

- Mal Vasc, 2002,27(3):143-56.
- [22] Golec DB. Fibrinogen and thrombophilia[J]. Clin Lab Sci, 2001, 14(4):269.
- [23] Mackie I J, Kitchen S, Machin S J, et al. Guidelines on fibrinogen assays[J]. Br J Haematol, 2003, 121(3):396-404. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04256.x
- [24] Yachimski P, Hur C. Upper endoscopy in patients with acute myocardial infarction and upper gastrointestinal bleeding: results of a decision analysis[J]. Dig Dis Sci. 2009,54(4):701-711. DOI:10.1007/s10620-008-0403-y
- [25] 杨雪苹, 朱亮, 陈幼祥. 《2019 年国际共识组指南: 非静脉曲张性上消化道出血的管理》更新内容解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(09):14-17. DOI:CNKI:SUN:ZZXZ.0.2020-09-003
- [26] 韩旭, 郭亚慧, 时晓冬, 等. 2019 版《中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南》解读 [J]. 临床荟萃, 2020, 35(1):72-75. DOI:10.3969/j.issn.1004-583X.2020.01.013

(收稿日期: 2021-05-03)

(本文编辑: 何小军)

· 经验交流 ·

干预相对性低血糖对合并糖尿病的危重症患者预后影响的研究

赵辉 郑贞苍 王佳婷

台州医院 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院重症医学科, 318050

通信作者: 郑贞苍, Email: zhaoh@enzemed.com

基金项目: 台州市科技计划项目(1701KY58)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.10.018

危重症患者中应激性高血糖发生率很高, 导致患者病死率增加^[1]。而相对于高血糖, 低血糖危害更大。多项临床大样本随机对照试验均表明强化胰岛素治疗增加危重症患者的低血糖发生率和病死率, 低血糖是病死率增加的独立危险因素^[2-4]。研究表明危重症患者出现低血糖其病死率会显著增加^[5-6], Kar 等^[7]关于 2 型糖尿病及慢性高血糖症患者的研究结果显示更高的血糖控制目标能减少低血糖发生率, 从而明显降低病死率。也就是说, 在应用传统血糖控制目标时, 糖尿病患者可能出现“相对性低血糖(relative hypoglycemia, RHG)”, 从而导致不良预后。糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)可评估 8~12 周前体内平均血糖水平^[8]。本研究通过入院时 HbA1c 水平预估合并糖尿病的危重症患者的病前平均血糖水平(estimated average glucose, eAG), 设置对 RHG 进行干预的相对性低血糖干预组与传统血糖组比较合并糖尿病的危重症患者的炎症因子水平和预后指标的差异, 为临床对该类患者的血糖控制目标提供相应的理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入本院 ICU 收治的合并糖尿病的危重症患者。选取标准: ①既往符合糖尿病诊断且 HbA1c $\geq 7.0\%$; ②

年龄 ≥ 18 岁; ③ APACHE II 评分 ≥ 12 分。排除标准: ①糖尿病酮症酸中毒、高渗状态者; ②低血糖昏迷者; ③严重肝肾疾病者; ④恶性肿瘤晚期; ⑤妊娠、哺乳妇女; ⑥治疗过程中终止治疗者。自 2017 年 4 月至 2019 年 3 月共纳入 60 例患者, 按随机数字表法分为相对性低血糖干预组(30 例)和传统血糖组(30 例)。本研究经伦理委员会审批通过并取得患方书面知情同意。

1.2 治疗方法

所有患者入院后采集静脉血测定血糖水平和 HbA1c, 根据计算公式: $eAG(\text{mmol/L}) = 1.59 \times \text{HbA1c}(\%) - 2.59$, 来评估患者的 eAG^[9]。每小时监测血糖。相对性低血糖干预组血糖控制目标为 10~14 mmol/L, 当血糖 $< eAG \times (1-30\%)$ (mmol/L) 或 > 14 mmol/L 时进行干预, 尽量避免血糖 $< eAG \times (1-30\%)$ (mmol/L) 或 > 14 mmol/L。传统血糖组按照 2012 年重症患者静脉胰岛素血糖控制指南推荐意见进行血糖控制, 当血糖 < 7.8 mmol/L 或 > 10 mmol/L 时进行干预, 尽量避免血糖 < 7.8 mmol/L 或 > 10 mmol/L^[10]。按各原发疾病的专家共识及治疗指南进行治疗。

1.3 观察指标及检测方法

一般临床资料包括患者性别, 年龄, 身体质量指数(BMI), 入院时血糖, APACHE II 评分, 入 ICU 病因; 分

别于第 1、2、3、7 天留取患者血液标本检测血清炎症因子水平包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白介素-1 β (IL-1 β) 和白介素-6 (IL-6)。收集住院时间、住 ICU 时间、住院病死率、多器官功能障碍综合征 (MODS) 和脓毒性休克发生情况、行机械通气和肾脏替代治疗情况等预后指标。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析, 连续变量资料采用平均数 \pm 标准差 (Mean \pm SD) 表示, 采用独立样本 t 检验; 分类变量采用绝对数值与百分数 (n , %) 表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

