

血糖变化对ICU脓毒症患者预后的影响*

王皓¹ 王昀² 陈红³ 马四清¹ 孙斌¹

[摘要] 目的:探讨血糖变化对ICU脓毒症患者预后的影响。方法:回顾性分析2017年1月—2019年12月期间收治的脓毒症患者480例。收集患者的APACHE II,SOFA,SIRS,GCS评分及临床实验室检查指标。根据离开ICU时的预后分为存活组及死亡组。采用受试者工作特征曲线分析各指标在预测脓毒症死亡的敏感度、特异度以及最大约登指数下的界值。对不同血糖波动的患者进行生存分析。结果:存活组和死亡组的临床指标[APACHE II、SOFA、SIRS、GCS、PCT、IL-6、BNP、CRP、PLT、ALB、BUN、CREA、P、PT、APTT、INR、DD、FDP、心率、呼吸、收缩压、 Δ 血糖(最高血糖与最低血糖差值)、pH、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (校正后)、Lac]进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。运用受试者工作特征曲线对脓毒症死亡的预测价值进行分析发现APACHE II,SOFA,Lac及 Δ 血糖四个指标的曲线下面积接近或超过0.7。以 Δ 血糖的3.275 mmol/L对患者分组,两组生存率不同($P < 0.001$)。结论:血糖波动大于3.275 mmol/L时的患者的病死率明显升高;疾病严重程度越高,血糖波动越大。

[关键词] 脓毒症;血糖;重症;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.09.002

[中图分类号] R631.4 **[文献标志码]** A

Effect of blood glucose changes on the prognosis of patients with sepsis in ICU

WANG Hao¹ WANG Yun² CHEN Hong³ MA Siqing¹ SUN Bin¹

(¹Department of Intensive Care Unit, Qinghai Province People's Hospital, Xining, 810007, China; ²Department of Digestive System, Qinghai University Affiliated Hospital; ³Department of Intensive Care Unit, the Fourth People's Hospital of Qinghai Province)

Corresponding author: MA Siqing, E-mail: siqing177@sina.com

Abstract Objective: To observe the effect of blood glucose changes on the prognosis of patients with sepsis in ICU. **Methods:** Clinical data of 480 patients with sepsis were retrospectively analyzed from January 2017 to December 2019. The APACHE II, SOFA, SIRS, GCS scores, and the data of clinical laboratory examination from the patients were collected. Patients were divided into survival group and death group when leaving ICU. The ROC curve was used to analyze the sensitivity, specificity and Youden index of each indicator in predicting sepsis death. Survival analysis was performed in patients with different blood glucose fluctuations. **Results:** The APACHE II, SOFA, SIRS, GCS, PCT, IL-6, BNP, CRP, PLT, ALB, BUN, CREA, P, PT, APTT, INR, DD, FDP, heart rate, respiration, systolic blood pressure, Δ blood glucose(difference between the highest and lowest blood glucose), pH, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (adjusted), and Lac were significantly different between the two groups($P < 0.05$). It was found that the area under the curve of APACHE II, SOFA, Lac, and Δ blood glucose in the predictive value of the receiver operating characteristic curve for sepsis death were close to or more than 0.7. The patients grouped with 3.275 mmol/L of Δ blood glucose, and the survival rate was a significant difference between the two groups($P < 0.001$). **Conclusion:** The mortality of patients with Δ blood glucose greater than 3.275 mmol/L significantly increased. The higher the severity of severe the disease, the greater the fluctuation in blood glucose.

Key words sepsis; blood glucose; critical illness; prognosis

自从2016年“拯救脓毒症运动”上提出脓毒症3.0(Sepsis 3.0)以来,人们对脓毒症的认识逐渐加深,其定义为宿主对感染反应的失调导致危及生命的器官功能衰竭。经过5年的实践,关于脓毒症的研究多以感染或器官功能障碍为主。限于序贯脏

器衰竭评分(SOFA)的内容,机体免疫系统及内分泌系统并未被重点关注,有研究显示,机体的免疫系统及内分泌系统在脓毒症的发生发展过程中也起着重要的作用^[1-2]。脓毒症可引起内分泌系统中的血糖代谢紊乱,它可以表现为血糖升高和降低以及血糖变异性增加,同时还可以增加死亡及并发症的发生风险^[3-5]。但也有学者提出应激性血糖升高是机体的保护机制,造成血糖指标在脓毒症引起不良后果的可能为积极的降糖治疗后所导致的低血糖。拯救脓毒症运动对所有严重脓毒症患者的建

