

• 论著 •

危重病患者抢救中胰岛素强化治疗的探讨

王灵聪 雷澍 吴艳春 吴建浓 王兰芳 关天容 蒋慧芳 倪海祥 叶雪惠

【摘要】 目的 观察胰岛素强化治疗能否改善重症监护室(ICU)危重患者的预后。**方法** 将 116 例危重患者随机分为传统治疗组(CT 组)和胰岛素强化治疗组(IT 组),每 4 h 监测 1 次床旁血糖。当 CT 组血糖 > 11.9 mmol/L 时,皮下注射中性可溶性胰岛素控制血糖在 $10.0 \sim 11.1$ mmol/L;当 IT 组血糖 > 6.1 mmol/L 时,皮下注射胰岛素控制血糖在 $4.4 \sim 6.1$ mmol/L。记录患者 ICU 住院时间、使用呼吸机时间、气管插管或气管套管留置时间、每日早 6 时平均血糖、每日提供的平均热量、每日胰岛素用量、每日简化治疗干预评分系统-28(TISS-28)评分、人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)、 $CD4^+/CD8^+$ 、死亡、低血糖、肾功能损害(血肌酐 > 221 μ mol/L)和高胆红素血症(总胆红素 > 34.2 μ mol/L)、输红细胞及发热(口温 > 38.5 $^{\circ}\text{C}$)例数。**结果** CT 组病死率(44.83%)远远高于 IT 组(12.07%),差异有显著性($P < 0.01$);患者 ICU 住院时间、使用呼吸机时间、气管插管留置时间、每日早 6 时平均血糖、每日 TISS-28 评分均明显高于 IT 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);每日胰岛素用量、HLA-DR、 $CD4^+/CD8^+$ 均明显低于 IT 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。两组并发症比较,CT 组患者发生肾功能损害、输注红细胞及发热例数均明显高于 IT 组(P 均 < 0.01)。**结论** 胰岛素强化治疗控制危重患者血糖在 $4.4 \sim 6.1$ mmol/L 水平确能降低患者的病死率。

【关键词】 危重病; 重症监护室; 高血糖; 胰岛素强化治疗

Intensive insulin therapy in critically ill patients WANG Ling-cong*, LEI Shu, WU Yan-chun, WU Jian-nong, WANG Lan-fang, GUAN Tian-rong, JIANG Hui-fang, NI Hai-xiang, YE Xue-hui.
*Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of intensive insulin therapy on improving the condition of critically ill patients. **Methods** A prospective, randomized, controlled study involving adults receiving mechanical ventilation was performed. On admission, critically ill patients were randomly assigned to receive intensive insulin therapy (infusion of insulin only if the blood glucose level exceeded 6.1 mmol/L and maintenance of blood glucose at a level 4.4–6.1 mmol/L, IT group) and conventional treatment (infusion of insulin only if the blood glucose level exceeded 11.9 mmol/L and maintenance of blood glucose at a level 10.0–11.1 mmol/L, CT group). The blood glucose was detected every 4 hours. The days of stay in the intensive care unit (ICU), time of the ventilatory support needed, the time for retention of tracheal intubation, the morning blood glucose level (6 am), the intake of nonprotein calories per day, the dosage of required insulin per day, therapeutic intervention scoring system-28 (TISS-28) score, human leukocyte antigen (locus) DR (HLA-DR), $CD4^+/CD8^+$, the mortality rate, acute renal failure (serum creatine > 221 μ mol/L), bilirubinemia (total bilirubin > 34.2 μ mol/L), the number of patients who received red-cell transfusions, fever (temperature in mouth > 38.5 $^{\circ}\text{C}$) and the rate of hypoglycemia were determined and registered. **Results** In a total of 116 patients enrolled, intensive insulin therapy reduced mortality rate (44.83% with conventional treatment, compared with 12.07% with intensive insulin therapy, $P < 0.01$). Intensive insulin therapy reduced the days of stay in ICU, TISS-28 score per day, time of the ventilatory support needed, time for retention of tracheal intubation, mean morning blood glucose levels (6 am) compared with those in CT group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and patients receiving intensive insulin therapy were less likely to require intensive care. Intensive insulin therapy also raised consumption of insulin per day, HLA-DR and $CD4^+/CD8^+$ obviously ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compare with the morbidity between two groups, the incidence of fever due to infection, acute renal failure and red-cell transfusions were higher in CT group (all $P < 0.01$). **Conclusion** Intensive insulin therapy maintaining blood glucose at a level 4.4–6.1 mmol/L reduces mortality rate among critically ill patients.

