

改良胰岛素给药方案对重症急性胰腺炎血糖波动和预后的影响

王霆¹ 丁俊华¹ 姜岱山¹ 李山峰¹ 蔡琦¹ 刘春¹

[摘要] 目的:探讨一种改良胰岛素给药方案对重症急性胰腺炎(SAP)患者血糖波动和预后的影响。方法:选择南通大学附属医院急诊重症监护室(EICU)收治的 32 例 SAP 患者为研究对象,随机分为试验组和对照组,对照组采用常规胰岛素(RI)给药方案;试验组采用改良方案,即根据单位时间内摄入葡萄糖量,按照葡萄糖 4 g:胰岛素 1 U 同步给予 RI。每 2 h 测末梢血糖,记录、计算并比较两组患者入院初始血糖(BGad)、72 h 平均血糖(BGm)和标准差(BGsd)、血糖变异系数(BGcv)、血糖不稳定指数(BGI)和低血糖发生率。比较两组患者入院时和入院 72 h 后白细胞计数(WBC)、超敏 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)的水平。记录并比较两组患者 28 d 病死率。结果:两组患者 BGad、BGm、WBC、CRP、PCT 无显著差异($P>0.05$)。试验组患者 72 h 的 BGsd、BGcv、BGI 小于对照组($P<0.05$),低血糖发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者入院 72 h 后 CRP 和 PCT 较对照组有改善($P<0.05$)。两组患者 28 天死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对于 SAP 患者,改良胰岛素给药方案可以减少血糖波动,减轻炎症反应,但目前证据不足以支持改善 28 d 病死率。

[关键词] 改良胰岛素给药方案;急性重症胰腺炎;血糖变异系数;血糖不稳定指数

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.12.013

[中图分类号] R576 [文献标志码] A

Effect of modified insulin administration regimen on blood glucose fluctuation and prognosis in severe acute pancreatitis

WANG Ting DING Junhua JIANG Daishan LI Shanfeng CAI Qi LIU Chun

(Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001, China)

Corresponding author: WANG Ting, E-mail: poorot2001@msn.com

Abstract Objective: To investigate the effect of modified insulin administration regimen on blood glucose fluctuation and prognosis in patients with severe acute pancreatitis(SAP). **Methods:** A total of 32 SAP patients admitted to the emergency intensive care unit(EICU) were randomly divided into the experimental group and the control group. The control group was given conventional insulin administration, and the experimental group was given the modified scheme—according to the amount of glucose intake per unit time, insulin was given in the proportion of glucose 4 g: insulin 1 U at the same time. The peripheral blood glucose was measured every 2 hours. The initial blood glucose(BGad), 72 h mean blood glucose(BGm), standard deviation(BGsd), coefficient of blood glucose variability(BGcv), blood glucose instability index(BGI) and hypoglycemia incidence were recorded, calculated and compared between the two groups. The levels of white blood cell count(WBC), high sensitivity C-reactive protein(CRP) and procalcitonin(PCT) were compared between the two groups at admission and 72 hours after admission. The 28 d mortality was recorded and compared between the two groups. **Results:** There was no significant difference in BGad, BGm, WBC, CRP and PCT between the two groups($P>0.05$). The BGsd, BGcv and BGI of the experimental group were lower than those of the control group($P<0.05$), and the incidence of hypoglycemia was not significantly different from that of the control group($P>0.05$). The CRP and PCT of the experimental group were better than those of the control group at 72 hours after admission($P<0.05$). There was no significant difference in 28 day mortality between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** For SAP patients, the modified insulin administration can reduce blood glucose fluctuation and inflammatory response, but the current evidence is not enough to support the improvement of 28 day mortality.

Key words modified insulin administration, severe acute pancreatitis(SAP), coefficient of blood glucose variability(BGcv), blood glucose instability index(BGI)

