

Surg, 2007, 245(2):214-221.

[27] 王占科, 许霖水, 胡新勇, 等. 肿瘤坏死因子 α 对严重烧伤小鼠骨骼肌葡萄糖摄取量的影响. 中华烧伤杂志, 2004, 20(1): 48-49.

[28] Gonzalez Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2006, 24(1): 83-86.

[29] Cortright RN, Azevedo JL Jr, Zhou Q, et al. Protein kinase C modulates insulin action in human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 278(3): 553-562.

[30] Li Z, Joyal JL, Sacks DB. Binding of IRS protein to calmodulin is enhanced in insulin resistance. Biochemistry, 2000, 39(17): 5089-5096.

[31] 陈彬, 许霖水, 吴喜贵. 钒酸钠改善严重烫伤大鼠肌细胞胰岛素受体 TPK 活性的研究. 第三军医大学学报, 1999, 21(1): 28-30.

[32] 陈新龙, 夏照帆, 韦多, 等. c-Jun 氨基末端激酶抑制剂减轻烫伤后胰岛素抵抗的实验研究. 中华烧伤杂志, 2006, 22(6): 466-468.

[33] Gaul P, Gremeaux T, Gonzalez T, et al. MAP kinase and mTOR mediate phosphorylation of insulin receptor substrate 1 serine residues 307, 612 and 632. Diabetologia, 2003, 46(11): 1532-1542.

[34] 陈新龙, 夏照帆, 韦多, 等. 西罗莫司对大鼠烫伤后 IRS-1 Ser307 磷酸化和胰岛素抵抗的作用. 第二军医大学学报, 2004, 25(10): 1055-1057.

(收稿日期: 2007-07-03)
(本文编辑: 莫愚)

胰岛素在严重烧伤治疗中的应用进展

王朝霞 王德昌 霍然

胰岛素是人体不可或缺的内分泌激素, 作为机体最重要的合成激素之一, 它具有促进肝糖原合成, 增加葡萄糖转运、肌蛋白合成和脂质贮存的作用, 在维持机体平衡方面扮演着重要角色。随着对胰岛素信号转导机制的深入研究, 有学者观察到它除能调节物质代谢治疗糖尿病外, 还能减轻各种原因引起的炎症反应, 保护多脏器功能, 促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡^[1]。本文就胰岛素在严重烧伤治疗中的作用及应用进展作一综述。

1 胰岛素在烧伤治疗中的作用及机制

1.1 保护多脏器功能

烧伤后因组织坏死及大量血浆外渗, 导致失液性休克, 多脏器灌注不足, 功能损害; 创面感染后易发生感染性休克及脓毒症等, 进而产生多器官功能衰竭(MOF)。

胰岛素对心肌细胞具有抗凋亡、促修复、促细胞生存的保护作用^[2]。拉丁美洲心脏学研究中心的研究结果显示, 采用葡萄糖-胰岛素-钾(GIK)极化液治疗缺血性心脏病, 患者的并发症和病死率明显降低, 同时观察到治疗时间越早、疗效越明显, 且治疗后未出现血容量过多或血糖、血钾水平异常等^[3]。有实验显示, 胰岛素抗凋亡、保护缺血心肌细胞的作用可能是 GIK 降低心肌梗死发生率、保护缺血性心脏的重要机制之一^[4]。胰岛素能降低血栓素 A 的水

平和纤溶酶原激活物抑制物 1 的活性^[5], 减轻烧伤后心、脑等部位的血管栓塞, 改善血供。

严重烧伤后肝脏中促炎性细胞因子及其 mRNA 水平较对照组明显降低^[6]。胰岛素能促进白蛋白增多, 减少急性期反应蛋白, 降低血清中天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶水平以保护肝组织的形态和功能, 促进肝组织中细胞凋亡蛋白酶水平降低^[7]。

