论著

DOI:10.16016/1000-5404.201507036

胰岛素强化治疗在重型颅脑损伤行肠外营养支持患者中的应用

曾梁楠[1,2],杨昌美[2],陈礼刚[2],江 涌[2],黄雨佳[1],罗世洪[3] (646000 四川 泸州,四川医科大学:护理学院临床护理教研室[1],附属第一医院神经外科[2],附属口腔医院口腔颌面外科[3])

[摘要] **目的** 观察胰岛素强化治疗对重型颅脑损伤行肠外营养支持治疗患者糖脂代谢、感染情况及预后的影响,并评价其临床意义。**方法** 采用随机对照研究法,将2013年9月至2014年8月四川医科大学附属第一医院神经外科住院治疗的重型颅脑损伤患者中的66例按随机数字表法分为治疗组和对照组,各33例。治疗组行胰岛素强化治疗以控制血糖水平在4.4~6.6 mmol/L,对照组患者仅血糖水平高于11.0 mmol/L时接受胰岛素皮下注射。对比治疗0、7、14 d 2组患者的糖脂代谢相关指标、院内感染率、住院时间,随访6月后对比患者格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)。**结果** 治疗0、7 d,2组患者糖脂代谢相关指标差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗第14天,治疗组甘油三酯浓度低于对照组,且高密度脂蛋白水平高于对照组($P<0.05$),低密度脂蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$);院内感染率低于对照组($P<0.05$);住院时间较对照组短($P<0.05$)。随访6个月后,治疗组GOS评分有优于对照组的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 胰岛素强化治疗可降低重型颅脑损伤后行肠外营养支持患者并发高血糖、高脂血症和感染的风险,改善预后。

[关键词] 重型颅脑损伤;胰岛素强化治疗;肠外营养;并发症

[中图法分类号] R459.3;R651.15;R977.15 [文献标志码] A

Intensive insulin therapy in severe brain injury patients with parenteral nutrition support

Zeng Liangnan[1,2], Yang Changmei[2], Chen Ligang[2], Jiang Yong[2], Huang Yujia[1], Luo Shihong[3] ([1]Department of Clinical Nursing, School of Nursing, [2]Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, [3]Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan Province, 646000, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of intensive insulin therapy (IIT) on glucose and lipid metabolism, infection rate and prognosis in severe brain injury patients with parenteral nutrition support and evaluate the clinical significance. **Methods** A randomized controlled assessment was designed, and 66 hospitalized severe brain injury patients with parenteral nutrition support from September 2013 to August 2014 were randomly assigned to treatment group and control group by random number table ($n=33$). The treatment group adopted IIT to maintain glucose levels at 4.4–6.6 mmol/L, and insulin was infused only when blood glucose levels exceeded 11.0 mmol/L in the control group. The outcomes including glucose and lipid metabolism indexes on 0, 7 and 14 d after treatment, incidence of nosocomial infection, hospital stays, and Glasgow outcome scale (GOS) scores after 6-month follow-up were compared. **Results** In 0 and 7 d, there was no significant difference in the glucose and lipid metabolism indexes between the 2 groups ($P>0.05$). On the 14 d after treatment, triglyceride concentration was relatively lower and high-density lipoprotein level was relatively higher in the treatment group ($P<0.05$), but low-density lipoprotein had no significant difference ($P>0.05$). The incidence of nosocomial infection was lower in the treatment group than the control group ($P<0.05$), and the hospital stays were shorter ($P<0.05$). The GOS scores after 6-month

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81000528)

[通信作者] 杨昌美,E-mail:myycm6406@yeah.net

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151118.1514.034.html(2015-11-18)

follow-up were similar in the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** IIT can help the severe brain injury patients with parenteral nutrition support to reduce the incidence of hyperglycemia, hyperlipidemia and infection, and improve the outcomes.