¹南通大学附属医院急诊医学科(江苏南通,226001)
通信作者:王霆,E-mail:poorot2001@msn.com

重症急性胰腺炎(SAP)是 EICU 收治的常见危重病之一,虽经积极抢救,仍有高达 30%~50% 的病死率^[1]。以内科治疗为主的多学科救治模式被临床医师认可,针对多脏器功能损害(MODS)的器官功能支持以及对感染的严格防控是 SAP 治疗方案的关键组成部分。SAP 患者早期因为应激和/或胰岛细胞损伤可出现血糖升高,这不利于 MODS 和感染的控制,同时,急性血糖波动会加重炎症反应^[2]和氧化损伤^[3],与 SAP 的高死亡率具有相关性^[4]。既往文献探讨了强制血糖控制对 SAP 预后的影响,得出模棱两可的结论^[5-6],而关于控制急性血糖波动对 SAP 患者病程及预后影响的研究鲜有报道。所以,本研究对常规胰岛素(RI)给药方案进行简单的改良,观察其对 SAP 患者血糖波动、炎症指标和预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

按照纳入标准连续收录 2019 年 1 月—2020 年 6 月南通大学附属医院 EICU 收治的 SAP 患者,按随机分组原则分为试验组和对照组,最终共纳入 32 例,每组 16 例。纳入标准:年龄 18~65 岁;符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)》关于 SAP 的诊断标准^[7];对研究方案知情同意并签署知情同意书。排除标准:因 72 h 内死亡、接受手术、自动退出研究或 28 d 预后失访等原因导致临床数据不全者;近期或入院时使用糖皮质激素者;合并恶性肿瘤,尤其是胰腺自身肿瘤病史者;妊娠或哺乳期妇女。

1.2 研究方法

所有患者入院后接受 SAP 常规诊疗,记录入院第 1 天改良 Marshall 评分和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure score,SOFA),每 2 h 测一次末梢血糖至入院后 72 h,之后按需监测末梢血糖。对照组 RI 按常规方案按需给予:根据末梢血糖监测结果动态调整 RI 每小时泵入剂量(U/h),血糖控制目标范围为 7.8~10.0 mmol/L^[8-9]。试验组 RI 按照改良方案给予:在常规给药方案的基础上,根据单位时间内葡萄糖摄入量(包括静脉补液、肠外营养,但不包括 CRRT 置换液),按葡萄糖 4 g:胰岛素 1 U 的比例,在相应时间内增加 RI 泵入剂量(U/h),如果含葡萄糖液体输注速度改变,则重新计算。

本研究方案符合我院伦理委员会的伦理标准,所有纳入研究者均获患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 研究指标

记录并计算每一个患者的初始血糖(BGad)、72 h 平均血糖(BGm)及其标准差(BGsd)、血糖变异系数(BGcv)、血糖不稳定指数(BGI)和低血糖发生率。BGcv 和 BGI 计算公式参考既往文献^[10]: $BGcv = BGsd/BGm$,以百分比表示; $BGI = [\sum(\Delta BG^2/\Delta h)]/d$,单位为 $mmol^2/(L^2 \cdot h \cdot d)$, ΔBG^2 表示相邻两次血糖差的平方, Δh 表示相邻两次血糖的时间间隔(本研究 $\Delta h = 2$), d 表示天数(本研究 $d = 3$)。入院时和入院 72 h 后,两次检测炎症指标,包括 WBC、CRP 和 PCT;随访并记录患者 28 d 的预后。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 进行统计分析。使用 W 检验进行数据正态分布性检验;呈正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较采用 t 检验;计数资料使用率来表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料的比较

两组患者一般资料比较见表 1。两组在性别、年龄、入院血清 AMS、第 1 天改良 Marshall 评分和 SOFA 评分、病因分类、28 d 预后等方面均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者血糖相关指标的比较

试验组 BGad、BGm 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),试验组 BGsd、BGcv、BGI 小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),低血糖发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者炎症指标的比较

入院时,两组患者 WBC、CRP、PCT 差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院后 72 h,两组 WBC 差异无统计学意义($P > 0.05$),试验组 CRP 和 PCT 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

高血糖和血糖波动构成了波动性高血糖,是糖尿病并发症的主要因素^[11]。强化 RI 治疗高血糖因导致不可接受的低血糖发生率而被否定临床获益^[12],但是,对于 ICU 患者,尤其接受肠外营养的患者^[13],早期和适度 RI 控制血糖是耐受性和有效性良好的治疗方案,有研究认为其可以改善 SAP 患者预后^[14],血糖控制目标高于既往强化 RI 治疗方案,推荐为 7.8~10 mmol/L^[8-9]。血糖波动,也称为血糖变异,是独立于高血糖之外被临床医师重

