

多发伤患者血糖水平及血糖变异性与预后的相关性分析

刘朝晖 苏磊 吴金春 谭戡浩 廖银光 刘志峰

【摘要】 目的 探讨血糖水平和血糖波动对多发伤患者预后的影响。方法 回顾性分析 300 例多发伤患者入住重症监护病房(ICU)72 h 内平均血糖(GluAve)、血糖标准差(GluSD)、血糖变异率(GluCV)。根据预后将患者分为存活组(249 例)及死亡组(51 例),比较两组间 GluAve、GluSD、GluCV。将 GluAve 分为 5 个亚组(3.9~5.5、5.6~6.6、6.7~7.7、7.8~9.9、 ≥ 10.0 mmol/L)、GluCV 分为 4 个亚组(<15%、15%~30%、30%~50%、>50%),分别分析不同亚组间院内病死率,并分析不同 GluAve 水平、GluCV 亚组的病死率。采用多因素 logistic 回归分析多发伤患者死亡危险因素。结果 死亡组 GluAve (mmol/L)、GluSD (mmol/L)、GluCV 均高于存活组 [11.31 \pm 4.38 比 8.50 \pm 3.40, 2.85 \pm 1.94 比 1.87 \pm 1.67, (28.30 \pm 23.08)% 比 (20.90 \pm 13.70)% ,均 $P<0.05$]。随 GluAve、GluCV 逐渐上升,病死率也逐渐升高($\chi_1^2=26.332, P=0.000, \chi_2^2=65.522, P=0.000$)。在 GluAve 7.8~9.9 mmol/L 亚组中, GluCV<15%亚组及 GluCV>50%亚组的病死率分别为 9.09%(3/33) 与 46.15%(6/13, $P<0.01$), 而 GluAve ≥ 10.0 mmol/L 亚组内相应病死率分别为 21.05%(4/19) 和 61.54%(8/13, $P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析中, GluAve、GluCV 为死亡危险因素[GluAve 优势比(OR)=1.150, 95%可信区间(95%CI)为(1.042, 1.270), $P=0.006$; GluCV OR=1.022, 95%CI 为(0.999, 1.040), $P=0.040$], 而 GluSD 对死亡无影响。结论 GluAve、GluCV 升高与多发伤死亡显著相关,控制血糖及血糖波动可能是减少多发伤死亡的重要策略之一。

【关键词】 多发伤; 血糖变异性; 血糖; 预后

The correlation analysis between glucose level and its variability and prognosis in traumatic patients LIU Zhao-hui*, SU Lei, WU Jin-chun, TAN Jian-hao, LIAO Yin-guang, LIU Zhi-feng. *Department of Critical Care Medicine, Guangdong Armed Polished Hospital, Guangzhou 510507, Guangdong, China
Corresponding author: SU Lei, Department of Critical Care Medicine, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, PLA, Guangzhou 510180, Guangdong, China, Email: slei_icu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of glucose level, variability on the prognosis of traumatic patients. **Methods** A retrospective study involving 300 traumatic patients admitted to intensive care unit (ICU) was performed. The average glucose (GluAve), glucose standard deviation (GluSD) and glucose coefficient of variation (GluCV) during the first 72 hours were calculated. Patients were divided into survivor group ($n=249$) and non-survivor group ($n=51$) based on outcomes. The GluAve, GluSD and GluCV were compared between the two groups. Patients were allocated into five subgroups based on GluAve (3.9-5.5, 5.6-6.6, 6.7-7.7, 7.8-9.9, ≥ 10.0 mmol/L) as well as four subgroups on GluCV (<15%, 15%-30%, 30%-50%, >50%). The mortality in hospital was compared among the different subgroups and the different GluCV in the same level of GluAve subgroups, respectively. Multifactor logistic regression was used to determine the risk factor of hospital death. **Results** The levels of GluAve (mmol/L), GluSD (mmol/L), GluCV of non-survivor group were higher than those of survivor group [11.31 \pm 4.38 vs. 8.50 \pm 3.40, 2.85 \pm 1.94 vs. 1.87 \pm 1.67, (28.30 \pm 23.08)% vs. (20.90 \pm 13.70)%, all $P<0.05$]. With the gradual increasement of GluAve and GluCV level, the mortality was raised accordingly ($\chi_1^2=26.332, P=0.000; \chi_2^2=65.522, P=0.000$). In the subgroup of GluAve 7.8-9.9 mmol/L, the mortality was 9.09% (3/33) with GluCV <15% versus 46.15% (6/13) with GluCV >50% ($P<0.01$) respectively, and in the subgroup of GluAve ≥ 10.0 mmol/L, the mortality corresponding rates were 21.05% (4/19) with GluCV < 15% and 61.54% (8/13) with GluCV > 50% ($P<0.05$). The multivariable logistic regression analysis demonstrated that GluAve and GluCV were risk factors of mortality [GluAve odds ratio (OR)=1.150, 95% confidence interval (95%CI) was 1.042 to 1.270, $P=0.006$; GluCV OR=1.022, 95% CI was 0.999 to 1.040, $P=0.040$], GluSD had no effect on mortality. **Conclusions** The increase in GluAve and GluCV in traumatic patients are significantly correlated with mortality. Control the level and the variability of blood glucose might be an important aspect of the multiple trauma death reduction.

