

• 综述 •

危重患者应激性高血糖与胰岛素强化治疗

吴晓静

(天津市黄河医院, 天津 300110)

【关键词】 危重; 应激性高血糖; 胰岛素强化治疗

中图分类号: R587 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.027

应激性高血糖在危重患者中是非常普遍的, 激素调节异常和细胞因子的大量分泌是产生应激性高血糖的主要原因; 而胰岛素抵抗(IR)、医源性因素又可加重应激性高血糖, 从而导致机体高炎症状态和明显的能量代谢障碍, 破坏机体内环境稳定, 反过来加重病情, 甚至导致患者死亡。近年来的研究证实, 胰岛素强化治疗(IIT)可以纠正危重患者急性期与后续治疗期间的高血糖, 阻止由此而造成的并发症与预后不良, 提高危重疾病抢救的成功率, 降低病死率。

1 危重患者高血糖的不良影响

重症监护病房(ICU)危重患者由于存在应激状态, 血糖稳态失调, 从而导致血糖升高^[1], 其中无糖尿病史的患者在应激状态下出现高血糖称之为应激性高血糖。目前对应激性高血糖水平仍无明确的规定, 一般认为, 凡入院后随机测定2次以上空腹血糖 >6.9 mmol/L 或随机血糖 >11.1 mmol/L 者, 即可诊断为应激性高血糖^[2]。

研究证实, 血糖增高能增加危重患者预后不良的风险, ICU患者发生高血糖的最大危害即是有增加脓毒症发生率的可能^[3]。一项对ICU患者的研究显示, 血糖控制在 $4.45\sim5.50$ mmol/L 的危重患者病死率最低, 病死率随血糖上升而增加, 血糖 >16.67 mmol/L 时病死率可高达42.5%; 死亡组平均血糖值显著高于存活组, 认为可将高血糖作为独立危险因素和补充急性生理学与健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分的预后判断标准^[4]。

高血糖对机体的潜在危害涉及多方面的作用, 主要机制如下^[3,5-6]: ①感染概率增加: 当血糖达到 11.12 mmol/L 后白细胞的趋化、黏附与吞噬功能将会降低, 杀菌活性受损, 损害了天然免疫系统对感染源的抵御功能。②脑组织、肝组织

与心肌损伤: 伴随高血糖发生的葡萄糖氧化分解能力不足, 以及缺血、缺氧使无氧酵解活跃, 出现脑组织乳酸堆积和酸中毒, 而脑组织葡萄糖含量上升加剧了这一损害。高血糖也影响肝细胞线粒体功能, 造成电子传递链的酶功能异常。③加剧炎症反应和内皮损伤: 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子释放是造成急性期IR的最直接原因, 在体外实验中, 葡萄糖能上调内毒素诱导的单核细胞促炎细胞因子释放。即使急性期血糖升高所诱导的内皮炎症反应也会对微血管环境造成不良影响。

2 应激性高血糖的发生机制

2.1 危重患者应激时神经、内分泌的改变: 创伤、烧伤、大手术、严重感染等生理性应激皆可诱发高血糖。当机体受到强烈刺激时, 体内应激激素分泌增多, 多种炎症细胞因子大量释放, 以及胰岛 β 细胞的早期分泌能力受损, 都是造成应激性高血糖的重要原因^[7]。然而显著的高血糖可使危重患者发生严重并发症从而严重影响其预后。当应激反应消失或削弱时, 促进血糖升高的力量下降, 但血糖仍维持在较高水平, 这可能与应激早期的高血糖对胰岛 β 细胞的毒性作用有关^[8]。由于急性氧化应激作用产生的活性氧簇间产物等自由基可导致细胞损害、加速细胞凋亡; 应激状态还使胰岛素合成减少、分泌障碍; 同时胰岛 β 细胞损害, 糖基化终产物侵入间质, 可引起胰腺纤维化和炎症, 加速胰腺的破坏^[9]。

2.2 IR: 危重患者常发生明显的IR, 并与应激反应的严重程度密切相关。但危重病时发生IR的细胞和分子机制目前仍不清楚, 一般认为可能与胰岛素受体前、受体功能异常、受体后信号转导、葡萄糖转运、细胞内代谢障碍及细胞因子如TNF- α 等因素有关。Gao等^[10]的研究证实, 激活抑制剂 κ B激酶色氨酸磷酸化可以部分解释前炎症介质级联激活后的IR现象。

2.3 产生应激性高血糖的其他因素: 长期卧床可使得骨骼肌胰岛素的敏感性下降。年龄也与应激性高血糖的发生率有关, 在应激IR状态下, 老年人胰岛素反应不足在应激性高血糖的发生中起到非常重要的作用。一组接受肠外营养治疗的非糖尿病患者的研究显示, 葡萄糖输注速率超过 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者中50%可能发生高血糖; 相反, 葡萄糖的输注速率小于 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 者发生高血糖的危险明显降低^[11]。