【Key words】 critical illness; intensive care unit; hyperglycemia; intensive insulin therapy

基金项目:浙江省教育厅基金资助项目(20030930)

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学附属第一医院 ICU (王灵聪,雷澍,吴艳春,吴建浓,王兰芳,关天容,倪海祥,叶雪惠); 浙江省立同德医院(蒋慧芳)

作者简介:王灵聪(1969–),男(汉族),浙江温岭人,副教授,医学硕士,副主任医师。

危重患者即使无糖尿病史,在应激情况下也常伴有高血糖和胰岛素抵抗(IR),而显著的高血糖将使危重患者发生许多并发症^[1-6]。对 116 例入住本院重症监护室(ICU)的危重患者进行前瞻性随机对照研究,以观察胰岛素强化治疗控制危重患者血糖在

正常水平(4.4~6.1 mmol/L)能否改善其预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2003 年 1 月—2005 年 1 月我院 ICU 住院且接受机械通气的危重患者 116 例,按照随机数字表法将患者分成传统治疗组(CT 组)和胰岛素强化治疗组(IT 组)。CT 组 58 例中男 38 例,女 20 例;平均年龄(65.1±10.1)岁;治疗前血糖>6.1 mmol/L 27 例,>11.1 mmol/L 22 例;急性生理学与健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ):入 ICU 24 h(16.67±6.81)分,48 h(14.26±6.93)分;慢性阻塞性肺疾病(COPD)17 例,脑血管意外 10 例,外科术后 10 例,重症肺炎 5 例,冠心病 3 例,糖尿病 6 例,肿瘤 2 例,血液病 3 例,肾功能不全 1 例,肝硬化 1 例。IT 组 58 例中男 40 例,女 18 例;平均年龄(67.2±11.0)岁;治疗前血糖>6.1 mmol/L 35 例,>11.1 mmol/L 16 例;APACHE Ⅱ 评分:入 ICU 24 h(14.26±6.92)分,48 h(15.07±6.90)分;COPD 16 例,脑血管意外 7 例,外科术后 10 例,重症肺炎 6 例,冠心病 3 例,糖尿病 7 例,肿瘤 3 例,血液病 3 例,肾功能不全 2 例,肝硬化 1 例。两组一般资料比较差异均无显著性(P 均>0.05),有可比性。

1.2 研究方法 & 观察指标:按事先制定的按不同组别、血糖浓度选用相应胰岛素用量方案。患者入住 ICU 当日静脉给予葡萄糖 200~300 g,次日起给予全胃肠外营养(TPN)、胃肠外营养(PN)结合肠内营养(EN)或全肠内营养(TEN)鼻饲,尽早使用 TEN 持续鼻饲,每日非蛋白热量 104.6~125.5 kJ/kg,其中脂肪:糖为 4:6,氮为 0.13~0.26 g/kg。转入 ICU 后每 4 h 监测 1 次床旁血糖。当 CT 组患者血糖>11.9 mmol/L 时,皮下注射中性可溶性胰岛素,控制血糖在 10.0~11.1 mmol/L。当 IT 组患者血糖>6.1 mmol/L 时,皮下注射胰岛素,控制血糖在 4.4~6.1 mmol/L。记录患者 ICU 住院时间、使用呼吸机时间、气管插管或气管套管留置时间、每日早 6 时平均血糖、每日所需平均热量和胰岛素用量、每日简化治疗干预评分系统-28(TISS-28)评分、死亡、肾功能损害(血肌酐>221 μmol/L)、高胆红