视的血糖评估项目,常用的指标包括 BGcv 和 BGsd^[15]。据文献报道,血糖波动不但促进糖尿病慢性并发症的发生和发展^[16],而且会影响多种急

性危重病的病程和预后^[17-19]。RI 静脉维持泵入并及时调整剂量是降低高血糖和改善血糖波动的主要方法,是 ICU 精准治疗的重要组成部分。

表 1 两组患者一般资料的比较

项目	试验组 (n=16)	对照组 (n=16)	统计值	P
性别(男/女)	7/9	6/10	$\chi^2=1.30$	0.719
年龄/岁	38.59±12.31	39.38±15.61	$t=0.157$	0.876
AMS/(U·L ⁻¹)	1413.70±487.15	1140.54±441.22	$t=1.662$	0.107
改良 Marshall/分	5.75±2.32	6.38±2.21	$t=0.778$	0.442
SOFA/分	9.31±2.27	9.81±4.50	$t=0.397$	0.695
病因分类/例(%)			$\chi^2=0.259$	0.968
胆源性	8(50.00)	9(56.25)		
高脂性	4(25.00)	4(25.00)		
酒精性	3(18.75)	2(12.50)		
其他	1(6.25)	1(6.25)		
28 d 死亡/例(%)	4(25.00)	5(31.25)	—	1.000 ^{a)}

注:AMS 入院时血清淀粉酶;SOFA 序贯器官衰竭评分;^{a)}Fisher 精确法。

表 2 两者患者血糖相关指标的比较

指标	试验组 (n=16)	对照组 (n=16)	统计值	P
Bgad/(mmol·L ⁻¹)	13.44±4.22	12.96±3.35	$t=0.359$	0.722
BGm/(mmol·L ⁻¹)	9.79±2.44	9.96±2.91	$t=0.180$	0.859
BGsd/(mmol·L ⁻¹)	2.44±0.24	2.81±0.32	$t=3.626$	0.001
BGcv/%	30.33±7.27	36.48±6.11	$t=2.591$	0.015
BGI	6.64±3.23	9.64±3.13	$t=2.671$	0.012
低血糖/例(%)	1(6.25)	2(12.50)	—	1.000 ^{a)}

注:^{a)}Fisher 精确法。

表 3 两组患者炎症指标的比较

炎症指标	入院时		入院后 72 h	
	试验组 (n=16)	对照组 (n=16)	试验组 (n=16)	对照组 (n=16)
WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	14.16±3.91	14.37±3.96	11.77±2.50	12.64±2.81
CRP/(mg·dL ⁻¹)	67.44±19.28	69.45±21.54	111.06±28.67 ¹⁾	137.26±39.70
PCT/(ng·mL ⁻¹)	4.00±2.26	3.95±1.21	8.13±2.86 ¹⁾	11.33±3.55

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

本研究中两组患者的 BGad 均明显高于正常值范围,这说明纳入研究的 SAP 患者在入院时有明显的高血糖,与既往研究^[14]相符。两组患者 72 h 的 BGm 较入院时血糖水平下降,说明两种 RI 给药方案都能有效改善 SAP 患者的高血糖状态,但是组间差异并没有统计学意义,分析可能原因是:与试验组相比,对照组患者在输注含葡萄糖补液或肠外营养液后血糖升高幅度更大,这会导致临床医师或护师给予更大 RI 调整剂量,从而导致血糖的下降幅度也更大,就平均值而言并没有明显的增加或减少。血糖波动方面,试验组患者 72 h 的

BGsd、BGcv 和 BGI 均小于对照组,这说明改良 RI 给药方案明显减少血糖的波动,分析可能原因是:对照组 RI 泵入速率是根据血糖波动的结果进行调整,系滞后性调整,容易出现调整前更高的血糖和调整更低的血糖,从而波动性增加;试验组 RI 则通过计算单位时间内葡萄糖预计摄入量而在对应时间内增加 RI 泵入剂量,系预见性调整,从而改善波动性。两组患者低血糖发生率没有差异,说明改良 RI 给药方案并没有增加低血糖发生的风险,具有良好的安全性。

