老年多器官功能不全时的血糖控制和胰岛素应用

田慧

老年人在某些诱发疾病的影响下迅速发生的多器官功能不全/衰竭(multiple organ failure in the elderly, MOFE)是威胁其生命的重要危险因素,发病前存在的基础病和发病后脏器病变的数量越多预后越差^[1]。虽然糖尿病和高血糖状态目前不属于 MOFE 范畴,但在其中的影响力不可低估,MOFE 期间良好的血糖控制,对改善 MOFE 的预后积极的意义。

1 老年多器官功能不全/衰竭与高血糖

MOFE 是指老年人因某些诱发因素在短期内序贯或同时发生 2 个以上脏器的功能不全。按王士雯院士等提出的诊断标准,主要涉及年龄(≥ 65 岁)和 8 个脏器、系统(心、肺、肾、中枢神经、肝、外周循环、胃肠道、凝血)病变^[2]。近 15 年来在临床和基础研究方面对 MOFE 的关注已经有效的改善了患者的预后,降低了死亡率^[3]。在 MOFE 的救治过程中,高血糖的发生很常见。疾病早期的高血糖,无论在糖尿病患者或非糖尿病患者均是与死亡率相关的危险因素^[1]。从某种意义上讲,糖代谢异常也应归类于多器官功能不全的脏器之一。

1.1 糖尿病与 MOFE 随着老年人群中糖尿病患者人数的增多,作为发生 MOFE 时的基础病也更为常见。国内报道在 1605 例住院发生 MOFE 患者中作为基础疾病伴存的糖尿病占 20.1%,仅排位于心、肺疾病之后^[2]。糖尿病人群中老年人占大多数,年龄的老化、慢性高血糖及常伴存的血脂紊乱、高血压、尿酸血症、腹型肥胖、高血黏度等均是引起血管病变和潜在脏器功能不全的危险因素^[3]。Slynkova 等^[4]对 15 408 例在基线确定体重指数(BMI)和糖尿病诊断、经 3 年随访研究动脉粥样硬化危险因素的资料进行分析,发现 BMI ≥ 30 kg/m² 者合并糖尿病(22.4%)较 BMI < 30 kg/m² 者(7.9%)明显增加($P < 0.01$)。但 BMI 本身不是发展成急性脏器衰竭的重要指标,而肥胖合并糖尿病

较非糖尿病者发展为急性脏器衰竭的比例增加 3 倍(2.4%对应 0.7%, $P < 0.01$),糖尿病合并器官衰竭者住院死亡率(46.5% 对应 12.2%, $P < 0.01$)和 3 年死亡率(51.2% 对应 21.1%, $P < 0.01$)均高于非糖尿病合并器官衰竭者^[4]。提示合并糖尿病是增加 MOFE 发生及相关死亡的重要危险因素。血糖控制水平也是影响 MOFE 预后的指标^[5,6]。我国是糖尿病大国,按今年糖尿病学会公布的患病率调查结果,约有 6100 万糖尿病患者和相同数量的糖尿病前期人群,但总体控制达标率还不到 20%^[7]。尤其是乡镇地区糖尿病人数增长最快,但总体管理很差,不到 10 年的病程,血管超声就可看到明显的粥样硬化斑块。糖尿病广泛血管病变、脏器受损的背景,使得患者整体代偿水平较差,甚至是在一些本是轻微疾病的诱发下,如未能早期给予关注则会很快引起脏器功能不全,甚至发生 MOFE。

感染是 MOFE 最主要的诱因(80.9%)^[1,5],其中肺部感染最常见,无论是否合并糖尿病,常占总感染发生的 70%~80%。发生感染后,心、肺功能的衰竭常率先发生,也是导致死亡主要原因。

