

## · 论著 ·

## 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

赵晓东 孟海东 姚咏明 闫润民 邓群 何忠杰 彭国球 闫柏刚 梁华平

**【摘要】 目的** 研究严重创伤患者施行胰岛素强化治疗对体内肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)等早期炎症介质的影响。**方法** 40 例发生应激性高血糖(血糖超过 9.0 mmol/L)的严重创伤患者[创伤严重度评分(ISS) $\geq 20$ 分]配对后随机分为胰岛素强化治疗组和常规治疗组,采用酶联免疫吸附法(ELISA)连续检测 72 h 内血清 TNF- $\alpha$  与 IL-6 水平,并监测 C 反应蛋白(CRP)变化以评估炎症强度。**结果** 胰岛素强化治疗显著降低了创伤后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平,与常规治疗组比较差异有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论** 胰岛素强化治疗可拮抗创伤后机体呈现的高炎状态,抗炎效应可能是除降血糖、促合成代谢作用之外胰岛素强化治疗又一改善创伤患者预后的重要机制。

**【关键词】** 严重创伤; 胰岛素强化治疗; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6; C 反应蛋白

## Effect of intensive insulin therapy on serum proinflammatory cytokine levels in patients with severe trauma

ZHAO Xiao-dong\*, MENG Hai-dong, YAO Yong-ming, YAN Run-min, DENG Qun, HE Zhong-jie, PENG Guo-qiu, YAN Bai-gang, LIANG Hua-ping. \* Emergency Department, 304 th Hospital Affiliated to General Hospital of PLA, Beijing 100037, China  
Corresponding author: YAO Yong-ming (Email: c\_ff@sina.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of intensive insulin therapy on serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and C reaction protein (CRP), all of which reflected the inflammatory status in patients with severe trauma. **Methods** Forty patients with severe trauma [injury severity score (ISS)  $\geq 20$ ] were randomly divided into intensive insulin therapy group and control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to determine the TNF- $\alpha$  and IL-6 levels within 72 hours after admission. **Results** Serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP in patients received intensive insulin therapy were significantly lower than those in patients without the therapy ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Intensive insulin therapy can attenuate the systemic inflammatory response to trauma. The anti-inflammatory actions of insulin, as well as its glycemia controlling effects, might contribute to the improved outcomes of patients with severe trauma.

**【Key words】** severe trauma; intensive insulin therapy; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-6; C reaction protein

临床资料表明,创伤后发生的应激性高血糖与患者预后不良直接相关<sup>[1]</sup>。胰岛素强化治疗是近年来在外科重症监护治疗病房(SICU)中逐步推广的血糖控制措施,对降低病死率效果显著<sup>[2,3]</sup>。在纠正负氮平衡的同时,强化治疗的抗炎效应也可能对创伤后机体反应有益。本研究通过监测严重创伤患者施行胰岛素强化治疗后体内炎症介质水平的变化,

基金项目:军队“十五”医药卫生科研基金资助项目(01MA207);首都医学发展科研基金重点项目(2003-2023)

作者单位:100037 北京,解放军总医院第三〇四临床部急救部(赵晓东,孟海东,姚咏明,闫润民,邓群,何忠杰,彭国球);重庆第三军医大学西南医院急救部(闫柏刚);重庆第三军医大学野战外科研究所(梁华平)

通讯作者:姚咏明,教授,博士研究生导师 (Email: c\_ff@sina.com)

作者简介:赵晓东(1963-),男(满族),黑龙江省人,医学硕士,副主任医师。

旨在进一步探讨胰岛素强化治疗可能的抗炎作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 我院 2002 年 5 月—2004 年 5 月收治的严重创伤患者 40 例,其中男 32 例,女 8 例,平均年龄(45 $\pm$ 8)岁;创伤严重度评分(ISS) $\geq 20$ 分,平均(28 $\pm$ 4)分;接诊后 3 次血糖均 $> 9.0$  mmol/L,平均(17.8 $\pm$ 5.0)mmol/L。采用随机配对的原则将患者分为胰岛素强化治疗组与常规治疗组,每组 20 例患者。配对条件:①ISS 分值相差 6 分以内,最重损伤(ISS 区域分值最高)的解剖部位相同;②急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)分值相差 10 分以内;③年龄相差 10 岁以内;④体重相差 10 kg 以内。治疗期间共有 9 例患者发生了多器官功能障碍综合征(MODS),其中死亡 5 例;未发生 MODS 患者中死亡 1 例。

