

Research Progress of Glucose Metabolism Disorders in Sepsis

Xiurui Sun Yuzi Jin Xiaoqing Jing*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the dysregulated host immune response to infection, and it is one of the major diseases leading to death worldwide. The pathogenesis of sepsis is complex, accompanied by the early emergence of pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms, which will lead to excessive inflammation and immunosuppression, and even appear long-term metabolic disorders. Sugar metabolism disorders occurring during sepsis can cause hyperglycemia, hypoglycemia, and increased glycemic variability. The high incidence of glucose metabolism disorders in sepsis patients is closely related to the increase of disease severity, mortality and complications. Therefore, it is very important to study the mechanism and treatment of glucose metabolism disorder in the course of sepsis.

Keywords

glucose metabolism; hyperglycemia; hypoglycemia; blood glucose variability; sepsis

糖代谢紊乱在脓毒症中的研究进展

孙秀瑞 金玉子 敬小青*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

脓毒症 (sepsis) 是宿主对感染的免疫反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 是全球范围内导致死亡的主要疾病之一。脓毒症发病机制复杂, 早期伴随促炎抗炎机制的出现, 会导致过度炎症和免疫抑制, 甚至出现长期的代谢紊乱。脓毒症时发生糖代谢紊乱会出现高血糖、低血糖和血糖变异性增加。脓毒症患者糖代谢紊乱发生率高, 与疾病严重程度、病死率及并发症的增加密切相关。因此, 研究脓毒症时糖代谢紊乱的机制及治疗对糖代谢紊乱逆转十分重要。

关键词

糖代谢; 高血糖; 低血糖; 血糖变异性; 脓毒症

1 引言

脓毒症是由于大量产生促炎和抗炎介质, 导致不可控制的促炎反应和抗炎反应的失调。脓毒症时机体不仅存在免疫系统紊乱, 也存在以下丘脑—垂体—肾上腺轴为代表的神经内分泌系统以及自主神经系统被激活, 参与机体的炎症反应^[1]。脓毒症时神经—内分泌系统激活和炎症介质过度释放造成糖代谢紊乱, 患者常出现血糖升高、血糖降低和血糖变异性增加^[2]。持续性高血糖、低血糖及较大的血糖变异性都会造成脏器功能损伤, 并加剧脓毒症的病情进展及预后^[3]。越来越多的研究表明, 糖代谢紊乱会影响患儿的病情严重程度及预后。

【课题项目】河北省医学科学研究课题计划项目重点科技研究计划 (课题编号: 20220426、20231367)。

【作者简介】孙秀瑞 (1998-), 女, 中国河北张家口人, 在读硕士, 从事儿童危重症医学研究。

【通讯作者】敬小青 (1969-), 女, 蒙古族, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事儿童危重症医学研究。

2 糖代谢紊乱

正常生理状态下, 机体对葡萄糖的产生和利用保持动态平衡, 血糖水平控制在 70~100mg/dL (3.9~5.5mmol/L) 之间, 正常血糖水平保持相对恒定是由激素、神经系统、组织器官共同调节的结果^[4]。脓毒症时机体的代谢稳态被破坏, 主要代谢改变包括细胞因子释放、氧利用受损、糖原代谢改变和严重的胰岛素抵抗等, 可引起糖代谢紊乱^[5], 主要包括高血糖、低血糖及血糖变异度的增加。高血糖指机体血糖水平高于 200mg/dL (11mmol/L), 高血糖不仅是脓毒症严重程度的标志和不良预后的预警指标, 而且对各种重要器官产生副作用, 促进早期促炎细胞因子水平升高, 减少内皮细胞一氧化氮生成, 从而使炎症反应进一步恶化, 加重组织器官损害^[6]。低血糖指机体血糖水平低于 40mg/dL (2.2mmol/L), 如果血糖水平过低或血糖下降速度过快, 则会引起低血糖危险, 与脓毒症患者不良预后直接相关^[7]。血糖变异性指特定时间范围内血糖测量值在其最高值和最低值之间的变化状态, 是反映血糖波动的重要指标, 可作为一个独立预测因素评估脓毒症的预后^[8]。因此, 研究脓毒症时糖代谢紊乱显得

