

1. **推荐奖种：**2018 年中华医学科技奖

2. **项目名称：**重症患者糖代谢紊乱损伤机制研究及血糖控制的临床应用

3. **推荐单位或推荐科学家：**四川大学

4. **推荐意见：**

我们认真审阅了推荐书材料、所填材料符合要求，经公示后无异议，符合推荐要求。项目组的课题设计思路严谨，观点来源于临床又服务于临床，符合临床科研的研究原则。在研究过程中提出血糖变异度管理影响重症患者的预后。项目组把握了重症患者血糖研究的前沿方向，并开展了大量的基础与临床研究工作，指明了重症患者血糖管理的方向。该成果创新性高，具有显著的社会效益，提高了我省在该领域的学术地位，每位候选人都对该项目做出了实质性贡献，推荐申报华夏医学科技奖（成果推广类）。

5. **项目简介：**

本项目属于危重病医学内分泌与代谢领域。

应激性高血糖等糖代谢紊乱在重症患者十分普遍，即使在既往无相关病史的患者中发生率仍很高，这可能与严重疾病状态引起的应激反应有关，但是确切的损伤机制尚不明确。大量临床研究显示，重症患者的糖代谢紊乱是患者死亡的独立风险因素。强化胰岛素治疗在重症患者中的应用已得到充分认可，但是严重低血糖的发生率很高，甚至抵消了其应有的益处。时至今日，重症患者的血糖控制越发受到重视，但其控制仍不理想，因此迫切需要更有效安全的血糖控制方案。与发达国家相比，国内对血糖控制的研究仍存在差距，尤其缺乏中国重症人群的相关数据、临床血糖管理的方法和高质量的临床研究。

因此针对以上问题，本项目组历时 14 年，在 2 项省科技厅项目资助下，进行了临床及基础研究。

5.1 首次在国内同领域，通过临床数据库的分析，得到重症患者血糖代谢紊乱的资料，分析了 ICU 重点病种血糖紊乱与预后的相关性。

结果：血糖紊乱广泛存在于重症患者，为死亡的独立危险因素。积极控制血糖，重症急性胰腺炎 ICU 住院时间从 15.8 天降至 11.3 天，ICU 死亡率从 40%至 13%。肝移植患者中，死亡组的血糖标准差、血糖变异度（GV）、GLI 均高于存活组，ICU 最低血糖值在死亡组更低，均  $P < 0.05$ 。

5.2 在国际上首次提出短期 IIT 控制重症患者血糖，改善预后。通过动物实验，观察到应激状态下血糖与胰岛素变化规律。

结果：IIT 控制后，血糖波幅下降，死亡率、ICU 住院时间、感染率均下降。强化胰岛素治疗后，胰腺  $\beta$  细胞的分泌量从 8.44 升至 55.7，功能改善。

5.3 国内率先引入血糖控制闭环回路进行重症患者血糖控制。分析血糖控制达标率、GV、低血糖率、死亡率、ICU 住院日等。

研究结果表明，运用闭环回路进行血糖控制，可有效地降低血糖不稳定指数，减少低血糖次数，缩短了 ICU 住院时间。该成果曾在第 28 届欧洲重症年会作专题报告。

成果鉴定认为，本项目达到国际先进国内领先水平。科技查新显示，3 项创新点均属国内首次报道，多项技术指标优于国内外同类报道。本项目成果发表论文 5 篇，其中 SCI 收录 3 篇，Medline 收录 2 篇；SCI 引用 54 次。多次受邀在国际、国内会议上进行成果汇报。本项目组牵头编写专著 2 部。接近 20 家大型医院开展上述技术，累计惠及数千例患者。本项目推广应用改变了我国重症患者血糖代谢紊乱的诊治及研究现状，为推动学科发展做出了重要贡献。

## **6. 客观评价：**

### **6.1 科技成果评审汇总意见：**

经四川省技术市场协会组织同行专家，对项目成果《重症患者糖代谢紊乱损伤机制研究及血糖控制的临床应用》进行评议，一致认为：项目组的课题设计思路严谨，观点源于临床，又服务于临床，符合临床科研的研究原则；在研究过程中，提出血糖变异度管理影响重症患者预后；项目组把握了重症患者血糖研究的前沿方向，并开展了大量基础与临床研究工作，指明了重症患者血糖管理的研究方向；该成果创新性突出，具有显著的经济和社会效益；研究成果总体居国际同类研究先进水平，建议进一步推动临床成果转化。

### **6.2 与当前国内外同类研究、同类技术的综合比较：**

1) 强化胰岛素治疗在重症患者中的应用在国内外已得到充分认可，但因严重低血糖的发生率而被叫停。时至今日，国内外重症患者的血糖控制仍不理想。从大量的临床研究可以看出，重症患者的血糖代谢紊乱为患者死亡率增加的独立危险因素。在感染、应激、胰岛素抵抗等综合影响下，血糖的达标、血糖变异