表 1 两组患者不同时间点血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP levels in trauma patients with intensive insulin therapy and conventional therapy( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	入院或术后即刻	治疗后 12 h	治疗后 24 h	治疗后 36 h	治疗后 48 h	治疗后 60 h	治疗后 72 h
TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )	强化组	13.33 $\pm$ 3.80	14.12 $\pm$ 2.81	14.93 $\pm$ 3.50*	15.42 $\pm$ 6.85	14.03 $\pm$ 3.45*	14.32 $\pm$ 4.56*	13.96 $\pm$ 3.74**
	常规组	12.48 $\pm$ 3.79	15.30 $\pm$ 5.60	16.44 $\pm$ 4.88	16.62 $\pm$ 3.48	17.37 $\pm$ 3.92	18.26 $\pm$ 4.02	21.17 $\pm$ 5.16
IL-6 ( $\mu\text{g/L}$ )	强化组	142 $\pm$ 44	140 $\pm$ 27	156 $\pm$ 32	162 $\pm$ 47*	154 $\pm$ 39*	148 $\pm$ 26*	131 $\pm$ 35**
	常规组	139 $\pm$ 48	143 $\pm$ 35	159 $\pm$ 49	171 $\pm$ 27	178 $\pm$ 43	188 $\pm$ 49	197 $\pm$ 40
CRP ( $\text{mg/L}$ )	强化组	114 $\pm$ 37	138 $\pm$ 39	180 $\pm$ 31*	151 $\pm$ 36*	102 $\pm$ 32**	88 $\pm$ 24*	44 $\pm$ 19**
	常规组	118 $\pm$ 47	142 $\pm$ 27	215 $\pm$ 37	226 $\pm$ 54	168 $\pm$ 35	124 $\pm$ 41	94 $\pm$ 30

注:与常规组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

1.2 胰岛素强化治疗方案:强化治疗组给予胰岛素持续泵入,血糖水平控制在 4.0~6.0 mmol/L;常规治疗组血糖水平控制在 12.0 mmol/L 以下。两组中每对患者均给予相同的能量支持方案。

1.3 研究方法:两组患者于入院后(急诊手术后)即刻和强化治疗开始后 12、24、36、48、60 和 72 h 检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)水平;于入院后 1 周内每日检测血清 C 反应蛋白(CRP)值。细胞因子检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供;使用 7071 自动生化仪检测 CRP 值。

1.4 统计学处理:数据以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS7.0 统计软件进行方差分析和  $t$  检验。

## 2 结果

2.1 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 变化(表 1):两组患者入院或术后即刻 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平差异均无显著性( $P$  均 $>0.05$ )。但在治疗后 24、36、48、60 和 72 h 强化治疗组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 大部分较常规治疗组显著下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而常规治疗组在治疗后 72 h 内 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平持续升高;强化治疗组 CRP 值在入院 48 h 后开始下降,比常规治疗组的同一变化趋势提前,且入院后 48 h~6 d 强化治疗组 CRP 值均显著低于常规治疗组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

2.2 胰岛素用量和血糖水平变化:1 周内强化治疗组平均每日胰岛素用量为(82 $\pm$ 47)U,平均血糖值为(4.7 $\pm$ 3.5)mmol/L;而常规治疗组平均每日胰岛素用量为(29 $\pm$ 17)U,平均血糖值为(10.7 $\pm$ 5.5)mmol/L( $P$  均 $<0.001$ )。

