

# 急重症患者及敗血症患者之血糖控制—— 一個持續爭論的議題

傅彬貴<sup>1</sup> 李博仁<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 台中榮民總醫院嘉義分院 胸腔內科

<sup>2</sup> 台中榮民總醫院 加護中心

## 摘要

壓力性高血糖症 (Stress induced hyperglycemia) 是重症病患產生高血糖的主要原因。其主要機轉為：「內生性荷爾蒙調控作用」以及「細胞激素導致的胰島素阻抗作用」。過去的研究顯示血糖過高會影響病患存活率。從 2001 年新英格蘭雜誌 Leuven study 提出嚴格控制血糖 (控制在 80-110 mg/dL) 可以改善外科重症病患的死亡率達 34% 後，近十年來，關於重症病患、敗血症病患之嚴格血糖控制是否影響預後的大型研究方興未艾。然而，重症病患之血糖究竟該控制到什麼程度、敗血症患者該如何控制血糖？卻仍有爭議。本文係針對 2001-2010 年嚴格控制血糖 (80-110 mg/dL) 的大型研究進行文獻回顧。2006 年 Leuven study 探討內科加護病房的血糖控制，揭開了嚴格血糖控制在內外科病患影響差異的爭議；2008 de la Rosa G study、2008 Arabia study 將內外科病患一起探討，其結果並不支持嚴格血糖控制可以降低病患死亡率。多中心前瞻性的血糖控制研究有 2009 Glucontrol study 以及 2009 NICE-SUGAR study，顯示嚴格控制血糖反而可能有較高死亡率及嚴重低血糖症發生率。針對敗血症病患的研究 (2008 VISEP study 及 2010 COITSS study) 也發現：「敗血症病患接受嚴格血糖控制並不會降低住院死亡率」。結論是：「重症患者的嚴格血糖控制對存活率的影響仍有爭議」；「嚴重敗血症急重症患者的建議血糖應控制在 150-180 mg/dL」；「嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL 容易使重症及敗血症患者顯著產生嚴重低血糖症 (<40 mg/dL) 的風險」。

關鍵詞：壓力性高血糖 (Stress induced hyperglycemia)  
急重症 (Critically ill)  
敗血症 (Sepsis)  
嚴格血糖控制 (Tight sugar control)

## 前言

流行病學研究顯示，急重症患者 (Critically ill patients)，不論其原本是否有糖尿病，在加護

病房住院當中，常會伴隨高血糖狀態的出現<sup>1-4</sup>。這種隨著急重症病況改善後消失的高血糖狀態，被稱之為壓力性高血糖症 (Stress-induced hyperglycemia)<sup>2,5</sup>。研究顯示，急重症患者合併出現高

血糖，其預後常會較血糖維持在正常範圍者差，特別是創傷患者<sup>6,7</sup>、頭部外傷患者<sup>8,9</sup>、中風患者<sup>10</sup>以及心肌梗塞患者<sup>11,12</sup>。自從2001年比利時的研究團隊在新英格蘭雜誌發表了Leuven study<sup>13</sup>，顯示嚴格控制血糖值介於80-110 mg/dL，可以降低外科加護病房患者死亡率達34%以及降低敗血症產生率達46%。爾後關於加護病房內，「急重症患者血糖控制與否是否會影響病人預後？」、「血糖應控制在多少屬於合理？」以及「敗血症患者之血糖如何控制？」等議題，日益受到重視並被廣泛的進行研究與討論。時至今日，許多加護病房已將病人血糖是否獲得控制列為照顧品質指標之一<sup>14,15</sup>，各種控制血糖的流程表也正方興未艾。然而，對於加護病房血糖控制這個議題的結論是：【加護病房內血糖控制已被專業學會建議成為病房常規<sup>16,17</sup>，但該控制到什麼程度以及哪些病人最有幫助卻仍待研究<sup>3,18,19</sup>】。本文目的在於：分析加護病房內產生高血糖症的原因及機轉、綜合整理近十年來對於「急重症患者血糖控制」相

關研究的重要結果及爭議。另外，在急重症患者當中，針對敗血症患者之嚴格控制血糖與預後間的關係進行文獻回顧，最後提出現有治療準則對於血糖控制的建議。

#### 一、加護病房內產生高血糖症的原因

許多急重症患者常可出現血糖偏高的情況，而在這些病患當中，有許多是未曾被診斷為糖尿病的患者(表一)。依照定義(表二)，所謂的壓力性高血糖為：「在住院期間被監測到空腹血糖值 $\geq 126$  mg/dL，或者隨機監測血糖值 $\geq 200$  mg/dL，但出院後就回復到正常值」<sup>2,5,20</sup>。至於加護病房內病患產生高血糖的原因(表三)，除了原先的內科疾病(如糖尿病、慢性胰臟炎、肝硬化、肥胖以及年齡大等)<sup>2,21</sup>可能為加重因子外，尚有醫源性的因素如施打類固醇、交感神經興奮劑、給予全靜脈營養、葡萄糖輸液等<sup>22,23</sup>。隨著更多的基礎研究進行，我們對於這種壓力性高血糖症的形成機轉日益清楚，主要有兩大成因：內生性荷爾蒙調控血糖作用以及細胞激素作用產生胰島素阻抗的增加<sup>3,20,22</sup>(圖一)。