3 应激性高血糖的治疗进展

3.1 IIT: 2001年van den Berghe等^[12]发现, IIT明显降低了外科危重患者脓毒症、多器官功能障碍的发生率, 同时抗菌药物和呼吸机等的使用时间明显缩短, 病死率显著降低; 2006年, van den Berghe等^[13]又报道了IIT在内科中的疗效, 虽然在内科ICU中IIT效果并没有外科ICU那么显著, 但也明显降低了内科ICU患者并发症的发生率。近年来, 支持IIT对危重患者有利的研究证据越来越多。IIT可明显降低危重患者病死率, 同时各种并发症的发生率也显著下降, 尤其是多器官功能衰竭及院内感染的发生率明显下降; 降低血糖浓度对于减少危重病患者的多发性神经肌肉疾病、血源性感染和红细胞输注等作用明显^[12]。但也有人认为IIT提出了担忧, 特别是针对严格控制血糖于正常水平($4.4\sim6.1$ mmol/L)会不会增加低血糖发生率, 从而给患者带来致命性危害。因此, 2008年全身严重感染治疗指南中建议将随机血糖控制在 8.3 mmol/L以下, 2009年美国糖尿病协会指南中推荐将重症患者血糖控制在 7.8 mmol/L以下, 尽可能接近 6.1 mmol/L。IIT不是将血糖维持在“可接受水平”, 而是不再限制胰岛素用量直至血糖降至正常值^[14]。有人认为, 对于那些一般情况较差、耐受性低的患者, 适当放宽血糖控制范围, 可减少低血糖的发生及胰岛素用

作者简介: 吴晓静(1973-), 女(汉族), 天津市人, 主治医师。

量,降低治疗难度,在病死率、感染率、炎症因子水平等预后指标上也无明显差别^[15]。Wiener 等^[16]研究显示,将目标血糖设为 ≤ 6.1 mmol/L 及 ≤ 8.3 mmol/L, 对患者的病死率没有影响。对于不同患者 IIT 方案应个体化,需根据患者实际情况制定最佳的目标血糖值。何伟等^[17]对 1 751 例危重患者的 26 222 次血糖检测值进行分析发现,A 组(血糖控制目标 4.4~6.1 mmol/L)和 B 组(血糖控制目标 7.3~8.3 mmol/L)两组血糖均控制在目标范围内,无低血糖相关不良影响发生,且减少了血糖检测次数。

3.1.1 IIT 的机制:有研究认为,IIT 能明显降低危重患者血 C-反应蛋白(CRP)水平,具有强力抗炎作用^[18];还能增加低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)浓度,降低三酰甘油浓度,从而改善患者预后^[19]。IIT 不但对脓毒症患者有明显的抗炎作用,还能增加脓毒症患者人单核细胞表面 DR 抗原(HLA-DR)表达,改善脓毒症患者的免疫抑制^[20]。近年来研究表明,胰岛素本身在体内具有直接的免疫调节作用^[21]。①抑制体内 TNF- α 、巨噬细胞抑制因子(MIF)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等炎症介质的生成。②增加内皮等细胞的一氧化氮(NO)合成,从而降低 O₂⁻ 的毒性作用,减少由刺激引起的大量细胞凋亡。③影响单核细胞核内炎症反应相关因子的表达等。所以,IIT 可能兼有两方面的作用:血糖降低从而有效避免了高血糖导致的危害;IIT 增加了胰岛素的用量,而外源性给予胰岛素对于危重患者有保护作用。

3.1.2 IIT 的方案:重症患者存在组织水肿、低体温、血流动力学不稳定及应用血管活性药物治疗,可造成皮下注射胰岛素吸收不稳定。这种情况下连续静脉应用胰岛素是最好的选择。2009 年美国糖尿病协会推荐使用输液泵静脉输注胰岛素治疗是危重患者控制和维持血糖的理想治疗方案。Hanazaki 等^[22]的研究显示,围手术期使用胰岛素泵而不是输液泵,是安全有效的 IIT 方案,其能模拟正常的胰岛素分泌,迅速缓解高血糖,且血糖波动小。新近研究提出,IIT 联合二甲双胍可减少 IR 及胰岛素用量,且患者无高乳酸血症及酸中毒表现,同时也减少了大剂量胰岛素治疗的不良反应,减轻了医护人员的工作量^[23]。这打破了以往

