miniature adolescents: a comparison of insulin pump doses in two groups of children with type 1 diabetes mellitus [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004, 17(6): 865-870.
[11] LI W, DU S N, SHI M J, et al. Spontaneous and transient predinner hyperglycemia in some patients with diabetes: dusk phenomenon [J]. Medicine, 2016, 95(47): e5440.
[12] CONRAD S C, MCGRATH M T, GITELMAN S E. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus [J]. J Pediatr, 2002, 140 (2): 235-240.
[13] SZYPOWSKA A, LIPKA M, BLAZIK M, et al. Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion [J]. Acta Paediatr, 2009, 98(3): 523-526.
[14] RABBONE I, BOBBIO A, BERGER K, et al. Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with type 1 diabetes mellitus [J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30(6): 477-483.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2019-11-23 修回日期:2020-08-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.04.004

· 论著 ·

1 例以心脏受累为特点的 *DES* 基因突变鉴定及表型分析

周源,谢利剑,肖婷婷,徐萌,张永为,李艳萍 (上海交通大学附属儿童医院,上海市儿童医院,上海 200062)

[摘要]**目的**:分析 1 例以心脏受累为特点的 *DES* 基因突变病例的临床表型及突变位点。**方法**:收集 1 例在我院就诊并通过全外显子测序(WES)显示存在 *DES* 基因 c.1360C>T 突变,以严重心律失常、心肌病变为特点的患儿及其家系成员的临床资料。采集家系外周血,行 Sanger 测序鉴定可能致病的基因突变,通过生物信息学分析,预测突变的有害性。**结果**:Sanger 测序验证了 WES 结果,患儿存在该位点杂合突变,但其父母不携带该突变,属于新发突变。突变使 *DES* 基因第 454 位的在不同物种间呈高度保守的精氨酸突变为色氨酸,预测软件提示该突变有害。通过表型分析,患儿存在双心房巨大,左室射血分数减低,接受了心脏永久起搏器植入。患儿心功能异常很可能是 *DES* 基因突变所致。该位点突变在中国属首次报道。**结论**:*DES* 基因 c.1360C>T 突变很可能是患儿的致病突变。*DES* 基因突变通常导致严重的心脏表型,病死率较高,预后较差。

[关键词]*DES* 因基;基因突变;心肌病
[中图分类号]R725.4 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)04-0011-06

Identification and Phenotypic Analysis of One Case of *DES* Gene Mutation Characterized by Cardiac Involvement

Zhou Yuan, Xie Lijian, Xiao Tingting, Xu Meng, Zhang Yongwei, Li Yanping (*Children's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai* 200062, *China*)

基金项目:上海交大医工交叉重点项目,编号 YG2016ZD05、ZH2018ZDA26;上海市科学技术委员会科研计划项目,编号 18411965800。
作者简介:周源(1994.02-),女,硕士,主要从事儿童遗传性心肌病研究,E-mail: 489643150@qq.com。
通讯作者:谢利剑(1976.08-),男,博士,主任医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: naijileix@aliyun.com。