*基金项目:青海省科技厅重点研发与转化计划项目(No: 2019-SF-132);青海省卫生计生系统指导性计划课题(No: 2018-wjzdx-07)

¹青海省人民医院重症医学科(西宁,810007)

²青海大学附属医院消化科

³青海省第四人民医院重症医学科

通信作者:马四清,E-mail:siqing177@sina.com

议是当血糖超过 10 mmol/L 时开始使用胰岛素治疗,目标是维持血糖在 8~10 mmol/L 之间,并建议未来随机对照试验的设计应考虑高血糖、低血糖和血糖变异性^[6]。因此,本研究拟通过回顾性分析 2017 年 1 月—2019 年 12 月期间收治的脓毒症患者临床资料,观察血糖在脓毒症患者中的变化是否可以预测脓毒症患者的不良结局,并探讨可能的机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

查阅并收集 2017 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日期间在我院住院重症医学科收治的 480 例脓毒症患者的病历资料。纳入标准:符合脓毒症 3.0 的诊断标准^[7]的入科患者。排除标准:伴有严重血液疾病;伴有严重恶性肿瘤疾病;长期使用激素;伴有糖尿病酮症酸中毒,糖尿病高渗性昏迷;妊娠;临床资料不完善。收集患者收住 ICU 时的临床资料,包括民族,性别,来源,诊断,急性生理与慢性健康状况评估系统 II (APACHE II)评分、SOFA 评分、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分、格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scal, GCS)评分、降钙素原(PCT)、IL-6、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、C 反应蛋白(C-reactive protei, CRP)、WBC、淋巴细胞计数(lymphocyt, LY)、血小板计数(PLT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、尿素氮(blood urea nitroge, BUN)、肌酐(creatinin, CREA)、K⁺、Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺、P、Mg²⁺、GLU、血气分析及细菌培养结果等。记录患者 ICU 住院天数及出 ICU 时的预后。

1.2 实验室指标的检测方法

PCT 由德国罗氏公司生产的 Cobas8000 检测。BNP 由美国贝克曼库尔特公司生产的 DXi800 检测。血常规由日本希森美康公司生产的 XN9000 检测。生化指标分析由德国西门子 ADVIA 8134008 全自动生化分析仪进行检测。血气分析指标采用 GEM3500 血气分析仪(美国 IL 公司)进行检测。凝血指标使用日本 Sysmex 株式会社 CA-7000 全自动凝血分析仪检测。血液培养检测使用 BACTEC(TM)FX 血液培养系统(美国 BD 公司)进行检测,细菌 CO₂ 培养温箱为 HF212UV (上海力申科学仪器有限公司),使用 VITEK2-Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统(法国梅里埃)进行细菌鉴定。检测试剂均使用生产厂商的配套试剂。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。使

用单样本 k-s 检验(双侧检验)计量资料是否符合正态分布。非正态分布的计量资料采用 M(Q₁, Q₃)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用四格表或行×列表 χ^2 检验进行分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各入科指标的敏感度、特异度及最大 Youden 指数的界值。运用 COX 回归分析比较不同血糖差值时患者的预后。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的临床资料比较

根据患者离开 ICU 时的状态,将患者分为存活组及死亡组,比较两组的临床资料见表 1;两组的民族构成、性别构成、年龄、病因构成及合并疾病比较,经统计学分析均差异无统计学意义($P > 0.05$);病患来源差异有统计学意义($P < 0.05$),其中病房来源患者的病死率(51.2%)明显高于急诊及外院的患者(38.8%, 37.4%)。存活组及死亡组的临床指标[APACHE II、SOFA、SIRS、GCS、PCT、IL-6、BNP、CRP、PLT、ALB、BUN、CREA、P、PT、APTT、INR、D-二聚体、FDP、心率、呼吸、收缩压、 Δ 血糖(最高血糖与最低血糖差值)、pH、氧合指数(PaO₂/FiO₂, 校正后)、乳酸(Lac)]进行比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 临床指标对脓毒症死亡的预测价值

