

- [58] PEY A L, SALIDO E, SANCHEZ-RUIZ J M. Role of low native state kinetic stability and interaction of partially unfolded states with molecular chaperones in the mitochondrial protein mistargeting associated with primary hyperoxaluria [J]. Amino Acids, 2011, 41(5): 1233-1245.
- [59] WIEDEMANN N, PFANNER N. Mitochondrial machineries for protein import and assembly [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 685-714.
- [60] MEDINA-CARMONA E, BETANCOR-FERNÁNDEZ I, SANTOS J,

et al. Insight into the specificity and severity of pathogenic mechanisms associated with missense mutations through experimental and structural perturbation analyses [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(1): 1-15.

- [61] COULTER-MACKIE M B, RUMSBY G. Genetic heterogeneity in primary hyperoxaluria type 1: impact on diagnosis [J]. Mol Genet Metab, 2004, 83(1-2): 38-46.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-10-15 修回日期:2021-11-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.10.016

• 综述 •

危重患者血糖波动管理研究进展

董蜜兰¹, 李静² (1. 重庆市妇幼保健院, 重庆医科大学附属妇女儿童医院, 重庆 401147; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 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] R720.597

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)10-0057-05

Progress of Management of Blood Glucose Fluctuations in Critically Ill Children

Dong Milan¹, Li Jing² (1. Chongqing Health Center for Women and Children, Women and Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, 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)

危重患者由于氧化应激、免疫和细胞内稳态等相关的重要细胞通路异常, 容易发生血糖紊乱。既往对于血糖影响危重患者预后的研究主要在血糖水平^[1-2], 由于严格血糖控制策略(TGC, 血糖 80~110 mg/dL)不断受到质疑, 原因可能是不同的血糖管理策略和胰岛素输注方案造成的血糖波动有差异, 推测血糖波动可能是影响研究结论差异的重要因素以及导致 TGC 由获益转向有害的主要原因^[3]。因此, 提出血糖波动可能才是影响危重患者预后的重要因素, 强调控制血糖的目标不应该局限于血糖水平, 还应关注血糖波动。Egi M 等^[4]首次从血糖波动水平研究危重患者的预后并表示血糖波动与危重患者的不良预后密切相关。有研究^[3,5]表明, 糖化血红蛋白(HbA1c)的快速波动会增加氧化应激, 比持续性高血糖更有害; 与高血糖类似, 它可以通过增加氧化应激、神经元损伤、线粒体损伤和凝血活性而增加病死率。因此, 建议研究血糖波动作为血糖控制的新靶点^[6]。然而如何衡量血糖波动并应用血糖波动进行血糖管理尚缺少一个行之有效的方案。本综述将讨论现有的血糖波动管理研究, 以期帮助临床医师更好地进行血糖管理。

1 血糖波动的概念

血糖波动也称血糖变异性, 代表血糖水平随时间的波动幅度, 是指血糖水平在其波动的高值和低值间变化动荡的一种非稳定状态, 包括血糖水平上升和下降的速度、幅度及频率等。血糖波动存在生理性波动及病理性波动。生理性波动是人体为适应环境在神经内分泌系统调节下的一种生理反应。正常人胰岛功能健全, 外周组织对胰岛素敏感, 在神经、内分泌调控机制的协同作用下, 血糖波动范围较窄, 进食等对血糖的影响无论是升高幅度还是持续时间都是有限的。一般日内血糖波动幅度在 2~3 mmol/L, 频率为 5 次/日, 日间血糖波动幅度为 0.8 mmol/L^[7]。危重患者由于应激、感染、手术等病因, 维持血糖稳态的能力减弱, 随着胰岛素抵抗、胰岛细胞功能受损的加重以及炎症因子、升糖激素分泌^[8], 血糖水平逐渐升高, 血糖波动幅度增大, 较正常人明显。