表一：加護病房急重症患者高血糖分類

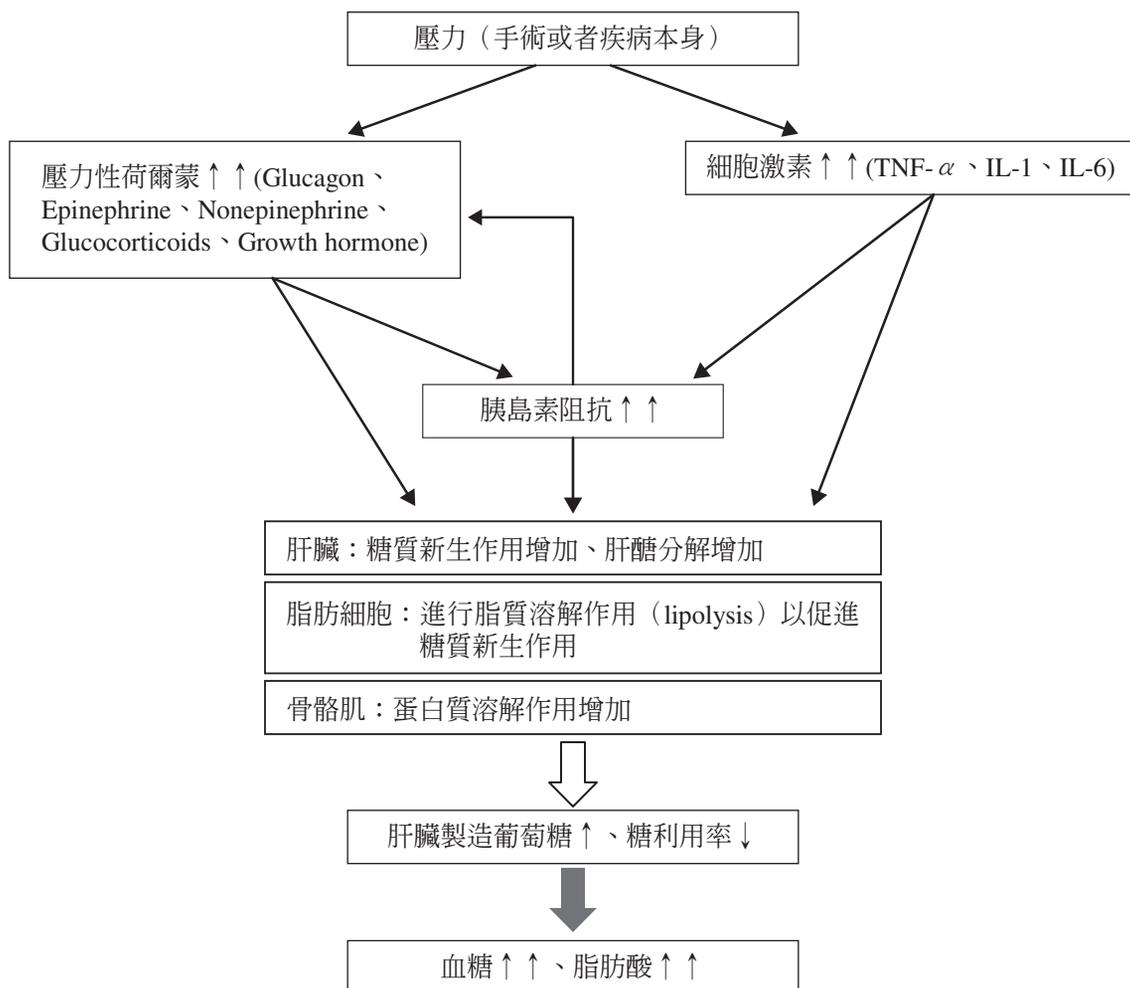
過去有糖尿病病史 (Medical history of diabetes)	住進加護病房前即已被診斷
未診斷出之糖尿病 (Unrecognized diabetes)	符合糖尿病診斷的定義，但在本次住院前未被診斷，出院後仍為糖尿病患者
壓力性高血糖症 (Stress induced hyperglycemia)	符合糖尿病診斷的定義，但在本次住院前無糖尿病史，且出院後血糖不需治療即恢復正常

表二：糖尿病、糖尿病前期以及壓力高血糖症之定義

診斷	定義
糖尿病 (Diabetes mellitus)	空腹血糖值 $\geq 126$ mg/dL 有高血糖症狀、以及隨機監測血糖值 $\geq 200$ mg/dL 口服血糖耐受性測試(75-g OGTT) 2小後血糖值 $\geq 200$ mg/dL
空腹血糖異常 (Impaired fasting glucose)	空腹血糖值介於100-125 mg/dL
葡萄糖耐受不良 (Impaired glucose tolerance)	口服血糖耐受性測試(75-g OGTT) 2小後血糖值介於140-199 mg/dL
壓力性高血糖症 (Stress induced hyperglycemia)	在住院期間被監測到空腹血糖值 $\geq 126$ mg/dL，或者隨機監測血糖值 $\geq 200$ mg/dL，但出院後就回復到正常值

表三：加護病房內產生高血糖症的常見原因

分類	因素
與病患過去疾病有關	糖尿病、慢性胰臟炎、肝硬化、肥胖以及年齡大
醫源性因素	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 經中央靜脈導管給予全靜脈營養</li> <li>2. 含葡萄糖點滴的輸液治療</li> <li>3. 靜脈注射類固醇或口服類固醇</li> </ol>
壓力性高血糖症	<p>一、內生性荷爾蒙作用 (counterregulatory hormones)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮質素 (cortisol)- 促進糖質新生 (gluconeogenesis)</li> <li>2. 腎上腺素 (Epinephrine)- 促進糖質新生、促進肝糖分解 (glycogenolysis)、促進脂肪溶解 (lipolysis)</li> <li>3. 正腎上腺素 (Norepinephrine)- 促進糖質新生、促進脂肪溶解</li> <li>4. 昇糖素 (Glucagon)- 促進糖質新生、促進肝糖分解</li> </ol> <p>二、細胞激素作用 - 如腫瘤壞死因子 (TNF-<math>\alpha</math>)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 促進肝臟糖質新生及肝糖分解</li> <li>2. 胰島素阻抗 (Insulin resistance) 的增加</li> </ol>



