临床研究 文章编号:0253-3626(2010)12-1878-03

胰岛素强化治疗对多发伤患者免疫状态的影响

刘 丹,周发春

(重庆医科大学附属第一医院急诊科、中心 ICU,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨胰岛素强化治疗对多发伤患者免疫因子的影响。方法:54 例 ICU 病房的多发伤患者随机分为强化治疗组(I 组)(n=28)和常规治疗组(M 组)(n=26),I 组血糖控制在 4.4 ~ 6.1 mmol/L,对照组血糖控制在 10.0 ~ 11.1 mmol/L,观察并测定 2 组治疗前和治疗后第 1、3、5 d 病人血清 C- 反应蛋白(C-reactive Protein,CRP)、白细胞介素 -6(Interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)及病死率等。结果:54 例重症多发伤病人治疗前血清 CRP、IL-6、TNF-α 较正常水平均明显升高,治疗组血清 CRP、IL-6 在治疗后第 5 d 与 M 组对比差异有统计学意义(P<0.05),TNF-α 从治疗后第 1 d 开始低于 M 组(P<0.05),在治疗后第 5 d 下降有更明显的趋势,差异有统计学意义(P<0.05)。结论:多发伤患者应激性高血糖胰岛素强化治疗,控制血糖在 4.4 ~ 6.1 mmol/L 水平,可降低患者血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平,降低病死率。

【关键词】应激性高血糖;多发伤;胰岛素强化治疗;免疫因子

【中国图书分类法分类号】R587 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-07-16

The effect of intensie insulin therapy on immune status for polytrauma patients

LIU Dan, et al

(*Department of Emergency, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the effect of intensie insulin therapy on immune status of polytrauma patients in ICU. *Methods*: Fifty-four polytrauma patients in ICU were randomly divided into two groups, the insulin intensive therapy group (I group)(n=28) and control group (M group)(n =26).The blood glucose in the I group was controlled at 4.4 to 6.1 mmol/L, and the blood glucose in M group was controlled at 10.0 to 11.1 mmol/L.The two groups were observed and compared the CRP, IL-6 and TNF-α in serum before therapy and after therapy 1, 3, 5 d, also compared the mortality. *Results*: The CRP, IL-6 and TNF-α in serum is more higher than normal before therapy in all the patients.Serum CRP, IL-6 in the first five days after therapy were significantly lower in I group group than those in M group (P<0.05), TNF-α in the first days after therapy were significantly lower in the I group than those in M group (P<0.05), and then has obvious trend to fallen in the first five days after treatment(P<0.05). *Conclusion*: Intensive insulin therapy and keeping blood glucose at 4.4 to 6.1 mmol/L can reduce the mortality and CRP, IL-6 and TNF-α in serum for the critically polytrauma patients patients.

【Key words】Stress hyperglycemia; Polytrauma; Intensie insulin therapy; Immune factors

创伤应激后血糖常会高于正常值范围称为"应激性高血糖"。研究表明创伤后持续血糖升高与感染并发症、多器官功能不全综合征发生率、死亡率等呈正相关[1-4]。危重疾病状态时,免疫细胞和其他组织如肺释放的多种炎症因子,对应激性高血糖的产生具有十分重要的作用,主要有 C- 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白细胞介素 -6(Interleukin-6,IL-6)、白细胞介素 -1(Interleukin-1,IL-1)和肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)等[5]。本研究对 54 例入住综合ICU的多发创伤患者进行随机对照研究,以观察胰岛素强化治疗前后患者循环中 CRP、IL-6、TNF-α 水平变化以及与应激性高血糖相关性,现报告如下。

作者介绍:刘 丹(1984-),女,硕士,研究方向:重症医学。

通讯作者:周发春,男,副教授,E-mail: zfc88@126.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2006 年 1 月至 2008 年 12 月我院中心 ICU 收治的多发伤重症病人,全部病例采用损伤严重程度评分(Injury severity score,ISS)[6],作为选择标准,将 ISS 评分≥22 分且伤后时间<72 h 的多发伤病人入选本研究。排除标准:既往有Ⅰ型糖尿病或Ⅱ型糖尿病、免疫系统疾病以及长期使用免疫调节药物者。根据上述标准入选 54 例,其中车祸伤 29 例,高处坠落伤 17 例,地震伤 3 例,爆炸伤 4 例,其他 1 例,研究内容均经病人家属知情同意。