两组患者性别、年龄、BMI、入院时血糖、

APACHE II 评分、入 ICU 病因比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者血清炎症因子比较

两组患者基础血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。相对性低血糖干预组第 3 天、第 7 天血清 TNF- α 水平, 第 7 天血清 IL-1 β 、IL-6 水平均低于传统血糖组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 2~4。

2.3 两组患者预后比较

相对性低血糖干预组住院时间、住 ICU 时间短于传统血糖组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。相对性低血糖干预组住院病死率、MODS 发生情况、行机械通气和肾脏替代治疗的比例少于传统血糖组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄(岁)	入院时 血糖(mmol/L)	BMI (kg/m ²)	APACHE II 评分	入 ICU 病因 [n(%)]					
							脓毒症	颅脑外 伤	心衰/心 梗	慢阻肺/ 哮喘	脑梗死	其他
相对性低血 糖干预组	30	18/12	65.53 \pm 11.58	14.53 \pm 2.68	24.10 \pm 2.17	19.56 \pm 5.51	5(16.7)	4(13.3)	7(23.3)	8(26.7)	3(10.0)	3(10.0)
传统血糖组	30	16/14	66.63 \pm 11.28	14.35 \pm 2.39	24.15 \pm 2.95	20.29 \pm 4.49	7(23.3)	3(10.0)	8(26.7)	6(20.0)	5(16.7)	1(3.3)
t/χ^2 值		0.27	-0.37	0.28	-0.07	0.692	0.42	0.16	0.09	0.37	0.58	1.07
P 值		0.60	0.71	0.79	0.95	0.491	0.52	0.69	0.77	0.54	0.49	0.30

表 2 两组患者血清 TNF- α 水平比较 (Mean \pm SD)

组别	n	TNF- α (pg/mL)			
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 7 天
相对性低血 糖干预组	30	37.91 \pm 24.24	21.17 \pm 16.03	8.98 \pm 7.04	8.68 \pm 7.24
传统血糖组	30	32.88 \pm 16.51	23.73 \pm 16.17	15.72 \pm 8.91	13.8 \pm 6.91
t/χ^2 值		-0.94	-0.62	-3.25	-2.81
P 值		0.35	0.54	0.00	0.01

表 3 两组患者血清 IL-1 β 水平比较 (Mean \pm SD)

组别	n	IL-1 β (pg/mL)			
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 7 天
相对性低血 糖干预组	30	39.67 \pm 22.66	21.71 \pm 16.38	10.41 \pm 9.05	8.30 \pm 6.33
传统血糖组	30	35.21 \pm 16.34	24.08 \pm 14.57	14.63 \pm 7.56	12.87 \pm 5.61
t/χ^2 值		0.88	-0.59	-1.96	-2.96
P 值		0.39	0.56	0.06	0.00

表 4 两组患者血清 IL-6 水平比较 (Mean \pm SD)

组别	n	IL-6 (pg/mL)			
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 7 天
相对性低血 糖干预组	30	1013.47 \pm 3538.89	363.22 \pm 1073.19	135.24 \pm 171.38	35.95 \pm 32.02
传统血糖组	30	1403.91 \pm 3884.39	1018.71 \pm 2696.71	618.57 \pm 1528.44	173.97 \pm 259.51
t/χ^2 值		-0.44	-1.24	-1.72	-2.89
P 值		0.66	0.22	0.09	0.01

3 讨论

大量的研究证实, 低血糖可以引起促炎反应, 使细胞

因子水平升高等对机体产生有害影响及不良预后^[11-12], 控制血糖水平在合理的目标范围可以降低危重症患者的机体炎症水平, 改善预后^[13-15]。近年来对于合并糖尿病及慢性高血糖症的危重症患者血糖控制目标的研究引起了越来越多的关注, 然而基于 HbA1c 评估 eAG 的概念和对 RHG 进行干预的治疗仍不是很流行。本研究发现在合并糖尿病的危重症患者传统血糖组炎症因子水平高于相对性血糖干预组, 对 RHG 进行干预可明显减少炎症因子水平, 并改善预后, 这提示着采用传统血糖控制目标的治疗可能导致该类患者 RHG 发生次数的增加, 从而导致不良预后。这与笔者的回顾性研究结果相符^[16]。

