

强化胰岛素治疗在重型颅脑损伤中的临床应用价值探讨

黄 鹏, 黄 寨, 秦文波, 陆 政, 莫祖聪

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院重症医学科二区

作者简介: 黄 鹏(1978-), 男, 研究生学历, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 急危重症的抢救治疗。E-mail: icupdhp@163.com

[摘要] 目的 探讨强化胰岛素治疗(intensive insulin therapy, IIT)在重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)中的临床应用价值。方法 对200例sTBI患者(GCS评分3~8分), 入院后随机分为IIT组100例及常规胰岛素治疗(conventional insulin treatment, CIT)组100例。IIT组血糖(blood glucose, BG)控制在3.9~6.1 mmol/L, CIT组血糖控制在8.3~10.1 mmol/L。患者入院后即开始采用持续静脉泵入胰岛素对血糖进行控制, 记录两组患者平均血糖水平、胰岛素用量、低血糖发生率, 于伤后6个月时根据GOS评估法判断疗效(分为良好、中残、重残、植物生存和死亡)。结果 治疗期IIT组BG低于CIT组($P < 0.01$), 低BG发生率、单位时间胰岛素用量均高于CIT组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。伤后6个月, 两组在良好、中残、重残、植物生存和死亡例数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 强化胰岛素治疗并不能改善sTBI的预后, 且增加了低BG发生率, 血糖控制在8.3~10.1 mmol/L是比较理想的水平。

[关键词] 重型颅脑损伤; 强化胰岛素治疗; 血糖; 预后

[中图分类号] R 58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)05-0421-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.05.11

Clinical application value of intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury HUANG Peng, HUANG

Zhai, QIN Wen-bo, et al. 2nd Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To discuss the clinical application value of intensive insulin therapy(IIT) in severe traumatic brain injury(sTBI). **Methods** Two hundred patients with sTBI(GCS 3~8) were randomly divided into the intensive insulin therapy group(IIT, $n=100$ cases) and the conventional insulin treatment group(CIT, $n=100$ cases). IIT group's blood glucose(BG) was controlled in 3.9~6.1 mmol/L, CIT group's blood glucose was controlled in 8.3~10.1 mmol/L. The patients after admission were treated using continuous intravenous infusion of insulin to control blood glucose. The average blood glucose levels, insulin dosage, incidence of hypoglycemia in two groups were recorded. Six months after injury, the efficacy was evaluated according to GOS valuation method including 5 grades: good, moderate disability, severe disability, vegetative state, and death. **Results** During treatment BG in IIT group was lower than that in CIT group($P < 0.01$), the incidence of hypoglycemia, average hourly insulin dosage in IIT group were higher than those in CIT group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After 6 months there were no statistically significant difference between the two groups in the efficacy including good, moderate disability, severe disability, vegetative state, and death($P > 0.05$). **Conclusion** IIT does not improve the prognosis of patients with sTBI, but increase the incidence of hypoglycemia, blood glucose is controlled in 8.3~10.1 mmol/L is ideal.

[Key words] Severe traumatic brain injury(sTBI); Intensive insulin therapy(IIT); Blood glucose(BG); Prognosis

重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)后患者血糖水平往往会明显升高, 而高血糖引起的继发性损害会加重脑损伤, 并影响中枢神经功能的恢复。大量动物实验及临床研究发现, 伤情越

重, 血糖升高越明显, 预后也越差^[1]。但目前对血糖控制在何种水平, 目标值是多少仍存在争议^[2]。2008-01~2012-12 我们采用同期临床随机对照试验方法, 对在我院重症医学科二区治疗的200例sTBI