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)和高渗非酮症高血糖昏迷(hyperosmolar non-ketotic hyperglycemic coma, HNKHC)是主要的糖尿病急性并发症,除血糖控制差之外,感染、创伤、手术、合并心脑血管急性病变均是诱发因素。不仅在已确诊的糖尿病患者,一些无糖尿病病史新发现高血糖的患者,在上述诱发因素下也可发生 DKA 和 HNKHC。在已有脏器损伤的基础上,如有治疗不及时、处置不当,甚至药物影响都可促发 MOFE,增加死亡率,国内报道可达 50%~100%^[1,8]。在脏器衰竭发生顺序上有所不同的是,除 HNKHC 时先出现脑神经功能异常外,发生 DKA 和 HNKHC 更易先出现肾脏功能衰竭^[5]。

1.2 MOFE 伴存的高血糖状态

收稿日期:2008-12-30

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年内分泌科

作者简介:田慧,女,1953年2月生,甘肃省人,医学本科,主任医师,教授,科主任。Tel:010-66876365

1.2.1 MOFE 发生高血糖的原因 MOFE 常继发于其他病变,无论诱发疾病抑或发生的脏器功能衰竭均使体内处于应激状态。应激状态时肾上腺分泌的糖皮质激素,交感神经分泌的肾上腺素、去甲肾上腺素,胰岛 α 细胞分泌的胰高糖素等均可对抗胰岛素的作用,导致胰岛素的效用减低;也有刺激内源性糖异生(肝糖原、肌糖原分解增加)的作用,增加胰岛素的需求量,存在明显的胰岛素抵抗。应激时还有很多促炎症因子参与了肌体的调节^[9],也有对抗胰岛素的作用。病情较轻或自身胰岛 β 细胞功能强者可通过胰岛素的高分泌来代偿,维持血糖平衡。病情重或遇有潜在胰岛功能缺陷者,就会有胰岛 β 细胞功能障碍,发生不同程度的高血糖,亦称其为“应激高血糖(stress-hyperglycemia)”。应激高血糖(曾有称之为“应激性糖尿病”)尚无确切的定义,一般指既往无确切糖尿病或糖代谢异常病史,于应激状态下发生的血糖异常。近来研究提示,正常线粒体呼吸的破坏、直接的葡萄糖毒性、非对称性二甲基精氨酸的沉积及免疫细胞功能异常也参与和加重了应激高血糖的发生^[10]。

胰腺炎或 MOFE 时的胰腺损伤均可造成胰岛 β 细胞不同程度的损伤,也会引起相应程度的血糖升高,甚至遗留终身糖尿病。有报道急性胰腺炎诱发 MOFE 时肥胖是早发高血糖的危险因素^[11],提示如发生急性胰腺炎和(或)MOFE 时,对肥胖患者需尽早注意血糖的监测,以便早期发现血糖的变化。

MOFE 时的治疗用药也会影响糖代谢,常见的是合并用糖皮质激素引起高血糖(类固醇性高血糖),喹诺酮类抗生素(加替沙星,莫西沙星)引起高血糖也有报道^[12,13],需引起注意。

1.2.2 MOFE 发生高血糖的状态和危害 受疾病、创伤对肌体损害的程度、应激反应的强弱、胰岛素抵抗水平及自身胰岛 β 细胞代偿能力的影响,MOFE 情况下血糖升高的程度、高血糖发生和持续存在的时间、胰岛素治疗的需要量及预后有所不同。血糖升高明显、高血糖早期发生、持续时间长、胰岛

素治疗剂量大,预后更差。Sperry 等^[14]对来自多中心的创伤合并失血性休克患者临床资料进行前瞻性队列分析,评价早期高血糖对发生多脏器衰竭、院内感染和死亡的影响。排除已知糖尿病和颅脑损伤患者,在调整了早期的死亡和后续院内感染率之后,Cox 风险分析显示早期高血糖是导致死亡(2 倍多)和发生多脏器衰竭(>30%)的独立危险因素。王占科等^[8]报道 357 例创伤死亡者合并多器官功能不全(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)临床资料显示(表 1),创伤情况下,空腹血糖越高合并 MODS 的机会越多,但早期死亡的机会降低,可能与病情严重有关。