圖一：壓力性高血糖症產生的機轉。重症患者，其身體處於壓力狀態，因此造成壓力性荷爾蒙增加 (Glucagon、Epinephrine、Norepinephrine、Glucocorticoids、Growth hormone) 使得胰島素阻抗上升；發炎反應所釋放的細胞激素 (如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6) 分泌過多，作用於肝臟、脂肪細胞及骨骼肌，造成糖質新生作用及肝糖分解增加。胰島素阻抗上升的結果，又會繼續刺激肝臟產生糖質新生作用及肝糖分解增加，最後產生高血糖狀態。

茲介紹如下：

(一) 壓力產生的內生性荷爾蒙調控作用促進糖質新生、肝醣分解、脂肪分解，最後使血糖上升。

人體遭受壓力時(如創傷、感染或發炎等)，內生性的荷爾蒙會進行調控以應付突發狀況。最主要的調控中心，來自於下視丘-腦下腺-腎上腺軸(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)的回饋機制以及細胞激素(cytokines)(表三)。下視丘會分泌促皮質分泌素(corticotrophin-releasing hormone)，刺激腦下腺分泌促腎上腺皮質素(ACTH)，進而使腎上腺分泌大量的皮質素(cortisol)。另外，發炎反應所釋放出來的細胞激素也會促進ACTH的分泌。最後產生高皮質素血症(hypercortisolism)，使得碳水化合物、脂肪及蛋白質的正常代謝出現變化，合成大量的葡萄糖及胺基酸，以作為人體重要器官(vital organs)應付壓力的燃料。其他的荷爾蒙如昇糖素(glucagon)<sup>24</sup>、腎上腺素(epinephrine)、正腎上腺素(nor epinephrine)也會相對地增加，與cortisol一同對脂肪組織產生脂質溶解作用、對骨骼肌肉產生蛋白質溶解作用(proteolysis)，最後促進肝臟糖質新生作用(gluconeogenesis)<sup>22,23,25</sup>

(二) 發炎反應所釋放的細胞激素造成胰島素阻抗，使血糖上升。

發炎反應所釋放出來的細胞激素，如腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6等，會藉由調控內生性荷爾蒙(如昇糖素、腎上腺素、腎上腺皮質素等)增加葡萄糖的製造，使胰島素相對不足<sup>5,22,26</sup>。重症病患的胰島素阻抗主要的特徵就是無法抑制肝臟製造肝醣。另外，在周邊組織，胰島素阻抗由兩個主要路徑來調控：其一，胰島素接受器訊息傳導障礙，導致胰島素所調控血糖再回收量下降；其二，就是胰島素調控血糖回收作用路徑被抑制(如GLUT-4 translocation的缺失<sup>27</sup>)等。隨著疾病程度越嚴重，伴隨產生的細胞激素以及胰島素阻抗就越嚴重。此外，高血糖又會刺激發炎反應細胞激素的分泌以及氧化傷害反應，最終形成惡性循環，使血糖值更高<sup>20,26</sup>。

## 二、2000-2010年關於血糖控制的大型研究結果分析與探討

表四為綜合整理近十年來關於加護病房內執行嚴格血糖控制的大型研究及其重要結論。主要納入分析的研究有2001 Leuven study、2006 Leuven study、2008 de la Rosa G study<sup>28</sup>、2008 Arabia study<sup>29</sup>、2009 Glucontrol study<sup>30</sup>以及2009 NICE-SUGAR study<sup>31</sup>。這些研究結果由於所採取的研究方法與初始的Leuven study並不盡相同，包括實驗組及對照組之血糖控制範圍、胰島素給藥途徑及給藥方式、血糖量測方式、給予病患的營養配方內容以及執行的護理人員經驗上之差異等，再加上許多研究之個案數過小，以致於無法獲得統計上檢定死亡率差異的能力<sup>32</sup>。因此，在解讀下列研究結論時，必須注意其研究本身的侷限性。

### (一) 2001 Leuven study<sup>13</sup> 研究外科加護病房血糖控制，為加護病房內嚴格控制血糖的濼腸

這個由Van den Berghe等人所組成的研究團隊，針對外科加護病房內的急重症患者進行血糖控制的研究，總共有1548位病患被收入研究，分成嚴格控制血糖組(使用胰島素灌注將血糖控制在80-110 mg/dL之間)以及傳統控制血糖組(當血糖超過215 mg/dL才使用胰島素，將血糖維持在180-200 mg/dL之間)。結果顯示，使用胰島素嚴格控制血糖組的病患有較低的死亡率(4.6%)，與傳統控制組(8%)比較起來，達顯著統計學差異(P<0.04)。此外，使用胰島素嚴格控制血糖組，可以降低整體住院死亡率達34%、降低敗血症產生率達46%、降低急性腎衰竭需要血液透析率達41%等。這個研究結果被刊登於2001年11月的新英格蘭雜誌，其結果引起廣泛的注意與討論，甚至許多學會開始將血糖控制列為加護病房內病人照顧的常規作業<sup>16,17</sup>。但由於所針對的病患是外科加護病房的病患，且大部分為開心臟手術的患者(62-63%)，再加上APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) Score偏低(9分)，所以這個結果是否具有選擇性的偏差，是否能真實反