1.2 研究方法

将 54 例病人随机分为 I 组(目标血糖 4.4 ~ 6.1 mmol/L)和 M 组(目标血糖 10.0 ~ 11.1 mmol/L),分别为 28 例和 26 例。

I 组:车祸伤 16 例,高处坠落伤 8 例,地震伤 2 例,爆炸伤 2 例。M 组:车祸伤 13 例,高处坠落伤 9 例,地震伤 1 例,爆炸伤 2 例,其他 1 例。2 组均使用胰岛素持续泵入的方法控制至目标血糖。I 组,使用 Leuven 方案,当血糖高于 6.1 mmol/L 开始泵入胰岛素 1 ~ 2 U/h,每 0.5 ~ 2 h 测 1 次指尖毛细血管血糖,根据血糖水平调整胰岛素用量,在 24 h 内使血糖维持在 4.4 ~ 6.1 mmol/L。M 组,使用 vanden Berghe 等研究胰岛素常规治疗方案:当血糖高于 11.1 mmol/L 开始泵入胰岛素 1 ~ 2 U/h,每 0.5 ~ 2 h 测 1 次指尖毛细血管血糖,根据血糖水平调整胰岛素用量,在 24 h 内使血糖维持在 10.0 ~ 11.1 mmol/L,连续使用 1 周。达到目标后血糖测定间隔可适当延长。2 组分别于治疗前和治疗后 1、3、5 d 留取患者外周静脉血标本(5 ml/次),离心分离血清,测定病人血清 CRP、IL-6 和 TNF-α。

1.3 检测方法

血糖:酶电极法测定,美国强生"稳豪"型血糖仪;CRP:免疫散射比浊法测定(武汉博士德);IL-6:ELISA 测定(武汉博士德);TNF-α:放免法测定(武汉博士德)。

1.4 统计学方法

检测结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析,2 组病人血清 CRP、IL-6 和 TNF-α 采用单因素方差分析及 q 检验,2 组病人治疗后第 1 d 血清 CRP、IL-6、TNF-α 与血糖的关系分别应用一元线性相关分析,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组病人基本情况

发生应激性高血糖的重症多发伤病人 2 组共入选 54 例,病人年龄、APACHE Ⅱ评分差异无统计学意义。2 组病人平均血糖实际控制水平达到目标血糖,其平均血糖值之间差异有统计学意义($P<0.05$);I 组需要应用更多的外源性胰岛素,平均每日胰岛素用量明显高于 M 组($P<0.05$)(见表 1)。

2.2 2 组血清的 CRP、IL-6、TNF-α 水平变化及与应激性高血糖相关性

54 例重症多发伤病人治疗前血清 CRP、IL-6、TNF-α 较正常水平均明显升高,血清 CRP($r=0.631$,$P<0.01$)、IL-6($r=0.572$,$P<0.05$)、TNF-α($r=0.533$,$P<0.05$)与血糖水平均呈正相关;2 组间血清 CRP、IL-6、TNF-α 差异均无统计学意义($P>0.05$)。经治疗,血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平均较治疗前下降。I 组血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平下降有明显趋势。其中血清 CRP 在治疗后第 5 d 与 M 组对比差异有统计学意义($P<0.05$),血清 IL-6 在治疗后第 5 d 与 M 组差异有统计学意义($P<0.05$)。TNF-α 从治疗后第 1 d 开始低于 M 组($P<0.05$),在治疗后第 5 d 下降有更明显的趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)(见表 2、3、4)。

2.3 低血糖反应和预后

I 组在控制血糖的过程中有 2 例发生低血糖反应,占 7.14%(2/28),即时血糖为 2.5 mmol/L 和 2.7 mmol/L,无意识障碍,予以暂停胰岛素,并给予 10%葡萄糖注射液输注后改善;常规组无低血糖发生。I 组死亡 2 例,占 7.14%(2/28),常规组死亡 6 例,占 23.08%(6/26),均系严重创伤后出血导致弥散性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征并迅速进展为多器官功能障碍综合征,于入 ICU 后 4~10 d 内死亡。

