

实施每日唤醒对多发伤患者血糖波动和病死率影响的临床研究

李勇 金兆辰 蔡燕 吉木森 孔宪如 刘竞 杨宏锋 王成龙

【摘要】 目的 评估实施每日唤醒对多发伤患者血糖波动和病死率的影响。方法 采用前瞻性研究方法,观察 68 例危重症患者入重症监护病房(ICU)实施每日唤醒计划后首个 24 h 内的血糖情况,每 2 h 检测 1 次,计算血糖平均值(MEAN)、标准差(SD)、变异系数(CV)、血糖不稳定指数(GLI)、日内平均血糖波动幅度(MAGE)、最大血糖波动幅度(LAGE);记录 30 d 病死率。根据 MEAN 和 GLI 的中位数将患者分为低 MEAN + 低 GLI 组(A 组,34 例)、低 MEAN + 高 GLI 组(B 组,14 例)、高 MEAN + 低 GLI 组(C 组,12 例)、高 MEAN + 高 GLI 组(D 组,8 例)4 组,比较各组间血糖水平、血糖波动情况及转归水平。结果 68 例患者中共死亡 5 例,总体病死率为 7.4%,其中 A 组预后最佳[病死率为 0(0/34)],D 组预后最差[病死率为 37.5%(3/8)]。血糖水平指标 MEAN(mmol/L)以 A、B 组较低(6.7 ± 1.3 、 7.6 ± 0.8),C、D 组较高(9.3 ± 1.4 、 10.7 ± 1.3)。血糖波动指标 SD(mmol/L)、CV、GLI、LAGE(mmol/L)、MAGE(mmol/L)以 A、C 组较低(SD: 1.6 ± 0.4 、 1.7 ± 0.6 , CV: 0.2 ± 0.1 、 0.2 ± 0.1 , GLI: 26.5 ± 19.5 、 40.1 ± 17.6 , LAGE: 4.6 ± 2.3 、 6.5 ± 1.9 , MAGE: 2.7 ± 0.8 、 3.1 ± 0.8),B、D 组较高(SD: 2.9 ± 0.7 、 3.9 ± 0.8 , CV: 0.4 ± 0.1 、 0.4 ± 0.1 , GLI: 120.5 ± 33.2 、 184.6 ± 98.4 , LAGE: 9.5 ± 2.0 、 12.7 ± 4.0 , MAGE: 6.2 ± 1.2 、 7.6 ± 1.8)。低血糖发生率以 D 组最高[5.8%(6/104)],B 组次之[1.6%(3/182)],A、C 组较低[0.9%(4/442), 0.1%(2/256)]。高血糖发生率以 C、D 组较高[67.3%(105/156)、69.2%(72/104)],B 组次之[33.5%(61/182)],A 组最低[15.4%(68/442)]。A 组的机械通气时间[(3.4 ± 3.3)d]、多器官功能衰竭发生率[44.1%(15/34)]、连续性肾脏替代治疗(CRRT)使用率[11.8%(4/34)]、ICU 住院时间[(5.1 ± 3.9)d]均为最佳,D 组最差[分别为(9.4 ± 5.2)d、87.5%(7/8)、75.0%(4/8)、(10.3 ± 7.4)d]。结论 每日唤醒可以减少多发伤患者血糖波动,改善患者预后。

【关键词】 血糖波动; 多发伤; 每日唤醒

Clinical study of the influence of daily sedation interruption on fluctuation of blood glucose level and mortality of critical patients with multiple trauma Li Yong, Jin Zhaochen, Cai Yan, Ji Musen, Kong Xianru, Liu Jing, Yang Hongfeng, Wang Chenglong. Department of Critical Care Medicine, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212002, Jiangsu, China