适当的胰岛素干预还对危重疾病中的肠、肾及脑组织具有抗凋亡等细胞保护作用。强化胰岛素治疗的患者将血糖控制在一定水平后, 能明显降低菌血症的发生率、急性肾功能衰竭需持续透析治疗的风险、机械辅助呼吸通气时间、重症监护病房患者住院时间及病死率, 其中由 MOF 并发全身炎症反应综合征或脓毒症而引起患者死亡的现象明显减少^[8]。胰岛素通过有效维护血管内皮细胞的完整性, 可减轻炎症反应、渗出等有害因素的干扰, 从而发挥后续多器官功能的保护作用^[9]。

1.2 抗炎作用

烧伤后的炎症反应是机体对损伤的正常防御反应, 但烧伤总面积超过 30% TBSA, 失控性炎症反应将成为导致患者死亡的主要原因。严重创伤后早期促炎细胞因子大量释放, 与抗炎细胞因子之间的平衡遭到破坏, 引发级联放大效应, 导致失控性炎症反应, 从而进一步损害全身重要脏器。这种炎症介质的“瀑布效应”是导致成人呼吸窘迫综合征、弥漫性血管内凝血、多器官功能障碍综合征等严重并发症发生的中心环节。Jeschke 等^[10]采用胰岛素治疗烧

作者单位: 276700 山东省临沭县人民医院烧伤整形科(王朝霞); 山东省立医院烧伤整形科(王德昌、霍然)

伤大鼠后,多种促炎细胞因子水平明显降低,抗炎细胞因子增多,从而减轻机体炎性反应。对严重烧伤伴 MOF 大鼠模型应用 GIK 进行治疗,观察到机体炎性细胞因子水平降低,糖代谢障碍、伤后炎性反应减轻,大鼠死亡率降低^[11]。在脓毒症大鼠模型上进行胰岛素干预治疗后,观察到胰岛素通过调节促、抗炎细胞因子水平来调控炎性反应,达到了稳定内环境、保护机体重要脏器的目的^[12]。

胰岛素的抗炎特性与抑制超氧化物氧自由基和肿瘤坏死因子水平及巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞的胞间黏附分子有关^[13]。它能增强细胞因子和中性粒细胞的功能^[14]。低剂量的胰岛素还可抑制免疫细胞内蛋白质降解,提高免疫反应质量^[15]。

1.3 调节代谢作用

烧伤应激导致高分解状态,直接增加葡萄糖产量,诱发组织产生胰岛素抵抗而减少糖利用,是应激性高血糖的直接成因。应激性高血糖及胰岛素抵抗提示机体处于代谢紊乱状态,在休克期及随后的脓毒症期尤为重要,其持续存在增加了感染风险,不仅加重炎性反应^[16],而且降低植皮成活率^[17],增加脓毒症的发生率和病死率^[18]。高血糖状态下,创面愈合过程中胶原沉积减少、创面弹性减弱,白细胞的吞噬作用被抑制,免疫功能受损易致急性炎症损害和创面感染^[19]。

胰岛素通过刺激葡萄糖载体 4 (GLUT-4) 由胞内向细胞表面转移,可增加肌肉和脂肪对葡萄糖的摄取;通过阻止肝脏糖异生和糖原分解来抑制葡萄糖的生成和释放,从而维持正常血糖水平。van den Berghe 等^[8]证实,危重患者不论有无糖尿病,采用强化胰岛素治疗均可降低其高血糖,使病死率下降,甚至对胰岛素抵抗者也有明显效果。有学者认为,是胰岛素的降糖作用保护了机体^[20]。也有报道称危重病患者用胰岛素治疗后,即使血糖水平无明显降低,同样可发挥机体保护作用^[21]。

胰岛素还可通过调节糖、脂肪、蛋白质三大营养物质的代谢,降低血糖并维持体内血糖稳定,抑制肝脏、肌肉蛋白分解,促进血中的氨基酸进入细胞内进行蛋白质合成,改善严重烧伤的负氮平衡,减少由此引发的肌肉萎缩^[22]。这种效应有利于机体的生长发育和修复。

