

Ther, 2011, 16(1): 87-95.

- [29] 容兑熙. 氯沙坦类药物治小儿进行性肌营养不良症 24 例 [J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(4): 641.
- [30] TURGEMAN T, HAGAI Y, HUEBNER K, et al. Prevention of muscle fibrosis and improvement in muscle performance in the mdx mouse by halofuginone [J]. Neuromuscular disorders, 2008, 18(11): 857-868.
- [31] BETTICA P, PETRINI S, D'ORIA V, et al. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. Neuromuscular disorders, 2016, 26(10): 643-649.

- [32] SANDER M, CHAVOSHAN B, HARRIS S A, et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(25): 13818-13823.
- [33] NELSON M D, RADER F, TANG X, et al. PDE5 inhibition alleviates functional muscle ischemia in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. Neurology, 2014, 82(23): 2085-2091.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-09-26 修回日期:2017-11-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.017

• 综述 •

儿童药物性肝损害的诊治进展

熊玲霞 综述, 刘泉波 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, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0052-04

Advances in Diagnosis and Treatment of Drug-Induced Liver Injury in Children

Xiong Lingxia, Liu Quanbo (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

药物性肝损害 (drug induced liver injury, DILI) 是最严重的药物不良反应之一, 根据发病机制分为固有型及特异型, 固有型主要是药物的固有性所致肝功能的损害, 与药物剂量有关; 特异型与药物剂量无关, 与人体基因易感性相关, 是药物与人体相互作用产生的反应, 根据临床表现分为肝细胞型、胆汁淤积型及混合型。药物所引起的肝损伤较其他原因所致的肝损伤更容易导致急性肝功能衰竭 (acute liver failure, ALF) 甚至死亡。儿童较成人更容易发生线粒体功能障碍, 所以儿童发生严重肝损伤或急性肝功能衰竭风险更高。目前临床上 DILI 尚无诊断的金标准, 主要依靠排除性诊断, 同时对于 DILI 的治疗也无特效手段。现将儿童药物性肝损害的诊治进展综述如下。

1 流行病学调查

在国外全民调查中发现, 普通人群药物性肝损害年发生率为 139/1 000 000 ~ 191/1 000 000, 其中 9.3% 发生急性肝衰竭, 病死率为 5.6%^[1], 儿童严重 DILI 约占所有小儿急性肝衰竭病例的 19%^[2]。在中国, 目前还没有普通人群关于 DILI 的流行病学调查数据, 儿童 DILI 也无确切发病率, 但有研究^[3]显示儿童 DILI 约占同期儿童肝脏疾病的 10%, 且有上升趋势。目前较多调查结果表明女性较男性更易发生 DILI, 但近期的研究显示女性 DILI 的发生率与男性比较无明显增高, 只是女性更易发生急性肝衰竭, 在 DILI 引起的

暴发性急性肝衰竭病人中 90% 是女性, 女性易于呈现慢性自身免疫性肝炎的特点, 所以, 就性别因素而言, 女性 DILI 发生率无明显增加, 只是发生急性肝衰竭的风险增加^[4]。美国一项调查^[5]显示, 年龄因素和潜伏期长短对于 DILI 病死率影响无统计学意义。

2 容易导致儿童 DILI 的药物

在西方国家, 儿童 DILI 14% 由对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 引起, 抗菌药物及精神类药物也是引起儿童 DILI 的主要药物, 另外中草药引起的 DILI 也有日益增加趋势^[5]。在中国, 有报道显示引起儿童 DILI 的主要药物为中草药、抗生素、APAP^[6]。从国外药物性肝损伤网数据显示, 15.5% 肝损伤患者是由中草药和膳食补充剂造成, 且传统中药及膳食补充剂导致的儿童 DILI 也在逐年增加, 在严重 DILI 病因中中草药占 40%^[7]。国内药物性肝损伤专业网也显示, 中草药所致肝损伤占临床药物性肝损伤的 21.0% ~ 51.4%^[8]。一些新型药物, 如抗血小板药物、抗生素、抗癫痫药、抗抑郁药、抗精神病药物和抗逆转录病毒药物等较之前研发的同类药物更安全, 但是部分药物仍会引起严重肝损害, 如曲妥珠单抗、英夫利昔单抗、伊马替尼、达比加群、利伐沙班、非氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦等^[9]。国内外数据均明确显示中草药所致重症 DILI 风险高, 所以, 应重视中草药的合理规范应用。

