

入院高血糖对中重型创伤性脑损伤患儿死亡的影响

符跃强, 刘成军

(重庆医科大学附属儿童医院重症医学科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨入院高血糖对中重型创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)患儿死亡的影响。**方法:**回顾性分析 2012 年 5 月至 2014 年 10 月在重庆医科大学附属儿童医院重症医学科治疗的中重型 TBI 患儿[入院格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)≤13]的临床资料,采用多因素 logistic 回归分析中重型 TBI 患儿死亡的独立危险因素。将血糖>11.1 mmol/L 定义为高血糖;双瞳孔不等大或瞳孔散大固定设定为瞳孔异常。**结果:**共 109 例患儿进入分析,21 名患儿入院血糖>11.1 mmol/L。存活 92 例,死亡 17 例。死亡组患儿血糖水平、合并损伤率和入院瞳孔异常率明显高于存活组[(14.31 ± 6.46) vs. (7.08 ± 3.38), 76.5% vs. 47.5%, 88.2% vs. 7.6%; $P=0.000$, $P=0.010$, $P=0.000$],而死亡组入院 GCS 评分低于存活组(4 vs. 9; $P=0.000$)。多因素 logistic 回归分析发现早期高血糖($OR=6.36$, 95% $CI=1.20\sim33.68$; $P=0.029$)、入院瞳孔异常($OR=17.09$, 95% $CI=3.26\sim89.70$; $P=0.001$)和入院 GCS($OR=0.62$, 95% $CI=0.39\sim1.00$; $P=0.048$)是中重型 TBI 患儿死亡的独立危险因素;而合并其他脏器损伤($OR=1.20$; 95% $CI=0.15\sim9.40$; $P=0.859$)并不是此类患儿死亡的独立危险因素。**结论:**入院高血糖是中重型 TBI 患儿死亡的独立危险因素。

【关键词】儿童;创伤性脑损伤;高血糖;死亡**【中图分类号】**R720.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-04-21

Effect of early hyperglycemia on the mortality in pediatric patients with moderate to severe traumatic brain injury

Fu Yueqiang, Liu Chengjun

(Department of Critical Care Medicine, the Children's Hospital, Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorder; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To explore the effect of early hyperglycemia on the mortality in children with moderate to severe traumatic brain injury (TBI). **Methods:** This retrospective cohort study was conducted in Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University between May 2012 and October 2014, including patients with moderate to severe TBI [admission Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 13]. The clinical data were collected. Multivariate logistic regression was used to identify risk factors related to mortality. Hyperglycemia was defined as glucose > 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Unequal pupils and fixed pupils were defined as abnormal pupil reflex. **Results:** Totally 109 patients with median age of 54 months [interquartile range (IQR) 17 to 82] were enrolled. There were 92 survivals and 17 deaths in hospital. The admission blood glucose of 21 patients was higher than 11.1 mmol/L. The glucose level, combined injury and abnormal pupil reflex ratio of death group were significantly higher than those of survival group [(14.31 ± 6.46) vs. (7.08 ± 3.38), 76.5% vs. 47.5%, 88.2% vs. 7.6%, $P=0.000$, $P=0.010$, $P=0.000$]. Admission GCS is lower in death group than in survival group (4 vs. 9, $P=0.000$). Multivariate logistic regression analysis showed that admission hyperglycemia ($OR=6.36$, 95% $CI=1.20$ to 33.68; $P=0.029$), abnormal pupil reflex ($OR=17.09$, 95% $CI=3.26$ to 89.70; $P=0.001$) and admission GCS ($OR=0.62$, 95% $CI=0.39$ to 1.00; $P=0.048$) were independent risk factors for death in children with moderate or severe TBI. However, combined injury ($OR=1.20$, 95% $CI=0.15$ to 9.40; $P=0.859$) was not an independent risk factor for death in this study. **Conclusion:** The admission hyperglycemia is an independent risk factor for the prediction of death for moderate to severe TBI in Children.

【Key words】children; traumatic brain injury; hyperglycemia; mortality

作者介绍: 符跃强, Email: fuyueqiang@sina.com,

研究方向: 儿童危重病抢救和治疗。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180130.1123.006.html>

(2018-01-30)

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是儿科常见的外科急危重症,也是儿童死亡和致残的重要原因。过去 20 年,轻度 TBI 的住院治疗率明显下降,然而中重型 TBI 的住院率却没有变化^[1]。对中重度 TBI 的病情评估和治疗依然是临床医师的重要挑战和任务。近年来,临床医师一直在寻找能快速评判严重脑外伤患儿死亡的预测因子,以便能尽早干预降低致死率。

