

· 论 著 ·

## 强化胰岛素治疗对低心排量脓毒症患者心功能的影响

肖诗柔<sup>a</sup>, 张任飞<sup>b</sup>, 冯喆<sup>a</sup>

(北京医院 a. 外科 ICU; b. 保健医疗部 国家老年中心, 北京 100730)

**【摘要】目的:** 观察胰岛素强化治疗对低心排量脓毒症患者心功能的影响。**方法:** 将北京医院外科 ICU 2013 年 3 月至 2018 年 7 月收治的低心排血量的脓毒症患者随机分为强化组及常规组, 比较 2 组患者在治疗后 6 h 及 72 h 后的肌酸肌酶同工酶 (creatinine kinase-MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 及心指数 (cardiac index, CI)。**结果:** 治疗 6 h 后常规组 LVEF 值及 CI 高于强化组 ( $P < 0.05$ ), 强化组治疗 72 h 时血清 CK-MB、cTn-I 水平较常规组明显降低 ( $P < 0.05$ ), LVEF 值及 CI 高于常规组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 对于低心排血量的脓毒症患者, 急性期时 (6 h) 胰岛素的常规治疗能带来较好的心脏功能结果, 而在后续治疗期 (72 h), 胰岛素强化组在达到目标血糖控制后可以有效地改善患者心肌损伤及促进心功能的恢复。

**【关键词】** 胰岛素强化治疗; 脓毒症; 低心排量

**【中图分类号】** R977.15

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)10-0033-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.008

## Effect of intensive insulin therapy on cardiac function in sepsis patients with low cardiac output

XIAO Shi-rou<sup>a</sup>, ZHANG Ren-fei<sup>b</sup>, FENG Zhe<sup>a</sup>

(a. Surgical Intensive Care Unit; b. Geriatrics Medicine Department, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

**【Abstract】 Objective:** To study the effects of intensive insuline therapy on cardiac function in sepsis patients with low cardiac output. **Method:** Severe sepsis patients with low cardiac output admitted to surgical ICU of Beijing Hospital from March 2013 to July 2018 were randomly divided into intensive group and routine group. CK-MB, cTnI, EF value and cardiac index (CI) were compared between the two groups 6 hours and 72 hours after treatment. **Results:** After 6 hours of treatment, the value of LVEF and CI of the routine group were higher than those in the intensive group ( $P < 0.05$ ). After 72 hours of treatment, the levels of serum CK-MB and cTn-I in the intensive group were significantly lower than that in the routine group ( $P < 0.05$ ), and value of LVEF and CI in the intensive group were significantly higher than that in the routine group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** For the severe sepsis patients with low cardiac output, conventional treatment of insulin in the acute phase (6 h) is more likely to result in better cardiac function, while in the subsequent treatment period (72 h), the intensive insulin therapy group has achieved target glycemic control, and can effectively improve the recovery of myocardial damage and promote cardiac function.

**【Key words】** intensive insulin therapy; sepsis; low cardiac output

脓毒症是指宿主对感染的反应失调而致的危及生命的器官功能障碍, 因内分泌及代谢紊乱导致血糖升高, 直接或间接抑制心功能<sup>[1]</sup>。研究证实, 脓毒症可引起心肌收缩功能抑制, 造成心肌损害; 以心肌酶标志物上升、射血分数及心指数等下降为主要特征<sup>[2]</sup>。有指南建议控制目标血糖

$< 10.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 以提高存活率<sup>[3]</sup>, 该血糖水平是基于强化胰岛素治疗可能导致脓毒症患者低血糖事件发生率的增高而制定的; 也有观点认为通过胰岛素强化治疗, 将脓毒症患者控制目标血糖  $< 8.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  可改善脓毒症造成的心脏并发症 (心肌损伤、心肌顿抑等) 与预后不良<sup>[4]</sup>, 近

[收稿日期] 2019-01-20

[作者简介] 肖诗柔, 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 危重症医学, 血流动力学, 感染病学; Tel: (010)85136412; E-mail: 312976495@qq.com

