

· 论 著 ·

重型颅脑损伤合并高血糖术后短期胰岛素强化治疗的效果分析

李玲玲 陶有为 扈俊华 胡承啸 柴超 张晓娜 高玉松

【摘要】目的 探讨重型颅脑损伤(TBI)合并高血糖标准大骨瓣减压术后胰岛素强化治疗的效果。**方法** 2018年1月至2019年12月收治重型TBI合并高血糖66例,均行标准大骨瓣减压术治疗。术后按照随机数字表法随机分为观察组(胰岛素强化治疗)和对照组(胰岛素常规治疗),每组33例。两组均给予胰岛素持续静脉泵入治疗1周,观察组空腹血糖控制在3.9~6.1 mmol/L,对照组控制在8~10 mmol/L。比较分析两组治疗前及治疗后1周胰岛β细胞功能指标[胰岛素敏感指数(ISI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血清炎症因子[C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]以及并发症。**结果** 治疗1周,两组ISI、HOMA-IR以及血清CRP、IL-6、IL-8、TNF-α水平均较治疗前均明显改善($P<0.05$);而且,观察组明显优于对照组($P<0.05$)。观察组感染发生率(21.21%, 7/33)明显低于对照组(54.55%, 18/33; $P<0.05$)。**结论** 对重型TBI高血糖,术后短期胰岛素强化治疗有利于胰岛功能恢复,减轻炎症反应,降低感染发生率。

【关键词】 重型颅脑损伤;应激性高血糖;标准大骨瓣减压术;胰岛素强化治疗;疗效

【文章编号】 1009-153X(2020)06-0368-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1⁺5; R 651.1⁺1

Analysis of clinical efficacy of short-term intensive insulin therapy for patients with severe traumatic brain injury associated with hyperglycemia after standard decompressive craniectomy

LI Ling-ling¹, TAO You-wei¹, HU Jun-hua², HU Cheng-xiao², CHAI Chao², ZHANG Xiao-na², GAO Yu-song². 1. Department of Hematology & Endocrinology, The 990th Hospital of Joint Logistics Support Force, PLA, Zhumadian 463000, China; 2. Department of Neurosurgery, The 990th Hospital of Joint Logistics Support Force, PLA, Zhumadian 463000, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of intensive insulin therapy after standard decompressive craniectomy on the patients with severe traumatic brain injury (TBI) associated with hyperglycemia. **Methods** The standard decompressive craniectomies were performed in 66 patients with severe TBI associated with hyperglycemia from January 2018 to December 2019. After the operation, these 66 patients were randomly divided into observation group and control group with 33 patients in each group. Both groups were given insulin by continuous intravenous pumping for 1 week. The level of fasting blood glucose was controlled at 3.9~6.1 mmol/L in the observation group and at 8~10 mmol/L in the control group. The islet β-cell function indexes [insulin sensitivity index (ISI), insulin resistance index (HOMA-IR)], serum inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-α (TNF-α)] and complications were compared between both groups before and 1 week the insulin treatment. **Results** The levels of ISI, HOMA-IR and serum CRP, IL-6, IL-8, and TNF-α in both groups were significantly improved 1 week after the insulin treatment compared with before treatment ($P<0.05$). Moreover, The levels of ISI, HOMA-IR and serum CRP, IL-6, IL-8, and TNF-α in the observation group was significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of infection in the observation group (21.21%, 7/33) was significantly lower than that (54.55%, 18/33) in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** For severe TBI associated with hyperglycemia, short-term postoperative insulin intensive treatment is helpful to the recovery of pancreatic islet function, reducing the inflammatory response and incidence of infection.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Intensive insulin therapy; Hyperglycemia; Clinical efficacy

随着社会的快速发展,颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)的发生率日益增高^[1]。重型TBI手

术病人,由于受到原发伤及手术的双重打击,激活神经-内分泌-免疫网络,导致炎症介质大量释放,引起能量与物质代谢紊乱,容易引起应激性高血糖(stress hyperglycemia, SH),严重影响病人预后^[2]。胰岛素治疗是改善SH病人预后的重要手段^[3],但目前尚无统一的调控方案^[4]。我院内分泌科与神经外科联合研究胰岛素强化治疗在重型TBI手术病人治疗中的应用,取得了良好的效果。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.06.010

基金项目:中国人民解放军后勤科研计划(CJN14C064; CJN15J089)

作者单位:463000 河南驻马店,中国人民解放军联勤保障部队第990医院血液内分泌科(李玲玲、陶有为),神经外科(扈俊华、胡承啸、柴超、张晓娜、高玉松)

