

# 胰岛素及血糖调控与烧伤创面愈合

刘虎仙 贾赤宇

创面愈合是机体通过自身的再生能力,为恢复其表面的连续性和完整性,维持内环境稳定所进行的一系列修复活动<sup>[1]</sup>。近年来,胰岛素及血糖调控对热力烧伤创面的影响日益受到重视。胰岛素作为经典的内分泌激素,它不仅在机体营养与代谢、机体免疫方面,而且在应激、组织降解和心脑血管器官保护等方面均发挥着重要作用。

## 一、胰岛素对机体的影响

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,胰岛素具有促进肝糖原合成以及增加葡萄糖转运、肌蛋白合成和脂质贮存的作用。在血液中虽然半衰期仅为5 min左右,但在维持机体稳态方面扮演着重要角色。

1. 营养与代谢:(1)糖代谢。正常个体的血糖受控于葡萄糖在各器官中的吸收与代谢之间的平衡,并维持在一定水平,胰岛素在其中起着关键的调节性作用。它通过磷酸化与去磷酸化,直接控制着一系列代谢酶的活性,同时调节糖异生和糖酵解肝酶基因编码的表达,增加葡萄糖的跨膜转运。胰岛素与受体结合后激活腺苷三磷酸(ATP)和级联途径,一方面促进去磷酸化而激活糖原合成酶,使糖原合成增加;另一方面促进葡萄糖酵解和氧化,并抑制肝糖的产生和释放。某种状态下机体对胰岛素产生抵抗,使葡萄糖的利用下降、血糖升高和发生营养障碍,分析可能的机制除与胰岛素受体前/后缺陷及组织细胞胞浆内的胰岛素受体底物含量降低有关外<sup>[2]</sup>,亦参与了类固醇调节元件结合蛋白(SREBP),引起啮齿类糖尿病动物肝脏的胰岛素抵抗<sup>[3]</sup>。因此,胰岛素信号转导途径任一环节出现问题,均可以影响到机体对葡萄糖的利用与吸收。(2)脂质和蛋白质代谢。胰岛素是合成类激素,能促进脂质和蛋白质的合成而抑制其分解<sup>[3]</sup>。葡萄糖在脂肪细胞中以脂质的形式储存,胰岛素能增加葡萄糖的吸收并激活脂质合成,通过抑制脂肪酶的活性减少胞内脂质分解。它与受体结合后启动级联

效应,使胞外脂肪酸进入细胞,降低自由脂肪酸和血清甘油三酯的水平。胰岛素能促进血中的氨基酸进入细胞内进行蛋白质合成,并抑制肝脏和肌肉蛋白质的降解<sup>[4]</sup>。这种效应有利于机体的生长发育,并可能参与了免疫球蛋白的合成。

2. 胰岛素与免疫:胰岛素对免疫的影响与炎症反应密切相关。它与受体结合后通过一系列级联反应,激活和灭活相关酶的活性、减少前炎症信号转录因子、增加抗炎信号转录因子 mRNA 的表达<sup>[5]</sup>。胰岛素能阻止过度的炎症反应,其抗炎特性与抑制超氧化物氧自由基、肿瘤坏死因子(TNF) $\alpha$ 及抑制巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞的胞间黏附分子有关<sup>[6]</sup>,并增强细胞因子和中性粒细胞的功能<sup>[7]</sup>。低剂量的胰岛素即可抑制免疫细胞内蛋白质的降解,提高免疫反应的质量<sup>[8]</sup>。

## 二、烧伤后机体胰岛素及血糖的变化

回顾性研究显示,轻、中度烧伤患者伤后血糖、胰岛素及C肽的含量基本正常<sup>[9]</sup>。可能是不足以启动应激反应,在机体大环境的缓冲体系中它们几乎没有变化或变化较小。严重烧伤是机体的强烈刺激因素,在此情况下,胰岛素有两种变化:一是在急性体液渗出期,胰岛素对外源及内源产生的葡萄糖不应答。此时胰岛素绝对浓度即使不低,也与高血糖水平不相对应。二是在代谢增强期,出现外周组织的胰岛素抵抗。高糖血症是烧伤后早期的共同特征,大面积烧伤后第1天起血糖水平即急剧上升并很快达到峰值,形成烧伤后的高血糖甚至糖尿,称为创伤性糖尿病<sup>[2]</sup>。重度和特重度烧伤患者伤后血糖水平、血清胰岛素及C肽的含量明显升高,且内源性胰岛素含量与血糖水平呈正相关,随着病情逐渐平稳,三者呈下降趋势但幅度略有不同<sup>[9]</sup>。伤后胰岛素浓度变化的复杂性表现在促进和抑制胰岛素分泌的因素同时存在,该变化反映了两种因素作用的净效应。高血糖反应是葡萄糖生成增多而利用率相对减少的结果,究其原因可能是应激使全身能量储存迅速动员但机体又发生胰岛素抵抗。随着应激反应逐渐缓解和病情的平稳,组织对胰岛素的敏感性和(或)反应性逐渐恢复,血糖及胰岛素水平趋于