既往文献已证实血糖的急性波动与 SAP 患者

预后具有相关性,强化血糖控制可以改善 SAP 患者的预后^[20],我们提出一个设想:通过 RI 给药方案的改良以减少 SAP 患者血糖波动可能改善 SAP 患者的炎症反应和临床预后。一方面,比较两组患者 28 d 病死率,结果显示试验组较对照组并没有明显改善,分析可能原因是:血糖波动是 SAP 患者的 MODS 中内环境受累的表现,仅仅改善血糖波动并不能从根本上改变 SAP 患者的预后。另一方面,作为 SAP 重要的炎症指标,CRP 和 PCT 在早期(24~72 h)会出现明显升高,提示炎症反应加重,CRP 和 PCT 的动态监测有助于 SAP 患者病情的判断及预后的评估^[21]。通过对两组患者 72 h 炎症指标变化的观察,两组患者入院时 CRP 和 PCT 没有显著差异,而在入院后 72 h,试验组患者 CRP 和 PCT 较对照组低,这说明改良 RI 给药方案在减少血糖波动的同时也可以减轻 SAP 患者早期的炎症反应。

本研究的不足之处:系单中心研究,纳入病例偏少,无法进行生存曲线分析,仅对比了 28 d 病死率;葡萄糖和 RI 的最佳比例尚不能确定,本研究采用的葡萄糖 4 g:胰岛素 1 U 是否适合所有 SAP 患者,还需要进一步研究。

综上所述,本研究证实了一种改良 RI 给药方案对 SAP 患者的临床价值,此方案操作简单方便,可以减少急性血糖波动、减轻炎症反应而不增加低血糖发生率,但能否改善临床预后及最佳葡萄糖和胰岛素比例还需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States [J]. *Gastroenterology*. 2002, 122(5):1500-1511.
- [2] Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition [J]. *Diabetes Care*. 2012, 35(10):2076-2082.
- [3] 周淑琴, 张守法, 张伟, 等. 姜黄素对波动性高血糖处理下人脐静脉内皮细胞 DNA 氧化损伤的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(5):1205-1207.
- [4] 祁玮, 黄飞, 徐洋, 等. 重症胰腺炎患者血糖异常波动程度与 28 天病死率之间的相关性分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(3):210-212, 226.
- [5] Dedemadi G, Nikolopoulos M, Kalaitzopoulos I, et al. Management of patients after recovering from acute severe biliary pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*. 2016, 22(34):7708-7717.
- [6] 伍静, 孙秋虹, 杨华. 不同血糖控制方案对急性重症胰腺炎患者血糖变异性的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(19):1496-1500.
- [7] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年, 沈阳) [J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(11):721-730.
- [8] Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2010, 6(1):1089-1101.
- [9] McMahan MM, Nystrom E, Braunschweig C, et al. A. S. P. E. N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37(1):23-36.
- [10] 张利鹏, 郭媛博, 周丽华. 重症患者血糖不稳定指数对短期预后价值分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(21):1656-1659.
- [11] 王先令, 陆菊明. 血糖波动对糖尿病预后及其慢性并发症发生发展的影响 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2005, 25(3):169-171.
- [12] Krenitsky J. Glucose control in the intensive care unit: a nutrition support perspective [J]. *Nutr Clin Pract*, 2011, 26(1):31-43.
- [13] Gunst J, De Bruyn A, Van den Berghe G. Glucose control in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* [J]. 2019, 32(2):156-162.
- [14] 焦作义, 尚轶, 罗长江, 等. 早期强化与适度胰岛素治疗对重症急性胰腺炎患者预后的影响 [J]. *中华消化外科杂志*, 2012, 11(4):327-330.
- [15] Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments [J]. *Diabetes Technol Ther*. 2018, 20(S2):S25-S215.
- [16] Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016, 39(4):502-510.
- [17] 白金川, 陈更业, 马云涛, 等. 慢性阻塞性肺病急性加重期患者血糖浓度变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12):2910-2911.
- [18] 蒋建红, 王勇, 刘文明, 等. 血糖波动系数及 CRP 水平对危重症患者预后的评估价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16(6):607-609.
- [19] 董裕康, 梁显泉, 虞晓红, 等. 严重多发伤患者早期血糖变异度与预后的相关性研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16(10):764-767.
- [20] 施莉, 韦炜, 向华, 等. 强化血糖控制对重症急性胰腺炎患者血糖变异性及预后的影响 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2014, 14(2):120-122.
- [21] 徐益萍, 骆方军, 郑军, 等. 重症急性胰腺炎患者血清降钙素原与 C-反应蛋白测定的临床价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(5):1089-1092.