

• 论著 •

血糖控制胰岛素用量调节卡尺对急危重患者的血糖控制

郝慧杰 张玲芳 许嵩翱 许俊 孙辉 朱湘筠 徐小琴 曹伟中

314000 浙江嘉兴, 嘉兴市第一医院 EICU

通讯作者: 曹伟中, Email: 790700431@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.012

【摘要】 目的 观察血糖控制胰岛素用量调节卡尺对急危重症患者血糖集中趋势、波动性及低血糖发生率等的影响,并评价其应用价值。**方法** 采用前瞻性单盲随机平行对照干预性研究方法,选择 2015 年 11 月至 2017 年 11 月嘉兴市第一医院急诊及重症加强治疗病房(ICU)收治的 100 例合并明显高血糖需要胰岛素输注治疗的急危重症患者,并按随机数字表法分为卡尺组(使用专利产品血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节方案)和常规组(采用常规胰岛素用量调节方案),每组 50 例。记录并比较两组患者性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、入院主要疾病、影响血糖的主要因素(肝肾功能不全、降糖药物、糖皮质激素、机械通气、肠内营养、肠外营养、静脉葡萄糖使用等)、各时间节点的血糖值(使用胰岛素后 12 h 内每 2 h 测定 1 次,16~72 h 每 4 h 测定 1 次)、血糖变异度(CV)、血糖不稳定指数(GLU_{GLI})、平均血糖波动幅度(GLU_{MAGE})、胰岛素用量、低血糖发生率、血糖值在目标范围内的比例、住院时间、人均住院费用及预后等指标。**结果** 剔除资料不全、中途退出等病例后,最终 92 例患者纳入分析,其中卡尺组 47 例,常规组 45 例。两组患者的性别构成、年龄、APACHE II、SOFA、入院时是否存在感染、既往糖尿病史、糖化血红蛋白水平、入院时血糖、外科手术患者比例、入院主要疾病及影响血糖主要因素等资料比较差异均无统计学意义。卡尺组共获得 1379 次血糖测定值,常规组共获得 1332 次血糖测定值。卡尺组 6~72 h 各时间节点血糖均值明显低于常规组。与常规组比较,卡尺组 GLU_{GLI} 、 GLU_{MAGE} 明显降低[GLU_{GLI} : 12.96(8.73, 19.58)比 23.27(13.07, 44.61), GLU_{MAGE} (mmol/L): 0.66±0.22 比 0.87±0.28, 均 $P<0.01$],低血糖发生率有降低趋势[8.51%(4/47)比 15.56%(7/45), 但 $P>0.05$],血糖值在目标范围内的比例明显增高[41.99%(579/1379)比 27.18%(362/1332), $P<0.01$],而两组 CV、胰岛素用量、低血糖比例差异均无统计学意义,且 ICU 住院时间、总住院时间、院内感染发生率、预后及人均费用差异也无统计学意义。**结论** 血糖控制胰岛素用量调节卡尺在对急危重症患者的血糖进行目标控制、减小血糖波动性及减少低血糖发生等方面有较好的实用价值。**临床试验注册** 中国临床试验注册中心, ChiCTR1800015024。

【关键词】 血糖; 胰岛素用量调节卡尺; 血糖波动; 低血糖症

基金项目: 国家发明专利(ZL 2016 1 0179533.X); 浙江省嘉兴市科技计划项目(2015AY23014); 浙江省嘉兴市急诊医学重点学科建设项目(04-F-06)

Effects of insulin caliper for blood glucose control on glucose control in emergent and critical patients

Yu Huijie, Zhang Lingfang, Xu Songao, Xu Jun, Sun Hui, Zhu Xiangyun, Xu Xiaoqin, Cao Weizhong

Department of Emergency Intensive Care Unit, the First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang, China