度的控制仍不理想。从著名的 Vandenburg 的研究至 NICEsugar 研究等，低血糖的发生率一直是主要的并发症。因此，这一方面仍未能得到很好地解决。

2) 我们通过临床数据库的建立：已建立起重症患者的临床数据库，为数据的提取及分析提供了重要的作用。国外数据库，尤其是欧美地区，由于人种差异，疾病谱的分布有一定的不同，国外的研究数据的转化应用需要国内人群资料的验证，使之变成为适合中国人群的数据分析库。该数据库的建立，将为研究重症患者带来更为便捷的数据支持。为制定更适合国人的诊疗方案具有重要的推动作用。

3) 在数据分析基础上，联合动态血糖监测、胰岛素泵等闭环回路控制，将之应用到重症患者的血糖控制中，有效的控制率血糖的变异度、控制了血糖的峰值，降低了低血糖的发生率。该研究结果的在国际上首次发表，在专业杂志及领域引起了较多关注。先后受美国糖尿病协会及美国亚洲糖尿病基金会邀请，在美国费城第 72 届美国糖尿病协会做大会交流。该方案的提出，为解决常规强化胰岛素治疗存在的低血糖并发症有了一个很好的思路。

#### 6.3 论文收录引用证明：

经四川省科技成果查新咨询服务中心科分院分中心检索，该项目组在《科学引文索引》数据库(Web of Science (SCI-EXPANDED), 2009-2017)发表的文章有 12 篇被 SCI 收录，提交论文在《科学引文索引》数据库(Web of Science (SCI-EXPANDED), 2009-2017)中引用 54 次。经检索《CNKI》数据库 (2000- 2017) , 论文被引用 179 次。

#### 6.4 科技查新结论：

经四川省科技成果查新咨询服务中心科分院分中心作国内外查新，本项目有下列查新点：(1) 2006 年研究了应激性高血糖与 ICU 煎症患者预后的关系；(2) 2006 年研究了血糖变异度与 ICU 重症患者预后的关系；(3) 2006 年研究了短期强化胰岛素治疗对重症患者预后的关系，结论：短期可有效降低低血糖的发生率；(短期：7 天；国外通常指整个病程，往往大于 7 天)；(4) 2006 年研究了平均血糖水平与 ICU 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的关系；(5) 2010 年研究了强化胰岛素治疗保护应激胰腺 P 细胞功能的机理研究 (强化胰岛素治疗可以保护烫伤致应激损伤导致的胰腺 P 细胞功能)；(6) 2012 年研

究了强化胰岛素治疗对重症急性胰腺炎血糖变异度、死亡率的影响;(7)2012 年研究 了平均血糖水平及血糖变异度与 ICU 亚症急性胰 腺炎患者死亡率的关系。

**7. 推广应用情况:** 本项目在国内的近20 家大型三甲医院ICU 开展实施, 包括中山大学附属第一医院、北京复兴医院、广州医科大学附属第一医院、武汉大学中南医院、哈尔滨医科大学第一附属医院、南京鼓楼医院、成都市第三人民医院、深圳市第二人民医院、重庆医科大学第一附属医院、贵州省人民医院、昆明医科大学附属医院、西安交通大学附属医院、西南医科大学第一附属医院、自贡市人民医院、宜宾市第二医院、达州市中心医院等ICU。应用后, 一致认为, 本方案有利于更好的控制重症患者的血糖, 提高患者的血糖达标率, 有助于缩短住院日, 提高病人及家属满意度, 值得更进一步的推广应用。

**8. 知识产权证明目录:**

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
实用新型专利	一种气切导管固定装置	中国	201620125129.X	2016-07-27	5366148	四川大学华西医院	杨义益;王波;周永方