作者简介: 熊玲霞 (1992.06-), 女, 硕士, 主要从事儿科感染性疾病研究, E-mail: 710643249@qq.com。

3 临床表现

儿童机体器官功能发育不完全,肝脏代谢能力较成人差,对肝毒性产物耐受性差,所以儿童肝脏更易受药物及药物代谢产物影响发生 DILI 及其严重并发症。DILI 根据临床表现分为肝细胞型、胆汁淤积性、混合型。DILI 可损伤肝脏的多种细胞,出现肝细胞代谢障碍时,可表现无症状、恶心、呕吐、厌食及转氨酶升高;出现胆管细胞损伤时,瘙痒、黄疸症状突出;内皮细胞损伤时,会出现肝细胞及胆管细胞受损的共同表现,出现体质量增加、腹水、肝肿大和胆红素升高。如果合并出现免疫过敏反应,会出现发热、皮疹、关节肿痛以及面部水肿,如果不能早期识别 DILI,可能出现肝衰竭,最终导致死亡。

4 诊断标准

DILI 属排除性诊断,尚无诊断金标准,确认存在肝损伤,再排除其他肝病后通过因果关系评估确定肝损伤与可疑药物的相关程度。全世界有许多 DILI 因果评估方法,但目前我国应用最广泛的是 Roussel Uclaf 因果关系评估法(RUCAM)^[10]及我国 2007 年急性药物性肝损伤诊治建议草案^[11]。

国外 DILI 严重指数^[12]:轻度——血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或碱性磷酸酶(ALP)升高,但胆红素值 $<2\times\text{ULN}$;中度——血清 ALT 或 ALP 升高,胆红素值 $\geq 2\times\text{ULN}$,或伴有肝损伤症状;重度——血清 ALT 或 ALP 升高,胆红素值 $\geq 2\times\text{ULN}$,伴有(1)INR ≥ 1.5 , (2)腹水和(或)脑病, (3)其他脏器功能衰竭,DILI 导致的死亡或需肝移植才能存活。国内 DILI 严重程度分级^[13]是在国外 DILI 严重指数基础上结合国内情况制定的适合国情的 DILI 分级标准:0 级(无肝损伤)——患者对暴露药物可耐受,无肝毒性反应。1 级(轻度肝损伤)——血清 ALT 和(或)ALP 呈可恢复性升高,总胆红素 $<2.5\times\text{ULN}$,且 INR <1.5 ,多数患者可耐受,可有或无乏力、厌食、恶心、右上腹痛、黄疸、皮疹、瘙痒或体质量减轻等非特异症状。2 级(中度肝损伤)——血清 ALT 和(或)ALP 升高,总胆红素 $\geq 2.5\times\text{ULN}$,或无胆红素升高但 INR ≥ 1.5 ,上述症状可有加重。3 级(重度肝损伤)——血清 ALT 和(或)ALP 升高,总胆红素 $\geq 5\times\text{ULN}$,伴或不伴 INR ≥ 1.5 。患者上诉症状进一步加重,需要住院治疗,或住院时间延长。4 级(ALF)——血清 ALT 和(或)ALP 水平升高,总胆红素 $\geq 10\times\text{ULN}$ 或每天上升 $\geq 1.0\text{ mg/dL}$,INR ≥ 2.0 或血浆凝血致活酶前体(PTA) $<40\%$,可同时出现腹水或肝性脑病,或与 DILI 相关的其他器官功能衰竭。5 级(致命)——因 DILI 死亡,或需接受肝移植才能存活。

5 严重 DILI 的预测因素

除 DILI 严重程度分级外,还有许多可以辅助评估肝损伤的方法,Hy's 法则^[14]用 3 种方式预测严重 DILI 的发生:(1)血清总胆红素 $\geq 2\times\text{ULN}$;(2)ALT $\geq 3\times\text{ULN}$;(3)R 值,即 $(\text{ALT 实测值}/\text{ALT ULN})/(\text{ALP 实测值}/\text{ALP ULN})>5$,或新 R(new R,nR)值 $[(\text{AST 或 ALT 最高值}/\text{ALT 或 AST ULN})/(\text{ALP 实测值}/\text{ALP ULN})]\geq 5$ 。Robles-Diaz M 等^[15]开发了

