

改良急危重症患者电子化胰岛素调节方案及应用软件

顾琼^{1,2} 张立辉³ 应伟锋² 曹伟中² 郁慧杰²

¹浙江中医药大学,杭州 310053; ²嘉兴市第一医院急诊科,浙江嘉兴 314000; ³杭州师范大学信息工程系,浙江杭州 314200

通信作者:郁慧杰, Email: yhj88@sina.com

【摘要】 血糖紊乱是急危重症患者产生不良预后的独立危险因素,因此,血糖控制在急危重症患者整体治疗中的起着重要作用。越来越多的人认为,不应对所有危重症患者设立同一个目标血糖值(7.8~10.0 mmol/L),而应根据患者不同病因及入院前血糖控制状况进行个体化的设置。因此,亟需一种便捷的胰岛素用量调节方案及方法。嘉兴市第一医院与信息工程人员协作,通过数学建模设计了一套改良的电子化胰岛素调节方案,并开发了一款根据血糖调节胰岛素用量的应用软件(APP)以方便临床快捷使用,这是国内第一个急危重症患者电子化胰岛素调节方案和智能设备 APP。

【关键词】 电子化胰岛素调节方案; 血糖控制; 应用软件

基金项目: 国家发明专利(ZL 2016 1 0179533.X); 浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY215); 浙江省嘉兴市医学重点学科建设项目(2019-ZC-05)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201203-00742

Modified eProtocol-insulin for critically ill patients and application software

Gu Qiong^{1,2}, Zhang Lihui³, Ying Weifeng², Cao Weizhong², Yu Huijie²

¹Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China; ²Department of Emergency Medicine, the First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, Zhejiang, China; ³Department of Information Engineering, Hangzhou Normal University, Hangzhou 314200, Zhejiang, China

Corresponding author: Yu Huijie, Email: yhj88@sina.com

【Abstract】 Dysglycemia is independently associated with the mortality of critically ill patients. Therefore, the management of blood glucose plays an important role in comprehensive therapy. It is suggested that the same target value of blood glucose (7.8–10.0 mmol/L) should not be set for all critically ill patients. Instead, it should be individually set based on the causes of the patient's admission and the status of blood glucose before admission. For this reason, there is an urgent need for a convenient protocol and method to regulate the dosage of insulin. The first hospital of Jiaxing, collaborating with information engineers, developed a modified eProtocol-insulin for domestic population with mathematical modeling and developed an Application Software (APP), which is convenient for clinical use. This is the first eProtocol-insulin and smart device APP for critically ill patients in China.

【Key words】 eProtocol-insulin; Glycemic control; Application Software

Fund program: National Invention Patent of China (ZL 2016 1 0179533.X); Medical and Health Science and Technology Program of Zhejiang Province of China (2019KY215); Jiaxing City Key Medical Discipline Project of Zhejiang Province of China (2019-ZC-05)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201203-00742

血糖紊乱是急危重症患者最常见的病理现象之一,有学者指出,在急危重症患者中血糖正常者的比例低至 22.7%^[1]。因此,血糖监测及控制对危重症患者来说极为重要,尽管仍存在争议和不明确的方面,但血糖控制的最终目标及有效方法一直是学者们研究的主要方向^[2-4]。轻度血糖升高及由慢性病引起的高血糖最常使用皮下注射胰岛素来降血糖,而急危重症患者由于受血流动力学稳定性和缺氧的影响,使用同样的方法极易造成吸收不良,影响降血糖效果,所以在重症加强治疗病房(intensive care unit, ICU)通常使用微泵静脉注射胰岛素来控制血糖。因此,制定标准化流程的血糖控制方案对危重症患者非常有必要,较为经典的方案有重症监护血糖正常使用葡萄糖调节算法评估生存率(Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation, NICE-SUGAR)方案^[5]、专门

