

• 论著 •

危重病患者应激状态下胰岛素敏感性的变化及意义

曹赋韬 郑志强

【摘要】 目的 观察危重病患者应激状态下血糖、胰岛素浓度以及胰岛素敏感性的变化,探讨这些指标与病情严重程度及预后的关系。**方法** 选择本院综合重症加强治疗病房(ICU)危重病患者 54 例,于入院 24 h 内进行急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分,于 24 h 内或次日清晨抽血检测空腹血糖(FBG)和胰岛素(FINS)浓度,并计算胰岛素敏感性指数(ISI)。根据 APACHE I 分值、脏器受累情况以及预后进行分组,比较各组间 FBG、FINS 及 ISI 的差异,并对 APACHE I 评分与 FBG、FINS 及 ISI 进行相关与回归分析。**结果** 按 APACHE I 评分值分为 ≤ 10 分、10~20 分及 ≥ 21 分 3 组,表现为随评分增加,各组 APACHE I 评分、FBG、FINS 均显著增加,ISI 显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。多个器官功能障碍组 APACHE I 评分、FBG、FINS 较单个器官功能障碍组显著增加,而 ISI 显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。死亡组 APACHE I 评分、FBG 较存活组显著增加,ISI 显著下降(P 均 < 0.01);而 FINS 差异无统计学意义。54 例危重病患者的 APACHE I 评分与 FBG 呈显著正相关($r = 0.8165$, $P < 0.01$; 回归方程: $y = 0.573x + 3.072$),与 ISI 呈显著负相关($r = -0.7039$, $P < 0.01$; 回归方程: $y = -0.107x - 3.598$),但与 FINS 无线性相关关系($r = 0.2830$, $P > 0.05$)。**结论** 危重病应激状态下存在胰岛素抵抗,FBG 及 ISI 可作为反映危重病严重程度及预后的良好指标,部分患者表现为高胰岛素血症,但 FINS 不能准确反映危重病的病情及预后。

【关键词】 危重病; 高血糖; 高胰岛素血症; 胰岛素敏感性指数; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 I

The changes in insulin sensitivity under stress and its clinical significance in the critically ill patients CAO Fu-tao, ZHENG Zhi-qiang. Department of Intensive Care Unit, The Second People's Hospital, Wuxi 214002, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To observe the changes in blood glucose, serum insulin level and insulin resistance of critically ill patients during the acute stage and explore the relationship between the changes and their prognosis. **Methods** Fifty-four patients in intensive care unit (ICU) were enrolled. All the patients were assessed with acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) scores in 24 hours after admission. Fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) were determined within 24 hours or the next morning, and then insulin resistance was evaluated by insulin sensitivity index (ISI). According to the APACHE I scores, the severity and prognosis, the patients were stratified into groups respectively. The difference in APACHE I scores, FBG, FINS and ISI among groups were analyzed. Furthermore, the correlation between APACHE I score and FBG, FINS, ISI were studied respectively. **Results** Based on APACHE I scores, the patients were divided into group A (APACHE I scores ≤ 10), B (APACHE I scores 11~20) and C (APACHE I scores ≥ 21). The levels of FBG and FINS were found to be elevated with the increase in APACHE I score, and in contrast ISI greatly reduced ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). APACHE I scores, FBG and FINS in multiple organ dysfunctions group were significantly higher than in single organ dysfunction group, and ISI was found to be significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Additionally, APACHE I scores and FBG in non-survivor group were obviously higher than those in survivor group, while ISI was markedly lower (all $P < 0.01$), but no difference in FINS levels was found between the two groups. In the 54 critically ill patients, correlation study showed that significant positive correlation was found between FBG and APACHE I score ($r = 0.8165$, $P < 0.01$, regression equation: $y = 0.573x + 3.072$) and significant negative correlation between ISI and APACHE I score ($r = -0.7039$, $P < 0.01$, regression equation: $y = -0.107x - 3.598$), but no linear correlation was found between APACHE I score and FINS ($r = 0.2830$, $P > 0.05$). **Conclusion** The study suggests that FBG and ISI could be used to evaluate the severity and prognosis. Hyperinsulinemia is found in some critically ill patients, but FINS is not helpful for assessing the severity and outcome.

