

# 强化胰岛素治疗对重症监护患者病死率影响的 Meta 分析

李江 李伦 马彬 杨克虎

**【摘要】 目的** 系统评价强化胰岛素治疗(IIT)对重症监护病房(ICU)患者病死率的影响。**方法** 计算机全面检索收集 1966—2009 年发表的关于 IIT 对 ICU 患者病死率影响的随机对照临床试验文献,并严格评价符合纳入文献的质量,用 RevMan 5.0 软件进行数据分析。**结果** 最终纳入 23 个研究,共 11 216 例患者。Meta 分析结果显示:IIT 方案可有效降低重症监护患者的病死率(包括内科 ICU、外科 ICU 及综合 ICU 中的病死率),降低患者在 ICU 期间的感染率和并发症发生率,也可以使目标血糖达到最佳范围,但 IIT 组低血糖发生率略高于传统胰岛素治疗(CIT)组。**结论** IIT 治疗方案比 CIT 治疗方案能明显降低 ICU 患者的病死率、感染率及并发症发生率,使目标血糖阈值达到期望的范围内,从而提高了患者生存质量;然而在低血糖的控制方面 IIT 方案不及 CIT 方案。

**【关键词】** 强化胰岛素治疗; 传统胰岛素治疗; 重症监护患者

**The influence of intensive insulin therapy on the mortality of critically ill patients in intensive care unit: a Meta-analysis** LI Jiang \*, LI Lun, MA bin, YANG Ke-hu. \* Evidence-based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: MA bin, Email: kitty\_mab@163.com

**【Abstract】 Objective** To assess the influence of intensive insulin therapy (IIT), as compared with conventional insulin therapy (CIT), on mortality of critically ill patients in the intensive care unit (ICU) by Meta-analysis. **Methods** Computer retrieval was conducted to search for randomly controlled trials (1966 - 2009) to compare the result of IIT and CIT. The quality of included studies was critically evaluated and data were analyzed by using the Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software. **Results** A total of 23 studies were included in the Meta-analyses, consisting 11 216 patients. This Meta-analysis showed that there were significant difference between IIT and CIT in the mortality (unselected in the medical, surgical and mixed ICU), with significant lowering in IIT group. There was remarkable lowering of infection rate and the complication rate in IIT group compared with CIT group. However, the incidence of hypoglycemia was slightly lower in CIT group. **Conclusion** IIT tends to lower the mortality rate, infection rate, and complications in critically ill patients in the ICU as compared with CIT. Also with IIT the target blood glucose can be easier reached than CIT. The therapy can improve the quality of life. However, IIT is not as good as CIT in the control of hypoglycemia.

**【Key words】** intensive insulin therapy; traditional insulin therapy; intensive care patient

重症监护患者不论有无糖尿病史,都会由于应激状态而产生应激性血糖升高,发生糖代谢紊乱,并由此导致一系列严重后果<sup>[1]</sup>。传统的血糖控制原则是当血糖水平超过 11.0~14.0 mmol/L 时需进行控制<sup>[2]</sup>,使其达到 9.9~11.0 mmol/L<sup>[3]</sup>。但如此相对较高的血糖状态长期存在,会使糖基化反应增强,氧自由基生成增加,使胰腺 B 细胞受到损害<sup>[4]</sup>。因此,临床上多采用强化胰岛素治疗(IIT),将血糖水

平控制在 4.4~6.1 mmol/L。但也有研究显示,IIT 并没有显示出明显的优势,反而会导致严重低血糖的发生以及由低血糖引起的死亡<sup>[5]</sup>。因此,本研究中采用 Cochrane 系统评价方法,系统评价重症监护病房(ICU)患者血糖控制的最佳方法及目标血糖值域,以期制定一个在危重患者中可安全、方便使用的科学的血糖控制方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准和排除标准

**1.1.1 研究类型:**随机对照临床试验(RCT),无论是否实施盲法均可纳入。

**1.1.2 研究对象:**纳入血糖>6.1 mmol/L 的外科、内科及综合 ICU 的成年患者;排除儿童、老年人及血糖正常或低血糖的非 ICU 患者。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.06.010