将表 1 中有意义的入科指标[APACHE II、SOFA、SIRS、GCS、PCT、IL-6、BNP、CRP、PLT、ALB、BUN、CREA、P、PT、APTT、INR、D-二聚体、FDP、心率、呼吸、收缩压、 Δ 血糖、pH、PaO₂/FiO₂(校正后)、Lac]运用受试者工作特征曲线(ROC)对脓毒症死亡的预测价值进行分析,发现 APACHE II、SOFA、Lac 及 Δ 血糖 4 个指标的曲线下面积接近或超过 0.7,他们的敏感度、特异度及最大约登指数下的界值见表 2 和图 1。

2.3 COX 回归分析

以 Δ 血糖的 3.275 mmol/L 为分界,使用 COX 回归分析对比两组的生存函数显示不同 Δ 血糖患者的生存率不同($P < 0.001$)。同时与死亡相关的指标还包括 SOFA、CRP、INR、呼吸频率、Lac。纳入模型的指标同本文 2.2。见表 3、图 2。

2.4 不同 Δ 血糖与临床资料的关系

当血糖波动大于 3.275 mmol/L 时的病死率明显升高(83.0% vs. 15.4%),血糖波动较大组的临床评分(APACHE II、SOFA)明显升高($P < 0.05$),脓毒性休克时血糖更容易出现较大波动,血糖波动较大时革兰阳性菌检出率更高(19.3%)。见表 4。

表1 存活组与死亡组临床资料的比较

例

指标	总体(n=480)	存活组(n=265)	死亡组(n=215)	$\chi^2/Z/t$	P
民族					
汉族/藏族/回族	360/48/57	206/19/32	154/29/25	5.371	0.147
撒拉族加水族加土族	15	8	7		
性别				2.260	0.133
男	313	165	148		
女	167	100	67		
年龄/岁	66(52,77)	65(50,76)	67(54,78)	-1.850	0.064
来源(急诊/病房/外院)	147/242/91	90/118/57	57/124/34	8.251	0.016
原发感染(胸腔/腹腔/头颈)	384/82/14	209/48/8	175/34/6	0.483	0.785
合并高血压	183	101	82	0.001	0.995
合并糖尿病	85	48	37	0.067	0.796
合并冠心病	46	30	16	2.061	0.151
合并休克	178	71	107	26.854	0.001
APACHE II/分	18(13,21)	16(12,20)	21(16,28)	-7.899	0.001
SOFA/分	7(5,10)	6(4,8)	9(6,12)	-7.563	0.001
SIRS/分	2(2,3)	2(2,3)	2(2,3)	-2.862	0.004
GCS/分	15(10,15)	15(11,15)	12(9,15)	-3.632	0.001
PCT/(ng·mL ⁻¹)	2.29(0.58,10.32)	1.36(0.36,7.04)	2.94(1.25,15.28)	-4.374	0.001
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	355(106,1104)	236(77,866)	520(165,1447)	-4.457	0.001
BNP/(pg·mL ⁻¹)	674(281,1451)	504(231,1155)	875(380,1783)	-4.233	0.001
CRP/(mg·dL ⁻¹)	10.14(3.77,21.36)	7.97(3.03,18.28)	13.26(4.74,24.33)	-0.357	0.001
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	10.59(6.91,15.37)	10.60(7.26,15.22)	10.57(6.63,15.60)	-0.489	0.625
LY/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.56(0.33,0.91)	0.61(0.35,0.93)	0.49(0.26,0.88)	-1.861	0.063
HGB/(g·L ⁻¹)	130±38	133±39	126±38	1.787	0.075
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	127(81,187)	135(82,197)	121(78,170)	-2.340	0.019
TBIL/($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)	20.95(14.13,32.90)	21.60(14.35,32.85)	19.90(13.92,33.30)	-0.587	0.557