【Key words】 Trauma; Blood glucose variability; Blood glucose; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.11.002 基金项目:国家自然科学基金项目(81071529,81101467)

作者单位:510507 广州,广东省武警总队医院重症监护科(刘朝晖、吴金春、谭戡浩、廖银光);510180 广东,广州军区陆军总医院重症监护科(苏磊、刘志峰)

通信作者:苏磊,Email:slei_icu@163.com

创伤后易出现应激性高血糖及胰岛素抵抗,持续高血糖对预后不利。由于强化胰岛素治疗存在低血糖发生率高而仍有争议。近年来有关高血糖对预后影响的报道较多见^[1],某些相关研究表明,在脓毒症患者中血糖升高对预后产生不良影响,血糖波动是影响其预后的独立危险因素^[2-3]。但有关创伤后血糖的波动对预后的影响报道不多。本研究回顾性分析近 6 年广东省武警总队医院及广州军区陆军总医院外科重症监护病房(ICU)多发伤患者的血糖变异及波动情况,探讨血糖变异对预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象的选择:572 例多发伤患者为 2006 年 1 月至 2011 年 12 月住院患者。入选标准:年龄 ≥18 岁,急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 ≥15 分,入住 ICU ≥3 d,且在 ICU 期间测血糖不少于 10 次的患者。排除标准:入住 ICU 24 h 内死亡、诊断脑死亡、既往有糖尿病病史患者。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗及检测获得患者家属知情同意。

1.2 一般情况:共有 300 例符合条件。创伤原因:交通伤、高空坠落伤、挤压伤、刀伤、枪伤。2 个部位损伤 184 例,3 个部位损伤 102 例,4 个部位损伤 14 例。记录患者入院时的基本资料,包括年龄、创伤部位、创伤严重度评分(ISS)、APACHE II 评分等。

1.3 分组及分析指标:将所有患者按照入住 ICU 72 h 内平均血糖(GluAve)水平分为 5 组(3.9 ~ 5.5、5.6 ~ 6.6、6.7 ~ 7.7、7.8 ~ 9.9、≥10.0 mmol/L),分析 GluAve 升高与不良预后的相关性;将所有患者再按照入住 ICU 72 h 内血糖变异率(GluCV)分为 4 组(<15%、15% ~ 30%、30% ~ 50%、>50%),分析血糖变异性与不良预后的相关性。Logistic 回归分析多发伤患者住院期间死亡的危险因素。GluCV 为每例患者在 ICU 期间血糖标准差(GluSD)除以 GluAve。指尖血糖值达 10 mmol/L 给予胰岛素持续泵入。用贝朗床旁血糖仪监测血糖。

1.4 统计学处理:应用 SPSS 16.0 统计软件处理数据。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用两独立样本 *t* 检验;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;分析血糖指标与不良预后的相关性以及不同 GluAve 或 GluCV 人群住院期间的预后变化趋势。Logistic 回归分析多发伤患者住院期间死亡的独立危险因素,先用单因素 logistic 回归分析筛选出有显著意义的危险因素(找出 *P* <

0.10 有统计学意义的参数进行分析),再通过多因素 logistic 回归分析确定住院期间死亡的危险因素,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 存活组与死亡组 GluAve、GluSD、GluCV 比较(表 1):死亡组 GluAve、GluSD 及 GluCV 明显高于存活组(均 *P* < 0.05)。

表 1 存活组与死亡组多发伤患者血糖及其波动值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GluAve(mmol/L)	GluSD(mmol/L)	GluCV(%)
存活组	249	8.50 ± 3.40	1.87 ± 1.67	20.90 ± 13.70
死亡组	51	11.31 ± 4.38 ^a	2.85 ± 1.94 ^a	28.30 ± 23.08 ^a

