

dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation [J]. *Asaio Journal*, 2009, 55(5): 498-502.

[27] YAN W, SUSANDO T, XIA L, et al. Current development of bioreactors for extracorporeal bioartificial liver (Review) [J]. *Biointerphases*, 2010, 5(3): FA116-FA131.

[28] CASTALDO E T, CHARI R S. Liver transplantation for acute hepatic failure [J]. *HPB*, 2006, 8: 29-34.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-09-15 修回日期:2017-10-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.018

• 综述 •

危重患儿血糖管理的研究进展

杜语慧 综述,刘成军,李静 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆 400014)

[中图分类号]R720.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)09-0055-04

Progress of the Glycemic Control in Critically Ill Children

Du Yuhui, Liu Chengjun, Li Jing (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

由于反馈回路及胰岛素信号通路机制的存在,正常机体的血糖浓度维持在正常范围内^[1]。发生危重疾病时,脏器功能异常、氧化应激及胰岛素抵抗等体内平衡紊乱,患者控制血糖平衡的能力减弱^[2-3],容易发生高血糖、低血糖及血糖波动,而机体的这些改变均会增加危重患者的并发症发生率及病死率^[4-6]。2001年Van D B G等^[7]的研究(简称Leuvin I试验)结果表明,第一次提出严格血糖控制(tight glucose control therapy, TGC)比传统血糖控制方法更有益于临床预后,但2009年多中心的研究表明,TGC会增加重症加强护理病房(ICU)患者90 d的病死率^[8]。因此,国际ICU血糖的管理共经历了4个时期:(1)传统血糖控制期:2001年以前;(2)逐渐开始实施TGC期:2002-2006年;(3)TCG期:2007-2009年;(4)TGC逐渐较少期:2009年以后^[9]。由于目前ICU患儿是否应该提倡严格血糖控制策略的结论不统一,因此了解血糖管理研究的新进展、新方法及不同前瞻性实验结果差异的原因具有重要意义。

1 血糖浓度的定义

新生儿、婴儿及<8岁的儿童,由于肝糖原的储备能力差,新陈代谢速度快,低血糖发生率更高^[10],因此其最佳的血糖水平可能高于成人。高血糖定义为:>7.8 mmol/L为高血糖,7.8~11.1 mmol/L为血糖轻度升高,>11.1 mmol/L为重度高血糖^[11]。低血糖的定义为:<3.3 mmol/L为低血糖,2.8~3.3 mmol/L为轻度低血糖,2.2~2.7 mmol/L为中度低血糖,<2.2 mmol/L为重度低血糖^[12]。2012年《使用胰岛素疗法控制高血糖的指南》提出,危重患儿最佳的血糖水平无明确规定,其中5.6~10.0 mmol/L可能是合理范围^[5]。

2 血糖变化对机体的影响

2.1 高血糖

危重患儿高血糖发生较普遍,据统计,ICU患儿血糖水平>8.3 mmol/L的发生率为49%~72%,>11.0 mmol/L的发生率为20%~35%^[13]。而传统观点认为,高血糖是身体对压力及创伤的一种正常的应激反应,不需要常规监测或控制。2001年Van D B G等^[7]的研究表明,TGC对危重患者有益,改变了长期以来人们对应激性高血糖的认识,具有里程碑式的意义。血糖水平过高会损害重要脏器功能,增加病死率,对机体产生不利影响。

应激性高血糖可明显影响细胞免疫反应,损害中性粒细胞功能,增加感染风险及脓毒症发生率^[14-15]。我国《儿童脓毒症休克诊疗指南》提出,患儿血糖水平应控制在10.0 mmol/L以下^[16]。血糖水平超过10.0 mmol/L时,可对神经系统造成一定程度的损害,也是危重患者脑创伤预后不良的独立预测因素。特别是不受控制的重度高血糖,血糖水平为(14.0±4.6) mmol/L可引起星形胶质细胞、海马体及额叶皮层的损害^[17-18]。高血糖对心肌、肾脏功能也有一定程度的危害,影响心肌细胞膜、线粒体的稳定及抗炎介质的活性^[10]。危重患儿峰值血糖浓度每增加10 mg/dL,急性肾损伤的发生率增加12%^[19]。最新的研究^[20]表明,峰值血糖浓度也是静脉血栓栓塞的潜在预测因素。