表四：2001-2010年關於加護病房急重症及敗血症患者血糖控制之大型研究內容及結論

研究團隊	2001 Leuven	2006 Leuven	2008 Arabia	2008 VISEP	2008 de la Rosa	2009 Glucontrol	2009 NICE-SUGAR	2010 COITSS
研究對象	外科	內科	內外科	內外科	內外科	內外科	內外科	內外科
總個案數	1,548	1,200	523	537	504	1,078	6,022	509
APACHE II (I/C)	9/9	23/23	22.5/23.1	20.2/20.3	15.7/15.6	15/15	21.1/21.1	>25 (30.8%/31.4%)
收案時敗血症病患 (%) (I/C)	Peritonitis 6/7	50/50	20.7/26.1	100/100	NA	NA	22.4/20.8	100/100
糖尿病史 (%) (I/C)	13.0 / 13.0	17.8 / 16.0	32 / 47.9	29.1/31.4	12.6/11.6	16.2/21.4	20.4/19.8	NA
血糖目標 (mg/dL) (I/C)	80-110 & 180-200	80-110 & <180	80-110 & 180-200	80-110 & 180-200	80-110 & 180-200	80-110 & 140-180	81-108 & ≤ 180	80-110 & 180-200
使用胰島素比率 (%) (I/C)	98.7/39.2*	NA	98.5/75.1*	58.3/62.7	97.0/47.0*	96.3/66.2*	97.2/69.0*	NA
使用胰島素劑量 (IU/day) (I/C)	71.0/33.0*	NA	71.2/31.4*	32.0/5.0*	52.4/12.5*	NA	50.2/16.9*	71/46*
加護病房天數	3/3	NA	9.6/10.8	16/14	6/6	6/6	6/6	9/9
死亡率 % (I/C)	住院死亡率 7.2/10.9†	住院 >3 天病患 住院死亡率 43.0/52.5*	住院死亡率 27.1/32.3	28 天死亡率 24.7/26.0	28 天死亡率 36.6/32.4	加護病房死亡率 17.2/15.3	90 天內死亡率 27.5/24.9	住院死亡率 45.9 / 42.9
低血糖率 % (I/C)	5.1/0.8†	18.7/3.1†	28.6/3.1†	17.0/4.1†	8.3/0.8†	8.7/2.7*	6.8/0.5*	17 / 4.1*
重要結論	嚴格控制血糖組可以降低住院死亡率、敗血症產生率、急性腎衰竭需要血液透析率。	嚴格控制血糖組，無法降低所有病患之住院死亡率，但住院 >3 天之病患住院死亡率。	嚴格控制血糖無法顯著降低病患之住院死亡率，但卻顯著產生嚴重低血糖。	嚴格控制血糖無法降低敗血症及加護病房內之死亡率，且嚴重低血糖的產生率卻達統計學差異。	嚴格控制血糖組無法降低死亡率，且加護病房內之死亡率，且嚴重低血糖的產生率，遠高於傳統控制組 5 倍。	嚴格控制血糖無法降低死亡率，且顯著產生嚴重低血糖。	嚴格控制血糖於病患，其 90 天內死亡率顯著高於控制以下病患，且易產生嚴重低血糖。	對於敗血症引發多器官衰竭的病患，嚴格控制血糖無法降低住院死亡率，且易產生嚴重低血糖。

I/C：為積極控制血糖組 / 傳統控制血糖組之縮寫。

NA：無資料。

\*：表示達顯著統計學差異 (p&lt;0.05)。

應在敗血症的重症病患仍備受質疑。

(二) 2006 Leuven study<sup>33</sup> 研究內科加護病房血糖控制，揭開了血糖控制對於內外科病患存活率影響差異的爭議

2001 年 Leuven study 的結果顯示：嚴格血糖控制可改善外科急重症病患的死亡率。但隨後對於這樣一個嚴格控制血糖的流程，如果用在內科加護病房內的患者，是否也具有相同的好處，一直備受質疑。因此，同一個研究團隊在 2006 年於新英格蘭雜誌提出了另外一篇報告，這次的研究對象是疾病嚴重程度及複雜度都遠高於外科病患的內科加護病房患者。採取的分組及控制血糖方式與 2001 年相同，總共有 1200 位內科加護病房患者被收入研究，嚴格控制血糖組 ( 血糖控制在 80-110 mg/dL 之間 ) 有 595 位，傳統控制組 ( 將血糖維持在 180-200 mg/dL 之間 ) 有 605 位。結果顯示：嚴格控制血糖組住院死亡率為 37.3%，傳統控制血糖組住院死亡率為 40.0%，兩者之間並沒有顯著統計學上的差異 ( $P=0.33$ )。但是作者將住加護病房超過 3 天以上的患者 ( 共 767 位 ) 提出來再分析，發現嚴格控制血糖組在住院期間死亡率明顯低於傳統控制組 (43.0% & 52.5%,  $P=0.009$ )。對於這個研究結果，作者認為使用胰島素嚴格控制血糖的效果在內外科病患是一致的，也就是均有改善住院死亡率的作用，只是內科加護病房的患者要住院超過 3 天以上才有這樣的效果。大部分學者對於此結論之批評為：無法在住院第一天就預期哪些病患活不過 3 天，以及為什麼要住院超過 3 天的病患才有幫助等等。作者的解釋是：「胰島素作用的好處通常需要一段時間才能達到」、「胰島素的角色是避免高血糖產生的併發症」以及「遷移效應 (carry-over effect)，亦即胰島素治療與死亡率之間有交互作用的影響」。當然，這一個單一醫院的研究、且住院 3 天以上的病患才有幫助的結果，仍然無法說服大多數內科系的重症加護醫師對每一位重症病患執行嚴格控制血糖到 80-110 mg/dL，因為嚴重低血糖的副作用可能遠大於嚴格控制血糖所能帶來的好處。