一个新模型预测 DILI 所致急性肝衰竭,AST $>17.3\times\text{ULN}$,TBL $>6.6\times\text{ULN}$,AST/ALT >1.5 ,预测 DILI 病人发生急性肝衰竭可达 82% 特异性和 80% 敏感性,同时提出肝细胞型、女性、高胆红素值及高 AST、高 AST/ALT 是 DILI 发生急性肝衰竭的独立危险因素。同时,一项新的模型^[16]——药物性肝毒性肝衰竭评分(DrTox ALF score),通过血小板及胆红素水平计算 DILI 发生急性肝衰竭的风险评分,具体方法为 $-0.006\,912\,92\times\text{血小板计数}(\times 10^9)+0.190\,915\,00\times\text{总胆红素值}(\text{mg/dL})$,评分超过 $-1.081\,41$ 越多表示发生肝衰竭风险越大,这种模型的敏感性及特异性分别达 91% 及 76%。国外一项研究^[17]显示,药物亲脂性因素联合药物剂量超过 100 mg/d (Rule-of-2,RO2)具有预测严重 DILI 的意义,但单用 RO2 不能区分同类药物引起 DILI 的严重程度,如西伐沙星和莫西沙星。Chen M 等^[18]建立了一种新模型突破了这一局限性,药物剂量相关性分数 $=0.608\times\log M(\text{每日剂量})+0.227\times\log P(\text{亲脂性})+2.833\times\text{RM}(\text{活性代谢产物构成})$,药物浓度相关性分数 $C_{\text{max}}\text{-based DILI score}=0.511\times\log C_{\text{max}}(\text{药物最大浓度}/10\text{ nM})+0.296\times P+2.809\times\text{RM}$,得分 >7 表示该药物引起严重 DILI 的风险高, <3 表示该药物引起严重 DILI 的风险低。

在发生 DILI 时,血液、尿液等生物样本中可检测出一些生物标志物反映病情变化及严重程度,包括山梨醇脱氢酶(SDH)、谷胱甘肽 S-转移酶 α 、胆汁酸、miR-122、miR-192、角蛋白 18(K-18)及其相关片段(M-30、M-65)、迁移率族蛋白-1(HMGB-1),其中 SDH、谷胱甘肽 S-转移酶 α 能反映早期肝损伤,M-65 提示肝细胞死亡,但不能区分细胞凋亡及坏死,而 M-30 能特异性反映肝细胞凋亡程度^[19]。低水平 IL-9 及 IL-17、血小板衍生生长因子 BB、调解活化正常 T 细胞表达和分泌的趋化因子(RANTES)、结合血清白蛋白可预测早期肝细胞死亡^[20]。相关研究结果显示,一些反映肝细胞坏死及凋亡的生物标志物如 microRNA-122、高迁移率族蛋白 B1、和角蛋白 18 可预测由 APAP 导致的严重 DILI^[21]。

遗传药理学关于 DILI 研究表明,服用药物后发生 DILI 的概率与基因相关,通过全基因组关联研究(GWAS),HLA-DQ 和 HLA-DQ 显型能预测 DILI,发现氟氯西林相关 DILI 与 6 号染色体 HLA-B*5701 等位基因片段相关,罗美昔布、希美加群、拉帕替尼等相关 DILI 也与相关染色体 HLA 等位基因片段相关,其中 HLA-DQA*02:01、HLA-DRB1*0701、HLA-DQA1*02 等均有被报道^[22]。HLA-B*35:02 是一种罕见的 HLA 等位基因,在美国一项队列研究中被证明可能做为一个诊断米诺环素所致 DILI 的基因标记^[23]。

6 治疗

一般来说,治疗 DILI 的关键是在不可逆肝衰竭发生前停止使用药物。N-乙酰半胱氨酸(N acetylcysteine,NAC)对 APAP 所致的 DILI 有良好疗效,也能提高非 APAP 所致的急性肝衰竭昏迷 I~II 期非肝移植患者的存活率,对 III~IV 期患者及儿童非 APAP 所致 DILI 患者无明显疗效,但能提高其 2 年生存率^[24]。APAP 导致小鼠发生 DILI 后,应用五味子提取物通过刺激细胞周期蛋白 D1、细胞周期素 D 依赖性激酶 4 表达,能抑制氧化应激及刺激肝损伤后再生反