【Key words】 critical illness; hyperglycemia; hyperinsulinemia; insulin sensitivity index; acute physiology and chronic health evaluation I

作者单位: 214002 江苏无锡, 无锡市第二人民医院 ICU

作者简介: 曹赋韬(1975-), 男(汉族), 江苏省人, 医学硕士, 主治医师。

各种危重病都可对患者机体造成严重损伤和刺激, 在应激源和损伤因子如创伤、感染、手术、缺氧、失血等强烈刺激下, 机体出现严重的物质和能量代

谢紊乱,其中以应激性高血糖为主要特征^[1],其发生与危重病状态下胰岛素抵抗密切相关^[2]。研究表明,应激性高血糖能反映危重病患者的病情严重程度和预后^[3],但胰岛素抵抗程度及血中胰岛素浓度是否同样能反映,其相关研究较少。由于不同人群胰岛素敏感性有差异,表现为肥胖人群和糖尿病患者群的胰岛素敏感性差异不大,但均比健康人群明显下降^[4],故本研究在排除糖尿病及肥胖人群的基础上,观察危重病患者应激状态下血糖、血胰岛素浓度及胰岛素敏感性的变化,并探讨它们与危重病严重程度及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组:选择 2005 年 9 月—2006 年 3 月本院综合重症加强治疗病房(ICU)患者 54 例,男 26 例,女 28 例;年龄 11~80 岁,平均(52.39±19.32)岁。内科疾病 22 例(包括严重感染 7 例,急性脑血管病 4 例,急性心血管病 5 例,过敏性休克 1 例,肺栓塞 1 例,急性肾功能衰竭 4 例);外科疾病 32 例(包括各种重大手术后 21 例,颅脑外伤 5 例,复合伤 6 例)。结合病史、空腹血糖以及糖化血红蛋白结果^[5]鉴别并排除糖尿病患者群。依据体质指数(BMI)<28.0 kg/m²^[6]、腰围或腰臀比^[7](男性腰围<90 cm,女性腰围<80 cm;男性腰臀比<0.90,女性腰臀比<0.85)排除肥胖人群。根据进入 ICU 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)的分值将患者分为≤10 分组、11~20 分组、>21 分组;根据疾病累及脏器情况分为单个器官功能障碍组和多个器官功能障碍组;根据病情预后分为死亡组和存活组。

1.2 检测指标及方法:抽取患者入院 24 h 内或入院次日清晨空腹静脉血(抽血前 8 h 禁食,12 h 尽量避免使用影响血糖的药物),测空腹血糖(FBG)和血胰岛素(FINS)浓度。FBG 测定使用葡萄糖氧化酶法,由本院生化室测定;FINS 测定采用放射免疫分析法,由本院放射免疫室测定,试剂盒由北京北方生物技术研究所提供,按试剂盒说明书操作。按公式计算胰岛素敏感性指数(ISI)^[8]。

$$ISI=1/(FBG \times FINS)$$

1.3 统计学方法:应用 Stata 7.0 软件进行统计分析。所得数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,定量资料组间均数比较采用 *t* 检验,等级资料组间均数比较采用 Ranksum 检验,多样本均数比较采用方差分析,APACHE I 评分与 FBG、FINS、ISI 间的相关关系采用 Spearman 相关,两者间数量关系采用线性

回归分析(linear regression),*P*<0.05 为差异有统计学意义。偏态分布变量 ISI 取其自然对数转为正态分布后进入统计。

2 结果

2.1 不同 APACHE I 评分组间各指标检测结果比较(表 1):各组间 APACHE I 评分以及 FBG、ISI 比较差异均有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01);>21 分组 FINS 浓度显著高于≤10 分组(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

表 1 不同 APACHE I 评分组间患者各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE I 评分(分)	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	ISI
≤10 分组	10	7.20±2.10	9.62±1.76	17.29±15.94	-4.62±0.69
10~20 分组	27	15.33±2.37 ^b	12.22±3.31 ^b	37.06±27.83	-5.48±0.90 ^a
>21 分组	17	28.29±4.71 ^{bd}	17.81±4.13 ^{bd}	53.14±31.42 ^a	-6.79±0.66 ^a

