

## · 述评 ·

## 脓毒症高血糖与胰岛素强化治疗策略

姚咏明 孟海东

许多资料表明,脓毒症患者高血糖的发生源自创伤、感染后神经-内分泌系统激活和炎性介质释放过度而造成的代谢紊乱状态,高分解代谢及胰岛素抵抗是引起血糖升高的直接因素,同时不适当的静脉营养支持和药物使用等又将加剧高血糖程度,并延缓机体代谢紊乱的恢复。脓毒症患者高血糖的出现也提示可能同时存在蛋白质、脂肪代谢紊乱以及负氮平衡。近年来的研究证实,胰岛素强化治疗(intensive insulin therapy)可以纠正脓毒症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。作为体内重要代谢调控与免疫调节物质,在抗分解、促合成代谢的同时,研究者也发现给予外源性胰岛素能影响感染与创伤后机体炎症反应水平和免疫状态,对脓毒症的治疗具有潜在价值。

## 1 脓毒症时机体代谢状况改变与急性期胰岛素抵抗

1.1 脓毒症患者的代谢特征:在临床工作中,我们常观察到包括脓毒症在内的危重患者发病后会迅速出现营养不良和体重丢失。导致能量消耗增加的高分解代谢状态和对代谢底物利用的改变共同构成了危重患者的代谢特征,也是导致血糖升高的根本原因。虽然机体分解自身储存的蛋白质与脂肪组织用以提供机体能量需求也出现于正常人饥饿状态下,但与烧伤、创伤及感染后高分解代谢存在本质区别。后者因为存在静息能耗的升高而导致脂肪、蛋白质、碳水化合物迅速分解,氮质排泄增多,并造成持续的负氮平衡。临床统计脓症患者静息能耗升高 25%~40% 以上,大面积烧伤患者升高达 40%~100%。

危重患者应激状态下对代谢底物利用方式的变化包括生酮作用受抑、脂肪酸利用能力下降和外周组织葡萄糖摄取障碍,而机体对脂肪与蛋白质分解的自身抑制丧失,此时即使能获得充足外源性营养物质的补给,亦无济于有效阻止蛋白质和脂肪组织消耗,因此负氮平衡难以纠正。糖原分解增加直接升高血糖,但外周葡萄糖摄取障碍却是造成应激性高血糖的根本原因。脓症患者由于组织缺氧和丙酮酸脱氢酶活性下降而导致循环中葡萄糖代谢中间产物乳酸堆积,乳酸作为底物又加强了糖异生作用,从而进一步加剧高血糖。

类似于早期炎症反应的作用,脓毒症代谢改变从本质上属于机体自身防御反应的一部分,其初衷是最大限度地提供组织修复和炎症细胞使用的代谢产物,并满足脏器蛋白质合成需要。但这一代谢失衡却也造成了内环境紊乱、免疫抑制、感染加重、骨骼肌消耗、肠黏膜萎缩、组织修复不良等危害,诱发脏器功能障碍。创伤与感染急性期体内迅速升高的应激激素,包括肾上腺素、糖皮质激素、胰高血糖素等,是造成高分解代谢的主要原因;而体内促合成代谢激素,包括生长激素、胰岛素样生长因子-1 分泌不足和生物学效应下降则加重这一代谢变化。

1.2 急性期胰岛素抵抗和脓毒症高血糖:胰岛素抵抗可以定义为骨骼肌、脂肪细胞、肝细胞、心肌细胞等胰岛素敏感组织在病理条件下减弱或丧失了接受胰岛素调节后所应有的正常生理效应。由于胰岛素能通过抑制肝脏糖质的产生和促进骨骼肌与脂肪细胞处理葡萄糖而控制血糖,因此,胰岛素抵抗的发生与高血糖息息相关。胰岛素抵抗概念的由来源自对 2 型糖尿病患者或肥胖人群代谢特征的研究,但这与出现在脓毒症、烧伤、创伤及大手术后等危重患者高分解代谢状态下的急性期胰岛素抵抗在诱因、抵抗部位及发展进程上有所不同,后者也被称为应激性糖耐量损害。首先要认识到,作为应激后机体代谢调整的组成部分,急性期胰岛素抵抗和继发性高血糖本质是满足炎症反应与组织修复的代谢底物供应,如脑组织、血液细胞就必须依靠葡萄