重症患者禁用二甲双胍的观念,但该结论还需通过大样本的临床试验证实。

3.1.3 IIT 的血糖监测:血糖监测的频率在 IIT 中也至关重要。推荐为每小时 1~4 次,但完成这一方案需要充足的人员配备。最安全有效的 IIT 是试点测试,逐步调节胰岛素剂量,使患者对方案快速反应,以达到最佳的血糖控制、最少的不良反应。此外,上述的血糖监测均为瞬间血糖值,易受饮食、药物、情绪波动等诸多因素影响,无法全面反映患者的血糖变化。有研究显示,血糖的波动幅度是重症患者预后的独立危险因素^[24]。血糖波动可通过影响酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、细胞因子等途径增强氧化应激,诱导细胞凋亡^[25]。Krinsley^[26]研究发现,平均血糖控制在 3.9~5.5 mmol/L 时,血糖波动幅度最大和最小者的病死率相差 5 倍。减少血糖波动可能比将血糖维持在正常范围内更为重要。动态血糖监测系统是近年来逐渐完善的新技术,可获取连续 3 d 的血糖波动曲线,及时发现高血糖及无症状的低血糖,解决了血糖监测盲点的问题,但其缺点是费用较贵且不能快速得到结果。

3.2 控制原发病:原发病的控制能减轻机体的应激程度,减少应激激素的释放,从而降低血糖水平。对于感染病灶的清除可减少炎症介质的释放,也有助于降低血糖。疼痛也可引起一系列应激激素的释放,并可以引起 IR,提高葡萄糖的利用率,有利于降低创伤后血糖水平。

3.3 正确的营养支持:重症患者通常需要足够的营养支持,营养支持方式不同也会对血糖造成影响。van den Berghe 等^[12-13]给肠外营养补充不足的患者予以肠内营养;而在 Nice-Sugar 的研究中,则所有的患者均接受肠内营养^[27]。对可能引起高血糖的严重应激患者,提倡低热量营养支持。肠外营养是已知的易引起高血糖和 IR 的因素。何伟等^[17]在手术当日给患者补充糖 100 g,同时给予患者等氮、等热量的营养支持,其中热量 62.8~104.6 kJ·kg⁻¹·d⁻¹,氮 0.15~0.25 g·kg⁻¹·d⁻¹,热氮比约为 100~150:1,糖脂供热比为 5:5~6:4,胰岛素配为 1 U/ml 微量泵泵入,使血糖维持在正常或接近正常水平,结果显示,这样将有助于改善患者的预后。

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] Cely CM, Arora P, Quartin AA, et al. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. Chest, 2004, 126 (3): 879-887.
- [3] 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.
- [4] Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. AACN Clin Issues, 2004, 15 (1):45-62.
- [5] 胡兴固,张云翔,曾因明.危重病人应激性高血糖的研究进展.国外医学麻醉学与复苏分册,2005,26(3):140-143.
- [6] 杜彦蓉,闵连秋.急性脑梗死患者应激性高血糖与近期预后的关系.辽宁医学院学报,2007,28(4):81-83.
- [7] Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyper gly-caemia. Diabetologia, 2003, 46(Suppl 1):M2-8.
- [8] Read JL, Cheng EY. Intensive insulin therapy for acute hyperglycemia. AACN Adv Crit Care, 2007, 18 (2): 200-212.
- [9] Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and perox isome proliferator-activated receptor-gamma agonists. Am J Cardiol, 2007, 99(4A):27B-40B.
- [10] Gao Z, Hwang D, Bataille F, et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. J Biol Chem, 2002, 277(50):48115-48121.
- [11] Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. Crit Care Med, 2004, 32(4 Suppl):S116-125.
- [12] 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.
- [13] van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med, 2006, 354 (5):449-461.
- [14] 李旭,马晓春.对危重患者强化胰岛素治疗的重新评价和认识.中国危重病急救医学,2009,21(12):757-759.
- [15] 赵晓东,孟海东,姚咏明.创伤后胰岛素抵抗与血糖控制治疗.中国危重病急救医学,2006,18(12):766-768.
- [16] Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA, 2008, 300(8):933-944.
- [17] 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.
- [18] Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory 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.
- [19] Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 219-226.
- [20] Martinez D, Lenz Mdo C, Menna-Barreto L. Diagnosis of circadian rhythm sleep disorders. *J Bras Pneumol*, 2008, 34(3): 173-180.
- [21] Pallesen S, Nordhus IH, Skelton SH, et al. Bright light treatment has limited effect in subjects over 55 years with mild early morning awakening. *Percept Mot Skills*, 2005, 101(3): 759-770.
- [22] Hanazaki K, Maeda H, Okabayashi T. Tight perioperative glycemic control using an artificial endocrine pancreas. *Surg Today*, 2010, 40(1): 1-7.
- [23] Ansari G, Mojtahedzadeh M, Kajbaf F, et al. How does blood glucose control with metformin influence intensive insulin protocols? Evidence for involvement of oxidative stress and inflammatory cytokines. *Adv Ther*, 2008, 25(7): 681-702.
- [24] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006, 105(2): 244-252.
- [25] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*, 2003, 52(11): 2795-2804.
- [26] Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2008, 36(11): 3008-3013.
- [27] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1283-1297.