**9. 代表性论文目录:**

序号	论文名称 /作者	刊名	年卷页 码	通讯 作者/ 第一 作者
1	The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis/Zuo YY, Kang Y, Yin WH, Wang B, Chen Y.	J Crit Care.	2011年4月 146-152	Yan kang/ Yanya n Zuo
2	miR-1273g-3p participates in acute glucose fluctuation-induced autophagy, dysfunction, and proliferation attenuation in human umbilical vein endothelial cells/ Jun Guo, Yaxiong Sang, Tao Yin, Bo Wang, Wenping Yang, Xue Li, Huan Li, Yan Kang	Am J Physiol Endocrinol Metab	2016年, 5月 E734– E743.	Yan kang/ Jun Guo
3	重症急性胰腺炎患者的短期强化血糖控制/左艳艳, 康焰, 王波, 尹万红	中国危重病急救医学	2012年1月24-28页	康焰/ 左艳艳
4	Newly Defined Clinical Features and Treatment Experience of Seventh Day Syndrome Following Living Donor Liver Transplantation/ Zhongwei, Z.; Lili, C.; Bo, W.	Transplantation proceedings	2012年2月 494-499页	张中伟
5	全胃肠外营养和肠内营养对重症急性胰腺炎患者预后影响的 meta 分析/左艳艳, 康焰	中国循证医学杂志	2011年11月 1295-1301页	康焰/ 左艳艳
6	短期强化胰岛素治疗对重症病人应激性高血糖的调控/唐飞舸, 江华, 康焰	肠内与肠外营养	2006年9月	康焰/ 唐飞舸
7	不同配方场外营养对危重病人蛋白质代谢的影响/康焰, 陶涛	华西医学	2000年1月56-58	陶涛/ 康焰

10. 完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位, 对本项目的贡献:

姓名: 康焰

**排名：**1

**职称：**教授

**行政职务：**科主任

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**主要学术(技术)贡献：项目申请人长期以来一直致力于重症患者血糖代谢紊乱的基础与临床研究工作。已作为负责人完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺β细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，成功建立了脓毒症动物模型，掌握了危重病急性血糖波动规律；自本世纪初即开始关注危重症患者的营养与代谢，掌握了本方向的研究前沿，并且课题具有很强的可持续性。为本课题的开展发挥了不可替代的作用。

**姓名：**王波

**排名：**2

**职称：**副主任医师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**已作为主要完成人完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺β细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，成功建立了脓毒症动物模型，掌握了危重病急性血糖波动规律；为本课题的开展发挥了不可替代的作用。长期关注危重病患者的糖代谢研究，对国际国内的研究热点及方向有准确的把握。同时，对课题的质控、数据的审核等，为课题的顺利完成做出了很大贡献。

**姓名：**左艳艳

**排名：**3

**职称：**主治医师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**作为主要完成人之一完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺β细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，为本课题的开展发挥了至关重要的作用。研究生在读期间长期关注重症患者的糖代谢，为课题的顺利完成做出了很大贡献。

**姓名：**张中伟

**排名：**4

**职称：**副主任医师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**作为主要完成人之一完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺β细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，主要从事文献整理、实验方案的设计与数据的分析等工作，为本课题的开展发挥了至关重要的作用。

**姓名：**唐飞舸

**排名：**5

**职称：**副主任医师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川省第四人民医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**作为主要完成人之一完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺β细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，为本课题的开展发挥了至关重要的作用。从课题开始即长期关注重症患者的糖代谢，为课题的顺利完成做出了很大贡献。

**姓名：**郭军

**排名：**6

**职称：**主治医师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**作为主要完成人之一完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺β细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，博士在读期间关注危重病患者的糖代谢研究，对国际国内的研究热点及方向有准确的把握。曾在2016美国重症年会、中华医学会重症年会做口头及书面成果报告。同时，对课题数据的收集、处理等，为课题的顺利完成做出了很大贡献。

**姓名：**陆玫竹

**排名：**7

**职称：**助教

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**作为主要完成人之一完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺 $\beta$ 细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，博士在读期间关注危重病患者的糖代谢研究，包括基础与临床研究，对国际国内的研究热点及方向有准确的把握。曾在2016欧洲重症年会、中华医学会重症年会等做口头及书面成果报告。同时，对课题数据的收集、处理等，为课题的顺利完成做出了很大贡献

**姓名：**杨杰

**排名：**8

**职称：**助教

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**作为主要完成人之一完成了四川省科技厅科技支撑计划“强化胰岛素治疗保护应激胰腺 $\beta$ 细胞功能的机理研究(09ZC0880)”，从本科开始在读期间关注危重病患者的糖代谢研究，主要负责课题数据的收集、处理等，为课题的顺利完成做出了很大贡献。硕士在读期间关注危重病患者的糖代谢研究，包括基础与临床研究，对国际国内的研究热点及方向有准确的把握。

#### **11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献**

**单位名称：**四川大学华西医院

**排名：**1

**对本项目的贡献：**

- 1、组织并支持本研究的顺利进行；
- 2、四川大学华西医院对本课题的实施提供了良好的平台和监管，同时对本课题的全面推广给予大力配合和支持；
- 3、四川大学华西医院是本研究项目实施的主要场所，本研究的主要完成人员、病人来源于四川大学华西医院；
- 4、四川大学华西医院协助组织本研究的人员梯队，协助完成该研究领域的人才培养工作；
- 5、四川大学华西医院在本项目实施过程中给予人力、物力支持，进行相关协调工作，以致达到较高的研究成果。