

Clinical Significance and Prognosis of Individualized Glycemic Management of the Patients with Severe Cerebral Hemorrhage*

Tianhua Ren^{1#}, Hongmei Shi², Tiecheng Yang¹, Jianguo Li¹, Chi Niu¹, Lixia Li¹

¹Department of Emergency, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing

²Beijing Chongwen District Centers for Disease Control and Prevention, Beijing

Email: [#]renth1970@163.com

Received: May 10th, 2013; revised: May 17th, 2013; accepted: May 24th, 2013

Copyright © 2013 Tianhua Ren et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Objective: To evaluate the effect of insulin therapy on the prognosis of patients with severe cerebral hemorrhage. **Methods:** 451 patients with severe cerebral hemorrhage (GCS score ≤ 8) were randomly divided into two groups, to receive intensive insulin therapy or conventional insulin therapy. The mortality was observed in the 30th day after treatment. **Results:** No significant difference in the mortality was found between the intensive insulin therapy group and conventional insulin therapy group ($P > 0.05$). In 226 patients receiving intensive insulin treatment, a higher mortality was observed in patients with higher GHb (57.14% vs 40.63%, $P = 0.01$). In 225 patients receiving conventional insulin treatment, a higher mortality was found in patients with normal GHb (49.65% vs 27.38%, $P = 0.001$). **Conclusion:** GHb should be tested in the patients with severe cerebral hemorrhage at admission, to provide information for adopting individualized glycemic management and setting glycemic control targets.

Keywords: Severe Cerebral Hemorrhage; Glycemia; Insulin; Prognosis

重症脑出血患者个体化血糖管理的临床意义及预后*

任添华^{1#}, 石红梅², 杨铁成¹, 李建国¹, 牛 驰¹, 李丽霞¹

¹首都医科大学附属北京天坛医院急诊科, 北京

²北京市崇文区疾病预防控制中心, 北京

Email: [#]renth1970@163.com

收稿日期: 2013年5月10日; 修回日期: 2013年5月17日; 录用日期: 2013年5月24日

摘 要: 目的: 评价标准化胰岛素强化治疗对重症脑出血患者预后的影响。 **方法:** 451例重症脑出血(GCS评分 ≤ 8)伴血糖异常升高患者, 随机分为胰岛素强化治疗组和常规治疗组, 观察治疗30天后病死率。 **结果:** 胰岛素强化治疗组和常规治疗组30天的病死率分别是47.79%和41.33%, 差异没有统计学意义($P > 0.05$)。接受胰岛素强化治疗的226例患者中, GHb升高组病死率明显高于GHb正常组(57.14% vs 40.63%, $P = 0.01$)。接受胰岛素常规治疗的225例患者中, GHb正常组病死率显著高于GHb升高组(49.65% vs 27.38%, $P = 0.001$)。 **结论:** 重症脑出血患者入院时就应该立即测定GHb, 进而制定个体化血糖管理目标和胰岛素治疗策略。

关键词: 重症脑出血; 血糖; 胰岛素; 预后

*基金项目: 中国医药卫生事业发展基金会 ZYYJJ201116 资助。

[#]通讯作者。

1. 引言

危重症患者的血糖控制与患者预后密切相关。自2001年 Van den Berghe 等^[1]研究发现外科 ICU 患者采用胰岛素强化治疗可以降低患者的病死率和多发性神经病变、急性肾功能衰竭、高胆红素血症的发病率后,危重症患者的血糖控制成为人们关注的焦点,人们开始认为强化血糖控制可以降低死亡率和合并症发生率的风险。许多急诊重症脑出血患者在就诊过程中检查发现随机血糖升高,而这些随机血糖升高的患者中有的既往有明确糖尿病病史,有的并未有明确糖尿病病史但经进一步在院检查后确诊是糖尿病,而还有一部分患者血糖升高是由于发生了应激性高血糖。重症脑出血患者血糖升高机制原因不同,是否对预后也有不同的提示意义,同时对这些血糖升高的重症脑出血患者进行标准化的胰岛素强化治疗,其获益是否相同,目前还没有相关报道。本研究对急诊出现血糖升高的重症脑出血患者进行标准化的胰岛素强化治疗,同时对其血液中糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, GHb)进行监测,并进一步随访其预后,探讨不同原因导致的血糖升高及标准化胰岛素强化治疗对重症脑出血患者预后的意义。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选择北京天坛医院急诊抢救室 2009 年 10 月至 2011 年 11 月救治的重症脑出血伴血糖异常升高患者 451 例。年龄 32~82 岁,平均(58.6 ± 6.2)岁。病例统计标准:1) GCS 评分≤8; 2) 入院第 1 h 内快速随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L; 3) 排除年龄 < 18 周岁或孕妇或既往有甲状腺功能亢进、恶性肿瘤、尿毒症、贫血等血液系统疾病。