2 老年多器官功能不全/衰竭时的血糖控制

2.1 预防和控制 MOFE 时引发高血糖的危险因素

综上所述,发生 MOFE 时血糖升高的原因是多方面的,加强血糖监测,尤其是伴存引起高血糖诱因的患者,应尽早发现血糖异常,给予治疗,控制高血糖至正常水平,对减少 MOFE 的发生及改善预后有积极的意义^[15,16]。

在发生 MOFE 前的诱发疾病阶段,应积极处置、尽早治疗任何一个首先发生的器官衰竭,设法阻止其序贯性发展,最大限度控制衰竭器官数目。在应用对血糖有影响的治疗药物时,也需根据血糖水平和病情需要,及时调整治疗剂量。如确需继续应用糖皮质激素时,可及时辅用胰岛素治疗,积极控制血糖,也有助于达到药物治疗效果。发生抗生素相关高血糖,需停用并更换其他品种制剂。

2.2 MOFE 时血糖控制的标准 以往对 MOFE 时血糖控制不太关注,特别是血糖降低就要冒发生低血糖的风险,给治疗者增添了不少顾虑。近 10 年来,由于胰岛素注射技术的进步,给医务人员治疗带来便利。诸多针对创伤(应激)状态的研究结果也提示,尽可能把血糖调节至正常水平(4.4~6.1mmol/L),可降低 MOFE 相关患病率和死亡率,改善 MOFE 预后。

表 1 创伤情况下,不同血糖水平合并 MODS 和 3d 内死亡情况^[4]

空腹血糖 (mmol/L) 分组	例数 (%)	合并 MODS 例数 (%)	3d 内死亡例数 (%)	3d 后死亡例数 (%)
正常血糖 (3.5~6.1)	31(8.68)	5(16.13)	26(83.87)	5(16.13)
轻度高血糖 (6.1~8.0)	76(21.29)*	32(42.11)*	33(43.42)*	43(56.58)*
中度高血糖 (8.0~11.0)	105(29.41)*	82(78.10)*	38(36.20)*	67(63.80)*
重度高血糖 (> 11.0)	145(40.62)*	117(80.69)*	43(29.66)*	102(70.34)*

注:各组与正常血糖组比较差异均有显著性意义,* P< 0.01

Van den Berghe 等^[15] 2001 年报道一个外科重症监护病房患者的前瞻性、随机、对照的队列研究结果。在 12 个月的观察中 1548 名患者被随机分配在强化胰岛素治疗组(控制血糖在 4.4~6.1mmol/L 之间)和常规治疗组(血糖>11.1mmol/L 才给予胰岛素滴注,维持血糖在 10.0~11.1mmol/L 之间)。结果显示,强化胰岛素治疗组的死亡率(4.6%)低于常规治疗组(8.0%, $P<0.05$),尤其是减少多器官衰竭相关死亡。也减少了总的住院死亡率 34%、血行感染 46%、需要透析或血滤的急性肾功能衰竭 41%、红细胞输注率 50%、重症多发神经病变 44%,并缩短了机械通气和重症监护的时间。该作者^[17] 2006 年又报道了对 1200 例在内科重症监护病房(ICU)治疗者的前瞻性、随机、对照研究,将患者随机分在强化胰岛素注射组(血糖 4.4~6.1 mmol/L)和普通治疗组(血糖>12mmol/L 时给予胰岛素注射,降至 10mmol/L 就维持或停用)。其中 16.9% 的患者有糖尿病史。结果,正常血糖组在降低血糖的同时并没有显著降低总死亡率(40.0%比 37.3%, $P=0.33$),但显著减少了新发肾脏损伤的患病率、缩短了机械通气的时间,也减少了在 ICU 和医院的住院时间。作者将在 ICU 滞留<3d 的 433 例和滞留 3d 以上的 767 例作了分别统计,结果显示在<3d 的 433 例中,胰岛素强化治疗组总死亡率高于常规治疗组,而在 3d 以上的 767 例中,接受强化胰岛素治疗的 386 例住院总死亡率低于常规治疗组(52.5%比 43.0%, $P=0.009$),患病率也减少。此与王占科等^[8]报道血糖水平对创伤 3d 内死亡者影响不明显,但控制血糖正常对存活>3d 患者最终降低总死亡率、减少脏器损害和改善 MOFE 预后具有积极的意义。

