

## · 临床研究 ·

## 不同人工胶体对成人患者体外循环中血糖的影响

楼 松, 卞璐瑜, 龙 村, 王子珩, 马 剑, 周伯颐

**[摘要]:目的** 评价心脏手术围术期使用不同的人工胶体进行预充及容量管理是否对体外循环期间血糖有不同的影响。**方法** 入选 70 名择期体外循环下行心脏手术的成人患者, 随机分入两组, 分别采用 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 (组 I) 和 4% 琥珀酰明胶 (组 II) 预充。记录患者一般情况、术前资料及手术信息, 并于术中 5 个时点监测血糖。比较两组患者最高血糖、高血糖发生率、血糖标准差及不同时点血糖的整体水平。**结果** 两组患者术前一般情况、术前检查及手术情况无显著性差异。两组患者最高血糖 [ $(8.3 \pm 1.7) \text{ mmol/L}$  vs  $(7.9 \pm 1.5) \text{ mmol/L}$ ,  $P = 0.236$ ] 和血糖标准差 [ $(1.4 \pm 0.7) \text{ mmol/L}$  vs  $(1.3 \pm 0.6) \text{ mmol/L}$ ,  $P = 0.202$ ] 无明显差异。组 I 患者有较多发生高血糖的趋势 ( $62.8\%$  vs  $42.9\%$ ,  $P = 0.094$ )。重复测量方差分析未检出两种不同胶体对血糖有不同的影响 ( $P = 0.349$ ), 但不同时间点的血糖明显不同 ( $P < 0.001$ )。**结论** 现有证据尚不足以证实 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 和 4% 琥珀酰明胶对成人患者体外循环中血糖有不同的影响。

**[关键词]:** 人工胶体; 血糖; 体外循环

**[中图分类号]:** R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)02-0069-04

## The effects of different artificial colloids on blood glucose in patients receiving open heart surgery with cardiopulmonary bypass

Lou Song, Bian Lu-yu, Long Cun, Wang Zi-heng, Ma Jian, Zhou Bo-yi

Department of Cardiopulmonary bypass; Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100037, China

**[Abstract]: Objective** To investigate whether starch-based colloid (6% HES 130/0.4) may impact differently on blood glucose than a gelatine-based colloid in adult patients underwent open heart surgery. **Methods** 70 adult patients scheduled for elective first-time cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) were enrolled and randomized into two groups. The circuits were priming with 6% HES 130/0.4 and 4% gelatin respectively. The peak glucose level, incidence of hyperglycemia, glucose variation and glucose level at different time points during CPB were compared between the two groups. **Results** Demographic and operative characteristics for these two groups are similar. The peak glucose ( $8.3 \pm 1.7 \text{ mmol/L}$  vs  $7.9 \pm 1.5 \text{ mmol/L}$ ,  $P = 0.236$ ) and glucose variation demonstrated by standard deviation ( $1.4 \pm 0.7 \text{ mmol/L}$  vs  $1.3 \pm 0.6 \text{ mmol/L}$ ,  $P = 0.202$ ) were comparable between the two groups. We observed a trend that more patients in HES group developed hyperglycemia ( $62.8\%$  vs  $42.9\%$ ,  $P = 0.094$ ). Repeated measurement ANOVA revealed that the main effect for artificial colloid was not significant ( $P = 0.349$ ). Thus, there was no overall difference in the glucose of the two groups. **Conclusion** With the data available, we could not prove that circuit prime and volume management with a starch-based colloid (HES 130/0.4) have difference of impacting on intra-operative blood glucose than a gelatine-based colloid in adult patients underwent open heart surgery.

**[Key words]:** Artificial colloids; Blood glucose; Cardiopulmonary bypass

体外循环下接受心脏手术的成人患者中高血糖相当常见, 而且在非糖尿病患者中与不良预后相关<sup>[1]</sup>。2001 年 Leuven 试验关于胰岛素强化治疗的结果发表以后<sup>[2]</sup>, 一些专业组织和机构将重症监护病房 (ICU) 患者血糖调控的目标定为  $7.8 \sim 10 \text{ mmol/L}$ <sup>[3]</sup>。2009 年美国胸心外科协会建议, 不论是

否合并糖尿病, 成人心脏外科患者术中及术后早期血糖应控制在  $10 \text{ mmol/L}$  以下<sup>[4]</sup>。

我院常规使用两种人工胶体用于体外循环管路预充和体外循环中容量管理, 即 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 和 4% 琥珀酰明胶。不同的人工胶体化学性质截然不同, 以往许多研究关注不同人工胶体对血流动力学、炎症反应、肾功能和凝血机制的影响<sup>[5-7]</sup>, 而不同人工胶体对血糖影响的临床研究较少报道。在两项动物实验中, Martin 等观察到麻醉