ALB/(g·L ⁻¹)	27.19±6.00	27.93±6.14	26.28±5.70	3.037	0.003
BUN/(mmol·L ⁻¹)	9.44(6.72,15.43)	8.61(6.33,13.42)	11.06(7.24,19.07)	-4.218	0.001
CREA/($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)	87(59,159)	80(58,126)	97(61,188)	-2.711	0.007
K/(mmol·L ⁻¹)	3.96(3.59,4.34)	4.0(3.6,4.3)	3.9(3.5,4.4)	-0.743	0.458
Na/(mmol·L ⁻¹)	138(134,141)	138(134,141)	138(134,142)	-1.055	0.291
Cl/(mmol·L ⁻¹)	104(99,108)	104(100,108)	104(99,108)	-0.376	0.707
Ca/(mmol·L ⁻¹)	1.94(1.82,2.06)	1.95(1.83,2.06)	1.93(1.81,2.06)	-1.159	0.246
P/(mmol·L ⁻¹)	1.04(0.75,1.38)	1.00(0.76,1.25)	1.12(0.75,1.59)	-2.729	0.006
Mg/(mmol·L ⁻¹)	0.82(0.74,0.93)	0.81(0.73,0.91)	0.84(0.74,0.95)	-1.512	0.131
PT/s	15.1(13.5,18.0)	14.6(13.2,16.8)	16.0(14.1,19.6)	-4.926	0.001
APTT/s	35.8(30.1,45.4)	34.0(29.2,41.4)	39.2(31.8,49.1)	-4.317	0.001
INR	1.28(1.14,1.55)	1.22(1.10,1.42)	1.35(1.18,1.67)	-5.141	0.001
FIB/(g·L ⁻¹)	3.41(2.32,4.65)	3.39(2.44,4.56)	3.42(2.20,4.75)	-0.436	0.663
D-二聚体/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	6.48(3.30,13.03)	5.71(3.03,10.52)	7.41(3.59,14.23)	-2.887	0.004
FDP/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	15.03(8.35,30.13)	13.20(7.32,26.24)	17.62(9.33,33.68)	-3.149	0.002
体温/℃	36.8(36.5,37.3)	36.8(36.5,37.2)	36.8(36.5,37.5)	-0.030	0.976
心率/(次·min ⁻¹)	110(92,130)	104(88,125)	119(101,137)	-4.867	0.001
呼吸/(次·min ⁻¹)	26(21,32)	25(20,30)	28(22,34)	-3.310	0.001
收缩压/mmHg	123±30	127±29	118±31	3.406	0.001
舒张压/mmHg	77(64,88)	78(66,88)	75(62,88)	-1.375	0.169
血糖/(mmol·L ⁻¹)	7.69(6.13,10.21)	7.59(6.16,10.00)	7.73(6.05,10.39)	-0.931	0.352
Δ 血糖/(mmol·L ⁻¹)	2.78(1.34,4.64)	1.51(0.82,2.56)	4.70(3.40,6.21)	-14.798	0.001
住ICU时间/d	5(2,10)	7(4,11)	3(1,9)	-6.801	0.001
pH	7.40(7.32,7.46)	7.42(7.35,7.47)	7.37(7.28,7.45)	-4.189	0.001
PaO ₂ /FiO ₂ (校正后)	205(143,262)	211(155,268)	186(130,244)	-2.816	0.005
Lac/(mmol·L ⁻¹)	2.1(1.3,4.0)	1.7(1.2,3.0)	2.9(1.6,5.7)	-6.711	0.001
革兰阳性菌/例	71	41	30	0.217	0.641
革兰阴性菌/例	180	99	81	0.005	0.943
真菌/例	59	31	28	0.193	0.660
细菌+真菌/例	48	20	28	3.955	0.047