## 3 讨论

应激性高血糖的发生与创伤后机体呈现的炎症反应增强同步,是体内应激激素作用的结果<sup>[4]</sup>。业已明确,高血糖的存在增加了院内感染机会,并直接影

响创伤组织愈合和神经系统功能恢复<sup>[5,6]</sup>。胰岛素强化治疗是控制应激性高血糖简单而有效的手段,能在短时间内将血糖降至正常水平;作为体内最重要的促合成激素,使用胰岛素还能够纠正创伤后高分解代谢状态和负氮平衡,增加骨骼肌重量,并促进创面愈合<sup>[7-9]</sup>。上述作用对改善严重创伤患者的预后确实有益,但由于在 SICU 中实施强化治疗后获得了令人振奋的效果,而且病情越严重改善越显著(监护超过 5 d 的患者病死率降低近 10%),因此有理由推测胰岛素强化治疗除控制血糖和改善代谢之外,还可能发挥其他有利于创伤后机体恢复的重要作用。

创伤后组织坏死和缺血-再灌注损伤能激活体内单核/巨噬系统,释放以 TNF- $\alpha$  和 IL-6 为主的早期炎症介质,启动全身炎症反应综合征(SIRS)。SIRS 可进一步诱发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和 MODS,是造成创伤患者死亡的重要原因。针对创伤后呈现的“高炎状态”实施调控可阻止 MODS 发生<sup>[10]</sup>。研究显示胰岛素在体内具有抗炎效应,如拮抗 TNF- $\alpha$  作用、拮抗巨噬细胞阻滞因子(MTF)作用等<sup>[11,12]</sup>;在对烧伤动物模型施行胰岛素给药以后,可以观察到体内 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎介质减少,促炎信号通道信号转导和转录激活因子-5(STAT-5)失活,抗炎通路细胞因子信号转导抑制物-3(SOCS-3)活化。本研究结果进一步证实了胰岛素强化治疗对严重创伤患者伤后高炎状态的抑制效应。作为反映机体炎症状态的敏感指标,CRP 在治疗后峰值下降和恢复提前为有效抗炎提供了确凿的证据。

目前大部分观点认为,对包括创伤、感染、脓毒症等外科危重患者不加选择地抗炎治疗对预后并无帮助,但针对确实存在的高炎状态实施抗炎调理仍可行。虽无证据说明严重创伤后降低炎症细胞因子水平可直接防止 MODS 等并发症,但伴随强化治疗

而出现的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平下降及强化治疗这一抗炎效应本身却极有可能是改善创伤预后的关键之一。我们认为创伤后应激性高血糖恰与炎症反应程度一致,而胰岛素强化治疗则起到降血糖与抗炎的双重作用。在后续研究中,我们将进一步观察胰岛素强化治疗抗炎作用与脏器功能改善之间的关系。

#### 参考文献:

- Dunham C M, Damiano A M, Wiles C E, et al. Post-traumatic multiple organ dysfunction syndrome - infection is an uncommon antecedent risk factor[J]. *Injury*, 1995, 26: 373 - 378.
- Van - Den - Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill [J]. *N Eng J Med*, 2001, 345: 1359 - 1367.
- 郑瑞强, 刘玲, 邱海波. 《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(7) 严重感染的镇静和血糖控制等治疗[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 4 - 6.
- Avignon A, Monnier L. Insulin sensitivity and stress[J]. *Diabetes Metab*, 2001, 27(2 Pt 2): 233 - 238.
- Sheldon R A, Partridge J C, Ferriero D M, et al. Postischemic hyperglycemia is not protective to the neonatal rat brain [J]. *Pediatr Res*, 1992, 32: 489 - 493.
- Wass C T, Lanier W L. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations [J]. *Moyo Clin Proc*, 1996, 71: 801 - 812.
- Solomon V, Madihally S, Wittchell R N, et al. Antiproteolytic action of insulin in burn - injured rats [J]. *J Surg Res*, 2002, 105: 234 - 242.
- Pierre E J, Barrow R E, Hawkins H K, et al. Effect of insulin on wound healing [J]. *J Trauma*, 1998, 44: 342 - 345.
- Madibally S V, Solomon V, Mitchell R N, et al. Influence of insulin therapy on burn wound healing in rats [J]. *J Surg Res*, 2003, 109: 92 - 100.
- Borrelli E, Roux - Lombard P, Crau G E, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk [J]. *Crit Care Med*, 1996, 4: 392 - 396.
- Satomi N, Sakurai A, Haranaka K, et al. Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1985, 74: 1255 - 1260.
- Das U N. Is insulin an antiinflammation molecule [J]? *Nutrition*, 2001, 17: 409 - 413.

