

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.011

组合式血液净化模式对 MODS 患者胰岛素抵抗的影响*

杨德兴,徐冕,颜悦新,钱传云,刘荣[△]

(昆明医科大学第一附属医院急救医学部重症医学中心,昆明 650032)

[摘要] **目的** 研究组合式血液净化模式对 MODS 患者胰岛素抵抗的影响,探讨改善 MODS 患者胰岛素抵抗最佳血液净化模式。**方法** 选取 MODS 患者 60 例,随机分为试验组(单一血液净化模式)和对照组(组合式血液净化模式),每组各 30 例。观察两组患者血糖(BG)、血糖标准差(BGSD)、血糖变异系数(BGCV)、普通胰岛素用量(Ins)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)及试验组治疗前后指标变化情况。**结果** 试验组 BG、HbA1c、FINS、CRP、HOMA-IR、Ins 均较对照组降低($P<0.05$);试验组治疗前较治疗后 BG、FINS、CRP、HOMA-IR、Ins 均有下降($P<0.05$),HbA1c 无改善($P>0.05$)。**结论** 组合血液净化模式对 MODS 患者胰岛素抵抗的疗效明确,但其机制需进一步研究。

[关键词] 血液滤过;血浆置换;胰岛素抗药性;胆红素**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)23-3204-03

The effect of combination mode of blood purification on insulin resistance in MODS patients*

Yang Dexing, Xu Mian, Yan Yuexin, Qian Chuanyun, Liu Rong[△]

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of combination mode of blood purification on insulin resistance in MODS patients and discuss the best mode of blood purification to improve insulin resistance in MODS patients. **Methods** A total of 60 MODS patients were selected and randomly divided into control group(single mode of blood purification) and treatment group(combination mode of blood purification), each group of 30 cases. Blood glucose (BG), glucose standard deviation (BGSD), coefficient of variation of blood glucose (BGCV), regular insulin dosage (Ins), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), HbA1c, C-reactive protein (CRP) was observed before and after treatment. **Results** BG, HbA1c, FINS, CRP, HOMA-IR, Ins of experimental group was lower than that of control group ($P<0.05$). After treatment, BG, FINS, CRP, HOMA-IR, Ins was declined in experimental group ($P<0.05$). After treatment, HbA1c was not changed in experimental group ($P>0.05$). **Conclusion** Combination mode blood purification may be more effective to insulin resistance in MODS patients.

[Key words] hemofiltration; plasma exchange; insulin resistance; bilirubin

多器官功能障碍综合征(MODS)是因严重创伤、感染、重症胰腺炎、大手术、心肺复苏等 24 h 后以连锁或累加形式出现的两个或两个以上器官如肾脏、心脏、胃肠道、肝、肺等发生序贯性可逆性功能障碍及衰竭^[1]。MODS 是当代重症医学面临的主要焦点及难点,近几年血液净化治疗技术实现了 MODS 多器官支持治疗并取得了飞速发展^[2],大量研究表明血糖(BG)剧烈升高和胰岛素抵抗与重症监护室(ICU)住院患者病死率增加相关^[3-4]。现有学者提出血液净化能改善患者的胰岛素抵抗,但国内外罕见相关研究^[5]。因此,本文通过研究组合式血液净化模式对 MODS 患者胰岛素抵抗的疗效,探讨改善 MODS 患者胰岛素抵抗最佳血液净化模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2014 年 3 月收住本院急诊重症监护室(EICU)需血液净化治疗及家属或患者本人签字同意参加试验的 60 例 MODS 患者。试验组男 18 例,女 12 例,平均年龄(49.12±9.23)岁,3 个及 3 个以下器官衰竭 25 例,3 个以上器官衰竭 5 例;对照组男 14 例,女 16 例,平均年龄(50.12±12.12)岁,3 个及 3 个以下器官衰竭 27 例,3 个以