基金项目:兰州大学循证医学中心循证医学本科生教学创新基金(2008LDEBM-B)

作者单位:730000 甘肃兰州,兰州大学循证医学中心(李江、李伦、马彬、杨克虎);兰州大学第一临床医学院(李江);兰州大学第二临床医学院(李伦)

通信作者:马彬,Email:kitty\_mab@163.com

**1.1.3 干预措施:**采用 IIT 的方案(将血糖控制在 4.4~6.1 mmol/L)对比传统胰岛素治疗(CIT)方案(将血糖控制在 10.0~11.1 mmol/L)。

**1.1.4 结局指标:**①主要结局指标有病死率、低血糖发生率;②次要结局指标为目标血糖控制程度、ICU 感染率、并发症发生率。

**1.2 检索策略:**计算机检索 Pubmed (1966—2009 年)、EMbase (1984—2009 年)、Cochrane Library (2009 年第 1 期)、CNKI (1994—2009 年)和 VIP (1990—2009 年);检索词包括:危重患者,ICU 患者,重症监护患者,胰岛素治疗,血糖控制,intensive insulin therapy, tight insulin therapy, IIT, insulin-mediated therapy, conventional glycemic control, conventional insulin therapy, traditional insulin therapy, intensive care unit patients, surgical ICU patients, critically ill patients, acute injury patients 等。同时对检索到的文献后参考文献进行手工检索。

**1.3 资料提取:**由两个人独立按照纳入标准和排除标准对文献进行筛选,逐一核对,用事先设计的资料提取表格提取信息,包括纳入者的基本情况、干预措施、结局指标等。

**1.4 质量评价:**方法学质量依据 Cochrane 系统评价员手册 4.2.6 评定纳入文献的质量。评价内容包括:①随机方法:充分、不充分、不清楚。②分配隐藏:充分、不充分、不清楚。③盲法:充分、不充分、不清楚。④是否描述退出失访情况,是否采用意向处理。

**1.5 资料分析方法:**采用 RevMan 5.0 统计软件对入选文献进行分析,对各项研究中的病死率、低血糖发生率、并发症发生率等各结局指标分别进行  $\chi^2$  检验。若异质性检验  $P > 0.05$  认为数值为同质性,则采用固定效应模型;若  $P \leq 0.05$  认为存在异质性,采用随机效应模型。标准化均数差(SMD)或加权标准差(WMD)为本研究的效应指标,其 95%可信区间(CI)为治疗效果的分析统计量。另外,根据可能出现异质性的因素进行亚组分析,如亚组只有一项研究,仍采用与 Meta 分析相同的统计量。若原始研究未提供意向性分析的统计资料,则系统评价仍以符合方案的数据为准。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果:**检索相关数据库,最终纳入了 23 个研究,其中内科 ICU 研究 5 个<sup>[6-10]</sup>,外科 ICU 研究 8 个<sup>[11-18]</sup>,综合 ICU 研究 10 个<sup>[19-28]</sup>。将病死率、低血糖发生率作为最主要结局指标,针对 IIT 和 CIT 对病死率影响的研究有 20 篇<sup>[7,9-17,19-28]</sup>,其中包

括住 ICU 期间的病死率;针对低血糖发生率的研究有 17 篇<sup>[6-12,15-16,18-20,23-24,26-28]</sup>。作为次要指标提示血糖浓度在正常范围且有具体指标的有 3 篇<sup>[14,19-20]</sup>。

**2.2 方法学质量评价结果:**纳入的 23 个研究中,仅 7 个研究<sup>[10,16-17,20,22-24]</sup>描述了具体的随机方法;2 个研究<sup>[22,24]</sup>描述了具体的分配隐藏方法;1 个研究<sup>[24]</sup>描述运用了盲法;1 个研究<sup>[26]</sup>描述了失访和退出,且采用了意向处理方法;其余研究<sup>[6-25,27]</sup>的描述中均无失访情况。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 病死率:**3 个 RCT<sup>[7,9-10]</sup>(共 146 例)比较了内科 ICU 患者病死率,7 个 RCT<sup>[11-17]</sup>(共 2 422 例)比较了外科 ICU 患者病死率,10 个 RCT<sup>[19-28]</sup>(共 8 024 例)比较了综合 ICU 患者的病死率。Meta 分析显示:内科 ICU 相对比值比(OR)=0.92,95%CI 为 0.41~2.06,差异无统计学意义;外科 ICU OR=0.62,95%CI 为 0.46~0.84,综合 ICU OR=1.25,95%CI 为 0.98~1.59,差异均有统计学意义。