注: HGB为血红蛋白;K为钾离子;Na为钠离子;Cl为氯离子;Ca为钙离子;P为磷离子;Mg为镁离子;PT为凝血酶原时间;APTT为活化部分凝血活酶时间;INR为国际标准化比值;FDP为纤维蛋白原降解产物;pH为血液酸碱度。

表 2 各指标受试者工作特征曲线的结果

指标	AUC	P	敏感 度	特异 度	最大约登 指数的界值
APACHE II	0.711	0.001	0.556	0.766	20.5
SOFA	0.699	0.001	0.516	0.800	8.5
Lac	0.679	0.001	0.586	0.706	2.45 mmol/L
Δ 血糖	0.892	0.001	0.805	0.872	3.275 mmol/L

表 3 COX 回归分析结果

指标	B	SE	Wald	P	Exp(B)
SOFA	0.081	0.020	16.058	0.001	1.085
CRP	0.008	0.004	3.944	0.047	1.008
INR	0.171	0.073	5.464	0.019	1.187
呼吸频率	0.016	0.008	4.220	0.040	1.016
Lac	0.052	0.020	6.795	0.009	1.053
血糖分组	1.840	0.175	110.203	0.001	6.294

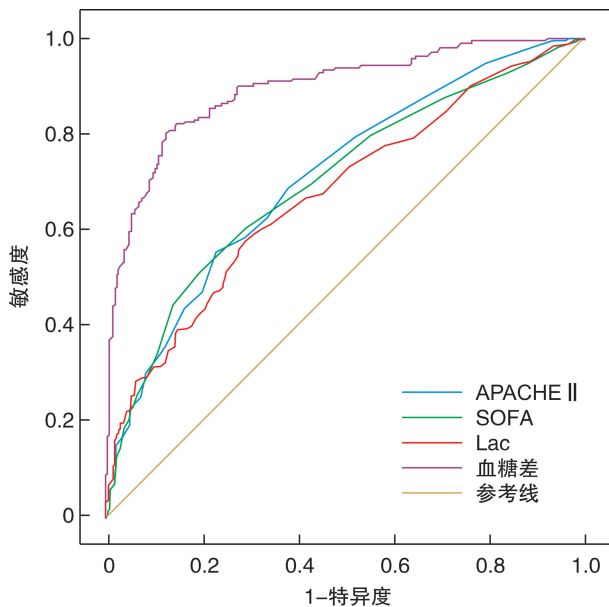


图 1 各指标判断预后的 ROC 曲线

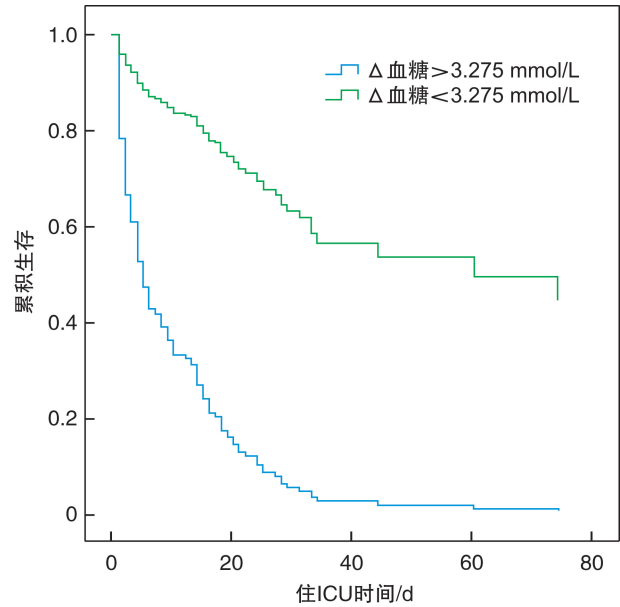


图 2 不同 Δ 血糖的生存函数

表 4 不同 Δ 血糖与临床资料的关系

指标	Δ 血糖 > 3.275 mmol/L	Δ 血糖 < 3.275 mmol/L	χ^2/Z	P	例(%)
例数	207	273			
预后			221.378	0.001	
存活	34(16.4)	231(84.6)			
死亡	173(83.6)	42(15.4)			
APACHE II	20(15,27)	17(13,22)	-4.893	0.001	
SOFA	8(5,11)	7(4,9)	-3.738	0.001	
Lac	2.5(1.4,4.9)	1.9(1.2,3.4)	-3.840	0.001	
合并糖尿病	39(18.8)	46(16.8)	0.320	0.571	
合并休克	94(45.4)	84(30.8)	10.817	0.001	
革兰阳性菌	40(19.3)	31(11.4)	5.931	0.015	
革兰阴性菌	80(38.6)	100(36.6)	0.204	0.651	
真菌	25(12.1)	34(12.5)	0.016	0.901	
细菌加真菌	17(8.2)	31(11.4)	1.292	0.256	

3 讨论

3.1 脓毒症血糖升高的可能机制及对机体的影响

当感染出现后,机体会产生应激反应,如果该反应在机体中战胜感染源则预后向健康转归。但多数情况下,机体在应激反应中失衡,这时会产生更高水平的儿茶酚胺。这种反应由肾上腺调节,在急性应激时由交感神经系统激活,在慢性应激时由

脑下垂体反馈激活^[8-9]。本研究显示,脓毒症患者发生了明显的机体应激,临床表现为呼吸、心率、WBC、IL-6、PCT、CRP、血糖、SIRS、Lac 指标的升高以及 PLT、血清 ALB、pH 的下降。其中死亡组的炎症相关指标 IL-6、PCT、CRP 较存活组明显升高,同时代表血液内环境酸碱平衡的 pH 值也在死亡组明显降低。以上都提示脓毒症时机体的应激