Corresponding author: Cao Weizhong, Email: 790700431@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of insulin caliper for blood glucose control on glycemic central tendency, fluctuation and incidence of hypoglycemia, etc., in emergent and critical patients to evaluate its application value. **Methods** A prospective single-blinded randomized parallel controlled intervention study was conducted. One hundred patients with severe hyperglycemia requiring treatment with insulin infusion admitted to emergency department and intensive care unit (ICU) of the First Hospital of Jiaxing from November 2015 to November 2017 were enrolled, and they were divided into the caliper group (used patented product insulin calipers for blood glucose control to adjust insulin dose for blood glucose control) and the conventional group (used paper-based insulin dose modification scheme to adjust insulin dose for blood glucose control) on average by random number table, 50 in each group. The gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), sequential organ failure assessment (SOFA), the principal diseases, main factors affecting blood glucose (hepatic and renal insufficiency, hypoglycemic drugs, glucocorticoids, mechanical ventilation, enteral nutrition, parenteral nutrition, intravenous glucose use, etc.), blood glucose levels at each time node (once every 2 hours after insulin use and once every 4 hours after 16–72 hours), glycemic coefficient of variance (CV), glycemic lability index (GLU_{GLI}) and mean amplitude of glycemic excursion (GLU_{MAGE}), insulin dose, incidence of hypoglycemia, proportion of achieving the glucose control target at each time point, the length of ICU stay and hospitalization cost per patient were recorded and compared between the two groups. **Results** After excluding those with incomplete data and withdraw in the midway, 92 patients were enrolled in the analysis finally,

47 in caliper group and 45 in conventional group. There were no significant differences in the incidence of the gender, age, APACHE II, SOFA, presence of infection at admission, previous diabetes history, glycosylated hemoglobin level, blood glucose at admission, proportion of patients after surgery, major diseases at admission and major factors affecting blood glucose between the two groups. A total of 1 379 blood glucose measurements were obtained in the caliper group and 1 332 blood glucose measurements were obtained in the conventional group. The glycemic measurements in caliper group were significantly lower than that in conventional group at each time point from 6–72 hours. Compared with conventional group, GLU_{GLI} and GLU_{MAGE} were significantly decreased in the caliper group [GLU_{GLI} : 12.96 (8.73, 19.58) vs. 23.27 (13.07, 44.61), GLU_{MAGE} (mmol/L): 0.66 ± 0.22 vs. 0.87 ± 0.28 , both $P < 0.01$]; there was a tendency towards decreasing incidence of hypoglycemia in the caliper group [8.51% (4/47) vs. 15.56% (7/45)], but no statistical difference was found ($P > 0.05$); the proportion of achieving the glucose control target was significantly increased in the caliper group [41.99% (579/1 379) vs. 27.18% (362/1 332), $P < 0.01$]. There were no significant differences in glycemic CV, insulin dose, proportion of hypoglycemic measurements in total measurements, and the length of ICU stay, the length of hospital stay, incidence of nosocomial infection, patient prognosis and cost between the two groups. **Conclusion** For emergent and critical patients, insulin caliper for blood glucose control presents favorable application value for achieving glucose control target, reducing glycemic fluctuation, and lowering the incidence of hypoglycemia. **Clinical trial registration** China clinical trial registration center, ChiCTR1800015024

【Key words】 Blood glucose; Insulin caliper; Glycemic fluctuation; Hypoglycemia

Fund program: National Patent of Invention (ZL 2016 1 0179533.X); Jiaxing City Municipal Science and Technology Bureau Project of Zhejiang Province (2015AY23014); Jiaxing City Municipal Emergency Medical Key Subject Foundation Project of Zhejiang Province (04-F-06)

血糖异常升高或降低是急危重症患者最常见的病理现象,有报道危重患者中血糖正常者仅占 22.7%^[1]。合理的血糖监测与控制是急危重症患者整体治疗中的重要环节,越来越受到人们的重视^[2]。美国重症医学会(SCCM)2012 年发布的《胰岛素输注治疗重症患者高血糖指南》建议将血糖水平绝对控制在 10.0 mmol/L 以下,并避免低于 3.9 mmol/L^[3]。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》建议伴有高血糖(2 次血糖 > 10.0 mmol/L)的严重脓毒症重症患者控制血糖 ≤ 10.0 mmol/L,并建议采用程序化血糖控制方案^[4]。微量泵胰岛素静脉推注是控制危重症患者高血糖最主要的方法,但胰岛素用量的调节是个难题,采用常规胰岛素用量调节方案控制血糖在目标范围的比例仅为 22%~60%^[5]。并且由于缺乏统一的方案及流程,重症患者的血糖变异性较高,且与患者预后相关^[6-7]。本课题组前期研发了一种血糖控制胰岛素用量调节卡尺(简称血糖卡尺),可简化程序化血糖控制方式,且计算简单^[8],并获得了国家发明专利(ZL 2016 1 0179533.X)。本研究旨在观察其对急危重症患者的血糖控制效果,以期更好地对患者血糖进行目标控制,减小血糖波动性及减少低血糖事件的发生。

