

· 胰腺疾病的规范化治疗 ·

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

焦作义 尚轶 罗长江 俞泽元 周辉年 赵斌 李玉民

【摘要】 目的 比较早期强化胰岛素治疗与适度胰岛素治疗对重症急性胰腺炎(SAP)患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2005 年 1 月至 2009 年 12 月兰州大学第二医院普通外科收治的 78 例 SAP 合并高血糖症患者的临床资料。根据治疗方案,分为强化组(31 例)和适度组(47 例),强化组维持血糖在 0.80~1.10 g/L(4.4~6.1 mmol/L),而适度组维持血糖在 1.44~1.80 g/L(8.0~10.0 mmol/L),比较两种血糖控制策略对患者预后的影响。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。**结果** 两组患者接受胰岛素治疗情况:(1)血糖控制:强化组平均每日胰岛素用量为(35±11)u,平均晨测空腹血糖为(1.02±0.13)g/L[(5.7±0.7)mmol/L],10%(3/31)的患者发生严重低血糖症;适度组平均每日胰岛素用量为(24±15)u,平均晨测空腹血糖为(1.58±0.21)g/L[(8.8±1.2)mmol/L],2%(1/47)的患者发生严重低血糖症。两组患者平均每日胰岛素用量比较,差异有统计学意义($t=12.76, P<0.05$);而两组患者严重低血糖症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.91, P>0.05$)。(2)营养指标:强化组和适度组患者入院第 14 天的 Alb 分别为(34±6)g/L 和(35±5)g/L,前白蛋白分别为(231±31)mg/L 和(241±29)mg/L,两组比较,差异无统计学意义($t=-1.94, -1.68, P>0.05$)。(3)临床预后:强化组和适度组患者腹腔感染、循环障碍、呼吸障碍、获得性肾功能损害发生率分别为 23%(7/31)、32%(10/31)、26%(8/31)、13%(4/31)和 26%(12/47)、36%(17/47)、30%(14/47)、23%(11/47),入院第 14 天 APACHE II 评分分别为(9±4)分和(9±3)分,两组患者 4 种并发症发生率和 APACHE II 评分比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.09, 0.13, 0.15, 1.33, t=-0.60, P>0.05$)。强化组和适度组分别有 13%(4/31)和 15%(7/47)的患者因 MODS 死亡,其中强化组 2 例、适度组 6 例合并脓毒症。两组患者病死率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0, P>0.05$)。**结论** 与适度胰岛素治疗比较,早期强化胰岛素治疗并不能显著改善 SAP 患者的预后,SAP 高血糖症患者实施适度胰岛素治疗是合理可行的。

【关键词】 重症急性胰腺炎; 预后; 胰岛素

Effects of early intensive and moderate insulin therapy on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis JIAO Zuo-yi, SHANG Yi, LUO Chang-jiang, YU Ze-yuan, ZHOU Hui-nian, ZHAO Bin, LI Yu-min. Department of General Surgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China
Corresponding author: LI Yu-min, Email: liym@lzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the efficacies of early intensive and moderate insulin therapy on the prognosis of patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods** The clinical data of 78 patients with SAP complicated by hyperglycemia who were admitted to the Second Hospital of Lanzhou University from January 2005 to December 2009 were retrospectively analyzed. All patients were divided into the intensive insulin therapy (IIT) group (31 patients) and moderate insulin therapy (MIT) group (47 patients). The target levels of blood glucose were 0.80-1.10 g/L(4.4-6.1 mmol/L) in the IIT group and 1.44-1.80 g/L(8.0-10.0 mmol/L) in the MIT group, respectively. The effects of the 2 therapies on the prognosis of the patients were compared. All data were analyzed by the t test or chi-square test. **Results** The daily intravenous insulin dosage, fasting glucose level and incidence of severe hypoglycemia were (35±11)u, (1.02±0.13)g/L[(5.7±0.7)mmol/L] and 10%(3/31) in the IIT group, and (24±15)u, (1.58±0.21)g/L[(8.8±1.2)mmol/L] and 2%(1/47) in the MIT group. A significant difference was detected in the daily intravenous insulin dosage between the 2 groups($t=12.76, P<$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.04.009