(三) 2008 de la Rosa G study<sup>28</sup> 以及 2008 Arabia study<sup>29</sup> 將內外科病患一起探討，結果並不支持嚴格血糖控制可以降低病患死亡率。

由於 2006 Leuven study 在內科加護病房所進行的嚴格血糖控制研究，其結果並未如 2001 年針對外科加護病房病患來的明顯，所以在 2007 年開始，有幾個混合內外科加護病房的大型嚴格血糖控制研究被進行，較著名的是 2008 de la Rosa G study 以及 2008 Arabia study。

1. 發表於 2008 年 Critical Care 的 de la Rosa G Study 提出了嚴格控制血糖對於混合內外科加護病房病患的影響。

本研究共收入了 504 位內外科加護病房患者，嚴格控制血糖組 ( 血糖控制在 80-110 mg/dL ) 的 28 天死亡率為 36.6%，高於傳統控制組 ( 血糖控制在 180-200 mg/dL, 28 天死亡率 32.4% )，兩者無統計學差異。另外在加護病房內的死亡率雖然兩組亦無統計學差異，但嚴格控制血糖組 (33.1%) 還是高於傳統控制組 (31.2%)。至於嚴重低血糖 ( $<40$  mg/dL) 的發生率，嚴格控血糖組 (8.3%) 顯著高於傳統控制組 (0.8%)。這樣的結果挑戰了自 2001 Leuven study 發表後所逐漸形成「加護病房病患該被嚴格控制血糖，因為可改善死亡率」的普遍共識。

2. 發表於 2008 年 Critical Care Medicine 的 Arabia study，其結果亦使「在加護病房內血糖控制的議題」意見分歧。

2008 Arabia study 共收入了 523 位混合內外科加護病房的病患，其分組的方式與 2001 Leuven study 相同。結果嚴格控制血糖組的住院死亡率 27.1%，而傳統控制血糖組為 32.3%，兩組並未達統計顯著差異。但同樣的，嚴格控制血糖組產生嚴重低血糖 ( $<40$  mg/dL) 的發生率 (28.6%)，遠遠高於傳統控制血糖組 (3.1%)，達顯著統計學差異 ( $P<0.0001$ )。

上述的兩個研究結果，顯示了嚴格控制血糖並未能帶來明顯降低死亡率的好處，但產生嚴重低血糖的機率卻顯著高於傳統控制血糖組。究竟我們該不該讓病患暴露於嚴重低血糖的高風險，而其所可能帶來好處的證據力卻如此薄

弱？這時就需要有多中心、前瞻性的的大型研究設計來回答這個問題。

(四) 2009 Glucontrol study<sup>30</sup>、2009 NICE-SUGAR study<sup>31</sup> 為多中心前瞻性的血糖控制研究，顯示嚴格控制血糖組可能有較高死亡率及高嚴重低血糖發生率

加護病房嚴格控制血糖的研究，由 2001 年 Leuven study 發現外科病患可以降低死亡率開始，2006 年 Leuven study 發現內科加護病房病患住院超過 3 天以上亦可以降低死亡率，到了 2008 年 de la Rosa G study 及 Arabia study 發現無法得到相同的好處但有明顯的嚴重低血糖併發症後，一直缺乏大型、多中心的前瞻性研究可以為「加護病房嚴格控制血糖」的議題做出令人信服的總結。於是 2009 發表於 Intensive Care Medicine 的 Glucontrol study 以及 New England Journal of Medicine 的 NICE-SUGAR study 因為均為多中心的前瞻性研究，就值得提出探討。

1. 發表於 2009 年 Intensive Care Medicine 的 Glucontrol study 為一個多中心的前瞻性隨機對照試驗，主要的研究團隊為歐洲各國的加護病房，共計有 21 個包含內外科加護病房，共 1750 位病患預計被收入，但由於許多受試者皆未達到目標血糖值，因此本試驗在收了 1078 位受試者後，被人體試驗委員會提前終止。即便是一個未完成的研究，從其結果也可以看出嚴格控制血糖組有明顯較高的低血糖產生率 (8.7% & 2.7%,  $P < 0.0001$ )，但兩組之間的加護病房死亡率卻無統計學上的差異 (17.2% & 15.3%)。

2. 發表於 2009 年新英格蘭雜誌的 NICE-SUGAR study，其收案數共計 6,022 名病患，且為全球性、多中心的隨機抽樣實驗，研究團隊以增加研究的個案數使得統計差異能更為顯著的方式，試圖為近十年來「加護病房是否該嚴格控制血糖至 81-110 mg/dL」這樣的議題提出總結。該研究共計有 41 個醫學中心的 6104 名病患被納入研究，主要比較嚴格控制血糖組 (血糖控制  $< 108$  mg/dL) 與對照組 (血糖控制範圍介於 140-180 mg/dL) 之 90 天內的死亡率是否有差異。結果發現，嚴格控制血糖組 (血糖控制在 81-108 mg/dL) 共 3010 位病患完成研究，當中

有 829 位病患 (27.5%) 於 90 天內死亡；對照組 (血糖控制在  $< 180$  mg/dL) 共有 3012 位病患完成研究，當中有 751 位病患 (24.9%) 於 90 天內死亡。兩組在 90 天內的死亡率達統計學明顯差異 ( $P = 0.02$ )，也就是：【嚴格控制血糖於 81-108 mg/dL 加護病房的病患，其 90 天內死亡率明顯高於血糖控制在  $\leq 180$  mg/dL 的病患】。另外，嚴重低血糖 ( $< 40$  mg/dL) 的產生率在嚴格控制血糖組為 6.8%，也顯著高於傳統控制組 0.5% ( $p < 0.001$ )。

