

· 老年人糖尿病专栏 ·

应激性高血糖的临床研究进展

郭延召, 许樟荣

(北京大学解放军 306 医院教学医院内分泌科)

【摘要】 应激性高血糖在危重症患者中普遍存在并严重影响其预后。应激性高血糖正逐渐受到广泛重视和研究, 其发生机制目前已经基本阐明。应激性高血糖的治疗主要是胰岛素治疗, 研究表明胰岛素治疗可降低危重症患者的病死率并改善其预后。但由于胰岛素治疗在危重症患者中应用时间较短, 胰岛素治疗的血糖控制目标仍然存在一定争议, 目前临床上还没有统一的血糖控制目标。本文在简述应激性高血糖的流行病学特征的基础上, 探讨了应激性高血糖的发生机制及其重要临床意义。回顾了胰岛素治疗的研究进展并分析了强化胰岛素治疗的优缺点, 最后提出了胰岛素治疗的原则和对于不同患者的血糖控制目标。

【关键词】 高血糖症; 应激; 胰岛素

【中图分类号】 R589

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2011.00006

Progress of clinical research on stress hyperglycemia

GUO Yanzhao, XU Zhangrong

(Department of Endocrinology, Chinese PLA 306th Hospital, Peking University, Beijing 100101, China)

【Abstract】 Stress hyperglycemia is very common among critically ill patients, and seriously affects its prognosis. Currently, it attracts increasing attention. Its mechanism has been elucidated. The treatment of stress hyperglycemia mainly depends on insulin therapy. It is reported that insulin therapy can reduce the mortality of critically ill patients and improve their prognosis. However, because insulin therapy has been applied for a relatively short duration in critically ill patients, the target glycemic control level is still controversial. At present, there is no unified standard yet for glycemic control level in the clinical practice. In this paper, we introduced briefly the epidemiological characteristics of stress hyperglycemia. Additionally, we also discussed its mechanism and clinical significance. We reviewed the progress of research on insulin therapy and analyzed the good and bad points of intensive insulin therapy. We also proposed the principles of insulin therapy and target level of glycemic control for different patients.

【Key words】 hyperglycemia; stress; insulin

应激性高血糖是指机体在强烈刺激因素作用下, 人体处于应激状态而出现的血糖升高现象。应激性高血糖在内外科危重症患者中普遍存在, 严重影响危重症患者的预后。应激性高血糖并不等于糖尿病, 当应激因素消除后, 血糖可恢复到正常水平。研究表明这种急性一过性的高血糖可产生许多有害的病理生理效应。应激性高血糖对危重症患者预后的影响正越来越多地受到国内外学者的广泛重视。

1 应激性高血糖的流行病学特征

应激性高血糖在危重症患者中很常见, 特别是在重症监护病房 (intensive care units, ICU) 的危重患者常伴有应激性高血糖。据文献报道, ICU 患者中

应激性高血糖的发生率约为 43%~50%^[1]。实际上, 目前对应激性高血糖的血糖水平仍没有一个明确的限定。其非常严格的定义为: 入院后随机测 2 次空腹血糖 ≥ 6.9 mmol/L, 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 者, 可诊断为应激性高血糖^[2]。目前临床普遍认可的标准为, 当机体受到强烈刺激时, 2 次空腹血糖水平 ≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 者为应激性高血糖, 2 次空腹血糖在 6.1~7.0 mmol/L 或随机血糖在 7.8~11.1 mmol/L 者为糖耐量受损。值得注意的是, 对于血糖的升高到底是由既往的糖尿病或糖耐量异常引起, 还是一过性应激反应引起, 询问患者的相关病史和测定糖化血红蛋白有重要的鉴别意义^[3]。由于糖化血红蛋白反映近 2~3 个月的血糖平均水

平,既往有糖尿病或糖耐量异常的人其值往往偏高,而应激性高血糖患者其值正常。

Umpierrez 等^[4]通过对 2030 例住院患者进行回顾性研究,指出血糖水平可明显影响患者的预后,与既往有糖尿病的患者相比,新发高血糖患者的病死率(16% vs 3.0%)明显升高。胡大一等^[5]对中国 3513 例冠心病患者糖代谢异常的状况进行调查,结果显示冠心病住院患者中糖尿病患病率为 52.9%,糖调节受损(即空腹血糖受损、糖耐量受损和同时有空腹血糖受损和糖耐量受损)患病率为 24.0%,总的糖代谢异常患病率为 76.9%。