3 老年多器官功能不全/衰竭时胰岛素的应用

由于已有 2 个以上脏器功能不全,合并 MOFE 时血糖控制的治疗措施原则上以胰岛素治疗为主,根据病情选择合适的治疗模式。

3.1 开始胰岛素治疗的时机 按强化胰岛素治疗的血糖控制标准衡量,合并 MOFE 时空腹血糖>6.1mmol/L 就应该开始胰岛素治疗。越早开始胰岛素治疗,血糖升高的幅度就会相对较低且平稳,当然,这需要治疗者有积极的血糖监测和主动的治疗理念才能做到。但目前多数情况是发现血糖很高了,甚至>15mmol/L 才开始胰岛素治疗,此时患者存在的胰岛素抵抗和葡萄糖毒性作用都很明显,治

疗难度也大得多。

3.2 胰岛素治疗的剂量 合并 MOFE 时的病情多以脏器损伤数量、损伤程度(不全/衰竭)和原发病轻重来判断,血糖升高的水平与其并不完全一致。一般讲,感染和肝功能受损越严重、胰腺受损、缺血性脏器损伤越重导致胰岛素抵抗和糖代谢障碍越明显,相对而言肾脏功能不全可减少胰岛素的排出使胰岛素的需要量减少。对应不同病变时每日胰岛素的用量无限定,可较平日增加数倍甚至数十倍,以血糖控制达标(4.4~6.1mmol/L)为准,须遵循逐渐增加剂量的原则(起始剂量为 4~8U/h),剂量递增的速度取决于患者对胰岛素的敏感性和治疗者的经验。较早开始胰岛素治疗,血糖水平不那么高,不受高糖毒性作用的影响,胰岛素总量也不会很大。待高血糖时再开始胰岛素治疗,往往需要较大剂量才能控制血糖,一旦克服了高糖毒性,胰岛素的抵抗也有改善,其需要量会有一个锐减过程,此时要注意防范严重低血糖的发生。

3.3 胰岛素治疗的模式 MOFE 时胰岛素治疗的模式需根据总体病情轻重、血糖水平、营养补充(进食)方式综合考虑。大体有 4 种模式:单用静脉注射胰岛素,联合静脉、皮下胰岛素注射,单用皮下注射胰岛素,皮下注射胰岛素联合口服降糖药。可在治疗过程中根据病情变化适时调整、变换。

3.3.1 单用静脉注射胰岛素 适用于需大静脉营养、病情较重(机械通气、消化道出血等)的患者。可采用胰岛素微量输液泵分道连续输注(维持 24h)或加入营养液中联合输注的模式。后种模式须注意在不能维持 24h 治疗时,间断时间中胰岛素的需要量,必要时辅用单剂量胰岛素皮下注射。静脉胰岛素用量调整见表 2。

3.3.2 联合静脉、皮下胰岛素注射 适用于病情中等、需要部分大静脉营养+部分经口进食、或经口进食并需要静脉输注含糖制剂的患者。静脉胰岛素用于对应的含糖制剂,皮下胰岛素用于支持三餐进食和维持 24h 基础胰岛素需要。多采用每日 3 次、4 次或胰岛素泵持续输注模式(表 3)。

3.3.3 单用皮下注射胰岛素 适用于病情中等、正常经口进食的患者。也是多采用每日 3 次、4 次或胰岛素泵持续输注模式(表 3)。

3.3.4 皮下注射胰岛素联合口服降糖药 适用于病情较轻,正常饮食的患者。可在原有口服降糖药治疗模式的基础上增加 1 次基础胰岛素注射,严格控制空腹血糖达标。或选用每日 2~4 次胰岛素注