高血糖在 TBI 中较为常见,且与成人患者死亡和神经系统不良转归密切相关^[2-4]。儿童中重型 TBI 患者最初 12 h 内高血糖发生率为 44%。有研究发现入院 48 h 内发生的持续性高血糖与重型 TBI 患儿的死亡相关^[5]。但也有研究发现重型 TBI 患儿预后良好者和预后不良者之间早期 48 h 内平均血糖无明显差异^[6]。甚至有研究认为高血糖在儿童闭合性头部外伤时短暂发生,并不能预测患者的预后^[7]。因此,虽然不断有关于儿童 TBI 与高血糖的研究发表,但是不同学者的研究结果之间存在一定差异。本研究将分析入院高血糖与中重型 TBI 患儿死亡率的关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计和方法

收集整理 2012 年 5 月至 2014 年 10 月期间在附属儿童医院重症医学科住院治疗的中重型 TBI 患儿[入院格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)≤13]相关资料,进行回顾性分析研究。患儿年龄≤16 岁。排除年龄>16 岁、糖尿病、入院前给予大剂量含糖溶液快速输注、外伤后超过 24 h 转运至我院、在外院已进行输血治疗或手术治疗、血友病、维生素 K 缺乏致颅内出血及在入院治疗期间未检查动脉血气的患儿。

入院时采集动脉血做血气分析,收集血气分析中的血糖值。将高血糖定义为血糖>11.1 mmol/L,将双瞳孔不等大或散大固定设定为瞳孔异常。中重型创伤性脑损伤患儿在重症医学科治疗期间给予颅脑外伤常规护理,咪达唑仑、舒芬太尼及苯巴比妥镇静镇痛。如有必要给予 20%甘露醇和(或)3% NaCl 液进行高渗性脱水治疗。有颅脑外伤手术指征的患儿给予血肿清除术、坏死脑组织清除术、去骨瓣减压术、分离骨折复位术及有创颅内压监测植入术等外科治疗。

本研究通过本院伦理委员会伦理审核。

1.2 患者资料和数据收集

收集入住我院时符合纳入标准患儿的性别、年龄、体

量、入院格拉斯哥昏迷评分、入院首次血液分析、受伤机制、除创伤性脑损伤外有无合并其他脏器损伤、瞳孔情况、诊断、头颅手术方式等资料。

1.3 预后指标

以院内死亡为预后指标。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 Shapiro-Wilk 检验验证数据是否成正态分布,正态分布数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布数据以中位数(四分位间距)即 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。若成正态分布以独立样本 t 检验进行统计学分析,若成偏态分布,则以非参数检验方法(Mann-Whitney U test)进行统计分析。计数资料采用卡方检验进行统计学分析。多变量 logistic 回归分析研究患儿死亡的独立危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

本研究共纳入 109 名中重型 TBI 患儿,男性 65 例,女性 44 例。109 名患儿中 17 例死亡。患儿年龄中位数为 54 个月(17~82 个月),体质量中位数为 18 kg(12.00~22.25 kg),入院 GCS 评分中位数为 8 分(6~12 分),入院血糖中位数为 6.1 mmol/L(5.15~9.80 mmol/L)。21 名患儿入院血糖>11.1 mmol/L。中重型 TBI 患儿受伤的首要原因为车祸伤,占 41.3%。

78 例患儿(71.6%)有颅脑骨折(包括颅底骨折)。脑实质内出血 57 例(52.3%),蛛网膜下腔出血 SAH 55 例(50.5%),硬膜下出血 SDH 42 例(38.5%),硬膜外出血 EDH 34 例(31.2%)。弥漫性轴索损伤 37 例(33.9%)。

92 名患儿经治疗后病情好转存活出院,17 名患儿治疗无效最终院内死亡,死亡率为 15.6%。经过单因素分析发现,在年龄、性别、体质量、入院白细胞、血小板数目方面,存活组与死亡组之间的差异没有统计学意义($P>0.05$);而入院 GCS 评分、TBI 合并损伤、入院高血糖、瞳孔异常在 2 组患儿之间的差异有统计学意义($P<0.05$),提示这些因素与中重型 TBI 患儿死亡相关(表 1)。另外,又将 109 名患儿分为血糖正常组和高血糖组,高血糖组患儿死亡率和瞳孔异常率明显高于正常血糖组,而高血糖组患儿 GCS 评分明显低于正常血糖组(表 2)。

以入院高血糖、GCS、合并其他脏器损伤及瞳孔异常建立模型,采用多变量多因素 logistic 回归分析这些因素对中重型 TBI 患儿死亡的影响,结果发现入院高血糖($OR=6.36$, $95\%CI=1.20\sim33.68$; $P=0.029$)、瞳孔异常($OR=17.09$, $95\%CI=3.26\sim89.70$; $P=0.001$)和入院 GCS($OR=0.62$, $95\%CI=0.39\sim1.00$; $P=0.048$)是中重型 TBI 患儿院内死亡的独立危险因素,而合并其他脏器损伤($OR=1.20$, $95\%CI=0.15\sim9.40$; $P=0.859$)并不是此类患儿死亡的独立危险因素(表 3)。