2 血糖波动对危重患者的影响及致病机制

现有研究表明, 血糖波动与危重患者的不良预后密切相关。Todi S 等^[9]综合分析 ICU 2 200 多例患者血糖

项目基金: 重庆医科大学附属儿童医院临床医学研究一般项目, 编号 YDXM-2019-012。

作者简介: 董蜜兰 (1995.12-), 女, 硕士, 主要从事危重患儿血糖管理研究, E-mail: 1663014227@qq.com。

通信作者: 李静 (1973.09-), 女, 博士, 副教授, 主要从事儿童危重疾病研究, E-mail: lijingwangyi@126.com。

波动和病死率的关系表明,血糖波动越大,病死率越高(最高达 23%),与另一项研究^[5]结论一致。有研究^[5]表明,经历高血糖波动水平的患者的病死率比持续高血糖的患者更高,提示维持低血糖波动可能比预防高血糖更重要。Akirov A 等^[10]研究 2 万多例患者发现,无论有无糖尿病,较高的血糖波动与住院时间的延长和住院病死率的增加有关。

不仅在成人 ICU 中,儿科 ICU(PICU)中血糖波动与不良预后之间的关系也得到了证实。Wintergerst K A 等^[11]回顾了 1 年的 PICU 住院病例,排除已知的糖尿病患者,显示血糖波动是死亡的独立危险因素。Hirshberg E 等^[12]发现,以同时患有高血糖(>8.3 mmol/L)和低血糖(<3.3 mmol/L)定义血糖波动,血糖波动的发生率为 6.8%,且调整疾病的严重程度后,血糖波动仍与长住院时间、高病死率相关。有研究^[13]发现,当血糖保持在 ≥ 2.6 mmol/L 时,新生儿低血糖与不良神经系统的结局无关,但是在研究的最初 48 h,血糖浓度的波动范围 > 3 mmol/L 将导致神经系统损害,特别是认知功能延迟。

2001 年, Brownlee M^[14] 提出糖尿病慢性并发症的统一机制——氧化应激,其核心是高糖环境下线粒体呼吸链中自由基活性氧簇(ROS)和活性氮簇(RNS)生成过多。ROS 和 RNS 的过多生成经各种信号通路,诱导多种炎症因子产生,造成细胞生物膜系统损伤,细胞 RNA、DNA 受损,进一步导致内皮受损、细胞增殖、通透性改变、凝血障碍等。近年来研究^[15-16]发现,血糖波动加重氧化应激,进一步诱导炎症反应;波动性高糖较稳定性高糖更加重氧化应激,加速细胞的凋亡和损伤。Quagliaro L 等^[17]已经证明,在脐静脉细胞中,与持续性高血糖相比,快速的血糖波动中蛋白激酶 C- β (氧化应激替代物)的水平更高。相似的试验中, Risso A 等^[15]发现,快速血糖变化会导致人脐静脉细胞凋亡增加。Monnier L 等^[16]也发现,血糖波动可能会在 2 型糖尿病患者中引发不良生物事件和氧化应激。此外, Watada H 等^[18]实验结果亦表明,大鼠的血糖变异性大会增强单核细胞与内皮细胞的黏附。

由于 ICU 患者血糖不能实时动态监测,较高的血糖波动提示更可能有未能及时发现的低血糖^[19]。Kauffmann R M 等^[20]发现,当患者处于高血糖波动时,患低血糖的风险是低血糖波动者的 3.2 倍。低血糖已被证实是引起病死率升高等不良预后的危险因素^[21]。因此,血糖波动与病死率的相关性可能与未能及时发现和处理的低血糖有关^[22]。

总之,血糖波动对于机体的影响机制比较复杂,但是无论是哪一种或几种机制的相互作用,目前的研究表明较高的血糖波动性都可能会对患者产生不利影响。

3 代表血糖波动的指标

量化血糖波动的指标有多个,但没有一个是被普遍接受的“金标准”。国外 Meta 分析^[23]采用 12 项指标来评估危重症患者的血糖变异性,并将其分为反映血糖集中趋势的指标和反映血糖离散趋势的指标。平均血糖