Corresponding author: Jin Zhaochen, Email: jinzc57@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To assess the influence of a protocol of routine daily interruption of sedation on fluctuation of blood glucose level and mortality of critical patients with multiple trauma. **Methods** A prospective study involving 68 critical patients with multiple trauma admitted to intensive care unit (ICU) was performed. Finger blood glucose level was measured after the implementation of daily interruption of sedation, and the results were recorded every 2 hours during the first 24 hours. Mean (MEAN), standard deviation (SD) and coefficient of variability (CV) of blood glucose level, glycemic liability index (GLI), mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) and largest amplitude of glycemic excursions (LAGE) were calculated respectively, and 30-day mortality was recorded. The patients under study were divided into four groups according to the median values of MEAN and GLI, group A with patients of low MEAN + low GLI ($n=34$), group B with patients of low MEAN + high GLI ($n=14$), group C with patients of high MEAN + low GLI ($n=12$), and group D with patients of high MEAN + high GLI ($n=8$). Glucose levels, their range of fluctuation, and the prognosis were compared among groups. **Results** Five of the 68 patients died, with a gross mortality rate of 7.4%. Group analysis demonstrated that the patients in group A had the best prognosis with the 30-day mortality rate of 0(0/34), while that of the group D was worst with the 30-day mortality rate of 37.5% (3/8). The MEAN levels of glucose (mmol/L) were relatively lower in groups A and B (6.7 ± 1.3 , 7.6 ± 0.8) and higher in groups C and D (9.3 ± 1.4 , 10.7 ± 1.3). Indicators of glucose level fluctuation, including SD (mmol/L), CV, GLI, LAGE (mmol/L), and MAGE (mmol/L), were lower in groups A and C (SD: 1.6 ± 0.4 , 1.7 ± 0.6 ; CV: 0.2 ± 0.1 , 0.2 ± 0.1 ; GLI: 26.5 ± 19.5 , 40.1 ± 17.6 ; LAGE: 4.6 ± 2.3 , 6.5 ± 1.9 ; MAGE: 2.7 ± 0.8 , 3.1 ± 0.8), and higher in groups B and D (SD: 2.9 ± 0.7 , 3.9 ± 0.8 ; CV: 0.4 ± 0.1 , 0.4 ± 0.1 ; GLI: 120.5 ± 33.2 , 184.6 ± 98.4 ; LAGE: 9.5 ± 2.0 , 12.7 ± 4.0 ; MAGE: 6.2 ± 1.2 , 7.6 ± 1.8). The incidence of hypoglycemia was highest in group D [5.8% (6/104)], followed by that of group

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.007

基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(2011-872)

作者单位:212002 镇江,江苏大学附属人民医院重症医学科

通信作者:金兆辰,Email:jinzc57@yahoo.com.cn

B [1.6% (3/182)], while that of groups A and C was lower [0.9% (4/442), 0.1% (2/256)]. The incidence of hyperglycemia were highest in groups C and D [67.3% (105/156), 69.2% (72/104)], and it was followed by that of group B [33.5% (61/182)], and that of group A was the lowest [15.4% (68/442)]. The duration of mechanical ventilation [(3.4 ± 3.3) days], the incidence of multiple organ failure (MOF, 44.1%, 15/34), rate of continuous renal replacement therapy (CRRT, 11.8%, 4/34), and day in ICU [(5.1 ± 3.9) days] were shortest and lowest in group A, and highest and longest in group D [(9.4 ± 5.2) days, 87.5% (7/8), 75.0% (4/8), (10.3 ± 7.4) days]. **Conclusion** Daily interruption of sedation can reduce fluctuation of blood glucose level in critical patients with multiple trauma, and improve patients' outcome.

【Key words】 Fluctuation of blood glucose variability; Multiple trauma; Daily interruption of sedation

自 2001 年 Van den Berghe 等研究发现强化胰岛素治疗(IIT)可以降低外科重症监护病房(ICU)患者的并发症发生率及病死率以来,血糖监测及其有效控制受到危重症专家的普遍重视^[1],但强化血糖控制易发生低血糖,导致无症状血糖发生,造成血糖波动^[2],而应激性高血糖是严重多发伤患者不良预后的预警指标,在多发伤患者中血糖波动尤为常见。重大疾病和(或)创伤扰乱正常的机体动态平衡,改变了机体的自身调节和细胞因子的炎症反应。创伤性高血糖被认为是体内肾上腺素、胰高血糖素和皮质醇水平升高的结果。新近一项 2 028 例成人多发伤患者的回顾性队列研究表明:IIT 减少了多发伤患者的住院时间和病死率^[3],可见血糖波动对多发伤患者预后会产生不利影响。对多发伤患者进行有效的镇静、镇痛治疗,可明显降低患者的应激反应,减少血糖波动,改善患者预后。目前,ICU 镇静、镇痛策略的趋势正朝提供最低有效量的镇静、改善患者的自主权和维持神经学检查及神经认知功能方向发展。每日唤醒策略应运而生,Kress 等^[4]研究表明,每日唤醒可改善 ICU 患者的临床预后,缩短机械通气时间和住院时间,同时减少创伤后应激紊乱(PTSD)的发生及对危重症患者长期心理不良事件的影响。多发伤患者的应激反应明显,每日唤醒可改善预后,其机制是否与减少患者血糖波动有关,临床研究较少。本研究以血糖不稳定指数(GLI)、日内平均血糖波动幅度(MAGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)及血糖平均值(MEAN)、标准差(SD)、变异系数(CV)等为主要评估指标,前瞻性观察一组多发伤患者入 ICU 后实施每日唤醒计划首个 24 h 血糖波动情况及其对预后的影响,探讨每日唤醒对多发伤患者的临床治疗价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性研究,选择 2011 年 6 月至 2012 年 12 月入住江苏大学附属人民医院重症医学科的 68 例多发伤患者,所有患者按随机信封法分别给予丙泊酚或咪达唑仑治疗,同时合用芬