格外重要,控制血糖水平稳定,可减轻脓毒症的病情严重程度、防止死亡的发生、减轻预后程度。

3 糖代谢紊乱与脓毒症

3.1 高血糖与脓毒症

脓毒症常伴有机体高分解代谢状态,易出现血糖升高。这是由于在感染的侵袭下,机体激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和肾上腺释放皮质醇,皮质醇通过激活参与糖酵解的酶,增加肝脏葡萄糖的释放,并降低骨骼肌的胰岛素敏感性,导致高血糖状态^[9]。胰岛素抵抗是脓毒症时血糖升高的另一重要机制,促炎性细胞因子通过抑制骨骼肌和脂肪组织中葡萄糖转运蛋白4的表达和膜移位,并通过胰岛素受体底物-1和蛋白激酶B通路损害信号传导,从而导致脓毒症患者外周胰岛素抵抗和高血糖的发生^[10]。在脓毒症期间,TNF α 、IL-1 α 和IL-6等促炎细胞因子的作用增加,这些细胞因子协同作用诱发高血糖^[8]。同时内源性儿茶酚胺和作为治疗一部分服用的外源性儿茶酚胺则会诱导糖异生并刺激肝脏糖异生,恶化血糖控制^[11]。而血糖升高又可以进一步加剧炎症反应和氧化应激。脓毒症患者的血糖水平可以反映脓毒症的严重程度。高血糖可抑制脓毒症血管内皮细胞功能,急性高血糖会增加因子VII的促凝血活性,并以胰岛素非依赖性的方式增加凝血酶-抗凝血酶复合物和可溶性组织因子,高血糖介导组织因子、因子VII和VIII等凝血因子的转录,诱导直接血小板活化,并通过破坏内皮细胞暴露凝血因子,促进凝血,增加死亡率^[12]。血糖升高通过改变心肌细胞和内皮细胞的功能来影响心肌功能,体外暴露于急性血糖波动中的人内皮细胞表现出功能障碍的迹象,细胞凋亡率增加,氧化应激反应升高^[13]。高血糖可抑制中性粒细胞迁移和功能,降低吞噬能力,损害补体结合和免疫球蛋白介导的免疫反应,增加继发感染的风险^[14]。多项前瞻性和回顾性研究已确定脓毒症期间,高血糖与死亡率之间存在正相关关系,高血糖的发生与住院时间的延长、机械通气时间的延长以及心肺复苏和感染并发症发生的可能性增加明显相关^[15]。

3.2 低血糖与脓毒症

脓毒症的进展与胰岛素和皮质醇循环水平的变化有关,导致严重的血糖紊乱、器官损伤和免疫系统激活,除了众所周知的应激性高血糖外,低血糖也可能反映出病理性急性应激反应^[16]。低血糖增加全身炎症反应,诱发神经糖原减少,抑制皮质类固醇对压力的反应,损害交感神经系统的反应性和衰竭,以及诱导低血压、血管扩张和一氧化氮释放^[17]。研究发现严重低血糖会导致神经元细胞死亡,这是由细胞外谷氨酸、谷氨酸受体激活和由此产生的兴奋性毒性增加引起的^[18]。这些病理反应表明,低血糖是严重器官功能障碍的一种伴随现象。虽然脓毒症患者低血糖与疾病严重程度之间的机制和关系尚未阐明,但炎症细胞因子,它既能增加葡萄糖利用率,又能抑制糖异生,也就是说,低血糖是

反映病理性急性应激反应的一部分^[19]。一项研究报道低血糖与死亡风险之间的关系,无低血糖、中度低血糖和重度低血糖患者的死亡率分别为23.5%、28.5%和35.4%,严重低血糖患者的校正死亡率风险比为2.10^[20]。一项多中心前瞻性队列研究的回顾性分析研究,将患有严重脓毒症的成年患者根据血糖类别(<70mg/dL、70~139mg/dL、140~179mg/dL和 \geq 180mg/dL)分组,评估住院死亡率以及血糖与感染性休克之间的关系中发现,低血糖可能与脓毒症患者的疾病严重程度增加、死亡率升高以及不良临床结局的独立相关预测因子有关^[21]。

