

· 论著 ·

血糖水平及其变异性与重症患者预后关系的前瞻性观察研究

刘旭 王迪芬 熊杰

【摘要】 目的 了解血糖水平及其变异性与重症患者预后的关系。方法 采用前瞻性研究方法,对 2011 年 6 月至 2012 年 1 月入住重症监护病房(ICU)的成人非糖尿病患者进行血糖监测及预后观察,血糖监测终点为转入 ICU 后 72 h,预后观察终点为转入 ICU 后 28 d;计算患者转入 ICU 时的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分及血糖变异性[血糖标准差(SD)、平均绝对血糖波动幅度(MAGE)、血糖不稳定指数(GLI)]。按患者预后分为死亡组与生存组,比较两组间转入 ICU 时 APACHE II 评分、平均血糖及血糖变异性的差异;按不同血糖水平分组,比较各组间转入 ICU 时 APACHE II 评分、血糖变异性以及 28 d 病死率的差异。结果 共纳入重症患者 85 例,与生存组(58 例)比较,死亡组(27 例)患者转入 ICU 时 APACHE II 评分(分: 28.9 ± 6.6 比 23.8 ± 5.9)、平均血糖(mmol/L: 11.9 ± 2.9 比 9.4 ± 1.8)、血糖 SD(mmol/L: 3.7 ± 1.6 比 2.4 ± 1.0)、MAGE(mmol/L: 0.86 ± 0.46 比 0.54 ± 0.25)、GLI(255.9 ± 232.7 比 111.7 ± 110.9)明显升高(均 $P < 0.05$)。血糖 > 11.1 mmol/L 组(22 例)血糖 SD(4.3 ± 1.4)、MAGE(1.1 ± 0.4)、GLI(345.3 ± 210.3)、28 d 病死率(63.6%)均明显高于 ≤ 11.1 mmol/L 组(63 例,分别为 2.3 ± 0.9 、 0.5 ± 0.2 、 91.9 ± 91.2 、20.6%,均 $P < 0.05$)和 7.8 ~ 11.1 mmol/L 组(52 例,分别为 2.3 ± 0.9 、 0.5 ± 0.2 、 85.2 ± 66.4 、25.0%,均 $P < 0.05$),而 7.8 ~ 11.1 mmol/L 组与 < 7.8 mmol/L 组(11 例)间血糖 SD(2.0 ± 0.9)、MAGE(0.5 ± 0.3)、GLI(123.8 ± 166.7)、28 d 病死率(0)比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 血糖变异性与重症患者 28 d 病死率相关,并可能与 APACHE II 评分一样能够较好地预测病死率。

【关键词】 血糖变异性; 重症患者; 预后

Prospective observational study exploring the relationship between the levels and variability of blood glucose and the prognosis of critical patients LIU Xu*, WANG Di-fen, XIONG Jie. *Department of Critical Care

