

周期性与持续性营养输注对机械通气患者血糖及炎症因子的影响

王 辉, 曾 勉*, 关开泮, 卢桂芳
(中山大学附属第一医院 MICU, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】观察周期性与持续性营养输注方式对内科呼吸衰竭机械通气病人血糖及血清炎症因子的影响。【方法】采用交叉的自身对照方式测定 60 例内科呼吸衰竭机械通气患者周期性与持续性营养输注方式过程中血糖水平的变化及营养输注前后血清炎症因子水平变化,比较两种输注方式对机械通气患者血糖及血清炎症因子的影响。【结果】24 h 持续输注组总体血糖水平低于 16 h 周期性输注组,分别为 (8.37 ± 2.30) mmol/L, (8.89 ± 2.77) mmol/L, $P = 0.000$ 。持续组各天血糖水平之间差异有统计学意义($P = 0.011$)而各点血糖水平之间的差别无统计学意义($P = 0.096$)。持续组与周期组血清 TNF- α 下降值水平为 (13 ± 5) 、 (8 ± 3) pg/mL;血清 IL-6 下降值分别为 (22 ± 11) 、 (15 ± 6) pg/mL,两组之间的差别有统计学意义($P_{\text{TNF-}\alpha} = 0.000$, $P_{\text{IL-6}} = 0.017$)。【结论】持续性营养输注方式下的血糖水平低于周期性营养输注,且全天血糖水平波动较小,利于病人血糖控制;持续性输注方式有助于改善血清炎症因子水平。

关键词: 呼吸衰竭; 机械通气; 营养; 血糖; 炎症因子

中图分类号: R5 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)05-0561-05

Effects of Cyclic and Continuous Nutrition to Blood Glucose Levels and Serum Inflammatory Mediators in Mechanical Ventilated Patients with Respiratory Failure

WANG Hui, ZENG Mian*, GUAN Kai-pan, LU Gui-fang

(Medical Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 51008, China)

Abstract: 【Objective】 To define the different effects of cyclic and continuous nutrition to blood glucose levels and serum inflammatory mediators in mechanical ventilated patients with respiratory failure. 【Methods】 This is a cross-over and own control trial and 60 mechanical ventilated patients with respiratory failure in medical intensive care unit were enrolled. Levels of blood glucose and serum inflammatory mediators were detected during cyclic or continuous nutrition and effects of the two methods were compared. 【Results】 Blood glucose level in 24-hour continuous infusion group was lower than 16-hour cyclic infusion group [(8.37 ± 2.30) mmol/L, (8.89 ± 2.77) mmol/L, $P = 0.000$]. Blood glucose levels in 24-hour continuous group were gradually reduced during the study days ($P = 0.011$) but there were no significant differences between different time points in one single day ($P = 0.096$). The levels of TNF- α in the two groups were decreased by (13 ± 5) pg/mL and (8 ± 3) pg/mL respectively. And IL-6 levels were decreased by (22 ± 11) pg/mL and (15 ± 6) pg/mL respectively. Both differences were statistically significant ($P_{\text{TNF-}\alpha} = 0.000$, $P_{\text{IL-6}} = 0.017$). 【Conclusions】 Blood glucose levels were lower and less fluctuant in 24-hour continuous group than in 16-hour cyclic group. 24-hour continuous nutrition infusion is better for hyperglycemia control and can reduce serum inflammatory mediators in critical ill patients.

Key words: respiratory failure; mechanical ventilation; nutrition; blood glucose; inflammatory mediators

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(5): 561-565]

收稿日期: 2009-04-28

基金项目: 广东省科学技术计划基金(B031510006)

作者简介: 王辉, 硕士研究生, 现在山东临沂市人民医院工作; * 通信作者: 曾勉, 硕士导师, 教授/主任医师, 研究方向: 危重病医学,

E-mail: zeng_mian@21cn.com

危重病患者普遍存在高血糖^[1-3],高血糖与住院病人死亡率呈正相关^[4-5],临床试验已证明胰岛素严格控制血糖可减少危重病机械通气患者死亡率及不良事件的发生率^[2,6]。同时危重病人由于应激及机械通气可存在不同程度的炎症因子水平增高^[7-8]。本文从营养输注方式方面进行研究,比较周期性与持续性营养输注方式对呼吸衰竭机械通气病人血糖水平及血清炎症因子的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2006 年 12 月至 2008 年 5 月中山大学附属第一医院内科监护室 (medical intensive care unit, MICU) 住院病人 60 例。入选患者均符合以下标准:①呼吸衰竭的诊断标准(动脉血氧分压 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, 伴或不伴 CO_2 分压 $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$); ②行无创通气或气管插管/气管切开有创通气; ③入 ICU 时血糖水平符合空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$, 或随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 或两者均满足; ④需营养支持(肠内或肠外)。并排除应用全身糖皮质激素、生长激素患者、自主经口间断进食者及孕妇。所有患者均被告知本研究的试验目的、方法及可能出现的风险, 由患者本人按照个人意愿自愿签署入组同意书, 因病情较重, 患者本人无法签署者由其法定授权委托人代签。