(AVG)、中位数血糖(Med)、高血糖指数(HGI)、平均时间血糖(TAG)是反映集中趋势的指标,而血糖标准差(SD)、血糖变异系数(CV)、血糖不稳定指数(GLI)等 8 个指标是反映血糖离散趋势的指标。同时使用 3 个指标(反映集中趋势指标、离散指标和最低血糖指标)可以更好预测危重患儿的预后。

迄今为止,SD^[5]、CV^[24]、GLI^[22]、平均血糖离散振幅(MAGE)^[22]、平均绝对血糖改变值(MAG)^[5]成为 ICU 患者研究血糖波动的常用指标。SD 是最常用的量化血糖波动的指标,且大多数文献表示 SD 与不良结局之间存在正相关^[25-26]。然而,血糖波动应考虑血糖变化的范围、速度、时间序列和时间间隔。SD 计算没有包括血糖测量的连续变化及其时间^[24],且现实生活中血糖值很少呈正态分布,使用 SD 的数学条件尚不满足。除此之外,多个模型表示在同一 SD 值的条件下,可有不同的血糖变化情况^[5,27],可见 SD 并不能很好地展示血糖波动。同理,以 SD 为基础计算的 CV 亦没有考虑血糖测量的时间及血糖值的顺序。MAGE 已被广泛用作糖尿病患者的血糖波动指标^[28],该指标的计算考虑到了测量顺序,但计算较为复杂,它的计算方法为去除所有未超过一定阈值(一般为 1SD)的血糖波动后,根据第一个有效波动的方向计算血糖波动幅度而得到平均值,所以, MAGE 更适用于评估血糖波动大的患者。且 MAGE 的计算需要较多的血糖值,而根据少量的血糖值难以准确评估血糖的波动情况,其次单用上升支或者单用下降支曲线来计算 MAGE,导致没有利用到全部的血糖数据,也不能反映出各个血糖值在时间上的关系。有学者认为, MAGE 评估血糖波动需要连续的血糖监测^[29]。MAG 和 GLI 同时考虑到测量顺序和测量之间的时间。MAG 的计算是相邻两次血糖值之差的绝对值之和,除以血糖监测时间,可见亦考虑到了测量血糖值的时间序列,但却未包含两次血糖值之间的时间差的信息。且有学者提出, MAG 的计算很大程度取决于血糖测量的频次^[30]。GLI 被用作成人血糖波动的首选指标^[22,27],与 SD、CV 和 MAGE 相比, GLI 具有更好的预测 ICU 病死率的能力,但其计算也相对复杂 $[GLI = \sum (\Delta BG^2 / \Delta h)] / d$, ΔBG 表示相邻两次血糖的差值、单位为 mmol/L, Δh 表示相邻两次测血糖的时间间隔、单位为 h, d 表示测量血糖的总天数)。

此外,很多文献^[31-32]以同时具有高血糖、低血糖定义血糖波动,但不同的阈值定义的高血糖(150 mg/dL、180 mg/dL 和 216 mg/dL)、低血糖(60 mg/dL、72 mg/dL 和 81 mg/dL)得到了不同的结果,且忽略了正常血糖范围内的血糖波动情况。Sadan O 等^[33]提出平均连续绝对变化百分比(average consecutive absolute change percentage, ACACP)是临床上可操作的、简易的血糖波动计算指标,该指标计算了相邻两血糖值变化的百分比,反映了血糖浓度的相对增加情况。多项研究表明,与绝对高血糖相比,血糖浓度的相对增加与不良患者结局的相关性更强^[34-35]。且 ACACP 的计算只需要少量的血糖值即可计算,有助于临床血糖管理的指导。代表血糖波动的各个

指标均有不足,尚无指标可同时满足血糖波动的所有特征,可量化血糖波动且具有临床指导意义的指标有待进一步探索。

4 血糖波动的监测方式

间断监测:临床医师根据患者病情选择血糖监测频率,如 q8h~q1h,血糖值来源于末梢血、外周静脉血、动脉血,不同的血液标本所致的血糖值的误差影响了血糖波动的观察,既往有研究表明约 15% 的末梢血糖值与外周血实验室对照组可达>20% 的差异^[36]。其次,取决于临床决策的血糖监测频率,在很大程度上会遗漏更多的血糖波动信息。

