

# 胰岛素强化治疗对严重创伤患者炎性反应及预后的影响

闫柏刚 徐世伟 刘薇 李华 赵文凤 刘健 万中庚 曾军



**【摘要】** 目的 了解胰岛素强化治疗对严重创伤患者炎性反应及预后的影响。方法 将 80 例严重创伤患者按随机配对原则分为治疗组(40 例)和对照组(40 例)。治疗组患者入院后立即行胰岛素强化治疗,从胰岛素泵泵入胰岛素 2~4 U/h,控制血糖值在 6~8 mmol/L;对照组按临床常规治疗,不给予胰岛素。观察 2 组患者的发热、器官损伤情况,统计病死率。于开始治疗后 1、3、5、7 d 晨抽取 2 组患者静脉血,检测血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-10、C 反应蛋白(CRP)水平。结果 治疗组患者 9 例发生高热,低于对照组(29 例)。治疗组和对照组各有 31 例和 30 例患者出现 1 个脏器功能不全。治疗组和对照组同一患者出现 3 个脏器功能不全的分别为 10、19 例,出现 4 个脏器功能不全的分别为 7、12 例。治疗组伤后 3 d 内死亡 4 例,3 d 以后死亡 1 例,病死率为 12.5%;对照组伤后 3 d 内死亡 5 例,3 d 以后死亡 4 例,病死率为 22.5%。治疗后 3~7 d,治疗组患者 TNF- $\alpha$ 、CRP 值均低于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而 IL-2、IL-10 值则均高于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。治疗后 7 d,治疗组 TNF- $\alpha$ 、CRP 值最低,分别为  $(1.3 \pm 0.6) \mu\text{g/L}$ 、 $(55 \pm 16) \text{mg/L}$ ,且明显低于对照组的  $(3.0 \pm 0.8) \mu\text{g/L}$ 、 $(89 \pm 20) \text{mg/L}$  ( $P < 0.01$ )。结论 严重创伤后行胰岛素强化治疗,可以减轻患者全身性炎性反应程度,改善创伤患者预后。

**【关键词】** 创伤和损伤; 胰岛素; 炎症; 预后

**Effects of intensive insulin therapy on inflammatory response and prognosis of patients with severe trauma** YAN Bai-gang\*, XU Shi-wei, LIU Wei, LI Hua, ZHAO Wen-feng, LIU Jian, WAN Zhong-geng, ZENG Jun. \*Department of Emergency, the Third People's Hospital, Chongqing 400014, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of intensive insulin therapy on inflammatory response and prognosis of patients with severe trauma. **Methods** Eighty severely injured patients were divided into intensive insulin therapy group ( $n = 40$ , IT) and routine therapy group ( $n = 40$ , RT) in random pair. At the time of admission, a continuous infusion of insulin (2~4 U/h) was pumped into the patients of IT group to maintain blood glucose level at 6~8 mmol/L. Patients in RT group were given routine treatment without administration of insulin. Fever, organ injury, and mortality of patients in 2 groups were recorded. Venous blood was drawn from patients of 2 groups on the morning of post treatment day (PTD) 1, 3, 5, and 7. Values of TNF- $\alpha$ , C-reactive protein (CRP), IL-2, and IL-10 in plasma were assayed. **Results** High fever appeared in 9 patients in IT group, and WBC exceeded  $10.0 \times 10^9$  for more than 3 days in 17 patients in this group, versus 20 and 29 patients respectively in RT group. Dysfunction of 1 organ appeared in 31 patients in IT group and 30 patients in RT group. Dysfunction of 3 organs appeared in 10 patients in IT group and 19 patients in RT group. Dysfunction of 4 organs appeared in 7 patients in IT group and 12 patients in RT group. In IT group, 4 patients died within 3 post-injury day (PID), and 1 patient died after PID 3 (total case fatality: 12.5%). In RT group, 5 patients died within 3 PID, and 4 patient died after PID 3 (total case fatality: 22.5%). Plasma levels of TNF- $\alpha$  and CRP of patients in IT group were significantly lower than those of patients in RT group on PID 3~7 ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), while levels of IL-2 and IL-10 of patients in IT group were significantly higher than those of patients in RT group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Plasma levels of TNF- $\alpha$  ( $1.3 \pm 0.6 \mu\text{g/L}$ ) and CRP ( $55 \pm 16 \text{mg/L}$ ) of patients in IT group on PTD 7 were lowered to the trough level, and they were significantly lower than those of patients in RT group ( $3.0 \pm 0.8 \mu\text{g/L}$ ,  $89 \pm 20 \text{mg/L}$ , respectively,  $P < 0.01$ ). **Conclusions** Intensive insulin therapy can mitigate systemic inflammatory response and improve prognosis of patients with severe trauma.