2 应激性高血糖的机制

应激性高血糖的发生机制十分复杂,目前认为应激性高血糖的产生原因包括应激反应后的神经内分泌失调和细胞因子的大量释放。应激反应后糖代谢的神经内分泌调节包括免疫-神经-内分泌轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴,均与应激性高血糖和分解代谢相关^[6]。主要机制包括:(1)糖皮质激素分泌增多。糖皮质激素分泌增多是应激最重要的一个反应,应激状态下,机体的下丘脑-垂体-肾上腺轴被激活,糖皮质激素的分泌量比平时增加可达 10 倍以上,糖皮质激素与糖皮质激素受体结合后促进蛋白质分解和脂肪动员,使氨基酸转移至肝脏,使血浆中游离脂肪酸增加,增加了血糖的来源;同时糖皮质激素在外周组织中可减少机体组织对葡萄糖的利用,促进糖原分解,使血糖升高;糖皮质激素还对儿茶酚胺、生长激素及胰高血糖素的升糖效应有协同作用。(2)胰高血糖素分泌增加。已知应激后交感神经兴奋和血中氨基酸水平升高可促进胰岛 A 细胞分泌胰高血糖素。胰高血糖素与肝细胞膜上相应受体结合后,激活肝细胞内一系列生物化学反应,从而导致血糖升高。(3)儿茶酚胺类激素释放。主要是肾上腺素和去甲肾上腺素的释放。在疾病应激早期,即有蓝斑-交感神经-肾上腺髓质轴兴奋刺激肾上腺髓质大量释放儿茶酚胺,创伤应激后儿茶酚胺类物质释放是创伤应激后早期血糖升高的主要因素。(4)胰岛素及胰岛素抵抗。应激患者由于外周组织对胰岛素的反应性和敏感性降低,正常剂量的胰岛素无法产生正常生物效应,出现胰岛素抵抗,即临床上出现高血糖与高胰岛素血症并存。一般认为发生胰岛素抵抗的分子生物学机制与胰岛素受体前、受体功能异常、受体后信号转导、葡萄糖转运、细胞内代谢障碍及细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α) 等因素有关。(5)生长激素增加。应激后生长激素的分泌和释放增加,使得机体的能量来源由糖代谢向脂肪代谢转移,抑制外周组织摄取和利用葡萄糖,对应激性高血糖的发生起到促进作用。(6)细胞因子。免疫细胞和其他组织如肺释放的多种细胞因子也起到重要作用。如 TNF- α 、白细胞介素 1、白细胞介素 6、瘦素等。一氧化氮、核因子 κ B 等亦在应激性高血糖的发生中起协同作用。某些药物(如儿茶酚胺、类固醇、环孢素、生长激素、利尿剂、蛋白酶抑制剂等),也能影响碳水化合物代谢,引起血糖升高。

3 应激性高血糖的危害

应激性高血糖与患者病情恶化、营养供给不足、感染、各种并发症以及多器官功能不全综合征等密切相关。高血糖对机体的潜在危害涉及多方面的作用,主要包括下述几个方面。

3.1 水、电解质和酸碱平衡紊乱

高血糖时,产生高渗性利尿,尿糖和尿量显著增多,引起机体脱水,随着大量液体的排出,体内的电解质也随之排出,引起水、电解质和酸碱平衡紊乱,极易发生各种急性并发症,以至危及生命。这种情况尤多见于老年并伴有肾功能受损的危重患者。

3.2 感染几率增加

应激性高血糖加剧炎症反应和内皮损伤,损伤免疫功能。实验发现,当血糖达到 11.1 mmol/L 后,白细胞趋化、黏附与吞噬功能将会降低,杀菌活性受损,损害了天然免疫系统对感染源的抵御功能,易合并伤口及全身感染。

3.3 脑组织、肝组织与心肌损伤^[7]