发生了明显的变化。在应激中一定程度的血糖升高被视为保护性和适应性的生理反应。然而,在急性或严重疾病中,应激反应可能会失调,由此产生更高或者更低的血糖。在急性严重疾病中导致高血糖的原因可能是胰岛素分泌不足,无法抵消儿茶酚胺升高血糖的作用,另一方面胰岛素抵抗也发挥着重要作用。至于出现的低血糖,可能是机体糖储量不足,内源性胰岛素分泌过多或医源性药物应用导致。在危重患者中,导致机体损伤的病理性高血糖的精确阈值目前仍不明确。美国糖尿病学会的糖尿病诊治指南^[10]及中国糖尿病指南^[11]建议将空腹血糖大于 6.9 mmol/L 或随机血糖大于 11 mmol/L 作为糖代谢紊乱的阈值,但这些阈值都是基于健康者进行分析得出的。这些值作为造成脓毒症患者机体危害的血糖阈值可能并不准确。血糖升高在脓毒症或者脓毒性休克患者中经常出现,在既往无糖尿病病史的患者中也经常有升高。脓毒症并发的血糖升高是由于炎症介质的过度激活和激素的过度释放引发肝脏糖异生和外周胰岛素抵抗导致。皮质醇、儿茶酚胺、IL-6、TNF- α 单独或者共同刺激机体胰高血糖素的产生,从而分解肝糖原导致机体血糖升高。胰岛素抵抗与机体应激反应的严重程度成正比,可能是由于胰岛素受体后信号通路出现了问题,使胰岛素介导的 GLUT-4 葡萄糖转运蛋白的表达下调导致^[12]。由以上原因引起的血糖升高可能会因某些治疗的干预而进一步恶化,比如儿茶酚胺、葡萄糖、糖皮质激素或营养支持。严重的血糖升高及血糖降低是疾病严重程度的标志,同时可能也是不良预后的重要原因。许多研究人员报道,病死率随着血糖的升高而增加,这说明在某些阈值之上,血糖升高对脓毒症患者是有极大危害的^[13-14]。张玲玲等^[15]的研究发现入院时血糖大于 11.1 mmol/L 是死亡的独立危险因素 ($OR = 1.55, P = 0.03$)。但本研究显示,死亡组的血糖中位数较存活组轻度升高,但差异无统计学意义。血糖升高到多少程度才能造成机体损伤以及高血糖与病死率之间的联系目前仍有分歧,但体内和体外研究已经得出了急性血糖升高可能导致的病理生理学后果:葡萄糖被证明是一种强大的促炎介质,刺激细胞因子的产生,加剧氧化应激反应,从而演变为血糖进一步升高的恶性循环^[16]。在人体临床试验中,高血糖也被证明可以导致血栓,降低内皮血管反应性,损害中性粒细胞趋化和吞噬作用^[17]。

3.2 血糖变化对脓毒症的影响

血糖变化指的是血糖波动的范围,即病程中测量到的最高血糖与最低血糖之间的差值。目前,研究脓毒症病程中血糖变化的数据较少,但近年来相

关研究有增加趋势,这也反映了人们对脓毒症患者病程中血糖变化逐渐重视。有证据表明,除了低血糖,平均血糖外,血糖的波动与脓毒症患者的病死率增加相关^[18-19]。我们的研究也显示,死亡组患者的血糖变化较存活组明显升高 (4.70 vs. 1.51 mmol/L),ROC 曲线分析后提示当血糖大于 3.275 mmol/L 后,对预测患者死亡的敏感度为 80.5%,特异度为 87.2%。当以 3.275 mmol/L 为界值把所有患者分为两组,Cox 回归生存分析发现血糖波动小于 3.275 mmol/L 的生存率明显高于另外一组 ($P < 0.001$)。对脓毒症中血糖变化影响的机制研究尚缺乏,可能是急性血糖波动与氧化应激诱导的内皮功能障碍和内皮细胞凋亡有关^[20]。Kaukonen 等^[21]的数据显示葡萄糖和 Lac 水平都与病死率增加有关,这包括了低血糖。但与高血糖症相比,高乳酸血症似乎与病死率更密切相关。在对 7925 例危重患者同时进行的葡萄糖和乳酸进行了 Logistic 分析,并得出如果将乳酸纳入模型,高血糖和病死率之间没有关联。这提示高血糖和死亡之间的关系可能更加复杂。我们的研究也显示死亡组的 Lac 水平明显升高,乳酸升高代表着氧利用障碍,这与严重疾病后期的微循环障碍表现相一致。