**【Key words】** Wounds and injuries; Insulin; Inflammation; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2009.03.020

基金项目:重庆市医学科研计划项目(06-2-038)

作者单位:400014 重庆市第三人民医院急诊科(闫柏刚、刘薇、李华、赵文凤、刘健、万中庚、曾军);第三军医大学西南医院急救部(徐世伟)

严重创伤后机体发生应激反应,出现血糖升高及以全身炎性反应综合征(SIRS)为特征的过度炎症反应。烧、创伤患者使用胰岛素治疗可以有效控制血糖,改善营养代谢。研究表明,大鼠烧伤后行胰岛素强化治疗能有效保护心脏功能<sup>[1]</sup>。另有多中心大样本的研究表明,胰岛素强化治疗能明显降低危重烧伤患者多器官功能不全的发生率及病死率<sup>[2]</sup>。为了解胰岛素对创伤患者炎症反应及预后的影响,我们进行了以下研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2 个笔者单位 2004 年 1 月—2008 年 12 月收治的严重创伤患者 80 例。其中男 64 例、女 16 例,年龄 19 ~ 65 岁 [(36 ± 6) 岁]。致伤原因为烧伤、交通伤、坠落伤、枪弹伤、爆炸伤、刀刺伤。参照文献<sup>[3]</sup>对患者进行损伤评分(injury severity score, ISS)。入选标准:ISS 大于 16 分;患者入院后 24 h 内 3 次血糖值均大于 9 mmol/L;既往无糖尿病史。患者均签署知情同意书。按随机配对原则将患者分为强化治疗组和对照组,每组 40 例。配对条件为:ISS 分值最高之解剖部位相同,且相差 6 分以内;年龄相差 10 岁以内;体质量相差 10 kg 以内。

### 1.2 治疗方案

患者入院后立即建立静脉通道,连接内含胰岛素的微量泵。治疗组:入院后立即行胰岛素强化治疗(需急诊手术者其治疗在术后开始)。初始胰岛素泵入速度为 2 ~ 4 U/h,根据血糖值调节胰岛素泵入量,目标血糖值控制在 6 ~ 8 mmol/L。治疗中采用快速血糖仪(美国强生中国有限公司)检测外周血糖,1 次/2 h,直至胰岛素减量及撤药后 24 h 血糖不超过 8 mmol/L。对照组:按临床常规治疗,不给予胰岛素。2 组患者如需全胃肠外营养治疗,正常给予所需胰岛素,并测外周血糖,1 次/2 h。于 2 组患者开始治疗后 1、3、5、7 d 晨抽取静脉血待测。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 一般情况观察** 观察 2 组患者发热、器官损伤情况,统计病死率。

**1.3.2 血浆 TNF-α、IL-2、IL-10、C 反应蛋白(CRP)的检测** 采用酶联免疫吸附测定法,操作按试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司)说明书进行。

### 1.4 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 11.0 统计软件行 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 一般情况比较

治疗组患者 9 例发生高热,明显低于对照组(29 例)。治疗组和对照组各有 31、30 例患者出现 1 个脏器功能不全。治疗组和对照组同一患者出现 3 个脏器功能不全各为 10、19 例,出现 4 个脏器功能不全的各为 7、12 例。治疗组伤后 3 d 内死亡 4 例,3 d 以后死亡 1 例,病死率为 12.5%;对照组伤后 3 d 内死亡 5 例,3 d 以后死亡 4 例,病死率为 22.5%。

