

· 述评 ·

重视胰岛素对重症儿童的血糖控制

祝益民



祝益民 教授

危重症患儿高血糖发生率在 PICU 非常高,其可造成机体内环境紊乱、免疫抑制、感染加重、骨骼肌消耗、肠黏膜萎缩等,继而诱发脏器功能障碍,影响预后,增加病死率。一项回顾性队列研究显示高血糖在危重症儿童的发生率达到 86%,高血糖峰值水平及持续时间是 PICU 死亡率的独立危险因素^[1]。营养不良患儿在入院后第 1 个 24 h 并发严重高血糖时,病情更危重,病死率更高^[2]。Kyle UG 等对 110 例 PICU 患儿调查显示,器官功能障碍与高血糖持续 24 h 明显相关,血糖越高患儿死亡率越高,而低血糖与死亡率无明显相关性^[3]。Preissig CM 等研究结果显示高血糖严重程度和持续时间在需要机械通气、升压药、体外支持和高危重症评分的神经外科和脓毒症患者中最高,高血糖的严重程度和持续时间与疾病类型及病情危重程度相关^[4]。作者研究证明,重症儿童血糖水平和器官衰竭数目、疾病危重程度呈正相关^[5]。可见,重症儿童高血糖危害的认识在儿科领域已经得到广泛证实。

一、重症儿童高血糖时胰岛素应用的认知

近年来,胰岛素控制危重症患儿高血糖的应用备受关注。2012 拯救脓毒症运动指南支持重症病人在病情稳定后持续输注胰岛素以维持血糖水平 $<8.3 \text{ mmol/L}$ ^[8]。在烧伤脓毒症儿童,胰岛素可以通过减少炎症介质和增加抗炎级联反应,维持内环境稳定等改善患儿预后^[9]。因此,胰岛素疗效毋庸置疑。体外研究证实,胰岛素能抑制脓毒症状态下单核细胞分泌炎症因子,在细胞和分子水平快速有效抗炎,且胰岛素在体内具有直接免疫调节作用^[6]。在烧伤脓毒症大鼠,胰岛素治疗可以减少 IL-6,改变 B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞免疫应答,有效降低伤口感染率^[7]。

然而,目前儿科临床应用过程中,是否采用胰岛素控制血糖,不同危重症采用胰岛素控制血糖的方法,胰岛素的使用时机,胰岛素降血糖的控制目标等还没有统一的观点和标准。2012 年发表在 Crit Care Med 的危重病人管理中胰岛素使用指南,对成人高血糖的控制范围、胰岛素干预时机及预后等做了系统评价与规范,指南也表明其对儿科病人血糖控制证据不充分,不一定适合重症儿童^[10]。2009 年美国针对高血糖和胰岛素治疗开展了一项调查,以美国 117 名 PICU 医师为调查对象,调查显示每个中心血糖控制的共识性欠佳,有 14 家 PICU 没有规范的非糖尿病患儿血糖控制标准,76% 的受访者同意参与即将开展的严格血糖控制试验,20% 的医师认为将血糖控制在 6.1 mmol/L 以下^[11]。另一项研究包括 30 家 PICU 针对血糖控制管理的策略,调查问卷显示:14 家 PICU 认为所有成人危重症高血糖均应当处理,仅有 3 家认为所有高血糖重症儿童应该处理,有 20 家 PICU 认为某些高血糖危重症患儿需要严格控制血糖,只有 6 个中心使用标准、统一的方法来治疗高血糖,60% 的中心认为低血糖比高血糖更危险,70% 的中心担心管理相关性低血糖会成为血糖控制的障碍^[12]。

二、强化胰岛素治疗的效果

强化胰岛素治疗 (IIT) 是针对胰岛素常规治疗而言,主要通过模拟生理胰岛素释放给予适量的外源性胰岛素以控制血糖在正常范围内。在成人,多数研究认为 IIT 是有益的。Lewis KS 等认为 IIT 控制血糖在正常范围可以改善神经系统、心血管疾病、感染性疾病的结局,最重要的是降低危重症发病率和死亡率^[13]。IIT 与传统治疗比较可以极大节约治疗成本^[15]。Vanhorebeek I 等随机抽取 20 例相同危重程度的死亡病人,取