期间使用 6% 羟乙基淀粉进行容量管理的实验动物比使用 4% 琥珀酰明胶者血糖更高<sup>[8-9]</sup>。

因此我们进行了一项前瞻性、随机、对照研究,以明确心脏手术中使用不同的人工胶体进行预充及容量管理(6% 羟乙基淀粉 130/0.4 vs 4% 琥珀酰明胶)是否对体外循环期间血糖有不同的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 入选及排除标准** 入选对象为择期体外循环下行心脏手术的成人患者。排除标准包括:年龄 < 18 岁,非体外循环手术,二次手术,急诊手术及术前诊断为糖尿病。过去的资料结果表明成人患者体外循环期间最高血糖为(8.0 ± 1.5) mmol/L。据此我们进行了样本量估计。为了在 I 类错误 < 0.05、检验效度为 0.8 的情况下,检测出两组患者体外循环期间最高血糖相差 1.1 mmol/L,每组至少需要 30 名患者。考虑到可能的患者流失,我们每组入选了 35 名患者。

在体外循环管路预充之前,根据电脑产生的随机数字序列,将入选患者随机分配到两组<sup>[10]</sup>。组 I 患者体外循环预充及术中容量管理采用 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 (n = 35),组 II 患者采用 4% 琥珀酰明胶 (n = 35)。

**1.2 麻醉和体外循环方法** 麻醉诱导使用依托咪酯、芬太尼、维库溴铵;维持异丙酚持续泵入,间断给予芬太尼、维库溴铵,咪达唑仑。诱导后患者经口插入气管插管,以 80% 氧气进行机械通气。潮气量设置为 10 ~ 12 ml/kg。体外循环使用非搏动的滚压泵 (Jostra Maquet, Germany)、膜式氧合器 (Quadrox D Maquet, Germany)。体外循环预充采用 500 ml 乳酸林格液和 1 000 ml 相应的人工胶体。心肌保护采用 4: 1 含血停搏液。所有患者术中均不输入含糖液体。患者体温维持在浅低温范围,鼻咽温可降至 28℃。灌注流量维持在 2.2 ~ 2.4 L / (m<sup>2</sup> · min)。必要时在体外循环过程中可加入人工胶体 (< 1 000 ml) 维持液面。转中血红蛋白不足 80 g/L 时可给予悬浮红细胞。

**1.3 患者一般情况及术前资料收集** 记录患者年龄、性别、体重、身高、左心室射血分数、术前血糖、肌酐、高敏 C 反应蛋白、总胆固醇、甘油三酯,术前是否高血压、是否服用血管紧张素转化酶抑制剂。同时记录患者手术信息,包括手术类型、体外循环时间、主动脉阻断时间、最低鼻咽温度、转后乳酸及转中加入胶体的量。体外循环结束时按照以下公式计

算血管活性药物积分:多巴胺 [μg / (kg · min)] + 多巴酚丁胺 [μg / (kg · min)] + 去甲肾上腺素 [μg / (kg · min)] × 100 + 肾上腺素 [μg / (kg · min)] × 100 + 米力农 [μg / (kg · min)] × 15。

**1.4 血糖监测点** 在五个不同时间点监测血糖:诱导后 (T1)、主动脉阻断后 (T2)、复温时 (T3)、主动脉开放后 (T4)、体外循环结束后 (T5)。血标本从动脉插管采取,用 NOVA 血气分析仪进行血糖检测。血糖 > 7.8 mmol/L 定义为高血糖<sup>[3]</sup>。计算每名患者的血糖标准差。比较两组患者血糖最高值、标准差、高血糖发生率及各时间点综合血糖水平。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。采用 Kolmogorov - Smirnov 检验验证数据是否正态分布。连续变量采用平均值 ± 标准差或中位数 (25 百分位数 - 75 百分位数) 表示。连续变量比较采用独立样本 t 检验或 Mann - Whitney U 检验。分类变量用百分数表示,比较采用卡方检验。重复测量方差分析用于比较 5 个时间点血糖的整体水平,多重比较采用 Student - Newman - Keuls 法。P < 0.05 为具有统计学意义。

## 2 结果

两组患者术前一般情况、术前检查及手术情况无显著性差异,见表 1 和表 2。所有患者均未进行深低温停循环。组 I 患者术中加入胶体中位数为 500 (300 ~ 500) ml,组 II 患者为 500 (500 ~ 500) ml。组 I 中 1 名患者因血糖 > 11.1 mmol/L 给予胰岛素 6 单位。

