

早期不同血糖水平与创伤性脑损伤患者脑组织炎症水平的相关性研究

张子孝¹, 徐文浩²

[1. 锦州医科大学研究生培养基地(孝感市中心医院), 辽宁 锦州 121000; 2. 孝感市中心医院重症医学科, 湖北 孝感 432000]

摘要: **目的** 探究早期控制不同血糖水平与创伤性脑损伤患者脑组织炎症水平的相关性。**方法** 选取2022年7月至2023年6月因颅脑损伤且均行手术治疗收入孝感市中心医院重症医学科的83名患者。根据患者入院顺序将研究对象随机分组到常规血糖控制组和严格血糖控制组, 使用胰岛素微量泵调节患者血糖水平, 测定术后第1、3、7天患者血清丙二醛(MDA)水平, 分析其与血糖水平的相关性。**结果** 两组患者术后第1天血清MDA水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 术后第3天常规血糖控制组血清MDA较术后第1天升高($P<0.05$), 且高于严格血糖控制组术后第3天血清MDA($P<0.05$); 术后第7天两组血清MDA水平较术后第3天均下降($P<0.05$), 且严格血糖控制组血清MDA水平低于常规血糖控制组($P<0.05$)。**结论** 早期将脑损伤患者血糖控制在更低的水平可降低脑损伤患者术后氧化应激水平, 在临床上可予以针对性的措施稳定颅脑损伤患者术后血糖水平。

关键词: 创伤性脑损伤; 脂质过氧化; 氧化应激

中图分类号: R651.1+5

Correlation between early different blood glucose levels and brain tissue inflammation levels in patients with traumatic brain injury

ZHANG Zixiao¹, XU Wenhao²

[1. Jinzhou Medical University Graduate Student Training Base (The Central Hospital of Xiaogan), Jinzhou, Liaoning 121000, China; 2. Intensive Care Unit, The Central Hospital of Xiaogan, Xiaogan, Hubei 432000, China]

Abstract: **[Objective]** To explore the correlation between early control of different blood glucose levels and brain tissue inflammation levels in patients with traumatic brain injury. **[Methods]** A total of 83 patients who were admitted to the Intensive Care Unit of Xiaogan Central Hospital due to traumatic brain injury from July 2022 to June 2023 were selected, all of whom underwent surgical treatment. These study subjects were randomly divided into a conventional blood glucose control group and a strict blood glucose control group in the order of admission. Insulin micropumps were used to regulate the blood glucose levels of patients, and the serum MDA levels of patients at different time points were measured on the 1st, 3rd, and 7th day after surgery. The correlation between postoperative serum MDA and blood glucose levels was analyzed. **[Results]** On the 1st day after surgery, there was no statistically significant difference in serum MDA levels between the two groups. On the 3rd day after surgery, the strict blood glucose control group showed lower serum MDA levels compared with the conventional blood glucose control group, and the serum MDA level in the conventional blood glucose control group was higher than that on the 1st day ($P<0.05$). On the 7th day after surgery, the strict blood glucose control group showed lower serum MDA levels compared with the conventional blood glucose control group, and the serum MDA levels in both groups were lower than on the 3rd day after surgery ($P<0.05$). **[Conclusion]** Early control of blood glucose levels in patients with brain injury at a stricter level can reduce postoperative oxidative stress levels. Targeted measures can be taken in clinical practice to stabilize postoperative blood glucose levels in patients with brain injury.