1 资料与方法

1.1 病例的纳入及排除标准:选择 2015 年 11 月至 2017 年 11 月本院急诊及重症加强治疗病房(ICU)收治的急危重症患者 100 例。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁,性别不限;② 因明显高血糖(≥ 15.0 mmol/L)需要胰岛素输注控制

血糖;③ 预计 ICU 住院时间 > 72 h。

1.1.2 排除标准:① 拒绝参与本研究;② 疾病终末期,死亡无法避免;③ 慢性胰腺炎等疾病。

1.1.3 剔除标准:① 因经济等原因拒绝相关检查或其他因素导致资料不全;② 观察过程中因病情突然变化、患者或家属要求转院、中途要求退出等导致所获血糖值总数 ≤ 10 个的患者。

1.2 伦理学:本研究为前瞻性单盲随机平行对照干预性研究,经医院医学伦理委员会批准(审批号:2015-043),并且在中国临床试验注册中心注册(CiCTR1800015024),所有患者均签署知情同意书。

1.3 分组及治疗:按随机数字表法将入选患者分为卡尺组和常规组,每组 50 例。两组均使用中性胰岛素(江苏万邦生化医药有限公司生产,批号:21705206)。

1.3.1 常规组:采用常规血糖控制胰岛素用量调节方案^[5,9]。依据患者对胰岛素的反应及胰岛素抵抗情况调节胰岛素用量。患者血糖值较前 1 次降低 ≥ 1.4 mmol/L,而 < 5.5 mmol/L,不改变胰岛素输注速度;下降 < 1.4 mmol/L 或较前更高,提高输注速度 0.5~2.0 U/h;如 2 次血糖监测值下降 ≥ 5.5 mmol/L 或快速接近目标血糖水平,输注速度降低一半;如近 3 次血糖监测值呈持续下降趋势,降低输注速度 0.5~1.0 U/h。血糖 < 5.5 mmol/L,暂停胰岛素输注;一旦血糖 < 3.9 mmol/L,静脉给予 50% 葡萄糖输入;当血糖 > 8.3 mmol/L 时,胰岛素以先前一半剂量重新开始。初始血糖每小时监测 1 次,如血糖保持在 5.5~10.0 mmol/L,血糖波动幅度 < 1.1 mmol/L,胰岛

素用量 4 h 无调整,血糖监测改为 2 h 监测 1 次;如胰岛素 8 h 无调整,血糖监测改为 4~6 h 监测 1 次。

1.3.2 卡尺组:采用血糖卡尺调节方案(图 1)^[8]。移动血糖卡尺的活动部件对应最近 2 次的血糖测定值及近 3 次血糖持续变化的趋势,随后在卡尺上获得胰岛素的建议调节剂量。

1.4 观察指标:记录患者的性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA),入院时是否存在感染、既往有无糖尿病病史、糖化血红蛋白水平、入院时血糖水平、是否为外科术后、入院主要疾病;研究期间患者的肝肾功能、口服或鼻饲降糖药物、糖皮质激素使用、其他类型影响血糖的药物使用、机械通气、肠内营养(EN)、肠外营养(PN)、静脉葡萄糖使用情况等;各时间节点血糖测定值、胰岛素用量、低血糖(血糖<3.9 mmol/L)发生率、血糖值在目标范围内的比例、院内感染率、ICU 住院时间、总住院时间、人均住院费用、预后等。为增加血糖值的可比性,选取使用胰岛素后 12 h 内每 2 h, 16~72 h 每 4 h 作为时间节点,使用美国雅培 Optium Xceed 血糖仪进行毛细血管血样的血糖测定,并计算血糖变异度(CV)、血糖不稳定指数(GLU_{GLI})及平均血糖波动幅度(GLU_{MAGE})。

平均血糖值(GLU_{AVE})= $\Sigma(\text{血糖值})/\text{标本总数}$

血糖标准差(GLU_{SD})= $\sqrt{(\Sigma(\text{血糖值}-\text{GLU}_{\text{AVE}})^2)/(\text{标本总数}-1)}$

CV=GLU_{SD}/GLU_{AVE}×100%

GLU_{GLI}=[$\Sigma(2 \text{ 次血糖差值})^2/\text{血糖间隔时间}$]/天数

GLU_{MAGE}=[$\Sigma(2 \text{ 次血糖差值绝对值}/\text{血糖间隔时间})$]/(血糖记录次数-1)