2.2 低血糖

目前,TGC并未成为公认的常规治疗策略,主要是考虑到低血糖,特别是症状性低血糖对小儿脑白质、灰质及基底神经核等神经系统的影响^[21]。但是,随后进行的多项随访

及前瞻性研究发现,轻、中度及短暂低血糖发作对神经系统无明显影响。Michael S D 等^[12]、Vlasselaers D 等^[22]对研究对象随访发现,轻度及短暂的低血糖发作没有影响神经认知及智力水平,也没有增加病死率及致残率^[23-24]。2015 年《新英格兰》一项研究表明,当患儿血糖浓度 ≤ 2.6 mmol/L 时才开始进行干预,2 年后随访发现其神经系统的发育并没有受到影响^[25]。有研究^[26]表明,对 Finfer S 等^[8]的研究对象随访 2 年后发现,严格和传统血糖控制组病死率及神经系统 Glasgow 评分均无明显差异。有基础研究^[27]表明,神经损伤不是由低血糖本身引起,而是低血糖后的再灌注损伤,因为监测神经细胞损害的循环标志物发现,低血糖发作之前这些标志物水平已经增加,而且与疾病的严重程度相关。但是血糖水平 < 2.2 mmol/L 的重度低血糖却会增加患儿 90 d 的病死率^[4]。因此,进行血糖相关的前瞻性试验时,需注意避免重度低血糖的发生。

3 强化胰岛素疗法控制血糖的随机研究

高血糖是危重症普遍的并发症,虽然目前对血糖控制的目标值仍存在争议,但危重患者高血糖状态需通过注射胰岛素进行控制的理念已达成广泛共识。2001 年 Van D B G 等^[7]的研究第一次提出 TGC 可降低病死率和并发症发生率,该研究结果的公布也使 TGC 开始在全世界多个 ICU 中心应用。但是 2009 年大数据研究结果表明,严格血糖控制与传统血糖控制在 ICU 时间、总住院时间、机械通气时间及肾脏替代疗法方面比较无明显统计学意义,但前者却增加了重度低血糖发生率及 90 d 的死亡率^[8]。随后多项随机对照试验(randomised controlled trial, RCT)也发现,TGC 对危重患者并没有益处^[28-29]。Yatabe T 等^[30]分别对血糖水平 < 6 mmol/L、 $6 \sim 8$ mmol/L、 $8 \sim 10$ mmol/L、 > 10 mmol/L 的患者的相关实验进行 Meta 分析,结果表明 4 组血糖控制水平下病死率与感染率均无明显差异,而前两组却有更高的低血糖发生率。因此,目前对 ICU 成人患者并不推荐 TGC 疗法。

成人的试验结果不可直接应用于儿童。在儿科领域,关于 ICU 患儿血糖的管理是否应该使用 TGC 一直存在争议,早期及一些大型 RCT 均表明 TGC 有益于患儿预后。2009 年 Vlasselaers D 等^[22]的研究表明,根据患儿年龄的不同控制血糖水平,TGC 组 < 1 岁的患儿血糖水平为 $2.8 \sim 4.4$ mmol/L, $1 \sim 16$ 岁为 $3.9 \sim 5.6$ mmol/L;传统组所有患儿血糖水平均不超过 11.9 mmol/L,结果表明 TGC 可降低病死率、ICU 滞留时间。另外,TGC 也可明显减弱重症烧伤患儿急性期炎症反应,降低感染率及脓毒症发生率^[13-14]。2014 年《新英格兰》一项 13 个中心的研究^[31]表明,TGC 降低了非手术亚组肾脏替代治疗的比例、一年的总住院时间及住院费用,并且和早期的死亡无相关性。