Keywords: traumatic brain injury; lipid peroxidation; oxidative stress

收稿日期: 2023-10-05

[通信作者] 徐文浩, E-mail: 2410667723@qq.com

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的定义是由外力引起的短时或永久的认知、生理和心理功能受损。大脑功能的改变,或大脑病理学的改变^[1]。颅脑外伤作为一项全球重大公共卫生问题,一直是导致人们发生伤残和死亡的主要原因之一。根据世界卫生组织报道,全球每年大约有 1 000 万人遭受颅脑外伤,其中 580 万人因此而死亡,占到世界总死亡人数的 10%^[2]。TBI 后最常见的继发性脑损伤类型包括缺血一再灌注损伤、脑水肿、颅内出血、颅内压增高等。炎症是 TBI 病理生理过程中的一个重要组成环节,由于炎症反应的复杂性和炎症因子的多样性,在 TBI 中,炎症究竟与脑水肿形成、神经细胞死亡、颅内压增高有何种因果关系目前仍不确定^[3]。炎症刺激会降低线粒体的功能,线粒体和 NADPH 氧化酶是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的主要来源^[4]。葡萄糖是细胞呼吸直接的供能物质,高血糖已被证明在脑缺血缺氧期间会恶化神经结果^[5];血糖对 TBI 患者的影响是肯定的,但是何种血糖水平对 TBI 患者的影响目前尚不确切。本研究旨在探讨早期不同血糖水平与 TBI 患者脑组织炎症水平的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为单中心随机对照试验。选择 2022 年 7 月至 2023 年 6 月收入孝感市中心医院重症医学科的创伤性脑损伤的 112 名患者,入院 CT 确诊为创伤性脑损伤患者,按照参照格拉斯哥昏迷评分量表 (Glasgow Coma Scale, GCS) 进行评分,分为特重型脑损伤 (生命体征难以维持),重型脑损伤 (GCS 评分 3~8 分),中型脑损伤 (GCS 评分 9~12 分),轻型脑损伤 (GCS 评分 13~15 分)。纳入标准:①重型及中型颅脑损伤患者且均行手术治疗;②入科随机血糖 ≥ 7.8 mmol/L。排除 29 例,排除标准:①入院合并危及生命的其他部位损伤;②ICU 停留时间 < 7 d;③受伤前其他脏器病变、有免疫、代谢相关疾病;④既往有慢性心、肝、肾功能、呼吸功能不全等;⑤有肿瘤、血液系统疾病;⑥孕产妇。最终纳入 83 例,其中男 59 例,女 24 例;平均年龄 (58.71 ± 12.28) 岁。采用入院顺序将患者分为常规血糖控制组 (41 例) 和严格血糖控制组 (42 例)。研究方案通过孝感市中心医院伦理委员会审查,所有患者均签订知情同意书。

1.2 数据收集

常规血糖控制组和严格血糖控制组分别于术后第 1 天、第 3 天、第 7 天经中心静脉导管搜集各时间点外周血丙二醛 (MDA)、肾功能、肝功能、血糖水平指标变化。同时搜集患者一般生化检查结果。采用化学比色法检测血清 MDA 水平,操作严格依照说明书进行。

1.3 干预方法

1.3.1 围术期管理 所有患者手术均由神经外科团队在全身麻醉下完成,术后均转重症医学科进一步治疗,常规血糖控制组和严格血糖控制组在 ICU 停留期间均予以重症监护,遵神经外科指示予以止血、预防癫痫、控制颅内压等专科治疗,同时监测患者全脑征、出入量、内环境,随访脏器功能及感染指标变化,根据病情需要加用抗感染、评估出凝血风险加用抗凝治疗等对症支持治疗和高级生命支持。

1.3.2 血糖的管理 常规血糖控制组和严格血糖控制组患者均通过微量泵泵注胰岛素方法控制血糖,血糖由 ICU 专科护理人员采用指尖采血法监测血糖。护士按照微量泵持续静脉输注胰岛素优化方案调控微量泵^[6]。胰岛素微量泵配制方法:首先由护士遵医嘱配置 0.9% 氯化钠溶液 39 mL+胰岛素 40 U,配置 1 U/mL 胰岛素泵,根据即得血糖值按照优化方案确定胰岛素首剂与起始速度,开始剂量 0.5~0.7 U/h,1~2 h 测定 1 次患者的血糖。根据患者血糖值的高低,调整胰岛素的滴注速度。后期加入营养制剂后计算缓冲营养制剂所对应的胰岛素剂量,以每小时肠内营养及肠外输注液体中葡萄糖含量调整胰岛素泵注速度,以每 5 g 葡萄糖对应 1 U 胰岛素剂量调节胰岛素泵输注速度;为保证干预措施稳定性,每泵胰岛素输注时间 < 8.0 h。如患者血糖 ≤ 7.7 mmol/L 时,维持 0.5~0.7 U/h 胰岛素起始泵注速度,当血糖 < 3.9 mmol/L 立即启动低血糖应急处理流程,予以 50% 葡萄糖 20 mL 静脉推注,半小时后复测患者血糖,血糖大于 7.8 mmol/L 时再次启动胰岛素泵注。

1.3.3 血糖控制目标 常规血糖控制组患者 24 h 内血糖控制目标在 140~200 mg/dL (7.8~11.1 mmol/L),严格血糖控制组患者 24 h 内血糖控制目标在 100~140 mg/dL (5.6~7.8 mmol/L)。

1.4 统计学方法

本次研究中涉及到的数据均采用统计学软件 SPSS 25 进行处理分析。其中计量资料指标以均

数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料如性别以百分率 (%) 表示, 组间比较用四格表 χ^2 检验。等级资料 GCS 评分以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间采用非参数检验比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组的年龄、性别、肝肾功能、血红蛋白及 HbA1c 等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者入院一般资料比较

