

血糖变异性对脓毒症 28 d 死亡率临床影响

王 锦, 吴海鹰, 张红仙, 王云徽, 喻 雯, 钱传云
(昆明医科大学第一附属医院急诊医学科, 云南昆明, 650031)

[摘要] **目的** 分析血糖变异性与不同程度脓毒症 28 d 死亡率间的关系. **方法** 2010 年 9 月至 2012 年 9 月入住急诊 ICU 时诊断为脓毒症, 且至少在急诊 ICU 住院 3 d 以上的成年患者均入选, 剔除达到排除标准的患者后, 从剩余患者病历中提取血糖值及所需临床资料. 计算每例患者的最高血糖、平均血糖及血糖标准差, 根据患者脓毒症严重程度分组, 统计学分析这些指标与 28 d 死亡率的关系. **结果** 血糖标准差与 28 d 死亡率间有重要关联 ($OR = 4.237, P = 0.021$), 脓毒症越严重, 血糖变异性越大 ($P = 0.016$). **结论** 血糖变异性与脓症患者 28 d 死亡率独立相关, 脓毒症严重程度与血糖变异性有积极相关性.

[关键词] 血糖变异性; 脓毒症; 死亡率

[中图分类号] R631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 01 - 0098 - 03

Impact of Glucose Variability on 28-Day Mortality in Patients with Sepsis

WANG Jin, WU Hai - ying, ZHANG Hong - xian, WANG Yun - hui, YU Wen, QIAN Chuan - yun
(1) Intensive Care Unit in Emergency Department, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** The purpose of this study was to analyze the relation of blood glucose variability and 28-day mortality in patients with different degree sepsis. **Methods** From September 1, 2010 to September 30, 2012, all adult patients diagnosed with sepsis and treated at least 3 days in Emergency ICU (EICU) of the first affiliated hospital of Kunming Medical University were enrolled in the study. Then the blood glucose levels and the other requisite clinical data were obtained from historical electronic medical records of patients excluding the patients reached exclusive criteria. The maximum and mean of blood glucose, and the glucose variability (the standard deviation, SD of blood glucose) in each patient were calculated. The patients were assigned according to severity of sepsis, then the relationship between SD of blood glucose and 28-day mortality was statistically assessed. **Results** There was an important correlation between SD of blood glucose and 28-day mortality ($OR = 4.237, P = 0.021$). The glucose variability increased with the serious of sepsis ($P = 0.016$). **Conclusion** Glucose variability is an independent predictor of 28-day mortality in septic patients. In addition, the severity of sepsis has a positive correlation with blood glucose variability.

[Key words] Glucose variability; Sepsis; Mortality

脓毒症 (Sepsis) 是感染导致的全身有害反应, 能引起严重脓毒症 (继发于证实或可疑感染的急性器官功能障碍) 和感染性休克 (伴有经过液体复苏都难以逆转低血压的严重脓毒症), 死亡风险高^[1]. 严重感染导致全身应激, 带来能量和物质代

谢异常, 会引起的一系列病理生理改变, 令脓症患者容易出现高血糖和胰岛素抵抗^[2-4]. 近来, 多项临床研究证据表明应激性血糖升高与 ICU 患者死亡率增高相关, 尤其与糖尿病患者相关^[5,6]. 不过, 力图使血糖正常化的强化胰岛素治疗

[作者简介] 王锦 (1976~), 男, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事急诊重症临床工作.

[通讯作者] 钱传云. E-mail: qianchuanyun@126.com

(intensive insulin therapy, IIT) 在多中心随机对照研究中显示因大大增加低血糖事件而死亡率增加^[7]. 血糖波动的“幅度变化”, 定义为血糖变异性^[8,9]. 一些实验模型和糖尿病患者的研究指出血糖变异性是危重症患者住院死亡率的重要独立危险因素^[10]. 脓毒症的严重程度是否与更高的血糖变异性直接相关, 分析每日平均血糖水平是否足以恰当地分析血糖动力学, 这是未知的. 本研究在前期回顾性研究基础上, 用之前通过统计学分析选出的血糖标准差作为脓毒症患者的血糖变异性指标, 集中探讨血糖变异性 and 不同程度脓毒症患者近期死亡率之间的关系.