上器官衰竭 3 例。入选标准:符合 MODS 诊断标准(第 7 版人民卫生出版社《内科学》)^[6];年龄大于或等于 18 岁;急性生理与慢性健康(APACHE II)评分大于或等于 10 分;入 ICU 时间预计大于 7 d;未使用胰岛素增敏剂及其受体激动剂。排除标准:入 ICU 7 d 内死亡或者转走;无法完成相关指标检测;正在使用激素或免疫抑制剂。此次研究已经通过昆明医科大学第一附属医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 试验分组 采用密封信件把符合试验标准的 60 例患者随机分成两组(对照组和试验组),具体方法如下:30 张卡片写上对照组,30 张卡片写上试验组,把所有卡片装入 60 个信封。符合入选标准并愿意参加试验的患者打开信封,按照信封情况进行分组,如果出现患者由于未控制因素造成患者未完成试验组的情况,就加相应的患者进入该组,直到两组都达到 30 个患者结束试验。

1.2.2 试验装置 Diapact 多功能血液净化机:德国贝朗公司生产,型号 AV600SA;血滤器:德国费森尤斯公司生产,聚砜膜,膜面积 1.4 m²;胆红素吸附器:珠海健帆生物科技股份有限公司

* 基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学联合项目(2014)。 作者简介:杨德兴(1988—),住院医师,在读硕士,主要从事脓毒性休克方向研究。 [△] 通讯作者, E-mail:2665834124@qq.com。

限公司生产,型号 HA 230;血浆分离器:德国 B. Braun Avitum AG 公司生产,型号 L0.5;透析管路:法国 GAMBRO 公司生产,型号 M60PRESET;全自动生化分析仪:美国贝克曼库尔特公司生产,型号 AU5800。

1.2.3 试验过程 对照组采用连续静脉-静脉血液滤过(CV-VH)进行治疗,净超滤率根据患者临床治疗需要确定,一般在 2 000~5 000 mL/h,采用前稀释法,据凝血四项结果应用低分子肝素抗凝。试验组为连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)加胆红素吸附或血浆置换。胆红素吸附器:置换液流速为 2 000~4 000 mL/h;血浆置换治疗:置换新鲜血浆量为(2 500±500) mL(范围为 2 000~3 500 mL,血浆不足的情况下予以清蛋白替代),置换时间为(2.5±0.5)h;胆红素吸附治疗:血液以 100~120 mL/min 速度流经血浆分离器分离血浆,速度 30~40 mL/min,血浆再经胆红素吸附柱吸附后回输体内治疗约 2 h。

1.2.4 观察指标 年龄、APACHE II 评分、序贯器官衰竭估计(SOFA)评分、血糖(BG)、血糖标准差(BGSD)、血糖变异系数(BGCV)、普通胰岛素用量(Ins)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)及试验组治疗前后指标变化情况。收集治疗开始前、治疗后 7 d 临床指标变化情况;BG、HbA1c 采用全自动生化分析仪测定;FINS 采用放射免疫法测定;CRP 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)方法检测。HOMA-IR 计算: [BG (mmol/L)×胰岛素(mU/L)]/22.5^[6];BGSD 是指患者在 ICU 治疗期间平均 BG 值的标准差;BGCV 是指患者在 ICU 治疗期间平均 BG 值的变异系数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件包进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象治疗前一般情况比较 试验组和对照组年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、HOMA-IR、BGSD、BGCV 差异均无统计学意义($P>0.05$),表 1。

表 1 两组基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组(n=30)	对照组(n=30)	P
年龄(岁)	49.12±9.23	50.12±12.12	0.421
APACHE II 评分(分)	19.03±4.31	18.29±5.19	0.753
SOFA 评分(分)	6.49±1.06	6.62±1.73	0.913
HOMA-IR	5.24±1.41	5.34±1.07	0.531
BGSD(mmol/L)	17.48±2.49	16.74±3.16	0.531
BGCV(%)	10.01±1.43	9.03±2.59	0.342