[**Key words**] severe brain injury; intensive insulin therapy; parenteral nutrition; complication

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of the China (81000528). Corresponding author: Yang Changmei, E-mail: myycm6406@yeah.net

重型颅脑损伤(severe brain injury, SBI)在世界范围内的发生率日益增加,其继发性脑损伤于2020年可能成为困扰人类的主要疾患之一[1]。SBI患者在受伤早期由于基础代谢增高出现低蛋白血症以及因意识障碍而无法进食等情况,常需要采取合适的营养支持[2]。此类患者早期多伴有应激性消化道溃疡,因此,肠外营养支持已广泛用于SBI患者。肠外营养旨在通过静脉为营养不良的患者提供营养支持,起源于宾夕法尼亚大学医学院[3],但有研究[4-6]表明肠外营养支持可引起高血糖和高甘油三酯血症等糖脂代谢改变,且其引起的高血糖可引起或加重患者的继发性脑损伤,进而影响患者神经功能的恢复。近年来,随着对营养支持认识的增加,在实施营养支持时人们越来越重视血糖监测[7],但目前鲜见关于SBI行肠外营养支持患者血糖控制的报道。本研究通过观察胰岛素强化治疗(intensive insulin therapy, IIT)对采用脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液1 440 mL(商品名:卡文)行肠外营养支持的SBI患者糖脂代谢情况、院内感染率和预后的影响,旨在探究适合该类患者的IIT方案及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

本研究在得到我院伦理委员会批准同意和患者及其家属知情同意并签字后进行。选择2013年9月至2014年8月在我院神经外科住院治疗的SBI患者中的66例,按入院先后顺序采用随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,各33例。2组患者的性别、年龄、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS,对患者的睁眼、语言和运动三方面的反应进行计分,最高为15分,最低为3分。分数越低表明意识障碍程度越重,8分以下为昏迷。昏迷时间在30 min以内,处于13~15分者定为轻度;8~12分为中度;3~7分为重度)、入组血糖水平等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 纳入和排除标准

本组病例均为经临床和CT证实SBI的患者,且符合以下条件:①GCS评分为3~8分;②血糖>4.4 mmol/L;③年龄≥18岁;④存在进食障碍或明显的负氮平衡;⑤使用卡文行肠外营养支持治疗。排除标准:①有肝、肾、胰腺功能障碍患者;②有心脑血管疾病史的患者;③Ⅰ型或Ⅱ型糖尿病患者;④肠外营养支持不足14 d。

1.3 方法

1.3.1 治疗组 Bilotta等[8]将患者血糖水平控制在4.4~6.6 mmol/L收到了较好的治疗效果,减少了患者的ICU入住时间。因此,本研究治疗组也将患者血糖控制在4.4~6.6 mmol/L。患者在使用卡文行肠外营养支持治疗的同时予其IIT,即使用输液泵对患者持续泵入胰岛素(0.9%生理盐50 mL+50 IU诺和灵R),泵入速度常规在0.5~2 mL/h。但因受个体差异的影响,患者血糖有所波动,因此需根据患者血糖水平对胰岛素泵入量进行适时调节。

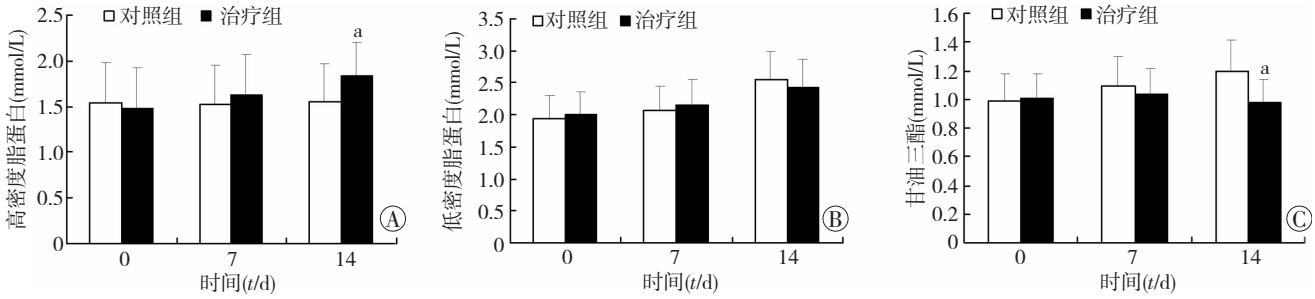
1.3.2 对照组 对照组患者营养支持治疗方案与治疗组相同。每4小时对患者血糖进行监测,营养支持治疗期间不采用IIT,仅监测到患者血糖值高于11.0 mmol/L时才予4 U胰岛素皮下注射。

1.4 观察指标

监测0、7、14 d时患者的低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和甘油三酯等糖脂代谢相关指标;观察患者住院期间的感染情况;比较2组患者住院时间和随访6个月后的格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)(总分5分,5分为患者恢复良好;4分为患者轻度残疾;3分为患者重度残疾;2分为患者植物生存;1分为患者死亡)。