组别	n	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男[n (%)]	糖化血红蛋白/ ($\bar{x} \pm s$, %)	血红蛋白/ ($\bar{x} \pm s$, g/dL)	白细胞计 数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	血肌酐($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基 转移酶/ ($\bar{x} \pm s$, ALT)	血小板计数/ ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	GCS 评分/ [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]
常规血糖控制组	41	57.95±14.49	31(75.6)	6.7±0.80	12.12±1.68	11.88±4.68	72.74±27.26	32.19±20.32	200.02±75.89	7(5.5,8.0)
严格血糖控制组	42	57.59±14.97	28(66.7)	6.8±0.82	11.88±2.18	12.41±5.79	73.38±18.71	27.97±12.64	193.42±70.31	6(5.0,8.0)
$t/\chi^2/Z$		-0.110	0.807	-0.673	0.546	-1.098	-0.126	1.062	0.411	-0.615
P		0.622	0.369	0.828	0.586	0.651	0.900	0.258	0.682	0.539

2.2 两组患者不同时间点血清 MDA 水平比较

两组患者术后第 1 天血清 MDA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后第 3 天常规血糖控制组血清 MDA 较术后第 1 天升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且高于严格血糖控制组术后第 3 天血清 MDA, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后第 7 天两组血清 MDA 水平较术后第 3 天均下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且严格血糖控制组血清 MDA 水平低于常规血糖控制组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者不同时间点血清 MDA 水平比较
($\bar{x} \pm s$, nmol/mL)

组别	n	第 1 天	第 3 天	第 7 天
常规血糖控制组	41	3.65±0.70	4.38±0.87 ¹⁾	3.36±0.64 ²⁾
严格血糖控制组	42	3.64±0.70	3.81±0.80	3.09±0.60 ²⁾
t		0.061	3.123	0.706
P		0.951	0.002	0.048

注: 1) 与同组第 1 天比较, $P < 0.05$; 2) 与同组第 3 天比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

TBI 后造成脑损害发生发展的继发性因素包括脑缺血、能量代谢障碍、钙离子超载、氧自由基堆积、兴奋性氨基酸的神经毒性作用、炎性因子刺激等等。TBI 作为一种即时反应, 血管源性和细胞毒性水肿在 TBI 后的第一个小时内即可发生^[7]。既往动物 TBI 模型继发性损伤中氧自由基形成的证据也表明, 在 TBI 后几分钟内, 即可检测到脑组织中羟自由基的产生, 表明 TBI 后损伤后引发的 ROS 生成是迅速的^[8]。TBI 后脑组织内白介素 -1 β

(interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的活性增高是一个重要特征。脑水肿时均可观察到 IL-1 β 、TNF- α 的过度表达。IL-1 β 作为早期产生的促炎细胞因子参与了脑水肿的形成, 血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的破坏, 以及诱导其他炎症介质的大量表达^[4]。研究表明大脑对氧化应激高度敏感。大脑消耗的氧气约占身体总氧气量的 20%, 在所有身体器官中, 大脑的氧代谢率最高^[9]。大脑这种增强的代谢率导致产生过量反应性氧化应激的可能性增加。脑组织还含有大量的不饱和脂肪酸, 这些脂肪酸可以被氧自由基代谢。基础研究观察到, 全年龄段 TBI 小鼠损伤后 1 周内脑组织 4-羟基壬烯醛 (4-HNE) 和丙烯醛明显升高。而超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶活性也表现出年龄依赖性下降。TBI 模型中的脑组织氧化损伤水平增加, 抗氧化能力降低, 组织损伤增加^[10]。

大脑对氧化应激的敏感性及其抗氧化应激水平的低下导致脑细胞的损害; 脂质过氧化和炎症过程已被证明可增加 BBB 的通透性^[11]。线粒体和 NADPH 氧化酶是 ROS 的主要来源, TBI 患者由于直接或继发性损伤, 导致细胞内自由基产生增加, 线粒体膜结构遭到破坏, 氧化磷酸化受限, 进一步增加了氧自由基的产生, ROS 还可以和脂类反应生成 MDA。这个现象被称为脂质过氧化反应^[8], 线粒体膜结构的破坏, 膜脂质过氧化反应, 使线粒体结构的完整性及功能受到破坏, 氧化磷酸化功能进一步受损, 这样又导致氧自由基的生成, 以致形成恶性循环^[4]。同时氧自由基的产生及脂质过氧化可抑制 Na⁺、K⁺-ATP 酶的活性^[12], 导致

