文章编号:1000-5404(2006)06-0559-03

论著

胰岛素强化治疗对急性重型颅脑损伤患者脑脊液乳酸代谢的影响

赵晓东[1],梁华平[1],孟海东[2],姚咏明[3],闫瑞民[4],邓 群[5],何忠杰[2],张连阳[6] (第三军医大学大坪医院野战外科研究所:[1]第1研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,[6]创伤科,重庆 400042;解放军总医院第一附属医院:[2]急救部,[3]临床部研究室,[4]临床部脑外科,[5]临床部外科监护室,北京 100037)

提 要:目的 评价强化治疗和血糖控制对改善合并应激性高血糖的重型颅脑损伤患者脑组织代谢和神经系统预后的意义。**方法** 46例发生应激性高血糖(血糖超过9 mmol/L)的重型颅脑损伤患者配对后随机分为胰岛素强化治疗组和对照组,血糖分别控制在4~6 mmol/L和<11 mmol/L。硬膜外置管动态监测颅内压(ICP)变化,于入院后1周内每日检测脑脊液乳酸浓度和pH值,并行哥拉斯格(GCS)评分评价中枢神经系统功能恢复情况。**结果** 强化治疗显著降低了恢复期脑脊液乳酸浓度和水肿高峰期颅内压峰值,治疗组GCS评分高于对照组,胰岛素治疗并缩短了ICU监护天数和总住院时间。**结论** 胰岛素强化治疗可改善脑外伤后脑脊液乳酸代谢,降低水肿高峰期颅内压,为神经组织细胞恢复提供稳定微环境。

关键词: 重型颅脑损伤;胰岛素强化治疗;预后
中图法分类号: R446.14;R651.15;R977.15 **文献标识码:** A

Effect of intensive insulin therapy on cerebrospinal fluid lactic acid metabolism in patients with severe head injury

ZHAO Xiao-dong[1], LIANG Hua-ping[1], MENG Hai-dong[2], YAO Yong-ming[3], YAN Rui-min[4], DENG Qun[5], HE Zhong-jie[2], ZHANG Lian-yang[6] ([1]State key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Depantment 1, [6]Department of Trauma, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Thirol Military Medical University, Chongqing 400042, [2]Emergency Department, [3]Clinic Laboratory, [4]Department of Cerebral Surgery, [5]Surgery Care Unit, The First Affiliated Hospital of General Hospital of PLA, Beijing 100037, China)

Abstract: Objective To evaluate whether the strict control of serum glucose can improve the prognosis for cerebral metabolism and nervous system of these patients with severe head injury. **Methods** A total of 46 severe head injury patients were randomly assigned to receive intensive insulin therapy or routine therapy, titrating serum glucose levels at 4 – 6 mmol/L and less than 11 mmol/L respectively. All patients were treated according to neurosurgical intensive care routine including monitoring intracranial pressure (ICP). Lactate and pH value of cerebrospinal fluid (CSF) were tested continually in a week after admission, while Glasgow Coma Scale (GCS) scores were appealed for evaluating neurological function in the two groups. **Results** In comparison with control group, lactate concentrations and intracranial pressure significantly decreased after insulin treatment as well as the marked elevation of GCS scores. There was no difference in pH values of CSF between the two groups. Intensive insulin therapy also reduced the ICU days and hospital stay. **Conclusion** As a valuable protocol for glucose management, intensive insulin therapy ameliorates the accumulation of lactate in the ischemic brain tissue after injury, depress ICP during oedema crest-time and improve neurological outcomes.

Key words: acute severe brain injury; intensive insulin therapy; prognosis

---

基金项目: 国家重点基础研究发展规划资助项目("973"项目)(G1999054203)、全军医学科研"十五"计划资助面上项目(01MA207)
Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China ("973" Projects, G1999054203) and the Research Project of the "Tenth Five-Year Plan" for Medical Science Development of PLA (01MA207)

作者简介: 赵晓东(1963-),男,黑龙江省哈尔滨市人,硕士研究生,副主任医师,主要从事创伤与代谢方面的研究,发表论文20篇,现在解放军总医院第一附属医院急救部。电话:(010)66867361,E-mail:zxd63715@126.com
通讯作者: 梁华平,电话(023)68757951,E-mail:huaping_liang@yahoo.com.cn