1.5 统计学处理:使用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[*M*(*Q*_L, *Q*_U)]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料(表 1):入选 100 例患者中,有 3 例资料不全、1 例病情意外变化退出、4 例自动出院均以剔除。最终 92 例患者纳入分析,其中男性 61 例,女性 31 例;年龄 18~95 岁,平均(65.86±13.92)岁;卡尺组 47 例,常规组 45 例。两组患者性别构成、年龄、APACHE II、SOFA、入院时存在感染、糖尿病病史、入院时糖化血红蛋白和血糖水平、外科术后患者比例、入院主要疾病等情况比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。

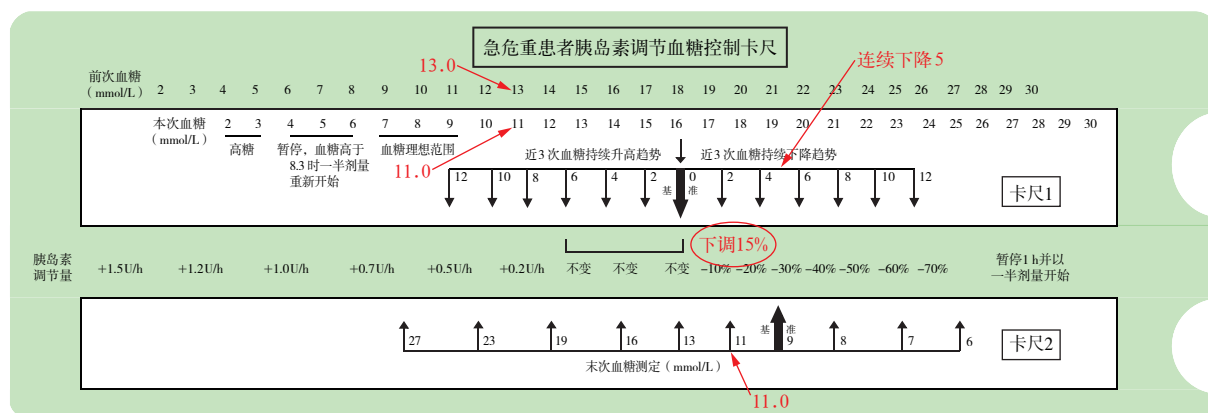


图 1 血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节胰岛素用量

表 1 不同胰岛素用量调节方案两组危重症高血糖患者一般资料比较

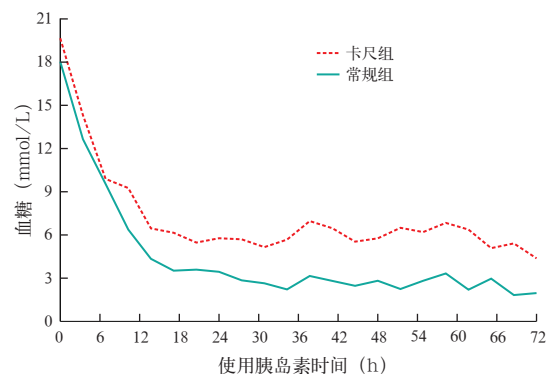
组别	例数 (例)	性别(例)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x}\pm s$)	SOFA (分, $\bar{x}\pm s$)	入院时存在 感染[%(例)]	既往糖尿病 史[%(例)]	糖化血红蛋白 (%, $\bar{x}\pm s$)	入院时血糖 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
常规组	45	34	64.53±12.93	17.22±5.63	10.71±4.64	75.56(34)	40.00(18)	7.98±2.53	15.42±9.01
卡尺组	47	27	67.12±14.84	15.17±6.15	9.83±5.01	82.98(39)	40.43(19)	7.65±2.40	14.26±6.41
组别	例数 (例)	外科术后 [%(例)]	入院主要疾病分布[%(例)]						
			心血管系统	脑血管系统	呼吸系统	消化系统	内分泌系统	外伤	其他
常规组	45	22.22(10)	22.22(10)	24.44(11)	13.33(6)	11.11(5)	4.44(2)	11.11(5)	13.33(6)
卡尺组	47	25.53(12)	23.40(11)	27.66(13)	8.51(4)	12.77(6)	4.26(2)	14.89(7)	8.51(4)