太尼镇痛。患者被认为需要持续镇静、镇痛时间大于 48 h 或更长。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;符合多发伤诊断标准。排除标准:糖尿病;妊娠;甲状腺功能亢进或减退,服用甲状腺素;自身免疫性疾病等长期服用糖皮质激素;脑死亡状态;不可复苏的临终状态;ICU 住院时间 < 2 d;吸毒、手术麻醉者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者家属的知情同意。

1.2 治疗方法:符合研究入选标准的患者进入 ICU 后,随机使用丙泊酚或咪达唑仑,合用芬太尼作为镇痛药物。每日清晨 6 时停用镇静、镇痛药物,观察患者达 4 h,每日唤醒计划的判断指标为:语言刺激睁眼、遵嘱转动眼球、伸舌等,同时没有躁动迹象或者呼吸窘迫症状。如果患者在此期间出现躁动不安等不适,按原先剂量的 50% 重新输注镇静、镇痛药物,并且逐渐调整剂量以获得满意的镇静评分。

1.3 血糖调控:血糖控制目标为 6.1 ~ 8.3 mmol/L;单次血糖升高时静脉注射胰岛素 3 ~ 8 U;血糖连续 2 次 > 11.1 mmol/L 时采用胰岛素持续静脉泵入,起始剂量为 2 ~ 10 U/h,根据血糖检测值调整胰岛素用量;血糖 < 4.0 mmol/L 时停止使用胰岛素,必要时静脉注射 50% 葡萄糖注射液。肠外营养及血液滤过后停用或减用胰岛素,由肠外营养转为肠内营养时胰岛素用量也应减少。

1.4 评估指标:患者入住 ICU 实施每日唤醒计划后首个 24 h 内每 2 h 采用血糖检测仪和试纸测 1 次指尖血糖,共计 13 次,因治疗需要而额外测定的血糖值不纳入本研究;患者入住 ICU 后首个 24 h 内进行了 APACHE II 评分;记录患者的体质量指数(BMI)、呼吸机撤机时间、连续性肾脏替代治疗(CRRT)使用情况、多器官功能衰竭(MOF)情况、ICU 住院时间及 30 d 转归(入 ICU 起算)。记录入住 ICU 实施每日唤醒计划后首个 24 h 血糖 MEAN、SD、CV、GLI、MAGE、LAGE。高血糖定义为血糖 > 8.3 mmol/L,低血糖定义为血糖 < 3.3 mmol/L。高血糖发生率 = 高血

糖例次 / 测血糖总例次 × 100%；低血糖发生率 = 低血糖例次 / 测血糖总例次 × 100%。

1.5 分层分析：根据血糖 MEAN 和 GLI 的中位数将患者分为 4 个亚组：低 MEAN + 低 GLI 组(A 组)、低 MEAN + 高 GLI 组(B 组)、高 MEAN + 低 GLI 组(C 组)、高 MEAN + 高 GLI 组(D 组)，比较各亚组间血糖水平、血糖波动、高血糖及低血糖发生率、呼吸机撤机时间、CRRT 使用率、MOF 发生率、ICU 住院时间及 30 d 病死率等。

1.6 统计学方法：采用 SPSS 16.0 软件，连续资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，分类资料以率表示；分别采用方差分析、 χ^2 检验进行组间差异的比较，采用 Kaplan-Meier 法比较组间 30 d 生存率； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者一般临床资料(表 1 ~ 2)：68 例患者中男性 35 例，女性 33 例；平均年龄(47 ± 14)岁。原发病：车祸伤 42 例，坠落伤 15 例，刀刺伤 6 例，撞击伤 5 例。共 5 例死亡，30 d 总体病死率为 7.4%。68 例患者的 BMI (21.9 ± 2.3) kg/m²；APACHE II 评分(25 ± 7)分；入 ICU 时血糖(GluAdm)为(10.4 ± 3.4) mmol/L，MEAN 为(8.9 ± 1.5) mmol/L，SD 为(2.7 ± 0.9) mmol/L，CV 为 0.3 ± 0.1 ，GLI 为 100.2 ± 83.4 ，LAGE 为(9.1 ± 4.4) mmol/L，MAGE 为(5.1 ± 2.3) mmol/L；低血糖发生率为 1.7%，高血糖发生率为 34.6%；机械通气时间 (7.1 ± 4.9) d，MOF 发生率为 63.2%，CRRT 使用率为 32.4%，ICU 住院时间为(9.5 ± 6.1) d。