年来亦有国内小样本研究支持强化胰岛素治疗观点<sup>[5]</sup>。本研究通过强化胰岛素治疗对比常规胰岛素治疗,探讨不同目标血糖管理对脓毒症患者心脏功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2013年3月至2018年7月北京医院(以下简称我院)外科ICU收治的低心排量脓毒症患者。入选标准:①脓毒症诊断标准采用2003年美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)及危重医学学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)提出的脓毒症诊断标准<sup>[6]</sup>;②经早期液体复苏后心指数(cardiac index, CI) < 3 L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>或超声心动图示左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 45%。排除标准:①既往确诊糖尿病患者;②对胰岛素过敏者;③孕妇及哺乳期者。对可纳入研究的患者予以病情及治疗告知,获取患者或家属的同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样与分组方法** 选取研究期间内符合上述条件的患者,并随机分为强化组和常规组。

**1.2.2 治疗方法** 患者因病情需要已留置深静脉及股动脉置管,应用PiCCO监测仪(德国Pulsion公司)进行血流动力学监测,应用床旁超声(Philips IE33)进行经胸壁超声心动图检测。强化组预设24 h平均血糖控制在4.4~8.1 mmol·L<sup>-1</sup>;常规组预设24 h平均血糖控制在8.2~12.0 mmol·L<sup>-1</sup>。参照胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒时静脉胰岛素的使用方法,50 u短效生物合成人胰岛素注射液(诺和灵R注射液,诺和诺德公司)加0.9%氯化钠溶液至50 mL用微量注射泵持续静脉注射。然后根据血糖水平调整剂量,血糖进入下降期后及时减量以避免低血糖反应。其他治疗对照组与常规组均参照《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗指南2016》<sup>[3]</sup>的方法,血管活性药物统一选用去甲肾上腺素0.01~0.10 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>维持平均动脉压(mean artery pressure, MAP) > 65 mmHg,根据病情及时调整治疗方案。

**1.2.3 观察指标** ①用快速血糖仪取指尖血,初始每隔1~2 h监测血糖,血糖稳定后每隔4 h监测

血糖;②应用PiCCO监测仪进行血流动力学监测,记录CI;③由经过经胸心脏超声培训的同位高年资主治医师于患者治疗后6 h及72 h固定时段(09:00~10:00),采用二维双平面simpson法测定LVEF;④于患者治疗后6 h及72 h取静脉血,采用全自动生化仪测定肌酸肌酶同工酶(creatin kinase-MB, CK-MB)和心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI),采用化学发光法测定cTnI;⑤观察并记录用药过程中可能出现的不良反应,如快速心律失常、低血压、皮疹、血小板减少、肝损伤、肾损伤等。

### 1.3 统计分析

采用SPSS 13.0软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

研究共纳入患者26例,男16例,女10例,其中重症肺炎10例,急性胰腺炎2例,急性胆囊炎、急性化脓性梗阻性胆管炎6例,消化道穿孔、弥漫性腹膜炎3例,结肠癌术后1例,肠梗阻1例,壶腹癌术后1例,主动脉夹层动脉瘤术后1例,子宫内膜癌术后1例。其中有心血管系统基础病史患者18例,分别是高血压、阵发房颤10例,冠心病、陈旧性心,心肌梗死7例,高血压、主动脉夹层1例。2组患者治疗前性别、年龄、体温、心率、平均动脉压、治疗前血糖水平及APACHE II评分水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),详见表1。

表1 治疗前2组患者基本资料( $n=26$ )

基本资料	常规组	强化组
男/女(例)	9/4	7/6
年龄(岁)	75.3 ± 6.4	76.6 ± 5.1
体温(℃)	38.3 ± 1.2	38.0 ± 1.3
心率(次·min <sup>-1</sup> )	113.5 ± 26.2	112.4 ± 29.8
平均动脉压(mmHg)	72.2 ± 7.3	70.5 ± 5.8
治疗前血糖(mmol·L <sup>-1</sup> )	10.5 ± 3.4	11.2 ± 2.9
APACHE II评分(分)	20.5 ± 7.3	21.8 ± 8.1