1.2 试验设计

本实验采用交叉的自身对照研究。在调节营养达目标量(标准见下文)后, 保持外源性胰岛素用量及营养物质成分不变, 所有 60 例入选患者随机分为两批, 一批患者先行 24 h 持续性营养输注 7 d, 经 3 d 洗脱期后改为 16 h 周期性输注 7 d; 另一批患者先行 16 h 周期性营养输注 7 d, 经 3 d 洗脱期后改为 24 h 持续输注 7 d。洗脱期间恢复入组前的营养输注方式, 并调节胰岛素用量使血糖水平达标。持续性营养输注组和周期性营养输注组病人除营养输注方式不同外, 其他方面治疗原则相同。研究过程中肠内或肠外营养支持均同步为持续或周期输注。

1.3 研究方法

1.3.1 营养输注方法 据我国 2006 年危重病人营养支持草案, 本研究营养支持病人达目标喂养量($126 \sim 147 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)后入组, 肠内外营养均

采用微泵持续 24 h 或 16 h 输注。肠内营养经鼻胃管或胃/肠造瘘管输注, 肠外营养以 3 L 袋形式经颈内静脉、锁骨下静脉或股静脉输注, 肠内营养者允许间断较短时间鼻饲药物或冲洗管道。营养物质的分配比例: 脂肪补充量为非蛋白热卡的 50% ~ 60%, 其余为葡萄糖, 非蛋白热氮比为 $420 \sim 504 \text{ kJ/g}$ 。

1.3.2 血糖达标标准 每天监测病人 6 点血糖(0、4、8、12、16、20 点), 满足其中 4 点血糖 $\leq 10.0 \text{ mmol/L}$ 者视为达标(据 2004 年 Portland 研究^[9])。

1.3.3 指标测定 检测病人入组时的糖化血红蛋白水平, 以便携式微量血糖仪监测入组病人每天 6 点血糖(0、4、8、12、16、20 点)。

1.3.4 炎症因子测定 分别在病人入组时、观察第 7 天及交叉后第 7 天于晨起取肘部静脉血 5 mL 于干燥试管中, 室温下静置 20 min, 以 $3\ 000 \text{ r/min}$ ($r = 15 \text{ cm}$) 离心 7 ~ 10 min, 提取血清于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 水平测定采用双抗体夹心 ELISA 法, 试剂盒采购美国 BIOSOURCE 公司, 操作按试剂盒说明书进行。

1.3.5 统计学分析 两组炎症因子数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各指标数据比较采用二阶段交叉设计资料的方差分析处理。统计学分析以 SPSS 13.0 统计软件处理, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

入选患者共 60 例, 12 例患者因病情较重不能完成整个实验过程或因病情好转改为经口进食而退出研究, 最终完成整个研究的病例 48 例(先持续后周期营养输注患者 25 例; 先周期后持续营养输注患者 23 例), 其中男性 28 例, 女性 20 例, 平均年龄 67.81 岁, 平均糖化血红蛋白水平 6.82%, APACH II 评分于 19 ~ 82 分, 平均 45.15 分。COPD 患者 16 例, 急性胰腺炎患者 1 例, 脑梗塞患者 10 例, 重症肌无力患者 4 例, 慢性肾功能不全患者 6 例, 哮喘患者 3 例, 肿瘤患者 4 例(直肠癌肺转移 1 例, 肺腺癌 1 例, 淋巴瘤 1 例, 多发性骨髓瘤 1 例), 脑出血心肺复苏后 4 例。既往有糖尿病史患者 12 例。

2.2 两种输注方式的血糖水平

2.2.1 两种输注方式间总体血糖水平 两种输注方式不同阶段的血糖水平如表1所示,经二阶段交叉设计资料的方差分析得出两种处理间血糖差异有统计学意义($P = 0.000$);病人之间血糖差异有统计学意义($P = 0.000$),而两阶段之间的差别无统计学意义($P = 0.987$)。