动态血糖监测(continuous glucose measurement system, CGMS):CGMS 克服了间断监测的缺点,能够更全面、准确地反映血糖波动的特征。2014 年新型的持续葡萄糖监测系统——瞬感葡萄糖监测(flash glucose monitoring, FGM)获批在欧盟上市,血糖监测领域迎来了革命性转变^[37]。FGM 技术通过组织间液的葡萄糖测定来提供整体血糖信息,不需要指血校准;只需要扫描就可以获知即时葡萄糖值并可以提供 14 d 的连续葡萄糖图谱;能够为临床决策提供实时反馈。随着 CGMS 在临床上运用日趋增多,MAGE 被广泛用于评价药物对血糖波动的影响,目前公认 MAGE 是反映日内血糖波动的“金标准”^[38],能真正反映血糖波动程度,而不是离散度,但因其价格昂贵,技术要求高,在临床研究中尚未大规模开展。

5 影响血糖波动的因素

影响危重患者血糖稳态的因素均可能导致血糖波动,如病情严重程度、营养方式及药物因素等。若患者病情不够危重,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^[1]。因此如果患者病情偏轻,那么血糖波动就会相对较小。《新英格兰》最新公布的关于血糖控制策略的前瞻性研究表明营养方式亦可影响血糖稳态。Van Den Berghe G 等^[2]静脉营养使用率低可能是该研究得出严格血糖控制有益的一大原因。虽然肠内营养可降低胰岛素抵抗,高血糖发生率更低,且危重患儿早期也不推荐给予静脉营养^[39],但是以肠内营养为主的患者进行严格血糖控制时,明显增加低血糖风险^[40],亦增加了血糖波动的风险。

某些药物可诱发短暂或慢性高血糖,包括糖皮质激素、甲状腺激素、 β 肾上腺素能受体激动剂、生长激素、苯妥英钠、 α -干扰素和抗肿瘤药物等。危重儿童中常见糖皮质激素和抗肿瘤药物等诱导的高血糖。众所周知,糖皮质激素在先天性心脏病术后、川崎病并发巨噬细胞活化综合征、百草枯中毒、危重症哮喘、急性呼吸窘迫综合征、重症手足口病、脓毒症休克等危重疾病中应用广泛。糖皮质激素可以通过诱导胰岛素抵抗损害葡萄糖耐量致血糖紊乱^[41]。在成人中,糖皮质激素诱导的血糖>11.11 mmol/L 的发生率为 12%~50%^[42]。在接受抗肿瘤药物治疗的患者中,10%~30% 会发生高血糖。Prokai

A 等^[43]在对儿童肾移植后的分析中表示 29% 的儿童出现永久性的糖代谢紊乱,且小年龄儿童更容易发生血糖紊乱。顺铂、维罗莫司、多西紫杉醇和雄激素等抗肿瘤药物,都可能导致失控的血糖紊乱发生^[44]。因此,危重患者可选择更换或者停用药物,以减少血糖紊乱的发生。有研究表明儿童术后使用醋酸钠林格注射液比钠钾镁钙葡萄糖注射更能维持血糖平衡^[45-46]。然而,通常情况下,由于缺乏替代品或疾病需要药物控制,不可能停止使用药物。短暂性高血糖仍与较低的复发存活率、总体存活率以及在生活中发展为代谢紊乱的风险增加有关^[47]。