表 1 存活组和死亡组危险因素比较

Tab.1 Comparative analysis of the risk factors in death group and survival group

危险因素	存活组 (n=92)	死亡组 (n=17)	统计值	P 值
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	54.5 (17.0~83.3)	49.0 (14.5~80.5)	$Z=-0.530$	0.596
性别 (n, 男)	56	9	$\chi^2=0.375$	0.540
体质量[kg, $M(Q_1, Q_3)$]	18.0 (11.3~22.8)	15.5 (12.3~21.3)	$Z=-0.410$	0.682
入院 GCS 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	9 (7~12)	4 (3~6.5)	$Z=-4.855$	0.000
合并其他脏器损伤 (n, %)	39 (47.5)	13 (76.5)	$\chi^2=6.680$	0.010
入院瞳孔反射异常 (n, %)	7 (7.6)	15 (88.2)	$\chi^2=57.900$	0.000
入院血糖 (mmol/L)	7.08 ± 3.38	14.31 ± 6.46	$t=-4.529$	0.000
入院高血糖 (>11.1mmol/L) (n, %)	10 (10.9)	11 (64.7)	$\chi^2=26.737$	0.000
血小板 ($\times 10^9$ 个/L)	268.6 ± 91.9	240.5 ± 89.5	$t=1.164$	0.247
D 二聚体 [g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	3 635 (1 000.25~9 885.75)	10 580 (1 440~70 615)	$Z=-1.641$	0.101

表 2 入院血糖正常组和高血糖组比较

Tab.2 Comparison between the normal glucose group and the hyperglycemia group

	血糖正常组 (n=88)	高血糖组 (n=21)	统计值	P 值
死亡例数 (n, %)	6 (6.8)	11 (52.3)	$\chi^2=26.737$	0.000
入院 GCS 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	9 (7~12)	6 (4~8.5)	$Z=-3.124$	0.002
瞳孔异常例数 (n, %)	10 (11.3)	12 (57.1)	$\chi^2=5.497$	0.000

表 3 多因素 logistic 回归分析导致死亡的独立危险因素

Tab.3 Multivariate logistic regression to identify risk factors related to mortality

	OR 值 (95%CI)	P 值
入院高血糖	6.36 (1.20~33.68)	0.029
入院 GCS 评分	0.62 (0.39~1.00)	0.048
合并损伤	1.20 (0.15~9.40)	0.859
瞳孔反射异常	17.09 (3.26~89.70)	0.001

3 讨论

目前认为血糖峰值升高可能是机体对于创伤的应激反应所致。创伤可导致儿茶酚胺的释放,儿茶酚胺的释放又可导致糖生成作用和糖原分解,伴随应激反应所释放的皮质醇可进一步升高血糖。高血糖在 TBI 患者中普遍存在,本研究发现 19.3% 的中重型 TBI 患儿在入院时存在高血糖,与血糖正常组患儿相比,高血糖组患儿死亡率和瞳孔异常率更高,而入院 GCS 评分更低。

目前关于血糖水平与 TBI 预后的研究结论并不一致。动物实验研究认为创伤性脑损伤后使用高糖液能改善代谢,减少继发性神经元损伤^[8],能带来

益处,对行为和组织学没有不良反应^[9]。血糖与儿童 TBI 患者预后关系的临床研究不多。早期的临床研究认为在头部外伤患儿中早期高血糖持续时间短暂,且与神经系统不良预后无关^[7]。Smith 等^[6]研究发现伤后早期 48 h 内的平均血糖值对重型 TBI 患儿预后无影响。然而, Melo 等^[5]发现入院 48 h 内持续性高血糖与重型 TBI 患儿的死亡相关。Seyed 等^[10]发现对于儿童和青少年 TBI 患者高血糖 (>8.3 mmol/L) 持续大于 3 d 对死亡的 OR 值为 11.11 ($P<0.001$),是死亡的独立危险因素。Elkon 等^[11]发现伤后最初 12 h 内平均血糖值 >11 mmol/L 是 TBI 患儿死亡和不良预后的独立危险因素。另外,有研究表明早期高血糖与中重型 TBI 患儿的死亡、长时间机械通气和住院时间密切相关^[12]。

本研究将伤后 24 h 内转运至我院的中重型 TBI 患儿作为研究对象,探索入院时检测的血糖值对患儿死亡的影响。本研究经单因素分析发现入院 GCS 评分、TBI 合并损伤、入院高血糖发生率、瞳孔异常在死亡与存活的重型 TBI 患儿中存在统计学差异。进一步采用多因素 logistic 回归分析在校正入院 GCS、合并脏器损伤和入院瞳孔异常等因素的影响后,发现入院高血糖是中重型 TBI 患儿死亡的独立危险因素。有研究显示瞳孔反射异常与 TBI 患者