注:卡尺组为血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节方案,常规组为常规血糖控制胰岛素用量调节方案;APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.2 两组患者血糖影响因素比较(表 2): 两组患者研究期间肝功能不全、肾功能不全行血液滤过治疗、口服或鼻饲降糖药物、糖皮质激素使用、其他类型影响血糖药物使用、机械通气、EN、PN、静脉葡萄糖使用(除 PN 外)等情况比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 两组患者不同时间节点血糖均值比较(表 3; 图 2): 卡尺组共获得 1379 次血糖值, 常规组共获得 1332 次血糖值。两组患者 0、2、4 h 血糖均值比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 卡尺组 6~72 h 各时间节点血糖均值明显低于常规组(均 $P<0.05$)。提示血糖卡尺的使用能使危重症患者更易达到并维持血糖的理想水平。

2.4 两组患者血糖控制情况比较(表 4): 卡尺组 GLU_{GLI} 、 GLU_{MAGE} 明显低于常规组(均 $P<0.01$), 而两组间 CV 差异无统计学意义。两组胰岛素用量差异无统计学意义; 而卡尺组低血糖发生率较常规组有降低趋势(但 $P>0.05$)。两组低血糖比例差异无统计学意义; 但卡尺组血糖值在目标范围内的比例



注: 卡尺组为血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节方案, 常规组为常规血糖控制胰岛素用量调节方案

图 2 不同胰岛素用量调节方案两组急危重症高血糖患者不同时间节点血糖的变化

明显高于常规组($P<0.01$)。提示血糖卡尺的使用能减小血糖波动性, 并在一定程度上预防低血糖事件的发生。

2.5 两组患者住院指标比较(表 5): 卡尺组院内感染发生率较常规组有降低趋势, 但差异无统计学意义; 另外, 两组患者预后、ICU 住院时间、总住院时间、人均费用差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 2 不同胰岛素用量调节方案两组急危重症高血糖患者血糖影响因素比较

组别	例数 (例)	肝功能不全 [%(例)]	肾功能不全血液滤过 过治疗[%(例)]	口服或鼻饲降糖 药物[%(例)]	糖皮质激素 [%(例)]	其他类型影响血糖 药物使用[%(例)]	机械通气 [%(例)]	EN [%(例)]	PN [%(例)]	静脉葡萄糖 使用[%(例)] ^a
常规组	45	20.00(9)	6.67(3)	4.44(2)	40.00(18)	4.44(2)	53.33(24)	64.44(29)	13.33(6)	15.56(7)
卡尺组	47	19.15(9)	4.26(2)	2.13(1)	25.53(12)	4.26(2)	46.81(22)	59.57(28)	19.15(9)	10.64(5)

注: 卡尺组为血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节方案, 常规组为常规血糖控制胰岛素用量调节方案, EN 为肠内营养, PN 为肠外营养; a 为除外 PN

表 3 不同胰岛素用量调节方案两组急危重症高血糖患者不同时间节点血糖均值比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	血糖均值 (mmol/L)							
		0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	
常规组	45	20.06 $\pm$ 5.26	16.57 $\pm$ 4.67	13.68 $\pm$ 4.27	13.26 $\pm$ 3.87	11.44 $\pm$ 3.38	10.60 (8.85, 13.15)	10.40 (8.70, 12.00)	
卡尺组	47	19.00 $\pm$ 4.86	15.48 $\pm$ 4.55	13.45 $\pm$ 4.43	11.38 $\pm$ 3.08 ^a	10.06 $\pm$ 2.64 ^a	9.50 (8.40, 10.10) ^b	9.10 (7.60, 10.40) ^a	
组别	例数 (例)	血糖均值 (mmol/L)							
		16 h	20 h	24 h	28 h	32 h	36 h	40 h	44 h
常规组	45	10.30 (8.65, 13.00)	10.94 $\pm$ 3.26	10.59 $\pm$ 2.62	10.93 $\pm$ 3.31	11.77 $\pm$ 3.79	11.44 $\pm$ 3.46	10.84 $\pm$ 3.43	10.99 $\pm$ 3.54
卡尺组	47	8.70 (7.90, 9.70) ^b	9.08 $\pm$ 2.98 ^b	8.95 $\pm$ 2.79 ^b	8.67 $\pm$ 2.42 ^b	9.28 $\pm$ 2.52 ^b	9.06 $\pm$ 2.55 ^b	8.83 $\pm$ 2.80 ^b	9.06 $\pm$ 2.71 ^b
组别	例数 (例)	血糖均值 (mmol/L)							
		48 h	52 h	56 h	60 h	64 h	68 h	72 h	
常规组	45	11.46 $\pm$ 3.52	11.27 $\pm$ 2.75	11.69 $\pm$ 3.35	11.38 $\pm$ 3.24	10.54 $\pm$ 2.90	10.76 $\pm$ 2.63	10.08 $\pm$ 3.55	
卡尺组	47	8.69 $\pm$ 1.88 ^b	9.06 $\pm$ 2.67 ^b	9.40 $\pm$ 2.37 ^b	8.66 $\pm$ 1.99 ^b	9.16 $\pm$ 2.49 ^a	8.42 $\pm$ 2.32 ^b	8.51 $\pm$ 2.09 ^a	

