

• 论著 •

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

党伟 张宪 姚咏明 苏琴 果应菲 孙荣距 秦宇红 马俊勳 赵晓东

【摘要】 目的 观察早期胰岛素强化治疗严重创伤后血清高迁移率蛋白 B1(HMGB1)水平的变化,并探讨其与患者预后的关系。方法 将 80 例严重创伤患者(创伤严重程度评分(ISS)≥16 分)根据最重损伤解剖部位近似原则配对分组。强化治疗组(40 例)早期即给予胰岛素强化治疗;常规治疗组(40 例)根据临床经验给予常规胰岛素治疗。记录患者治疗 72 h 内胰岛素用量及血糖水平;于治疗后 24、36、48、60、72 h 检测血清 HMGB1 水平;记录 1 周内相关终点事件(包括多器官功能障碍综合征(MODS)、死亡);并分析 HMGB1 水平与预后的关系。结果 治疗 72 h 内强化治疗组胰岛素用量明显大于常规治疗组,血糖水平明显低于常规治疗组。强化治疗组治疗 36 h 时 HMGB1 水平有所下降,且 36、48、60、72 h 时 HMGB1 水平($\mu\text{g/L}$)明显低于常规治疗组(36 h: 41.3 ± 9.5 vs 52.7 ± 11.5 , 48 h: 48.6 ± 17.6 vs 124.1 ± 22.9 , 60 h: 47.7 ± 23.3 vs 132.9 ± 33.4 , 72 h: 54.3 ± 26.3 vs 140.6 ± 16.5 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。强化治疗组 MODS 发生率和病死率均明显低于常规治疗组(20.0% vs 55.0%, 10.0% vs 30.0%, 均 $P < 0.05$)。常规治疗组内 HMGB1 $\geq 132.26 \mu\text{g/L}$ 的 22 例患者均发生了 MODS, $< 132.26 \mu\text{g/L}$ 的 18 例患者均未发生 MODS;且 12 例死亡患者 HMGB1 均 $\geq 132.26 \mu\text{g/L}$ 。结论 严重创伤患者发生应激性高血糖后即给予胰岛素强化治疗,可有效抑制 HMGB1 升高,减少 MODS 发生率;HMGB1 可能作为重度创伤患者判断预后的指标。

【关键词】 严重创伤; 胰岛素强化治疗; 高迁移率族蛋白 B1; 预后

Effect of early intensive insulin therapy on high mobility group box 1 protein levels and prognosis of patients with severe trauma DANG Wei, ZHANG Xian, YAO Yong-ming, SU Qin, GUO Ying-fei, SUN Rong-ju, QIN Yu-hong, MA Jun-xun, ZHAO Xiao-dong. Department of Emergency, the First Hospital Affiliated to the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: ZHAO Xiao-dong, Email: zxd63715@126.com

【Abstract】 Objective To study the effect of intensive insulin therapy on serum high mobility group box 1 (HMGB1) levels and its relationship with the prognosis in early phase of severe trauma. Methods Eighty severe trauma patients (injury severity score (ISS) ≥ 16) were divided into groups according to injury to matched anatomical regions. Forty patients of intensive therapy group were given early intensive insulin therapy, while another 40 patients of the conventional treatment group received routine treatment based on clinical experience with insulin treatment. The insulin dose and the blood glucose levels were recorded within 72 hours after treatment. The relationship between HMGB1 levels and prognosis was analyzed by testing serum HMGB1 levels at 24, 36, 48, 60 or 72 hours after treatment, and clinical terminal events such as multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and death rate within 1 week were recorded. Results The insulin dose of intensive therapy group was significantly greater than that of conventional treatment group following the blood glucose levels were significantly lower than those of the conventional treatment group after treatment for 72 hours. The levels of HMGB1 ($\mu\text{g/L}$) lowered after intensive insulin therapy for 36 hours, and were significantly lower than those of conventional treatment group at 36, 48, 60 and 72 hours after intensive treatment (36 hours: 41.3 ± 9.5 vs. 52.7 ± 11.5 , 48 hours: 48.6 ± 17.6 vs. 124.1 ± 22.9 , 60 hours: 47.7 ± 23.3 vs. 132.9 ± 33.4 , 72 hours: 54.3 ± 26.3 vs. 140.6 ± 16.5 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The incidence of MODS and mortality in intensive therapy group was respectively significantly lower than that of the conventional treatment group (20.0% vs. 55.0%, 10.0% vs. 30.0%, both $P < 0.05$). In conventional treatment group the patients with HMGB1 $\geq 132.26 \mu\text{g/L}$ ($n=22$) occurred MODS, and those with HMGB1 $< 132.26 \mu\text{g/L}$ ($n=18$) did not occur MODS. The HMGB1 levels in death patients ($n=12$) were $\geq 132.26 \mu\text{g/L}$. Conclusion Early intensive insulin treatment could probably reduce MODS and mortality by inhibiting stress hyperglycemia and serum HMGB1 levels effectively. Serum HMGB1 of severe trauma patients can be used for the clinical indicator of prognosis.