死亡相关,是简单且有价值的预测指标^[13],本研究发现瞳孔反射异常是中重型 TBI 患儿死亡的独立危险因素,提示临床医师对收治入院的中重型 TBI 患儿应全面评估瞳孔、GCS 和血糖等情况,切实评估病情并采用有效治疗方法,及时救治此类患儿。

目前仍不清楚高血糖仅仅是创伤应激所致,的结果以期适应机体需要,还是加重脑组织损害的继发性致病因子。1 项随机对照研究对危重患儿采用严格血糖控制后发现可改善患儿炎症指标并减少重症监护室(intensive care unit,ICU)住院时间,降低了死亡率,但增加了低血糖的发生率^[14]。然而,另一项随机对照研究发现严格血糖控制组与常规血糖控制组相比存活天数和 30 d 时通气自由天数无差异,但是低血糖的发生率更高^[15]。有学者将神经外科术后患者分为强化胰岛素治疗组(血糖保持在 4.44~6.11 mmol/L)和常规胰岛素治疗组,强化胰岛素治疗与低血糖相关,能缩短感染率和 ICU 住院时间,但 6 个月后格拉斯哥预后评分和存活率相似^[16]。遗憾的是,目前尚无针对儿童 TBI 患者血糖控制对预后影响的随机对照研究。

入院时对中重型 TBI 检测血糖操作方便,简单易行,本研究表明入院高血糖是此类患儿死亡的独立危险因素。但是本研究为回顾性临床研究,尚存在一些不足。虽然所有患儿入院血糖值均在受伤后 24 h 内采集,但患儿伤后送至我院的时间间隔不统一,即伤后至入院首次血糖检测时间间隔不一致。另外,以入院时检测的单次血糖可能无法全面反映此类患儿受伤后的血糖状态。伤后血糖变化对 TBI 患儿死亡和预后的影响有待进一步详细研究。

综上所述,入院高血糖在中重型 TBI 患儿中较为普遍,入院高血糖是中重型 TBI 患儿死亡的独立危险因素。但是目前尚不清楚高血糖对 TBI 患儿的确切影响。

参 考 文 献

[1] Bowman SM, Bird TM, Aitken ME, et al. Trends in hospitalizations associated with pediatric traumatic brain injuries[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(5):988-993.
[2] Griesdale DE, Tremblay MH, McEwen J, et al. Glucose control and mortality in patients with severe traumatic brain injury[J]. *Neurocrit*

Care, 2009, 11(3):311-316.
[3] Yuan F, Ding J, Chen H, et al. Predicting outcomes after traumatic brain injury: the development and validation of prognostic models based on admission characteristics[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(1): 137-145.
[4] Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome[J]. *Am Surg*, 2009, 75(1):25-29.
[5] Melo JR, Di Rocco F, Blanot S, et al. Acute hyperglycemia is a reliable outcome predictor in children with severe traumatic brain injury[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010, 152(9):1559-1565.
[6] Smith RL, Lin JC, Adelson PD, et al. Relationship between hyperglycemia and outcome in children with severe traumatic brain injury[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(1):85-91.
[7] Parish RA, Webb KS. Hyperglycemia is not a poor prognostic sign in head-injured children[J]. *J Trauma*, 1988, 28(4):517-519.
[8] Moro N, Ghavim S, Harris NG, et al. Glucose administration after traumatic brain injury improves cerebral metabolism and reduces secondary neuronal injury[J]. *Brain Res*, 2013, 1535:124-136.
[9] Shijo K, Ghavim S, Harris NG, et al. Glucose administration after traumatic brain injury exerts some benefits and no adverse effects on behavioral and histological outcomes[J]. *Brain Res*, 2015, 1614:94-104.
[10] Seyed Saadat SM, Bidabadi E, Seyed Saadat SN, et al. Association of persistent hyperglycemia with outcome of severe traumatic brain injury in pediatric population[J]. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(10):1773-1777.
[11] Elkon B, Cambrin JR, Hirshberg E, et al. Hyperglycemia: an independent risk factor for poor outcome in children with traumatic brain injury[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(7):623-631.
[12] Chong SL, Harjanto S, Testoni D, et al. Early hyperglycemia in pediatric traumatic brain injury predicts for mortality, prolonged duration of mechanical ventilation, and intensive care stay[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:719476.
[13] Joosse P, Smit G, Arendshorst RJ, et al. Outcome and prognostic factors of traumatic brain injury: a prospective evaluation in a Jakarta University hospital[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(7):925-928.
[14] Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9663):547-556.
[15] Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(2):107-118.
[16] Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, et al. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3):611-619.

(责任编辑:方 济)