注: 卡尺组为血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节方案, 常规组为常规血糖控制胰岛素用量调节方案; 与常规组比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

表 4 不同胰岛素用量调节方案两组急危重症高血糖患者血糖控制情况比较

组别	例数 (例)	CV (%, $\bar{x} \pm s$)	GLU_{GLI} [$M(Q_L, Q_U)$]	GLU_{MAGE} (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	胰岛素用量 (U/h, $\bar{x} \pm s$)	低血糖发生率 [%(例)]	低血糖比例 [%(次/次)]	血糖值在目标范围内的 比例[%(次/次)]
常规组	45	33.16 $\pm$ 9.39	23.27 (13.07, 44.61)	0.87 $\pm$ 0.28	1.94 $\pm$ 0.69	15.56(7)	0.83 (11/1332)	27.18 (362/1332)
卡尺组	47	30.32 $\pm$ 9.14	12.96 (8.73, 19.58) ^a	0.66 $\pm$ 0.22 ^a	2.29 $\pm$ 0.63	8.51(4)	0.65 (9/1379)	41.99 (579/1379) ^a

注: 卡尺组为血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节方案, 常规组为常规血糖控制胰岛素用量调节方案; CV 为血糖变异度, GLU_{GLI} 为血糖不稳定指数, GLU_{MAGE} 为平均血糖波动幅度; 与常规组比较, ^a $P<0.01$

表 5 不同胰岛素用量调节方案两组急危重症高血糖患者住院指标比较

组别	例数 (例)	院内感染 [例(%)]	预后(例)		ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	人均费用 [万元, $M(Q_L, Q_U)$]
			好转	未愈			
常规组	45	9(20.00)	28	17	12(7, 21)	15(9, 36)	7.16(4.14, 13.91)
卡尺组	47	5(10.64)	31	16	14(7, 25)	24(12, 38)	7.03(3.94, 10.00)

注:卡尺组为血糖控制胰岛素用量调节卡尺调节方案,常规组为常规血糖控制胰岛素用量调节方案;ICU 为重症加强治疗病房

3 讨论

神经-内分泌-体液的协调活动是机体各系统/器官进行正常代谢活动的重要保证。血糖过低或过高均可能对患者造成严重而不可逆的损害^[3, 10]。影响急危重症患者血糖的因素较多,如疾病严重状态、胰岛素抵抗程度、营养方式等,故有效控制血糖较为困难。

急危重症患者在应激状态时血糖常可迅速升高,最高可达正常值的 3~4 倍。高血糖对已经处在应激状态下的机体影响颇大,可相继发生脂肪、蛋白质和电解质(如 K^+)的代谢紊乱,特别是血糖 $> 11.1 \text{ mmol/L}$ 与患者病死率明显相关^[11-12]。目前应激性高血糖的治疗主张短期胰岛素强化治疗,不仅可显著控制应激性高血糖水平,并且能明显减少器官功能障碍综合征的发生,甚至降低病死率^[13]。

虽然血糖控制的积极作用已获得广泛认可,但血糖控制的目标仍存在争议,并且缺乏良好的易执行的标准及流程,这也是既往部分血糖控制相关研究未能达到预期目的可能原因之一。van den Berghe 等^[14]研究显示,胰岛素强化治疗(目标血糖值为 $4.4 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$)可明显改善外科 ICU 患者的病死率。但 NICE-SUGAR 试验^[15]研究显示,在血糖控制同时不可避免地会出现血糖波动性,强化降糖组严重低血糖发生率及病死率均明显高于常规降糖组,表明严格的血糖控制对急危重症患者并无益处。多数学者及相关指南建议急危重症患者血糖控制目标在 $7.8 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$,当血糖 $> 11.0 \text{ mmol/L}$ 时启动降糖治疗^[3]。有鉴于此,本研究中血糖目标范围设定为 $7.8 \sim 10.0 \text{ mmol/L}$ 。结果显示,卡尺组 6 h 后血糖均值明显低于常规组,且血糖值在目标范围内的比例明显升高,说明使用血糖卡尺指导胰岛素用量调节的患者更易达到并维持在目标血糖范围内。其原因考虑为:胰岛素的调节多以护理人员为主导,在常规血糖控制方案或流程中胰岛素用量的调节常为一个区间范围,由于担心低血糖的出现,多数情况下医护人员倾向于选用调节区间的低限,而血糖卡