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 9 月至 2012 年 9 月期间, 昆明医科大学第一附属医院急诊 ICU 共收治 294 例确诊为脓毒症的患者. 其中, 38 例住院时间小于 72 h; 13 例拒绝每日规律测血糖, 血糖测定次数不足以分析; 47 例在 28 d 内自动出院, 共 98 例患者数据未能纳入最后分析. 笔者分析了 196 例患者的数据 (占登记入研究病例的 66.7%). 196 例患者中男性 99 例, 女性 97 例, 年龄 (59.18 ± 18.13) 岁, 确诊脓毒症后 24 h 内的 APACHE II 评分为 (24.6 ± 7.8) 分; 28 d ICU 死亡率为 52.0%. 其中内科疾病者 125 例, 外科疾病者 49 例, 创伤疾病者 22 例, 患者的年龄、性别、收住原因等基本资料无统计学差异, 不同程度脓毒症组间无论用 APACHE II 评分或 SOFA 评分或器官衰竭数评估严重程度, 均呈现有显著统计学差异的区别 ($P < 0.001$) (表 1). 196 名患者在 ICU 住院期间每天至少检测过 4 次血糖水平, 共有 21 106 份血糖值, 总平均血糖值 (8.2 ± 1.9) mmol/L, 间隔时间约 3.1 h.

1.2 方法

用德国 Roche 公司生产的 ACCU-CHEK Active 血糖检测仪, 通过护士每 1~4 h 在床旁测定末梢微量血糖, 每天 2 次通过抽取动脉血或静脉血校正血糖值. 若患者发生低血糖, 这时会在给予一定剂量葡萄糖后的半小时重新测血糖. 研究期间,

胰岛素剂量的调整由 ICU 护士执行以维持血糖水平在 4~10 mmol/L. 为防止胰岛素在室内放置时间过长而降解致影响效果, 每 4 h 更换胰岛素盐液.

按照 2012 拯救脓毒症运动指南相关意见和建议^[1], 结合患者实际情况制定包括抗感染、容量复苏、呼吸支持、多器官功能支持、维持内环境稳定、营养支持等治疗方案.

1.3 临床指标

按照最新指南相关定义区分患者脓毒症严重程度并分组, 将脓毒症、严重脓毒症和感染性休克组之间血糖变异性大小进行比较. 主要研究终点为 28 d 死亡率, 次要研究终点包括机械通气时间、ICU 滞留时间、需要持续肾脏替代治疗 (CRRT) 的患者所占比例等 (表 2).

1.4 统计学分析

所有的分析采用 SPSS 统计软件包. 计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确确切概率法. 正态分布计量资料用 t 检验、单因素的方差分析, 结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

脓毒症越严重, 则 28 d 死亡率越高 ($P < 0.05$), 各组间相对应的血糖变异性指标 (血糖标准差) 也随之升高 ($P < 0.5$) (表 3), 而各组间最高血糖值和平均血糖值的变化并无统计学差异, 低血糖事件仅见于脓毒症严重的患者, 但各组间发生率的比较也无统计学差异 (表 3). 不同程度脓毒症各组间平均胰岛素用量 ($P > 0.05$)、接受 CRRT 治疗患者所占比例间也无统计学差异 ($P > 0.05$), 但在每日氢化可的松使用剂量 ($P < 0.05$)、静脉营养所占总营养热量百分比 ($P < 0.05$)、接受机械通气患者所占百分比 ($P < 0.05$)、ICU 治疗 (滞留) 时间 ($P < 0.05$) 方面, 各组间存在显著统计学差异.

对血糖 SD、确诊脓毒症时 SOFA 评分、机械通气、平均每日胰岛素剂量的进行多变量 logistic 回归 (表 4). 血糖 SD 升高、SOFA 评分增高均是脓症患者死亡的危险因素.

表 1 不同严重程度脓毒症患者的基线水平特征 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 The baseline characteristics of patients with different degrees sepsis ($\bar{x} \pm s$)

项 目	脓毒症组	严重脓毒症组	感染性休克组
病例数 (n)	32	74	90
年龄 (岁)	53.27 ± 16.33	58.35 ± 16.25	59.21 ± 18.01
性别 [男性; n(%)]	21(65.6)	30(40.5)	48(53.3)
收住原因 [n(%)]			
内科	17(53.1)	46(62.2)	62(68.9)
外科	10(31.2)	19(25.7)	20(22.2)
创伤	5(15.6)	9(12.2)	8(8.9)
APACHE II 评分 (分)	19.62 ± 6.21	22.38 ± 6.54	26.76 ± 7.62
最初的 SOFA 评分 (分)	5.42 ± 2.48*	5.87 ± 2.96*	7.98 ± 5.69*
器官衰竭数 [n(%)]			
0	29(92.3)	59(73.5)	10(12.0)
1	3(8.7)	11(17.6)	16(22.0)
2	0(0.0)	3(5.9)	16(22.0)
3+	0(0.0)	1(2.9)	48(44.0)

APACHE II: 急性生理和慢性健康评估 II 评分; SOFA: 脓毒症相关序贯性器官衰竭评分. 3 组间两两比较, * $P < 0.05$.

