

# 小儿脓毒症高血糖机制及治疗研究进展

黄业偏, 李素萍\*

中山大学附属第一医院, 广东 广州

收稿日期: 2024年5月24日; 录用日期: 2024年6月20日; 发布日期: 2024年6月29日

## 摘要

脓毒症是儿童常见的临床重症感染性疾病, 其病情严重并发展快, 可引起脓毒症休克和多器官功能衰竭, 因此有较高的死亡率。脓毒症患儿通常伴有血糖升高, 与体内代谢功能紊乱有关, 因而高血糖为脓毒症患儿体内代谢功能失调的重要评价指标。脓毒症患儿血糖升高与应激状态、严重感染、胰岛素相对分泌不足以及胰腺功能受损有关。高血糖作为脓毒症患儿死亡的独立危险因素, 不仅对患儿治疗和康复产生不良影响, 严重时可导致患儿死亡, 因此, 对脓毒症伴高血糖患儿的血糖进行有效控制尤为重要。本文将从脓毒症患儿高血糖的发作机制、高血糖对脓毒症患儿的影响及胰岛素在高血糖中的应用等方面进行探究。

## 关键词

小儿, 脓毒症, 高血糖, 研究进展

# Research Progress on Mechanism and Treatment of Hyperglycemia in Children with Sepsis

Yepian Huang, Suping Li\*

The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou Guangdong

Received: May 24<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jun. 20<sup>th</sup>, 2024; published: Jun. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Sepsis is a common clinical severe infectious disease in children, which is serious and develops rapidly, can cause septic shock and multiple organ failure, and has a high mortality. Children with

\*通讯作者。

sepsis are usually accompanied by elevated blood sugar, which is related to metabolic dysfunction in the body. Therefore, hyperglycemia is an important evaluation index of metabolic dysfunction in children with sepsis. Elevated blood sugar in children with sepsis is associated with stress, severe infection, relative insufficiency of insulin secretion, and impaired pancreatic function. As an independent risk factor for the death of children with sepsis, hyperglycemia not only has adverse effects on the treatment and rehabilitation of children with sepsis, but also can lead to death in severe cases. Therefore, it is particularly important to effectively control the blood sugar of children with sepsis and hyperglycemia. This paper will explore the attack mechanism of hyperglycemia in children with sepsis, the influence of hyperglycemia on children with sepsis, and the application of insulin in hyperglycemia.

## Keywords

Children, Sepsis, Hyperglycemia, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脓毒症是指细菌及其毒素进入到机体血液循环中，免疫系统对系统性感染作出反应而引起的全身炎症综合征，具有严重、病情进展迅速等特点，其初期死亡率在 20%~41% 之间，随着病情的发展，若未及时进行干预，死亡率将升高到 50% [1]。作为一种危及生命的感染性疾病，主要的临床症状及体征包括呼吸频率加快、发热、心率加快、意识混乱等，部分患者也会出现其他与感染有关的症状，常见如肾脏感染导致尿痛、肺炎感染导致咳嗽等[2]。脓毒症也是儿童重症监护室的常见疾病，部分患儿因为病情发展快伴随多器官功能障碍，导致休克以及死亡等[3]。脓毒症预后及结局与血糖情况紧密相关，多数病情严重的患儿都有不同程度的胰腺受累存在，导致胰腺水平及血糖水平明显上升；还有部分患儿有胰腺受损及胰腺分泌功能紊乱现象存在。高血糖是影响脓毒症预后及死亡的独立风险因素，经过临床实践与研究发现，胰岛素治疗的应用将对此类患儿有益，作为炎症途径的重要调节剂，将有效抑制因代谢产物引起的非特异性炎症激活[4]。为了提高小儿脓毒症治疗的有效性，下文将进一步综述脓毒症高血糖机制及其治疗方案，为治疗方案的制定提供更多有利参考。