注:与≤10 分组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01;与 10~20 分组比较,^c*P*<0.05,^d*P*<0.01

2.2 不同器官受损组各指标检测结果比较(表 2):多个器官受损组 APACHE I 评分以及 FBG、FINS 浓度均显著高于单个器官受损组,差异均有统计学意义,而 ISI 显著低于单个器官受损组(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

表 2 不同器官受损组间患者各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE I 评分(分)	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	ISI
单个组	35	14.06±6.05	10.94±0.73	21.49±13.09	-5.12±1.02
多个组	19	24.84±8.19 ^b	15.98±1.62 ^b	36.48±27.25 ^a	-6.21±1.28 ^b

注:与单个器官受损组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01

2.3 死亡组与存活组间各指标检测结果比较(表 3):死亡组 APACHE I 评分和 FBG 浓度均显著高于存活组;而 ISI 显著低于存活组,差异均有统计学意义(*P*均<0.01);死亡组 FINS 浓度与存活组间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 3 死亡组与存活组患者各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE I 评分(分)	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	ISI
存活组	45	15.22±6.52	11.5±0.75	30.17±23.51	-5.22±0.64
死亡组	9	31.00±4.27 ^b	23.2±2.56 ^b	49.56±29.68	-6.94±1.11 ^b

注:与存活组比较,^b*P*<0.01

2.4 54 例患者 FBG 浓度与 APACHE I 评分相关

与回归分析(图 1):FBG 浓度与 APACHE I 评分呈显著正相关($r=0.8165$, $P<0.01$),回归方程为 $y=0.573x+3.072$ (y :FBG; x :APACHE I 评分)。

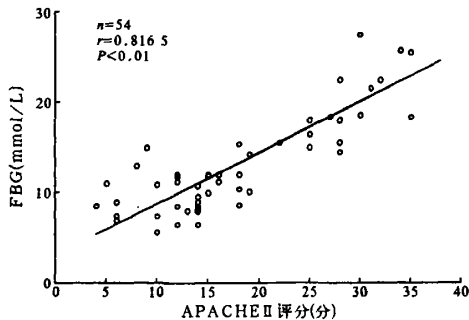


图 1 54 例患者 FBG 浓度与 APACHE I 评分的相关与回归分析

2.5 54 例患者 FINS 浓度与 APACHE I 评分的相关分析(图 2):FINS 浓度与 APACHE I 评分之间不具备线性相关关系($r=0.2830$, $P>0.05$)。

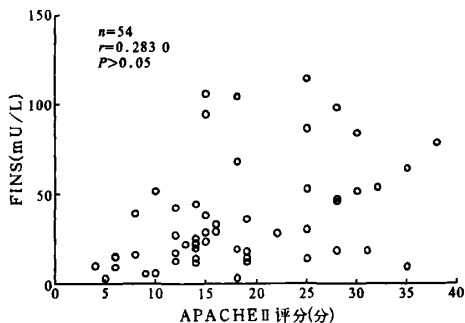


图 2 54 例患者 FINS 浓度与 APACHE I 评分的相关分析

2.6 54 例患者 ISI 与 APACHE I 评分的相关与回归分析(图 3):ISI 与 APACHE I 评分呈显著负相关($r=-0.7039$, $P<0.01$),回归方程为 $y=-0.107x-3.598$ (y :ISI; x :APACHE I 评分)。