伴随高血糖发生的葡萄糖氧化分解能力不足和缺血、缺氧使无氧酵解活跃,出现脑组织乳酸堆积和酸中毒,脑组织葡萄糖含量上升加剧了这一损害。2007 年美国成人缺血性卒中早期治疗指南指出,卒中后最初 24 h 内持续高血糖(>7.8 mmol/L)提示预后不良^[8]。一项系统回顾和荟萃分析表明,不管既往是否有糖尿病,应激性高血糖都会使患者的死亡风险增加,但是在非糖尿病患者中表现得更为明显^[9]。高血糖对急性缺血心肌亦有严重不良影响,在非糖尿病患者心肌梗死后的左心室重塑中,应激性高血糖是一个重要且独立的危险因素。应激性高血

糖还会增加非糖尿病患者发生充血性心力衰竭的风险。研究认为应激性高血糖可能和急性心肌梗死后的左心室重塑有关^[9]。

4 应激性高血糖的防治

除了积极治疗原发病、严格控制外源性葡萄糖的输入及正确的营养支持外,胰岛素治疗是关键。胰岛素本身具有明确抗炎作用。有利于机体免疫系统的建立和维护,改善危重患者的免疫缺陷状态^[10];胰岛素具有抗炎、扩血管和抑制血小板凝集等作用,这对危重患者十分有利;胰岛素可以抑制蛋白质的分解和芳香氨基酸的释放,刺激必需氨基酸和蛋白质的合成,降低应激状态下的高分解代谢和蛋白丢失,改善机体的氮平衡;胰岛素还可以保护细胞免于凋亡,使能量的产生增加。研究表明在危重疾病状态下应用胰岛素控制血糖水平可降低危重患者 ICU 病死率和院内病死率,减少并发症的发生。

强化胰岛素治疗的概念是与胰岛素常规治疗相对应的。常规治疗一般将血糖控制在 10.0~11.1 mmol/L 以防止低血糖、酮症酸中毒及高渗状态等的发生。强化胰岛素治疗方案要求尽早对危重患者开始血糖监测,当血糖超过 6.1 mmol/L 时即开始静脉泵注胰岛素,其血糖控制目标是全天血糖水平 4.4~6.1 mmol/L。

然而,推广强化胰岛素治疗面临一系列的问题,在危重患者中维持正常血糖水平的操作难度大,强化胰岛素治疗还可能引起严重低血糖反应从而导致神经系统不可逆的损伤。此外,强化胰岛素治疗所带来的繁重工作量也是一个不可忽视的问题。更为重要的是,强化胰岛素治疗与死亡率之间关系并不明确,迄今为止,关于危重患者强化血糖管理进行的最大规模的多国、多中心 NICE-SUGAR 研究证实,强化胰岛素治疗会增加危重患者的死亡风险和严重低血糖风险。该研究选取 6104 例危重患者,其中 95% 需要机械通气支持治疗。强化胰岛素治疗组 90 天死亡率增高 (OR=1.14, 95%CI 1.02~1.28), 差异有统计学意义。该项研究证实了以 4.4~6.1 mmol/L 为目标的强化胰岛素治疗相比于以不超过 10.0 mmol/L 为目标的传统血糖控制会增加死亡率^[11]。Griesdale 等^[12]的荟萃分析共纳入了 13 567 例危重患者,发现在强化胰岛素治疗组中死亡风险并未降低。研究者根据 ICU 的类型以及强化胰岛素治疗的目标血糖水平进行了亚群分析,结果表明强化胰岛素治疗降低死

亡率的作用只在外科 ICU 患者中得到证实,因而在外科 ICU 中实施强化胰岛素治疗患者可能获益^[12]。基于此,在 2008 年欧洲卒中学会缺血性卒中和短暂性脑缺血发作的治疗指南中并没有将强化胰岛素治疗作为急性卒中患者的常规治疗。