肝脏及骨骼肌组织观察其病理改变及呼吸链复合物相关酶及 GAPDH 酶变化,结果发现传统治疗病人(9/20 例)肥厚性线粒体数量异常增加,伴不规则的嵴及基质电子密度减少,强化胰岛素组呼吸链酶 I 和呼吸链酶 IV 较常规治疗组明显升高,两组 GAPDH 酶变化无明显差异,可见 IIT 可以预防或逆转肝细胞线粒体的超微结构和功能异常^[16]。Langouche L 等研究证明采用 IIT 控制血糖在正常范围对保护内皮细胞至关重要,其机制可能是部分通过抑制过度 iNOS-相关的一氧化氮释放,从而有助于预防器官衰竭和死亡^[17]。国内研究也证明胰岛素对创伤脓毒症患者血管内皮细胞的保护作用,具有可靠的抗炎作用^[18,19]。

有少数学者持反对意见,认为危重症患儿死亡率下降与降低血糖水平有关,而非胰岛素的剂量^[14]。Al-dawood AS 等研究发现 IIT 并没有很好改善创伤危重症患者的生存,反而会增加低血糖发生^[20]。Chen L 认为 IIT 虽然显著控制血糖,但没有明显降低成人危重症患者的死亡率,反而使相关的低血糖发生率显著增加,因而它可能并不适合在所有危重病人应用^[21]。德国在一项严重脓毒症患者强化胰岛素治疗的前瞻性随机对照试验中,因为严重低血糖的高发生率而被迫提前终止试验^[22]。鉴于 Finfer S 等^[23]研究显示 ICU 患者接受 IIT 反而增加死亡率,美国临床内分泌医师协会和美国糖尿病学会联合发布了共识声明,建议对 ICU 患者采用相对宽松的血糖目标控制范围,耶鲁方案随即被再次修订。有前瞻性研究显示,更新的耶鲁胰岛素输注协议为危重症患者提供了更有效、更安全的血糖控制目标^[24]。

在儿童,IIT 因为其较高的低血糖发生率导致其应用受到限制,相关研究报道也比较少。2006 年,Egi M 等采用回顾、随机、双盲方法对比分析 418 例 IIT 患儿和 4 150 例机械通气术后患儿,观察 IIT 在儿科危重症的风险和益处,结果发现 ICU 死亡率、低血糖发生率差异很大,ICU 患儿 IIT 使用需要根据病情采用合理的个体化分析^[25]。直至 2009 年,Vlasselaers D 等在 PICU 进行前瞻性大样本的随机对照研究,按照年龄不同制定血糖调控方案,第 1 次系统阐明 IIT 在儿科的应用^[25]。因其较高的低血糖发生率和低血糖所致昏迷、脑水肿等严重并发症,也使得 Vlasselaers D 的 IIT 方案受到质疑。随后研究报道,虽然强化胰岛素治疗可以改善预后,但不能改善重症患儿分解代谢状况,还会影响生长轴,使 IGF-1 合成减少^[27]。

三、小剂量胰岛素治疗的展望

国内外同行一直致力于选择更好的危重症患儿血糖调控方案。de Betue CT 等研究显示,目前推荐的先心病体外循环术后早期予以静脉葡萄糖可使高血糖恶化,而术后给予低量葡萄糖,可以降低高血糖和蛋白质分解代谢^[28]。Faraon-Pogaceanu C 等采用 ePi 方法,即运用开放的计算机决策系统床旁调控胰岛素输注速度以使血糖维持在 4.4~6.1 mmol/L,与 YIIP 方法比较其更有成效,成本也低^[29]。Azevedo JR 等采用限糖策略和强化胰岛素治疗两种方法控制危重症患者血糖,结果显示两种方法死亡率无明显差别,但限糖策略较强化胰岛素法可以显著降低低血糖的发生率^[30]。虽然目前成人均提倡静脉输注胰岛素,但有学者研究显示危重症患者皮下注射与静脉注射有效性相差不大,皮下注射可以更好的控制低血糖发生。

小剂量胰岛素治疗是采用小剂量胰岛素将血糖控制在合理范围内,但小剂量胰岛素注射方式、血糖控制目标不一。自 1998 年以来我们一直采用限糖和小剂量胰岛素治疗危重症高血糖取得比较理想的效果^[31]。该方案按照高血糖程度分别采用不同方式注射胰岛素,血糖 6.1~11.1 mmol/L 时以限糖为主;血糖 11.1~15 mmol/L 时,在限糖的基础上加上胰岛素 0.1 U/kg 皮下注射;血糖超过 15 mmol/L 时,采取胰岛素 0.1 U/kg 静脉注射,滴注葡萄糖时每输注葡萄糖 6 g 加胰岛素 1U,每 2 h 复查 1 次血糖,将血糖控制在 11.1 mmol/L 以下。是否较 IIT 法优越,还有待于临床大样本前瞻性随机对照研究。