2.2.2 两种输注方式不同天数血糖水平 两种输注方式下不同天数血糖的水平如表2及图1所示,持续24 h输注组7 d血糖水平之间差异有统计学意义($P = 0.011$),持续24 h输注组内部各天数血糖之间的两两比较第1天与第3、4、5、6、7天的血糖水平差别有统计学意义($P < 0.05$)。而周期

表1. 两种输注方式总体血糖水平

Table 1 Total blood glucose levels of the two nutritional methods (mmol/L)

Group	Stage 1	Stage 2	Total
Continuous	8.3 ± 2.1	8.4 ± 2.5	8.4 ± 2.3
Cyclic	8.9 ± 2.7	8.9 ± 2.8	8.9 ± 2.8
Total	8.6 ± 2.4	8.7 ± 2.7	8.6 ± 2.6
<i>F</i>	30.599 ¹⁾	0.001 ²⁾	12.099 ³⁾
<i>P</i>	0.000 ¹⁾	0.987 ²⁾	0.000 ³⁾

1) comparison between continuous group and cyclic group;

2) comparison between stages; 3) comparison among patients

性输注组各天血糖水平差别无统计学意义 ($P = 0.336$)。

表2 两种输注方式不同天数血糖水平

Table 2 Blood glucose levels of different days of the two nutritional methods (mmol/L)

Group	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	<i>F</i>	<i>P</i>
Continuous	$9.1 \pm 2.1^{1)}$	8.6 ± 2.1	8.4 ± 2.0	8.0 ± 1.8	7.8 ± 1.6	7.9 ± 1.9	7.8 ± 1.4	2.895	0.011
Cyclic	9.2 ± 2.8	8.9 ± 2.0	8.7 ± 2.2	8.6 ± 2.0	8.5 ± 2.6	8.2 ± 1.9	8.2 ± 1.2	1.146	0.336
Total	9.2 ± 2.5	8.8 ± 2.0	8.6 ± 2.1	8.3 ± 2.0	8.2 ± 2.2	8.1 ± 1.9	8.2 ± 1.3	3.455	0.002

1) comparison with blood glucose of day 3, 4, 5, 6, and 7, $P < 0.05$.

2.2.3 两种输注方式不同时间的血糖水平 两种输注方式各点血糖水平如表3所示,持续组各点血糖水平之间的差别没有统计学意义 ($P = 0.96$),周期组各点血糖水平之间的差别有统计学意义 ($P = 0.000$)。提示持续组全天血糖水平波动比周期组小。

2.2.4 两种输注方式下低血糖的发生情况 持续24 h输注组低血糖(≤ 4.4 mmol/L)的发生例数8人,周期性16 h输注组低血糖的发生例数15人,两独立样本的非参数检验得出两组低血糖发生率的差别无统计学意义($Z = -1.665, P = 0.096$)。

表3 两种输注方式不同时间的血糖水平

Table 3 Blood glucose levels of different times of the two nutritional methods (mmol/L)

Group	0:00	4:00	8:00	12:00	16:00	20:00	<i>F</i>	<i>P</i>
Continuous	8.4 ± 1.9	8.1 ± 1.9	8.7 ± 2.0	8.8 ± 3.3	9.1 ± 2.0	8.5 ± 1.8	1.89	0.960
Cyclic	8.6 ± 2.5	8.2 ± 2.4	8.0 ± 3.4	9.4 ± 3.3	10.5 ± 2.3	9.4 ± 3.1	9.04	0.000
Total	8.5 ± 2.2	8.2 ± 2.2	8.4 ± 2.8	9.1 ± 3.3	9.9 ± 2.3	9.0 ± 2.6	9.11	0.000

2.3 两种输注方式下血清炎症因子水平变化

两种输注方式下血清炎症因子 TNF- α 及 IL-6 水平如表4、表5所示,对两组血清炎症因子下降值行方差分析结果表明24 h持续性输注组与周期性输注组间的差别有统计学意义 ($P_{\text{TNF-}\alpha} = 0.000, P_{\text{IL-6}} = 0.017$),阶段1与阶段2之间的差别有统计学意义($P_{\text{TNF-}\alpha} = 0.002, P_{\text{IL-6}} = 0.036$)。

3 讨 论

临床已经证明强化胰岛素治疗可以通过控制血糖减少感染的发生^[10-11],但同时低血糖的发生亦有所增加^[2,6,12]。因此如何平稳降低血糖减少低血糖的发生将是今后研究的重点。近年来提出的