收稿日期: 2005-08-30;**修回日期:** 2006-01-06

重型颅脑损伤后机体神经内分泌系统激活和炎症反应中细胞因子的作用共同导致了应激性高血糖的发生。临床观察证实脑外伤患者急性期血糖升高与伤情严重度呈正相关，而血糖达到和超过 11.1 mmol/L 提示神经系统预后不良[1]。采用胰岛素强化治疗控制创伤、手术后发生的应激性高血糖是近年来危重病治疗领域突破性进展，对降低病死率和感染、多脏器功能不全(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)发生率效果显著[2,3]；胰岛素强化治疗是否有助于改善颅脑损伤患者神经系统预后尚有待临床证实。我们对46例合并应激性高血糖的重型颅脑损伤患者随机配对分组实施胰岛素强化治疗或常规治疗，对比脑组织代谢指标，并评价伤后神经系统功能恢复情况，以评价强化治疗和血糖控制对改善神经系统预后的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例来源于我院2002年3月至2005年5月急诊手术后收治SICU和神经外科监护室的重型闭合性颅脑损伤患者46例，男性36例，女性10例，年龄(35±11)岁，入组条件：入院后3次血糖值均>(15.7±6.3) mmol/L。采用随机配对原则分入强化治疗组与常规治疗组，每组各23例病人。配对条件：①ISS评分分差在4分以内，入院后首日哥拉斯格(GCS Glasgow Coma Scale)评分<9分，且分差2分以内，对多发伤患者要求颅脑为最重损伤(injury severity score, ISS区域分值最高)之解剖部位；②APACHE Ⅱ分差10分以内；③年龄差10岁以内；④性别相同；⑤无慢性疾病史。两组患者伤情对比见表1。

表1 强化治疗组与常规治疗组患者伤情对比 ($n=23$)

	强化治疗组	常规治疗组	P
年龄(岁)	34±9	36±12	>0.05
ISS评分	26±6	24±5	>0.05
GCS评分	6.2±2.5	6.4±2.9	>0.05
APACHEⅡ评分	26±7	21±5	>0.05
入院后血糖水平(mmol/L)	16.8±5.7	15.4±6.1	>0.05
ICU住院时间(d)	7	10	<0.05
总住院时间(d)	28	34	<0.05
在ICU的病死率(%)	22 (5/23)	17 (4/23)	>0.05
再次开颅手术率(%)	4(1/23)	4(1/23)	>0.05

1.2 胰岛素强化治疗方案

强化治疗组给予普通短效胰岛素持续泵入，血糖控制在4~6 mmol/L。常规治疗组血糖水平控制在11 mmol/L以下，两组其他治疗所用药物相同，治疗方法相同。两组中每对患者尽可能给予热卡相同的能量支持。

1.3 研究方法

于入院后1周每日抽取脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)，全自动生化仪检测乳酸(LA)、pH值；在急诊手术中将压力传感器置入手术野硬膜外，采用SP2000型(美国)压力监护仪动态监护颅内压(intracranial pressure, ICP)动态变化，计算日平均值；每日行GCS评分判断神经系统功能的恢复情况，并统计两组病人ICU住院天数、总住院天数、ICU住院期间病死率、再次开颅手术率等预后指标。

1.4 统计学处理

计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用STAT8.0统计软件进行相关分析及 t 检验。

2 结果

1周内强化治疗组平均每日胰岛素用量、葡萄糖摄入量显著高于常规治疗组，血糖值显著低于常规治疗组；强化治组3~7 d脑脊液乳酸水平显著低于常规治疗组，pH值两组间无显著差异。动态监测显示强化治疗使ICP在手术后24~72 h达到的峰值下降，2、3 d两组间平均颅内压差异显著。GCS评分发现两组患者7 d平均分值与入院血糖值呈现负相关性($r=-0.907$, $P<0.05$)，两组间评分在1~3 d无显著差异($P>0.05$)，4、6、7 d强化组GCS评分高于常规组。胰岛素强化治疗缩短了平均ICU住院天数，总住院天数，但两组间ICU内病死率与再手术率无显著差异(表1-3，图1)。

表2 两组患者胰岛素、葡萄糖使用量与血糖控制水平

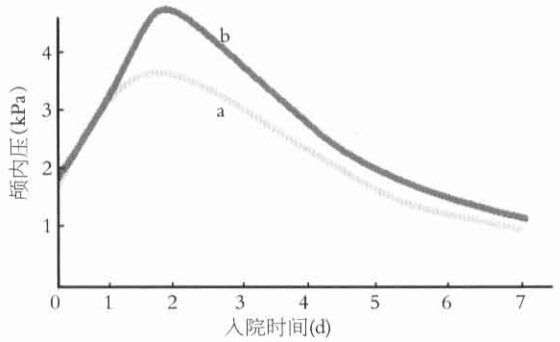
住院时间(d)	胰岛素量(U)		平均血糖值(mmol/L)		摄入葡萄糖量(g)	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
1	34[b]	16	5.5[b]	11.3	202[a]	168
2	28[b]	14	6.2[b]	10.4	210[a]	159
3	29[b]	20	4.4[b]	7.5	264[a]	210
4	27[b]	16	5.3[a]	7.8	239[b]	175
5	19	21	3.9[b]	6.4	258[a]	207
6	25[b]	22	4.4[b]	7.6	283[b]	186
7	28[b]	19	5.1	5.4	265[b]	194