注:GluAve:平均血糖,GluSD:血糖标准差,GluCV:血糖变异率;与存活组比较,^a*P* < 0.05

2.2 GluAve、GluCV 与病死率的关系(表 2):多发伤患者随着 GluAve 的上升,其病死率逐渐升高(*P* < 0.01);随着 GluCV 的升高,其病死率也呈升高趋势(*P* < 0.05)。

表 2 不同水平 GluAve、GluCV 各组多发伤患者的病死率

组别	例数	病死率[% (例)]	χ^2 值	<i>P</i> 值
GluAve 3.9 ~ 5.5 mmol/L 组	32	3.13(1)	26.322	0.000
5.6 ~ 6.6 mmol/L 组	60	5.00(3)		
6.7 ~ 7.7 mmol/L 组	40	10.00(4)		
7.8 ~ 9.9 mmol/L 组	89	19.10(17)		
≥10.0 mmol/L 组	79	32.91(26)		
GluCV < 15%组	116	6.03(7)	65.522	0.000
15% ~ 30%组	87	9.20(8)		
30% ~ 50%组	67	26.86(18)		
>50%组	30	60.00(18)		

注:GluAve:平均血糖,GluCV:血糖变异率

2.3 死亡相关因素多元 logistic 回归分析(表 3):单因素方差分析显示,影响病死率有意义的变量为年龄、创伤部位、ISS、APACHE II 评分、GluAve、GluSD、GluCV。对上述变量进行 logistic 多元逐步回归分析结果提示,APACHE II 评分、GluAve、GluCV 是住院期间死亡的危险因素(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。

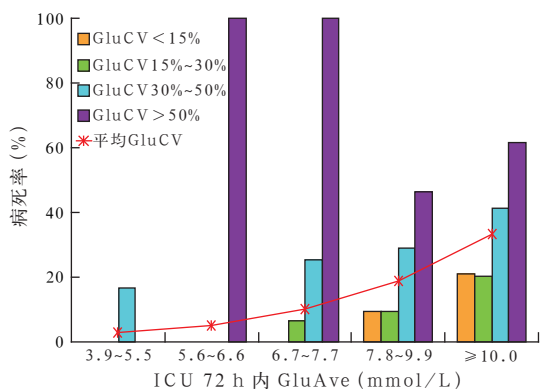
表 3 300 例多发伤患者死亡相关因素多元 logistic 回归分析

影响因素	偏回归系数	标准差	OR 值	χ^2 值	<i>P</i> 值	95% CI
APACHE II 评分	0.301	0.041	1.351	53.213	0.001	1.246, 1.460
GluAve	0.140	0.051	1.150	7.655	0.006	1.042, 1.270
GluCV	0.022	0.012	1.022	3.543	0.040	0.999, 1.040
常数	-9.484	1.154		67.589	0.001	

注:APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, GluAve:平均血糖,GluCV:血糖变异率,OR:优势比,95%CI:95%可信区间;空白代表无此项

2.4 多发伤患者不同 GluAve 水平 GluCV 亚组的病

死亡率比较(图 1;表 4):随着不同 GluAve 水平组内 GluCV 的增高,患者病死率也增高,且 GluCV 为 30%以上时,其病死率明显升高。在 GluAve 7.8~9.9 mmol/L、≥10.0 mmol/L 时,GluCV >50%亚组的病死率明显高于<15%亚组($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。



注:GluAve:平均血糖,GluCV:血糖变异性

图 1 多发伤患者不同 GluAve 水平 GluCV 亚组的病死率

表 4 300 例多发伤患者不同 GluAve 水平 GluCV 亚组的病死率比较

GluAve (mmol/L)	GluCV	病死率[% (例 / 例)]	χ^2 值	P 值
3.9~5.5	30%~50%	16.67(1/ 6)		
5.6~6.6	>50%	100.00(3/ 3)		
6.7~7.7	15%~30%	6.67(1/15)		
	30%~50%	25.00(2/ 8)		
7.8~9.9	>50%	100.00(1/ 1)	10.942	0.004
	<15%	9.09(3/33)		
	15%~30%	9.09(2/22)		
	30%~50%	28.57(6/21)		
≥10.0	>50%	46.15(6/ 13) ^a	8.555	0.014
	<15%	21.05(4/19)		
	15%~30%	20.00(5/25)		
	30%~50%	40.19(9/22)		
	>50%	61.54(8/13) ^b		