## 2.2 治疗不同时间2组患者血流动力学参数比较

治疗6 h时常规治疗组患者的CI及LVEF均优于强化组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗72 h时强化组患者的CI及LVEF均明显优于常规治疗组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 2组患者治疗6 h及72 h时血流动力学对比( $n=13, \bar{x} \pm s$ )

指标	常规组	强化组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CI( $L \cdot \min^{-1} \cdot m^{-2}$ )				
治疗6 h	$2.3 \pm 0.7$	$2.0 \pm 0.6$	1.788	$<0.05$
治疗72 h	$2.5 \pm 0.5$	$2.9 \pm 0.6$	1.982	$<0.05$
LVEF(%)				
治疗6 h	$43 \pm 3$	$39 \pm 2$	1.816	$<0.05$
治疗72 h	$50 \pm 7$	$60 \pm 6$	2.174	$<0.05$

## 2.3 治疗不同时间2组患者心肌损伤标志物比较

治疗6 h时CK-MB及cTnI常规组与强化组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),72 h时强化组患者的CK-MB及cTnI均明显低于常规治疗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

表3 2组患者治疗6 h及72 h时心肌酶标志物结果对比( $n=13, \bar{x} \pm s$ )

指标	常规组	强化组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CK-MB( $U \cdot L^{-1}$ )				
治疗6 h	$23.8 \pm 4.3$	$24.3 \pm 3.8$	0.698	$>0.05$
治疗72 h	$30.8 \pm 2.6$	$23.4 \pm 3.4$	2.681	$<0.05$
cTnI( $\mu g \cdot L^{-1}$ )				
治疗6 h	$0.18 \pm 0.08$	$0.20 \pm 0.10$	0.712	$>0.05$
治疗72 h	$1.06 \pm 0.41$	$0.34 \pm 0.03$	3.045	$<0.05$

## 2.4 不良反应发生情况

强化组有2例患者在治疗过程中出现了低血糖( $< 3.2 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ),立即予以50%葡萄糖注射液20~40 mL快速静脉注射,注射后每20 min监测指尖血糖,纠正血糖至 $> 4.0 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ,未发现与用药相关的过敏等不良反应。

## 3 讨论

本研究显示,脓毒血症急性期时( $< 6 \text{ h}$ )胰

岛素的常规治疗较胰岛素强化治疗能够带来较好的心脏功能结果,我们推测此时应用强化胰岛素治疗,大量的血液中的葡萄糖转入进全身体细胞内,而此种转运存在方式及种类的不均一性,引起了心肌细胞摄取葡萄糖的量绝对或相对不足,进而导致心肌收缩力下降和心律失常<sup>[7]</sup>。

在脓毒症过程中,多种机制参与了心肌功能的抑制和心肌细胞的损伤<sup>[8-10]</sup>,其中高血糖在脓毒症过程中有较强的促炎作用,炎症因子通过破坏心肌细胞的结构和功能,损害心功能<sup>[11]</sup>。脓毒症时对心肌细胞的损害多为细胞亚微结构改变,心肌内肌钙蛋白裂解为较小片段,心肌细胞膜通透性增加,从而导致血浆肌钙蛋白水平升高,对心肌功能造成严重影响<sup>[12]</sup>。强化胰岛素治疗可通过抑制炎症反应及抗氧化作用,减少心肌细胞凋亡<sup>[13]</sup>。有研究显示,离体心肌细胞损伤和在体大鼠缺血再灌注模型中胰岛素可以抑制肿瘤坏死因子产生,阻断中性粒细胞聚集,通过减少梗死面积和细胞凋亡阻止心肌损伤<sup>[14]</sup>。由此推测,强化胰岛素治疗联合目标血糖管理改善心功能的作用可能与炎症反应的减少有关,其具体机制有待于进一步探讨。