1.4 促进创面愈合

作为体内最重要的合成代谢激素,胰岛素能逆转因创伤后高分解代谢造成的负氮平衡,促进创面胶原沉积,使成纤维细胞功能活跃,同时改善创基状

况,提高修复质量,促进组织愈合^[23]。烫伤大鼠全身应用胰岛素后局部创面炎性细胞浸润减轻,炎性介质水平降低,且创面再上皮化率及胶原沉积较对照组均有明显提高,加快了创面愈合^[15]。有实验结果表明,胰岛素在组织培养中能促进成纤维细胞增生并刺激其 RNA、DNA 及胶原合成,增加创面愈合过程中胶原沉积和张力强度,同时改变创面生长因子的组成,加快创面愈合进程^[24]。另外,胰岛素还可协调、促进多种生长因子相互作用,增强表皮细胞再生,有利于创面愈合^[25]。

2 胰岛素在烧伤治疗中的使用方法

目前胰岛素的临床应用方法尚未具体定论,对于其使用剂量及创面愈合治疗的长期效果尚不清楚,仅有以下几种方法供参考。

2.1 全身应用

2.1.1 GIK 的应用 对低血糖烧伤患者,可提高 GIK 中葡萄糖浓度和降低胰岛素用量,并根据患者血钾浓度调整 GIK 中钾盐浓度。及时监测血糖和血钾水平变化,有助于预防产生低血糖性休克。

2.1.2 强化胰岛素治疗 血糖水平较高且难以控制者,同糖尿病的强化胰岛素治疗。方案有:每日多次注射胰岛素和持续皮下注射胰岛素。前者包括早餐前注射中效、速效胰岛素,晚餐前注射速效胰岛素,夜宵前注射中效胰岛素;三餐前注射速效胰岛素,夜宵前注射中效胰岛素;三餐前注射速效胰岛素,其中早餐前同时注射长效胰岛素,或将长效胰岛素分 2 次于早、晚餐前注射。后者将胰岛素放置于容器内分别与针头和泵连接,针头置于腹部皮下组织,用可调程序微型电子计算机控制胰岛素输注,模拟胰岛素的持续基础分泌(通常为 0.5~2.0 U/h)和进餐时的脉冲式释放,胰岛素剂量和脉冲式注射时间均可通过计算机调整。同时每隔 1~2 h 测 1 次血糖,再根据血糖调整注射胰岛素的速度,使血糖维持在 4.1~6.1 mmol/L。

2.2 局部应用

陆树良在 2004 年第四届全国创伤修复愈合与组织再生学术交流会上报告,局部应用胰岛素能使组织细胞通过主动摄取或扩散获得胰岛素,调节糖类利用及能量产生,促进氨基酸进入细胞合成蛋白质。更为重要的是,它能加速局部血管化,促进成纤维细胞的生长和胶原合成,加速无氧代谢,提供炎性细胞活动能量并维持成纤维细胞活性,进而促进肉芽组织生长,加速创面愈合。

2.2.1 小剂量胰岛素局部创面下浸润注射 刘琰等^[26]通过动物实验观察到,将 0.1 U 胰岛素用于创面后,伤后 4 d 细胞 S 期、G2/M 期比例较对照组明显升高,成纤维细胞功能活跃,组织结构、创面愈合时间及愈合率均优于对照组。但尚未见有关临床报道。

2.2.2 创面喷洒 与生物膜或生长因子联合应用,喷洒于创面。

3 使用胰岛素的注意事项

胰岛素的使用过程中应注意不良反应及潜在危险,其中最严重的是低血糖反应。因胰岛素制剂含有杂质,故有抗原性、致敏性,可引起过敏反应,表现为局部过敏、注射部位瘙痒、荨麻疹样皮疹,可伴有恶心、呕吐、腹泻等胃肠症状。处理时可更换胰岛素制剂的种属,使用抗过敏药物。胰岛素低血糖反应与剂量过大和饮食失调有关,多见于强化治疗患者。2 岁以下儿童和老年人不宜进行强化治疗。对于严重烧伤给予镇静剂的患者,强化胰岛素治疗有发生潜在低血糖的可能。

目前,胰岛素作为烧伤患者治疗的一种预防措施已受到关注^[22]。由于胰岛素细胞保护作用的共性及其受体在体内多种组织细胞中存在的广泛性,加之价格低廉、不良作用小,在危重患者治疗中具有较广泛的应用前景。

参考文献

[1] 陈家伦. 胰岛素信号转导及临床意义(上). 国外医学内分泌学分册, 2002, 22(1): 1-4.