表2 静脉输注胰岛素剂量调整参考

血糖监测	胰岛素用量	注意点
>15 mmol/L	初用量:胰岛素(R)静脉输注 4~8 U/h	可有效抑制脂肪分解和肝糖异生,监测血糖 1/2h
血糖下降<10%	增加胰岛素用量 1~2U/h	监测血糖 1/2h
血糖<13.9mmol/L或血糖每小时下降>4.2mmol/L	减少胰岛素用量 1~2U/h	监测血糖 1/2h
血糖波动在 4.4~8.0mmol/L	维持现用胰岛素量	监测血糖 1/2~4h
血糖下降到 4.4mmol/L 以下	暂停胰岛素输注<1h	不宜过长停用,监测血糖 1/h

表3 皮下注射胰岛素治疗模式及适应证

胰岛素治疗模式	适应证	胰岛素剂型选择	注意事项
每日 1~2 次注射	以合并多脏器功能不全为主、2型糖尿病的补充治疗 基础治疗 2种胰岛素	甘精胰岛素、地特胰岛素、低精蛋白锌人胰岛素 N、精蛋白锌胰岛素 2种预混胰岛素、短(速)效胰岛素+中效胰岛素、短(速)效胰岛素+长效胰岛素、短(速)效胰岛素+预混胰岛素	根据病情选择早餐、晚睡前注射,多联合口服降糖药 常于午餐联合口服降糖药
每日 3 次注射	各型糖尿病的强化治疗 单种胰岛素 2种胰岛素	精蛋白门冬胰岛素(诺和锐) 30R、精蛋白赖脯胰岛素(优泌乐) 25R、低精蛋白锌人胰岛素(诺和灵)50R 2次短(速)效胰岛素+1次中效胰岛素、2次短(速)效胰岛素+1次长效胰岛素、2次短(速)效胰岛素+1次预混胰岛素	根据血糖监测谱选择胰岛素剂型
每日 4 次注射	各型糖尿病的强化治疗	3次短(速)效胰岛素+1次中效胰岛素、3次短(速)效胰岛素+1次长效胰岛素	
微量泵持续泵入	各型糖尿病的强化治疗	速效人胰岛素类似物、合成人胰岛素(R)	

射模式辅用口服降糖药,须注意合并 MOFE 时一般不选用胰岛素增敏剂,有肺、肾功能不全时不联用二甲双胍,有胃肠功能异常时不联用糖苷酶抑制剂。

在胰岛素治疗的过程中,及时的血糖监测和胰岛素剂量调整非常重要。胰岛素用量和营养(食物)的配量一致对减少血糖的波动影响很大,在开始治疗时就需拟定详细的计划,有助于其后的管理和调整。

3.4 胰岛素治疗的时间 根据一些创伤、危急症 ICU 治疗经验,静脉胰岛素应用时间应该在病情相对稳定、出 ICU 监控状态 3d 后再调整为其他治疗模式,皮下注射胰岛素须待病情完全恢复后 1~2 周再酌情停用。

参考文献

[1] 王士雯,韩亚玲,钱小顺等. 1605例老年多器官功能衰竭的临床分析 中华老年多器官疾病杂志 2002; 1: 7-10.

[2] 王士雯,王今达,陈可冀等. 老年多器官功能不全综合征(MODSE)诊断标准(试行草案,2003). 中国危重病急救医学, 2004,16:1.

[3] 钱方毅. 老年多器官功能不全综合征的临床重要性. 实用老年医学, 2004, 18:228-230.

[4] Slynkova K, Mannino DM, Martin GS, et al. The role of body mass index and diabetes in the development of acute organ failure and subsequent mortality in an observational cohort. Crit Care, 2006,10:R187.