### 2.2 血浆 TNF-α、IL-2、IL-10、CRP 的变化

治疗后 3 ~ 7 d,治疗组 TNF-α、CRP 值均低于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而 IL-2、IL-10 值均高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 2 组患者血浆 TNF-α、CRP、IL-2 和 IL-10 变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗后时间			
		1 d	3 d	5 d	7 d
治疗组	40				
TNF-α (μg/L)		12.7 ± 2.3 <sup>a</sup>	12.4 ± 2.7 <sup>b</sup>	5.8 ± 0.9 <sup>b</sup>	1.3 ± 0.6 <sup>b</sup>
CRP (mg/L)		133 ± 24	124 ± 23 <sup>a</sup>	86 ± 19 <sup>b</sup>	55 ± 16 <sup>b</sup>
IL-2 (μg/L)		2.8 ± 0.3	3.2 ± 0.3 <sup>a</sup>	3.8 ± 0.3 <sup>b</sup>	4.2 ± 0.3 <sup>b</sup>
IL-10 (ng/L)		184 ± 6 <sup>a</sup>	201 ± 7 <sup>b</sup>	246 ± 6 <sup>b</sup>	224 ± 6 <sup>a</sup>
对照组	40				
TNF-α (μg/L)		14.6 ± 2.1	18.4 ± 3.5	9.3 ± 2.6	3.0 ± 0.8
CRP (mg/L)		139 ± 25	146 ± 31	112 ± 25	89 ± 20
IL-2 (μg/L)		2.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.3	3.1 ± 0.3
IL-10 (ng/L)		150 ± 5	164 ± 6	180 ± 6	191 ± 5

注:CRP 为 C 反应蛋白;与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

## 3 讨论

严重创伤后机体发生应激反应使血糖升高,当内皮细胞环境存在高血糖时,释放至细胞外的可溶性胞间黏附分子 1 是内皮重要促炎介质<sup>[4]</sup>。高血糖还可以损害巨噬细胞及中性粒细胞功能,破坏胰岛素依赖性黏膜和皮肤屏障的营养作用,导致细菌移位<sup>[5]</sup>,使机体炎性介质增加。机体在创伤打击下,组织坏死和缺血再灌注损伤能激活体内单核/巨噬系统,释放以 TNF-α 为主的早期炎性介质,表现出以 SIRS 为特征的过度炎症反应。而炎性介质在创伤后 SIRS 的发生与持续发展中起重要作用,TNF-α 既可导致胰岛素抵抗,也可直接抑制胰岛素释放,促进肝葡萄糖产生<sup>[6]</sup>。CRP 是肝脏合成的一种急性反应蛋白,也是机体遭受感染或创伤时反应最为敏感的急性相蛋白之一,具有调节炎症反应和对抗创伤及感染部位释放溶蛋白酶的作用。创伤患者的 CRP 变化能反映伤情的严重程度,其峰值持续时间可反

映炎症反应是否得到有效控制,二次峰值的出现,提示疾病异常转归<sup>[7]</sup>。

胰岛素强化治疗通过降低血糖使其控制在接近正常水平(4~7 mmol/L)范围,近来针对严重创伤后应激性高血糖应用胰岛素强化治疗有所报道<sup>[8]</sup>。本研究观察到,创伤后患者血浆 TNF- $\alpha$  和 CRP 水平升高,但采用胰岛素强化治疗后,治疗组血浆 TNF- $\alpha$  和 CRP 水平显著低于对照组。表明胰岛素强化治疗能抑制炎症介质释放,具有调节炎症反应的作用。这一作用在治疗后血中炎症反应蛋白水平降低的结果中得以证实。