(收稿日期: 2010-12-27)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

3 例被困矿井下 25 日生还患者的成功救治和护理

舒群英, 罗玲, 吴曦

(贵阳医学院附属医院内科重症监护病房, 贵州 贵阳 550001)

【关键词】煤矿透水事故; 护理

中图分类号: R473.6 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.028

2009 年 7 月 13 日, 在贵州省晴隆煤矿透水事故中, 被困井下长达 25 d 之久的 3 名矿工被救出矿井, 送至贵阳医学院附属医院内科重症监护病房 (ICU) 进行救治, 经本科全体医护人员 14 d 的精心治疗及护理后康复出院。现将护理体会介绍如下。

1 临床资料

例 1: 男性, 35 岁, 被困矿井中 25 d, 未进食, 仅靠饮少量矿水维持生存, 每日尿量仅 600 ml。入院时体重 39 kg, 体温 36.6 °C, 脉搏 59 次/min, 呼吸频率 12 次/min, 血压 81/62 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度 (SpO₂) 0.98; 意识清楚, 全身皮肤弹性差; 双肺呼吸音低, 未闻及明显干湿啰音; 心音低, 律齐, 无杂音; 腹凹陷, 全腹无压痛, 肠鸣音低, 肝脾未扪及; 双下肢无水肿, 余检查无异常; 血、尿常规及 X 线胸片检查均无感染症状。

例 2: 男性, 36 岁, 被困矿井中 25 d, 未进食, 仅靠饮少量矿水维持生存, 每日尿量仅 600 ml。入院时体重 45 kg, 体温 36.0 °C, 血压 101/73 mm Hg, 脉搏

64 次/min, 呼吸频率 12 次/min, SpO₂ 0.99; 意识清楚, 全身皮肤弹性差, 四肢冰冷; 双肺呼吸音低, 未闻及明显干湿啰音; 心音低, 律齐, 无杂音; 腹凹陷, 全腹无压痛, 肠鸣音低, 肝脾未扪及; 双下肢无水肿, 余检查无异常; 血、尿常规及 X 线胸片检查均无感染症状。

例 3: 男性, 36 岁, 被困矿井中 25 d, 未进食, 仅靠饮少量矿水维持生存, 每日尿量仅 600 ml。入院时体重 38 kg, 血压 103/72 mm Hg, SpO₂ 0.99; 体温 36.4 °C, 脉搏 80 次/min, 呼吸频率 21 次/min, 意识清楚, 全身皮肤弹性差, 四肢冰冷; 双肺呼吸音低, 未闻及明显干湿啰音; 心音低, 律齐, 无杂音; 腹凹陷, 全腹无压痛, 肠鸣音低, 肝脾未扪及; 双下肢无水肿, 余检查无异常; 血、尿常规及 X 线胸片检查均无感染症状。

3 名矿工经过 14 d 的精心治疗和护理, 康复出院。

2 护理体会

2.1 常规护理: 给予低坡卧位, 以避免胃内容物反流。患者入院后仍继续用眼罩遮盖双眼, 关闭病房灯光, 拉上窗帘, 以免强光刺激双眼, 引起眼障。

2.2 饮食护理: 入院后 1 d 留置胃管间

断胃肠减压, 给予米汤、胡萝卜汁、蔬菜汁, 每次 100~150 ml, 每日 4 次, 4 d 后待胃肠功能有所恢复即给予半流质饮食 (稀饭、蔬菜汤、胃肠营养液等)。7 d 后给予易消化软食 (馒头、蔬菜、胃肠营养液、鱼肉沫、芙蓉蛋), 并可添加少许植物油。

2.3 监护: 给予低流量 (2~5 L/min) 吸氧, 每日更换鼻氧管以防引起呼吸道感染。密切观察病情变化, 准确记录出入量, 持续心电监护。4 d 后患者可排便, 9 d 后尿量恢复正常, 体重增加。

2.4 预防感染发生: 3 例患者入院时均无感染症状, 未使用抗菌药物, 防止继发感染是护理的重要环节。安排专人护理, 防止发生交叉感染; 室内空气消毒。给予患者胃肠营养的同时也进行静脉高营养治疗, 因此, 对锁骨下静脉插管严格无菌护理, 拔管时细菌培养为阴性。

2.5 其他: 做好生活及皮肤护理, 定时检查导尿管, 必要时行尿培养检查, 防止发生尿路感染。同时做好心理护理。在医疗保护制度允许情况下, 让患者了解自己的病情及检查结果, 并按具体情况, 安排心理咨询专家进行心理咨询。

(收稿日期: 2010-11-08)

(本文编辑: 李银平)