注:GluAve:平均血糖,GluCV:血糖变异性;与同 GluAve 水平

GluCV<15%比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

3 讨论

严重多发伤患者常出现胰岛素抵抗从而引起血糖升高,而血糖的升高常提示预后不良^[4-5]。出现高血糖的机制是多方面的,机体的应激反应、胰岛素抵抗、胰岛素分泌相对不足等多种因素都与血糖升高有关^[6]。危重症患者中普遍存在糖代谢障碍,持续的高血糖造成预后不良。有临床研究表明,在多器官功能障碍综合征(MODS)及全身炎症反应综合征(SIRS)患者中,死亡组血糖水平持续升高,并且有胰岛素抵抗,同时伴有晶体渗透压增高及皮质醇浓度持续升高,使用生长激素治疗可进一步提高患者的血糖水平,造成内环境的紊乱加重,提示危

重病患者存在应激反应增强的现象,同时血糖水平可作为监测患者病情危重程度的指标之一^[7]。本研究数据显示,多发伤患者在入院早期死亡组 GluAve 水平明显高于存活组,且随着 GluAve 的升高,病死率趋于上升趋势,提示高血糖仍是引起患者死亡不可忽视的问题,控制血糖在合理的范围是避免多发伤患者产生不良预后的手段之一。

严重的创伤可引起血糖升高,继而造成并发症增多及病死率增加,但使用强化胰岛素治疗严格控制血糖水平以改善预后的结论却一直存在争议。在勒芬第 1 期(Leuven I)试验中报告了外科择期手术患者经强化胰岛素治疗、严格控制血糖能够改善机体的物质和能量代谢,重症患者的病死率和多器官功能衰竭等并发症发生率明显降低^[8]。但随后 Leuven II 试验却未得到相似的结果,此次试验的对象为内科重症患者^[9]。同样的 ICU 血糖控制试验(NICE-SUGER)及脓毒症容量替代与胰岛素治疗试验(VISEP)的结果也未得出相似的结论^[10-11]。造成结果矛盾的原因可能是:不仅仅 GluAve 可以影响预后,而血糖的波动同样对预后产生影响。一些基础研究发现,血糖的剧烈波动使机体氧化应激反应增强,蛋白激酶 C 活性表达增加,从而加速了内皮细胞凋亡,故认为血糖波动对内皮细胞的损害比持续高血糖更为严重^[12]。有学者认为,对创伤患者强化胰岛素治疗改善预后的生物机制可能是降低血糖波动范围,并非仅仅是降低血糖水平^[13]。而临床相关研究也表明,在血糖波动大的危重患者中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)等炎症因子水平高于血糖波动范围小的患者,且经胰岛素治疗后炎症因子明显下降,提示炎症因子与血糖波动相关^[14]。在综合 ICU 危重症患者的研究中发现,无论是 GluAve 还是反映血糖波动的 GluCV、GluSD,死亡组均明显高于对照组,在评价其对预后的敏感性上,反映血糖波动的变量敏感性高于 GluAve。因此,有效地控制血糖波动,而非单纯仅降低血糖水平,减少血糖波动可能更有利于降低并发症,改善预后^[15]。本研究发现,死亡组反映血糖变异的指标 GluCV、GluSD 明显高于生存组,在相同血糖水平亚组内,GluCV 高者病死率高,提示创伤早期血糖波动性与预后密切相关。血糖高于 10.0 mmol/L 的患者病死率升高,并随着 GluCV 的升高,其病死率亦呈上升趋势,提示不仅高血糖预后不良,血糖波动也同样影响预后。

GluAve 和 GluCV 可从不同角度反映高血糖的

严重程度以及血糖控制的状况, 血糖变异性大, 提示病情可能恶化, 或血糖的监控不够细致; 而持续高血糖则可能与体内儿茶酚胺增多、胰岛素抵抗、肠外营养液的输入等因素相关。GluAve 正常或明显升高时, 都有可能存在明显的血糖波动。从这个角度来讲, 血糖变异性对于住院期间患者的死亡预测意义似乎更加可靠。本研究的数据显示, 在相同的 GluAve 亚组中, 因 GluCV 不同, 患者病死率亦不同, 在 $GluAve \leq 6.6 \text{ mmol/L}$ 各亚组的多发伤患者中, $GluCV < 30\%$ 的死亡人数为 0, 死亡病例多分布在 $GluCV > 30\%$ 的亚组内; 而 $GluAve > 6.6 \text{ mmol/L}$ 的各亚组内, 不同 GluCV 亚组均有死亡病例, 且病死率随着 GluCV 升高而呈上升趋势。