术中血糖在复温时开始升高,并维持到体外循环结束。术中高血糖较常见。两组患者最高血糖 [(8.3 ± 1.7) mmol/L vs (7.9 ± 1.5) mmol/L, P = 0.236] 和血糖标准差 [(1.4 ± 0.7) mmol/L vs (1.3 ± 0.6) mmol/L, P = 0.202] 无明显差异。组 I 患者有较多发生高血糖的趋势 (62.8% vs 42.9%, P = 0.094)。两组中均有 11.5% (n = 4) 患者血糖未达到美国胸心外科协会推荐的目标范围。

重复测量方差分析未检出两种不同胶体对血糖有不同的影响 (P = 0.349)。因此在五个不同时间点两组血糖总体水平无显著差异,见图 1。但不同时间点的血糖值明显不同 (P < 0.001)。多重比较发现 T1 和 T2 时间点血糖相近,明显低于 T3 ~ T5 时间点。不同胶体和不同时间点之间无明显的交互作用 (P = 0.170)。

表 1 两组患者术前情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	组 I	组 II	P 值
男性 (%)	65.7	54.3	0.329
年龄(y)	49.9 ± 13.2	51.5 ± 13.7	0.639
体重(kg)	70.1 ± 12.6	69.9 ± 15.0	0.955
身高(cm)	167 ± 8	167 ± 8	0.988
左心室射血分数 (%)	62 ± 9	60 ± 7	0.334
血糖(mmol/L)	5.17 ± 0.63	5.06 ± 0.63	0.475
肌酐(μmol/L)	94.88 ± 31.62	85.96 ± 15.50	0.140
高敏 C 反应蛋白(mg/L)	1.47(0.77 ~ 3.23)	1.82(0.69 ~ 3.32)	0.985
总胆固醇(mmol/L)	4.45 ± 0.77	4.50 ± 1.08	0.810
甘油三酯(mmol/L)	1.64 ± 0.82	1.39 ± 0.62	0.162
高血压 (%)	31.4	31.4	1.000
ACEI <sup>Δ</sup> (%)	25.7	20.0	0.569

注: <sup>Δ</sup>ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂

表 2 两组患者手术信息比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	组 I	组 II	P 值
转机时间(min)	111 ± 41	103 ± 36	0.416
主动脉阻断时间(min)	82 ± 35	72 ± 26	0.186
最低鼻咽温度(°C)	31.3 ± 0.9	31.2 ± 0.8	0.585
最低血色素(g/L)	84 ± 11	82 ± 9	0.285
转后乳酸(mmol/L)	1.7 ± 0.7	1.5 ± 0.7	0.482
使用血管活性药物 (%)	57.1	74.3	0.131
血管活性药物积分	6(5 ~ 12)	5(3 ~ 9)	0.095

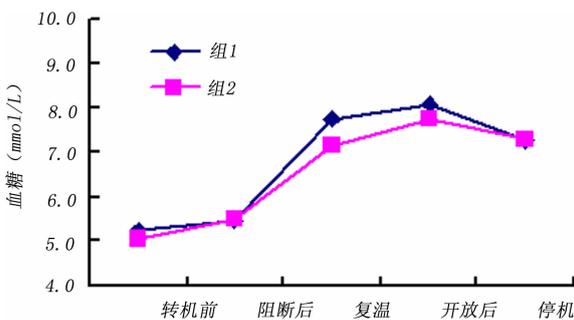


图 1 术中各时点两组患者血糖变化情况

### 3 讨论

应激性高血糖在心脏外科手术患者中并不少见。一项观察性研究表明非糖尿病患者 ICU 期间平均血糖水平与死亡率呈正相关<sup>[1]</sup>。Leuven 试验的结果首次证实通过胰岛素严格控制血糖可以降低 ICU 患者死亡率<sup>[2]</sup>。但是近期的随机对照研究得出相反的结论。包括 6 014 名患者的危重患者中严格及常

规控制血糖的比较研究 (NICE - SUGAR) 试验发现严格控制血糖不仅增加低血糖发生率, 并且增加 90 天内的死亡率<sup>[11]</sup>。一种可能的解释为以上两项试验均未描述患者在研究期间的血糖波动情况。强化胰岛素治疗可以增加血糖波动性, 而后者也是 ICU 内患者死亡的独立危险因素<sup>[12]</sup>。因此将血糖控制在正常范围、尽量减少血糖波动可能都是改善预后的重要方面。

近期的研究表明人工胶体可能对血糖高低和血糖波动产生影响。Martin 等通过两项动物实验发现输入 6% 羟乙基淀粉对血糖的影响异于 4% 琥珀酰明胶。在 8 h 的观察期间, 输入 6% 羟乙基淀粉的实验动物血糖中位数为 5.6 mmol/L, 高于输入 4% 琥珀酰明胶动物的 4.3 mmol/L。另外弹丸式输入 6% 羟乙基淀粉后血糖可出现高达 2.2 mmol/L 的一过性增高, 在 4% 琥珀酰明胶组未观察到该现象<sup>[8-9]</sup>。