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院烧伤科

通信(讯)作者:贾赤宇,Email:cyjburns@163.com,电话:029-

83251734

正常。

### 三、胰岛素及血糖调控对创面愈合的影响

1. 局部作用:创面愈合是一个复杂而有序的生物过程,主要包括炎症反应、细胞增殖/结缔组织形成、创面收缩和创面重塑几个阶段。炎症反应是创面愈合的一个重要阶段,胰岛素参与了其中多个环节的调控:(1)显著降低前炎性细胞因子而增加抗炎细胞因子。(2)阻止过度的炎症反应。(3)抑制脾细胞、外周血中性粒细胞蛋白降解<sup>[4]</sup>,增加趋化、吞噬能力,提高免疫水平。刘琰等<sup>[10]</sup>观察到,将 0.1 U 胰岛素用于创面后,伤后 4 d 细胞 S 期、G<sub>2</sub>/M 期表皮细胞比例较对照组明显升高,成纤维细胞功能活跃;而且组织结构、创面愈合时间及愈合百分率均优于对照组。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;同时胰岛素能改变创面生长因子的组成,加快创面愈合进程<sup>[11]</sup>。低剂量胰岛素可刺激创伤皮肤和肌肉的蛋白质合成<sup>[4]</sup>,并通过抑制溶酶体组织蛋白酶和泛醌结合系统的活性,减少蛋白降解和肌肉消耗<sup>[12]</sup>。经胰岛素治疗的烧伤创面炎症得以减轻,而蛋白沉积增多、血管舒张且创面的上皮化程度增加<sup>[7]</sup>。综上所述,胰岛素具有促进创面愈合、改善创面修复质量的调节性治疗潜能。这与胰岛素对血糖的调控作用不无关系。高血糖状态下,创面愈合过程中胶原沉积减少和创面弹性减弱,且高血糖可抑制白细胞的吞噬作用,免疫功能受损易导致急性炎症损害和创面感染<sup>[13]</sup>。长期高血糖(如糖尿病),在免疫系统和血管内皮受损的基础上,周围神经发生病变,使创面愈合更加困难。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,并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. 全身作用:在疾病的急性期,约 5%~30% 的患者发生应激性高血糖<sup>[6]</sup>。高血糖介导机体抗微生物屏障的损害,使严重烧伤患者更易受到侵害<sup>[13]</sup>。研究表明,即使在胰岛素抵抗存在的情况下,用它调控血糖也能使器官的损害受到局限<sup>[6]</sup>,并可减少代谢紊乱和多器官功能障碍综合征

(MODS)的发生。此外,它还可以增加胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)和胰岛素样生长因子 I(IGF-I)的水平和利用率<sup>[5]</sup>,促进健康的恢复。用胰岛素调控血糖,可明显减少高血糖对创面的损害,明显提高烧伤患者手术清创后皮瓣移植的成功率<sup>[13]</sup>。有学者认为:胰岛素-磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(Akt)是一新的“细胞生存信号机制”,除参与细胞糖代谢调节外,还作为“生存信号”直接“活化”心肌细胞并促进内皮型一氧化氮生成,发挥抗凋亡、促修复、促细胞生存的作用<sup>[14]</sup>。早期应用胰岛素能使心肌细胞的生存能力增加 20%,同时有抗脑细胞凋亡的作用,使受治者的临床死亡率降低 66% 并降低危重病的发生率<sup>[15]</sup>。胰岛素缺乏和高血糖可致神经轴突功能失调和降解,多数神经病变与高血糖水平呈线性关系<sup>[16]</sup>。胰岛素能降低血栓素 A 的水平和纤溶酶原活化抑制因子(PAI)1 的活性<sup>[17]</sup>,有利于减少烧伤后心、脑等部位的血管堵塞。运用胰岛素能改善并纠正烧伤后机体的负氮平衡<sup>[4]</sup>,抑制蛋白降解,减少其代谢产物对肾的损害,这可能是其防止肾功能衰竭的重要机制之一。胰岛素能防止代谢紊乱和过度炎症反应的发生,同时对其他器官和组织具有保护、修复作用,加快烧伤后各种生理参数的恢复,使机体整体上向着利于创面愈合的方向发展。