6 血糖波动的控制

严格血糖控制方案受到质疑后,重症患者的血糖控制方案尚未达成共识。国际神经危重护理学会指南建议血糖维持在<200 mg/dL,但应尽量避免低血糖(<80 mg/dL)的发生^[48]。重症监护医学会的指南建议血糖>150 mg/dL 时才能启动胰岛素治疗^[49]。意大利学者建议非糖尿病重症儿童血糖>150 mg/dL 时即可采用胰岛素治疗应激性高血糖^[50]。美国医师学会建议外科或内科 ICU 患者的血糖目标为 140~200 mg/dL^[51]。多个学者建议针对危重患者采取个体化血糖目标控制方案^[52]。一项对 3 529 例危重患者的回顾性研究显示,在非糖尿病患者中,将血糖控制在 5.0~7.8 mmol/L 范围与更低的血糖控制目标(4.4~6.1 mmol/L)相比,病死率更高^[53]。然而,在糖尿病患者中发现相反的情况,接受较低血糖控制目标治疗的患者病死率较高。澳大利亚学者亦得出一致的结论^[54]。与糖尿病患者相比,非糖尿病患者相对高血糖的治疗会导致更低的血糖目标。因此,一些学者已经建议使用 HbA1c 阈值^[55]作为糖尿病患者和非糖尿病患者不同的血糖控制目标。基于相对高血糖的干预和血糖控制目标有可能使危重患者实现个体化治疗,并使他们恢复正常的血糖状态。

Egi M 等^[3]认为,Leuven I 实验结论不同于其他实验的原因是由于 Leuven I 实验传统方案组有更少的胰岛素输注方案使用率,出现更大的血糖波动,因此,增加了传统方案组病死率,得出严格血糖控制组有益的结论。美国医学会指出,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^[49]。根据精确医学和个性化用药原则,血糖波动是重症患者血糖管理的一个重要考虑因素,且可作为一个独立的治疗目标。目前国际上关于控制血糖波动的建议尚有限,治疗高血糖和低血糖的特定方案可能有助于控制血糖波动。一项治疗低血糖的研究^[56]发现,实施最优化升血糖的治疗方案后,血糖波动有所降低,但在原始方案与优化方案之间病死率差异无统计学意义。治疗高血糖时,每 4~6 h 一次使用滑动胰岛素注射法(配合进餐事件予以有计划的餐时胰岛素,并根据相应的餐后血糖进行调整)被认为增加了血糖波动^[57]。同样,强化胰岛素治疗相比传统胰岛素治疗可导致更高的血糖波动^[58]。因此可能还需要进一步的研究来评估如何最好地降低血糖波动。Fattorusso V

等^[50]认为,对于药物所致高血糖应尽可能停用致高糖药物,如血糖为 $>11.11\text{ mmol/L}$ (200 mg/dL),皮下注射速效胰岛素类似物 $0.1\sim0.4\text{ IU/kg}$ 。此外,糖皮质激素引起的高血糖可先用基础胰岛素(长效胰岛素)治疗,以对抗胰岛素抵抗,使空腹血糖正常化。国际上对血糖波动指标未制定统一标准,国内根据多中心临床研究,将 $\text{MAGE}<3.9\text{ mmol/L}$ 作为中国人血糖波动的正常参考值^[7]。在未来,ICU技术的实施,如动态血糖监测会为血糖波动的评估提供一个良好的技术平台。此外,一项关于血糖控制范围的研究表明,病情严重程度会对结果产生影响^[59]。因此,血糖波动的控制还需要进行前瞻性评估,以验证血糖波动是否只是与疾病严重程度相关的一种附带现象,以及它本身是否是一种生理紊乱,是否需要有针对性的干预,而何种干预措施达到怎样的目标,是今后研究需要关注的重点。

