

· 论著 ·

危重患者早期血糖波动与预后的相关性研究

唐健 顾勤

【摘要】 目的 探讨危重患者早期血糖波动与预后的相关性。方法 回顾性分析 95 例危重患者的临床资料,根据入重症监护病房(ICU)28 d 预后分为死亡组(43 例)和存活组(52 例),监测住 ICU 72 h 内的血糖,比较两组入 ICU 时血糖(BG_{adm})、平均血糖(MBG)、高血糖指数(HGI)、血糖不稳定指数(GLI)、低血糖发生率、胰岛素总用量;通过多因素 logistic 回归分析确定独立危险因素,并应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)比较预测价值。结果 死亡组 BG_{adm}(mmol/L)、MBG(mmol/L)、HGI、低血糖发生率与存活组比较差异均无统计学意义(BG_{adm}: 9.87 ± 4.48 比 9.26 ± 3.07 , MBG: 8.59 ± 1.23 比 8.47 ± 1.01 , HGI₆₀: 2.45 ± 0.94 比 1.68 ± 1.05 , HGI₈₃: 0.84 ± 0.70 比 0.68 ± 0.51 , 低血糖发生率:9.30% 比 5.77%, 均 $P > 0.05$);急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分(分)、GLI、胰岛素 72 h 总用量(U)均显著高于存活组[APACHE II 评分: 23 ± 6 比 19 ± 6 , GLI: $56.96(65.43)$ 比 $23.87(41.62)$, 胰岛素 72 h 总用量: $65.5(130.5)$ 比 $12.5(90.0)$, 均 $P < 0.05$]。多因素 logistic 回归分析显示,APACHE II 评分与 GLI 为死亡独立危险因素 [APACHE II 评分:优势比 (OR) = 1.09, 95% 可信区间 (95% CI) 1.01 ~ 1.17; GLI: OR = 1.03, 95% CI 1.01 ~ 1.06, 均 $P < 0.05$]; APACHE II 评分与 GLI 的 AUC 分别为 0.69、0.71,二者无显著差异($P > 0.05$)。结论 危重患者早期血糖波动是患者入 ICU 28 d 死亡的独立危险因素,控制早期血糖波动可能有利于改善预后。

【关键词】 危重病; 血糖波动; 预后; 血糖不稳定指数

The association between early blood glucose fluctuation and prognosis in critically ill patients TANG Jian, GU Qin. Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China

Corresponding author: GU Qin, Email: icuguqin@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between early blood glucose level fluctuation and prognosis of critically ill patients. Methods A retrospective study involving 95 critically ill patients in intensive care unit (ICU) was conducted. According to the 28-day outcome after admission to ICU, the patients were divided into nonsurvivors (43 cases) and survivors (52 cases), and the blood glucose level in them was monitored in the first 72 hours. Blood glucose concentration at admission (BG_{adm}), mean blood glucose level (MBG), hyperglycemia index (HGI), glycemic lability index (GLI), incidence of hypoglycemia and total dosage of intravenous insulin for each patient were compared. The index as an independent risk factor of mortality was determined by multivariate logistic regression analysis and the predictor value by comparing the area under the receiver operating characteristic curve (ROC curve, AUC) of each index. Results The BG_{adm} (mmol/L), MBG (mmol/L), HGI and the incidence of hypoglycemia showed no significant differences between nonsurvivors and survivors (BG_{adm}: 9.87 ± 4.48 vs. 9.26 ± 3.07 , MBG: 8.59 ± 1.23 vs. 8.47 ± 1.01 , HGI₆₀: 2.45 ± 0.94 vs. 1.68 ± 1.05 , HGI₈₃: 0.84 ± 0.70 vs. 0.68 ± 0.51 , the incidence of hypoglycemia: 9.30% vs. 5.77%, all $P > 0.05$), but acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, GLI and the total dosage of intravenous insulin (U) were significantly higher in nonsurvivors than survivors [APACHE II score: 23 ± 6 vs. 19 ± 6 , GLI: $56.96(65.43)$ vs. $23.87(41.62)$, the total dosage of intravenous insulin: $65.5(130.5)$ vs. $12.5(90.0)$, all $P < 0.05$]. Multivariate logistic regression analysis showed that APACHE II score and GLI were both independent risk factors [APACHE II score: odds ratio (OR) = 1.09, 95% confidence interval (95% CI) 1.01–1.17; GLI: OR = 1.03, 95% CI 1.01–1.06, both $P < 0.05$]. When ROC curve was plotted, the AUC of APACHE II score and GLI was respectively 0.69 and 0.71, and there was no significant difference ($P > 0.05$). Conclusions Early fluctuation of blood glucose is a significant independent risk factor of mortality in critically ill patients. Control the early fluctuation of blood glucose concentration might improve the patients' outcome.