通讯作者:高玉松, E-mail: vgyss@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①明确的TBI;②符合我国创伤外科学会诊断标准^[5],GCS评分3~8分;③伤后影像学检查显示脑组织挫裂伤(局限或广泛)、出血(脑内和/或硬膜下和/或硬膜外,单发或多发),具有开颅手术指征;④符合SH诊断标准^[6],应激源为TBI,两次随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,两次空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L,排除输液等其他原因导致的高血糖;⑤知情同意。排除标准:①伤前存在内分泌疾病史;②合并其他重要脏器的严重损伤;③存在严重基础疾病。本研究经过中国人民解放军联勤保障部队第990医院伦理委员会批准。

2018年1月至2019年12月收治符合标准的重型TBI手术病人66例,其中男45例,女21例;年龄18~72岁,平均(45.16 \pm 5.97)岁;体质量42.50~96.50 kg,平均(66.12 \pm 6.57)kg;交通事故伤38例,意外摔伤+坠落伤14例,打击伤8例,爆震伤6例;入院GCS评分3~5分14例,6~8分52例;术前单侧瞳孔散大20例,双侧瞳孔散大11例;入院即刻血糖11.12~28.01 mmol/L,平均(16.03 \pm 2.51) mmol/L。按照随机数字表法随机分为观察组(胰岛素强化治疗组)和对照组(胰岛素常规治疗组),每组33例。两组病人基线资料差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 治疗方法 两组病人入院后均急诊开颅手术治疗。两组均以微量泵持续泵入胰岛素7 d,胰岛素泵液配制方案:胰岛素50 U+0.9%氯化钠注射液50 ml。两组病人监测手指末梢或耳垂血糖,频率为1次/2 h,根据血糖监测结果调整胰岛素用量,如出现低血糖,给予输注葡萄糖等对症处理。

1.2.1 观察组 目标FBG 3.9~6.1 mmol/L。强化治疗

方案:当初始FBG >20.0 mmol/L时,先静脉注射5 U胰岛素,随即以(3~5)U/h持续静脉泵入;当初始FBG >11.0 mmol/L时,先静脉注射2 U胰岛素,以(2~3)U/h持续静脉泵入;当初始FBG >7.0 mmol/L时,以(1~2)U/h持续静脉泵入。

1.2.2 对照组 目标FBG 8~10 mmol/L。治疗方案:当初始FBG >20.0 mmol/L时,先静脉注射5 U胰岛素,随即以(2~3)U/h持续泵入;当初始FBG >11.0 mmol/L时,先静推2U胰岛素,以(1~2)U/h持续泵入。

1.3 观察指标 治疗前及治疗后1周胰岛 β 细胞功能指标:胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)、胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。血清炎症因子:C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。并发症:感染(呼吸系统、泌尿系统、血液循环系统或中枢神经系统等)、低血糖、死亡。

1.4 统计学方法 使用SPSS 21.0软件处理;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料行 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胰岛 β 细胞功能指标比较 治疗前,两组ISI、HOMA-IR无统计学差异($P>0.05$)。治疗1周,两组ISI、HOMA-IR较治疗前均明显改善($P<0.05$),而且,观察组明显优于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组血清炎症因子比较 治疗前,两组血清CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 无统计学差异($P>0.05$)。治疗1周,两组血清CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 较治疗前均明显降低($P<0.05$),而且观察组均明显低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组并发症比较 观察组出现低血糖4例(12.12%)、感染7例(21.21%),死亡1例(3.03%);对照组出现低血糖3例(9.09%)、感染18例(54.55%)。观察组感染发生率明显低于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

正常情况下,机体的血糖水平在激素、糖异生酶及多种细胞因子的调控下,可处于平衡状态,葡萄糖生成及利用速率变化曲线一致^[7]。重型、特重型TBI往往存在广泛的脑组织损伤,可以引起多器官反应,尤其当损伤影响下丘脑,可以导致下丘脑-垂

表1 两组病人基线资料比较

一般资料	观察组	对照组
性别(例,男/女)	21/12	22/11
年龄(岁)	44.59 \pm 5.26	46.29 \pm 5.33
体质量(kg)	64.90 \pm 6.69	67.05 \pm 6.35
入院即刻血糖(mmol/L)	17.01 \pm 2.51	15.45 \pm 2.36
入院GCS评分(例)		
3~5分	8	6
6~8分	25	27
受伤原因(例)	33	33
交通事故伤	20	18
意外摔伤+坠落伤	7	7
打击伤	3	5
爆震伤	3	3

表2 两组胰岛素β细胞功能指标比较

评估指标	评估时间	观察组	对照组
ISI	治疗前	-4.31±0.30	-4.27±0.28
	治疗后1周	-2.62±0.35 ^{##}	-3.39±0.41 [*]
HOMA-IR	治疗前	6.59±0.62	6.44±0.55
	治疗后1周	3.75±0.34 ^{##}	4.52±0.45 [*]