鉴于胰岛素治疗在危重症患者中应用的时间较短,不同报道间在适应证、给药方式和血糖控制目标值等重要参数上差别很大,目前还没有统一的血糖控制标准和规范。以往的研究表明无论患者是否患有糖尿病,如果在住院过程中出现血糖水平显著高于或持续高于 7.8 mmol/L,就应该积极采取措施进行良好的血糖管理^[13]。美国心脏协会和美国卒中学会指出卒中后 24h 内持续高血糖 (> 7.8 mmol/L) 者预后较差,对卒中患者应严格控制血糖^[8]。欧洲卒中组织将血糖 > 10.0 mmol/L 作为需要干预的标准^[14]。中国卒中防治指南中推荐急性卒中患者血糖需控制在 8.3 mmol/L 以下。美国糖尿病学会 2008 年版指南建议:对危重症患者应该积极地进行胰岛素治疗,使血糖小于 7.0 mmol/L,并尽量接近 6.1 mmol/L。2009 年,美国临床内分泌医师学会和美国糖尿病学会就住院患者的血糖管理问题发布了新的联合声明,对于血糖水平高于 10.0 mmol/L 的危重患者要采取积极的以胰岛素静脉滴注为主要手段的血糖管理措施,将血糖水平维持在 10.0 mmol/L 以下,不推荐将血糖水平控制在 6.1 mmol/L 以下。

综上所述,应激性高血糖在危重症患者中非常普遍,应激性高血糖可增加患者的病死率及死亡率,临床上需要高度重视危重症患者的血糖管理。胰岛素治疗可改善机体物质和能量代谢、降低感染等并发症,促进疾病的恢复,改善危重患者的预后,应积极应用,但血糖控制过低会显著增加低血糖风险,并有可能增加死亡率。理论上,尽可能将血糖控制在正常或接近正常范围能改善应激性高血糖患者的预后,但在实际操作中,对于年轻、体质相对较好、无慢性重要器官损害者可以采取血糖监测基础上的强化胰岛素治疗,使血糖控制到 4.4~6.1 mmol/L,且不发生低血糖。对于大多数应激性高血糖患者,尤其是老年、并有心、肾、肝等脏器损害或严重呼吸系统疾患患者、智力障碍者、无条件做血糖监测者,则不应采用强化胰岛素治疗,而应将血糖控制在 6.1~10.0 mmol/L。将血糖控制在 6.1~10.0 mmol/L,这是较易实现且相对安全的。由于危重症患者本身往往合并多器官受损和意识障碍,应根据患者的病

情、器官受损程度、预期生命等多因素来进行个体化的血糖控制,从而使疗效明显而且安全。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Orford NR. Intensive insulin therapy in septic shock[J]. *Crit Care Resusc*, 2006, 8(3): 230-234.
- [3] Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, *et al.* A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2447-2453.
- [4] Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, *et al.* Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 978-982.
- [5] 胡大一, 潘长玉, 余金明. 中国住院冠心病病人糖代谢异常的现况研究——中国心脏研究[J]. *华夏医药*, 2006, 1(3): 145-149.
- [6] 于健春. 危重患者高血糖的控制[J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2009, 3(5): 425-426.
- [7] 杜彦蓉, 闵连秋. 急性脑梗死患者应激性高血糖与近期预后的关系[J]. *辽宁医学院学报*, 2007, 28(4): 81-83.
- [8] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1655-1711.
- [9] Bauters C, Ennezat PV, Tricot O, *et al.* Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients[J]. *Eur Heart J*, 2007; 28(5): 546-552.
- [10] Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes mellitus: role of pomegranate proliferator-activated receptor- α and peroxisome proliferators-activated receptor- γ agonists[J]. *Am J Cardio*, 2007, 99(4): 27-40.
- [11] 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.
- [12] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, *et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data[J]. *CMAJ*, 2009, 180(8): 821-827.
- [13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(1): 12-54.
- [14] European Stroke Organization(ESO), Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5): 457-507.

(编辑: 任开环)

· 消 息 ·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

《中华老年心脑血管病杂志》是由解放军总医院主管、主办的医学专业学术期刊。1999 年 12 月创刊, 2000 年纳入国家科技统计源期刊。2004 年 4 月被确定为中国医药卫生核心期刊, 同年 10 月获全军期刊优秀学术质量奖。主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容, 包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目: 指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等, 是一本具有可读性和指导性的杂志。本刊为月刊, 大 16 开本, 96 页, 铜版纸印刷, 每期订价 15.00 元, 全年 180.00 元。邮发代号: 2-379, 国内统一刊号: CN 11-4468/R, 国际标准刊号: ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话: 010-66936463

E-mail: zhlnxnxg@sina.com.cn

网址: <http://www.zhlnxnxg.com.cn>