动物试验研究中发现血糖降低 28%, 即可触发低血糖应激反应^[17]。非糖尿病患者 30% 的血糖降低幅度也对应着从正常血糖到低血糖的变化^[18]。在本研究采用 Di Muzio 等^[19]对 RHG 的定义, 将血糖低于病前血糖平均基线水平的 30% 作为临床相关的截断, 并据此定义 RHG。

强化胰岛素治疗经常被报道与低血糖的发生有关, 并增加病死率^[18,4]。本研究中传统血糖组并未按照强化胰岛素治疗方案来进行血糖控制, 但采用 7.8~10 mmol/L 的血糖控制目标以及 8 例患者的死亡考虑可能仍然主要归因于过量胰岛素治疗, 从而导致 RHG 的发生。但遗憾的是本研究

表 5 两组患者的预后比较

组别	<i>n</i>	住院时间 (<i>d</i> , Mean ± SD)	住 ICU 时间 (<i>d</i> , Mean ± SD)	住院病死率 (<i>n</i> , %)	MODS(<i>n</i> , %)	脓毒性休克 (<i>n</i> , %)	机械通气 (<i>n</i> , %)	肾脏替代治疗 (<i>n</i> , %)
相对性低血糖 干预组	30	26.40 ± 11.16	12.03 ± 5.96	2 (6.67)	8 (26.67)	3 (10)	8 (26.67)	4 (13.33)
传统血糖组	30	132.83 ± 12.89	16.80 ± 6.13	8 (26.67)	17 (56.67)	6 (20)	16 (53.33)	11 (36.67)
<i>t</i> / χ^2 值		-2.07	-3.05	4.32	5.55	1.18	4.44	4.36
<i>P</i> 值		0.04	0.00	0.04	0.02	0.28	0.04	0.04

未进行胰岛素用量的数据收集,故不能进行进一步的分析。

病前血糖控制欠佳和糖尿病患者的低血糖阈值与非糖尿病患者的低血糖阈值不同。Di Muzio 等^[17]对合并糖尿病的患者进行的宽松血糖管理与严格血糖管理的研究结果表明宽松血糖管理的患者在住院期间 RHG 事件发生率和胰岛素使用量均明显减少,同时发现急速降低血糖至正常水平而非发病前平均水平可能对该类患者造成一定的伤害。2013 年一项针对合并糖尿病的危重症患者血糖控制对病死率影响的国际多中心队列研究指出相对低的血糖控制增加了患者的病死率^[20]。另外, Egi 等^[21]的研究表明病前血糖控制欠佳 (HbA1c \geq 8.0%) 的患者使用传统血糖控制会增加发生低血糖的风险,导致病死率增加。同时,本研究也表明 10~14 mmol/L 的血糖控制目标能改善合并糖尿病的危重症患者的预后。因此,有必要确定一个适合在有明确糖尿病史的危重症患者的血糖控制目标,以减少 RHG 和低血糖发生。

总之,合并糖尿病的危重症患者采用传统血糖控制目标与更差的临床预后密切相关。对合并糖尿病的危重症患者设定个体化的血糖控制目标以改善该类患者的预后是这个方向的研究重点。

利益冲突 作者声明无利益冲突。

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. DOI:10.1097/01.ccm.0000045568.12881.10
- [2] 凡翠华,李飞,武凌慧,等.营养管理联合血糖控制在呼吸危重症患者中的应用价值[J].中华急诊医学杂志,2019,28(11):1434-1437. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.11.020.
- [3] Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis[J]. JAMA, 2008, 300(8): 933-944. DOI:10.1001/jama.300.8.933.
- [4] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297. DOI:10.1056/nejmoa0810625.
- [5] Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill[J]. Crit Care, 2011, 15(4): R173. DOI:10.1186/cc10322.[PubMed]
- [6] 郑忠骏,吴春双,徐善祥,等.连续血糖监测系统对危重症患者中的准确性与预后评估价值[J].中华急诊医学杂志,2019,28(11):1426-1431. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.11.018.
- [7] Kar P, Plummer MP, Bellomo R, et al. Liberal glycemic control in critically ill patients with type 2 diabetes: an exploratory study[J]. Crit Care Med, 2016, 44(9): 1695-1703. DOI:10.1097/ccm.0000000000001815.
- [8] Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison[J]. Diabetes Care, 2011, 34(2): 518-523. DOI:10.2337/dc10-1546.
- [9] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8): 1473-1478. DOI:10.2337/dc08-0545.
- [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. DOI:10.1097/ccm.0b013e3182653269.
- [11] Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control[J]. Diabetes, 2009, 58(2): 360-366. DOI:10.2337/db08-1153.
- [12] International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(5): 385-396. DOI:10.1016/s2213-8587(18)30315-2.
- [13] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377. DOI:10.1007/s00134-017-4683-6.[PubMed]
- [14] 柳学,林晓军,何楷然,等.重症脓毒症患者血糖控制与炎症因子变化及临床意义[J].中华急诊医学杂志,2017,26(12):1438-1441. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.12.021.
- [14] 柳学,林晓军,何楷然,等.重症脓毒症患者血糖控制与炎症因子变化及临床意义[J].中华急诊医学杂志,2017,15(12):1438-1441. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.12.021.
- [15] Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response[J]. Crit Care, 2013, 17(2): 305. DOI:10.1186/cc12514.