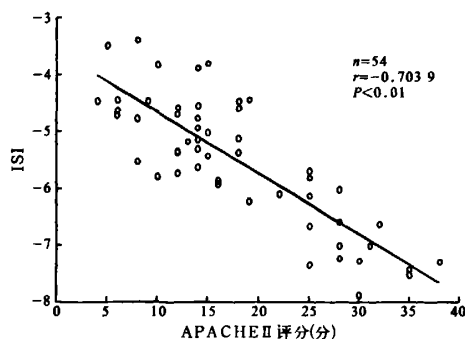


图 3 54 例患者 ISI 与 APACHE I 评分的相关与回归分析

3 讨论

应激性高血糖是各种危重患者在应激因素或损伤因子强烈刺激下出现糖代谢紊乱的常见病理现象,其发生机制复杂,与应激状态下神经-内分泌改变、炎症细胞因子释放及胰岛素抵抗的形成有关,且已证实危重病应激状态下神经-内分泌反应^[9]、炎症细胞因子的释放^[10]均与危重病病情的严重程度呈正相关,其导致的不良预后与应激性高血糖的“糖毒性”密切相关。“糖毒性”机制目前尚不完全明了,大致包括:①通过降低粒细胞的黏附、趋化、细胞内杀伤功能和吞噬作用,损伤机体免疫系统,在细菌防御、伤口愈合方面对机体产生不利影响^[11]。②高血糖通过对线粒体代谢途径的影响、非酶糖基化反应以及多元醇代谢途径,导致细胞氧化应激亢进,氧化产物增加^[12-13]。③增加中性粒细胞的活性,加剧缺血/再灌注后的内皮损伤^[14]。④高血糖还可继发高渗性非酮症性昏迷、酮症酸中毒等并发症。

本研究发现,危重病应激状态下胰岛素抵抗可部分表现为高胰岛素血症,但 FINS 不能准确反映危重病的病情及预后。其原因:①机体胰岛素敏感性降低,但胰岛 β 细胞功能正常。部分心血管疾病患者可表现为代谢性胰岛素抵抗所致的代偿性高胰岛素血症,应激状态下胰岛素抵抗进一步加强,从而导致高胰岛素血症进一步加重^[15]。②胰岛 β 细胞功能受抑制。有研究显示急性脑缺血期血糖升高,但血浆胰岛素浓度显著降低,肝细胞膜胰岛素受体上升,呈现特异性反向调节,这可能是由于应激抑制胰腺分泌胰岛素,升高血糖以供机体更多能量,可能是机体的一种保护性反应^[16]。③胰岛 β 细胞功能受损。某些严重创伤、多器官功能障碍情况下,胰岛素抵抗合并胰岛素分泌功能障碍,造成胰岛素抵抗失代偿,最终导致胰岛素促进糖等能源的有效利用下降,胰腺胰岛 β 细胞功能不全或障碍,可能与胰岛素抵抗进行性加重有关,也可能是创伤相关的多种炎症细胞因子和自由基直接对胰岛造成损伤^[17]。④胰岛素降解增加。有学者对不同手术后的胰岛素浓度进行测定,结果显示门-体分流术后患者血胰岛素显著高于其他手术患者,这可能与手术创伤应激时肝脏对胰岛素的灭活增加有关^[18]。

危重病患者经常出现高血糖、高胰岛素血症并存现象,即胰岛素实际效能减退,这种状态被称为胰岛素抵抗,其发生机制复杂,涉及胰岛素受体前、受体及受体后缺陷,包括儿茶酚胺、胰高血糖素、皮质醇等胰岛素拮抗激素分泌增多;胰岛素受体数目下

调或受体结构改变;受体后信号转导途径障碍等。急危状态下,胰岛素抵抗的形成是多因素、多环节共同作用,胰岛素的产生、循环、作用于靶细胞中的任何一个环节异常都可影响胰岛素的生物效应,其结果导致以胰岛素作用失常为中心的物质能量代谢紊乱,即高血糖、高脂解、高蛋白分解状态等,形成恶性循环从而进一步加重机体的损伤。大量研究表明,危重病胰岛素抵抗的一些因果元素与疾病本身严重程度及预后密切相关,故危重病应激状态下存在胰岛素抵抗,且胰岛素抵抗程度与病情严重程度及预后密切相关。