2.2 各组患者血糖水平及血糖波动情况的比较(表 1 ~ 2)：根据 MEAN 和 GLI 的中位数分组结果显示，4 组间 APACHE II 评分差异有统计学意义 ($F = 12.499, P = 0.000$)，以 A 组最低，B、C 组次之，D 组最高。4 组间血糖指标差异均有统计学意义 (均 $P = 0.000$)，其中血糖水平指标 MEAN 以 A、B 组较低，C、D 组较高；血糖波动指标 SD、CV、GLI、LAGE、MAGE 以 A、C 组较低，B、D 组较高；低血糖发生率以 D 组最高，B 组次之，A、C 较低；高血糖发生率以 C、D 组较高，B 组次之，A 组最低。

2.3 各组患者转归指标比较(表 2)：4 组间机械通气时间、CRRT 使用率、ICU 住院时间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，均以 A 组为佳，D 组最差。MOF 发生率及 30 d 病死率以 A 组最低，B、C 组次之，D 组最高。

2.4 各组患者生存情况(图 1)：Kaplan-Meier 生存分析显示，A 组 30 d 生存率显著高于 D 组，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.731, P = 0.000$)；A 组 30 d 生存率高于 B、C 组，但差异无统计学意义 ($\chi_1^2 = 2.480, P_1 = 0.115, \chi_2^2 = 2.896, P_2 = 0.089$)。

3 讨论

严重创伤早期主要是过强的神经 - 内分泌反应和应激激素产生，机体处于持续高代谢状态，极易出现高血糖和血糖波动，血糖波动可以导致胰岛素敏感性下降，造成高血糖发生^[5]。高血糖水平与创伤患者创伤严重评分高低呈正相关^[6]。血糖作为机体最重要的代谢底物，是下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴

表 1 各组多发伤患者一般情况及每日唤醒对血糖水平和血糖波动情况的影响

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病因[例(%)]				BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)
				车祸伤	坠落伤	刀刺伤	撞击伤		
全体	68	35(51.5)	47 ± 14	42(61.8)	15(22.1)	6(8.7)	5(7.4)	21.9 ± 2.3	25 ± 7
低 MEAN + 低 GLI 组(A 组)	34	18(52.9)	48 ± 15	23(67.6)	5(14.6)	3(8.9)	3(8.9)	22.1 ± 2.5	19 ± 6
低 MEAN + 高 GLI 组(B 组)	14	8(57.1)	50 ± 16	8(57.1)	4(28.5)	1(7.2)	1(7.2)	22.8 ± 2.6	29 ± 9
高 MEAN + 低 GLI 组(C 组)	12	7(58.3)	47 ± 15	6(50.0)	4(33.4)	1(8.3)	1(8.3)	22.4 ± 2.8	21 ± 8
高 MEAN + 高 GLI 组(D 组)	8	5(62.5)	49 ± 14	5(62.5)	2(25.0)	1(12.5)	0(0)	22.1 ± 2.7	34 ± 10
检验值		$\chi^2 = 0.563$	$F = 0.069$	$\chi^2 = 1.330$	$\chi^2 = 2.342$	$\chi^2 = 0.187$	$\chi^2 = 0.761$	$F = 0.282$	$F = 12.449$
P 值		0.967	0.976	0.856	0.673	0.996	0.994	0.838	0.000