素血症(总胆红素>34.2 μmol/L)、输红细胞、发热(口温>38.5 ℃)及低血糖例数。对其中每组 33 例患者均测定人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)和 CD4⁺/CD8⁺。

1.3 统计学处理:采用 SPSS 11.5 统计软件。数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗情况比较(表 1):CT 组患者 ICU 住院时间、使用呼吸机时间、气管插管留置时间、血糖、TISS-28 评分均明显高于 IT 组,日胰岛素用量明显小于 IT 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);两组日平均热量比较差异无显著性。

2.2 两组病死率及并发症比较(表 2):CT 组患者病死率明显高于 IT 组,差异有显著性($P < 0.01$)。CT 组肾功能损害、输注红细胞及发热例数均明显高于 IT 组(P 均<0.01);CT 组出现低血糖的例数少于 IT 组,高胆红素血症的例数多于 IT 组,但差异均无显著性(P 均>0.05)。

表 2 两组病死率及并发症比较

Table 2 Comparison of the mortality rate and morbidity of complications between two groups

组别	例数 (例)	病死率 [例(%)]	肾功能 损害(例)	高胆红素 血症(例)	输注红细 胞(例)	发热 (例)	低血糖 (例)
CT 组	58	26(44.83)	13	10	21	28	2
IT 组	58	7(12.07)	2	6	10	14	6
χ^2 值		15.29	9.26	1.16	5.33	7.32	1.21
P 值		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05

2.3 两组 HLA-DR 和 CD4⁺/CD8⁺ 变化(表 3):CT 组 HLA-DR 和 CD4⁺/CD8⁺ 均明显小于 IT 组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

表 3 两组 HLA-DR 和 CD4⁺/CD8⁺ 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of HLA-DR and CD4⁺/CD8⁺ between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	HLA-DR(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
CT 组	33	28.78±19.54	1.63±0.65
IT 组	33	41.23±19.67	2.28±0.97
t 值		-2.54	-3.10
P 值		<0.05	<0.01

表 1 两组治疗情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the therapy indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	住 ICU 时间 (d)	使用呼吸机 时间(d)	气管插管留置 时间(d)	日平均血糖 (mmol/L)	日平均热量 (kJ)	日胰岛素用量 (mU/L)	日 TISS-28 评分(分)
CT 组	58	12.88±8.29	9.21±8.56	14.82±9.23	10.3±1.4	5 774.3±636.8	17.77±10.94	24.15±4.72
IT 组	58	9.14±5.45	6.02±5.47	7.00±5.37	5.5±3.8	5 744.3±641.6	32.30±19.75	20.51±4.13
t 值		2.87	2.39	2.13	24.71	0.25	-4.90	4.42
P 值		<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

3 讨论

研究表明,危重患者应激情况下高血糖和 IR 产生的原因主要是由于各种疾病突发强烈刺激,激活机体神经内分泌系统,致使代谢激素(儿茶酚胺、皮质醇、胰高血糖素、生长激素)分泌异常,发生组织 IR^[7-9],而显著的高血糖将使危重患者发生许多严重的并发症^[1-3]。故危重患者应控制血糖,但究竟应该控制在多少范围,一直都有争议。DIGAMI(diabetes mellitus insulin glucose infusion in acute myocardial infarction)课题组发现,糖尿病患者并发急性心肌梗死后,采用胰岛素强化治疗控制血糖水平 $<11.9\text{ mmol/L}$ 能明显提高长期存活率^[10]。van den Berghe 等^[11]报告,对 1 548 例外科 ICU 术后机械通气患者使用胰岛素强化治疗控制血糖在正常水平,患者的病死率及并发症发生率均明显低于 CT 组(血糖 $10.0\sim11.1\text{ mmol/L}$)。但由于该组研究对象仅局限于外科 ICU 患者,结果不一定完全适用于综合性 ICU 的危重患者。本研究显示,不管患者有无糖尿病史,胰岛素强化治疗控制危重患者血糖在 $4.4\sim6.1\text{ mmol/L}$,确能明显降低患者的病死率和并发症发生率,这一结论与文献^[11]相符;CT 组病死率要高于 van den Berghe 等^[11]报道的 CT 组病死率,这可能与我们所观察的患者入院后 APACHE II 评分过高、病情较重有关。胰岛素强化治疗后患者病死率的下降也间接解释了生长激素治疗危重患者失败的原因,实质上是生长激素加重了 IR 和高血糖,从而使危重患者病死率加倍^[12]。