表1 2组患者入组时一般资料比较($n=33$, $\bar{x}\pm s$)

组别	男性[例(%)]	女性[例(%)]	年龄(岁)	GCS评分(分)	血糖水平(mmol/L)
治疗组	12(36.4)	21(63.6)	51.18±14.59	6.30±1.38	9.58±2.05
对照组	16(48.5)	17(51.5)	47.82±16.62	6.21±1.47	9.36±2.03
χ^2/t	0.98		0.87	0.22	0.46
P	0.32		0.39	0.83	0.65



a：$P<0.05$，与对照组比较

图1 2组患者入组0、7、14 d高密度脂蛋白(A)、低密度脂蛋白(B)、甘油三酯(C)的比较

1.5 统计学分析

运用SPSS 19.0统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，统计学分析采用单因素方差分析和配对 t 检验；计数资料描述采用例(%)表示，统计学分析采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2组患者糖脂代谢相关指标的比较

治疗组患者平均血糖水平[(5.56±1.56) mmol/L]较对照组[(9.67±1.72) mmol/L]低，差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗0、7 d，2组的糖脂代谢等相关指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。第14天，治疗组的高密度脂蛋白较对照组高($P<0.05$)，甘油三酯浓度较对照组低($P<0.05$)，2组患者低密度脂蛋白均呈增加趋势，但组间差异无统计学意义($P>0.05$，图1)。

2.2 2组患者院内感染情况、住院时间和随访6个月后GOS评分比较

住院期间，治疗组住院期间的感染发生率较对照组低($P<0.05$)；治疗组住院时间较对照组短[(17.39±5.21) d *vs* (20.24±5.62) d，$P<0.05$]；随访6个月后，2组GOS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$，表2)。

表2 患者感染情况和6个月后随访GOS评分比较

[例(%)，$n=33$]

组别	感染情况				GOS评分	
	肺部感染	尿道感染	伤口感染	败血症	1~3分	4~5分
治疗组	5(15.2)	3(9.1)	2(6.1)	0(0)	7(21.2)	26(78.8)
对照组	8(24.2)	3(15.2)	4(12.1)	2(6.1)	11(33.3)	22(66.7)
χ^2	4.98				1.22	
P	0.03				0.27	

3 讨论

目前SBI的发病率和死亡率居高不下，已成为重大公共健康问题[9]。SBI可合并引起机体重要脏器的损伤，且患者多处于高代谢和高分解状态，最终导致负氮平衡和降低患者的免疫力，增加败血症的患病风险[10-11]。由于早期患者常并发应激性消化道溃疡出血，因此患者多需要合理的肠外营养支持。而肠外营养支持可引起高血糖、高甘油三酯血症等糖脂代谢变化，且高血糖是加重患者的继发性脑损伤主要危险因素之一，故此类患者行肠外营养支持时对患者血糖进行合理的控制和监测十分必要[12-13]。

本研究中治疗组患者平均血糖水平低于对照组。这一结果表明IIT可有效降低患者的血糖水平，减少高血糖的发生。Coester等[14]报道IIT会引起低血糖的发生，而本研究通过对治疗组和对照组患者血糖的严密监测，均未发生低血糖。原因是治疗组患者血糖降于5.0 mmol/L后，立即减小胰岛素的泵入速度，若血糖仍持续下降，低于4.4 mmol/L时，立即停止胰岛素的泵入、增加卡文的输注速度，必要时还静脉滴注葡萄糖液体，且每半小时对患者血糖进行监测以随时调整治疗方案。对照组患者在血糖高于11.0 mmol/L时才皮下注射4U胰岛素，也不会造成低血糖的发生。因此，IIT时根据血糖适时调整胰岛素泵入速度和联合有效的血糖监测方案，可降低甚至避免低血糖的发生，具有较高的安全性。

本研究发现对此类患者行IIT可有效调节患者的糖脂代谢，降低甘油三酯水平，增加高密度脂蛋白含量，从而降低高脂血症的发病风险。这可能与血糖水平对脂蛋白酶活性的影响有关：合理的血糖水平使得脂蛋白脂酶活性的增加，从而在破坏甘油三酯颗粒的同时增加高密度脂蛋白含量，与Krinsley等[15]所得研究结论相似。