尺的使用可以使胰岛素调节值的选取更为明确及合理。

血糖均值可以反映集中趋势,但不能体现血糖波动情况,同时可掩盖对低血糖和高血糖的影响^[3, 7]。血糖快速

波动增加氧化应激比持续高血糖更加有害;此外,血糖波动还可诱导神经元损伤、线粒体损伤和凝血功能异常,这些对重症患者均是不利因素。反映血糖波动性的指标较多,例如 GLU_{SD} 、 CV 、 GLU_{GLI} 、 GLU_{MAGE} 等。冯慧远等^[16]研究表明,以上 4 种指标均较 GLU_{AVE} 能更好地评价重症患者的预后。关于血糖变异的系统评价表明,虽然不能得出适合描述血糖变异的“金标准”,但纳入的每项研究至少有 1 个指标与病死率相关^[17]。纵然没有统一的标准及流程,医疗机构仍应依据实际情况建立有效的血糖控制方案达到目标血糖并减少血糖的波动^[5, 18]。

本研究显示,卡尺组 GLU_{GLI} 、 GLU_{MAGE} 明显低于常规组,说明通过制定相对统一的胰岛素调节方案及流程,并以血糖卡尺的方式增加执行的方便性及一致性,可有效减少经验因素调节胰岛素用量导致的血糖波动。

葡萄糖是脑细胞的唯一供能物资,任何程度的低血糖都有升高病死率的风险,即使是单次的严重低血糖也与病死率独立相关^[15]。常规方案胰岛素用量调节时更多依据血糖绝对值而忽视了血糖连续下降或升高的幅度,而血糖卡尺的使用则同时考虑了以上两个因素。本研究显示,卡尺组虽不能完全避免低血糖的发生,但低血糖发生率较常规组呈降低趋势,在预防低血糖发生方面表现出了一定的积极作用。

对于急危重症患者血糖监测和胰岛素调节方法的研究从未间断。一项单中心小样本研究显示,结合实时血糖监测(GRT)系统模拟人工胰腺可较安全有效地调控危重症患者的应激性高血糖^[19]。GRT 系统通过计算机系统闭环自动调节胰岛素用量被认为有较好的前景,但同时也存在局限性,如导致材料及监护费用的大幅度增加,监测值较血浆测定血糖值存在一定的滞后性等^[20]。也有印度学者开发了一款指导胰岛素用量调节的手机软件,但实际应用效果不详^[21]。因此,较为简单的通过血液样本测定血糖值并据此调节胰岛素用量仍是今后一定

时间内的主要方式。同样,护理操作的依从性是任何一种胰岛素调节方式能否被良好执行的重要基础^[22]。而血糖卡尺有较好的易操作性和易普及性,特别是在基层医院中。

本研究中卡尺组血糖值在目标范围内的比例为41.99%,比既往报道中采用电子化血糖管理方案后42%~69%的比例^[18]稍低,但考虑本研究仅观察了72 h,其中12~24 h为血糖值向目标值调整的时间,实际用血糖卡尺控制血糖在目标范围内的比例应与电子化血糖管理方案相似,且更为价廉及便利。

本研究为单中心研究,受样本量限制未依据患者的不同病因进一步分析,存在一定局限性,还需多中心大样本临床研究验证。另外,卡尺组低血糖的发生有减少趋势,但未能完全避免,是否需要将理想血糖范围放宽以减少低血糖事件的发生,或者依据异质性疾病人群设定不同的目标血糖值,均有待进一步研究探索。

综上所述,血糖卡尺将常规胰岛素调节方案程序化,化解繁琐的校正及计算,在对急危重症患者的血糖进行目标控制、减小血糖波动性及减少低血糖发生等方面有较好的实用价值,同时具有价廉,操作简便的优点。