表 4 两种输注方式血清 TNF- α 水平Table 4 TNF- α levels of the two nutritional methods

(pg/mL)

	Stage 1			Stage 2			Total		
	onset	end	Δ TNF- α	onset	end	Δ TNF- α	onset	end	Δ TNF- α
Continuous group	67 $\pm$ 14	54 $\pm$ 6	13 $\pm$ 5	66 $\pm$ 11	54 $\pm$ 3	13 $\pm$ 4	67 $\pm$ 13	54 $\pm$ 5	13 $\pm$ 5
Cyclic group	63 $\pm$ 10	52 $\pm$ 5	10 $\pm$ 5	65 $\pm$ 9	63 $\pm$ 8	5 $\pm$ 2	64 $\pm$ 9	58 $\pm$ 6	8 $\pm$ 3
Total	65 $\pm$ 12	53 $\pm$ 6	12 $\pm$ 4	60 $\pm$ 15	58 $\pm$ 13	7 $\pm$ 3	65 $\pm$ 14	56 $\pm$ 11	10 $\pm$ 4
<i>F</i>		23.430			10.429			2.797	
<i>P</i>		0.000 ¹⁾			0.002 ²⁾			0.000 ³⁾	

Δ TNF- α = onset- end; 1) comparison between continuous group and cyclic group, $P < 0.01$; 2) comparison between stages, $P < 0.01$; 3) comparison among patients, $P < 0.01$

表 5 两种输注方式血清 IL-6 水平

Table 5 IL-6 levels of the two nutritional methods

(pg/mL)

	Stage 1			Stage 2			Total		
	onset	end	Δ IL-6	onset	end	Δ IL-6	onset	end	Δ IL-6
Continuous group	80 $\pm$ 15	52 $\pm$ 13	27 $\pm$ 10	76 $\pm$ 10	61 $\pm$ 15	15 $\pm$ 9	78 $\pm$ 12	56 $\pm$ 14	22 $\pm$ 11
Cyclic group	85 $\pm$ 10	72 $\pm$ 9	19 $\pm$ 9	71 $\pm$ 12	62 $\pm$ 8	11 $\pm$ 8	78 $\pm$ 11	67 $\pm$ 14	15 $\pm$ 6
Total	81 $\pm$ 15	52 $\pm$ 13	27 $\pm$ 17	75 $\pm$ 10	61 $\pm$ 15	15 $\pm$ 9	78 $\pm$ 13	61 $\pm$ 13	16 $\pm$ 10
<i>F</i>		6.184			4.647			1.181	
<i>P</i>		0.017 ¹⁾			0.036 ²⁾			0.023 ³⁾	

Δ IL-6 = onset- end; 1) comparison between continuous group and cyclic group, $P < 0.05$; 2) comparison between stages, $P < 0.05$; 3) comparison among patients, $P < 0.05$

以低剂量胰岛素调节和营养输注调节相结合的控制血糖的方法可达到安全血糖范围的严格控制使得传统的高剂量胰岛素控制血糖的方法受到挑战^[13-15]。营养输注方式的合理选择是达到上述目的可能途径之一。

理论上 24 h 持续输注患者, 不存在因进餐所致的餐前餐后血糖的波动, 可能有利于改善高血糖病人的血糖控制。有对急性中风患者的研究^[16]表明持续喂养有更好的氮平衡及较少的尿钙排泄, 可能有利于改善血糖控制。本研究结果表明, 持续性输注方式下血糖水平低于周期性输注($P = 0.000$); 不同天数的血糖水平比较显示持续输注组 7 d 血糖水平总体呈下降趋势且 7 d 的血糖水平之间的差别具有统计学意义($P = 0.011$), 第 3 天以后的血糖水平均低于第 1 天的血糖水平($P < 0.05$)。说明持续营养输注 3 d 后血糖水平可能有所改善。不同时间的血糖比较显示持续性输注时的全天血糖水平差别无统计学意义($P = 0.96$), 表明持续营养输注较周期性营养输注全天血糖水平波动较小, 这可能与持续性输注时营养物质吸收更加缓慢均匀有关。低血糖发生方面, 两组无明显差别, 持续输注并不增加低血糖的发生, 目前此方

面的研究尚未见到相关报道。本实验证明, 持续性输注方式可改善血糖水平且不增加低血糖的发生, 可能有利于危重病人的血糖控制。两种输注方式 7 d 后的血糖水平变化如何还有待进一步的研究。