注：与治疗前相应值比，* $P<0.05$ ；与对照组相应值比，# $P<0.05$ ；ISI. 胰岛素敏感指数；HOMA-IR. 胰岛素抵抗指数

表3 两组炎症因子水平比较

炎症指标	评估时间	观察组	对照组
CRP(mg/L)	治疗前	6.79±1.16	6.32±1.09
	治疗1周	0.55±0.15 ^{##}	2.93±0.37 [*]
IL-6(ng/L)	治疗前	140.34±11.75	146.05±10.94
	治疗1周	48.12±5.37 ^{##}	74.65±7.09 [*]
IL-8(ng/L)	治疗前	112.62±8.42	107.72±8.33
	治疗1周	29.65±3.06 ^{##}	41.17±4.29 [*]
TNF-α(ng/L)	治疗前	129.05±9.11	117.52±8.79
	治疗1周	36.54±4.52 ^{##}	57.34±5.99 [*]

注：与治疗前相应值比，* $P<0.05$ ；与对照组相应值比，# $P<0.05$ ；CRP. C-反应蛋白；IL. 白细胞介素；TNF-α. 肿瘤坏死因子-α

体-肾上腺素轴过度兴奋,造成胰高血糖素、生长激素以及糖皮质激素等显著增加,导致胰岛素抑制,胰岛素分泌量进一步降低,增加糖异生和糖原分解,出现高血糖症状^[8]。

SH可导致神经元损害、炎症因子增多、创口感染等,明显TBI病人预后^[9,10]。常规胰岛素治疗,能够补充一定程度胰岛素,改善高血糖症状,让局部炎症反应得到缓解。本文发现,胰岛素治疗1周后,胰岛素β细胞功能指标ISI、HOMA-IR以及炎症因子如CRP、IL-6、IL-8、TNF-α均有不同程度改善,提示降低血糖水平,可以改善胰岛功能和降低炎症反应。

胰岛素强化治疗是在血糖水平升高后,给予胰岛素干预,在24 h内将血糖水平控制在较低水平,严格控制血糖水平,改善病人身体机能,促进康复^[11]。本文观察组将目标FBG控制在3.9~6.1 mmol/L,结果显示,观察组胰岛素β细胞功能指标明显好于对照组,提示胰岛素强化治疗更加有利于胰岛功能恢复。另外,本文观察组炎症因子也较对照组明显下降,提示胰岛素强化治疗可以改善炎症反应,从而降低炎症反应对机体的影响。

本文两组病人在治疗中均出现低血糖,但差异并无统计学意义。我们在胰岛素治疗整个过程中动态监测血糖,低血糖经过调整胰岛素用量及葡萄糖

应用,很快得到纠正,难以对机体产生不利影响。本文两组病人病人率也无统计学差异;但本文观察组出现感染率明显低于对照组,提示胰岛素强化治疗可明显降低感染发生率。

总之,重型TBI术后胰岛素强化治疗有助于胰岛功能恢复,减轻炎症反应,有效降低感染发生率。

【参考文献】

[1] Chowdhury T, Kowalski S, Arabi Y, *et al.* General intensive care for patients with traumatic brain injury: An update [J]. Saudi J Anaesth, 2014, 8(2): 256-263.

[2] Sharma D, Jelacic J, Chennuri R, *et al.* Incidence and risk factors for perioperative hyperglycemia in children with traumatic brain injury[J]. Anesth Analg, 2009, 108(1): 81-89.

[3] Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury [J]. Neurosurgery, 2000, 46(2): 335-336.

[4] Rabinstein AA. Hyperglycemia in critical illness: lessons from Nicesugar[J]. Neurocrit Care, 2009, 11(1): 131-132.

[5] 江基尧,朱 诚,罗其中. 现代颅脑损伤学[M]. 第2版. 上海:第二军医大学出版社,2009. 128-129.

[6] Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The role of insulin therapy in critically ill patients [J]. Treat Endocrinol, 2005, 4(6): 353-360.

[7] Peacock TS. Perioperative hyperglycemia: a literature review [J]. Aorn J, 2019, 109(1): 80-86.

[8] 王 宝,孙 媛,宋 康,等. 应激性高血糖对颅脑损伤患者炎症状态和外周血乳酸、MMP-9水平以及28天死亡率的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志,2019,11(1): 39-43.

[9] Bosarge PL, Shoultz TH, Griffin RL, *et al.* Stress-induced hyperglycemia is associated with higher mortality in severe traumatic brain injury [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 79(2): 289-294.

[10] Rau CS, Wu SC, Chen YC, *et al.* Stress-induced hyperglycemia, but not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in patients with isolated moderate and severe traumatic brain injury: analysis of a propensity score-matched population [J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(11): 1340-1350.

[11] 王文辉. 颅脑外伤患者糖化血红蛋白检测结果研究[J]. 临床检验杂志(电子版),2019,8(1): 30-32.

(2020-02-26收稿,2020-04-09修回)