上述的兩個多中心、前瞻性的的大型研究結果，同樣顯示了嚴格控制血糖並未能為病患帶來明顯的可降低死亡率的好處，反而可能產生較高的死亡率。而產生嚴重低血糖的機率也顯著高於傳統控制血糖組。但嚴格血糖控制的處置，使用於敗血症所導致的急重症病患是否有益處，則需要進一步的研究設計來探討。

### 三、敗血症產生高血糖的原因

在急重症病患當中，敗血症患者屬於疾病嚴重程度較為複雜且死亡率較高的一群，其主要的病理生理反應，就是大量的發炎相關的細胞激素如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 等被大量的釋放出來<sup>34,35</sup>，進而引起人體代謝功能異常。這些細胞激素會藉由調控內生性荷爾蒙 (如昇糖素、腎上腺素以及腎上腺皮質素等) 增加葡萄糖的製造，並產生胰島素阻抗作用，進而造成高血糖<sup>36,37</sup>。高血糖症對於敗血症患者而言，具有刺激發炎反應細胞激素分泌 (如 IL-6, TNF- $\alpha$ )、降低白血球吞噬細菌的能力、以及影響血管內皮釋放出 NO 的作用<sup>34,38</sup>。研究顯示，敗血症病患血糖值的變異程度越大，住院死亡率越高<sup>39,40</sup>。據此理論，是否藉由嚴格控制血糖來達到對於敗血症患者改善死亡率的益處，就值得進一步探討。

四、敗血症病患接受嚴格血糖控制並不會降低住院死亡 (2008 VISEP study<sup>41</sup>、2010 COITSS study<sup>42</sup>)

既然血糖控制在混合內外科加護病房內並無法看到對存活率的改善有明顯益處，且 2001 年 Leuven study 當中進行嚴格血糖控制而得到益處的大部分病患為接受心血管手術的患

者，這是不是意味著「不同的病患群對於嚴格血糖控制有不同的結果？」近年來對於嚴重敗血症患者在加護病房內也普遍進行嚴格血糖控制的策略，是否真有益處？針對這樣的問題，在 2008 年發表於 *New England Journal Medicine* 的 VISEP study 以及 2010 年發表於 *JAMA* 的 COITSS study 或許可以給我們答案。

(一) 登載於 2008 年 *NEJM* 的 VISEP (Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) study 是在德國 18 個三級加護病房所進行的多中心、隨機分派研究。該研究之設計為一個針對嚴重敗血症或者敗血性休克病患，比較輸液種類 (10% pentastarch & modified Ringer's lactate) 與是否使用胰島素來嚴格控制血糖，四組病患死亡率差別之研究。共收納了 537 位內外加護病房內的病患。收案對象為 18 歲以上的成年患者，且均需被診斷為嚴重敗血症或者敗血性休克。嚴格控制血糖組使用胰島素靜脈灌注，將血糖控制在 80-110 mg/dL，共計有 247 位病患；傳統控制血糖組則是當血糖超過 200 mg/dL 以上時開始靜脈注射胰島素使其控制在 180 mg/dL- 200 mg/dL 之間，共計有 290 位病患。主要的觀察指標為 28 天的存活率，發現嚴格控制血糖組有 61 位病患死亡，死亡率為 24.7%，與傳統控制組 (75 位死亡，死亡率 26.0%) 比較起來無統計學上顯著差異。這個研究的使用胰島素組，被提前結束收案，主要的原因是低血糖的發生率顯著偏高。在嚴重低血糖 (<40 mg/dL) 的發生率上，嚴格控制血糖組 (17.0%) 明顯的高出傳統控制組 (4.1%)。結論是：對於嚴重敗血症及敗血性休克的病患，嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL 並不會對病患 28 天存活率有明顯的改善，反而會產生極高比率的嚴重低血糖併發症。

(二) 登載於 2010 年 *JAMA* 的 COITSS study 共收納了 509 位加護病房內的成年敗血症患者，這些病患均被診斷為敗血症引發多器官衰竭，且 SOFA score 大於等於 8 分，並接受每六小時靜脈注射 hydrocortisone 50

mg 的治療。使用胰島素嚴格控制血糖組 (控制在 80-110 mg/dL) 共計有 255 位，其中有住院死亡有 117 位，死亡率為 45.9%；使用傳統方式控制血糖 (控制在 180-200 mg/dL) 共計有 254 位，其中有 109 位死亡，住院死亡率為 42.9%。因此，嚴格控制血糖組比傳統控制組死亡的相對危險為 1.07 倍 (RR=1.07)，並無統計學差異 ( $p=0.5$ )。在產生嚴重低血糖 (<40 mg/dL) 的發生率上，嚴格控制血糖組 (17.0%) 同樣的也是明顯高於傳統控制組 (4.1%)，達顯著統計學意義 ( $p<0.001$ )。結論是：對於敗血症引發多器官衰竭的加護病患，不論其高血糖是否因靜脈注射類固醇引起，給予胰島素嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL，並不會改善存活率，但嚴重低血糖的併發症卻顯著上升。

#### 五、嚴格血糖控制在急重症病患的綜合分析 (Meta-analysis)

自從 2001 年 Leuven study 發表後，急重症病患之血糖控制方法應該採取“嚴格控制血糖” (血糖控制在 80-110 mg/dL) 或者“傳統控制血糖” (Usual care, 亦即當血糖超過 215 mg/dL 後，開始給予胰島素降血糖)？嚴格血糖控制的對象是否只對外科加護病房之病患有益處？血糖要控制到多嚴格的程度 ( $\leq 110$  mg/dL 或者 <150 mg/dL)？等問題，除了上述大型研究外，尚有許多零星、樣品數較小的研究。從 Wiener 等人發表於 2008 年 *JAMA*，以及 Griesdale 等人發表於 *CMAJ* 的綜合分析可歸納出以下幾個結論：