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(2005CB522602)、国家杰出青年科学基金项目(30125020)、首都医学发展科研基金重点项目(2003-2023)资助课题

作者单位:100037 北京,解放军总医院第一附属医院(原解放军第三〇四医院)全军烧伤研究所

作者简介:姚咏明(1965-),男(汉族),湖北人,博士后(奥地利),教授,博士研究生导师,清华大学兼职教授。主要从事脓毒症和多器官功能障碍综合征发病机制及防治的研究。现任中国微生物学会微生物毒素分会副主任委员、中国中西医结合急救医学专业委员会常委、中国灾害防御协会救援医学会常务理事等,《中华外科杂志》、《中国危重病急救医学》等 15 种杂志的副主编或编委,《Crit Care Med》等 10 种杂志特约编审。发表论文 325 篇(SCI 收录 41 篇,ISTP 收录 6 篇),主编及参编专著 19 部,曾获国际希拉格奖和中国青年科技奖,获国家科技进步二等奖 2 项、三等奖 1 项,军队和省部级科技进步一、二等奖 8 项。

糖来提供能量。其次,并不是所有危重患者和不同阶段都会发生应激性高血糖(也称为应激性糖尿病或外科糖尿病,指血糖 $>11.12$  mmol/L),事实上在脓毒症及脓毒性休克病例中观察到的低血糖并不少见,尤其在病程终末期。而即使发生持续性高血糖的危重患者,急性期胰岛素抵抗固然是重要成因,亦可能由于营养支持、葡萄糖液体输注及药物、透析治疗所致,或者预先即有胰岛素缺乏(可由高龄、低温、缺氧、胰腺炎导致)、隐性糖尿病等。另一方面,一旦急性期胰岛素抵抗发生,则体内蛋白质、脂肪等代谢底物的利用均会出现变化,对代谢平衡的影响比单纯高血糖更为复杂。

就葡萄糖代谢而言,急性期胰岛素抵抗累及敏感组织的直接后果为胰岛素失去对肝脏糖质新生的抑制和对循环中葡萄糖处理的促进能力。目前观点认为,葡萄糖摄取和利用障碍比产糖增加对导致高血糖更为关键。胰岛素抵抗发生后肝脏和外周组织(骨骼肌、脂肪组织)在胰岛素刺激下葡萄糖摄取及糖原合成能力都有下降,其中外周胰岛素抵抗对脓毒症患者更为重要。急性期胰岛素抵抗一般可持续数天到数周,并随着病情的好转而逐渐恢复对胰岛素的敏感。

高血糖是脓毒症发生后体内代谢紊乱的重要标志,分解代谢活跃与急性期胰岛素抵抗直接造成血糖升高。过度释放的细胞因子与应激激素介导了代谢失衡,与其对炎症、免疫、凝血反应的作用共同构成脓毒症的基本病理改变。阐明这一变化过程为临床干预即血糖控制治疗提供了理论依据。