7 展望

目前大量研究表明危重症患者的血糖波动与不良预后密切相关,而目前评估血糖波动的指标多种多样,有必要建立一种描述“波动性”的标准化语言和度量标准,同时可设计一个严谨的大样本试验,将血糖波动性设定在一个相对合理的范围;随着动态血糖监测仪的普及,血糖波动的监测管理有了新的可能,有利于积极寻找控制血糖波动的方案,以改善危重患儿的临床预后。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [3] 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.
- [4] EGI M, BELLOMO R, STACHOWSKI E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(2): 244-252.
- [5] HERMANIDES J, VRISENDORP T M, BOSMAN R J, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(3): 838-842.
- [6] VINCENT J L. Blood glucose control in 2010: 110 to 150 mg/dL and minimal variability [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(3): 993-995.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015年版)[J]. *糖尿病天地(临床)*, 2016, 10(5): 205-218.
- [8] SRINIVASAN V. Stress hyperglycemia in pediatric critical illness; the intensive care unit adds to the stress [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2012, 6(1): 37-47.
- [9] TODI S, BHATTACHARYA M. Glycemic variability and outcome in critically ill [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18(5): 285-290.
- [10] AKIROV A, DIKER-COHEN T, MASRI-IRAQI H, et al. High glucose variability increases mortality risk in hospitalized patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(7): 2230-2241.
- [11] WINTERGERST K A, BUCKINGHAM B, GANDRUG L, et al. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1): 173-179.
- [12] HIRSHBERG E, LARSEN G, VAN DUKER H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9(4): 361-366.
- [13] 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.
- [14] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820.
- [15] RISSO A, MERCURI F, QUAGLIARO L, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281(5): E924-E930.
- [16] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1681-1687.
- [17] QUAGLIARO L, PICONI L, ASSALONI R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation [J]. *Diabetes*, 2003, 52(11): 2795-2804.
- [18] WATADA H, AZUMA K, KAWAMORI R. Glucose fluctuation on the progression of diabetic macroangiopathy-new findings from monocyte adhesion to endothelial cells [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(Suppl 1): S58-S61.
- [19] AZUMA K, KAWAMORI R, TOYOFUKU Y, et al. Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(10): 2275-2280.
- [20] KAUFFMANN R M, HAYES R M, BUSKE B D, et al. Increasing blood glucose variability heralds hypoglycemia in the critically ill [J]. *J Surg Res*, 2011, 170(2): 257-264.
- [21] FINFER S, LIU B, CHITTOCK D R, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(12): 1108-1118.
- [22] ALI N A, O'BRIEN J M, DUNGAN K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2316-2321.
- [23] MACKENZIE I M, WHITEHOUSE T, NIGHTINGALE P G. The metrics of glycaemic control in critical care [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 435-443.
- [24] ESLAMI S, TAHERZADEH Z, SCHULTZ M J, et al. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(4): 583-593.
- [25] YOO J J, CHO E J, HAN K, et al. Glucose variability and risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a nationwide population-based study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1654.
- [26] WAESCHLE R M, MOERER O, HILGERS R, et al. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and