[2] 高峰, 闫文莉, 张海锋, 等. 胰岛素抑制缺血-再灌大鼠心肌细胞凋亡及其信号转导机制. 中华内科杂志, 2003, 42(3): 153-156.

[3] Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. Circulation, 1998, 98(21): 2227-2234.

[4] 高峰, 施东伟, 王晓明, 等. 极化液对缺血/再灌大鼠心肌细胞死亡及心脏功能的影响: 胰岛素的关键作用. 中华内科杂志, 2003, 42(3): 148-152.

[5] Capes SE, Hunt D, Mdmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet, 2000, 355(9206): 773-778.

[6] Klein D, Schubert T, Horch RE, et al. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. Ann Surg, 2004, 240(2): 340-349.

[7] Jeschke MG, Rensing H, Klein D, et al. Insulin prevents liver

damage and preserves liver function lipopolysaccharide-induced endotoxemic rats. J Hepatol, 2005, 42(6): 870-879.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. Mol Med, 2002, 8(8): 443-450.

[11] 王占科, 许霖水, 汪仕良, 等. 极化液对严重烫伤伴多器官功能障碍综合征大鼠炎症细胞因子水平及预后的影响. 中华烧伤杂志, 2005, 21(6): 422-425.

[12] Jeschke MG, Klein D, Bolder U, et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. Endocrinology, 2004, 145(9): 4084-4093.

[13] Das UN. Insulin and critically ill. Crit Care, 2002, 6(3): 262-263.

[14] Johan G, Albertus B, Frans CV. Insulin: a wonder drug in the critically ill? Crit Care, 2002, 6(2): 102-105.

[15] Madibally SV, Solomon V, Mitchell RN, et al. Influence of insulin therapy on burn wound healing in rats. J Surg Res, 2003, 109(2): 92-100.

[16] Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, et al. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. Stroke, 2006, 37(1): 267-273.

[17] Mowlavi A, Andrews K, Milner S, et al. The effects of hyperglycemia on skin graft survival in the burn patient. Ann Plast Surg, 2000, 45(6): 629-632.

[18] Holm C, Horbrand F, Mayr M, et al. Acute hyperglycaemia following thermal injury: friend or foe? Resuscitation, 2004, 60(1): 71-77.

[19] Gore DC, Chinkes D, Hegggers J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. J Trauma, 2001, 51(3): 540-544.

[20] Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, et al. Insulin infusion in acute illness. J Clin Invest, 2005, 115(8): 2069-2072.

[21] Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. Ann Surg, 2004, 239(4): 553-560.

[22] Solomon V, Madihally S, Michell RN, et al. Antiproteolytic action of insulin in burn-injured rats. J Surg Res, 2002, 105(2): 234-242.

[23] 刘琰, 章雄, 张志, 等. 局部应用胰岛素对大鼠烫伤创面基底膜形成的影响. 中华烧伤杂志, 2005, 21(6): 445-447.

[24] Milad SB, Thameen F, Sabah W, et al. Glucocorticoid-dependent impairment of wound healing in experimental diabetes: amelioration by Adrena-lectomy and U486. J Surg Res, 1999, 82: 234-243.

[25] 谢晓繁, 贾赤宇. 胰岛素在烧伤创面愈合中的作用. 中华创伤杂志, 2006, 22(6): 475-477.

[26] 刘琰, 章雄, 张志, 等. 局部应用胰岛素对烫伤大鼠创面愈合的影响. 中华烧伤杂志, 2004, 20(2): 98-101.

(收稿日期: 2007-08-28)
(本文编辑: 莫恩)