- [16] 赵辉, 吴慧娟, 陈清清, 等. 危重症患者相对性低血糖临床分析及对预后的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42(5): 441-444, 449. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.5.2019-3486.
- [17] Arbeláez AM, Rutlin JR, Hershey T, et al. Thalamic activation during slightly subphysiological glycemia in humans[J]. Diabetes Care, 2012, 35(12): 2570-2574. DOI:10.2337/dc12-0297.
- [18] Mahmoodpoor A, Hamishekar H, Beigmohammadi M, et al. Predisposing factors for hypoglycemia and its relation with mortality in critically ill patients undergoing insulin therapy in an intensive care unit[J]. Anesth Pain Med, 2016, 6(1): e33849. DOI:10.5812/aapm.33849.
- [19] Di Muzio F, Presello B, Glassford NJ, et al. Liberal versus conventional glucose targets in critically ill diabetic patients: an exploratory safety cohort assessment[J]. Crit Care Med, 2016, 44(9): 1683-1691. DOI:10.1097/ccm.0000000000001742.
- [20] Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study[J]. Crit Care, 2013, 17(2): 1-17. DOI:10.1186/cc12547.
- [21] Egi M, Krinsley JS, Maurer P, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4): 562-571. DOI:10.1007/s00134-016-4216-8.

(收稿日期: 2021-04-26)

(本文编辑: 何小军)

肠内途径补充足量蛋白质在重症颅脑损伤患者营养支持治疗中的价值探讨

沈晓圆¹ 金红芳² 许冠华¹ 沈建军¹ 俞林峰¹ 金王燕¹ 黄旭华¹ 王云超¹¹ 杭州市萧山区第一人民医院重症医学科, 311200; ² 杭州市萧山区第一人民医院消化内科, 311200

通信作者: 王云超, Email: 1669518275@qq.com

基金项目: 杭州市医药卫生科技项目(0020190952)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.10.019

随着交通事故发生率的上升, 重症颅脑损伤的发病率显著增加, 此类患者往往合并自主进食障碍, 有研究报道, 早期、积极、足够的营养支持和恰当的代谢干预能明显降低此类患者的病死率和致残率^[1-3]。肠内营养支持治疗的理念已经得到国内外学者的广泛认可, 在维持肠道屏障功能、调节肠道菌群及增强肠道免疫等方面发挥着重要作用, 改善临床预后^[4-6]。临床中不难发现重度颅脑损伤患者术后面临众多并发症, 如低蛋白血症^[7]、免疫功能低下^[8]、感染反复发生^[9]等情况, 严重影响患者的预后, 对患者及国家医保造成极大的经济负担。目前市场上存在单纯蛋白质粉剂产品, 其具有获得途径简单、价格相对经济的特点。本研究旨在研究早期积极肠内营养策略基础上通过口服补充单纯蛋白质粉剂增加补充蛋白质对重型颅脑损伤的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经本院伦理委员会审核同意[伦理字(科)2020]21号], 对2017年7月至2020年9月本院重症医学科收治的重型颅脑损伤机械通气患者进行回顾性分析, 共纳入

74例患者, 入院时均行AGI评分、改良NUTRIC评分(参考2016ASPEN指南, 高营养风险的定义NUTRIC评分 ≥ 5 分, AGI ≤ 2 级), 根据营养支持策略的不同, 分为两组。

观察组37例, 男26例, 女11例, 年龄27~68岁, 年龄(44.76 \pm 22.29)岁, 其中脑挫裂伤9例、多发性颅内血肿15例、硬脑膜下血肿9例、硬脑膜外血肿4例; 对照组37例, 男25例, 女12例, 年龄31~66岁, 年龄(42.84 \pm 18.79)岁, 其中脑挫裂伤10例、多发性颅内血肿14例、硬脑膜下血肿7例、硬脑膜外血肿6例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

两组患者治疗期间未出现失访, 均完成本项目研究所需的临床标本的采集、检测及各项评估等工作。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: ①年龄18~65岁; ②所有患者均经头颅CT证实为颅脑损伤患者并均经手术治疗。

排除标准: ①年龄大于65岁或小于18岁; ②排除重度颅脑损伤患者合并其他部位的严重损伤; ③既往有慢性乙型肝炎、肝硬化、急慢性肾功能衰竭等肝肾功能异常; ④患有免疫缺陷、服用抗排斥反应的药物; ④既往患有中