## 2. 小儿脓毒症高血糖的发展机制

### 2.1. 细胞因子的关键作用及其影响因素

脓毒症是一种严重的感染性疾病，其特点在于全身多系统的炎症反应和免疫应答异常，感染因素可以触发免疫细胞及相关组织产生细胞因子，这些细胞因子进一步促使高血糖事件的发生。细胞因子是由免疫细胞或非免疫细胞合成和分泌的一类具有多种生物活性的小分子蛋白质。其中，肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白介素-1 (IL-1) 在脓毒症中发挥重要作用，前者能够直接作用于胰腺  $\beta$  细胞，促使胰岛合成环磷酸鸟苷(cGMP)，cGMP 是第二信使，因其具有细胞内信息传递的作用，它可以在 G 蛋白偶联受体(GPCR) 的激活下，经由蛋白激酶的活化，将胞外信号转导至细胞核。在细胞核内，利用信使作用，cGMP 会将炎症信号传递给 DNA，进而损害细胞 DNA。此外，干扰素(IFN) 也参与了这一过程，诱导干扰素调节因子(IFN) 的表达，进而促进炎症性细胞因子的产生和释放，这些细胞因子与相应的受体结合后，通过激活

一系列的信号通路，如 MAPK 通路和 NF- $\kappa$ B 通路等，进一步调节基因的表达和蛋白质的合成，从而在脓毒症的发病过程中发挥重要作用。

## 2.2. 神经内分泌功能紊乱

蓝斑是位于大脑底部的一个区域，主要负责调控自主神经系统，包括交感神经和副交感神经。在感染初期，身体会产生一系列的应激反应，这些反应能够激活蓝斑中的神经元，进而启动交感神经 - 肾上腺髓质系统，当其被激活后，会促使身体大量合成和分泌儿茶酚胺类激素，如肾上腺素和去甲肾上腺素，这些激素能够提高肌糖原及肝糖原的利用率，使体内的糖原分解为葡萄糖，为身体提供更多的能量。同时，这些激素还会促使血清中的葡萄糖水平增长，这是因为它们能够增加肝脏的糖异生作用，即非糖物质转化为葡萄糖的过程。此外，儿茶酚胺类激素还能够通过对胰岛素的拮抗效应来阻断胰岛素的释放进程，在感染初期，儿茶酚胺类激素的大量分泌会抑制胰岛素的释放，使血糖水平升高。

## 2.3. 胰岛素抵抗与炎症因子的相互作用

胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的降糖作用不敏感，导致血糖水平不能有效降低。在小儿脓毒症高血糖的情况下，胰岛素抵抗是一个重要的因素。当患儿患有脓毒症时，体内存在多种炎症因子，如 IL-6 和 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等，在一定程度这些因子能够抑制胰岛素受体的信号传导，将对胰岛素的降血糖作用造成拮抗，或者促进肝糖原的分解和糖异生作用，进而导致患儿血糖处于较高水平。

## 2.4. 炎症因子与胰腺受损共同作用

脓毒症患儿多数为严重感染，免疫系统在应对感染时释放炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  等，导致其水平升高[5] [6]。与此同时，胰腺也会因为血液系统中细菌的存在而造成不同程度的伤害，作为重要内分泌器官的胰腺，一旦受损将发生一系列的炎症反应，将会进一步对胰腺  $\beta$  细胞造成损伤。胰腺  $\beta$  细胞是负责合成和分泌胰岛素的主要细胞，当这些细胞受到损害时，合成和分泌胰岛素的功能就会降低，导致产生和释放胰岛素出现问题，进而机体血糖将明显升高[7]。在正常情况下，胰岛素的作用是促进细胞对葡萄糖的摄取和利用，从而降低血糖水平，然而，当胰岛素的产生和释放受阻时，身体无法有效地利用葡萄糖作为能量来源，导致血糖水平持续升高。

## 3. 高血糖对脓毒症患儿的影响

### 3.1. 对器官损伤的影响

心肌细胞是心脏中的主要细胞类型，它们负责泵血，为身体提供所需的氧气和营养物质，当血糖水平过高时，会对心肌细胞造成损害，影响其正常功能，导致心脏功能下降[8]。血管内皮细胞是血管壁的主要组成部分，负责调节血管的收缩和舒张，以维持正常的血液循环，当血糖水平过高时，会对血管内皮细胞产生刺激作用，使其分泌活动异常活跃，导致内皮素分泌增加，影响组织的供氧和营养供应。不仅如此，患儿血糖长时间处于高水平状态也将对血浆纤维蛋白的溶解造成影响，因刺激血小板的产生，将导致血压异常凝固，形成血栓的风险因此增加，发生弥漫性血管内凝血现象可能性比较大。此外，高血糖还会影响患儿心肌肌钙蛋白水平，增加患儿发生心肌抑制的可能性，进而增加死亡风险。