应^[25]。同样的, APAP 导致石斑鱼 DILI 研究显示^[26], S-亚硝基谷胱甘肽还原酶(GSNOR)抑制剂可通过激活 Nrf2 通路保护暴露于 APAP 毒性的斑马鱼肝细胞及促进肝组织切除后再生, 所以, 武涉片和 GSNOR 抑制剂可能是 APAP 导致 DILI 的新型治疗方法。水飞蓟素能通过还原机体超氧化物歧化酶减少药物引起的恶心、厌食的消化道症状, 能降低抗结核药物停药的发生率, 以及提高普通人群中抗结核治疗患者的依从性和疗效。糖皮质激素可应用于 DILI, 但具体疗效尚不明确。另外, 白蛋白透析、分子吸附循环系统、人工生物肝能提高 DILI 长期存活率^[26-27]。目前肝移植是重症 DILI 最有效的治疗手段, 能提高患儿远期存活率^[28]。

综上所述, 了解 DILI 临床表现及预测方法, 能早识别、早停药、早治疗, 降低 DILI 患者健康损害及经济损失, 但是目前 DILI 早期识别与治疗仍面临各种严峻挑战, 因此, 努力改善 DILI 预后应着眼于更好的预测方式和更有效的治疗方法。

参考文献:

- [1] SGRO C, CLINARD F, OUAZIR K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study [J]. *Hepatology*, 2002, 36(2): 451-455.
- [2] AMIN M D, HARPAVAT S, LEUNG D H. Drug-induced liver injury in children [J]. *Current opinion in pediatrics*, 2015, 27(5): 625.
- [3] 朱欣欣, 朱渝, 万朝敏. 儿童药物性肝损伤的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(2): 131-133.
- [4] LUCENA M I, ANDRADE R J, KAPLOWITZ N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and gender [J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 2001-2009.
- [5] CHALASANI N, BONKOVSKY H L, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 889 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [6] 甘雨, 董漪, 张鸿飞, 等. 184 例儿童药物性肝损伤的临床特征及转归状况评价[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(8): 1244-1247.
- [7] ZHU Y, LI Y G, WANG J B, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China [J]. *Gut Liver*, 2015, 9(4): 525-533.
- [8] 茅益民. Hepa Tox: 促进中国药物性肝损伤 I 临床和转化研究的专业网络平台[J]. *肝脏*, 2014, 19(8): 575-576.
- [9] BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY K R. Drug hepatotoxicity: newer agents [J]. *Clinics in liver disease*, 2016, 21(1): 115.
- [10] DANAN G, BENICHO C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries [J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11): 1323-1330.
- [11] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案) [J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(11): 765-767.
- [12] AITHAL G P, WATKINS P B, ANDRADE R J, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury [J]. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 2011, 89(6): 806-815.
- [13] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *肝脏*, 2015, 23(10): 1752-1769.
- [14] US Food and Drug Administration. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. In: *Guidance for industry*. 2009 [EB/OL]. 2014-04-15. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>.
- [15] ROBLES-DIAZ M, LUCENA M I, KAPLOWITZ N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1): 109-118.
- [16] RE V L, HAYNES K, FORDE K A, et al. Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model [J]. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2015, 13(13): 2360-2368.
- [17] CHEN M, BORLAK J, TONG W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 388-396.
- [18] CHEN M, BORLAK J, TONG W. A model to predict severity of drug-induced liver injury in humans [J]. *Hepatology*, 2016, 64(3): 931.
- [19] MCGILL M R, LI F, SHARPE M R, et al. Circulating Acylcarnitines as Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction after Acetaminophen Overdose in Mice and Humans [J]. *Archives of toxicology*, 2014, 88(2): 391-401.
- [20] FONTANA R J, HAYASHI P H, GU J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1): 96-108.
- [21] RODERBURG C, BENZ F, VARGAS C D, et al. Elevated miR-122 serum levels are an independent marker of liver injury in inflammatory diseases [J]. *Liver Int*, 2015, 35(4): 1172-1184.
- [22] WEILER S, MERZ M, KULLAK-UBILICK G A. Drug-induced liver injury: the dawn of biomarkers? [J]. *F1000prime Reports*, 2015(7): 34.
- [23] URBAN T J, NICOLETTI P, CHALASANI N, et al. Minocycline Hepatotoxicity: Clinical characterization and identification of *HLA-B*35:02* as a risk factor [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 137-144.
- [24] LEE W M, HYNAN L S, ROSSARO L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 856-864.
- [25] FAN X, CHEN P, JIANG Y, et al. Therapeutic efficacy of Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera Extract) on acetaminophen-induced hepatotoxicity through a mechanism distinct from N-acetylcysteine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(3): 317-324.
- [26] MITZNER S R, STANGE J, KLAMMT S, et al. Albumin

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