## 2 高血糖对脓毒症患者的不良影响

目前尚缺乏大样本临床研究对高血糖在脓毒症与脓毒性休克患者中的发生率进行准确统计,已报道的重症监护室(ICU)住院患者高血糖发生率大约在 $50\% \sim 80\%$ 。诸多研究证实,血糖增高能增加危重症预后不良的风险,因此认为,ICU患者发生高血糖的最大危害即是有可能增加了脓毒症的发生率。有人通过近1000例临床观察发现,根据治疗期间平均血糖值将患者分为 $<7.73$  mmol/L、 $7.73 \sim 12.16$  mmol/L、 $>12.16$  mmol/L 3组后,后两组高血糖患者的病死率、感染发生率、监护时间、住院时间和机械通气时间均显著高于 $<7.73$  mmol/L组。另一项对1826例ICU患者的研究显示,血糖控制在 $4.45 \sim 5.50$  mmol/L的危重患者病死率最低,且病死率随血糖上升而增加,平均血糖值 $>16.67$  mmol/L后可高达 $42.5\%$ ;同时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及慢性健康状况评分II(APACHE II)的预后判断标准。在对一组大面积(超过 $60\%$ )烧伤患者的研究中发现,血糖 $>7.8$  mmol/L组(以此标准,烧伤患者高血糖发生率为 $64\%$ )脓毒症发病率与血培养阳性率(包括真菌感染)均明显上升,移植皮片成活率低下。通过近万例回顾性分析证实,术后 $48$  h血糖 $>11.12$  mmol/L手术切口感染率增加,肺部感染与尿路感染率高,建议将 $11.12$  mmol/L作为高危感染的血糖临界值。

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:①感染几率增加:实验发现,当血糖达到 $11.12$  mmol/L后白细胞趋化、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和缺血、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,造成电子传输链的酶功能异常。此外,高血糖对急性缺血心肌亦有严重不良影响。③加剧炎症反应和内皮损伤:肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子释放是造成急性期胰岛素抵抗的最直接原因,有证据支持血糖升高后可加剧炎症反应程度。给予脓毒症动物注射高浓度葡萄糖后,血浆TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)、生长激素和氢化可的松水平上升,并加重了感染症状。在体外实验中,葡萄糖能上调内毒素介导单核细胞促炎细胞因子的释放。临床资料显示,合并胰岛素抵抗的脓毒症患者血浆TNF- $\alpha$ 含量高于对胰岛素反应正常者。糖尿病患者长期存在的高血糖能引起广泛的微血管与内皮受损,虽然这一损害需要相当的作用时间来体现,但现在认识到,即使急性期血糖升高所介导的内皮炎症反应也会对微血管环境造成不良影响。

## 3 胰岛素强化治疗策略

**3.1 胰岛素强化治疗的临床价值:**胰岛素强化治疗指不满足于将血糖维持在“可接受水平”(传统观点认为危重患者急性期血糖在 $11.12$  mmol/L以下可不必实施胰岛素干预),同时不必顾忌胰岛素用量而将血糖严格控制在正常值范围( $3.89 \sim 6.12$  mmol/L)为胰岛素治疗的最终目的。对存在高血糖和胰岛素抵抗的脓毒症患者施行强化治疗后,在血糖降低的同时一般会同时伴有高胰岛素血症。

支持ICU胰岛素强化治疗最有说服力的临床证据来自《新英格兰医学杂志》报道的一项随机对照试验,

通过对 1 548 例 ICU 患者的临床观察发现,强化治疗组(血糖 4.45~6.12 mmol/L)比对照组(血糖 10.00~11.11 mmol/L)病死率降低 3.4%(相对病死率下降 34.0%),其中监护时间超过 5 d 的患者由 20.2%降至 10.6%,相对病死率几乎下降了 50.0%,提示病情越危重强化治疗效果越明显。强化治疗还显著缩短了机械通气时间,并对感染控制与多器官功能障碍预防有益。由于成效显著,临床试验在中期评估后即终止。该研究治疗目标直接针对外科高血糖,预后改善的证据令人信服,既是确立胰岛素强化治疗在外科高血糖控制中地位的里程碑,也是近年来在危重病治疗领域取得的重大临床成就。