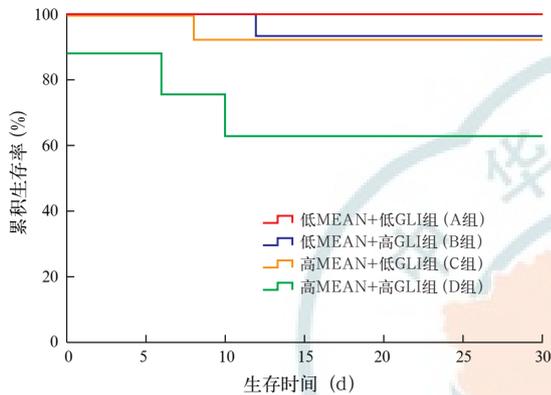
组别	例数	GluAdm (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	MEAN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	SD (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CV ($\bar{x} \pm s$)	GLI ($\bar{x} \pm s$)	LAGE (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	MAGE (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
低 MEAN + 低 GLI 组(A 组)	34	9.6 ± 3.3	6.7 ± 1.3	1.6 ± 0.4	0.2 ± 0.1	26.5 ± 19.5	4.6 ± 2.3	2.7 ± 0.8
低 MEAN + 高 GLI 组(B 组)	14	9.1 ± 3.2	7.6 ± 0.8	2.9 ± 0.7	0.4 ± 0.1	120.5 ± 33.2	9.5 ± 2.0	6.2 ± 1.2
高 MEAN + 低 GLI 组(C 组)	12	8.7 ± 2.5	9.3 ± 1.4	1.7 ± 0.6	0.2 ± 0.1	40.1 ± 17.6	6.5 ± 1.9	3.1 ± 0.8
高 MEAN + 高 GLI 组(D 组)	8	11.0 ± 4.2	10.7 ± 1.3	3.9 ± 0.8	0.4 ± 0.1	184.6 ± 98.4	12.7 ± 4.0	7.6 ± 1.8
检验值		$F = 0.685$	$F = 27.863$	$F = 47.173$	$F = 22.813$	$F = 46.715$	$F = 30.259$	$F = 70.676$
P 值		0.564	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：MEAN 为首个 24 h 血糖平均值，GLI 为血糖不稳定指数，BMI 为体质质量指数，APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II，GluAdm 为入重症监护病房时的血糖，SD 为血糖标准差，CV 为血糖变异系数，LAGE 为最大血糖波动幅度，MAGE 为日内平均血糖波动幅度

表 2 每日唤醒时各组多发伤患者治疗转归各指标的影响

组别	例数	低血糖发生率 [% (例次 / 例次)]	高血糖发生率 [% (例次 / 例次)]	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	MOF 发生率 [% (例)]	CRRT 使用率 [% (例)]	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	30 d 病死率 [% (例)]
全体	68	1.7(15/884)	34.6(306/884)	7.1 ± 4.9	63.2(43)	32.4(22)	9.5 ± 6.1	7.4(5)
低 MEAN + 低 GLI 组(A 组)	34	0.9(4/442)	15.4(68/442)	3.4 ± 3.3	44.1(15)	11.8(4)	5.1 ± 3.9	0 (0)
低 MEAN + 高 GLI 组(B 组)	14	1.6(3/182)	33.5(61/182)	9.3 ± 6.9	78.6(11)	35.7(5)	10.5 ± 7.7	7.1(1)
高 MEAN + 低 GLI 组(C 组)	12	0.1(2/256)	67.3(105/156)	9.1 ± 4.6	66.7(8)	33.3(4)	10.1 ± 4.7	8.3(1)
高 MEAN + 高 GLI 组(D 组)	8	5.8(6/104)	69.2(72/104)	9.4 ± 5.2	87.5(7)	75.0(4)	10.3 ± 7.4	37.5(3)
检验值		$\chi^2=50.975$	$\chi^2=2.105$	$F=3.090$	$\chi^2=8.586$	$\chi^2=8.998$	$F=5.225$	$\chi^2=13.389$
P 值		0.000	0.000	0.041	0.072	0.029	0.003	0.004

注:MEAN 为首个 24 h 血糖平均值, GLI 为血糖不稳定指数, MOF 为多器官功能衰竭, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, ICU 为重症监护病房



注:MEAN 为首个 24 h 血糖平均值, GLI 为血糖不稳定指数

图 1 实施每日唤醒对各组多发伤患者 30 d 生存情况的 Kaplan-meier 分析

(HPA 轴)以及交感-肾上腺髓质轴(SAM)等应激调节系统的共同通路之一, 可以作为危重症患者监测应激反应过程的一个指标^[7]。治疗的重点是及时中断致伤因素的持续损害, 设法控制过强的应激反应, 减少血糖波动带来的不良危害。在常规救治的基础上适当镇痛、镇静均能明显降低应激反应及继发危害。所以在危重患者的临床抢救中使用镇痛和镇静剂可减轻或阻断应激反应, 减少应激激素的释放, 对防治全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)均能产生明显的治疗效果^[8]。目前研究表明, 入住 ICU 24 h 内的外科危重症患者血糖升高, 可显著增加其病死率^[9]。相对于年龄、性别、损伤程度及其他实验室参数而言, 入院血糖被证明是预测病死率的独立预测因子^[10]。重症患者的内分泌危象如高血糖、血糖波动等需要及时诊断, 它们并予以适当的治疗^[11]。较低剂量的止痛药和镇静药除了可以降低 ICU 患者躁动发生率和病死率^[12]外, 还可以调节围手术期血糖波动^[13], 而控制多发伤患者的血糖可以降低其应激反应, 缩短病程^[14]。本研究表明, 在多发伤患者实施每日唤醒后的首个 24 h, 低 MEAN + 低 GLI 组病例数最多, 但病死率为 0, 血糖