3.3 低血糖对脓毒症的影响

严重低血糖,定义为血糖低于 2.2 mmol/L (40 mg/dL),在出现脓毒症的患者中较为常见^[22-23],患病率与疾病严重程度密切相关。本组研究中未观察到严重低血糖的患者,可能是因为我们的患者未接受强化胰岛素治疗。强化胰岛素治疗是低血糖发生的最重要的危险因素;强化胰岛素治疗和低血糖之间的关系已在几个大型、前瞻性、随机对照试验中得到一致证明^[24]。由于低血糖常发生在疾病严重程度更高的患者中,因此,死亡风险也更高。一般来说,低血糖是死亡的独立危险因素。一项前瞻性研究数据表明,即使是中度低血糖 (2.2 mmol/L < 血糖 < 3.9 mmol/L) 也与死亡风险增加有关,血糖浓度越低,相关性越强^[25]。低血糖增加脓毒症病死率的机制目前尚未完全明确,可能是由于神经元或者神经系统的损伤导致,因为神经元只能利用葡萄糖,在低血糖环境下极易受到损害,但是这种学说还缺乏相关的神经研究^[26]。还应注意,即使在不使用胰岛素的情况下,有些患者也会出现病理性低血糖,比如 Krinsley 等^[27]的一项对 102 例发生严重低血糖的危重患者的回顾性观察研究,发现 27.5% 的患者在低血糖发生后 12 h 内没有接受胰岛素治疗。此时出现低血糖的原因可能是体内糖原分解或糖异生受阻。

3.4 研究的其他发现

本研究的其他结果提示不同民族,不同性别,不同原发感染源以及是否合并高血压、糖尿病、冠心病的病死率无明显差异。但入 ICU 时合并休克的病死率明显升高(49.8% vs. 26.8%)。死亡组的 APACHE II 中位数较存活组明显升高(21 vs. 16)。同样,死亡组的 SOFA 中位数较存活组明显升高(9 vs. 6)。这与既往的研究^[28-31]相似,但年龄的 P 值接近 0.05,如果增加例数,差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组在入 ICU 的 SOFA 评分更高,这在实验室指标中充分验证,包括肝功能、肾功能以及凝血功能在内的指标均提示明显高于存活组。尤其是凝血指标中的 D-二聚体及 FDP,既往的研究显示,二者的升高与死亡显著相关^[32-33]。校正后的氧合指数在死亡组明显下降,可能的原因是本组脓毒症的原发病多来源于胸腔,约 80% 来源于肺部感染。值得注意的是血清 P 离子,尿素氮及血肌酐在存活组与死亡组均差异有统计学意义($P < 0.05$)。机体磷清除主要在肾脏,磷的代谢紊乱在 AKI 与晚期慢性肾病患者中较常见^[34]。这与刘名胜等^[35]及胡晓宁等^[36]的研究结果一致。脓毒性 AKI 患者出现血磷水平升高可能是由于磷酸盐在酸中毒时从细胞内转移到细胞外,以及肾功能下降引起的继发性甲状旁腺功能亢进所致,但高血磷水平与不良结局之间的关联机制目前并不完全清楚,可能的原因包括:血磷可以促进炎症因子的释放加重炎症风暴而损伤细胞,组织或器官^[37];血磷水平的增加可以提高成纤维细胞生长因子-23 的浓度,后者对心血管系统产生直接的毒性作用^[38];血磷水平的升高可以使磷进入细胞导致线粒体损伤;高磷血症可能降低游离血钙水平而增加相关的神经和心血管并发症风险,如恶性心律失常^[37]。既往的研究显示细菌加真菌的双重感染可以明显增加呼吸机使用天数^[39]。而本研究显示细菌加真菌的双重感染可以使患者的病死率升高($P = 0.047$),真菌感染提示患者的免疫功能不全,但数据显示死亡组的 LY 与存活组比较,差异无统计学意义($P = 0.063$), P 值接近 0.05,如果继续增加样本量可能会出现阳性结果。进一步的分析提示血糖波动较大患者感染革兰氏阳性菌的概率较大。冯月华等^[40]与陈晓英等^[41]的研究与我们的结果相左,他们的研究均发现血糖异常的患儿更容易发生革兰氏阴性菌及真菌感染,可能的原因是研究对象的不同以及血糖异常的定义不同。

综上所述,我们的研究发现血糖波动大于 3.275 mmol/L 时的患者的病死率明显升高;疾病严重程度越高,血糖波动越大。遗憾的是虽然有统计学意义的指标较多,但根据 EPV 条件本研究无法使用 Logistic 回归分析。下一步的工作是继续