### 四、问题与展望

自 20 世纪 60 年代以来,创面愈合的研究始终是创面修复领域的重中之重<sup>[18]</sup>,尤其是糖尿病合并创面难愈备受关注,胰岛素在其中的治疗潜能值得探讨。胰岛素对心脏保护的新机制是否对其他组织(如烧伤创面的淤滞带、应激期的肠黏膜)也具有同样的作用,尚需进一步证实。随着科技的发展和科研的深入,对基因调控和细胞内外分子网络的认识正逐步加深,有理由相信创面愈合由被动转为调控愈合的时代已为期不远。

### 参 考 文 献

- 1 付小兵,程飏,盛志勇. 有关创伤修复与组织再生的现代认识. 中华危重病急救医学,2002,14:67-68.
- 2 盛志勇,郭振荣,主编. 危重烧伤治疗与康复学. 北京:人民卫生出版社,2000. 320-321.
- 3 Alan R, Saltiel C, Ronald k. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature, 2001, 414:799-806.
- 4 Solomon V, Madhally S, Mitchell R, et al. Antiproteolytic action of insulin in burn-injured rats. J Surg Res, 2002, 105:234-242.
- 5 Jeschke MC, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. Ann Surg, 2004, 239:553-560.
- 6 Undurti UD. Insulin and critically ill. Critical Care, 2002, 6:262-263.

7 Johan G, Albertus B, Frans CV. Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Critical Care*, 2002, 6: 102 - 105.

8 Sundararajan VM, Vered S, Richard NM, et al. Influence of insulin therapy on burn wound healing in rats. *J Surg Res*, 2003, 109: 92 - 100.

9 张静琦, 张明谏, 王其芳, 等. 烧伤应激状态血糖、血清胰岛素及 C 肽含量的变化. *天津医学*, 2003, 31: 732 - 734.

10 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: 98 - 101.

11 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.

12 Vered S, Sundararajan M, Martin Y, et al. Insulin suppresses the increased activities of lysosomal cathepsins and ubiquitin conjugation system in burn-injured rats. *J Surg Res*, 2000, 93: 120 - 126.

13 Dennis CG, David C, John H, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*, 2001, 51: 540 - 544.

14 高峰, 闫文莉, 张海峰, 等. 胰岛素抑制缺血-再灌注大鼠心肌细胞凋亡及其信号转导机制. *中华内科杂志*, 2003, 42: 153 - 156.

15 Micheal NS, Derek MY. A new look at insulin as a potential cardioprotective agent. *Heart and Metabolism*, 2001, 12: 19 - 21.

16 Vanden-Berghe G, Wouter P, Weekers F, et al. Intensive critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1359 - 1367.

17 Sarah EC, Dereck H, Klas M, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes; a systematic overview. *Lancet*, 2000, 355: 773 - 778.

18 贾赤字. 重视创面愈合研究提高烧伤救治水平. *中华烧伤杂志*, 2003, 19: 323 - 325.

(收稿日期: 2004 - 07 - 12)  
(本文编辑: 王 旭)