2.2. 研究方法

451 例患者随机分为胰岛素强化治疗组(n = 226)和胰岛素常规治疗组(n = 225)。胰岛素强化治疗组血糖控制在 6.1~8.3 mmol/L,胰岛素常规治疗组血糖控制在 8.3~10.0 mmol/L。入院 24 h 内进行 GHb 的检测,根据 GHb 测定结果将 451 例患者分为 GHb 正常组与 GHb 升高组。分别计算胰岛素强化治疗组和常规治疗组、GHb 正常与 GHb 升高组、强化治疗组和常规治

疗组中 GHb 正常与 GHb 升高各亚组患者 30 d 死亡率。

2.3. 主要试验仪器与试剂

快速随机血糖测定采用 Accu Check 血糖仪以及血糖试纸(美国); GHb 测定采用 HLC-723G7 (TOSOH Corporation, Tokyo Japan)全自动糖化血红蛋白分析仪,应用 HPLC 法,参考值范围 4.0%~6.0%。

2.4. 统计学方法

以 SPSS 13.0 统计软件包进行分析。计量资料描述采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基本情况比较

451 例患者中男性 242 人,女性 209 人,平均(58.6 ± 6.2)岁。各组在年龄、性别构成上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3.2. 各组患者治疗 30 d 后病死率比较

451 例血糖异常升高患者随机分组进行胰岛素强化治疗和常规治疗,30 d 的病死率分别是 47.79%和 41.33%,差异没有统计学意义($P > 0.05$)。根据入院 24 h 内 GHb 检测结果,将 451 例患者分为 GHb 正常者和 GHb 升高者,30 d 的病死率分别是 45.60%和 47.58%,差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

接受胰岛素强化治疗的 226 例患者,治疗 30 d 后, GHb 升高组病死率(57.14%)明显高于 GHb 正常组(40.63%),差异有统计学意义($P = 0.01$)。接受胰岛素常规治疗的 225 例患者,治疗 30 d 后, GHb 正常组病死率(49.65%)高于 GHb 升高组(27.38%),差异有统计学意义($P = 0.001$),见表 2。

4. 讨论

危重症患者疾病急性发作期间,在多种疾病因素的强烈刺激下,神经-内分泌系统发生应激紊乱和全身炎性介质过度释放,造成机体能量和物质代谢异常,往往出现以高血糖为特征的糖代谢紊乱。血糖的异常升高引起机体多种细胞因子的增加是导致危重症患者出现多脏器功能不全的不利因素之一^[2,3]。一般

Table 1. Comparison of the general condition of the patient
表 1. 患者一般情况比较

组别	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$)
	男性	女性	
胰岛素强化治疗组	119	107	58.33 ± 8.65
胰岛素常规治疗组	123	102	56.68 ± 7.36
GHb升高组	103	79	59.17 ± 10.36
GHb正常组	139	130	57.34 ± 9.60
强化治疗组中GHb正常组	72	56	57.93 ± 11.08
强化治疗组中GHb升高组	59	39	58.96 ± 8.17
常规治疗组中GHb升高组	44	40	58.79 ± 10.58
常规治疗组中GHb正常组	67	74	57.06 ± 6.98

Table 2. Patients in each group after treatment for 30 d mortality rate comparison
表 2. 各组患者治疗 30 d 后病死率比较

组别	例数	30 d病死例数	病死率	P值
强化治疗组	226	108	47.79	0.16
常规治疗组	225	93	41.33	
GHb升高组	182	83	45.60	0.68
GHb正常组	269	118	43.87	
强化治疗组中GHb正常组	128	52	40.63	0.01
强化治疗组中GHb升高组	98	56	57.14	
常规治疗组中GHb正常组	141	70	49.65	0.001
常规治疗组中GHb升高组	84	23	27.38	

认为随机测定血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 即可诊断为应激性高血糖。本研究入选的 451 例重症脑出血患者 GCS 评分 ≤ 8 , 伴有随机血糖升高, 但是不能将其全部诊断为应激性高血糖。进一步的研究发现, 451 例随机血糖升高的患者 GHb 正常者 269 例, 占血糖升高例数的 59.65%, GHb 升高者 182 例, 占血糖升高例数的 40.35%。结果表明 451 例随机血糖异常升高患者中发生应激性血糖升高者占 59.64%, 提示对于危重症患者血糖异常升高, 不能一概以“应激”来解释, 应该进一步明确或者排除患者是否既往患有糖尿病史, 针对不同的血糖升高机制进行个体化目标治疗。

2001 年随着 Vanden Berghe 的胰岛素强化治疗试验结果公布, 危重症患者进行血糖严格控制已经成为危重症患者目标治疗之一。但 2009 年 3 月《新英格