收集病例并在统计条件符合的情况下进行回归分析,希望得出血糖升高的死亡风险比。同时本研究并严格未区分肠内、肠外或混合营养时的血糖波动,可能会出现偏倚。期待更多其他地区的相关研究。

参考文献

- [1] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7):417-427.
- [2] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7):407-420.
- [3] 张霖,周婉,陈剑. 脓毒症糖代谢紊乱的发生机制及治疗[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(9):753-755.
- [4] Magee F, Bailey M, Pilcher DV, et al. Early glycemia and mortality in critically ill septic patients: Interaction with insulin-treated diabetes[J]. *J Crit Care*, 2018, 45:170-177.
- [5] Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, et al. Management of critically ill patients with diabetes[J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(3):89-96.
- [6] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [7] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [8] Huang M, Cai SL, Su JQ. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21):5376.
- [9] Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, et al. Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal-amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43:46-53.
- [10] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1):S14-S31.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [12] Plummer MP, Deane AM. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis[J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(2):309-319.
- [13] Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycaemia[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(7):648-653.
- [14] Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, et al. Assess-

- ment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014, 26(1): 71-76.
- [15] 张玲玲,王颖.糖尿病和入院高血糖对严重脓毒症患者预后的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(4): 323-326.
- [16] Yu WK, Li WQ, Li N, et al. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(8): 1824-1827.
- [17] Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(7): 1624-1633.
- [18] Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, et al. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability [J]. *Crit Care*, 2008, 12(5): R129.
- [19] Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2316-2321.
- [20] Finfer S. Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis: resuscitation fluids and glucose control [J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 200-205.
- [21] Kaukonen KM, Bailey M, Egi M, et al. Stress hyperlactatemia modifies the relationship between stress hyperglycemia and outcome: a retrospective observational study [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(6): 1379-1385.
- [22] COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2010, 303(4): 341-348.
- [23] Martin-Loeches I, Levy MM, Artigas A. Management of severe sepsis: advances, challenges, and current status [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2079-2088.
- [24] Brunkhorst FM, 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.
- [25] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(12): 1108-1118.
- [26] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(3): 217-224.
- [27] Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(10): 2262-2267.
- [28] 王皓,辛娜,许雪侠,等.临床指标与ICU老年肺部感染患者预后的关系[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2021, 7(1): 14-20.
- [29] 王皓,孙斌,阿祥仁,等.28例重症COVID-19患者临床资料分析[J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2021, 42(2): 104-112.
- [30] 张志彪,严丽. PCT、LAC/ScvO₂ 比值对脓毒症患者病情危重程度与预后的评估价值[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(2): 119-123.
- [31] 郭金玲,张长春,贾晓君,等.多种生物标志物在脓毒症患者中的临床价值[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(11): 826-829.
- [32] 王皓,马四清,孙斌.不同细菌感染对脓毒症病情严重程度及预后的影响观察[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(12): 72-77.
- [33] 王子文,王登基,徐晓梅,等. APACHE II 评分联合血清 PCT、D-D、LCR 对脓毒症患者预后不良的预测研究[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(2): 126-130.
- [34] Cho AY, Yoon HJ, Lee KY, et al. Clinical characteristics of sepsis-induced acute kidney injury in patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 403-409.
- [35] 刘名胜,邢柏.血磷水平对接受持续性肾脏替代治疗脓毒性急性肾损伤患者预后的影响[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(9): 835-841.
- [36] 胡晓宁,王佳,耿静,等.脓毒症致急性肾损伤患者 miR-142-3p 与 PCT 的关系及预测病死率的价值[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(1): 38-42.
- [37] Jung SY, Kwon J, Park S, et al. Phosphate is a potential biomarker of disease severity and predicts adverse outcomes in acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0191290.
- [38] Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5): 1103-1111.
- [39] 王皓,孙斌,石青军.不同病原菌与呼吸机相关肺炎患者机械通气时间关系的研究[J]. *中国临床实用医学*, 2019, 10(4): 17-21.
- [40] 冯月华,赵万建,李军华,等.不同病原菌新生儿败血症患儿血糖异常、血小板计数、白细胞计数及C反应蛋白的变化研究[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(4): 422-425.
- [41] 陈晓英,仇丽华,江倩男,等.不同病原菌新生儿败血症临床特点研究[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2017, 32(2): 115-118.

(收稿日期:2021-06-03)