【Key words】 Severe trauma; Intensive insulin therapy; High mobility group box 1; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.03.014

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30872683);国家重点基础研究发展计划“973”项目(2005CB522602)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一附属医院急救部

通信作者:赵晓东,Email:zxd63715@126.com

严重创伤后机体出现应激与感染、多器官功能障碍综合征(MODS)密切相关。研究证实,胰岛素强化治疗可抑制炎症反应,降低感染与 MODS 的发生率和病死率^[1],而作为潜在的晚期炎症因子高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)参与了脓毒症的发病过程^[2-3]。因此,早期预测严重创伤后 MODS 的发生发展是降低严重创伤病死率的关键。迄今为止,尚未见早期胰岛素强化治疗严重创伤患者 HMGB1 变化规律与预后相关性的研究。故本研究中观察严重创伤早期给予胰岛素强化治疗后血清 HMGB1 水平,并探讨其与患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本院 2003 年 11 月至 2009 年 3 月收治严重创伤患者〔创伤严重度评分(ISS)≥16 分〕80 例,男 58 例,女 22 例;年龄 18~56 岁,平均 41.5 岁。致伤原因:交通事故伤 45 例,坠落伤 18 例,刀刺伤 17 例;平均每例伤(2.5±0.7)处;ISS 为 16~50 分,平均(26.0±12.3)分。排除标准:年龄>60 岁;原有心力衰竭、肝肾功能不全或肿瘤;创伤前已合并严重感染;使用免疫抑制剂者。

1.2 分组与治疗:根据最重损伤解剖部位近似原则将患者分为两组,每组 40 例。两组患者除予脱水、抗菌药物、营养、支持及手术治疗外,强化治疗组患者在入院首次血糖监测后即给予胰岛素持续微泵输入,每 0.5~1 h 测一次血糖,将血糖控制在 4.0~6.0 mmol/L,根据血糖水平来调整胰岛素泵注速度,在强化胰岛素治疗 7~10 d 后,改用常规胰岛素治疗;常规治疗组给予常规胰岛素治疗,将血糖控制在 12 mmol/L 以下。本研究符合伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗得到患者或家属的知情同意。

1.3 检测指标及方法:记录患者治疗 72 h 内胰岛素用量及血糖水平。分别于治疗后 24、36、48、60、72 h 取外周静脉血 3 ml,迅速分离血清,采用蛋白质免疫印迹法(Western blotting)测定 HMGB1 水平,按试剂盒说明书步骤操作。收集患者治疗 1 周内的临床资料,包括 MODS 发生率、最终转归(存活或死亡)。按损伤部位计算 ISS 评分(AIS1998),取各指标在伤后 36 h 内的最差值,计算急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分。

1.4 MODS 诊断标准:参照 1995 年庐山全国急救学术会议制定的标准^[4]。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 10.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对资料

t 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较:两组患者性别、年龄、受伤处数、ISS 评分、APACHE I 评分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),具有可比性。

表 1 两组严重创伤患者基本情况比较

组别	例数		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受伤处数 ($\bar{x} \pm s$, 处)	ISS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	APACHE I 评分($\bar{x} \pm s$, 分)
	男	女				
常规组	40	30	40.0±12.3	2.5±0.7	24.0±13.3	21.74±5.25
强化组	40	28	43.0±15.6	2.5±0.7	28.0±11.7	23.17±4.36

注:ISS 评分:创伤严重度评分,APACHE I 评分:急性生理学及慢性健康状况评分系统 I 评分

2.2 两组治疗 72 h 内胰岛素用量与血糖控制水平比较(表 2):强化治疗组胰岛素用量明显大于常规治疗组,血糖水平则明显低于常规治疗组(均 $P < 0.01$)。