细胞水肿及酸中毒的产生。

创伤性脑损伤与包括高血糖在内的应激反应有关，高血糖已被证明在脑缺血和缺氧期间会恶化神经结果^[5]；人体在应激情况下，胰高血糖素、肾上腺素、皮质醇、生长激素等分泌增加，从而导致高血糖的现象。血糖对创伤后缺血脑组织具有直接毒性作用，表现为细胞葡萄糖利用不良而导致间隙无氧代谢中间产物乳酸堆积与胞内酸中毒，从而诱生自由基，促进脂质过氧化反应。同时高血糖的发生可能与外周胰岛素不足、合成代谢低下有关，而由此导致的循环内游离脂肪酸升高会加重中枢缺血区域的细胞损伤^[13]。国外研究显示自发性脑出血患者基线血糖与不良预后的相关性很强，几乎连续的，随基线血糖水平的增加，患者的不良预后也增加^[14-15]。

本研究表明创伤性脑损伤后循环系统中 MDA 含量明显增加，通过采取胰岛素优化输注方式将脑损伤患者血糖控制在不同水平，观察患者血液中 MDA 水平变化变化显示，术后第 3 天常规血糖控制组血清 MDA 较术后第 1 天升高 ($P<0.05$)，且高于严格血糖控制组术后第 3 天血清 MDA ($P<0.05$)；术后第 7 天两组血清 MDA 水平较术后第 3 天均下降 ($P<0.05$)，且严格血糖控制组血清 MDA 水平低于常规血糖控制组 ($P<0.05$)。血糖水平对脑组织脂质过氧化的确切机制尚不清楚，这可能与胰岛素可以激活丙酮酸脱氢酶磷酸酶而使丙酮酸脱氢酶复合体活化，调节细胞呼吸中的关键酶，使机体不断适应体内能量需求和燃料供给变化有关，胰岛素治疗的目的不仅是降低血糖，同时使线粒体能量代谢正常运行稳定线粒体功能。

综上所述，TBI 患者血清 MDA 水平升高，与糖脂代谢密切相关，早期通过胰岛素泵将 TBI 患者血糖处在较低水平可降低循环系统中脂质过氧化物水平。本研究的不足之处在于未对测定胰岛素水平及炎症因子与血清 MDA 水平的关系及对严格血糖水平降低血清 MDA 的机制进行分析，相关机理待深入研究。早期将脑损伤患者血糖控制在更严格水平可降低脑损伤患者术后氧化应激水平，在临床上可予以针对性的措施稳定颅脑损伤患者术后血糖水平。

参 考 文 献

- [1] MENON DK, SCHWAB K, WRIGHT DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(11): 1637-1640.
- [2] ROOZENBEEK B, MAAS AI, MENON DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(4): 231-236.
- [3] 齐向前, 于明琨. 颅脑损伤后炎症反应与脑水肿[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(8): 850-852.
- [4] 张树平, 田京伟, 杨建雄. 长期慢性脑外伤大鼠脑线粒体功能的变化[J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24(5): 1137-1141.
- [5] ROVLIAS A, KOTSOU S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury[J]. Neurosurgery, 2000, 46(2): 335-342;discussion 342-343.
- [6] 田凤美, 谭丽萍, 陆亚琼, 等. 微量泵持续静脉输注胰岛素优化方案的应用[J]. 中华护理杂志, 2023, 58(10): 1172-1177.
- [7] DRAPER HH, HADLEY M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation[J]. Methods Enzymol, 1990, 186: 421-431.
- [8] HALL ED, ANDRUS PK, YONKERS PA. Brain hydroxyl radical generation in acute experimental head injury[J]. J Neurochem, 1993, 60(2): 588-594.
- [9] CHONG ZZ, LI FQ, MAIESE K. Oxidative stress in the brain: novel cellular targets that govern survival during neurodegenerative disease[J]. Prog Neurobiol, 2005, 75(3): 207-246.
- [10] SHAO CX, ROBERTS KN, MARKESBERY WR, et al. Oxidative stress in head trauma in aging[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 41(1): 77-85.
- [11] FLOYD RA, CARNEY JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress[J]. Ann Neurol, 1992, 32(Suppl): S22-S27.
- [12] HEXUM TD, FRIED R. Effects of superoxide radicals on transport (Na+K) adenosine triphosphatase and protection by superoxide dismutase[J]. Neurochem Res, 1979, 4(1): 73-82.
- [13] 赵晓东, 梁华平, 孟海东, 等. 胰岛素强化治疗对急性重型颅脑损伤患者脑脊液乳酸代谢的影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(6): 559-561.
- [14] SAXENA A, ANDERSON CS, WANG X, et al. Prognostic significance of hyperglycemia in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT2 study[J]. Stroke, 2016, 47(3): 682-688.
- [15] ZAREAN E, LATTANZI S, LOOHA MA, et al. Glycemic gap predicts in-hospital mortality in diabetic patients with intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(5): 105669.

(张咏 编辑)