基金项目: 陇原青年创新人才扶持计划(2008 年); 兰州大学中央高校基本科研业务费专项基金(lzujbky-2009-104)

作者单位: 730030 兰州大学第二医院普通外科、甘肃省消化肿瘤重点实验室

通信作者: 李玉民, Email: liym@lzu.edu.cn

0.05), but no significant difference was detected in the incidence of severe hypoglycemia between the 2 groups ($\chi^2 = 0.91, P > 0.05$). The levels of albumin and prealbumin on the 14th day were $(34 \pm 6) \text{ g/L}$ and $(231 \pm 31) \text{ mg/L}$ in the IIT group, and $(35 \pm 5) \text{ g/L}$ and $(241 \pm 29) \text{ mg/L}$ in the MIT group, respectively, with no significant difference between the 2 groups ($t = -1.94, -1.68, P > 0.05$). The incidences of abdominal infection, circulatory dysfunction, respiratory dysfunction and acquired kidney injury were 23% (7/31), 32% (10/31), 26% (8/31) and 13% (4/31) in the IIT group, and 26% (12/47), 36% (17/47), 30% (14/47) and 23% (11/47) in the MIT group, with no significant difference between the 2 groups ($\chi^2 = 0.09, 0.13, 0.15, 1.33, P > 0.05$). The scores of APACHE II on the 14th day were 9 ± 4 in the IIT group and 9 ± 3 in the MIT group, respectively, with no significant difference between the 2 groups ($t = -0.60, P > 0.05$). There were 4 (13%) patients in the IIT group and 7 (15%) patients in the MIT group died of multi-organ dysfunction syndrome, including 2 patients in the IIT group and 6 patients in the MIT group complicated with sepsis. There was no significant difference in the mortality between the 2 groups ($\chi^2 = 0, P > 0.05$). **Conclusions** Compared with MIT, early IIT could not improve the prognosis of the patients with SAP. MIT is appropriate for SAP patients complicated with hyperglycemia.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Prognosis; Insulin

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 患者血糖异常率高达 30%~76%, 这严重影响患者的预后^[1-4]。近 10 年来, 强化胰岛素治疗 (intensive insulin treatment, IIT) 策略在危重病血糖控制领域被广泛接受和应用。但近 5 年来, 国外一些学者在临床应用中发现 IIT 的不足, 如严重低血糖反应导致的严重神经系统并发症, IIT 并不能显著改善危重病患者的预后等^[5-8]。本研究回顾性分析 2005 年 1 月至 2009 年 12 月我科收治的 78 例 SAP 合并高血糖症患者的临床资料, 比较早期 IIT 和适度胰岛素治疗对 SAP 患者预后的影响, 旨在探讨更加安全和适宜的 SAP 血糖调控策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组符合标准的 SAP 合并糖尿病患者 78 例, 男 46 例, 女 32 例; 年龄 24~65 岁, 平均年龄 (48 ± 8) 岁。胆源性胰腺炎 55 例, 酒精性胰腺炎 14 例, 其他原因 9 例; 住院前有明确糖尿病史者 6 例。根据治疗方法分为强化组和适度组, 进行回顾性队列研究。强化组: 31 例, 男 22 例, 女 9 例; 平均年龄 (47 ± 8) 岁。胆源性胰腺炎 21 例, 其他原因 10 例; 入院第 1 天 Ranson 评分 (5 ± 2) 分, APACHE II 评分 (13 ± 5) 分。适度组: 47 例, 男 33 例, 女 14 例; 平均年龄 (49 ± 8) 岁。胆源性胰腺炎 34 例, 其他原因 13 例; 入院第 1 天 Ranson 评分 (6 ± 2) 分, APACHE II 评分 (14 ± 5) 分。两组患者性别、病因学构成、年龄、入院时 Ranson 评分、APACHE II 评分比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。本研究中, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 符合 1992 年美国亚特兰大会议