表 2 不同严重程度脓症患者干预措施的研究结果 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Outcomes of intervention measure in patients with different degrees sepsis ($\bar{x} \pm s$)

项 目	脓毒症组	严重脓毒症组	感染性休克组
病例数 (n)	32	74	90
平均每日胰岛素剂量 (U/d)	0.00 ± 33.31	14.58 ± 27.23	23.31 ± 37.24
平均每日氢化可的松剂量 (mg/d)	0.00 ± 0.00	68.46 ± 288.37	200.00 ± 306.67
静脉营养热量百分比 (%)	19.00 ± 15.47	15.69 ± 67.53	61.47 ± 82.60
CRRT 治疗 [n(%)]	0(0.0)	3(0.4)	23(25.6)
机械通气 [n(%)]	19(59.4)	56(75.7)	83(92.0)
ICU 治疗时间 (h)	194.00 ± 272.25	471.00 ± 488.25	910.38 ± 549.91
28 d 死亡率 [n(%)]	5(15.6)	26(35.1)	61(67.8)

CRRT: 持续肾脏替代治疗.

表 3 不同严重程度脓毒症患者的血糖指标 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Glucose indicators in patients with different degrees sepsis ($\bar{x} \pm s$)

项 目	脓毒症组	严重脓毒症组	感染性休克组
最高血糖 (mmol/L)	13.28 ± 2.77	14.35 ± 4.26	15.24 ± 5.43
平均血糖 (mmol/L)	7.58 ± 1.27	8.04 ± 1.43	8.45 ± 1.76
血糖变异性指标			
血糖 SD (mmol/L)	1.66 ± 0.44*	1.97 ± 0.61*	2.35 ± 1.08*
低血糖事件			
血糖 <2.2 mmol/L [n(%)]	0(0.0)	3(4.1)	6(6.6)
血糖 <3.3 mmol/L [n(%)]	0(0.0)	9(12.2)	18(20.0)

3 组间两两比较, * $P < 0.05$.

表 4 脓毒症患者 28 d 死亡率的多变量 logistic 回归分析

Tab. 4 Multi-variation logistic regression analysis of 28-day mortality in septic patients

自变量	偏回归系数	OR 值	95%CI	<i>p</i>
血糖 SD	1.528	4.237	1.234 ~ 14.559	0.021
最初的 SOFA 评分	0.413	1.615	1.144 ~ 2.187	0.005
脓毒症相关的器官衰竭数	5.426	2.314	4.036 ~ 9.156	< 0.001
平均每日胰岛素剂量	0.058	1.120	0.958 ~ 1.273	0.064
机械通气治疗	-1.724	0.213	0.019 ~ 1.946	0.163

3 讨论

脓毒症患者易发生应激性高血糖, 发生率可高达 50%, 而且高血糖是危重患者死亡的独立预测因子. 10 余 a 前, 有研究者力图通过药物将危重患者血糖水平降至正常来改变患者预后, 但经过多年研究, 发现这种治疗不能泛用于所有重症患者, 而且可能因治疗导致的低血糖而带来死亡率升高, 因而低血糖也是危重患者死亡的独立预测因子^[1]. 所以, 危重患者的血糖调控既不能过高, 又不能过低, 这样一来就引申出血糖变异性的概念 (即指血糖波动幅度). 近年来, 国外一些研究逐渐在增加对血糖变异性的关注, 而这一指标恰好能反映血糖的波动特征, 其中部分研究指出血糖变异性是重症患者死亡的独立危险因素^[8,9]. 此结论是否能否用于脓毒症患者, 而且在脓毒症程度分级的情况下, 这一指标是否仍然能反映疾病的危重程度, 国内外尚无学者发表论著阐明. 本研究通过分析 2010 年 9 月至 2012 年 9 月收住昆明医科大学第一附属医院急诊 ICU 的 196 例脓毒症患者来探索分析脓毒症严重程度、近期死亡率和血糖变异性之间的关系.

迄今为止, 不同的研究中至少选择了 6 种血糖变异性指标用于评估危重病人血糖的波动幅度. Egi 等^[8]最早提出用血糖 SD 和变异系数这 2 个指标, 它们均具有计算方法简便和能综合分析患者全部血糖值的优点, 故而应用最广. 而笔者在前期的研究中, 比较了 6 种血糖变异性指标的实用性和效能, 发现血糖 SD 最简便, 且反映预后的效能最大. 因此, 在后续的研究中以它作为血糖变异性指标.