的相对胰岛素营养表(Specialised Relative Insulin Nutrition Tables, SPRINT)方案^[6]、Yale 方案^[7]等。但这些方案调节血糖的方法并不统一,在实际使用过程中,医疗机构仍然需要依据不同情况制定有效的胰岛素治疗方案控制血糖并减少血糖波动^[8]。嘉兴市第一医院前期与信息工程人员协作通过建立数学模型制定了一种适合我国人群的胰岛素治疗方案,通过验证能更好地对急危重症患者进行目标血糖控制,减小血糖波动性和低血糖事件的发生^[9]。为进一步方便在临床上使用,现将上述方案电子化并开发了一款血糖控制胰岛素用量调节应用软件(Application Software, APP)。

1 APP 使用方法的介绍

1.1 患者目标血糖值的选择: 该软件设置了 6 个目标血糖范围的选项,分别为 5~8、6~9、7~10、8~11、9~12 和 10~13 mmol/L,可以根据患者本次住院的主要病因、既往有

无糖尿病病史、入院前血糖控制情况及近期糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平进行个体化血糖目标选择。

1.2 患者体质量及当前营养支持水平的选择:该软件中设置了4个范围患者体质量选项,分别为<50、50~70、70~90和>90 kg,同时设置了2个范围的当前营养支持水平选项,分别为目标热量的50%以上和以下,包含肠内和肠外营养的总和。

1.3 患者胰岛素用量的计算与血糖监测频率:使用者需在末次血糖、上次血糖和再上次血糖这3个框中输入患者最近3次的血糖值,如果患者刚入院则只需要输入最近1次或2次的血糖值。最后,在目前胰岛素用量框中输入目前胰岛素微泵使用情况,如果此时尚未开始使用胰岛素,也可不输入。点击计算按钮后建议调整的胰岛素用量及间隔时间就会显示在2个框中。此处胰岛素用量及血糖监测间隔时间的算法模型则是基于2016年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南,按照每克葡萄糖需要0.3~0.4 U的胰岛素计算,根据选择的血糖目标以及实测的血糖来计算胰岛素用量。对于使用胰岛素维持的患者需要每1~2 h测量1次血糖,待患者血糖维持在目标范围且胰岛素输注速度无改变时,则改为每4 h监测1次。

此外,当获得患者一次新的血糖值,并需要继续进行计算时,只需要点击“继续输入”按钮,并在“末次血糖值”框内输入,即可给出胰岛素的使用建议,而之前测量的血糖值及胰岛素使用情况会依次跳到相应的框中。另外,按“重置”按钮后所有框中数据均会被清空。软件下方有相关使用说明及依据HbA1c水平查询患者既往估计平均血糖值(estimated average glucose, eAG)水平的链接,其用户界面见图1。

注: HbA1c为糖化血红蛋白, eAG为估计平均血糖值

图1 急危重症患者血糖控制胰岛素用量调节应用软件用户界面

2 讨论

既往研究表明,急危重症患者在严格血糖控制方案中获益并不多,甚至可增加低血糖的发生率和病死率,特别是入院前血糖控制不佳及HbA1c水平较高的患者^[10]。因而

近年来,血糖目标被放宽,2012年美国重症医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)在《胰岛素输注治疗重症患者高血糖指南》中建议使用标准的治疗方案将血糖水平绝对控制在10 mmol/L以下,并避免低于3.9 mmol/L^[11]。但严格的血糖控制并非“一无是处”^[4]。临床数据表明,对于无糖尿病病史及外科手术后患者设定更低的血糖目标,能减少不良事件发生率^[12]。除低血糖事件与患者死亡直接相关外,血糖变异度及血糖监测值在目标范围内的比例也是影响急危重症患者死亡的独立危险因素,血糖的大幅度波动对危重症患者造成的损害并不亚于高血糖本身,这在既往有糖尿病病史的危重症患者中尤为明显,因此认为,对既往有糖尿病病史、入院前血糖控制不佳或HbA1c明显偏高的患者,应设置更高的血糖控制目标^[13]。该观点也被澳大利亚的几个小样本研究所证实,有糖尿病病史的危重症患者中宽松目标血糖组较常规组血糖波动幅度更小(mmol/L: 10~14比6~10),低血糖事件发生率更低^[14]。