危重病人炎症因子水平的增加与临床预后关系密切, 有研究^[17-19]表明 IL-6 水平是感染严重程度的指标, IL-6 水平增加与危重病人死亡率及并发症的发生率相关, 是重症肺炎患者住院死亡率的独立危险因素^[20]。营养支持是危重病患者的重要支持手段, 临床实验已经证明营养支持有助于改善临床预后。除通过改善营养状况外, 营养支持还可通过影响炎症因子水平发挥作用。目前此方面的研究只限于对营养成分的研究, 2003 年^[21]一项研究表明 ARDS 病人早期给予二十碳五烯酸 γ -亚麻酸可以改善肺泡灌洗液中的炎症因子水平, 而营养输注方式对血清炎症因子影响方面的报道很少。本研究结果显示, 24 h 持续输注时血清炎症因子下降水平大于 16 h 周期性输注组($P_{\text{TNF-}\alpha} = 0.000, P_{\text{IL-6}} = 0.017$), 表明 24 h 持续性营养输注较 16 h 周期性营养输注更有益于改善血清炎症因子水平, 可能有助于改善呼吸衰竭机械通气病患者的临床预后, 两阶段炎症因子下降水平有所

差别表明营养输注前期炎症改善明显,此方面还有待进一步讨论。结合本试验对血糖的研究,炎症因子水平的下降可能得益于24 h持续输注时血糖水平的改善,血糖的降低可使高血糖的蛋白质非酶糖化作用减弱,AEG生成减少,使巨噬细胞分泌细胞因子减少;另外,血糖水平的降低氧化应激水平降低,自由基生成减少,组织细胞损伤减小,使得炎症因子生成减少,炎症因子水平下降。24 h持续输注是否有助于改善呼吸衰竭机械通气病人的预后还有待进一步研究确定。

参考文献:

- [1] Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia [J]. J Infect, 2007,55(4):340-6.
- [2] Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2001,345(19):1359-1367.
- [3] 罗金龙,李树生. 危重患者胰岛素强化治疗的研究进展 [J]. 新医学,2008,39(05):334-335.
- [4] Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, et al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients [J]. Am Surg, 2007,73(5):454-460.
- [5] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients [J]. Mayo Clin Proc, 2003,78(12):1471-1478.
- [6] Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU [J]. N Engl J Med, 2006,354(5):449-461.
- [7] Cepkova M, Brady S, Sapru A. Biological markers of lung injury before and after the institution of positive pressure ventilation in patients with acute lung injury [J]. Crit Care, 2006,10(5):R126.
- [8] Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, et al. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature [J]. Neth J Med, 2005,63(10):382-392.
- [9] Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project [J]. Endocr Pract, 2004,10(Suppl 2):21-33.
- [10] Van Den Berghe G. Beyond diabetes: Saving lives with insulin in the ICU [J]. Int J ObesRelat Metab Disord, 2002,26(Suppl 3):S3-S8.
- [11] Van Den Berghe G. Insulin therapy for the critically ill patient [J]. Clin Cornerstone, 2003,5(2):56-63.
- [12] Van Den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm [J]. Diabetes, 2006,55(11):3151-3159.
- [13] Lonergan T, Le Compte A, Willacy M, et al. A simple insulin-nutrition protocol for tight glycemic control in critical illness: development and protocol comparison [J]. Diabetes Technol Ther, 2006,8(2):191-206.
- [14] Chase JG, Shaw GM, Lotz T, et al. Model-based insulin and nutrition administration for tight glycaemic control in critical care [J]. Curr Drug Deliv, 2007,4(4):283-296.
- [15] Chase JG, Shaw G, Le Compte A, et al. Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change [J]. Crit Care, 2008,12(2):R49.
- [16] Sanz Paris A, Lazaro J, Guallar A, et al. Continuous enteral nutrition versus single bolus: effects on urine C peptide and nitrogen balance [J]. Med Clin (Barc), 2005,124(16):613-615.
- [17] Winkelman C, Higgins PA, Chen YJ, et al. Cytokines in chronically critically ill patients after activity and rest [J]. Biol Res Nurs, 2007,8(4):261-271.
- [18] Fraunberger P, Wang Y, Holler E, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever [J]. Shock, 2006,26(1):10-12.
- [19] Magovern JA, Singh D, Teekell-Taylor L. Preoperative clinical factors are important determinants of the inflammatory state before and after heart surgery [J]. ASAIO J, 2007,53(3):316-319.
- [20] Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit-acquired pneumonia [J]. Crit Care Med, 2004,32(4):938-945.
- [21] Pacht ER, De Michele SJ, Nelson JL, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2003,31(2):491-500.