SAP 诊断标准; (2) 入院时空腹血糖值 $> 1.26 \text{ g/L}$ ($> 7.0 \text{ mmol/L}$)。排除标准: 住院生存时间 $< 14 \text{ d}$ 者^[9]。高血糖症参照世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准定义为: 空腹血糖值 $> 1.26 \text{ g/L}$ ($> 7.0 \text{ mmol/L}$) 或者餐后 2 h 血糖值 $> 2.00 \text{ g/L}$ ($> 11.1 \text{ mmol/L}$)^[8]。SAP 早期定义为 SAP 发作后 2 周以内^[9]。

1.3 SAP 治疗方案

非手术治疗方案包括: 重症监护, 液体复苏, 器官功能支持, 预防使用抗生素, 中药清胰汤管饲或灌肠, 营养支持治疗和禁食、胃肠减压、生长抑素、抑酸等胰腺休息疗法。营养支持治疗原则: 当血流动力学平稳, 肠功能未恢复前采用全胃肠外营养, 24 h 非蛋白热量 20~30 kcal/kg, 其中脂肪所占比例为 40%~50%; 一旦肠道功能恢复, 尽早开始经鼻肠管或空肠造瘘管的肠内营养治疗, 根据肠功能选用合适的营养配方、浓度及速度逐步增加输注量, 并根据患者耐受性灵活调整。

手术方案: 胆源性胰腺炎如合并胆道梗阻及胆道结石, 首选十二指肠镜下 Oddi 括约肌切开取石及 ENBD, 择期行胆囊切除术、胆总管探查术及腹腔引流术。腹腔大量积液者, 常规选择床旁小切口腹腔引流术。SAP 保守治疗过程中如出现胰腺坏死继发感染及腹腔间室综合征时, 积极外科手术引流, 可选择胰腺坏死组织清除术、腹腔引流术、腹膜后引流术、肠道内减压术及空肠营养性造瘘术; 病变局限者也可考虑超声或 CT 引导下经皮穿刺引流术^[9]。

1.4 血糖控制及监测方案

强化组: 当血糖值 $> 1.10 \text{ g/L}$ ($> 6.1 \text{ mmol/L}$) 时即开始静脉微量泵注射普通胰岛素控制血糖, 当血糖值达到 0.90 g/L (5.0 mmol/L) 时胰岛素逐步减量直至停药, 维持血糖 $0.80 \sim 1.10 \text{ g/L}$ ($4.4 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$)^[5]。

适度组:当血糖值 >1.80 g/L (>10.0 mmol/L) 时即开始静脉微量泵注射普通胰岛素控制血糖,当血糖值达到 1.44 g/L (8.0 mmol/L) 时胰岛素逐步减量直至停药,维持血糖 $1.44 \sim 1.80$ g/L ($8.0 \sim 10.0$ mmol/L)。

患者开始胰岛素静脉输注治疗后,一般每 2 h 测量 1 次血糖,血糖达到目的范围且稳定后,改为每 4 h 测量 1 次。在胰岛素治疗过程中,若怀疑患者存在高血糖症或低血糖症,护士随时进行血糖测定。常规血糖监测采用针刺法取毛细血管全血,快速血糖仪即时检测。

1.5 观察指标

住院患者死亡为临床观察的终点事件。严重低血糖症、营养指标、入院及第 14 天 APPACHE II 评分、住院期间循环、呼吸功能障碍、获得性肾功能损害、腹腔内感染为临床观察的主要指标。有关诊断标准定义如下:(1)循环功能障碍,心率 >100 次/min 或平均动脉压 <60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); (2)呼吸功能障碍, $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg; (3)获得性肾功能损害,肌酐值 >25 mg/L (>220 $\mu\text{mol/L}$) 或较入院上升 2 倍以上^[6]; (4)腹腔内感染,腹腔及腹膜后感染,CT 检查提示或微生物培养确诊; (5)严重低血糖症定义为:血糖值 ≤ 0.40 g/L (≤ 2.2 mmol/L) 并伴有明显低血糖反应症状^[8]。入院当天及第 14 天分别检测外周血 Alb 及前白蛋白。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖控制