【Key words】 Critical illness; Blood glucose fluctuation; Prognosis; Glycemic lability index

近年研究发现,危重患者的血糖与病死率相关,

但研究中纳入人群、目标血糖与临床结果却有很大差异,进一步分析发现,危重患者除了目标血糖控制以外,血糖波动也应是值得关注的焦点,并可能与病死率有关^[1-5]。本研究旨在探讨危重病患者早期血糖波动与预后的相关性,以助于早期对疾病危重程度的准确判断,并为早期血糖控制方案提供依据。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.012

基金项目:江苏省南京市医学科技发展项目(YKK06091)

作者单位:210008 江苏,南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科

通信作者:顾勤,Email:icuguqin@yahoo.com.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择本院重症医学科 2009 年 8 月至 2010 年 8 月住院的 95 例危重患者。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 ≥ 15 分;重症监护病房(ICU)住院时间 ≥ 3 d。排除标准:慢性糖尿病患者;急性胰腺炎者;入 ICU 3 d 内出现脑死亡者。95 例患者中男性 72 例,女性 23 例;年龄 19~93 岁,平均 (58.8 ± 20.7) 岁;原发病:感染性休克 21 例,重症肺炎 23 例,心源性休克 7 例,慢性支气管炎急性发作 4 例,心肺复苏术后 6 例,脑血管意外 6 例,重症脑外伤 4 例,中枢神经系统感染 4 例,多发伤 5 例,肺栓塞 3 例,急性肾衰竭 5 例,其他 7 例。其中因感染性休克给予氢化可的松或间质性肺炎给予甲泼尼龙的患者共 26 例,接受连续性静-静脉血液滤过(CVVH)治疗的患者 19 例。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。

1.2 血糖的监测与调控:采用试纸法监测末梢血糖值,基础监测频率为每 4 h 1 次,血糖控制目标为 6.1~8.3 mmol/L。单次血糖 > 10.0 mmol/L 时静脉注射胰岛素 2~4 U;连续 2 次血糖 > 10.0 mmol/L 时采用胰岛素持续静脉泵入,起始剂量为 2~6 U/h,监测频率增至 2 h 1 次,根据血糖调整胰岛素用量,连续 2 次血糖 < 8.3 mmol/L,恢复至基础监测频率;血糖 < 4.0 mmol/L 时停用胰岛素;血糖 ≤ 3.3 mmol/L 时停用胰岛素并静脉注射 50% 葡萄糖注射液 20~40 ml,增加监测频率至每 0.5~1 h 1 次,直至血糖升至 5.5 mmol/L 后恢复基础监测频率。停用肠内或肠外营养后停用胰岛素或减量,由肠外营养转为肠内营养时胰岛素用量相应减少。

1.3 观察指标:①入 ICU 时血糖(BG_{adm})。②平均血糖(MBG) = $\sum X_i/n$ 。③高血糖指数(HGI)^[6]:以血

糖浓度为纵轴、时间为横轴绘制折线图,分别以高于 6.0 mmol/L、8.3 mmol/L 的折线图下面积除以总观察时间(h)即为 HGI_{6.0} 和 HGI_{8.3},单位为 mmol/L。④血糖不稳定指数(GLI)^[7] = $[\sum (\Delta BG^2/\Delta h)]/d(\Delta BG$ 和 Δh 分别为相邻 2 次血糖的浓度和时间的差值,单位分别为 mmol/L 和 h, d 为总的测量天数)。⑤低血糖(≤ 3.3 mmol/L)发生情况。⑥胰岛素 72 h 总用量,每日葡萄糖输注量、肠内营养热量。⑦入 ICU 24 h 内 APACHE II 评分。根据入 ICU 28 d 预后结果分为死亡组和存活组。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 17.0 软件处理数据,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)($M(Q_R)$)表示,采用非参数检验(Wilcoxon 检验);回归分析应用多因素 logistic 二元回归;受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)比较用 MedCalc 软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基础临床资料(表 1):95 例患者中 43 例死亡(死亡组),52 例存活(存活组),总病死率为 45.3%。两组间年龄、性别、糖皮质激素应用比例、接受 CVVH 治疗患者比例及 ICU 住院天数比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);死亡组 APACHE II 评分明显高于存活组($P < 0.05$)。