波动指标 GLI、MAGE、LAGE、SD 及 CV 最低; 而高 MEAN + 高 GLI 组上述指标最高, 预后最差, 组间比较差异具有统计学意义, 可见创伤早期血糖波动性与预后密切相关^[15-16]。

目前认为确立 IIT 在外科血糖控制中的地位是近年来在危重病治疗领域取得的重大临床成就^[17]。多发伤患者在 IIT 的基础上实施每日唤醒, 能明显减少血糖波动, 改善患者预后。我们分析每日唤醒计划对多发伤患者血糖波动的作用机制可能为: ① 现有研究表明, 每日唤醒减少了 PTSD 的发生, 同时减少了患者入住 ICU 后诱发的心理学后遗症^[18], 说明每日唤醒不仅可以减轻创伤带来的生理应激反应, 同样可以减轻多发伤患者的心理应激反应, 从而对血糖稳定发挥生理、心理的双重调节作用。同时每日唤醒允许患者醒来, 便于患者和医护之间的交流, 使患者能充分认识自己所处环境和疾病等情况, 减低了心理应激对血糖的不良影响。② 每日唤醒减少了危重症患者的常见并发症, 如呼吸机相关性肺炎、上消化道出血、脓毒症、气压伤、静脉血栓栓塞、胆汁淤积等^[19], 减轻了这些并发症对患者血糖的影响。③ 每日唤醒可以减少镇静、镇痛药物的使用, 避免了上述药物累积效应对血糖的不良影响。④ 中美指南推荐使用每日唤醒, 临床治疗过程中对指南的遵守可以改善患者预后, 特别是在镇静、血糖、机械通气等方面的应用, 结果尤为显著^[20]。我们的临床研究遵循指南的原则, 有利于血糖控制。⑤ 每日唤醒降低了创伤后应激性炎症反应, 减少了高血糖发生率和血糖波动, 创伤后应激性高血糖恰恰与炎症反应程度一致^[21-22], 抑制炎症反应可以改变应激性高血糖带来的糖代谢障碍^[23], 但其作用机制非常复杂^[24], 而每日唤醒则可能起到降血糖与抗炎的双重作用。

镇静治疗的不良反应涵盖范围较为广泛, 涉及呼吸系统、循环系统、免疫系统、神经系统、内分泌代谢系统等, 现有数据表明, 镇静策略的选择对危重症

患者的意识恢复、机械通气时间和预后发挥了重要作用^[25]。每日唤醒是镇静策略中较好的一种方法,本研究血糖波动指标 GLI、MAGE、LAGE、SD 及 CV 均可以用来评估多发伤患者实施每日唤醒后血糖波动情况,使得不同血糖水平的患者间具有可比性,这与相关文献报道较一致,上述指标在危重症患者中研究较少,用来评估多发伤患者血糖波动及预测价值的研究报道更少。一般认为,高血糖波动与 ICU 患者病死率显著相关,即使患者平均血糖较高,较低的血糖波动仍然具有保护作用^[26]。多发伤患者早期血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL), 有较高的感染发生率和病死率,而这些与创伤性质无关^[27]。血糖控制可以降低脓毒症的发生率^[28],而控制血糖变异性是重症患者治疗的难点和关键点^[29]。本研究结果显示,每日唤醒不仅可以降低血糖波动,而且可明显降低高血糖和低血糖的发生率,相对应的是低 MEAN + 低 GLI 组高血糖和低血糖发生率均较低,且多发伤患者实施每日唤醒后进入低 MEAN + 低 GLI 组患者最多,说明每日唤醒对多发伤患者可能具有降低血糖波动的作用。这可能与镇静降低多发伤患者的应激反应有关。在外周和上腹部手术患者中,咪达唑仑可以衰减皮质醇反应^[30]。在体外实验中,咪达唑仑可以抑制牛肾上腺皮质细胞皮质醇的产生^[31]。在人体内,咪达唑仑直接作用于中枢,在下丘脑-垂体水平上对皮质醇的产生发挥抑制作用,这可能是镇静药物降低血糖波动的机制之一。咪达唑仑可以促进多发伤患者血流动力学稳定,改善病情^[32]。而丙泊酚可以降低机体应激反应,减轻多发伤患者炎症反应导致的血糖波动^[33]。严重创伤失血-液体复苏患者加用丙泊酚可以明显降低其应激反应,血糖波动低于对照组^[34]。丙泊酚镇静已经是多发伤综合治疗的重要组成部分^[35]。