- [5] 黄如伦,陈彩兰. 糖尿病合并多器官衰竭 104 例临床观察. 现代医院, 2007, 7:54-55.
- [6] Yung M, Wilkins B, Norton L, et al. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Med*, 2008, 9:147-152.
- [7] 潘长玉, 中国区合作调查组. 中国糖尿病控制现状——指南与实践的差距(亚洲糖尿病治疗现状调查 1998, 2001 及 2003 年中国区结果介绍). 国外医学内分泌学分册, 2005, 25:74-78.
- [8] 王占科, 胡新勇, 柴长春, 等. 357 例住院创伤死亡患者空腹血糖与多器官功能不全综合征相关分析. 现代诊断与治疗, 2005, 16:72-74.
- [9] Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*, 2004, 30:748-756.
- [10] Digman C, Borto D, Nasraway SA Jr. Hyperglycemia in the critically ill. *Nutr Clin Care*, 2005, 8: 93-101.
- [11] Mentula P, Kylänpää ML, Kempainen E, et al. Obesity correlates with early hyperglycemia in patients with acute pancreatitis who developed organ failure. *Pancreas*, 2008, 36:e21-e25.
- [12] Arce FC, Bhasin RS, Pasmantier R. Severe hyperglycemia during gatifloxacin therapy in patients with diabetes. *Endocrino Pract*, 2004, 10:40-44.
- [13] Gavin JR 3rd, Kubin R, Choudhri S, et al. Moxifloxacin and glucose homeostasis: a pooled-analysis of the evidence from clinical and postmarketing studies. *Drug Saf*, 2004, 27:671-686.
- [14] Sperry JL, Frankel HL, Vanek SL, et al. Early hyperglycemia predicts multiple organ failure and mortality but not infection. *J Trauma*, 2007, 63:487-494.
- [15] 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.
- [16] 张胜兰, 邢万佳, 郭徽, 等. 胰岛素强化治疗抢救糖尿病合并多脏器功能衰竭. 中国现代医学杂志, 2003, 13:79-82.
- [17] 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.

• 专题笔谈 •

老年急性肾衰竭的肾脏替代治疗

李文歌

近 30 年来,伴随着我国大陆地区经济的快速发展和社会保障制度的日趋完善,我国人群的平均寿命显著提高,早在 1999 年我国已迈入了老龄化社会,是较早进入老龄社会的发展中国家。根据 2006 年《中国人口老龄化发展趋势预测研究报告》,截至 2004 年底,我国大陆地区老年(≥ 60 岁)人口为 1.43 亿,并且 2001—2020 年是我国快速老龄化阶段,平均每年新增约 596 万老年人口,因此,对老年性疾病的防治日益成为临床上的突出课题。老年人由于肾脏结构和生理功能的改变:肾脏重量减轻、血管硬化、血流量下降、血管活性物质分泌减少、尿浓缩稀释功能降低、肾脏储备功能下降等,或常合并有肾脏基础病变(如高血压肾损害、糖尿病肾病等),因此,老年是罹患急性肾衰竭(acute renal failure, ARF)

的高危人群,尤其是医院获得性 ARF,占住院患者的 2%~7%,占重症患者的 25%^[1,2]。导致老年 ARF 的主要病因有:由于呕吐、腹泻、失血和滥用利尿剂等导致的有效循环容量不足、大手术相关并发症、药物(如抗生素、非甾体抗炎药、镇痛药、抗病毒药物、脱水药、中草药等)和造影剂,以及感染(如感染性心内膜炎、脓毒血症等)^[1~4]。

目前,国际上对 ARF 的诊断尚缺乏统一和权威的标准^[5]。2004 年国际 ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) 工作组制定了急性肾损害(acute kidney injury, AKI) RIFLE 诊断标准,为了简化 ARF 诊断,2007 年国际 AKIN (Acute Kidney Injury Network) 工作组重新修订了 AKI 诊断标准:在 48h 内,患者血清肌酐(Scr)绝对值升高 $\geq$

收稿日期:2009-01-05

作者单位:100029 北京市,卫生部中日友好医院肾病中心

作者简介:李文歌,男,1966 年 12 月生,河北保定人,医学博士,主任医师,科主任。Tel:010-84206172