2.2 两组血糖指标及胰岛素用量比较(表 2):死亡组 GLI 和胰岛素总用量均显著高于存活组(均 $P < 0.05$),提示死亡组血糖波动较为明显。死亡组和存活组低血糖发生率(分别为 9.30%、5.77%)、BG_{adm}、MBG、HGI_{6.0}、HGI_{8.3} 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组营养支持情况比较(表 3):两组每日静脉摄入葡萄糖量、肠内营养热量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 死亡和存活两组危重患者临床资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性比例(%)	APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	激素使用比例(%)	CVVH 比例(%)	ICU 住院日($\bar{x} \pm s$, d)
死亡组	43	61 $\pm$ 20	76.7	23 $\pm$ 6	27.9	27.9	11.9 $\pm$ 8.0
存活组	52	57 $\pm$ 21	75.0	19 $\pm$ 6 ^a	26.9	13.5	14.3 $\pm$ 10.5

注:APACHE II 评分:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分, CVVH:连续性静-静脉血液滤过, ICU:重症监护病房;与死亡组比较,

^a $P < 0.05$

表 2 死亡与存活两组危重患者各血糖指标比较

组别	例数	BG _{adm} ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	MBG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HGI _{6.0} ($\bar{x} \pm s$)	HGI _{8.3} ($\bar{x} \pm s$)	GLI[$M(Q_R)$]	胰岛素总用量[$M(Q_R)$, U]
死亡组	43	9.87 $\pm$ 4.48	8.59 $\pm$ 1.23	2.45 $\pm$ 0.94	0.84 $\pm$ 0.70	56.96(65.43)	65.5(130.5)
存活组	52	9.26 $\pm$ 3.07	8.47 $\pm$ 1.01	1.68 $\pm$ 1.05	0.68 $\pm$ 0.51	23.87(41.62) ^a	12.5(90.0) ^a

注:BG_{adm}:入重症监护病房时血糖, MBG:平均血糖, HGI_{6.0}、HGI_{8.3}:血糖高于 6.0 mmol/L、8.3 mmol/L 的高血糖指数, GLI:血糖不稳定指数;

与死亡组比较, ^a $P < 0.05$

表 3 死亡和存活两组危重患者不同时间点
营养支持情况比较 $[M(Q_n)]$

组别	时间	静脉葡萄糖用量(g)		肠内营养热量(kJ)	
		例数	均值	例数	均值
死亡组	1 d	5	0(0)	14	0 (1046.0)
	2 d	14	0(100.0)	23	1673.6(4184.0)
	3 d	13	0(100.0)	26	2092.0(5020.8)
存活组	1 d	7	0(0)	21	0 (1046.0)
	2 d	16	0(92.5)	30	1255.2(3242.6)
	3 d	18	0(100.0)	35	2092.0(4602.4)

2.4 多因素 logistic 回归分析结果:APACHE II 评分〔优势比 (OR) = 1.09, 95% 可信区间 (95% CI) 1.01 ~ 1.17, $P < 0.05$ 〕、GLI (OR = 1.03, 95% CI 1.01 ~ 1.06, $P < 0.05$) 均为危重患者入 ICU 28 d 时死亡的独立危险因素。

2.5 AUC 比较:APACHE II 评分的 AUC 为 0.69, 95% CI 为 0.59 ~ 0.78; GLI 的 AUC 为 0.71, 95% CI 为 0.61 ~ 0.80, 二者无显著差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

应激性高血糖在脑卒中、心力衰竭、感染性休克等危重患者中的发生率很高^[8-9]。而过高的血糖可能通过抑制天然免疫系统功能、损害线粒体功能、上调促炎细胞因子等机制导致机体多器官功能损害^[10]。大量临床研究证实高血糖与危重患者不良预后显著相关^[9,11], 控制过高血糖无疑是必要的。本研究中给予危重患者统一的血糖控制方案, 死亡组和存活组患者的 MBG 均在目标范围且无显著差异, 提示 MBG 不是影响预后的惟一因素。由于 MBG 受测量时间不均衡、低血糖等因素的影响, 不能充分反映患者的高血糖状态, 因此本研究中选择 HGI 以进一步分析高血糖与预后的关系。因近年文献中所报道的危重患者血糖控制目标范围不一致, 故本研究选择 6.0 mmol/L 和 8.3 mmol/L 两个应用较多的目标血糖高限值分别计算 HGI, 结果两组患者 HGI_{6.0} 和 HGI_{8.3} 均无显著差异。由于所有患者给予了统一的血糖控制方案, 故本结果提示, 在规范化治疗下一定程度的血糖升高未影响预后。GLI 综合了患者血糖变化的幅度和速度, 可充分反映患者血糖的波动情况, 结果显示死亡组 GLI 明显高于存活组; 进一步的多因素 logistic 回归分析显示 GLI 是患者死亡的独立危险因素, 提示早期 GLI 与患者预后存在显著相关性。体外试验证实波动性高血糖较持续高血糖细胞凋亡明显增加^[12], 氧化应激也更为严重^[13], 这可能是血糖波动与不良预后相关的病理生理机制。