· 病例报告 ·

### 浓硝酸大面积烧伤二例

姜明 马银振 吴彤 高凤荣 李卫卫 徐德生

例 1 男, 43 岁。因浓硝酸管道泄漏致伤, 15 min 后收入笔者单位。患者自觉胸闷, 咽部不适。揭开裹送伤者的棉被有刺鼻白烟冒出, 创面呈红黄色、质韧, 位于头面颈部、后躯干、臀部及四肢, 烧伤面积 65% TBSA, III 度。患者右髌骨下缘 2 cm 处有一横行外伤口, 入关节腔。导出酱油色尿。处理: 吸氧、雾化吸入, 创面用温水冲洗 30 min 后涂 50 g/L 碳酸氢钠软膏, 双下肢切开减张, 股静脉插管快速补液并根据病情调整补液量, 保持尿量在 100 ml/h 左右。进行对症支持治疗, 如静脉滴注或推入毛花苷 C、果糖二磷酸钠、山莨菪碱、西咪替丁、地塞米松、美罗培南, 间断镇静等。患者休克期病情平稳, 无恶心、呕吐, 尿色逐渐清亮。伤后 36 h 患者口渴明显减轻, 心率 106 次/min, 血红蛋白 128 g/L, 血细胞比容 0.36。实施休克期四肢切痂, 见深筋膜、部分肌肉及肌腱坏死, 关节部位用自体皮片覆盖, 其余创面用自体微粒皮加大张异体皮移植。伤后 9 d 躯干再次切痂, 行微粒皮加异体皮移植术。经过换药及浸浴治疗, 关节部位自体皮片成活, 其余大部分创面通过微粒皮扩展覆盖, 残余创面植以邮票皮。伤后 2 个月患者创面基本愈合。

例 2 男, 56 岁。受伤原因及创面表现同例 1。自觉胸闷气短、咽部不适。创面分布于头面颈部、前躯干、腰臀部及四肢, 烧伤面积 70% TBSA, III 度。双眼角膜、结膜 II 度烧伤。导出酱油色尿。处理方法基本同例 1, 胸腹部及双下肢创面切开减张, 保持尿量 100 ml/h 左右。静脉滴注美罗培南 2 g, 3 次/d, 短期应用地塞米松以阻止迟发性肺水肿的发生, 氧氟沙星眼药水点眼。伤后 3 h 心电图提示急性心肌缺血, 患者时有躁动、谵语并逐渐加重。体温 35.5℃。白细胞和血小板进行性下降。至伤后 60 h, 白细胞  $3.2 \times 10^9/L$ , 血小板  $59 \times 10^9/L$ 。创面潮湿灰暗, 创周红肿。调整治疗方案后病情无

改善, 对四肢创面进行“抢救”, 见痂下积液较多, 深筋膜、部分肌肉及肌腱坏死, 右侧桡骨、右髌骨、右胫骨及双踝关节部分骨坏死。清除坏死组织后, 部分关节和骨外露用自体皮片覆盖, 其余创面用自体微粒皮加大张异体皮覆盖。患者术后一般状况逐渐改善, 躁动和谵语减轻, 白细胞为  $11.0 \times 10^9/L$ , 血小板  $139 \times 10^9/L$ 。伤后 10 d 进行前躯干切痂, 微粒皮加异体皮移植。四肢异体皮成活良好, 胸腹部移植效果欠佳。经过换药、浸浴和移植邮票皮等治疗, 伤后 2 个月患者创面基本愈合。

讨论 硝酸是一种易挥发, 有刺激性的无色液体, 体积分数达 98% 时在空气中“发烟”, 称为发烟硝酸, 是一种强氧化剂, 对皮肤黏膜有强烈的腐蚀性。硝酸烟雾在空气中很快分解, 生成二氧化氮, 经呼吸道吸入导致急性氮氧化物中毒和迟发性肺水肿<sup>[1]</sup>。本组患者在狭窄的 2 米高平台上无法立即避开泄漏环境, 入院前未经任何处理, 到医院时创面仍在冒烟, 说明硝酸在持续作用。入院后在建立有效静脉通路快速补液的情况下立即用大量温水冲洗是重要的急救措施, 可以减轻继续损伤的程度。此外, 根据硝酸烟雾吸入性损伤的特点, 及时行雾化吸入并适当应用地塞米松。大面积深度创面的存在极易导致脓毒症和多脏器功能不全, 是威胁患者生命的重要原因。例 1 患者在病情平稳的情况下实施休克期切痂, 使创面面积相对缩小, 防止了可能出现的各种并发症。例 2 患者出现了脓毒症表现, 在保守治疗不能奏效的情况下, 于受伤后 60 h 对四肢创面进行“抢救”, 这一措施至关重要, 为后续治疗打下了基础。

#### 参 考 文 献

1 许伟石, 主编. 现代烧伤治疗学. 北京: 科学技术出版社, 1995. 139.

(收稿日期: 2003 - 12 - 19)  
(本文编辑: 王 旭)