危重患者应控制血糖,但究竟应该控制在什么范围,一直都有争议^[36]。每日唤醒对多发伤患者血糖波动研究需要关注血糖波动控制范围,减少血糖波动可能比将血糖维持在正常范围内更为重要^[37-38]。进一步的研究应集中在人口统计学、临床特征和遗传因素等方面对多发伤患者实施每日唤醒计划的临床疗效观察,以最大限度地减少临床研究结果的变异性。本研究虽然为前瞻性研究,但仍旧存在一定局限性:① 样本量较小;② 患者基线特征存在一定的异质性;③ 观察血糖波动时间较短,未对实施每日唤醒计划前血糖进行对照研究,同时缺乏对血糖波动的后续监测;④ 血糖监测方法并非完美,外周血

糖可存在一定程度偏差,而并非 ICU 血糖监测的理想方法^[39],可能实时动态血糖监测结果更为理想。总之,每日唤醒计划的临床疗效仍然存在争论,对多发伤患者实施每日唤醒计划是否能降低患者血糖波动、改善预后,尚需大样本量的前瞻性研究来进一步验证。

参考文献

- [1] Yegneswaran B, Parket R, Gawel S, et al. Association between average glucose levels and hospital mortality among critically ill patients [J]. Crit Care, 2013, 17(Suppl 2):458.
- [2] 贾程之,徐良德,王娟. 强化胰岛素治疗危重症患者应激性高血糖的临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 71-72.
- [3] Eriksson EA, Christianson DA, Vanderkolk WE, et al. Tight blood glucose control in trauma patients: Who really benefits? [J]. J Emerg Trauma Shock, 2011, 4(3): 359-364.
- [4] Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(12): 1457-1461.
- [5] 蔡燕,刘翠萍,茅晓东,等. 血糖波动对糖尿病大鼠胰岛素释放和胰岛素敏感性的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2009, 29(1): 60-64.
- [6] Fu CY, Wang YC, Wu SC, et al. Higher glucose on admission is associated with need for angioembolization in stable pelvic fracture [J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(1): 26-31.
- [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 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(12): 753-755.
- [8] Harwood PJ, Giannoudis PV, van Griensven M, et al. Alterations in the systemic inflammatory response after early total care and damage control procedures for femoral shaft fracture in severely injured patients [J]. J Trauma, 2005, 58(3): 446-452.
- [9] Tasiou A, Christodoulou M, Lykoudi E, et al. Hyperglycemia and mortality in high-risk surgical patients [J]. Crit Care, 2005, 9(1): 376.
- [10] Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, et al. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatized patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(7): 1234-1239.
- [11] Bajwa SJ, Jindal R. Endocrine emergencies in critically ill patients: Challenges in diagnosis and management [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(5): 722-727.
- [12] Haddad S, Tamim H, Gonzales C, et al. Impact of an age, kidney and liver function adjusted sedation protocol in critically ill patients [J]. Crit Care, 2013, 17(Suppl 2): 381.
- [13] Kumkum G, Aman M, Manish J, et al. Blood glucose estimation as an indirect assessment of modulation of neuroendocrine stress response by dexmedetomidine versus fentanyl premedication during laparoscopic cholecystectomy: A clinical study [J]. Anesth Essays Res, 2013, 7(1): 34-38.
- [14] 龚华景,覃炳军,叶婷. 控制血糖结合早期肠内营养治疗多发伤的临床观察 [J]. 广东医学院学报, 2010, 28(3): 244-245, 247.
- [15] 刘朝晖,苏磊,吴金春,等. 多发伤患者血糖水平及血糖变异性与预后的相关性分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(11): 643-646.
- [16] 刘朝晖,段梅珍. 多发伤患者严重度与血糖、胰岛素、C 肽相关性的临床研究 [J]. 创伤外科杂志, 2006, 8(2): 150-152.
- [17] 赵晓东,孟海东,姚咏明. 创伤后胰岛素抵抗与血糖控制治疗 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 766-768.
- [18] Muñoz-Martínez T. Daily interruption of sedation: always a quality indicator? [J]. Med Intensiva, 2012, 36(4): 288-293.
- [19] Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, et al. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in

mechanically ventilated patients [J]. Crit Care Med, 2004, 32(6): 1272-1276.