3 讨 论

应激性高血糖是指机体应激时血糖升高超过正常值范围而出现高血糖甚至尿糖,又称应激型糖尿病。其非严格的定义为:入院后随机 2 次以上测量,其空腹血糖≥6.9 mmol/L(126 mg/dl)或随机血糖≥11.1 mmol/L(200 mg/dl)。严重创伤患者即使不伴有糖尿病,出现应激性高血糖在临床亦相当常见[1]。创伤应激所致高分解状态直接增加葡萄糖产量,并诱发组织胰岛素抵抗(Insulin resistance,IR)而减少糖的利用,成为应激性高血糖的直接成因。同时,目前认为严重创伤后下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴被激活释放糖皮质激素;交感 - 肾上腺髓质轴兴奋肾上腺素等分泌增多;加上胰高血糖素、生长激素的释放显著增加,这些激素的分泌促进了糖异生,也会促使患者发生应激性高血糖。

对于严重创伤的患者发生应激性高血糖往往会加重病情、营养供给不足、增加并发症发生的几率、影响预后、甚者

表 1 2 组病人基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	ISS 评分	治疗前血糖(mmol/L)	血糖实际控制水平(mmol/L)	胰岛素用量(U/d)
I 组	35.24 ± 8.76	24.78 ± 3.66	14.74 ± 3.12	5.43 ± 0.58	89.52 ± 14.95
M 组	37.08 ± 7.57	25.31 ± 4.45	15.37 ± 2.99	10.51 ± 0.47*	47.86 ± 11.63*

注:* 与 I 组比较,$P<0.05$

表 2 2 组血清 CRP(mg/L)变化

组别	I 组(n=28)	M 组(n=26)
治疗前	117.53 ± 23.46	124.55 ± 26.48
治疗后 1 d	161.11 ± 63.67	152.71 ± 66.15
治疗后 3 d	148.09 ± 53.76	133.13 ± 43.62
治疗后 5 d	40.92 ± 14.46*	87.50 ± 30.20

注:* 与 M 组比较,$P<0.05$

表 3 2 组血清 IL-6(ng/L)变化

	I 组(n=28)	M 组(n=26)
治疗前	135.30 ± 47.07	140.46 ± 47.44
治疗后 1 d	145.51 ± 57.09	165.99 ± 57.81
治疗后 3 d	50.70 ± 13.97	60.55 ± 22.29
治疗后 5 d	28.76 ± 6.62*	47.45 ± 17.24

注:* 与 M 组比较,$P<0.05$

表 4 2 组血清 TNF-α(ng/L)变化

组别	I 组(n=28)	M 组(n=26)
治疗前	316.36 ± 30.93	334.02 ± 8.35
治疗后 1 d	254.37 ± 39.50*	325.17 ± 29.42
治疗后 3 d	162.44 ± 39.90*	288.86 ± 28.51
治疗后 5 d	99.71 ± 13.43*	254.73 ± 29.31

注:* 与 M 组间比较,P<0.05

危及生命。Yendamuri 等[8]对 738 例创伤患者的研究显示,血糖轻度升高(>7.15 mmol/L)或中度升高(>11.11 mmol/L)患者的住院时间及死亡率均增加,呼吸、泌尿系统感染显著增加。同时严重创伤后出现的"炎性介质瀑布效应"是导致急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血、多器官功能障碍综合征等严重并发症的中心环节。在危重病人产生应激性高血糖和 IR 的机制中,细胞因子作为全身性炎症介质可通过刺激反向调节激素分泌以及导致 IR 而产生高血糖效应[9]。而创伤患者 TNF-α、IL-6、IL-1 释放增加,可致骨骼肌和肝 IR,直接抑制胰岛素释放,并与儿茶酚胺协同作用促进肝葡萄糖产生,致应激性高血糖[10]。本研究证实,54 例多发伤患者胰岛素强化治疗前,血清中 CRP、IL-6、TNF-α 较正常水平均明显升高,且与血糖水平均呈正相关。2 者相互作用形成恶性循环,最终加重全身炎症反应,将患者推向 MODS 的危境。因此,控制高血糖必然成为抢救危重患者生命的一项重要措施。