本研究结果还显示治疗组并发感染的发生率低于对照组,表明该治疗方案可降低SBI行肠外营养支持患者的感染率,此结论与朱光耀等[16]、Yang等[17]研究结果类似;但与2013年中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识[18]结论存在差异。存在差异的原因可能是由于本研究所有对象均为重型颅脑损伤这一特殊病例,此类患者易发生应激性高血糖,而高血糖是外伤早期严重的病理生理改变,它可降低组织的修复能力,致使机体细胞和体液免疫功能下降,从而降低机体抗感染的能力。IIT将血糖水平控制在合理范围内,能降低体内促炎性因子的水平,减少高血糖所致的感染[16]。Yang等[17]研究表明,通过IIT可降低患者颅内压力进而保护中枢神经系统,以达到有效促进患者神经功能的恢复的目的。本研究中治疗组住院时间短于对照组,可在一定程度上说明IIT有利于缩短住院时间、改善预后,但随访6个月后的GOS评分2组差异无统计学意义,可能与样本量较小有关。

综上所述,SBI行肠外营养支持的患者采用IIT有利于改善患者的营养状况,减少高血糖、高脂血症及感染等并发症的发生,一定程度上有利于改善患者预后,具有一定的临床应用价值。但本研究目前只证明此方案有改善患者临床预后的趋势,对于是否能真正降低患者继发性脑损伤的风险和改善预后,有待于后续进一步扩大样本量,并记录分析患者颅内压力、致残率及致死率等情况以证实。

参考文献:

[1] Chowdhury T, Kowalski S, Arabi Y, *et al*. General intensive care for patients with traumatic brain injury: An update[J]. Saudi J Anaesth, 2014, 8(2): 256-263.

[2] 熊小伟, 周已焰, 董荔, 等. 益生菌联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者感染的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(6): 536-539.

[3] Brokenshire E, Plank L D, Gillanders L K, *et al*. Adult total parenteral nutrition at Auckland City Hospital: a 6-year review[J]. N Z Med J, 2009, 122(1297): 17-24.

[4] Mousavi S N, Samini F, Nematy M, *et al*. Hyperglycemia and antibody titres against heat shock protein 27 in traumatic brain injury patients on parenteral nutrition[J]. Iran J Basic Med Sci, 2014, 17(2): 119-122.

[5] Singer P, Berger M M, Van-den-Berghe G, *et al*. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care[J]. Clin Nutr, 2009, 28(4): 387-400.

[6] 周已焰, 熊小伟, 曾兢, 等. 益生菌对重型颅脑损伤后高血糖反应的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(8): 793-795.

[7] Study Group Of Hyperglycemia In Parenteral Nutrition Nutrition Area Of The Spanish Society Of Endocrinology, Nutrition Seen, Olveira G, *et al*. Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study)[J]. Endocr Pract, 2015, 21(1): 59-67.

[8] Bilotta F, Caramia R, Cernak I, *et al*. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial[J]. Neurocrit Care, 2008, 9(2): 159-166.

[9] Chourdakis M, Kraus M M, Tzellos T, *et al*. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(1): 108-116.

[10] Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, *et al*. Year in review in Intensive Care Medicine, 2008: I. Brain injury and neurology, renal failure and endocrinology, metabolism and nutrition, sepsis, infections and pneumonia[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(1): 30-44.

[11] Carlotti A P, Bohn D, Matsuno A K, *et al*. Indicators of lean body mass catabolism: emphasis on the creatinine excretion rate[J]. QJM, 2008, 101(3): 197-205.

[12] Wang X, Dong Y, Han X, *et al*. Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58838.

[13] Deane A M, Dhaliwal R, Day A G, *et al*. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2013, 17(3): R125.

[14] Coester A, Neumann C R, Schmidt M I. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial[J]. J Trauma, 2010, 68(4): 904-911.

[15] Krinsley J S. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(12): 1471-1478.

[16] 朱光耀. 胰岛素强化治疗颅脑外伤后高血糖的应用价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 64-67.

[17] Yang M, Guo Q, Zhang X, *et al*. Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial[J]. Int J Nurs Stud, 2009, 46(6): 753-758.

[18] 童南伟. 中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 189-195.

(**收稿**:2015-07-06;**修回**:2015-08-16)

(编辑 王小寒)