现了在人际关系、自我以及生活方面的正性变化,但我们的研究中并没有发现显著的精神改变,这可能是由于港台地区传统礼教、民间风俗保留的较完善,因此更容易受道德风俗的影响产生精神上的改变。

在本研究的信效度检验中,内部一致性以及各因子与总分的相关结果都很显著。在校标检验中,PTGI总分和各因子与CD-RISC总分和各因子正相关,且具有统计学意义($P<0.01$),但"欣赏生活"因子与其他因子的相关较低,这主要是由于此因子只有3个题目组成,较因子1和因子3的题目要少得多。因此,本量表具有良好的信效度。

综上所述,本研究修订后得到3个因子17个条目的创伤后成长评定量表,该量表具有较好的信度和效度,可以作为测量我国大陆癌症患者创伤后成长的工具,为以后研究肿瘤患者创伤后成长的影响因素及创伤后成长的促进提供了工具。

**参考文献:**

[1] Tedeschi R G, Calhoun L G. Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma[J]. J Trauma Stress, 1996, 9(3): 455-471.
[2] Taku K, Calhoun L G, Tedeschi R G, *et al*. Examining posttraumatic growth among Japanese university students [J]. Anxiety Stress Coping, 2007, 20(4): 353-367.
[3] Jaarsma T A, Pool G, Sanderman R, *et al*. Psychometric properties of the Dutch version of the posttraumatic growth inventory among cancer patients [J]. Psychooncology, 2006, 15(10): 911-920.
[4] Weiss T, Berger R. Reliability and validity of a Spanish version of the posttraumatic growth inventory[J]. Res Soc Work Pract, 2006, 16(2): 191-199.
[5] Ho S M, Chan C L, Ho R T. Posttraumatic growth in Chinese cancer survivors[J]. Psychooncology, 2004, 13(6): 377-389.
[6] 汪际, 陈瑶, 王艳波, 等. 创伤后成长评定量表的修订及信效度分析[J]. 护理学杂志, 2011, 26(14): 26-28.
[7] 彭李, 李军, 李敏, 等. 成人心理弹性量表在陆军中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(19): 2081-2084.
[8] Powell S, Rosner R, Butollo W, *et al*. Posttraumatic growth after war: a study with former refugees and displaced people in Sarajevo[J]. J Clin Psychol, 2003, 59(1): 71-83.

(**收稿**:2012-06-28;**修回**:2012-09-03)
(编辑 王小寒)

**文章编号**:1000-5404(2012)22-2335-03

**短篇论著**

# 控制血糖对重症脑梗死患者血浆TNF-α、IL-6水平及治疗效果的影响

贺云鹏[1],黄晓梅[2],李振东[3],王小华[1] (519000 广东 珠海,中山大学附属第五医院:ICU[1],神经内科[3];519000 广东 珠海,珠海市人民医院呼吸内科[2])

[**摘要**] **目的** 观察血糖控制水平对重症脑梗死患者血浆TNF-α、IL-6水平及治疗效果的影响。**方法** 66例入住ICU的重症脑梗死患者,根据血糖控制目标水平的高低单纯随机分为高水平(8~11.1 mmol/L)、低水平(4.4~8 mmol/L)两组,各33例,另选20例健康者为正常对照组。采用酶联免疫吸附法测定血浆TNF-α及IL-6水平,并进行临床疗效评定,最后进行统计学分析。**结果** 高水平、低水平两组入院第1天血浆TNF-α及IL-6水平均较正常对照组明显升高($P<0.05$),但两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。低水平组入院第3、7、14天血浆TNF-α及IL-6水平均较高水平组显著降低($P<0.05$);低水平组临床总体有效率显著高于高水平组($P<0.05$)。**结论** 重症脑梗死患者血浆TNF-α及IL-6水平升高,控制血糖在4.4~8 mmol/L可降低TNF-α及IL-6水平,下调机体炎症反应,同时改善临床疗效,但未降低病死率。

[**关键词**] 重症脑梗死;血糖;肿瘤坏死因子;白细胞介素-6;临床疗效
[**中图法分类号**] R392.3;R459.3;R743.33 [**文献标志码**] A