但是,更多的研究却表明 TGC 并不能使患儿受益,干预带来的相关事件甚至是有害的。2012 年 Michael S D 等^[12]的一项双中心研究表明,先天性心脏病手术后的 ICU 患儿 TGC 疗法并没有降低感染率、病死率及 ICU 滞留时间。和上述试验结论相似,2014 年 Macrae D 等^[31]的研究表明,两组 30 d 的存活时间及脱离机械通气时间差异无统计学意义。《新英格兰》2017 年 3 月最新公布的 35 个中心的 RCT 再次证实两组患者 28 d、90 d 病死率及 28 d 脱离机械通气、

器官功能障碍发生率、感染率均无明显差异,而 TGC 组却有更高的低血糖发生率^[32]。因此,该研究并不推荐 TGC 疗法。有 Meta 分析^[13]也表明,TGC 并不能降低患儿 30 d 病死率。

4 不同实验结论差异原因分析

4.1 病情、住院时间

对 2014 年 Macrae D 等^[31]手术亚组和 2009 年 Vlasselaers D 等^[22]的研究再次分析比较,Vlasselaers D 等^[22]研究中患者的入院危重评分、基线血糖水平更高,病情更危重。若患儿病情不够危重,血糖水平第 1 天可自发降至 6.8 mmol/L,以后会自发降至 6.3 mmol/L^[33]。因此,如果患儿病情较轻,那么危重患者实际所占比例降低,则会对试验结果产生影响。分析 Macrae D 等^[31]非手术亚组,严格血糖控制对患儿 1 年的住院时间及花费等长期临床结果有益,而对短期 30 d 的病死率及脱离机械通气时间无影响,即主要降低了远期并发症。因此,严格血糖控制似乎对病情更危重、住院时间更长的患儿有益。

4.2 ICU 患儿年龄

有研究^[34]对 Michael S D 等^[12]的研究对象再次进行年龄的分段分析,TGC 虽然降低了 > 60 d 患儿的感染率,却增加了 < 60 d 患儿感染相关风险。而回顾性分析^[31]结果表明,在 TGC 组的手术亚组中,研究对象被分为 $0 \sim 30$ d, $31 \sim 365$ d, $> 1 \sim 5$ 岁, $> 5 \sim 16$ 岁 4 个年龄段,年龄越大的患儿,胰岛素使用的剂量越大、持续时间越长、频率越高。虽然更大年龄组体质量指数(BMI)越大,但是多变量分析表明,BMI 与胰岛素的剂量无相关性^[35]。另有研究表明,新生儿比年长儿童能够耐受更长时间的高血糖,即轻、中、重度高血糖发生时,与死亡、并发症发生相关的不良反应出现的时间明显延迟^[36]。因此,因耐受高血糖的能力及对胰岛素需求量的差异,严格血糖控制对不同年龄段的患儿影响不同。

4.3 营养方式

有研究^[37]认为,由于 Leuvin I 试验中严格血糖控制组静脉营养所需比例较高,导致 Leuvin I 试验得出严格血糖控制有益的结论,因此营养方式差异似乎能够解释不同的试验结果,以肠内营养为主的危重患者进行严格血糖控制则无益处,甚至是有害的。《新英格兰》最新公布的关于血糖控制策略的前瞻性研究^[32]表明,强化胰岛素疗法无益处,但是该研究也提出不同试验结论差异可能由于营养方式不同,而且比 Van D B G 等^[7]静脉营养使用率低。虽然肠内营养可降低胰岛素抵抗,使高血糖发生率更低,危重患儿早期也不推荐给予静脉营养,最好是延迟 1 周左右给予静脉营养^[38],但是以肠内营养为主的患儿进行严格血糖控制时,可明显增加低血糖风险^[39]。上述 Meta 分析的结论可能是由于一定程度的低血糖对试验结果造成了影响。