3.3 血糖变异度与脓毒症

除了高血糖、低血糖外,血糖变异度增加可能会对脓毒症患者的预后产生不利影响。目前血糖变异度的量化指标主要包括血糖标准差(SDBG)、血糖变异系数(GLUCV)、平均血糖波动幅度(MAGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)及日间血糖平均绝差(MODD)^[22]。已有研究证实,急性血糖波动可引起动脉内皮细胞明显的氧化应激和炎症反应,增加单核细胞与内皮细胞的黏附,促进内皮细胞凋亡,导致严重的心血管损伤^[23]。血糖变异度不仅可以通过改变血管内径导致脏器灌注不足,同时还能增加血清中炎症因子IL-6、肿瘤坏死因子 α 、细胞间黏附分子-1的水平及其血管内皮细胞的表达,直接或间接抑制心功能^[24]。据报道,血糖波动会通过增加细胞因子的释放和粘附分子的表达来激活内皮细胞,从而介导血小板活化和激活内皮细胞的粘附,这与全身炎症和氧化应激有关,导致血小板反应性增加,从而增加血栓形成和动脉粥样硬化的发生风险。Atamna等人发现血糖变异度的增加(以血糖变异系数表示)加大了因急性传染病住院的非ICU患者发生脓毒症、短期和长期死亡率的风险。在另一项研究中发现,血糖变异性的增加与感染发病率和死亡率显著相关,其中血糖不稳定指数的最高四分位数与ICU获得性感染的相关性最强。血糖变异度与脓毒症严重程度相关,患有严重脓毒症和脓毒性休克的患者有可能出现更高的血糖变异度,血糖变异度可能是脓毒症患者预后的独立预测因素。

4 脓毒症糖代谢紊乱的治疗

胰岛素是一种重要的免疫调和代谢调节物质,给予脓毒症患者外源性胰岛素可以有效改善机体的免疫状态和炎症反应水平。通过研究发现,在脓毒症的诊疗过程中,使用胰岛素强化治疗可以快速纠正糖代谢紊乱,减轻由糖代谢紊乱造成的损伤。在脓毒症的早期,胰岛素能够有效调节机体的炎症反应,控制高血糖并改善中性粒细胞的吞噬功能。此外,胰岛素强化治疗还可以减少促炎症因子的分泌和释放,促进抗炎因子的释放,从而纠正促炎症因子与抗炎因子的平衡失调,对抗炎症反应起到作用。此外,Wiener对重症成人严格控制血糖的益处和风险进行的荟萃分析表明

强化胰岛素治疗会增加危重患者（包括严重脓毒症和感染性休克患者）发生低血糖的风险。强化胰岛素治疗对脓毒症患者的益处和危害仍存在争议。二甲双胍是一种常用的抗糖尿病药物，可以减少葡萄糖吸收，提高胰岛素敏感性，抑制肝脏糖异生，在细胞水平上，二甲双胍抑制复合物 I 的线粒体呼吸，主要在肝脏，但也在心脏、肾脏和肌肉中，导致脂肪酸氧化减少，乳酸生成增加^[25]。二甲双胍可能发挥重要的多效性作用，包括调节乳酸代谢和 AMPK 激活，并产生抗炎、抗内毒素、血管活性和抗菌作用。在一项荟萃分析中，Ansari 等人发现二甲双胍治疗与降低脓症患者死亡率相关。Chen 等研究显示，二甲双胍加胰岛素似乎可以降低胰岛素抵抗的发生率，在维持血糖水平的同时降低胰岛素需求，从而降低与高剂量胰岛素治疗相关的不良反应的发生率（尤其是低血糖）。血必净、TNF- α 抗体等药物对于治疗脓毒症并高血糖可能具有潜在价值，但现有报道较少。现有脓毒症中糖代谢紊乱的治疗主要讨论的是高血糖治疗的临床益处和低血糖风险，但对血糖控制的目标范围、适用患者、开始治疗的时间以及如何避免风险尚无定论。