脑梗死是一种发病率、致残率及病死率均高的临床常见疾病,严重损害存活患者的生活质量,造成极大的家庭及社会负担。重症脑梗死患者的血糖水平在急性期明显增高。急性高血糖状态可使血浆促炎症细胞因子如TNF-α、IL-6及IL-18等水平增加[1-2];而炎症参与了脑梗死的发展和转归,TNF-α、IL-1、IL-6等水平的升高预示病情严重、病死率高[3]。本研究旨在观察重症脑梗死患者血糖控制水平对促炎因子水平(TNF-α、IL-6)、临床疗效及病死率的影响。

[**通信作者**] 李振东,电话:(0756)2528725,E-mail:lzd162@tom.com

## 1 资料与方法

### 1.1 对象及分组

我院2008年7月至2012年3月入住ICU的重症脑梗死患者,经头颅CT证实,符合第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准[4]。入选标准:发病后48 h以内;格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale,GCS)≤8分;入院时空腹血糖≥7.0 mmol/L和

**表1 各组不同时间点血浆 TNF-α 和 IL-6 水平**（pg/ml，$\bar{x} \pm s$）

| 组别 | $n$ | TNF-α | | | | IL-6 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 第1天 | 第3天 | 第7天 | 第14天 | 第1天 | 第3天 | 第7天 | 第14天 |
| 高水平组 | 33 | 59.61±15.76[a] | 77.95±17.31[a] | 75.03±16.19[a] | 73.70±16.47[a] | 67.33±14.36[a] | 136.35±20.09[a] | 107.64±20.51[a] | 90.42±11.16[a] |
| 低水平组 | 33 | 57.78±12.21[a] | 62.54±13.88[ab] | 54.19±11.01[ab] | 48.96±10.42[ab] | 66.53±13.36[a] | 121.73±21.47[ab] | 97.21±16.9[ab] | 83.33±9.96[ab] |
| 正常对照组 | 20 | 26.56±8.36 | 26.56±8.36 | 26.56±8.36 | 26.56±8.36 | 39.37±9.98 | 39.37±9.98 | 39.37±9.98 | 39.37±9.98 |
| $F$ | | 40.549 | 61.596 | 44.829 | 67.076 | 30.486 | 167.562 | 86.105 | 144.828 |
| $P$ | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

a：$P<0.05$，与正常对照组比较；b：$P<0.05$，与高水平组比较

（或）随机血糖≥11.1 mmol/L。排除标准：具有脑出血、糖尿病、严重的内分泌和代谢性疾病、严重肝功能障碍或严重肾功能不全、严重心脏疾病或肺部疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、恶液质等病史之一。采用单纯随机法，并根据血糖控制目标水平的高低，将入选患者分成两组（高水平组和低水平组），66例患者最终完成试验。选择20例年龄匹配的健康自愿者为正常对照组。本研究所有患者家属签署知情同意书，经医院伦理委员会同意。

### 1.2 治疗及血糖控制

参考文献[5]，采用综合治疗；营养支持严格按照《危重患者营养支持指导意见》实施，采用24 h匀速给予的方式，胰岛素持续泵入调控血糖，以避免血糖过度波动。参照Finney等[6]的血糖控制标准，将高水平组血糖控制在8～11.1 mmol/L，低水平组血糖控制在4.4～8 mmol/L；检测并记录每天（2:00、6:00、10:00、14:00、18:00、22:00）血糖数值，其中4个时间点在目标范围内即为达标，当日血糖控制水平为各时间点血糖的平均值；患者若死亡或离开ICU则终止血糖检测。

### 1.3 TNF-α 和 IL-6 水平测定

采用酶联免疫吸附法测定患者入院第1、3、7、14天血浆TNF-α和IL-6水平，正常对照组测定1次。

### 1.4 临床疗效评定

3名主治医师按照脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[4]评分后取均值，按积分的减少程度判定为：基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化、死亡。总有效例数＝基本痊愈例数＋显著进步例数＋进步例数。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 15.0软件处理数据。计量资料数据以$\bar{x} \pm s$表示，组间差异比较采用单向方差分析，组间两两比较采用SNK-$q$检验；计数资料的比较采用$t$检验。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