[20] Rice TW, Morris S, Tortella BJ, et al. Deviations from evidence-based clinical management guidelines increase mortality in critically injured trauma patients [J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 778-786.

[21] 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 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(7): 406-408.

[22] 王玉兰, 詹英, 陈军, 等. 控制血糖对多发伤合并颅脑外伤患者血清 IL-6、IL-10 的影响 [J]. 苏州大学学报 (医学版), 2008, 28(2): 294-295.

[23] 马春霞, 曹相原. 危重症应激性高血糖患者炎症反应与胰岛素组分关系的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(3): 169-172.

[24] 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 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 751-754.

[25] Goodwin H, Lewin JJ, Mirski MA. 'Cooperative sedation': optimizing comfort while maximizing systemic and neurological function [J]. Crit Care, 2012, 16(2): 217.

[26] Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality [J]. Crit Care Med, 2010, 38(3): 838-842.

[27] Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, et al. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients [J]. J Trauma, 2004, 56(5): 1058-1062.

[28] Ellger B, Westphal M, Stubbe HD, et al. Glycemic control in sepsis and septic shock: friend or foe? [J]. Anaesthesist, 2008, 57(1): 43-48.

[29] 刘旭, 王迪芬, 熊杰. 血糖水平及其变异性与重症患者预后关联的前瞻性观察研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(9): 538-540.

[30] Desborough JP, Hall GM, Hart GR, et al. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary hormone secretion during upper abdominal surgery [J]. Br J Anaesth, 1991, 67(4): 390-396.

[31] Holloway CD, Kenyon CJ, Dowie LJ, et al. Effect of the benzodiazepines diazepam, des-N-methyldiazepam and midazolam on corticosteroid biosynthesis in bovine adrenocortical cells in vitro; location of site of action [J]. J Steroid Biochem, 1989, 33(2): 219-225.

[32] 汪文杰, 鲁厚清, 邵仁德, 等. 咪唑安定与芬太尼联合用药多发伤患者的血流动力学变化 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(11): 687-688.

[33] 周志刚, 马君志. 丙泊酚对围术期应激反应的影响 [J]. 汕头大学医学院学报, 2005, 18(2): 126-128.

[34] 王灵聪, 雷澍, 吴艳春, 等. 危重病患者抢救中胰岛素强化治疗的探讨 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12): 748-750.

[35] 余应喜, 周发春, 徐昉. 异丙酚镇静在多发伤综合救治中的作用 [J]. 重庆医科大学学报, 2005, 30(5): 766-767.

[36] 王兵, 王勇强, 吉祥, 等. 异丙酚对严重创伤失血-液体复苏患者应激反应和免疫平衡的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(4): 401-405.

[37] 吴晓静. 危重患者应激性高血糖与胰岛素强化治疗 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(1): 60-62.

[38] 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 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(1): 24-28.

[39] 彭劲民, 吴东, 孟彦苓, 等. 重症监护室常用血糖测量方法的一致性研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(4): 400-404.

(收稿日期: 2013-12-26)

(本文编辑: 李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(二)

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)

白细胞介素(interleukin, IL)

核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)

转化生长因子- β

(transforming growth factor- β , TGF- β)

降钙素原(procalcitonin, PCT)

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)

超敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)

高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)

Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)

人白细胞DR抗原(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)

平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)

中心静脉压(central venous pressure, CVP)

动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)

动脉血二氧化碳分压

(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)

呼气末二氧化碳分压

(end tidal carbon dioxide partial pressure, P_{ET}CO₂)

每搏量(stroke volume, SV)

心排量(cardiac output, CO)

心排血指数(cardiac index, CI)

全心舒张期末容积指数

(global end-diastolic volume index, GEDVI)

血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI)

脉搏(经皮)血氧饱和度(percutaneous oxygen saturation, SpO₂)

左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)

乳酸清除率(lactate clearance rate, LCR)

氧合指数(oxygenation index, PaO₂ / FiO₂, OI)

心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)

肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr)

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白

(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)

丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)

天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)

二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)

羟丁酸脱氢酶(hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)

总胆红素(total bilirubin, TBil)

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶

(cysteine-containing aspartate-specific proteases, caspase)