5 结论与展望

脓毒症的发病机制是一个复杂的病理生理过程，常伴有糖代谢紊乱，出现高血糖、低血糖和血糖变异度的增加。糖代谢紊乱在脓毒症的发展、预后及病情严重程度方面的预测作用越来越受到临床重视，将血糖控制在一定水平能更好地抑制机体炎症反应，改善患者的预后。

参考文献

- [1] 徐娇丽,王檬,成怡冰.脓毒症相关性内分泌损伤[J].中国小儿急救医学,2018,25(7):498-502.
- [2] 张霖,周婉,陈剑.脓毒症糖代谢紊乱的发生机制及治疗[J].中华糖尿病杂志,2020,12(9):753-755.
- [3] 彭可,杨妮,刘春峰.基于代谢组学策略的脓毒症研究进展[J].中国小儿急救医学,2023,30(1):62-67.
- [4] 张庆红,姚咏明.浅析脓毒症高血糖治疗的利与弊[J].中华急诊医学杂志,2011,20(8):789-791.
- [5] Plummer MP, Deane AM. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis[J]. Clin Chest Med, 2016,37(2):309-319.
- [6] Dungan K, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia[J]. Lancet, 2009,373:1798-807.
- [7] 李静思,吕肖峰,张星光,等.危重患者血糖波动与血清炎症因子水平及病情预后的相关性[J].中华糖尿病杂志,2012,4(2):111-114.
- [8] Carrizzo A, Izzo C, Oliveti M, et al. The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation[J].Int J Mol Sci,2018,19(10):2968.
- [9] Scheen M, Giraud R, Bendjelid K. Stress hyperglycemia, cardiac glucotoxicity, and critically ill patient outcomes current clinical and pathophysiological evidence[J].Physiol Rep, 2021,9(2):e14713.
- [10] Angus DC, Opal S. Immunosuppression and Secondary Infection in

- Sepsis: Part, Not All, of the Story[J]. JAMA, 2016,12,(14):1457-1459.
- [11] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J].Nat Rev Immunol,2013,13(12):862-874.
- [12] Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients[J].N Engl J Med, 2012,367(12):1108-1118.
- [13] Lamichhane S, Bastola T, Pariyar R, et al. ROS Production and ERK Activity Are Involved in the Effects of d- β -Hydroxybutyrate and Metformin in a Glucose Deficient Condition[J].Int J Mol Sci, 2017,18(3):674.
- [14] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2012,367(12):1108-1118.
- [15] Kushimoto S, Abe T, Ogura H, et al. Impact of blood glucose abnormalities on outcomes and disease severity in patients with severe sepsis: An analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis[J].PLoS One, 2020,15(3):e0229919.
- [16] Zhang Z, Huang Q, Zhao D, et al. The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications[J].Front Endocrinol (Lausanne), 2023,14:1112363.
- [17] Plummer MP, Deane AM. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis[J]. Clin Chest Med, 2016,37(2):309-319.
- [18] Patti G, Cavallari I, Andreotti F, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs[J]. Nat Rev Cardiol, 2019,16(2):113-130.
- [19] Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021,20(1):9.
- [20] Atamna A, Ayada G, Akirov A, et al. High blood glucose variability is associated with bacteremia and mortality in patients hospitalized with acute infection[J].QJM,2019,112(2):101-106.
- [21] Aleman L, Guerrero J. Hiperglicemia por sepsis: del mecanismo a la clínica Sepsis hyperglycemia in the ICU: from the mechanism to the clinic[J].Rev Med Chil, 2018,146(4):502-510.
- [22] Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients[J].Crit Care,2008,12:R29.
- [23] Ismail Hassan F, Didari T, Baeri M, et al. Metformin Attenuates Brain Injury by Inhibiting Inflammation and Regulating Tight Junction Proteins in Septic Rats[J].Cell J, 2020,22(1):29-37.
- [24] Ansari G, Mojtahedzadeh M, Kajbaf F, et al. How does blood glucose control with metformin influence intensive insulin protocols? Evidence for involvement of oxidative stress and inflammatory cytokines[J].Adv Ther, 2008,25(7):681-702.
- [25] Chen Z, Yang C, He H, et al. The impacts of low-dose corticosteroids infusion given in different manners on refractory septic shock patients [J].Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue, 2015,27(6):443-447.