目前我们已经得知一些术中高血糖的危险因素, 包括代谢综合征<sup>[13]</sup>、术前使用血管紧张素转化

酶抑制剂和术前血糖升高等<sup>[14]</sup>。我们收集了上述相关信息,并证实通过随机化过程上述可能的混杂因素在两组患者中分布比较平均。与上述动物实验结果相反,尽管使用 6% 羟乙基淀粉的患者有高血糖发生率增加的趋势,但五个时间点总体血糖水平,两组之间无明显差异。可能的原因有以下几方面。首先,上述动物实验中首先给予胶体弹丸式输入,随后持续滴入,整个研究持续 9 h。本研究中 1 000 ml 胶体在体外循环开始时一次性快速进入患者体内,研究时间仅限于体外循环期间,多小于 3 h。体外循环导致的血液稀释可能部分中和了羟乙基淀粉升高血糖的效应。因此我们在体外循环开始后并未观察到血糖的一过性升高。其次,体外循环中高血糖的原因之一在于炎症因子导致的胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>。与 4% 琥珀酰明胶相比,6% 羟乙基淀粉有较好的抗炎作用<sup>[16]</sup>。可能通过缓解胰岛素抵抗,部分中和其升血糖效应。

需要特别注意的是本研究存在的一些局限性。首先,6% 羟乙基淀粉输入体内 24 h 后仅能排出约 50%<sup>[17]</sup>。如果观察时间延长到术后 24 h,可能会发现两组血糖存在显著性差异。第二,本研究的样本量有限。第三,如果 6% 羟乙基淀粉确实存在升血糖效应,其具体机制尚不清楚。尽管 6% 羟乙基淀粉进入人体后可被淀粉酶水解<sup>[17]</sup>,但并不能解释输入后马上发生的一过性血糖升高。因此我们认为有必要进行内分泌方面的研究,明确 6% 羟乙基淀粉是否有改变糖代谢的作用。

## 4 结 论

根据目前的数据,我们未能证实 6% 羟乙基淀粉和 4% 琥珀酰明胶对成人患者体外循环中血糖有不同的影响。

## 参考文献:

- [1] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, *et al*. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2249 - 2255.
- [2] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, *et al*. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359 - 1367.
- [3] Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2540 - 2546.
- [4] Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, *et al*. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(2): 663 - 669.
- [5] Hildebrand LB, Kimberger O, Amberger M, *et al*. Crystalloids versus colloids for goal - directed fluid therapy in major surgery [J]. *Crit Care*, 2009, 13(2): R40.
- [6] Choi YS, Shim JK, Hong SW, *et al*. Comparing the effects of 5% albumin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on coagulation and inflammatory response when used as priming solutions for cardiopulmonary bypass [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(8): 584 - 591.
- [7] Boussekey N, Darmon R, Langlois J, *et al*. Resuscitation with low volume hydroxyethylstarch 130 kDa/0.4 is not associated with acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2010, 14(2): R40.
- [8] Russ M, Koch V, Keckel T, *et al*. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 impacts differently on blood glucose than 4% gelatine in a swine model of mixed acidaemia [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(12): 1026 - 1031.
- [9] Unger JK, Haltem C, Kobela JB, *et al*. Hydroxyethyl starch 130 kd/0.4 and albumin improve CVVH biocompatibility whereas gelatin and hydroxyethyl starch 200 kd/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs [J]. *Shock*, 2006, 25(5): 533 - 545.
- [10] Doig GS, Simpson F. Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers [J]. *J Crit Care*, 2005, 20(2): 187 - 191.
- [11] NICE - SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, *et al*. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1283 - 1297.
- [12] Al - Dorzi HM, Tamim HM, Arabi YM. Glycaemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2010, 38(4): 695 - 702.
- [13] Donatelli F, Cavagna P, Di Dedda G, *et al*. Correlation between pre - operative metabolic syndrome and persistent blood glucose elevation during cardiac surgery in non - diabetic patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(8): 1103 - 1110.
- [14] Prasad AA, Kline SM, Schuler HG, *et al*. Clinical and laboratory correlates of excessive and persistent blood glucose elevation during cardiac surgery in nondiabetic patients: a retrospective study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(6): 843 - 846.
- [15] Zhou Y, Liu BL, Liu K, *et al*. Establishment of the insulin resistance induced by inflammatory response in 3T3 - L1 preadipocytes cell line [J]. *Inflammation*, 2008, 31(5): 355 - 364.
- [16] Feng X, Yan W, Wang Z, *et al*. Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage [J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(3): 624 - 630.
- [17] Boldt J. Modern rapidly degradable hydroxyethyl starches: current concepts [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(5): 1574 - 1582.

(收稿日期: 2011-06-21)

(修订日期: 2011-08-08)