高水平与低水平组各有33例患者，两组之间在性别、年龄、病情指标[GCS评分：(5.5±1.2) *vs* (5.4±1.1)、入院当时血糖水平(10.5±2.8) *vs* (10.9±2.7) mmol/L]等方面的差异均无统计学意义（$P>0.05$），且与正常对照组的年龄匹配，具有可比性。高水平组血糖[(11.0±2.6) mmol/L]较低水平组[(7.2±2.3) mmol/L]高，两组血糖控制水平之间存在显著差异（$F=38.790$，$P=0.000$），符合试验要求。

### 2.2 血浆 TNF-α、IL-6 水平比较

高水平、低水平两组血浆TNF-α、IL-6水平均较正常对照组升高（$P<0.05$）；与高水平组相比，低水平组在入院第3、7、14天的血浆TNF-α、IL-6水平均有显著降低（$P<0.05$）。见表1。

### 2.3 临床疗效及病死率

高水平、低水平两组间临床疗效存在显著差异（$P=0.031$）；低水平组的总体有效率较高水平组显著增加（$P<0.05$），病死率未见显著降低（$P>0.05$）。见表2。

**表2 高水平、低水平组间临床疗效构成比的比较**

| 组别 | $n$ | 基本痊愈 | 显著进步 | 进步 | 无变化 | 恶化 | 死亡 | 总有效例数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 高水平组 | 33 | 1 | 2 | 4 | 14 | 8 | 4(12.1%) | 7(21.2%) |
| 低水平组 | 33 | 2 | 2 | 16 | 7 | 3 | 3(9.1%) | 20[a](60.6%) |

a：$P=0.031$，与高水平组比较

## 3 讨论

重症脑梗死患者早期血糖水平显著升高。研究表明：急性高血糖可以增加血浆促炎症细胞因子的水平（如TNF-α、IL-6及IL-18等）[1]；对于危重患者，静脉输注葡萄糖致血糖急性升高，可使血浆TNF-α及IL-6水平显著升高[2]。高血糖可能通过以下机制增加炎症因子释放：①使蛋白质分子中游离氨基和葡萄糖分子中的羰基，在非酶促条件下，形成结构稳定且不可逆的糖基化终末产物（advanced glycosylation end products，AGEs），AGEs广泛分布于内皮细胞、巨噬细胞、肾系膜细胞等的细胞膜上，与相应受体结合后激活这些细胞释放TNF-α、IL-1、血小板源性生长因子等多种细胞因子。②AGEs与相应受体结合后可以增加细胞的氧化量，产生各种氧化应激产物；同时高血糖本身亦可以增强血清单胺氧化酶的活性以及增加多形核细胞氧自由基的产生；氧化应激又促进炎症因子的释放，增强炎症反应。根据炎症细胞因子在宿主防御反应中的作用可将其分为：促炎症细胞因子和抗炎症细胞因子，前者主要有TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8等，后者主要有IL-4、IL-10、IL-13等。TNF-α及IL-6是机体炎症和免疫应答的重要介质，既能加剧炎症细胞黏附渗出而致炎症恶性循环，又能损害细胞、血管和细胞外基质，结

果导致血脑屏障破坏、细胞死亡和脑水肿加剧,加重缺血性脑损伤。另有研究[7]表明:炎症因子的作用能使高血糖得以维持。可见,高血糖和炎症因子之间存在相互作用,可能互为因果,对患者的预后不利。多数学者认为:急性脑梗死患者除了应激性血糖水平升高外,炎症细胞因子(如TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10等)亦有显著升高[8-9];血糖、TNF-α、IL-6、IL-1、IL-8、C反应蛋白等的升高均预示病情严重,影响预后,增加病死率[3,10-13]。因此,控制血糖的同时,降低促炎症细胞因子水平可能对改善脑梗死患者的预后有重要意义。

然而,严格控制血糖对机体炎症细胞因子的影响在不同的疾病中存在差异;血糖控制水平对重症脑梗死患者促炎症细胞因子影响不明确。同时,血糖控制水平对脑卒中患者临床结局的影响亦有争议。有研究认为严格控制血糖可以降低脑卒中患者的病死率[14]。然而有大型临床研究显示严格控制血糖并不能降低脑卒中患者的90 d病死率[15]。