**2.3.2 低血糖发生率:**5 个 RCT<sup>[6-10]</sup>(共 654 例)比较了内科 ICU 患者低血糖发生率的影响因素,5 个 RCT<sup>[11-12,15-16,18]</sup>(共 1 850 例)比较了外科 ICU 低血糖发生率的影响因素,7 个 RCT<sup>[19-20,23-24,26-28]</sup>(共 7 868 例)比较了综合 ICU 低血糖发生率的影响因素。Meta 分析显示:内科 ICU OR=4.78,95%CI 为 1.93~11.84,差异无统计学意义;外科 ICU OR=4.53,95%CI 为 2.58~7.94,综合 ICU OR=10.13,95%CI 为 7.31~14.05,差异均有统计学意义。

**2.3.3 平均血糖浓度:**3 个 RCT<sup>[14,19-20]</sup>报道了平均血糖浓度,共 586 例,IIT 组 292 例,CIT 组 294 例。但由于各研究在人群、疾病因素、给药方法以及给药时间方面存在较大的临床异质性,因此仅进行了描述分析,3 个研究均显示 IIT 对 ICU 危重患者高血糖的影响比 CIT 有较好的效果。

**2.3.4 感染率:**4 个 RCT<sup>[6,11,13-23]</sup>报道了危重患者在 ICU 期间的感染率,共 1 162 例,其中 IIT 组 583 例,CIT 组 579 例。但由于研究<sup>[13]</sup>在人群、疾病因素和给药时间方面与其他研究<sup>[6,11,23]</sup>存在较大的临床异质性,因此,仅将具有同质性的研究<sup>[6,11,23]</sup>进行合并分析。Meta 分析合并显示:IIT 组感染率低于 CIT 组,OR=0.63,95%CI 为 0.48~0.81,差异有统计学意义。

**2.3.5 并发症发生率:**2 个 RCT<sup>[13-14]</sup>(共 449 例)比较了外科 ICU 的并发症发生率,3 个 RCT<sup>[24,26-27]</sup>

(共 6 729 例)比较了综合 ICU 的并发症发生率,1 个研究<sup>[10]</sup>报告了内科 ICU 的并发症发生率。Meta 分析显示:综合 ICU OR=3.04,95%CI 为 1.75~5.29,差异有统计学意义;外科 ICU OR=0.97,95%CI 为 0.67~1.41,内科 ICU OR=1.52,95%CI 为 0.06~39.65,差异均无统计学意义。

### 3 讨 论

高血糖通过影响机体发生糖代谢紊乱<sup>[29]</sup>、免疫功能以及血清炎症介质水平增高<sup>[30]</sup>,增加感染性并发症发生率,并成为独立因素影响危重症预后。然而,IIT 可以对患者的免疫球蛋白、补体及单核细胞吞噬能力有所影响,有效改善了患者的免疫功能,提高了患者的机体抵抗力<sup>[31]</sup>;而且 IIT 可以将脓毒性休克患者的血流动力学恢复到正常的值域<sup>[32]</sup>。除此之外,IIT 可明显降低肾损害的人数以及改善红细胞生成或减少溶血<sup>[33]</sup>。对危重患者进行血糖控制,目前主要有以下几种观点:血糖控制可明显减弱氧自由基对 B 细胞的损害,对维持 B 细胞的正常功能有重大作用,血糖控制可减轻全身炎症反应<sup>[34]</sup>;避免免疫功能异常,保护血管内皮<sup>[35]</sup>;保护线粒体的超微结构和功能,并能降低应激性高血糖后糖尿病肾病的发生率<sup>[36]</sup>。