因此,对危重症患者来说,使用同一个血糖目标的“一刀切”概念似乎已经过时,根据患者不同情况制定不同血糖目标的个体化血糖控制必然是未来发展的趋势^[15]。Marik等^[16]根据既往的研究,趋利避害,为不同人群设定了不同血糖目标,如无糖尿病病史及有糖尿病病史但HbA1c<0.07的患者血糖目标值应设置为7.7~11.1 mmol/L,有糖尿病病史且HbA1c≥0.07的患者血糖目标值应设置为8.8~12.2 mmol/L,无糖尿病病史的心脏手术患者及有糖尿病病史但HbA1c<0.07的心脏手术患者血糖目标值应设置为7.7~10.0 mmol/L,有糖尿病病史且HbA1c≥0.07的心脏手术患者血糖目标值应设置为8.8~11.1 mmol/L。Preiser等^[15]则提出,可以根据入院时的HbA1c水平在美国糖尿病协会网站上查询并换算为患者的eAG,并以此为依据设定患者本次住院的血糖目标。鉴于此,本款APP中设置了6个不同目标血糖区间选项供临床医护人员选择,进行个体化的血糖控制。

以往急危重症患者胰岛素的调节主要采用纸质方案(paper-based protocol, PBP),然而PBP受医务人员主观经验的影响较大,并且需要在获得良好培训的前提下执行,这可能也是后续研究与文献结果存在差异的原因之一^[17]。Luethi等^[14]的研究则发现,无论采取传统的6~10 mmol/L或宽松的10~14 mmol/L目标血糖,两者血糖监测值在目标范围内的比例均不高于50%,分析原因考虑与两组患者均采用PBP有关。相对于PBP,计算机辅助决策系统(computer decision support system, CDSS)、电子血糖管理系统(electronic glycemic management systems, eGMS)或电子胰岛素治疗方案均能进行更精确地调节,并且不受主观因素影响,能纳入更多影响血糖的因素作为调节变量,相较于PBP能有效减少低血糖的发生,减小血糖变异度^[18-19]。动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring systems, CGMS)在帮助发现无感知性低血糖或特殊血糖谱方面有较好作用,安全性更高,现在也越来越多地被应用于急危重症患者^[20]。最理想

的血糖控制方案应是能对患者进行动态血糖监测,并且通过计算机程序对胰岛素输注速度进行调节,即闭环血糖控制^[21]。但血糖与胰岛素是个动态变化的非线性过程,尤其对于急危重症患者,受到应激、休克、感染等的影响,血糖更容易波动,因此,要实现闭环血糖控制非常困难。另外值得注意的是,CGM 的监测数值较实际血糖值有一定的滞后性,准确性也仍有待探索,而且产生的费用也较高,目前并不推荐在危重症患者中广泛使用血糖传感器持续监测血糖^[11, 17]。目前,在持续监测及闭环把控尚无法普及使用的情况下,电子胰岛素治疗方案是最主要的胰岛素用量调节方法,并被大多数血糖控制相关的临床研究所采用^[19, 22]。

本项目组参考 Yale 方案及既往其他电子化胰岛素调节方案,并进行了一定改进。Yale 等方案是基于患者最近 2 次的血糖值,嘉兴市第一医院联合信息工程人员通过数学建模后发现,参考最近 3 次的血糖变化趋势及最后 1 次血糖的测量值能更好地反映血糖变化趋势,并进行更精确调节胰岛素用量,这是 PBP 难以做到的。同时为有效预防低血糖事件的发生,对末次血糖在目标范围上下分别采用了不同胰岛素用量调节策略,在目标范围上采用等量增加的方法,在目标范围下采用等比例减少的方法,这与既往的血糖方案有很大不同,能在接近低血糖事件发生前及时调整胰岛素用量。同时为方便临床使用特设计了本款 APP 供临床医护人员使用,也能在血糖控制有新的意见建议时通过软件后台的更新保持与最新推荐意见同步,并且所采用的电子化胰岛素调节方法也可以被计算机软件应用。