兰医学杂志》发表的 ICU 患者血糖水平的评价——使用葡萄糖浓度算法预测生存率, 试验结果对 Van den Berghe 等的研究结果提出质疑^[4]。最新的一篇 meta 分析纳入了胰岛素强化治疗和常规治疗对比的随机对照试验(包括 NICE-SUGAR 研究), 结果显示强化血糖控制不能使危重症患者生存获益, 反而增加其低血糖风险^[5]。因此这是否提示了危重症患者血糖控制需个体化管理? 近年来若干临床研究表明^[6,7]在发生高血糖的危重患者中, 既往无糖尿病病史的高血糖患者发生不良结局的几率较有糖尿病病史的患者为高, 无糖尿病病史的患者接受强化治疗后较有糖尿病病史的患者获益更多^[8]。这些结果似乎在提示不同个体的危重症患者降糖目标与预后的关系可能不一样, 降糖目标应视患者具体情况而定。

本研究中, 将 451 例患者随机分组进行胰岛素强化治疗和常规胰岛素治疗, 其中胰岛素强化治疗组 226 例, 胰岛素常规治疗组 225 例。结果显示, 随机化治疗 30 d 后, 两组病死率差异没有显著性($P > 0.05$)。根据入院 24 h 内的 GHb 检测值, 将 451 例患者分为 GHb 正常组和 GHb 升高组。结果显示, 两组 30 d 病死率差异没有显著性($P > 0.05$)。然而进一步的分析显示, 接受胰岛素强化治疗的 226 例患者, 30 d 后病死率 GHb 升高组高于 GHb 正常组($P = 0.01$); 接受胰岛素常规治疗的 225 例患者, 30 d 后病死率 GHb 正常组高于 GHb 升高组($P = 0.001$), 为什么会如此差异呢? GHb 正常的重症脑出血患者发生应激性高血糖, 由于急性状态下的炎症反应和神经内分泌环境紊乱使患者对胰岛素干预更为敏感。而对于 GHb 升高, 既往有糖尿病病史的患者, 本身存在的糖尿病并发症可能会影响严格控糖的结局。比如糖尿病合并自主神经功能障碍患者对低血糖的反应迟钝, 容易引发严重低血糖^[9]。

尽管相关血糖管理指南尚未提出对危重症高血糖患者目标血糖的制定应根据有无糖尿病史有所区分, 但许多研究者已经认识到对有糖尿病史的患者进行血糖快速纠正是有害而无益的, 而对无糖尿病史的患者则应实现更严格的血糖控制。正如 AACE/ADA 指出^[10], 控制血糖目标应根据患者不同情况而定。如果将危重症患者无糖尿病史的高血糖患者目标血糖控制在 6.1~7.8 mmol/L 之间显然更为合理, 而有糖尿

病史的患者血糖仍应控制在 7.8~10 mmol/L 之间。目前 GHb 用以诊断糖尿病的新标准已经建立^[11,12], 如果对无糖尿病病史的高血糖重症脑出血患者在入院时就立即测定 GHb, 这样可以在入院时就区分应激性高血糖和未诊断的新发糖尿病, 进而制定个体化血糖管理目标和胰岛素治疗策略。未来仍然需要开展针对重症脑出血患者的前瞻性研究, 以风险获益比为基础, 对既往无糖尿病病史脑出血高血糖患者和既往伴糖尿病病史的脑出血高血糖患者进行两组预后比较, 从而探索更为合理的个体化控糖目标, 这将对进一步改善重症脑出血患者的治疗策略和提高重症脑出血患者的生存率具有积极的意义。

参考文献 (References)

- [1] G. Van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [2] 崔乃杰. 脓毒症多器官功能障碍综合征治疗进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(1): 67-68.
- [3] K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation*, 2002, 106(16): 2067-2072.
- [4] The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360(13): 1283-1297.
- [5] D. E. Griesdale, R. J. de Souza, R. M. van Dam, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*, 2009, 180(8): 821-827.
- [6] J. S. Krinsley. Glycemic control, diabetic status and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: Six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2006, 18: 317-325.
- [7] M. Egi, R. Bellomo, E. Stachowski, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Critical Care Medicine*, 2008, 36(8): 2249-2255.
- [8] 胡耀敏, 刘伟, 陈雅文等. 内科重症监护病房住院患者 926 例高血糖临床资料分析——上海仁济医院 2002 至 2009 年资料回顾[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26: 448-451.
- [9] K. M. Dungan, S. S. Braithwaite and J. C. Preiser. Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1798-1807.
- [10] E. S. Moghissi, M. T. Korytkowski, M. DiNardo, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 1119-1131.
- [11] 杨文英. 重视预防, 规范管理-2007 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24: 121-122.
- [12] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1327-1334.