展望危重病强化胰岛素治疗,可以表现在:应激性高血糖因为能改善应激状态下非胰岛素依赖组织的糖吸收,诸如神经系统、肾实质细胞、血细胞、免疫细胞等重要脏器的能量供应,过去常被认为是机体的应激性、适应性反应。如今,这种观点存在争议。因为危重病应激性高血糖的“糖毒性”是从多方面对机体造成严重损害,弊大于利。而如何减轻应激性高血糖的“糖毒性”逐渐成为临床工作者的研究课题。2001 年,一项大型、随机对照的临床研究 the Leuven study 证实,强化胰岛素治疗能降低感染的发生率,改善机体能量代谢,进而减少危重病并发症的发生,改善危重患者的预后^[19],其作为改善危重病机体代谢状态的一项重要方法引起了众多临床医生的高度重视,是目前危重病领域研究的一个新方向。虽然多项针对各种危重患者群的研究已经证实了强化胰岛素治疗的优越性,但其治疗机制及完善的治疗方案还有待进一步深入研究和探讨。

参考文献

- [1] McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia[J]. Crit Care Clin, 2001, 17(1): 107-124.
- [2] Carlson GL. Insulin resistance in sepsis[J]. Br J Surg, 2003, 90(3): 259-260.
- [3] Van den Berghe G. Beyond diabetes, saving lives with insulin in the ICU[J]. Int J Obes, 2002, 26(Suppl 3): S3-8.
- [4] 陈宇红, 毕宇芳, 张连珍, 等. 肥胖者与糖尿病患者胰岛素敏感性的变化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(3): 213-214.
- [5] Cely CM, Arora P, Quartin AA, et al. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness[J]. Chest, 2004, 126(3): 879-887.
- [6] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10.
- [7] 董砚虎, 孙黎明, 李利. 肥胖的新定义及亚太地区肥胖诊断的重新评估与探讨[J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2001, 9(2): 3-6.
- [8] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(10): 656-660.
- [9] 汤大明, 张红金, 陈德昌. 危重病患者全身应激对机体内环境的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(12): 753-755.
- [10] 许国根, 陈雯, 张楚. 危重患者高血糖反应与炎症细胞因子及预后的相关性研究[J]. 临床急诊杂志, 2003, 4(5): 5-7.
- [11] Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury[J]. J Trauma, 2001, 51(3): 540-544.
- [12] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. Nature, 2000, 404(6779): 787-790.
- [13] Williams SB, Goldfine AB, Timini FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo[J]. Circulation, 1998, 97(17): 1695-1701.
- [14] Lin B, Ginsberg MD, Busto R, et al. Hyperglycemia triggers massive neutrophil deposition in brain following transient ischemia in rats[J]. Neurosci Lett, 2000, 278(1-2): 1-4.
- [15] Lee SW, Im R, Magbual R. Current perspectives on the use of continuous subcutaneous insulin infusion in the acute care setting and overview of therapy[J]. Crit Care Nurs Q, 2004, 27(2): 172-184.
- [16] 张猛, 陈曼娥. 急性脑缺血高血糖与胰岛素抵抗的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(3): 135-137.
- [17] 王占科, 冯青青, 杨莉萍, 等. 严重创伤 MODS 患者胰岛素抵抗和胰岛素分泌指数变化[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 1(1): 85-87.
- [18] 安友仲, 祝学光, 杜如显, 等. 创伤后早期神经内分泌改变与应激性高血糖[J]. 中国临床营养杂志, 1998, 6(2): 55-58.
- [19] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.

(收稿日期: 2008-02-26)

(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

依达拉奉可改善不复苏失血性休克大鼠的存活率

最近, 日本科研人员研究了依达拉奉(3-甲基-1-苯基-吡唑啉-5-1, 一种新型自由基清除剂)对失血性休克(HS)模型大鼠的存活率的影响。研究者将 55 只 SD 大鼠随机分为依达拉奉组和盐水组。通过失血将两组大鼠平均动脉压降低至 30 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)制成 HS 模型, 持续 60 min, 不进行复苏。依达拉奉组再根据 HS 后给药时间分为 0、15、30 和 60 min 4 个亚组; 盐水组在 HS 后即刻给予生理盐水。评价各组 24 h 大鼠存活率。结果显示, HS 后即刻给予依达拉奉组的大鼠存活率明显高于盐水组。研究者认为, 依达拉奉改善了不复苏 HS 大鼠的存活率, 是 HS 后即刻给予最有效的药物。

张立俭, 编译自《Surg Today》, 2008, 38(5): 476-477; 胡森, 审核