为了解死亡与存活患者间出现血糖波动差异的

原因, 本研究中同时比较了两组患者胰岛素用量及一些可引起血糖升高的治疗措施情况。所有患者营养支持方式均首选肠内营养, 如患者无法耐受肠内营养, 则给予肠外营养支持。入 ICU 时血糖高于 8.3 mmol/L 的患者在 24 h 内不给予静脉输注葡萄糖, 24 h 后葡萄糖量由 50 g/d 逐步加量。血液滤过置换液常规葡萄糖浓度 13.1 mmol/L, 如在持续静脉应用胰岛素高于 6 U/h 的情况下仍无法有效控制血糖, 则改为无糖置换液。所有需应用激素的患者采用统一方案。结果显示, 两组营养支持、血液滤过、应用糖皮质激素等治疗措施无明显差异, 而死亡组胰岛素用量显著高于存活组, 提示死亡组患者的胰岛素抵抗可能更为严重, 从而引起更为明显的血糖波动, 这与应激性高血糖发生的主要机制相一致^[14-15]。

ROC 曲线的 AUC 值反映了临床指标预测患者预后的意义。本研究结果显示, APACHE II 评分和 GLI 的 AUC 分别为 0.69 和 0.71, 二者无统计学差异。APACHE II 评分作为患者病情危重程度的评估指标已被广为认可, GLI 与 APACHE II 评分的 AUC 值相近, 提示早期血糖波动可很好的评估病情危重程度。但与 APACHE II 评分不同的是, 血糖波动存在调控的可能, 因此, 本结果同时提示, 如在早期尽量控制血糖波动, 可能有利于患者预后的改善。

在以上早期血糖指标中只有反映血糖波动的 GLI 与预后显著相关, 而 MBG、HGI_{6.0}、HGI_{8.3} 与预后均无明显相关性, 这对临床制定早期血糖控制方案有一定的指导意义。

本研究主要的不足在于样本量偏少, 且主要观察了临床指标, 未能提供如胰岛素敏感性指标、细胞因子等理论依据, 尚需进一步研究。

综上所述, 早期血糖波动是危重患者 28 d 死亡的独立危险因素, 早期控制血糖波动可能有利于改善患者的预后。

参考文献

- [1] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med, 2001, 345: 1359-1367.
- [2] 党伟, 张宪, 姚咏明, 等. 早期胰岛素强化治疗对严重创伤后高迁移率族蛋白 B1 水平及患者预后的影响. 中国危重病急救医学, 2011, 23: 173-175.
- [3] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucotrol study. Intensive Care Med, 2009, 35: 1738-1748.
- [4] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med,

- 2008, 358: 125-139.
- [5] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1283-1297.
- [6] Vogelzang M, van der Horst IC, Nijsten MW. Hyperglycaemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Crit Care*, 2004, 8: R122-127.
- [7] Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2316-2321.
- [8] 王焕宇, 王宏, 勾俊龙, 等. 脑出血后血糖异常升高的临床特点及意义. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18: 86-88.
- [9] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78: 1471-1478.
- [10] 吴晓静. 危重患者应激性高血糖与胰岛素强化治疗. *中国中西医结合结合急救杂志*, 2011, 18: 60-62.
- [11] 胥文娜, 苏珍, 马春风, 等. 心力衰竭患者血糖血压心电图与预后关系的临床观察. *中国中西医结合急救杂志*, 2001, 8: 127.
- [12] Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281: E924-930.
- [13] Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006, 295: 1681-1687.
- [14] 曹相原, 王晓红, 马少林, 等. 应激性高糖血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: 751-754.
- [15] 曹赋韬, 郑志强. 危重病患者应激状态下胰岛素敏感性的变化及意义. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 482-485.