IIT 是在 1993 年 6 月世界卫生组织(WHO)公布的北美“糖尿病控制与并发症试验(DCCT)”报告中首次被提出<sup>[37]</sup>,与 CIT 相对应。它是指在饮食控制和运动的基础上,通过每日 3 次或 4 次注射胰岛素,或使用胰岛素泵使血糖得到满意控制,其血糖控制目标为 4.4~6.1 mmol/L。胰岛素在降低血糖水平的同时可对抗炎症反应,可能是 IIT 降低危重患者病死率的主要机制之一。而对于低血糖,为防止因 IIT 导致的低血糖发作而出现一系列不利事件,需密切监测血糖,必要时每 30 min 监测 1 次,随时调整胰岛素用量,可以明显减少低血糖的发生。

本研究结果亦显示:除 IIT 在低血糖发生率方面略高于 CIT 外,IIT 可明显降低 ICU 患者的病死率和在 ICU 期间的感染率,表现了较好的治疗效果。但由于本研究是基于 23 个 RCT 进行的 Meta 分析,其结果可能受限于纳入研究的质量。纳入的 23 个研究质量差异较大,仅 7 个研究<sup>[10,16-17,20,22-24]</sup>描述了具体的随机方法,2 个研究<sup>[22,24]</sup>描述了具体的分配隐藏方法,因此存在选择性偏倚的可能性。仅 1 个研究<sup>[24]</sup>正确使用盲法,不排除其存在测量和实施偏倚的可能性。另外,由于科室(内科或外科)、疾病(造成病重的原因)、年龄、性别、病情(在 ICU 的

时间长)、原始血糖浓度以及原发病的不同,存在较大临床基线资料的异质性,使结果产生一定的差异性。在并发症发面,尽管对综合 ICU 患者而言,IIT 组的并发症略高于 CIT 组,但由于内、外科本身的特点,其相关并发症亦存在差异,所有研究都没有报道具体的并发症种类,这些都对指标的评价有一定影响。

总体来说,IIT 方法是目前较好的一种控制危重患者高血糖的有效方法,相比较于 CIT,其可降低危重患者的病死率和感染率,有效改善和提高患者的预后。但由于本研究纳入研究的总体质量不高,需要更多高质量的研究进一步说明 IIT 治疗方法的优越性,特别是针对不同科室,其在各种可能的并发症上的差异,以及对防止低血糖发生的有效措施。

### 参考文献

- [1] 曹相原,王晓红,马少林,等.应激性高血糖症与胰岛素抵抗的相关因素研究.中国危重病急救医学,2006,18(12):751-754.
- [2] 张琳琳,刘宝.危重病人与高血糖.安徽卫生职业技术学院学报,2006,5(2):40-41,43.
- [3] 蒋方国,宋炜.危重病人应激性高血糖的研究进展.中国现代医生,2007,45(3):79-80.
- [4] 何伟,刘杨,李彤,等.危重患者血糖管理的实施与安全性评价.中国危重病急救医学,2009,21(5):311-314.
- [5] 谢红,张雅卫.改良短期强化胰岛素治疗体会.西部医学,2008,20(2):296-297.
- [6] Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, et al. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. Anesthesiology, 2009, 110(3):611-619.
- [7] Bland DK, Fankhanel Y, Langford E, et al. Intensive versus modified conventional control of blood glucose level in medical intensive care patients, a pilot study. Am J Crit Care, 2005, 14(5):370-376.
- [8] Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. Cerebrovasc Dis, 2006, 22(2-3):116-122.
- [9] Oksanen T, Skrifvars MB, Varpula T, et al. Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. Intensive Care Med, 2007, 33(12):2093-2100.
- [10] Bruno A, Kent TA, Coull BM, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. Stroke, 2008, 39(2):384-389.
- [11] Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. Neurocrit Care, 2008, 9(2):159-166.
- [12] Azevedo JR, Lima ER, Cossetti RJ, et al. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. Arq Neuropsiquiatr, 2007, 65(3B):733-738.
- [13] Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, et al. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid

- hemorrhage; a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(3): 156-160.
- [14] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 146(4): 233-243.
- [15] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [16] Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract*, 2004, 10(Suppl 2): 46-52.
- [17] 何伟, 张彤彦, 周华, 等. 强化胰岛素治疗对外科重症患者预后的影响. *中华外科杂志*, 2007, 45(15): 1052-1054.
- [18] Yeldandi RR, Lurie A, Baldwin D, et al. Comparison of once-daily glargine insulin with twice-daily NPH/regular insulin for control of hyperglycemia in inpatients after cardiovascular surgery. *Diabetes Technol Ther*, 2006, 8(6): 609-616.
- [19] Mitchell I, Knight E, Gissane J, et al. A phase I randomised controlled trial of intensive insulin therapy in general intensive care patients. *Crit Care Resusc*, 2006, 8(4): 289-293.
- [20] 蒋慧芳, 关天容, 王灵聪. 危重病患者的加强胰岛素治疗. *江西医药*, 2005, 40(6): 315-318.
- [21] 虞文魁, 李维勤, 王晓东, 等. 胰岛素严格控制血糖对脓毒症患者的影响及其机理的初步探讨. *中华外科杂志*, 2005, 43(1): 29-32.
- [22] McMullin J, Brozek J, McDonald E, et al. Lowering of glucose in critical care: a randomized pilot trial. *J Crit Care*, 2007, 22(2): 112-118.
- [23] De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*, 2008, 12(5): R120.
- [24] NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1283-1297.
- [25] Farah R, Samokhvalov A, Zviebel F, et al. Insulin therapy of hyperglycemia in intensive care. *Isr Med Assoc J*, 2007, 9(3): 140-142.
- [26] Iapichino G, Albicini M, Umbrello M, et al. Tight glycemic control does not affect asymmetric-dimethylarginine in septic patients. *Intensive Care Med*, 2008, 34(10): 1843-1850.
- [27] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 125-139.
- [28] Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*, 2008, 36(12): 3190-3197.
- [29] 姚咏明, 孟海东. 脓毒症高血糖与胰岛素强化治疗策略. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 68-70.
- [30] 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症介质水平的影响. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(7): 406-408.
- [31] 赵晓东, 姚咏明, 马俊勋, 等. 胰岛素强化治疗对创伤患者免疫球蛋白、补体及单核细胞噬菌能力的影响. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(5): 279-282.
- [32] 董士民, 秦延军, 高玉芳. 强化胰岛素治疗对脓毒性休克患者血流动力学的影响. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(5): 290-292.
- [33] 王灵聪, 肖澍, 吴艳春, 等. 危重病患者抢救中胰岛素强化治疗的探讨. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12): 748-750.
- [34] Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3): 1082-1088.
- [35] Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*, 2004, 114(9): 1187-1195.
- [36] 荆小莉, 王东平, 李欣, 等. 银杏叶提取物对糖尿病肾病的防治作用与机制研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12(5): 282-285.
- [37] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986.

(收稿日期: 2009 04-25 修回日期: 2009-05-20)

(本文编辑: 李银平)

## • 启事 •

## 2009 年机械通气临床应用新进展学习班通知

上海同济大学附属第十人民医院将于 2009 年 8 月 21—23 日在上海举办国家级继续医学教育项目“机械通气临床应用新进展学习班(第三届)”(编号: 20090413010), 授予国家级继续医学教育项目 I 类学分 10 分。学习班以“临床应用与最新进展相结合”为宗旨, 届时将邀请国内危重病与呼吸领域的著名专家刘大为、汤耀卿、邱海波、孙波、方强、蔡映云、曹同瓦、诸杜明、瞿洪平、陈德昌、王昌惠、陈宇清、俞康龙、陆铸今等对机械通气相关知识的临床应用与新进展进行授课与交流。培训内容涵盖广泛, 从基础知识到最新进展的内容均有讲授。

学费 500 元(含资料与午餐), 早晚餐、住宿自理, 有需要者可代为安排。

住宿: 上海普善路 1 000 号 芝麻假日酒店, 约 168 元/d(标准间)。

为了便于更好地安排您的学习过程, 请欲参加者用以下方式与王启星联系: 电话: 15921416019; Email: sicustph@126.com; 回信或回执地址: 上海市延长中路 301 号, 邮编: 200072。

(上海第十人民医院外科重症监护科)