- glycaemic variability [J]. Crit Care, 2008, 12(5): R129.
- [27] DEVRIES J H. Glucose variability: where it is important and how to measure it [J]. Diabetes, 2013, 62(5): 1405-1408.
- [28] SERVICE F J, MOLNAR G D, ROSEVEAR J W, et al. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability [J]. Diabetes, 1970, 19(9): 644-655.
- [29] MONNIER L, COLETTE C, BOEGNER C, et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: why? when? whom? [J]. Diabetes Metab, 2007, 33(4): 247-252.
- [30] HARMSSEN R E, SPRONK P E, SCHULTZ M J, et al. May frequency of blood glucose measurement be blurring the association between mean absolute glucose change per hour and mortality? [J]. Crit Care Med, 2011, 39(1): 224-225.
- [31] 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-e25.
- [32] NARANJE K M, PODDAR B, BHRIGUVANSHI A, et al. Blood glucose variability and outcomes in critically ill children [J]. Indian J Crit Care Med, 2017, 21(3): 122-126.
- [33] SADAN O, FENG C, VIDA KOVIC B, et al. Glucose variability as measured by inter-measurement percentage change is predictive of in-patient mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2020, 33(2): 458-467.
- [34] SU Y W, HSU C Y, GUO Y W, et al. Usefulness of the plasma glucose concentration-to-HbA1c ratio in predicting clinical outcomes during acute illness with extreme hyperglycaemia [J]. Diabetes Metab, 2017, 43(1): 40-47.
- [35] ROBERTS G W, QUINN S J, VALENTINE N, et al. Relative hyperglycemia, a marker of critical illness: introducing the stress hyperglycemia ratio [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12): 4490-4497.
- [36] 桑栋栋. 危重症患者早期血糖不稳定指数对其预后评估价值的研究[D]. 吉林大学, 2013.
- [37] DANNE T, NIMRI R, BATTELINO T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring [J]. Diabetes care, 2017, 40(12): 1631-1640.
- [38] 周健, 贾伟平. 血糖波动的评估方法及研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010(3): 261-264.
- [39] BISTRAN B R. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children [J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 385.
- [40] 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.
- [41] CHIKANI U N, IBEKWE M U, OGUONU T, et al. Steroid-induced impairment of glucose tolerance: prevalence among pediatric patients on long-term steroid use in Nigeria [J]. Pediatr Diabetes, 2017, 18(8): 942-946.
- [42] DONIHI A C, RAVAL D, SAUL M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients [J]. Endocr Pract, 2006, 12(4): 358-362.
- [43] PROKAI A, FEKETE A, KIS E, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation [J]. Pediatr Transplant, 2008, 12(6): 643-649.
- [44] ARIAANS G, DE JONG S, GIETEMA J A, et al. Cancer-drug induced insulin resistance: innocent bystander or unusual suspect [J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(4): 376-384.
- [45] 杜真, 屈双权, 危思维, 等. 醋酸钠林格注射液应用于新生儿腹腔镜手术中补液对血糖及电解质酸碱平衡的影响[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(1): 15-17.
- [46] 陈如, 屈双权. 醋酸钠林格注射液应用于小儿骨科手术补液对血糖及乳酸的影响[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(5): 8-10.
- [47] GATZIOURA I, PAKONSTANTIOUS E, DIMITRIADOU M, et al. Glucose levels before the onset of asparaginase predicts transient hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(7): 1181-1184.
- [48] DIRINGER M N, BLECK T P, CLAUDE HEMPHILL J, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference [J]. Neurocrit Care, 2011, 15(2): 211-240.
- [49] 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.
- [50] FATTORUSSO V, NUGNES R, CASERTANO A, et al. Non-diabetic hyperglycemia in the pediatric age: why, how, and when to treat? [J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(12): 140.
- [51] QASEEM A, HUMPHREY L L, CHOU R, et al. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. Ann Intern Med, 2011, 154(4): 260-267.
- [52] KRINSLEY J S, PREISER J C, HIRSCH I B. Safety and efficacy of personalized glycemic control in critically ill patients: a 2-year before and after interventional trial [J]. Endocr Pract, 2017, 23(3): 318-330.
- [53] LANSPA M J, HIRSHBERG E L, PHILLIPS G D, et al. Moderate glucose control is associated with increased mortality compared with tight glucose control in critically ill patients without diabetes [J]. Chest, 2013, 143(5): 1226-1234.
- [54] LEE T F, DRAKE S M, ROBERTS G W, et al. Relative hyperglycemia is an independent determinant of in-hospital mortality in patients with critical illness [J]. Crit Care Med, 2020, 48(2): e115-e122.
- [55] LUETHI N, CIOCCARI L, BIESENBAACH P, et al. Liberal glucose control in ICU patients with diabetes: a before-and-after study [J]. Crit Care Med, 2018, 46(6): 935-942.
- [56] ARNOLD P, PAXTON R A, MCNORTON K, et al. The effect of a hypoglycemia treatment protocol on glycemic variability in critically ill patients [J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(3): 156-160.
- [57] HIRSCH I B. Sliding scale insulin--time to stop sliding [J]. JAMA, 2009, 301(2): 213-214.
- [58] MARIK P E. Tight glycemic control in acutely ill patients: low evidence of benefit, high evidence of harm [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(9): 1475-1477.
- [59] VAN DEN BERGHE G, MESOTTEN D. Paediatric endocrinology: tight glycaemic control in critically ill children [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(4): 196-197.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-03-26 修回日期:2021-04-06)