当然本项目组的方案尚有一些不足之处,影响急危重症患者血糖的因素较多,如糖皮质激素的使用、应激反应和胰岛素抵抗的严重程度,肠内营养或进食的种类及速度,肝肾功能及人种的差异等,这些因素与血糖并不呈线性关系,对血糖的影响程度尚无法被精确预计,参照其他研究未予以纳入^[22]。同时,目前尚不能记录每例患者采用电子胰岛素调节后血糖的变化趋势,并以此为依据进行更智能的调节。营养支持水平对血糖的影响尚有待进一步探究,参照其他研究^[22]我们采用了目标热量的 50% 以上及以下 2 个层次。因为前期建模的数据均来自国内,因此本方案主要适用于国内的危重症患者。根据检索我们也确认这是国内第一个公开发表的电子化胰岛素调节方案及 APP,其在临床的应用效果目前正在进行的研究,期待能有较好的临床效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 XX, Zheng S, Han TT, 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] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (13): 1283-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.
- [4] 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.
- [5] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data [J]. *CMAJ*, 2009, 180 (8): 821-827. DOI: 10.1503/cmaj.090206.
- [6] Chase JG, Shaw G, Le Compte A, et al. Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (2): R49. DOI: 10.1186/cc6868.
- [7] Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (2): 461-467. DOI: 10.2337/diacare.27.2.461.
- [8] 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.
- [9] 郁慧杰, 张玲芳, 许嵩翔, 等. 血糖控制胰岛素用量调节卡尺对急危重症患者的血糖控制 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (8): 771-776. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.012.
- [9] Yu HJ, Zhang LF, Xu SG, et al. Effects of insulin caliper for blood glucose control on glucose control in emergent and critical patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (8): 771-776. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.012.
- [10] Egi M, Krinsley JS, Maurer P, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (4): 562-571. DOI: 10.1007/s00134-016-4216-8.
- [11] 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.
- [12] Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 179. DOI: 10.1186/s13054-015-0908-7.
- [13] 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.
- [13] 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.
- [14] Luetthi N, Cioccarelli L, Biesenbach 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. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003087.
- [15] Preiser JC, Lheureux O, Prevedello D. A step toward personalized glycemic control [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 1019-1020. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003107.
- [16] Marik PE, Egi M. Treatment thresholds for hyperglycemia in critically ill patients with and without diabetes [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (7): 1049-1051. DOI: 10.1007/s00134-014-3344-2.
- [17] Krinsley JS, Chase JG, Gunst J, et al. Continuous glucose monitoring in the ICU: clinical considerations and consensus [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 197. DOI: 10.1186/s13054-017-1784-0.
- [18] Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40 (2): 171-181. DOI: 10.1007/s00134-013-3189-0.
- [19] Rabinovich M, Grahl J, Durr E, et al. Risk of hypoglycemia during insulin infusion directed by paper protocol versus electronic glycemic management system in critically ill patients at a large academic medical center [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, 12 (1): 47-52. DOI: 10.1177/1932296817747617.
- [20] van Steen SC, Rijkenberg S, Limpens J, et al. The clinical benefits and accuracy of continuous glucose monitoring systems in critically ill patients—a systematic scoping review [J]. *Sensors (Basel)*, 2017, 17 (1): 146. DOI: 10.3390/s17010146.
- [21] Leelarathna L, English SW, Thabit H, et al. Feasibility of fully automated closed-loop glucose control using continuous subcutaneous glucose measurements in critical illness: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (4): R159. DOI: 10.1186/cc12838.
- [22] Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, et al. Percentage of time in range 70 to 139 mg/dL is associated with reduced mortality among critically ill patients receiving iv insulin infusion [J]. *Chest*, 2019, 156 (5): 878-886. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.016.

(收稿日期: 2020-12-03)