表 2 两组严重创伤患者治疗 72 h 内胰岛素用量和血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	胰岛素用量(U)	血糖(mmol/L)
常规组	24 h	40	16.1±8.5	11.3±2.1
	48 h	40	14.0±6.8	10.4±3.5
	72 h	40	16.9±5.6	9.5±2.2
强化组	24 h	40	44.3±12.3 ^a	5.5±1.2 ^a
	48 h	40	48.2±14.6 ^a	6.2±1.4 ^a
	72 h	40	39.5±19.2 ^a	4.4±1.0 ^a

注:与常规组同期比较,^a $P < 0.01$

2.3 两组治疗 72 h 内血清 HMGB1 水平变化比较(表 3);两组治疗 48 h HMGB1 水平开始明显升高,在 72 h 达峰值。强化治疗组 36~72 h HMGB1 水平明显低于常规治疗组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 两组严重创伤患者治疗 72 h 内血清 HMGB1 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HMGB1($\mu\text{g/L}$)				
		24 h	36 h	48 h	60 h	72 h
常规组	40	46.4±10.0	52.7±11.5	124.1±22.9	132.9±33.4	140.6±16.5
强化组	40	49.0±8.3	41.3±9.5 ^a	48.6±17.6 ^b	47.7±23.3 ^b	54.3±26.3 ^b

注:HMGB1:高迁移率族蛋白 B1;与常规组比较,^a $P < 0.05$,
^b $P < 0.01$

2.4 两组治疗 1 周内 MODS 发生率与病死率比较:与常规治疗组比较,强化治疗组 MODS 发生率降低〔20.0%(8/40)比 55.0%(22/40), $P < 0.05$ 〕,

病死率显著下降[10.0%(4/40)比30.0%(12/40), $P < 0.05$]。其中强化治疗组严重颅脑损伤死亡2例,感染导致MODS死亡2例;常规治疗组失血性休克死亡2例,严重颅脑损伤死亡4例,感染致MODS死亡6例。

2.5 不同HMGB1水平终点事件发生情况:常规治疗组以HMGB1浓度 $132.26 \mu\text{g/L}$ 为界线,大于等于此值的22例患者1周内均发生了MODS,而小于此值的18例患者均未出现MODS;经 χ^2 检验, $P = 0.02$,敏感性、特异性均为100.0%。12例死亡患者HMGB1浓度均 $\geq 132.26 \mu\text{g/L}$;敏感性为100.0%,特异性为85.7%。

3 讨论

HMGB1广泛分布于单核/巨噬细胞、内皮细胞等多种细胞内,是染色质的结构成分,可与DNA某些结构发生特异性结合,从而在DNA复制、细胞分化及基因表达调控等多种生命活动中发挥重要作用。HMGB1往往升高较晚,一般于伤后24~48 h后才明显升高,且持续时间较长。活化的单核细胞通过溶酶体途径以囊泡方式将核HMGB1分泌至细胞外^[5]。研究证实,晚期炎症因子HMGB1参与了脓毒症的发病过程,如同其他细胞因子介导的内毒素血症一样,HMGB1在人类外周血单核细胞中能刺激促炎因子的合成。HMGB1产生后,可进一步诱导单核细胞合成分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8)、巨噬细胞移动抑制蛋白等多种炎症因子,但不产生抗炎因子IL-10和IL-12,从而导致炎症反应不断反馈放大,最终导致失控性炎症反应。HMGB1还可激活内皮细胞,诱导内皮细胞表达细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1,并刺激其释放TNF- α 、IL-8以及单核细胞趋化蛋白-1等,促进炎症反应的发展。因此, HMGB1是脓毒症中关键的促炎因子之一,是内毒素致死效应的重要晚期炎症介质^[3,6]。有研究证实,血清HMGB1水平与ISS、APACHE I评分均密切相关^[7]。

据报道,采用HMGB1抑制剂正丁酸钠干预可有效降低HMGB1 mRNA表达;同时,伤后12 h血清丙氨酸转氨酶(ALT)及肌酐(Cr)水平均显著降低。表明随着组织HMGB1产生被正丁酸钠抑制,肝、肾功能得以改善。因此HMGB1可能是脓毒症防治的潜在晚期干预目标^[8]。这一发现对病死率很高的脓毒症、脓毒性休克、MODS的预测及治疗提供