- (一) 住院死亡率在嚴格控制組與傳統控制組並無顯著差異<sup>19,43</sup>。
- (二) 住院死亡率在“非常嚴格控制組  $\leq 110$  mg/dL”與“中等嚴格控制組 <150 mg/dL”之間並無顯著差異<sup>19</sup>。
- (三) 嚴格控制血糖對於“外科加護病房”之急重症患者可能較有幫助<sup>43</sup>。
- (四) 嚴格控制血糖不會明顯降低病患初次血液透析的機率<sup>19</sup>；但會明顯降低敗血症的發生率<sup>19</sup>。

(五) 嚴格控制血糖會顯著增加低血糖發生率<sup>19,43</sup>。

## 六、嚴格血糖控制，在研究方法上所存在的爭議

爲什麼一開始的 Leuven study 在外科加護病房急重症病患所觀察到嚴格控制血糖產生的益處，在其他研究無法發現？NICE-SUGAR study 的結果，真的能爲嚴格血糖控制做出“不僅沒有益處，反而會增加死亡率”的定論？回顧這十年來的研究，事實上可以看到這些研究當中存在著許多研究方法上的差異。主要的爭議點整理如下：

### (一) 傳統血糖控制組的觀念與定義改變。

在 Leuven study 的時代，血糖超過 215 mg/dL 以上才需要被控制，因爲這時會產生腎臟利尿作用，進而產生低血容<sup>13,32</sup>。然而，自從 Leuven study 的結果發表後，許多治療指引將開始需要控制血糖的介入點向下修正，不再認爲壓力產生的高血糖只是一個單純的生理反應，反而視其爲有害之疾病生理結果<sup>8,15,16,22,29</sup>。所以，NICE-SUGAR study 將嚴格控制血糖組 (<108 mg/dL) 的比較對象，從原先的 180-200 mg/dL 修正爲 140-180 mg/dL，在 Leuven study 團隊的看法，也是受到“高血糖會對急重症病患產生不良預後之影響”<sup>32</sup>。如果從血糖高低與死亡率關聯性的 J 型曲線來看，Leuven study 選擇的比較值是 J 型曲線的最低點和最高點；而 NICE-SUGAR study 選擇的比較值是則 J 型曲線的最低點和上升端的中間點，所以統計上當然無法看到顯著的差異。Dr. Van den Berghe 甚至認爲，在 NICE-SUGAR study 傳統控制組的死亡率 (24.9%) 遠低於實驗設計之預測死亡率 (30%) 已足可證明血糖控制所帶來的益處<sup>32</sup>。

### (二) 各研究存在著顯著研究進行方法學的差異，而這些差異足以影響研究結果<sup>32</sup>。

1. 在 Leuven study 中，監測血糖之血液採取是一律由動脈血採檢
2. 在 Leuven study 中，血糖值的測定機器一律需經標準化及校正
3. 在 Leuven study 中，胰島素給予的方式是由中央靜脈導管，經由 syringe-driven 幫浦

給予

4. 在 Leuven study 中，進行嚴格血糖控制的護理人員一律需接受 protocol 的專業訓練
5. 病患在研究期間營養配方及給予途徑的策略，也會影響血糖控制好壞。

綜上，Leuven study group 認爲，由於該研究設計較其他研究嚴謹，所以嚴格控制血糖組的嚴重低血糖產生率 (爲傳統控制組的 6 倍) 明顯低於 NICE-SUGAR study (爲傳統控制組的 13 倍)；血糖控制達成率 (70%) 遠高於 NICE-SUGAR study (<50%)。另外，由於執行人員訓練精良，且由中央靜脈採血可以更準確的發現高血糖或低血糖並同時監測血鉀濃度以避免低血鉀之心律不整，因此不像 NICE-SUGAR study 的嚴格控制血糖組反而產生較高的死亡率。

## 七、急重症及敗血症患者血糖控制的建議

由於 2001 年以及 2006 年 Van den Berghe 所發表的 Leuven study 皆顯示嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL 對加護病房患者預後有改善作用，因此許多治療指引開始將敗血症患者的血糖控制列入準則，並成爲加護病房的常規項目，如 2004 年 Severe Sepsis Campaign Guideline<sup>15</sup>，就建議敗血症病患應將血糖控制在 150 mg/dL 以下 (證據等級 Grade D)。2008 年發表於 NEJM 的 VISEP study 研究顯示，嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL 並不會對 28 天存活率有明顯的改善，反而會產生極高比率的嚴重低血糖併發症<sup>41</sup>。而 2010 年發表於 JAMA 的 COITSS study 也同樣顯示，對於敗血症引發多器官衰竭的加護病患，給予胰島素嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL，並不會改善住院死亡率，但嚴重低血糖的併發症卻顯著上升<sup>42</sup>。因此，雖然 2008 年發表於 Critical Care Medicine 的 2008 Severe sepsis Campaign Guideline<sup>44</sup> 也建議將血糖控制在 150 mg/dL 以下 (證據等級 Grade 2C)，但其官方網站已於 2009 年 6 月將血糖控制的建議更正如下：「對於嚴重敗血症病患，本治療指引反對使用靜脈胰島素治療將血糖嚴格控制在 80-110 mg/dL。當病患血糖超過 180 mg/dL 以上，應開始實施胰島素治療，目標值爲接近 150 mg/dL」<sup>45</sup>。因此，目前對於嚴重敗血症病患血糖的控制目標的建