能够影响创伤死亡的因素很多, 年龄、创伤部位、ISS、是否合并基础疾病等均可影响患者预后。本研究中在对数据进行分析后发现, 将年龄、创伤部位、ISS 及 APACHE II 评分这些因素进行 logistic 回归分析结果显示, GluAve 和 GluCV 仍是多发伤患者住院期间死亡的独立危险因素。提示对于多发伤患者, 不仅要重视其平均血糖的控制、降低血糖水平, 而且应当平稳降糖, 尽量避免血糖出现大的波动。

目前在判断血糖波动的方法上仍没有一个更完善的方法统计学金标准。有研究显示, GluSD、GluCV 都是影响预后的危险因素^[16]; 血糖不稳定指数对预后判断的可靠性要高于 GluSD^[17]。本研究结果显示, 在 logistic 回归分析中, GluSD 对预后影响不大, 而 GluCV 对预后有明显影响。

总之, 对于多发伤患者在血糖控制的管理中, 要注意设置适当的血糖控制目标, 既要控制高血糖, 又要尽量避免低血糖, 同时注意要平稳地降低血糖、减少血糖变异, 而且减少血糖变异性对于改善预后可能显得更为重要。对于多发伤患者, 住院期间平均血糖和血糖变异的最优控制目标还有待相关前瞻性试验进一步明确。

参考文献

[1] Eakins J. Blood glucose control in the trauma patient. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3: 1373-1376.
 [2] Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. Crit Care Med, 2008, 36: 2316-2321.
 [3] 左艳艳, 康焰, 王波, 等. 重症急性胰腺炎患者的短期强化血糖控制. 中国危重病急救医学, 2012, 24: 24-28.
 [4] Sammour T, Kahokehr A, Caldwell S, et al. Venous glucose and arterial lactate as biochemical predictors of mortality in clinically severely injured trauma patients—a comparison with ISS and

TRISS. Injury, 2009, 40: 104-108.
 [5] 曹相原, 王晓红, 马少林, 等. 应激性高糖血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: 751-754.
 [6] 何朝晖, 支兴刚. 创伤性脑损伤后高血糖的发生机制及对预后的影响. 创伤外科杂志, 2004, 6: 149-151.
 [7] 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. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 753-755.
 [8] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med, 2001, 345: 1359-1367.
 [9] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med, 2006, 354: 449-461.
 [10] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med, 2009, 360: 1283-1297.
 [11] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med, 2008, 358: 125-139.
 [12] Monnier L, Colette C. Glycemia variability: should we and can we prevent it?. Diabetes Care, 2008, 31 Suppl 2: S150-154.
 [13] Egi M, Bellomo R, Reade MC. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy?. Crit Care, 2009, 13: 302.
 [14] 李静思, 吕肖峰, 李广罡, 等. 血糖波动与危重患者 CRP、TNF- α 、IL-6 水平关系及预后的相关性研究. 中国急救医学, 2011, 31: 206-209.
 [15] 虞竹溪, 顾勤, 郑以山, 等. 血糖波动对重症监护病房危重症患者预后的影响. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 466-469.
 [16] Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, et al. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. Crit Care, 2008, 12: R129.
 [17] Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. Diabetes, 2004, 53: 955-962.

(收稿日期: 2012-06-18)

(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

①深圳迈瑞: Bene View T8 病人监护仪 (封二)
 ②天津红日药业: 血必净注射液 (插页)
 ③珠海健帆: 血液灌流器 (插页)
 ④德尔格学院 (插页)
 ⑤北京谊安: VT5250 呼吸机 (插页)
 ⑥天津生化制药: 琥珀氢可 (插页)
 ⑦烟台万利: 便携式智能心脏复苏机 (插页)
 ⑧恩华药业: 力月西 (插页)
 ⑨广东天普药业: 天普洛安 (插页)
 ⑩南京臣功: 特苏尼®托拉塞米注射液 (插页)
 ⑪赛诺菲安万特(北京)制药: 注射用替考拉宁 (插页)
 ⑫罗氏诊断产品(上海)有限公司: 血气分析仪 (插页)
 ⑬第一制药: 克倍宁 (封三)
 ⑭江苏新晨: 艾贝宁®盐酸右美托咪定注射液 (封四)