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$，与对照组比较

表3 胰岛素强化治疗对脑外伤患者脑代谢指标与预后的影响

住院时间(d)	脑脊液乳酸(mmol/L)		脑脊液pH值		颅内压(kPa)		哥拉斯格评分	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
1	1.38	1.45	7.33	7.35	2.37	2.39	5.14	5.27
2	3.26	3.14	7.35	7.40	3.30[a]	3.86	5.38	5.45
3	2.37[a]	3.06	7.41	7.35	3.24[b]	4.03	5.09	5.22
4	1.24[b]	2.31	7.39	7.30	2.37	2.55	7.28[a]	6.46
5	1.08[b]	2.32	7.45	7.42	1.88	2.17	7.82	7.49
6	0.97[b]	2.02	7.42	7.41	1.48	1.64	8.80[a]	8.26
7	1.10[b]	1.77	7.38	7.40	1.30	1.51	9.36[b]	8.05

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$，与对照组比较



a：常规治疗组；b：强化治疗组

图 1　入院后两组患者颅内压动态变化

3　讨论

研究表明脑外伤患者急性期血糖升高提示神经系统预后不良和死亡率增加[1,4]。高血糖对创伤后缺血脑组织具有直接毒性作用，表现为细胞葡萄糖利用不良而导致间隙无氧代谢中间产物 LA 堆积与胞内酸中毒，从而诱生自由基，促进脂质过氧化反应，增加细胞内 Ca^{2+} 浓度并协同胞外谷氨酸盐发挥细胞毒性。同时高血糖的发生可能与外周胰岛素不足、合成代谢低下有关，而由此导致的循环内游离脂肪酸升高会加重中枢缺血区域的细胞损伤。高血糖还能对血脑屏障功能造成直接损害。虽然目前尚无大样本临床证据显示胰岛素强化治疗能降低合并应激性高血糖的颅脑损伤患者病死率和改善神经系统预后，但基于强化治疗可纠正创伤后高分解代谢状态对中枢的不良生理影响和对高血糖迅速、有效的控制，因此我们认为这一措施对维护神经系统功能恢复所需稳定外环境有益。

本组研究中我们实施胰岛素强化治疗的目的不仅针对创伤后早期应激性高血糖，同时也严格控制了由于皮质激素给药和静脉与胃肠道营养支持而引发的医源性血糖升高。强化治疗中由于需要额外葡萄糖输注以将血糖维持在安全水平，由此带来每日碳水化合物热卡供应的增加。高热量营养支持是否对创伤早期组织修复与细胞功能恢复有益目前存在争议。研究中我们观察到颅脑损伤患者 24 h 时内脑脊液 LA 未见显著升高，推测细胞是否在损伤后处于代谢“休克”状态而降低了能量消耗。胰岛素给药显著减少了急性期后组织的乳酸堆积，但未对脑脊液 pH 值造成明显影响。Zygun 等[5]的研究发现外周血糖每升高 1 mmol/L 脑组织间隙 pH 值可下降 0.011，而本研究两组患者平均血糖差值达 3 mmol/L 以上。分析原因可能由于我们检测的脑脊液 pH 值受循环内缓冲系统调节后不能准确反应组织间隙实际酸碱度。

据统计约半数重型颅脑损伤患者的死亡与高颅压有关[6]，临床推荐对 GCS 评分小于 8 分者给予 ICP 监测，并在 ICP > 3.33 kPa 后给予脱水治疗。本研究遵循了这一治疗原则，两组患者 ICP 均控制在理想水平。在此基础上，我们仍观察到强化治疗组在脑组织水肿高峰期 ICP 水平显著低于常规治疗组，提示胰岛素治疗和血糖控制具有缓解弥漫性脑细胞水肿，降低微血管通透性的潜在作用；同时强化治疗的抗炎作用[7,8]也可能对改善颅脑微循环发挥了有益作用。通过对预后指标评估发现胰岛素强化治疗能提高脑外伤患者恢复期 GCS 得分，缩短监护天数与住院天数，具有促进中枢神经系统功能恢复的价值。相信进一步增加样本量能证实其降低病死率的意义。

参考文献：

[1] ROVLIAS A, KOTSOU S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury[J]. Neurosurgery, 2000, 46 (2): 335 - 343.

[2] VAN-DEN-BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, *et al*. Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359 - 1367.

[3] FINNEY S J, ZEKVELD C, ELIA A, *et al*. Glucose control and mortality in critically ill patients[J]. JAMA, 2003, 290(15): 2041 - 2047.

[4] LAM A M, WINN H R, CULLEN B F, *et al*. Hyperglycemia and neurological outcome in patients with head injury[J]. J Neurosurg, 1991, 75(4): 545 - 551.

[5] ZYGUN D A, STEINER L A, JOHNSTON A J, *et al*. Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury[J]. Neurosurgery, 2004, 55(4): 877 - 882.

[6] NORTH B, REILLY P. Comparison among three methods of intracranial pressure recording[J]. Neurosurgery, 1986, 18(6): 730 - 732.

[7] 赵晓东，孟海东，姚咏明，等. 严重创伤患者早期胰岛素强化治疗对血清炎性介质水平的影响[J]. 中国危重病急救医学，2005，17(7)：406 - 408.

[8] SATOMI N, SAKURAI A, HARANAKA K, *et al*. Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages[J]. J Natl Cancer Inst, 1985, 74(6): 1255 - 1260.

（编辑　龙　亮）