胰岛素能拮抗 TNF-α、巨噬细胞抑制因子等细胞因子的活性,是体内重要的抗炎物质。特别是从 2001 年 Berghe等提出胰岛素强化治疗以来,已经证明胰岛素强化治疗不仅可以有效、快捷地控制高血糖,而且还能改善机体的免疫功能,降低感染发生率,从而改善患者的预后[11-16],在危重创伤的抢救中胰岛素强化治疗日益受到重视。本研究发现多发伤患者血清 IL-6、CRP 在胰岛素强化治疗第 5 d 显著低于 M 组,TNF-α 在胰岛素强化治疗后第 1 d 低于对照组。此外,I 组血糖水平控制得更好,及时纠正了糖代谢紊乱,改善能量代谢。因此,胰岛素强化治疗能在一定程度上拮抗创伤后机体的过度炎症状态,这种抗炎效应可能会成为降血糖、促进合成代谢作用之外胰岛素强化治疗又一个改善创伤患者预后的重要因素。

但是必须注意胰岛素强化治疗的并发症"低血糖"的危害。严重低血糖可致神经系统不可逆的损害,甚至死亡。强化胰岛素治疗在严格控制血糖的同时,应警惕该治疗会增加低血糖的风险。在本实验中,密切监测血糖,当患者出现低血糖,及时处理,胰岛素强化治疗并未增加发生低血糖的风险,有关这方面的问题,尚需更大样本量作进一步研究。

参 考 文 献

[1] Digman C, Borto D, Nasraway S A J. Hyperglycemia in the critically ill[J].Nutr Clin Care, 2005, 8(2): 93-101.

[2] Vriesendorp T M, DeVries J H, Hulscher J B, et al.Early postoperative hyperglycaemia is not a risk factor for infectious complications and prolonged in-hospital stay in patients undergoing oesophagectomy: a retrospective analysis of ap rospective trial[J].Crit Care, 2004, 8(6): 437-442.

[3] Vanden B G, Wouters P, Weekers F, et al.Intensive insulin therapy in critically ill patients [J].N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.

[4] Van den Berghe G. Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU[J].Int J Obes RelatMetab Disord, 2002, 26(3): 3-8.

[5] Web S.The role of mediators in sepsis reolution[J]. Advances in sepsis, 2002, 2: 8-14.

[6] Baker S P, O'Neill B, Haddon W J, et al.The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care[J].Trauma, 1974, 14: 187-196.

[7] Digman C, Borto D, Nasraway S A J. Hyperglycemia in the critically ill[J].Nutr Clin Care, 2005, 8(2): 93-101.

[8] Yendamuri S, Fulda G J, Tinkoff G H, et al.Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma[J]. J Trauma, 2003, 55 (1): 33-38.

[9] Montori V M, Bistrian B R, MeMahon M M.Hylceycemia in acutely ill patients[J]. JAMA, 2002, 288(17): 2167-2169.

[10] Mesotten D, Swinnen J V, Vanderhoydonc F, et al, Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy[J]. J Clin EndocrinolMetab, 2004, 89 (1): 219-226.

[11] Taylor B E, Schallom M E, Sona C S, et al.Efficacy and safety of an insulin protocol in a surgical ICU[J].J Am Surg, 2006, 202(1): 1-9.

[12] Van den Berghe G, Wouters P.Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J].N Eng J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.

[13] Orford N R.Intensive insulin therapy in septic shock[J].Crit Care Resusc, 2006, 8(1): 230-234.

[14] 赵晓东,马俊勋,闫柏刚,等.严重创伤患者早期胰岛素强化治疗对预后的影响[J].中国急救医学,2007,27(9):769-772.

[15] Butler S O, Btaiche I F, Alaniz C.Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients[J].Pharmacotherapy, 2005, 25 (7): 963-976.

[16] Krinsley J S.Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients[J].Mayo Clin Proc, 2004, 79 (8): 992-1000.

(责任编辑:张学颖)