4.4 胰岛素输注方案、血糖波动

使用 TGC 进行严格血糖控制时,如果胰岛素输注方案不一致,则血糖控制的安全性和有效性不同,特别是血糖波动差异较大^[40]。因为血糖波动比持续的高血糖危害性更大^[41],对 ICU 患儿及成人患者的研究均证实血糖波动与病死率有关^[6,42-43],同时可影响患儿多脏器功能^[41],特别是神经系统发育^[25,44]。Egi M 等^[45]的研究认为,Leuvin I 试验结

论不同于其他试验的原因是由于 Leuven I 试验传统组胰岛素输注方案使用率更低,患儿出现更大的血糖波动,因此增加了传统组病死率,得出 TCG 组更有益于临床预后。美国医学会^[5]及相关专家推荐^[46]均指出,进行血糖的相关研究,需要把血糖波动作为一项临床评估指标。但是多数 RCT 并没有对不同组别的血糖波动进行对比研究。对于危重患儿是否存在前瞻性试验结论差异的原因是由血糖波动引起,目前尚不明确,而较大的血糖波动也可能反映了疾病的严重程度。单纯应用血糖值范围并不能很好地反映患儿预后,未来的前瞻性试验需验证严格与传统血糖控制下血糖波动的差异。

不同试验结论不同可能是试验设计的差异,如不同的胰岛素输注方案、营养方式、病种、年龄段及血糖波动影响,而严格血糖控制可能也只是对部分危重患者有益,如病情较重、住院时间较长及非小龄儿等。由于血糖控制的安全性、有效性的差异,仅通过规定血糖控制目标并不能很好地改善预后,未来的研究需要综合各方面影响。

5 控制血糖的其他策略

由于目前并不明确危重患儿是否需要严格血糖控制,而 TGC 可能造成低血糖并发症。因此,为保证研究的安全性,提出了控制血糖的其他策略。有研究^[47]表明,先天性心脏病手术后早期虽然有外源性葡萄糖的输入及自身血糖水平的升高,但是内源性葡萄糖的产生并没有被完全抑制;将葡萄糖的摄入量减少到 $2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,可降低血糖浓度,但没有引起低血糖,也不会增加蛋白质分解代谢。Verbruggen S C 等^[48]的研究也认为,在术后早期输入标准血糖量的 $1/2$,可改善血糖水平,而且没有影响葡萄糖的产生及蛋白质、氨基酸分解代谢。对心脏手术后患儿液体管理的研究同样表明,减少输注液体的含糖量,有利于临床预后^[49]。而成人的一项比较二甲双胍和胰岛素对重症烧伤患者疗效的研究结果表明,两者降糖效果相当,但前者改善了胰岛素抵抗,低血糖发生率更低,在脂肪代谢及炎症反应方面更有优势^[50]。上述方法对发生应激性高血糖的患儿是否可行、有益,是否会有其他并发症的产生,只有进行了更多大型临床试验,才可能提供有效的数据和临床干预经验。

根据临床观察、随访研究以及前瞻性试验,目前并不推荐严格控制血糖,但是应避免血糖水平超过 10.0 mmol/L ,同时注意重度低血糖及血糖大范围波动的发生。为探索危重患儿血糖管理的最佳目标水平,仍旧需要进行多中心的大数据试验,未来的试验设计也需要关注及改进一些局限性问题,例如研究对象的年龄、营养、病情的严重程度等,优化胰岛素使用方案,降低高血糖的同时,减少低血糖发生风险及血糖波动。积极寻找控制血糖的其他方法,以改善 ICU 患儿临床预后。

参考文献:

- [1] MECHANICK J L. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2006, 30(2): 157-163.
- [2] PLERMO N E, GIANCHANDANI R Y, MCDONNELL M E, et al. Stress hyperglycemia during surgery and anesthesia: pathogenesis and clinical implications [J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(3): 1-7.
- [3] FLOH A A, MANLIHOT C, REDINGTON A N, et al. Insulin resistance and inflammation are a cause of hyperglycemia after pediatric cardiopulmonary bypass surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(3): 498-504.
- [4] KALFON P, LE M Y, ICHAI C, et al. Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients [J]. Crit Care, 2015, 19(1): 1-12.
- [5] JACOBI J, BIRCHER N, KRINSLEY J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2012, 40(12): 3251-3276.
- [6] TODI S, BHATTACHARYA M. Glycemic variability and outcome in critically ill [J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18(5): 285-290.
- [7] VAN D B G, WOUTERS P, WEEKERS F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [8] FINFER S, CHITTOCK D R, SU Y S, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [J]. New England Journal of Medicine, 2009, 360(1): 1283-1297.
- [9] UIJTENDAAL E V, RIJKOM Z V, LANGE D W D, et al. Influence of a strict glucose protocol on serum potassium and glucose concentrations and their association with mortality in intensive care patients [J]. Crit Care, 2015, 19(1): 1-12.
- [10] EVANS C H, LEE J, RUHLMAN M K. Optimal glucose management in the perioperative period [J]. Surg Clin N Am, 2015, 95(2): 337-354.
- [11] LI Y, BAI Z, LI M, et al. U-shaped relationship between early blood glucose and mortality in critically ill children [J]. BMC Pediatr, 2015, 15(1): 1-9.
- [12] MICHAEL S D, AGUS M D, GARRY M, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery [J]. N Engl J Med, 2012, 367(13): 1208-1219.
- [13] SRINIVASAN V, AGUS M S D. Tight glucose control in critically ill children—a systematic review and meta-analysis [J]. Pediatr Diabetes, 2014, 15(2): 75-83.
- [14] JESCHKE M G, KULP G A, KRAFT R, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(3): 351-359.
- [15] JAFAR N, EDRISS H, NUGENT K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system [J]. Am J Med Sci, 2016, 351(2): 201-211.
- [16] 中华医学会儿科学分会急救学组. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(8): 576-580.
- [17] TERZIOGLU B, EKINCI O, BERKMAN Z. Hyperglycemia is a predictor of prognosis in traumatic brain injury: tertiary intensive care unit study [J]. J Res Med Sci, 2015, 20(12): 1166-1171.
- [18] SONNEVILLE R, DERESE I, MARQUES M B, et al. Neuropathological correlates of hyperglycemia during prolonged polymicrobial sepsis in mice [J]. Shock, 2015, 44(3): 245-251.
- [19] ROBERTO G, TANIA A, ROBERT W. Hyperglycemia and acute kidney injury in critically ill children [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2016, 9: 201-204.
- [20] TALA J A, SILVA C T, PEMIRA S, et al. Blood glucose as a marker of venous thromboembolism in critically ill children [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(6): 891-896.
- [21] THOMTON P S, STANLEY C A, LEON D D D, et al. Recommendations from the pediatric endocrine society for

- evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children [J]. *J Pediatr*, 2015, 167(2): 238-245.
- [22] VLASSELAERS D, MILANTS I, DESMET L. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2009, 373(9663): 547-556.
- [23] MESOTTEN D, GIELEN M, STERKEN C, et al. Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2012, 308(16): 1641-1650.
- [24] SADHWANI A, ASARO L A, GOLDBERG C, et al. Impact of tight glycemic control on neurodevelopmental outcomes at 1 year of age for children with congenital heart disease: a randomized controlled trial [J]. *J Pediatr*, 2016, 174: 193-198.
- [25] MCKINLAY C J, ALSWEILER J M, ANSELL J M, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1507-1518.
- [26] The NICE-SUGAR Study Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group and the Canadian Critical Care Trials Group. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study [J]. *Intens Care Med*, 2015, 41(6): 1037-1047.
- [27] VANHOREBEEK I, GIELEN M, BOUSSEMAERE M, et al. Glucose dysregulation and neurological injury biomarkers in critically ill children [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2010, 95(10): 4669-4679.
- [28] CINOTTI R, ICHAI C, ORBAN J C, et al. Effects of tight computerized glucose control on neurological outcome in severely brain injured patients: a multicenter sub-group analysis of the randomized-controlled open-label CGAO-REA study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 1-8.
- [29] KALFON P, GIRAudeau B, ICHAI C, et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial [J]. *Intens Care Med*, 2014, 40(2): 171-181.
- [30] YATABE T, INOUE S, SAKAGUCHI M, et al. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis [J]. *Intens Care Med*, 2017, 43(1): 16-28.
- [31] MACRAE D, GRIEVE R, ALLEN E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(2): 107-118.
- [32] AGUS M S, WYPIJ D, HIRSHBERG E L, et al. Tight glycemic control in critically ill children [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(8): 729-741.
- [33] VAN D B G, MESOTTEN D. Paediatric endocrinology: tight glycaemic control in critically ill children [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(4): 196-197.
- [34] AGUS M S, ASARO L A, STEIL G M, et al. Tight glycemic control after pediatric cardiac surgery in high-risk patient populations: a secondary analysis of the safe pediatric euglycemia after cardiac surgery trial [J]. *Circulation*, 2014, 129(22): 2297-2304.
- [35] KANTHIMATHINATHAN H K, SUNDARARAJAN S B, LAKER S, et al. Targeting glycemic control after pediatric cardiac surgery: the influence of age on insulin requirement [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(9): 853-858.
- [36] MOGA M A, MANLHIOT C, MARWALI E M, et al. Hyperglycemia after pediatric cardiac surgery: impact of age and residual lesions [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(2): 266-272.
- [37] MARIK P E, PREISER J C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Chest*, 2010, 137(3): 544-551.
- [38] FIVEZ T, KERKLAAN D, MESOTTEN D, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children [J]. *New Engl J Med*, 2016, 347(12): 1111-1122.
- [39] YUAN J, LIU T, ZHANG X, et al. Intensive versus conventional glycemic control in patients with diabetes during enteral nutrition after gastrectomy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(8): 1553-1558.
- [40] BLOCK C E M D, ROGIER P, JORENS P G, et al. A comparison of two insulin infusion protocols in the medical intensive care unit by continuous glucose monitoring [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 115-127.
- [41] BHUTIA T D, LODHA R, KABRA S K. Abnormalities in glucose homeostasis in critically ill children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(1): e16-25.
- [42] LANSPA M J, DICKERSON J, MORRIS A H, et al. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin [J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): 206-214.
- [43] DONATI A, DAMIANI E, DOMIZI R, et al. Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit [J]. *Crit Care Resusc*, 2014, 16(1): 13-23.
- [44] AL S N, NARVEY M, SRINIVASAN G, et al. High glucose variability is associated with poor neurodevelopmental outcomes in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy [J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2015, 8(2): 119-124.
- [45] EGI M, BELLOMO R, READE M C. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? [J]. *Crit Care*, 2009, 13(2): 302.
- [46] FINFER S, WEMERMAN J, PREISER J-C, et al. Clinical review: consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults [J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): 229-239.
- [47] BETUE C T D, VERBRUGGEN S C, SCHIERBEEK H, et al. Does a reduced glucose intake prevent hyperglycemia in children early after cardiac surgery? A randomized controlled crossover study [J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): 1-12.
- [48] VERBRUGGEN S C, DE BETUE C T, SCHIERBEEK H, et al. Reducing glucose infusion safely prevents hyperglycemia in post-surgical children [J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(6): 786-792.
- [49] LEX D J, SZANTO P, BREUER T, et al. Impact of the insulin and glucose content of the postoperative fluid on the outcome after pediatric cardiac surgery [J]. *Interv Med Appl Sci*, 2014, 6(4): 160-169.
- [50] JESCHKE M G, ABDULLAHI A, BUMETT M, et al. Glucose control in severely burned patients using metformin: an interim safety and efficacy analysis of a phase II randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2016, 264(3): 518-527.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-09-05 修回日期:2017-11-06)