参考文献

- 1 Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, et al. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2004, 5(4): 329-336.
- 2 Leite, H. P, de Oliveira Iglesias, S. B.; Pacheco, J. C, et al. Malnutrition May Worsen the Prognosis of Critically Ill Children With Hyperglycemia and Hypoglycemia[J]. *JPN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37(3): 335-341.
- 3 Kyle UG, Coss Bu JA, Kennedy CE, et al. Organ dysfunction is associated with hyperglycemia in critically ill children[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(2): 312-320.
- 4 Preissig CM, Rigby MR. Pediatric critical illness hyperglycemia: risk factors associated with development and severity of hyperglyce-

- mia in critically ill children[J]. J Pediatr, 2009, 155(5): 734-739.
- 5 刘萍萍, 胥志跃, 卢秀兰, 等. 重症患儿血糖监测与危重度关系的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(5): 17-22.
- 6 Das UN. Current advances in sepsis and septic shock with particular emphasis on the role of insulin[J]. Med Sci Monit, 2003, 9(8): 181-192.
- 7 Gauglitz GG, Toliver-Kinsky TE, Williams FN, et al. Insulin increases resistance to burn wound infection-associated sepsis[J]. Crit Care Med, 2010, 38(1): 202-208.
- 8 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- 9 Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma[J]. Ann Surg, 2004, 239(4): 553-560.
- 10 Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2012, 40(12): 3251-3276.
- 11 Nayak P, Lang H, Parslow R, et al. Hyperglycemia and insulin therapy in the critically ill child[J]. Pediatr Crit Care Med, 2009, 10(3): 303-305.
- 12 Preissig CM, Rigby MR. A disparity between physician attitudes and practice regarding hyperglycemia in pediatric intensive care units in the United States: a survey on actual practice habits[J]. Critical Care, 2010, 14(1): 11-21.
- 13 Lewis KS, Kane-Gill SL, Bobek MB, et al. Intensive insulin therapy for critically ill patients[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(7): 1243-1251.
- 14 Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control[J]. Crit Care Med, 2003, 31(2): 359-366.
- 15 Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, et al. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2006, 34(3): 612-616.
- 16 Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients[J]. Lancet, 2005, 365(9453): 53-59.
- 17 Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J Clin Invest. 2005, 115(8): 2277-2286.
- 18 茅尧生, 曹森英. 强化胰岛素治疗对创伤脓毒症患者血管内皮细胞的保护作用[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(1): 54-55.
- 19 南佳彦, 朱本章, 高焯, 等. 强化胰岛素血糖控制治疗对危重患者预后的影响[J]. 中华内分泌杂志, 2008, 24(2): 141-142.
- 20 Aldawood AS, Tamim HM, Alsultan MA, et al. Intensive insulin therapy versus conventional insulin therapy for critically ill trauma patients admitted to ICU[J]. Middle East J Anesthesiol, 2010, 20(5): 659-666.
- 21 Chen L. A literature review of intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients[J]. Clin Nurse Spec, 2010, 24(2): 80-86.
- 22 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis[J]. N Engl J Med, 2008, 358(2): 125-139.
- 23 Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297.
- 24 Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA, et al. Adapting to the new consensus guidelines for managing hyperglycemia during critical illness: the updated Yale insulin infusion protocol[J]. Endocr Pract, 2012, 18(3): 363-370.
- 25 Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Intensive insulin therapy in postoperative intensive care unit patients: a decision analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(4): 407-413.
- 26 Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study[J]. Lancet, 2009, 373(9663): 547-556.
- 27 Gielen M, Mesotten D, Brugts M, et al. Effect of intensive insulin therapy on the somatotropic axis of critically ill children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8): 2558-2566.
- 28 De Betue CT, Verbruggen SC, Schierbeek H, et al. Does a reduced glucose intake prevent hyperglycemia in children early after cardiac surgery? a randomized controlled crossover study[J]. Crit Care, 2012, 16(5): 176-182.
- 29 Faraon-Pogaceanu C, Banasiak KJ, Hirshberg EL, et al. Comparison of the effectiveness and safety of two (下转第 187 页)