患者采用2种不同方案的胰岛素治疗方法,探讨强化胰岛素治疗(intensive insulin therapy, IIT)的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取我院2008-01~2012-12重症医学科二区sTBI患者200例,均符合Teasdale和Jennett提出的sTBI诊断标准[格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)≤8分]^[3]。其中男115例,女85例;年龄18~65岁,平均年龄38.9岁。入选条件:所有患者均为单纯闭合性颅脑损伤,伤后2 h内入院接受治疗,入院后经头颅CT或MRI检查证实,诊断为广泛脑挫裂伤伴颅内血肿90例,颅底骨折伴多发颅内血肿30例,广泛脑挫裂伤伴硬膜下血肿、硬膜外血肿合并脑肿胀55例,弥漫性轴索损伤25例。开颅手术88例,保守治疗112例。生存者GOS判断资料完整。排除条件:(1)年龄<18岁;(2)急性生理和慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE-II)评分>30分;(3)脑死亡状态;(4)糖尿病;(5)甲状腺功能亢进或低下;(6)长期使用糖皮质激素;(7)原有严重心、肺、肝、肾等系统性疾病者。200例sTBI患者按照随机数字表法分成IIT组及CIT组各100例,两组患者的性别、年龄、GCS评分、APACHE-II评分等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者基线资料比较(n)

组别	例数	性别		年龄(岁)			GCS评分(分)		APACHE-II 评分 [($\bar{x}\pm s$),分]
		男	女	<25	25~60	>60	3~5	6~8	
IIT组	100	55	45	20	55	25	58	42	16.8±4.2
CIT组	100	60	40	19	58	23	55	45	16.3±3.9
χ^2/u	-	0.512		0.189		0.183		0.872	
P	-	0.474		0.910		0.669		0.384	

1.2 治疗方法 200例患者从纳入研究开始均予防治感染、脱水降颅压(甘露醇、甘油果糖、速尿)、脑保护(纳洛酮、醒脑静、依达拉奉、鼠神经生长因子)、营养支持等对症支持治疗(有手术指征者及时行手术治疗),并用胰岛素(江苏万邦,批号:2044628)50 U+0.9%氯化钠注射液50 ml微泵持续静脉泵入,给予14 d强化胰岛素治疗,将血糖控制于目标水平(IIT组3.9~6.1 mmol/L, CIT组8.3~10.1 mmol/L)。

1.3 监测指标 入院后即刻使用强生公司生产的SureStep快速血糖仪、试纸和采血针监测血糖,由各

班护士进行操作及记录,血糖仪按时进行校正。急性期血糖每隔1 h监测1次,根据血糖水平调节胰岛素泵入量,末梢血糖<3.9 mmol/L为低血糖。监测血糖、低血糖发生率(低血糖发生次数与血糖测量总次数比值)、单位时间胰岛素用量(U/h)。两组末梢血糖的监测方法、监测人员、判断标准均一致,避免出现测量偏倚。强化治疗开始每1~2 h监测1次血糖,根据血糖监测的变化随时调整胰岛素泵速,24 h内使血糖达到目标值,然后根据血糖情况调整监测次数,如果血糖相对稳定在目标值内,可将血糖监测次数调至3~4 h 1次。伤后6个月时根据GOS评估法判断疗效,按结果分为良好、中残、重残、植物生存和死亡5个级别。

1.4 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用大样本 u 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后各项监测指标比较 治疗后IIT组血糖低于CIT组($P<0.01$),低血糖发生率、单位时间胰岛素用量均高于CIT组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表2。

表2 两组治疗后各项监测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血糖 (mmol/L)	单位时间胰岛素用量 (U/h)	低血糖发生率 [n(%)]
IIT组	100	5.35±0.65	5.25±2.45	15(15.0)
CIT组	100	8.76±0.90	3.75±2.15	5(5.0)
u/χ^2	-	30.716	4.602	4.500
P	-	0.000	0.000	0.034

2.2 两组临床疗效比较 两组患者伤后6个月根据GOS评估法判断疗效,良好、中残、重残、植物生存和死亡的例数差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组临床疗效比较(n)