两组患者入院后,强化组平均每日胰岛素用量为 (35 ± 11) u, 平均晨测空腹血糖为 (1.02 ± 0.13) g/L [(5.7 ± 0.7) mmol/L], 10% (3/31) 的患者发生严重低血糖症;适度组平均每日胰岛素用量为 (24 ± 15) u, 平均晨测空腹血糖为 (1.58 ± 0.21) g/L [(8.8 ± 1.2) mmol/L], 2% (1/47) 的患者发生严重低血糖症。两组患者平均每日胰岛素用量比较,差异有统计学意义 ($t = 12.76, P < 0.05$); 而两组患者严重低血糖症发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.91, P > 0.05$)。

2.2 营养指标

强化组和适度组患者入院第 1 天的 Alb 分别为

(32 ± 8) g/L 和 (34 ± 5) g/L, 前白蛋白分别为 (193 ± 24) mg/L 和 (203 ± 18) mg/L, 两组比较,差异无统计学意义 ($t = -1.94, -1.68, P > 0.05$)。强化组和适度组患者入院第 14 天的 Alb 分别为 (34 ± 6) g/L 和 (35 ± 5) g/L, 前白蛋白分别为 (231 ± 31) mg/L 和 (241 ± 29) mg/L, 两组比较,差异无统计学意义 ($t = -1.94, -1.68, P > 0.05$)。

2.3 临床预后

强化组和适度组患者腹腔感染、循环障碍、呼吸障碍、获得性肾功能损害发生率分别为 23% (7/31)、32% (10/31)、26% (8/31)、13% (4/31) 和 26% (12/47)、36% (17/47)、30% (14/47)、23% (11/47), 入院第 14 天 APPACHE II 评分分别为 (9 ± 4) 分和 (9 ± 3) 分, 两组患者 4 种并发症发生率和 APPACHE II 评分比较,差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.09, 0.13, 0.15, 1.33, t = -0.60, P > 0.05$)。

强化组和适度组分别有 13% (4/31) 和 15% (7/47) 的患者因 MODS 死亡,其中强化组 2 例、适度组 6 例合并脓毒症。两组患者病死率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0, P > 0.05$)。

3 讨论

SAP 高血糖症发生与 SAP 胰腺组织损害、全身炎症反应及药物治疗影响有关^[10-11]。高血糖症的出现提示全身物质能量代谢紊乱。SAP 高血糖症如未获有效处理,可导致 ATP 产生严重不足、蛋白质及脂肪过度分解、血浆晶体渗透压上升,将进一步引发有效血容量下降、组织灌注压下降、酮症酸中毒,从而对全身多个器官造成损害^[12-13]。

高血糖症是 SAP 病情危重的一项重要指标。Ranson 和 Glasgow 标准分别将入院血糖 >2.00 g/L (>11.1 mmol/L) 和 >1.80 g/L (>10.0 mmol/L) 作为分界线^[14]。现有的研究表明:轻症和重症胰腺炎患者血糖水平不同,血糖值 >1.80 g/L 者多为重症患者^[15-16]。本研究结果表明:合并高血糖症的 SAP 患者,入院时平均 Ranson 评分 >5 分、平均 APPACHE II 评分 >12 分。这提示合并高血糖症的 SAP 患者往往病情危重。因而积极处理 SAP 高血糖症,有利于纠正机体物质和能量代谢紊乱,有利于改善患者预后。

目前,SAP 血糖调控多参照危重病相关治疗指南,其中 IIT 是最具代表意义的研究成果。2001 年, Van den Berghe 等^[5]提出了 IIT 概念,提倡将危重病