**3.2 胰岛素强化治疗原则、给药方案及疗效评估:**胰岛素强化治疗在 ICU 内开展时间较短,目前并没有成熟的治疗指南供临床参考,而不同报道间在适应证、给药方式和血糖控制目标值等重要参数上差别很大。虽然胰岛素促合成代谢和抗炎效应有利于危重患者在急性期尽早恢复平衡状态,对预后改善有潜在价值,但目前不提倡在控制血糖之外对脓毒症和其他危重患者施行胰岛素强化治疗,即强化治疗仍应以应激性高血糖和伴随胃肠外营养治疗出现的血糖升高为主要适应证。一般认为通过静脉持续给药(胰岛素血糖滴定法)优于皮下给药,后者因为危重患者常常存在循环不良和复苏后水肿等因素,不易施行。可将普通胰岛素 100 U 加入生理盐水 100 ml 内以微量泵泵入。高胰岛素含量的葡萄糖-胰岛素-钾(GIK)溶液也可以用作强化治疗给药(GIK 溶液胰岛素浓度过低反而会造成高血糖)。胰岛素输入速度可参考糖尿病酮症酸中毒治疗的给药速度( $0.1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 不超过 10 U/h)。

实施强化治疗的不同危重患者及病程不同阶段每日胰岛素需要量差别较大,胰岛素抵抗的发生将显著增加胰岛素需要量,以便通过与抵抗因素或物质竞争受体来恢复胰岛素生物效应。高浓度胰岛素也能通过胰岛素样生长因子-1 受体来实现胰岛素样作用。而机体自身胰岛素的分泌、是否存在感染和激素等药物使用也会影响胰岛素使用剂量。因此,治疗中胰岛素给药只能根据血糖控制情况进行随时调整,基本原则是在胰岛素剂量尽可能少的情况下满足血糖控制要求。营养支持(或术前禁食)开始后胰岛素的滴注速度应相应增加(或减少),静脉营养液中可不再额外添加胰岛素。如采用胃肠道营养方式,由于营养常常分次给予,则间隔期间可停止胰岛素持续注射或降至极小的基础量(0.5 U/h)。胃肠道营养管拔除并改为经口进食后一般也要适当减少胰岛素量。急性肾功能衰竭患者接受持续血液滤过治疗时,置换液也要含有适量胰岛素以作为强化治疗泵入胰岛素的替代。

一种可供脓毒症患者参考的胰岛素给药方案是在胰岛素强化治疗开始时根据血糖升高程度计算基础剂量和额外需要量(营养支持需要量),该方案来源于接受胃肠道营养的创伤和手术后患者开展胰岛素强化治疗的实践。一般强化治疗开始时血糖检测间隔为 2 h,当血糖值稳定(在目标值范围内)后检测频率可延长至 4 h 1 次。频繁血糖监测的目的在于预防低血糖发生,修订胰岛素剂量,评价强化治疗效果,以及指导强化治疗撤除等。

脓毒症和其他危重患者胰岛素敏感性恢复后可考虑终止强化治疗,一般多在治疗 6~12 d 开始减量直至撤除胰岛素给药,停药指征包括:①随机血糖检测不高于控制目标值;②较低的基础给药量( $< 2 \text{ U/h}$ )即可维持血糖  $< 11.11 \text{ mmol/L}$ ;③治疗首日平均血糖  $> 8.33 \text{ mmol/L}$ ,治疗中段平均血糖  $< 8.33 \text{ mmol/L}$ ;④出现  $< 3.6 \text{ mmol/L}$  的血糖检测值;⑤转出 ICU。如有必要,在静脉给药停止后可给予皮下注射混合胰岛素(长效+短效)。当患者发生感染或再次感染后胰岛素抵抗将加重,停药时间应推后。值得注意的是,即使在 ICU 中开展胰岛素强化治疗也同样存在导致低血糖的风险。临床统计严重药物治疗事故中的 11% 是由于胰岛素给药不当引起。据报道,在控制目标值 4.45~6.11 mmol/L 的强化治疗中低血糖发生率 5.2%,因此治疗实施中不能过于追求理想化血糖控制目标,必须考虑本治疗单位的监护条件。低血糖事件的多发阶段为治疗后 1 周左右,推测与胰岛素敏感性开始恢复有关。除了要随时根据血糖变化趋势调整胰岛素滴注量外,注意输注设备的定时检查对预防低血糖也至关重要。

(收稿日期:2005-01-16)

(本文编辑:李银平)