本研究显示重症脑梗死患者血糖、血浆TNF-α及IL-6水平均显著高于正常对照组,提示患者存在应激性高血糖及促炎症细胞因子水平增加。通过对入选患者营养支持过程中不同水平的血糖控制,观察试验组之间血浆TNF-α、IL-6水平的差异;结果显示:与高水平组相比,血糖控制水平较低的低水平组患者(4.4~8 mmol/L)在入院第3、7、14天的血浆TNF-α、IL-6水平均有显著降低,提示营养支持过程中相对严格控制血糖可以降低重症脑梗死患者体内TNF-α、IL-6的水平,可能在一定程度上下调机体的应激性炎症反应。此外,本研究亦显示:血糖控制水平的高低与患者的临床疗效相关,血糖控制较好的低水平组,总体临床有效率高于高水平组,表明相对严格控制血糖可以改善重症脑梗死患者的临床疗效;然而,并未见到病死率的显著降低,这可能与病例数量少,观察期限短,ICU器官支持延长了患者的生存时间等有关。由于影响炎症因子水平及临床结局的因素众多,如年龄、性别、病情轻重、是否存在并发症、治疗等。本研究对入选患者采用单纯随机分组,且入ICU后均采用综合性治疗方案,包括脱水降颅压,改善循环,清除自由基,控制血压、血糖及体温,控制感染,营养支持,防治上消化道出血,纠正水电解质酸碱平衡紊乱、必要的器官支持等,神经功能缺损评分由3名主治医师评定后取均值,以上措施在一定程度上平衡了影响因素的组间差异性,增加了可比性。

综上所述,重症脑梗死患者存在高血糖及血浆TNF-α、IL-6水平增加,严格控制血糖在4.4~8 mmol/L可以降低TNF-α、IL-6的水平,可能一定程度下调机体的应激性炎症反应,同时改善患者的临床疗效,但未降低病死率。本研究样本量少、观察时间短,结果宜进行大样本量试验再证实。

**参考文献:**

[1] Krogh-Madsen R, Moller K, Dela F, *et al*. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 286(5): E766-E772.

[2] Van-den-Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient[J]. Clin Cornerstone, 2003, 5(2): 56-63.

[3] McCombe P A, Read S J. Immune and inflammatory responses to stroke: good or bad?[J]. Int J Stroke, 2008, 3(4): 254-265.

[4] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

[5] 贺云鹏, 黄晓梅, 朱瑶丽, 等. 重症脑梗死患者血糖控制水平对营养状态及病死率的影响[J]. 中外医学研究, 2011, 9(31): 4-6.

[6] Finney S J, Zekveld C, Elia A, *et al*. Glucose control and mortality in critically ill patients[J]. JAMA, 2003, 290(15): 2041-2047.

[7] Turina M, Fry D E, Polk H C Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects[J]. Crit Care Med, 2005, 33(7): 1624-1633.

[8] Ahmad M, Graham S H. Inflammation After Stroke: Mechanisms and Therapeutic Approaches[J]. Transl Stroke Res, 2010, 1(2): 74-84.

[9] Radermecker R P, Scheen A J. Management of blood glucose in patients with stroke[J]. Diabetes Metab, 2010, 36(Suppl 3): S94-S99.

[10] 向强, 文亮, 刘明华, 等. 出血性脑卒中出血灶IL-1、IL-6、IL-8动态变化的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(14): 1288-1290.

[11] 温建良, 谢志坚, 吕凤林, 等. 3种不同致伤条件下在体肺泡巨噬细胞的CD68和TNF-α表达[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(3): 217-219.

[12] Idicula T T, Brogger J, Naess H, *et al*. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the Bergen stroke study[J]. BMC Neurol, 2009, 9: 18.

[13] Natarajan S K, Dandona P, Karmon Y, *et al*. Prediction of adverse outcomes by blood glucose level after endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. J Neurosurg, 2011, 114(6): 1785-1799.

[14] Farrokhnia N, Bjork E, Lindback J, *et al*. Blood glucose in acute stroke, different therapeutic targets for diabetic and non-diabetic patients?[J]. Acta Neurol Scand, 2005, 112(2): 81-87.

[15] Gray C S, Hildreth A J, Sandercock P A, *et al*. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK)[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5): 397-406.

(**收稿**:2012-07-04;**修回**:2012-08-01)

(编辑 吴培红)