患者目标动脉血糖值维持在 0.80 ~ 1.10 g/L (4.4 ~ 6.1 mmol/L)。该研究结果表明: IIT 患者住院病死率相对下降 34%, 血源性感染率相对下降 46%, 需血液透析或超滤的肾功能衰竭发生率相对下降 41%, 但 IIT 患者严重低血糖发生率相对较高。2006 年, Van den Berghe 等^[6]的研究结果又证实: IIT 能显著降低内科危重病患者并发症发生率, 但并不能降低总体病死率。2009 年, NICE-SUGAR 研究指出: 血糖 < 1.80 g/L (< 10.0 mmol/L) 时, 危重病患者病死率及并发症发生率相对较低, 不推荐使用更低目标血糖值的血糖控制方案^[7]。2008 年国际严重脓毒症和脓毒性休克指南也推荐大部分危重病患者的目标血糖值应控制在 1.44 ~ 1.80 g/L (8.0 ~ 10.0 mmol/L)^[17]。

本研究比较了目标血糖值为 0.80 ~ 1.10 g/L (4.4 ~ 6.1 mmol/L) 和 1.44 ~ 1.80 g/L (8.0 ~ 10.0 mmol/L) 的 2 种血糖调控策略对临床预后的不同影响。研究结果表明: 两组患者接受胰岛素治疗后, 严重低血糖症发生率、Alb、前白蛋白、腹腔内感染、呼吸功能障碍、循环功能障碍、获得性肾功能损害发生率、住院第 14 天 APACHE II 评分、住院病死率等指标比较, 差异无统计学意义。这提示与适度胰岛素治疗比较, IIT 并不能明显降低 SAP 的病死率及主要并发症发生率。因而, 将血糖水平控制在 1.80 g/L (10.0 mmol/L) 以下时已能明显改善患者预后, 使用更低目标血糖值的 IIT 方案并不能让患者进一步受益。这与 NICE-SUGAR 研究和脓毒症治疗指南的推荐意见有相似之处。然而, 本研究中, 严重低血糖症发生率和病死率都较低, 我们考虑本研究属单中心非随机对照研究, 且样本量较小, 有些结果属概率较小事件, 因而对结论的准确性及外延性产生一定的影响, 故尚需进行大样本随机对照研究予以验证。

总之, 本研究结果初步表明: 与适度胰岛素治疗比较, 早期 IIT 并不能显著改善 SAP 患者的预后, 对于 SAP 高血糖症患者可进行适度胰岛素治疗。

参考文献

- [1] Isaji S, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2006, 13(1): 48-55.
- [2] Lankisch PG, Blum T, Bruns A, et al. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology*, 2001, 1(3): 224-229.
- [3] Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, et al. Long-term health-related quality of life in survivors of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*, 2003, 29(5): 782-786.
- [4] 李玉民, 焦作义. 重视急性重症胰腺炎诊治过程中的血糖异常. *中华内分泌外科杂志*, 2011, 5(1): 3-5.
- [5] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [6] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006, 354(5): 449-461.
- [7] NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1283-1297.
- [8] Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *American Diabetes Association. Endocr Pract*, 2009, 15(4): 353-369.
- [9] 孙备, 贾光, 王刚, 等. 多元化微创技术在重症急性胰腺炎治疗中的应用. *中华消化外科杂志*, 2011, 10(5): 338-340.
- [10] Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(24): 2945-2959.
- [11] 于健春. 控制血糖水平对外科危重患者预后的影响. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 16(12): 956-957.
- [12] 查锡良, 周春燕. 生物化学. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 87-118.
- [13] 陆在英, 钟南山. 内科学. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 765-794.
- [14] Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, 139(1): 69-81.
- [15] Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1978, 65(5): 337-341.
- [16] Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*, 1984, 25(12): 1340-1346.
- [17] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Crit Care Med*, 2008, 36(1): 296-327.

(收稿日期: 2012-03-17)

(本文编辑: 张玉琳)