了新的理论依据和有效的防治措施。

严重创伤后机体神经-内分泌系统激活而产生应激反应,表现出以全身炎症反应综合征为特征的过度炎症反应和高分解代谢状态。全身炎症反应与负氮平衡均可导致创伤后脓毒症与多器官功能衰竭的发生,脓毒症与MODS是引起严重创伤患者高病死率的重要因素,占危重患者死亡原因的80%以上。创伤后机体出现的应激性高血糖、胰岛素抵抗与感染、MODS密切相关。研究证实对创伤患者行胰岛素强化治疗可抑制炎症反应,降低感染与MODS发生率和病死率,机制包括抑制炎症介质的释放、促进组织修复、纠正负氮平衡、改善免疫功能等^[1,7,9]。

本研究发现,严重创伤后24 h血中HMGB1表达开始明显增多,且一直持续至伤后72 h,与以往研究^[3]伤后发现一致。创伤早期胰岛素强化治疗可明显减低HMGB1的表达,并明显减少MODS的发生和病死率。而且HMGB1似乎可以作为判定1周内是否发生MODS的预后指标。HMGB1的表达减低,可能减弱HMGB1的后效应,减少相关促炎症介质进一步的生成,从而有可能减少MODS的发生和进一步发展。关于胰岛素强化治疗减少MODS发生和降低病死率的确切机制,还有待进一步探讨。

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] 姚咏明, 盛志勇. 我国创伤脓毒症基础研究新进展. *中华创伤杂志*, 2003, 19:9-12.
- [3] 姚咏明, 刘辉. 对高迁移率族蛋白B1作用的新认识. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:385-387.
- [4] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准. *中国危重病急救医学*, 1995, 7:346-347.
- [5] Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med*, 2000, 192:565-570.
- [6] Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *J Intern Med*, 2004, 255:320-331.
- [7] 赵晓东, 孟海东, 姚咏明, 等. 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. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:406-408.
- [8] Zhang LT, Yao YM, Lu JQ, et al. Sodium butyrate prevents lethality of severe sepsis in rats. *Shock*, 2007, 27:672-677.
- [9] 赵晓东, 马俊勋, 闫柏刚, 等. 严重创伤患者早期胰岛素强化治疗对预后的影响. *中国急救医学*, 2007, 27:769-772.

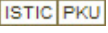
(收稿日期:2010-11-10)

(本文编辑:李银平)

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

作者: [党伟](#), [张宪](#), [姚咏明](#), [苏琴](#), [果应菲](#), [孙荣距](#), [秦宇红](#), [马俊勋](#), [赵晓东](#), [DANG Wei](#), [ZHANG Xian](#), [YAO Yong-ming](#), [SU Qin](#), [GUO Ying-fei](#), [SUN Rong-ju](#), [QIN Yu-hong](#), [MA Jun-xun](#), [ZHAO Xiao-dong](#)

作者单位: [解放军总医院第一附属医院急救部](#), 北京, 100048

刊名: [中国危重病急救医学](#) 

英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)

年, 卷(期): 2011, 23(3)

参考文献(9条)

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. [姚咏明, 盛志勇. 我国创伤脓毒症基础研究新进展. 中华创伤杂志, 2003, 19:9-12.](#)
3. [姚咏明, 刘辉. 对高迁移率族蛋白B1作用的新认识. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 385-387.](#)
4. [王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征\(MODS\)病情分期诊断及严重程度评分标准. 中国危重病急救医学, 1995, 7:346-347.](#)
5. [Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein\(HMG-1\) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. J Exp Med, 2000, 192:565-570.](#)
6. [Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. J Intern Med, 2004, 255: 320-331.](#)
7. [赵晓东, 孟海东, 姚咏明, 等. 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. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 406-408.](#)
8. [Zhang LT, Yao YM, Lu JQ, et al. Sodium butyrate prevents lethality of severe sepsis in rats. Shock, 2007, 27 : 672-677.](#)
9. [赵晓东, 马俊勋, 闫柏刚, 等. 严重创伤患者早期胰岛素强化治疗对预后的影响. 中国急救医学, 2007, 27: 769-772.](#)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201103014.aspx