有研究显示,胰岛素强化治疗使血糖控制在正常范围内,通过改善血流动力学状态而防止肾功能不全^[13,14],本研究中 IT 组肾功能损害发生数明显少于 CT 组。胰岛素强化治疗维持足够的糖和胰岛素供应,保持正常胆汁分泌,防止胆汁阻塞,从而防止高胆红素血症的发生及溶血,而减少输血^[11],本研究中两组患者的高胆红素血症发生率差异虽无显著性,但 IT 组的发生率比 CT 组低;IT 组输血减少,说明胰岛素强化治疗能改善红细胞生成或减少溶血。胰岛素强化治疗期间 IT 组发热人数减少,与其 HLA-DR 和 CD4⁺/CD8⁺增高有一定联系,控制血糖在正常范围内有助于激活 B 细胞或 T 细胞的表面表达,从而有利于机体免疫系统的建立和维护,提示胰岛素强化治疗能降低感染发生率。胰岛素强化治疗能缩短呼吸机使用时间 & 气管插管留置时间,与胰岛素的使用直接促进肌肉合成及降低了多

发性神经肌肉病发生危险有关^[11],IT 组 ICU 住院时间缩短,TISS-28 评分明显下降,说明胰岛素强化治疗能节约 ICU 资源,降低患者总体医药费用。频繁发生低血糖的危重患者病死率要大大提高,这与病情严重程度密切相关。虽然胰岛素强化治疗时低血糖发生率有所增加,但与 CT 组比较差异并无显著性。故危重患者在严密监测血糖的情况下,胰岛素强化治疗是安全的。

因此,我们认为胰岛素强化治疗控制危重患者血糖在 $4.4\sim6.1\text{ mmol/L}$ 水平能降低患者病死率。

参考文献:

- McCowan K C, Malhotra A, Bistran B R. Stress-induced hyperglycemia[J]. Crit Care Clin, 2001, 17: 107-124.
- Scott J F, Robinson G M, French J M, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia; the glucose insulin in stroke trial (GIST)[J]. Stroke, 1999, 30: 793-799.
- Fietsam R Jr, Bassett J, Glover J L. Complications of coronary artery surgery in diabetic patients[J]. Am Surg, 1991, 57: 551-557.
- Cerra F B. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support[J]. Surgery, 1987, 101: 1-14.
- Wolfe R R, Herndon D N, Jahoor F, et al. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids[J]. N Engl J Med, 1987, 317: 403-408.
- Shangraw R E, Jahoor F, Miyoshi H, et al. Differentiation between septic and postburn insulin resistance[J]. Metabolism, 1989, 38: 983-989.
- Weise K, Zaritsky A. Endocrine manifestations of critical illness in the child[J]. Pediatr Clin North Am, 1987, 34: 119-130.
- 吴荣荣, 朱钦霞, 肖洒, 等. 危重患者应激激素和血糖水平的变化[J]. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 497-500.
- 湛剑飞, 马雅玲, 丁萍, 等. 急性脑梗死患者血浆内皮素胰岛素水平及与中医证候量值的关系研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9: 108-110.
- Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus [J]. BMJ, 1997, 314: 1512-1515.
- 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: 1359-1367.
- Takala J, Ruokonen E, Webster N R, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. N Engl J Med, 1999, 341: 785-792.
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction; a placebo-controlled randomised trial[J]. Lancet, 2000, 356: 2139-2143.
- Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 97-104.

(收稿日期: 2005-01-29 修回日期: 2006-08-18)

(本文编辑: 李银平)