(收稿日期: 2005 - 04 - 07 修回日期: 2005 - 05 - 17)

(本文编辑: 李银平)

#### • 病例报告 •

## 心肺脑复苏 70 min 成功救治电击伤心搏骤停 1 例

董文红 程立顺

【关键词】 心肺脑复苏; 心搏骤停; 抢救; 电击伤

### 1 病历简介

患者男性, 16 岁。电击伤后约 8 min 于 2004 年 7 月 10 日早晨 7:25 入院。入院时患者意识丧失, 颜面青紫, 呼吸、心跳全无。立即予胸外心脏按压、气囊面罩人工呼吸, 同时建立静脉通路。心电监护显示心电活动为一直线, 立即静脉注射(静注)肾上腺素 1 mg, 继以 100 次/min 的频率给予胸外按压, 并行气管插管, 继续人工呼吸(频率 16~20 次/min), 同时给予头部冰帽降温。入院后第 10、20、40 min 分别静注肾上腺素 3、5、7 mg 各 1 次(每次用肾上腺素后均以质量分数为 0.9% 的生理盐水 20 ml 快速静注), 心肺复苏后 30 min 又静注碳酸氢钠 60 ml, 心电监护显示仍为一条直线, 至 8:20 左右, 心电监护见有短暂、低振幅

的心室纤颤(室颤)波, 又分别以 200、300、360 J 除颤共 3 次, 至 8:30 分出现宽 QRS 型心动过速, 仍无心音, 考虑为无脉型室性心动过速(室速), 静注利多卡因 100 mg, 约 5 min 后患者心律转为窦性, 继以利多卡因 1 200 mg + 质量分数为 5% 的葡萄糖 500 ml 静脉滴注维持(10~15 滴/min)。患者心跳恢复后约 2 min 自主呼吸恢复, 血压 125/70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 并有躁动, 生命体征平稳后转入重症监护病房进一步巩固治疗, 患者于 8 月 16 日痊愈出院。

### 2 讨论

心肺复苏(CPR)成功与否主要取决于下列因素<sup>[1]</sup>: ①原发病; ②呼吸、循环功能停止时间; ③心脏和呼吸功能基础; ④复苏措施是否及时和有效。本例患者经持续心肺脑复苏(CPCR)70 min 以上抢救成功并痊愈出院, 我们有以下几点体会: ①患者年轻, 仅因偶然电击致心搏骤停, 但其心、肺、脑等重要脏器功能良好。②患者意外事件发生地距急诊科不

足 100 m, 故能在心搏骤停后最短时间内得到早期 CPR。③坚持不懈地有效心脏按压是最根本的复苏措施。本例患者在 CPR 早期采用气囊面罩给氧不影响心脏按压, 在气管插管、观察心电监护时也尽量缩短心脏按压停顿时间。④低温脑保护、及早给予冰帽是成功脑复苏的关键。

通常认为, 成人心搏骤停时如果连续抢救 30 min 未能恢复自主循环可以停止复苏<sup>[2]</sup>。但对电击伤猝死者虽心跳停止较长时间, 也应尽最大努力给予抢救, 医护人员要有超长 CPR 的概念<sup>[1]</sup>。

### 参考文献:

- 蹇华胜, 何家庆, 陈淑芳, 等. 自主呼吸心搏骤停 75 min 抢救成功 1 例报告 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 189.
- 景炳文, 王一镗. 心肺复苏中争议问题的商榷 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13: 212 - 214.

(收稿日期: 2004 - 10 - 22)

修回日期: 2005 - 06 - 28)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 230061 安徽省合肥市第一人民医院急诊科

作者简介: 董文红(1968 -), 女(汉族), 安徽省合肥市人, 主治医师。