将脓毒症患者按疾病严重程度分组, 与组间最高血糖和平均血糖相比, 血糖 SD 不但与脓毒症严重程度相关 [脓毒症组 (1.66 ± 0.44) mmol/L; 严重脓毒症组 (1.97 ± 0.61) mmol/L; 感染性休克组 (2.35 ± 1.08) mmol/L, *P* = 0.016], 而且可以独立

地预测脓毒症患者 28 d 死亡率 (多变量逻辑回归分析, *P* = 0.021).

尚不能清楚解释血糖动态变化中什么因素导致了变异性大小与患者不良预后间的关联. 至少有 4 个原因加以解释: (1) 医护对细节问题的关注可能降低血糖变异性, 带来预后改善的结果; (2) 血糖变异性可能脓毒症全身炎症反应严重和代谢严重紊乱的表现之一, 异常增高表明疾病严重, 故而预后差; (3) 血糖变异性高也能通过高血糖或低血糖带来的不良生物学效应而影响患者预后; (4) 是前述三因素任意组合的结果.

综上所述, 血糖标准差作为容易计算和分析的血糖变异性指标, 既是脓毒症患者死亡的独立危险因素, 又与脓毒症严重程度相关. 在危重患者血糖调控峰回路转、无所适从的阶段, 血糖变异性指标究竟是指路明灯, 还是黄粱美梦, 尚待进一步研究与论证.

[参考文献]

- [1] DELLINGER R P, MITCHELL M L, ANDREW R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2):165 - 228.
- [2] MARIK P E, RAGHAVAN M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis [J]. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*, 2004, 30(5):748 - 756.
- [3] RUSSELL J A. Management of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(16):1 699 - 1 713.
- [4] RUSAVY Z, SRAMEK V, LACIGOVA S, et al. Influence of insulin on glucose metabolism and energy expenditure in septic patients [J]. *Critical Care*, 2004, 8(4):R213 - R220.
- [5] KRINSLEY J S. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(12): 1 471 - 1 478.
- [6] VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, et

(下转第 105 页)

复发卵巢癌的早诊、指导治疗中发挥重要作用,其在预后随访中的作用有待进一步的探讨.

[参考文献]

- [1] 陈盛祖,赵平. PET/CT技术原理及肿瘤学应用[M]. 北京:人民军医出版社,2007:243-245.
- [2] CHUNG H H,KANG W J,KIM J W,et al. Role of ¹⁸F FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings [J]. Eur J Nucl Med Mod Imaging,2007,34(4):480-486.
- [3] DELACO P,MUSTO A,ORAZI L,et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: Value and pitfalls in detecting lesion in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy[J]. Eur J Radiol,2010,87(2):98-103.
- [4] 沈铿. 价值医学与妇科肿瘤临床决策[J]. 中华妇产科杂志,2010,11(45):817-818.
- [5] 展风麟,汪世存,方雷,等. ¹⁸F-FDG PET/CT在复发性宫颈癌中的应用价值 [J]. 中国医疗设备,2009,24(8):20-22.
- [6] RISUM S,LOFT A,HOGDALL C,et al. Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer[J]. Acta Oncol,2010,57(3):415-419.
- [7] LENHARD S M,BURGES A,JOHNSON T R,et al. Predictive value of PET/CT imaging versus AGO-scoring in patients planned for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2008,140:263-268.
- [8] BHOSALE P,PEUNGJESADA S,WEI W,et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels[J]. Int J Gynecol Cancer,2010,20(6):936-944.
- [9] 董丽,李小平,崔恒,等. 卵巢恶性肿瘤PET-CT检查58例临床分析[J]. 实用妇产科杂志,2009,25(10):596-599.
- [10] ZIMNY M,SIGGELKOW W,SCHRODER W,et al. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol,2001,83(2):310-315.
(2013-10-13 收稿)

(上接第101页)

- al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. N Engl J Med,2001,345(19):1359-1367.
- [7] BRUNKHORST F M,ENGEL C,BLOOS F,et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis[J]. N Engl J Med,2008,358(2):125-139.
- [8] EGI M,BELLOMO R,STACHOWSKI E,et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients [J]. Anesthesiology,2006,105(2):244-252.
- [9] ALI NA,O'BRIEN JR J M,DUNGAN K,et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis [J]. Crit Care Med,2008,36(8):2316-2321.
- [10] SUH S W,GUM E T,HAMBY A M,et al. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase [J]. J Clin Invest,2007,117(4):910-918.
- [11] The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients [J]. N Engl J Med,2012;367(9):1108-1118.
(2013-12-02 收稿)