2012年ACCP及SCCM制定了针对危重症患者静脉使用胰岛素控制血糖的专门指南<sup>[15]</sup>,建议对于绝大多数成人危重症患者,血糖 $> 8.3 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ( $150 \text{ mg} \cdot dL^{-1}$ )时应开始胰岛素治疗,并尽量保持在 $10.0 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ( $180 \text{ mg} \cdot dL^{-1}$ )以下,同时避免低血糖的发生( $< 3.89 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ 即 $< 70 \text{ mg} \cdot dL^{-1}$ )。2014年的中国脓毒症休克指南指出,相比较于传统血糖控制方案,强化胰岛素治疗并未降低ICU患者的病死率,反而增加了严重低血糖事件的发生<sup>[12]</sup>,但相关引用文献缺少针对心功能影响的亚组分析。2016年的拯救脓毒症管理国际指南基本沿用了2012年SCCM的标准,并指出强化胰岛素治疗对危重症患者的结局及远期预后仍需大样本量数据的分析研究<sup>[3]</sup>。

鉴于50%的严重脓毒症或脓毒症休克的患者存在心功能抑制<sup>[16]</sup>,我们建议所有初始血糖 $> 8.3 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ( $150 \text{ mg} \cdot dL^{-1}$ )的严重脓毒症或脓毒症休克的患者进入ICU后开始接受胰岛素强化治疗,每隔1~2 h动态监测血糖变化,直到血糖及胰岛素用量稳定后可每4 h监测1次,如果患者有动脉置管,建议使用动脉血血糖监测,而对床旁获得的毛细血

管血糖的解释需要慎重<sup>[17]</sup>。

本研究不足之处在于：①样本量小，未设空白对照组，不能观察未使用胰岛素的情况下对患者心功能的影响；②研究纳入均为老年患者，大部分存在心血管系统基础疾病，样本选择方面可能带来未知偏倚；③未监测用药后动脉血氧饱和度和中心静脉血氧饱和度，未能评价应用2种胰岛素用药方案后对全身氧供和氧耗的影响；④为了避免试验过程中大容量液体交换，纳入患者均应用了血管活性药物，因此本结果无法排除不同剂量的血管活性药物对心功能影响的混杂因素。

综上，在积极抗炎治疗和液体复苏的基础上，强化胰岛素治疗对脓毒症心功能不全有保护作用，实时动态监测血糖，避免低血糖发生，对改善脓毒症远期心功能不全的作用明显，但对于患者整体远期预后的效果如何仍需进一步观察。

#### 【参考文献】

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Vincent J L. Hemodynamic support in septic shock [J]. Intensive Care Med, 2011, 27(Suppl): S80-S92.
- [3] Dellinger R P, Carlet J M, Levy M M, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2016 [J]. Crit Care Med, 2012, 35(1): 146-170.
- [4] 邱海渡, 刘大为. 《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(1): 2004 严重感染和感染性休克治疗指南概要 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(7): 390-393.
- [5] 刘三金. 危重症患者应激性高血糖护理及血糖调控对预后的影响观察 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(3): 174-175.
- [6] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.
- [7] Dickerson R N, Wilson V C, Maish G O, et al. Transitional NPH insulin therapy for critically ill patients receiving continuous enteral nutrition and intravenous regular human insulin [J]. JPEN, 2013, 37(4): 506-516.
- [8] Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2013, 11(3): 187-195.
- [9] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction [J]. Crit Care Med, 2007, 35(6): 1599-1608.
- [10] Antonucci E. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestation and treatment [J]. Crit Care, 2014, 9(4): 500-511.
- [11] Ferreira M T, Manso A S, Gaspar P, et al. Effect of oxygen on glucose metabolism: utilization of lactate in staphylococcus aureus as revealed by in vivo NMR studies [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58277.
- [12] 冯恩民, 孙华, 夏延贞. 氢化可的松对兔脓毒症早期心肌功能的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(12): 719-721.
- [13] Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(16): 1437-1439.
- [14] Li J, Zhang H F, Wu F, et al. Insulin inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  induction in myocardial ischemia reperfusion: role of Akt and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation [J]. Crit Care Med, 2008, 36(5): 1551-1558.
- [15] SCCM/Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2012, 40: 3251-3276.
- [16] Flierl Michael A, Rittirsch D, Huber L, et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis [J]. Mol Med, 2008, 14(5/6): 327-336.
- [17] 中华医学会重症医学分会. 2014 中国严重脓毒症/脓毒症休克指南 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.

(本文编辑: 杨昕)