### 3.2. 对感染控制的难度的影响

若患儿血糖长时间处于高水平状态下，将增加心血管并发症、感染、急性肾功能衰竭以及死亡的风险，高血糖已经成为脓毒症患儿常见且独立的危险因素之一。一方面原因与血糖水平影响细胞正常功能

有关, 进一步加剧机体内环境的紊乱, 导致感染失控, 从而诱发胰岛素抵抗现象; 另一方面还会对机体的免疫系统产生负面影响, 进一步削弱免疫系统功能。

### 3.3. 对死亡风险的影响

高血糖与脓毒症患儿的死亡率具有相关性, 其血糖的增长水平与疾病的进展、预后及其死亡紧密相连。若血糖长时间处于较高水平, 将导致多器官受损, 血糖值越高, 患儿死亡率也将上升; 同时血糖峰浓度与脓毒症患儿的死亡率也具有相关性, 当其浓度达到于 9.4~13.3 mmol/L 范围内时, 死亡率将升高至 56%。不仅如此, 脓毒症完全治愈后, 依然有可能患有糖尿病。

## 4. 胰岛素在高血糖中的应用及重要性

胰岛素在机体内具有双重作用: 它既是重要的代谢调节物质, 也是重要的免疫调节物质[9]。对于蛋白的合成, 胰岛素具有积极的促进作用。在脓毒症的情况下, 由于感染和炎症反应, 机体往往处于应激状态, 胰岛素的合成和分泌可能会受到影响, 给予外源性胰岛素可以补充机体内胰岛素的不足, 有助于维持血糖的正常水平, 改善脓毒症症状与体征; 此外, 胰岛素还能够有效抑制脂肪的分解进程, 在脓毒症的情况下, 机体往往处于高代谢状态, 脂肪的分解加快, 给予外源性胰岛素可以抑制脂肪的分解, 有助于维持机体的能量平衡; 胰岛素还可以有效调控机体的炎症反应, 纠正高血糖并改善中性粒细胞的吞噬功能, 有助于减轻脓毒症的炎症反应, 促进组织的修复和愈合。肿瘤坏死因子是一种在炎症和免疫反应中起重要作用的细胞因子, 在脓毒症中, 其水平可能会升高, 导致炎症反应加剧和组织损伤, 通过抑制其合成, 胰岛素可以减轻炎症反应, 降低组织损伤的风险。在脓毒症患儿中, 由于感染和炎症反应的刺激, 机体处于高分解代谢状态, 导致肌肉萎缩和骨骼肌蛋白水平下降, 通过给予患儿胰岛素, 可以有效改善高分解代谢状态, 进而增强骨骼肌的蛋白水平, 促进肌肉合成和修复。

在吕卓超[10]等人的早期胰岛素强化治疗儿童脓毒症的疗效及对氧化应激的影响中, 对 64 例儿童脓毒症患者实施早期胰岛素强化治疗, 分析其疗效以及对氧化应激的反应, 经过为期 7 天的治疗后, 微泵持续泵入胰岛素组患儿活性氧(ROS)和晚期蛋白氧化产物(AOPPs)水平明显下降, 同时血清过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)升高明显, 与常规胰岛素治疗相比有效率高约 20.00%, 进一步肯定了早期胰岛素强化治疗对儿童脓毒症患者的应用价值, 有利于减轻氧化应激反应导致的氧自由基损伤。在范路梅[11]等人的胰岛素不同给药方式对脓毒症伴高血糖患者血糖控制、不良事件的影响中, 对 60 例患者实施不同的胰岛素给药方式, 其中一组实施皮下注射胰岛素, 另一组应用胰岛素泵, 比较血糖控制效果、胰岛素抵抗相关指标及不良事件发生情况, 经过一周的干预治疗后, 两组患者相应指标有明显差异, 其中胰岛素泵给药组血糖控制效果更佳, 同时不良事件发生率更低。