组别	例数	良好	中残	重残	植物生存	死亡
IIT组	100	28	23	23	14	12
CIT组	100	26	25	22	15	12

注: $Z=0.173, P=0.863$

3 讨论

3.1 sTBI后往往会引起血糖明显升高,而血糖升高后引起的继发性脑损害可加重患者的致残率和病死率^[4]。sTBI后机体血糖增高的主要机制包括以

下几个方面:(1) sTBI 后严重的应激反应导致体内儿茶酚胺、肾上腺皮质激素、生长激素、内源性神经肽等代谢激素的分泌增加,胰岛素合成和释放减少,引起血糖增高^[5]。(2) 神经激素调节异常、神经内分泌的改变(下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴即 HPA 轴的强烈兴奋)、反调节激素的分泌增多、细胞因子的大量释放以及胰岛素抵抗有关^[6]。(3) 大量分泌儿茶酚胺、胰高血糖素、肾上腺皮质激素及生长激素会引起肝糖原大量分解,导致血糖增高,同时胰高血糖素促进肝脏糖原异生促使血糖升高。(4) 胰岛素的分泌受到抑制,甲状腺激素分泌减少,抑制组织细胞对葡萄糖摄取和利用。(5) 在临床治疗期间,为了更好地控制脑水肿,降低颅内高压,糖皮质激素、各种脱水剂被大量使用使机体脱水也是引起损伤后血糖增高不可忽视的重要因素。

3.2 sTBI 后可引起所谓的“创伤性糖尿病”,高血糖的程度与损伤严重程度呈正相关,高血糖越严重则预后越差,高血糖可产生一系列继发性神经损害^[7]。基于对高血糖能够引起或加重继发性颅脑损伤的认识,研究者开始使用胰岛素来控制血糖。胰岛素可通过促进组织对葡萄糖的摄取和利用,清除自由基,调控兴奋性神经递质,改善脑组织微循环,抑制蛋白质脂肪分解,促进钾转运,保证脑细胞能源供应,从而促进了创伤愈合并缓解了颅脑损伤后高血糖引起的继发性损害^[8]。对于 sTBI 患者使用胰岛素是必要的,采用何种方式给予其胰岛素治疗以及将血糖控制在何种水平更能有效改善患者的预后,已成为人们关注的焦点。sTBI 患者的低血糖表现往往难以被临床医师察觉,容易导致心脏停搏、癫痫、昏迷等严重不良后果。胡青等^[9]在 2007 ~ 2009 年 sTBI 患者 IIT 的前瞻性随机对照研究中,发现 28 d 病死率在两组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),但低血糖的发生率明显增加($P < 0.05$)。Vespa^[10]研究发现,严格控制血糖并不能改善患者的预后,反而增加了低血糖事件的发生率及低血糖引起的神经损害。Coester 等^[11]研究认为,在 sTBI 患者中 IIT 并未改善患者的病死率和神经系统功能

恢复,甚至对疾病预后不利。

3.3 sTBI 患者血糖升高较其他危重患者更为明显,波动更大。本次试验结果亦证明两组患者的 6 个月后病死率差异均无统计学意义($P > 0.05$),IIT 组低血糖发生率明显高于 CIT 组($P < 0.05$),胰岛素用量亦大于 CIT 组,表明潜在低血糖反应的风险也在增加。如果对 sTBI 患者血糖监测不及时,将导致低血糖的发生,而低血糖将严重影响心、脑、肾、肝等重要器官功能,这无疑会增加患者的负担及医务人员的工作量。本组研究表明 sTBI 患者血糖控制在 8.3 ~ 10.1 mmol/L 是比较理想的水平。

参考文献

- 1 Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury[J]. *Neurosurgery*, 2000, 46(2): 335-343.
- 2 Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(10): 2262-2267.
- 3 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale[J]. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84.
- 4 Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, et al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients[J]. *Am Surg*, 2007, 73(5): 454-460.
- 5 Vespa P, McArthur DL, Stein N, et al. Tight glycemic control increases metabolic distress in traumatic brain injury: A randomized controlled within-subjects trial[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(6): 1923-1929.
- 6 苏晓林. 危重患者应激状态下血糖及皮质醇的变化分析[J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(7): 663-664.
- 7 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001: 1120.
- 8 陈灏珠, 丁训杰. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 965.
- 9 胡青, 许小林, 陈益番, 等. 强化胰岛素治疗对重型颅脑损伤患者预后的影响[J]. *吉林医学*, 2010, 31(13): 1752-1753.
- 10 Vespa PM. Intensive glycemic control in traumatic brain injury: what is the ideal glucose range? [J]. *Crit Care*, 2008, 12(5): 175.
- 11 Coester A, Neumann CR, Schmidt MI. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial[J]. *Trauma*, 2010, 68(4): 904-911.

[收稿日期 2013-11-11][本文编辑 刘京虹 蓝斯琪]