参考文献

- [1] Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (7): 973-980. DOI: 10.1007/s00134-014-3287-7.
- [2] Ren X, Zheng S, Han T, et al. Hyperglycemia and outcomes of medical intensive care unit patients with and without a history of diabetes mellitus in a Chinese population [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (1): 144-145. DOI: 10.1007/s00134-016-4598-7.
- [3] 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182653269.
- [4] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
Society of Critical Care Medicine Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of severe sepsis/septic shock (2014) [J]. *Chin J Intern Med*, 2015, 54 (6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- [5] De Block CEM, Rogiers P, Jorens PG, 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. DOI: 10.1186/s13613-016-0214-9.
- [6] Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, et al. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (3): 838-842. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4be9.
- [7] 陈秋月, 张丹红, 张仙飞, 等. 血糖及其变异性与急性大面积脑梗死预后的相关性 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (12): 749-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.013.
Chen QY, Zhang DH, Zhang XF, et al. The relationship between the levels and variability of blood glucose and the prognosis of massive cerebral infarction [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (12): 749-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.013.
- [8] 黄劼, 徐小琴, 朱湘筠, 等. 胰岛素调节血糖控制卡尺的设计及意义 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (2): 198-199. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.024.
Huang J, Xu XQ, Zhu XJ, et al. The significance of designing callipers for insulin regulation and control of blood glucose in critical care patients [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (2): 198-199. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.024.
- [9] 刘大为, 邱海波, 严静. 中国重症医学专科资质培训教材 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 324.
Liu DW, Qiu HB, Yan J. Textbook for Chinese critical care certified course [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 324.
- [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. DOI: 10.1210/je.2017-00450.
- [11] Kuppinger D, Hartl WH. In search of the perfect glucose concentration for hospitalized patients: a brief review of the meta-analyses [J]. *Nutrition*, 2013, 29 (5): 708-712. DOI: 10.1016/j.nut.2012.11.019.
- [12] 柳学, 陈纯波, 叶珩, 等. 应激性高血糖对重症脑血管病患者预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (4): 359-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.014.
Liu X, Chen CB, Ye H, et al. Effect of stress hyperglycemia on the prognosis in patients with severe cerebral vascular diseases [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (4): 359-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.014.
- [13] Mesotten D, Preiser JC, Kosiborod M. Glucose management in critically ill adults and children [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3 (9): 723-733. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00223-5.
- [14] 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. DOI: 10.1056/NEJMoA011300.
- [15] NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (12): 1108-1118. DOI: 10.1056/NEJMoA1204942.
- [16] 冯慧远, 胡敦重, 崔云亮, 等. 不同血糖变异指标在脓毒症患者预后评估中的对比研究 [J]. *中国急救医学*, 2015, 35 (z1): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.z1.007.
Feng HY, Hu DZ, Cui YL, et al. Comparative study of different blood glucose variation indexes in prognosis evaluation of sepsis patients [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2015, 35 (z1): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.z1.007.
- [17] Todi S, Bhattacharya M. Glycemic variability and outcome in critically ill [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18 (5): 285-290. DOI: 10.4103/0972-5229.132484.
- [18] Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ. Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15 (3): 246-252. DOI: 10.1089/dia.2012.0277.
- [19] 杨中良, 陶国强, 郭梅凤, 等. 模拟人工胰腺调控危重患者应激性高血糖的有效性和安全性: 一项前瞻性随机对照研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (2): 165-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.014.
Yang ZL, Tao GQ, Guo MF, et al. Efficacy and safety of simulated artificial pancreas in modulating stress hyperglycemia in critically ill patients: a prospective randomized controlled study [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (2): 165-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.014.
- [20] Wei C, Lunn DJ, Acerini CL, et al. Measurement delay associated with the Guardian RT continuous glucose monitoring system [J]. *Diabet Med*, 2010, 27 (1): 117-122. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02887.x.
- [21] Karippacheril JG, Mathai RT, Abraham SS. Insulin IP calc: a smartphone application for insulin infusion protocol in intensive care units [J]. *Indian J Anaesth*, 2015, 59 (12): 829-830. DOI: 10.4103/0019-5049.171607.
- [22] Boutin JM, Gauthier L. Insulin infusion therapy in critically ill patients [J]. *Can J Diabetes*, 2014, 38 (2): 144-150. DOI: 10.1016/j.jcjd.2014.01.016.

(收稿日期: 2018-05-30)