## 5. 小结

脓毒症是一种严重的全身炎症反应, 常常伴随着高血糖现象, 高血糖的发生机制有很多, 其中反调节激素和促炎症介质释放的增加是主要原因[12]。在脓毒症的发生和发展过程中, 促炎症介质如 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等被释放出来, 这些炎症介质可以作用于机体的内分泌系统, 导致反调节激素如糖皮质激素和儿茶酚胺的释放增加。在脓毒症期间, 其他因素如胰岛素抵抗、能量需求增加、肠道吸收障碍等也可能导致高血糖的发生。在本综述中, 详细介绍了患儿患有脓毒症后发生高血糖的机制, 并积极探讨胰岛素治疗的作用。

总结: 脓毒症是儿科常见危重疾病之一, 发病机制十分复杂, 包括免疫、炎症、凝血等环节, 其中高血糖是其常见的代谢紊乱之一[13]。发生脓毒症后, 机体会自动调节血糖水平, 以补充能量、增加免疫

细胞数量和代谢产物清除能力。然而当病情加重、持续时间长时，机体往往无法控制血糖水平，使得高血糖的毒性作用逐渐显现。高血糖会导致炎症反应的加剧、免疫细胞功能下降、凝血系统发生异常等，从而加重脓毒症病情。此外，高血糖还会损伤血管内皮细胞、加速感染病原体扩散和侵入、影响微生物抵抗力等，对小儿的治疗和康复造成极大威胁。在脓毒症治疗中，早期给予合适剂量的胰岛素可以纠正高血糖并改善炎症反应，从而有助于减少病情的恶化和提高治疗效果。此外，胰岛素还能促进细胞的营养和生长，增强机体代谢能力，进而提高机体的免疫功能和抗感染能力。因此，在严密观察监测下，合理的胰岛素治疗在脓毒症的治疗中具有重要作用。然而，在使用外源性胰岛素的过程中，还需注意合理调整胰岛素剂量和注射时间、给药方式等，提高治疗有效性、避免低血糖等副作用的发生。

## 参考文献

- [1] 钱淑媛, 乔兴田, 王皓飞, 谢剑锋, 刘应叶, 周娟, 李晓青. 基于人工智能的血糖控制方案对脓毒症患者血糖控制的影响[J]. 当代护士(下旬刊), 2022, 29(7): 40-44.
- [2] 吕瑶瑶, 王莹, 焦海妮, 冀海侠, 王伟娟. 糖代谢紊乱与重症肺炎合并脓毒症患者病情及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 148-152, 157.
- [3] 姚桂爱, 潘丽俊. 胰岛素早期强化治疗对儿童脓毒症患者血管内皮功能的保护作用[J]. 中国现代医生, 2018, 56(9): 17-20.
- [4] 张超, 曹雪琴, 赵辉, 崔可, 王锦栋. 血清 sRAGE、HbA<sub>1C</sub>表达与脓毒症患者应激性高血糖及其预后相关性[J]. 广东医学, 2021, 42(11): 1328-1331.
- [5] 王翠敏. 甲泼尼龙联合目标液体复苏治疗小儿脓毒症休克的临床观察[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(2): 336-337.
- [6] 关则想, 李红, 白婷, 麦益友. 低剂量糖皮质激素辅助治疗小儿脓毒症的临床效果及对炎症因子水平的影响[J]. 内科, 2020, 15(1): 78-80.
- [7] 朱莲, 潘丽俊. 早期强化胰岛素治疗对儿童脓毒症患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国现代医生, 2018, 56(23): 46-48, 52.
- [8] 冉建瑜, 李仲霞, 黎德郡. 小儿脓毒症心肌损伤的临床治疗研究进展[J]. 中外医疗, 2019, 38(8): 188-190, 194.
- [9] 张明英. 小儿脓毒症高血糖机制及治疗研究进展[J]. 继续医学教育, 2022, 36(7): 161-164.
- [10] 吕卓超, 潘丽俊. 早期胰岛素强化治疗儿童脓毒症的疗效及对氧化应激的影响[J]. 中国现代医生, 2019, 57(02): 8-11.
- [11] 范路梅, 魏红, 谢小红. 胰岛素不同给药方式对脓毒症伴高血糖患者血糖控制、不良事件的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(6): 38-40.
- [12] 张玲玲, 王颖. 糖尿病和入院高血糖对严重脓毒症患者预后的影响[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(4): 323-326.
- [13] 王静蓉, 皇鑫. 高血糖状态对脓毒症患者肠道菌群影响[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(35): 144-145, 148.