2.2 两组治疗预后情况比较 试验组和对照组的 BG、HbA1c、FINS、CRP、HOMA-IR、Ins 差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 试验组治疗前、后临床情况 试验组治疗前、后 BG、FINS、CRP、HOMA-IR、Ins 差异均有统计学意义($P<0.05$),HbA1c 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 两组临床指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组(n=30)	对照组(n=30)	P
FINS(IU)	8.06±0.99	11.22±1.12	0.001
HbA1c(%)	8.79±0.77	9.67±1.37	0.031
HOMA-IR	4.04±0.84	6.14±1.37	0.001
CRP(mg/L)	6.07±1.91	11.70±1.94	0.001
BGSD(mmol/L)	13.41±3.42	15.75±3.86	0.001
BGCV(%)	8.01±1.33	9.03±1.69	0.041
Ins(IU)	11.10±3.46	20.40±6.67	0.001

表 3 试验组治疗前后临床指标情况($\bar{x} \pm s, n=30$)

项目	治疗前	治疗后	P
FINS(IU)	13.22±1.12	8.06±0.99	0.001
HbA1c(%)	8.67±1.38	8.79±0.77	0.931
HOMA-IR	5.14±1.47	4.04±0.84	0.041
CRP(mg/L)	12.70±1.84	6.07±1.91	0.001
BGSD(mmol/L)	15.75±3.86	13.41±3.42	0.001
BGCV(%)	10.03±1.69	8.01±1.33	0.001
Ins(IU)	24.40±6.67	11.10±3.46	0.001

3 讨 论

3.1 MODS 占 ICU 住院患者 30.2%^[7],病死率高达 53.2%^[8],是当代重症医学面临的主要焦点及难点。大量研究表明 BG 剧烈升高和胰岛素抵抗与 ICU 住院患者病死率增加相关,如何改善 MODS 患者胰岛素抵抗,提高 MODS 患者生存率,改善其生命质量,成为当前亟待解决的临床问题和热点。目前国内绝大多数 ICU 均常规采用普通透析器进行血液透析^[9],这种单一的透析方式对中、大分子毒素的清除不够充分,不能明显改善胰岛素抵抗^[10]。近年来,随着血液净化技术发展,国内外一些报道中提到血液净化可以改善胰岛素抵抗:高通量透析较低通量透析能明显改善糖尿病肾病终末期肾衰竭维持性血液透析患者的胰岛素抵抗^[11],组合式血液净化方式改善胰岛素抵抗可能是通过改善患者的微炎症状态来实现^[12],血液灌流可有效吸附血液中、大分子炎症介质,从而达到改善 MODS 患者胰岛素抵抗的作用^[13]。

3.2 目前大多采用单一血液净化方式改善胰岛素抵抗血液净化方式,其对清除炎症介质,改善胰岛素抵抗起到了一定作用^[14],但对中大分子毒素及炎症介质的清除不够充分及全面,从而影响了改善胰岛素抵抗效能。本研究创新性地应用组合血液净化模式对 MODS 患者进行治疗,得出组合血液净化模式可以很好地改善 MODS 患者 BG、HbA1c、FINS、CRP、胰岛素抵抗,减少 Ins 的结论。本研究认为组合血液净化模式改善 MODS 患者胰岛素抵抗效果明显,其机制可能是血液净化弥散、对流、吸附的 3 种原理同时序贯应用,作用互补、部分叠加,强化和扩大了中、大分子毒素及炎症介质的清除,从而更充分地改善了胰岛素抵抗及微炎症状态,但其机制有待进一步研究。

- Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2011, 34(4): 274-277.
- [2] Ciebiada M, Górski P, Antczak A. Eicosanoids in exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid of patients with primary lung cancer[J]. *Dis Markers*, 2012, 32(5): 329-335.
- [3] Naumnik W, Naumnik B, Niewiarowska K, et al. Angiogenic axis angiopoietin-1 and angiopoietin-2/Tie-2 in non-small cell lung cancer: a bronchoalveolar lavage and serum study[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 788(8): 341-348.
- [4] Moison C, Senamaud-Beaufort C, Fourrière L, et al. DNA methylation associated with polycomb repression in retinoic acid receptor β silencing[J]. *FASEB J*, 2013, 27(4): 1468-1478.
- [5] Brabender J, Metzger R, Salonga D, et al. Comprehensive expression analysis of retinoic acid receptors and retinoid X receptors in non-small cell lung cancer: implications for tumor development and prognosis [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(3): 525-530.
- [6] Kido T, Yatera K, Noguchi S, et al. Detection of MALT1 gene rearrangements in BAL fluid cells for the diagnosis of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Chest*, 2012, 141(1): 176-182.
- [7] Ines FM, Valeria GG, Lis SM, et al. Retinoic acid reduces migration of human breast cancer cells: role of retinoic acid receptor beta[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1113-1123.
- [8] Bhagat R, Kumar SS, Vaderhobli S, et al. Epigenetic alteration of p16 and retinoic acid receptor beta genes in the development of epithelial ovarian carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9): 9069-9078.
- [9] Haroun RA, Zakhary NI, Mohamed MR, et al. Assessment of the prognostic value of methylation status and expression levels of FHIT, GSTP1 and p16 in non-small cell lung cancer in Egyptian patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(10): 4281-4287.
- [10] Kim H, Kwon YM, Kim JS, et al. Tumor-specific methylation in bronchial lavage for the early detection of non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12): 2363-2370.
- [11] Zhao X, Wang N, Zhang M, et al. Detection of methylation of the RAR- β gene in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(3): 654-658.
- [12] Tan C, Jin YT, Xu HY, et al. Correlation between RAR-beta gene promoter methylation and P53 gene mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2012, 29(2): 131-136.

(收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-07-15)

(上接第 3205 页)

参考文献

- [1] 殷培, 李冀军, 宋岩, 等. 高通量血液透析对维持性血液透析患者血清叶酸、维生素 B12 水平的影响[J]. *中国血液净化*, 2011, 10(11): 610-612.
- [2] 李蒙. 罗格列酮对原发性高血压伴胰岛素抵抗患者的降压作用[J]. *中国医药指南*, 2014, 11(11): 153-154.
- [3] Burkett E, Keijzers G, Lind J. The relationship between blood glucose level and QTc duration in the critically ill [J]. *Crit Care Resusc*, 2009, 11(1): 8-13.
- [4] Orford N. Intensive insulin therapy in septic shock [J]. *Crit Care Resusc*, 2010, 8(3): 230-234.
- [5] Richard S, Hotchkiss MD, Irene E, et al. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. 2013, 34(8): 135-138.
- [6] 王秀英, 宋青, 周飞虎, 等. 血浆置换在热射病合并多器官功能障碍综合征患者中的应用[J]. *中国急救医学*, 2007, 27(1): 83-85.
- [7] Ghasemi R, Dargahi L, Haeri A, et al. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(3): 1045-1065.
- [8] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity [J]. *Shock*, 2001, 16(2): 83-96.
- [9] Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1339-1353.
- [10] 刘晓斌, 王凉, 刘斌, 等. 高通量血液透析对糖尿病肾病维持性血液透析患者胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国血液净化*, 2011, 10(1): 22-24.
- [11] 赵新菊, 王琰, 甘良英, 等. 北京市新增维持性血液透析患者的人口统计学及病因构成的变迁 [J]. *中国血液净化*, 2014, 13(3): 185-189.
- [12] Schroijen MA, Dekkers OM, Grootendorst DC, et al. Survival in dialysis patients is not different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a comorbid condition [J]. *BMC Nephrol*, 2011, 69(12): 66-69.
- [13] House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(5): 1416-1420.
- [14] Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(12): 1759-1764.

(收稿日期: 2015-02-24 修回日期: 2015-07-16)