表五：加護病房急重症及敗血症患者血糖控制建議

指引出處	控制目標建議
2010 美國糖尿病學會指引	開始治療：血糖 >180 mg/dL 目標值：140-180 mg/dL
2004 敗血症治療指引	控制在 <150 mg/dL <sup>15</sup>
2008 敗血症治療指引	控制在 <150 mg/dL <sup>44</sup>
2009 敗血症治療指引補充	不建議控制在 80-110 mg/dL；血糖 >180 mg/dL 應積極控制，合理控制在 150 mg/dL 附近

議為：「控制在 150-180 mg/dL」。2010 年美國糖尿病學會所發表的「2010 年糖尿病治療指引」對於急重症患者血糖控制建議如下：「不應該超過 180 mg/dL，對於大多數的重症患者應該控制在 140-180 mg/dL」<sup>46</sup>。以上結論請參見表五。

## 結論

自從 2001 年 Leuven study 之嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL 可以降低外科病患死亡率的論文發表後，血糖是否該嚴格控制引發了近 10 年的熱烈討論。但越來越多的證據顯示，嚴格控制血糖在 80-110 mg/dL 對於急重症患者好處並不明顯，反而容易產生嚴重低血糖的併發症。但有些針對外科病患的研究顯示，心血管手術患者、創傷患者以及出血性腦損傷患者，嚴格控制血糖對於預後是有幫助的<sup>6-8</sup>。至於嚴重敗血症患者的血糖控制，目前建議是當血糖超過 180 mg/dL 以上，就應該積極控制血糖，但目標值應為接近 150 mg/dL 左右。

## 參考文獻

- Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98: 75-84.
- McCowan KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
- Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1769-76.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
- Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748-56.
- Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 58: 921-4.
- Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56: 1058-62.
- Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005; 58: 47-50.
- Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000; 46: 335-42; discussion 42-3.
- Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001; 58: 1209-12.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
- Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
- Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S12-54.
- Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13 (Suppl 1): 1-68.
- Hirasawa H, Oda S, Nakamura M. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4132-6.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-44.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807.

21. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 533-51.
22. Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues* 2006; 17: 50-5.
23. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues* 2004; 15: 45-62.
24. Gustavson SM, Chu CA, Nishizawa M, et al. Interaction of glucagon and epinephrine in the control of hepatic glucose production in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E695-707.
25. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA, Sprriet LL, Hargreaves M. Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001; 534: 269-78.
26. Carlson GL. Insulin resistance in sepsis. *Br J Surg* 2003; 90: 259-60.
27. Hunt DG, Ivy JL. Epinephrine inhibits insulin-stimulated muscle glucose transport. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1638-43.
28. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008; 12: R120.
29. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190-7.
30. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738-48.
31. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
32. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3163-70.
33. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
34. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007; 170: 1435-44.
35. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009; 37: 291-304.
36. Van Cromphaut SJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1887-99.
37. Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN. Metabolism modulators in sepsis: propranolol. *Crit Care Med* 2007; 35: S616-20.
38. Turina M, Fry DE, Polk HC, Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33: 1624-33.
39. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36: 2316-21.
40. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care* 2008; 12: R129.
41. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
42. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 341-8.
43. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7.
44. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
45. Surviving Sepsis Campaign Statement on Glucose Control in Severe Sepsis 2009.
46. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S11-61.
47. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Diabetes Care* 2006; 29: 1955-62.

# Glycemic Control in Critically Ill and Septic Patients—A Subject of Continuing Debate

Pin-Kuei Fu<sup>1</sup>, and Bor-Jen Lee<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Chiayi Branch, Taichung Veterans General Hospital, Chiayi, Taiwan, ROC*

*<sup>2</sup>The Intensive Care Unit, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, R.O.C*

Stress-induced hyperglycemia, caused by excessive counter-regulatory hormones and cytokines induced insulin resistance, is a common phenomenon in critically ill patients. Hyperglycemia and insulin resistance are also associated with increased mortality. Accordingly, control of hyperglycemia in sepsis and critically ill patients is suggested to be a very effective therapeutic approach. However, randomized trials of intensive insulin therapy have reported inconsistent effects on mortality and increased rates of severe hypoglycemia significantly. In 2001, with the publication of the Leuven study revealed tight sugar control (blood sugar controlled within range of 80-110 mg/dL) was associated with reduction in the mortality and morbidity of critically ill patients in surgical intensive care units, there has been substantial growing interest in glycemic control among these patients. Subsequent trials (2006 Leuven study, 2008 de la Rosa G study and 2008 Arabia study) have failed to confirm a mortality benefit with intensive insulin therapy among critically ill patients. The findings of 2009 Glucocontrol study and the NICE-SUGAR study investigators even highlight that tight glucose control in the critically ill patients might actually increase mortality and the events of severe hypoglycemia significantly. For the study of patients with sepsis (2008 VISEP Study and the 2010 COITSS Study) also found that "sepsis patients underwent strict glycemic control does not reduce hospital mortality." In this article, we gave an overview to update the totality of evidence regarding the influence of intensive insulin therapy compared with conventional insulin therapy on mortality and severe hypoglycemia in the intensive care unit. In addition, we summarized the current practical guideline of glucose control for physicians in treating these septic and critically ill patients. The conclusions of sugar control in critically ill patients are "the survival benefits of intensive insulin control in critically ill patients remains controversial"; the optimal levels of blood sugar for sepsis and critically ill patients are within the ranges of 150-180 mg/dL"; "strict control of blood glucose in 80-110 mg/dL increased the risk of severe hypoglycemia (<40 mg/dL) significantly in septic and critically ill patients." (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 121-132)