(收稿日期: 2011-10-17)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

猪失血性休克模型中血液高凝状态会发生在创伤和复苏后的早期

创伤相关的凝血病理论一直在不断发展。创伤患者在伤后经常发生凝血病且在伤后几日内会出现血液易凝状态。血栓弹力图(TEG)可以实时评估患者的血液凝固状态, 因此, 美国研究人员利用 TEG 技术、以猪模型来评估伤后以及休克后血液易凝状态。方法: 将 14 只约克夏猪麻醉、手术、脾切除。其中 8 只通过肺挫伤、35% 失血、双侧肝破裂复制成休克模型。在基线、休克模型完成时以及休克后 72 h 内不间断记录生命指标、血流动力学、生理学参数。结果显示: 未制作休克模型的猪与经历了休克、创伤和复苏的猪都出现了同样的血液高凝状态。两组的血液高凝状态都从伤后 4 h 开始出现并持续到 72 h 结束点(与基线时比较均 $P < 0.05$)。两组伤后 16 h 和 48 h 数据出现统计学差异。结论: 血液高凝状态会发生在外科手术介入以及创伤后的早期, 表明对创伤患者来说, 不管是否出现休克, 都要采取措施预防深静脉血栓形成。

钟毓贤, 编译自《J Surg Res》, 2011-11-04(电子版); 胡森, 审校

脂连素通过抑制内皮细胞活性缓解内毒素诱导的急性肺损伤

脂连素(APN)是一种脂肪组织衍生因子, 具有抗炎和血管保护作用, 当体脂增长时它的水平是下降的。美国研究人员对 APN 在脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)早期发展中的作用进行了研究。与正常小鼠比较, 气管内给予 LPS 会加重 APN 剔除[APN(-/-)]小鼠的全身炎症反应程度。在给予 LPS 后 4 h 就可以观察到 APN(-/-)小鼠肺损伤和炎症程度加重。给予 LPS 后 4 h, 从肺组织分离出的免疫和内皮细胞的靶基因表达谱显示: 只有 APN(-/-)小鼠的内皮细胞出现促炎因子[如白细胞介素-6(IL-6)]基因表达增加的现象, 而正常小鼠则没有出现。对人的内皮细胞进行培养发现, APN 显示出抑制 LPS 诱导 IL-6 产生的能力。另外, 在气管内给予 LPS 后, T-钙黏附蛋白缺乏小鼠(肺部空间 APN 水平较低, 但血浆 APN 水平较高)肺部免疫应答水平和正常小鼠类似。以上结果表明, 血浆 APN 对调节 LPS 诱导的 ALI 具有重要作用; 另外也提示低脂血症(如肥胖)容易加重肺部血管内皮炎症反应从而加快 ALI 的发展。

钟毓贤, 编译自《J Immunol》, 2011-12-07(电子版); 胡森, 审校

用肱动脉超声评估严重脓毒症和脓毒性休克患者的内皮功能障碍

非侵袭性内皮功能评估可以通过对肱动脉血流介导性血管扩张(FMD)的超声监测来实现。因此, 国外研究人员研究了 FMD 分析法对预测脓症患者预后的提示作用。研究对象为收入重症监护病房(ICU)的严重脓毒症或脓毒性休克成年患者, 分别在患者入院后即刻、入院 24 h、入院 72 h 对肱动脉 FMD 进行监测, 追踪随访患者是出院或死亡; 一组性别和年龄相匹配的健康受试者作为对照。研究人员发现: 42 例脓症患者[平均年龄(51 ± 19)岁, 主要是由腹部或呼吸器官引发的脓毒症(占 75%), 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分为(23 ± 7)分, 院内病死率为 33%]的 FMD 明显低于健康对照组[(1.5 ± 7)%比(6 ± 4)%, $P < 0.001$]; 大多数死亡者(占 86%)的 FMD 分析呈现连续性下降, 但只有 43% 的幸存者 FMD 显示下降($P = 0.01$); 死亡者 72 h FMD 明显低于脓症患者入院即刻[-(3.3 ± 10)%比(5.2 ± 4)%, $P < 0.05$]; 组内各时间相互影响($P = 0.03$)。结论: 脓症患者肱动脉 FMD 的改变呈现血流动力学不稳定性, FMD 的降低可以作为脓症患者恶性预后的早期标志。

杜明华, 编译自《J Crit Care》, 2011-12-13(电子版); 胡森, 审校