IL-2 的水平反映了机体 T 淋巴细胞功能,创伤性休克后脾细胞释放 IL-2 的能力明显降低,IL-2 产生减少,IL-2 受体表达受抑是创伤患者最明显的免疫学改变之一,其降低程度、持续时间与病情严重程度和预后有关。IL-10 是具有较强免疫抑制和抗炎功能的细胞因子,对巨噬细胞、内皮细胞、Fb 等有直接的抗炎和免疫抑制特性,具有缩短炎症反应持续时间或减轻其严重程度的作用。TNF- $\alpha$  是 IL-10 合成的强力诱导物,严重创伤后血中 TNF- $\alpha$  的快速升高引起过度炎症反应,刺激血中 IL-10 快速升高<sup>[9]</sup>。本研究中,IL-2、IL-10 水平随着伤后时间的延长而逐渐上升,显示免疫应激逐渐恢复。但治疗组上升幅度明显高于对照组,表明胰岛素强化治疗能通过调节免疫应激,起到缩短炎症反应持续时间和降低其程度的作用。

创伤患者损伤部位常为内脏器官,如心、肺损伤,肝、脾、胃肠破裂等,直接导致器官功能严重损害。本研究中 80 例患者就有 61 例存在不同程度的脏器功能不全。多脏器功能不全的发生受创伤严重程度影响,ISS 评分越高,出现功能不全的脏器数量就越多,创伤波及的器官数量越多,出现多脏器功能不全的可能就越大。本研究中,治疗组和对照组各

有 31 例和 30 例患者存在脏器功能不全,但治疗组符合多脏器功能不全诊断标准的病例显著少于对照组。表明胰岛素强化治疗通过降低体内高血糖、缩短炎症反应持续时间和降低其反应程度,能够减少多脏器功能不全的发生。另外我们还观察到,在 2 组患者使用抗生素的种类、剂量和时间差异无统计学意义的情况下,治疗组患者发生高热(体温高于或等于 39℃)、发热时间超过 3 d 以及外周血 WBC 升高超过 3 d 的例数,均显著低于对照组。从后期 2 组患者的死亡例数来看,胰岛素强化治疗对提高严重创伤后机体抗感染能力、减轻 SIRS、改善预后具有积极意义。

#### 参考文献

- [1] 吕根法,陈璧,张万福,等. 胰岛素强化治疗对烫伤大鼠心肌保护作用的研究. 中华烧伤杂志,2007,23(3):168-171.
- [2] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med, 2001, 345(19):1359-1367.
- [3] 美国机动车医学促进会. 简明损伤定级标准 2005. 中国重庆市急救医疗中心, 编译. 重庆: 重庆出版社, 2005; 34-35.
- [4] Hirsch IB. Effect of insulin therapy on nonglycemic variables during acute illness. Endocr Pract, 2004, 10 Suppl 2: S63-70.
- [5] Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J Clin Invest, 2005, 115(8): 2277-2286.
- [6] Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation, 2002, 106(16): 2067-2072.
- [7] Jeschke MG, Klein D, Bolder U, et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. Endocrinology, 2004, 145(9): 4084-4093.
- [8] 赵晓东, 马俊勋, 党伟, 等. 严重创伤后早期胰岛素强化治疗的临床价值. 中国急救医学, 2008, 28(9): 788-790.
- [9] Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest, 2003, 123(6): 2043-2049.

(收稿日期: 2009-01-13)

(本文编辑: 张红)

## 读者·作者·编者

### 本刊启用学术不端文献检测系统

为端正学风、促进学术的繁荣与发展,2009年3月,本刊已经启用中国学术期刊光盘版电子杂志社同方知网(北京)技术有限公司设计的“科技期刊学术不端文献检测系统(AMLC)”。该系统以《中国学术文献网络出版总库》为全文对比数据库,可检索抄袭与剽窃、伪造、篡改、不当署名、一稿多投等多种形式的学术不端文献。编辑部利用 AMLC 检索所有来稿和即将排版付印的稿件。凡被发现有任何一种学术不端行为者,我们将与有关单位互通信息,并作出相应处理。

本刊编辑部