Medicine, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China

Corresponding author: WANG Di-fen, Email: dfwang6@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the levels and variability of blood glucose and the prognosis of critical patients. **Methods** A prospective study was conducted. Blood glucose monitoring and prognosis observation were performed for the adult nondiabetic patients admitted in intensive care unit (ICU) from June 2011 to January 2012. Blood glucose monitoring terminal was 72 hours after admitting in ICU, prognosis was observed for 28 days after the end of turning into ICU. Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores when transferred into ICU and blood glucose variability [standard deviation (SD) of blood glucose, mean absolute blood glucose fluctuation amplitude (MAGE) and glycemic instability index (GLI)] were calculated. Patients were divided into death group and survival group according to the outcome, and the APACHE II score, mean blood glucose and blood glucose variability were compared between the two groups. Patients were divided into different groups based on the blood glucose, and the APACHE II score, blood glucose variability and 28-day mortality were compared among groups. **Results** Total 85 cases were enrolled. Compared with survivor group ($n=58$), in death group ($n=27$), APACHE II score (28.9 ± 6.6 vs. 23.8 ± 5.9), mean blood glucose (mmol/L: 11.9 ± 2.9 vs. 9.4 ± 1.8), SD of blood glucose (mmol/L: 3.7 ± 1.6 vs. 2.4 ± 1.0), MAGE (mmol/L: 0.86 ± 0.46 vs. 0.54 ± 0.25) and GLI (255.9 ± 232.7 vs. 111.7 ± 110.9) were increased (all $P < 0.05$). SD of blood glucose (4.3 ± 1.4), MAGE (1.1 ± 0.4), GLI (345.3 ± 210.3) and 28-day mortality (63.6%) in blood glucose > 11.1 mmol/L group ($n=22$) were higher than those in ≤ 11.1 mmol/L group ($n=63$, 2.3 ± 0.9 , 0.5 ± 0.2 , 91.9 ± 91.2 , 20.6%, respectively, all $P < 0.05$) and 7.8–11.1 mmol/L group ($n=52$, 2.3 ± 0.9 , 0.5 ± 0.2 , 85.2 ± 66.4 , 25.0%, respectively, all $P < 0.05$). There were no significant differences between 7.8–11.1 mmol/L group and < 7.8 mmol/L group ($n=11$) in SD of blood glucose (2.0 ± 0.9), MAGE (0.5 ± 0.3), GLI (123.8 ± 166.7) and 28-day mortality (0, all $P > 0.05$). **Conclusion** Blood glucose variability is associated with critical patient's 28-day mortality, and may predict mortality as good as APACHE II score.

【Key words】 Blood glucose variability; Critical patient; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.012 基金项目:国家临床重点专科建设项目资助(2011-170)

作者单位:550004 贵州,贵阳医学院附属医院重症医学科(刘旭、王迪芬),血液科(熊杰)

通信作者:王迪芬,Email: dfwang6@yahoo.com.cn

血糖是重症患者常规监测指标之一,然而将血糖控制在什么水平,目前国内外尚无真正统一的推荐建议,尤其是近年提出的血糖变异性与重症患者预后的关系仍未得到重视,故为更好地控制血糖提供一定经验及依据进行了本研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采用前瞻性研究方法,选择 2011 年 6 月至 2012 年 1 月入住本院重症监护病房(ICU)的重症患者。入选标准:转入 ICU 时急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分 ≥ 15 分,年龄 > 18 岁,非糖尿病患者;排除住 ICU < 72 h 者。

本研究符合医学伦理学标准,获得本院伦理委员会批准,患者或家属均知情同意。

1.2 记录指标:记录患者转入 ICU 时 APACHE II 评分及一般情况。入住 ICU 后即开始监测末梢血糖,1 ~ 4 h 监测 1 次,记录前 72 h 监测数值及低血糖(血糖 ≤ 3.9 mmol/L)发生例次。监测期间不制定血糖控制目标,无强化胰岛素治疗,胰岛素与葡萄糖输注比例为 1 U : 8.3 g。

1.3 血糖变异性计算方法:记录每位患者所有血糖监测值后,计算该患者平均血糖、血糖标准差(SD)、平均绝对血糖波动幅度(MAGE)、血糖不稳定指数(GLI),后 3 项指标用以反映血糖变异性。MAGE:两次血糖差值的绝对值除以间隔时间(h),得数之和再除以(观察血糖值的次数 - 1);GLI:两次血糖差值的平方除以间隔时间(h),得数之和除以周数^[1]。

1.4 分组及观察:以患者 28 d 预后分为生存组和死亡组;以平均血糖水平 11.1 mmol/L、7.8 mmol/L 为界限值分组^[2]。观察患者病情结局,直至患者死亡或

已生存 28 d 时止。

1.5 统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用方差分析、t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关分析采用双变量相关; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况:共纳入 85 例患者,其中男性 59 例,女性 26 例;年龄 20 ~ 86 岁,平均(53.3 \pm 17.6)岁;脑损伤 29 例,胸腹部及骨科手术术后 14 例,多发伤及颈髓损伤(不含脑外伤)12 例,重症肺炎 10 例,多器官功能障碍 4 例,脓毒症 3 例,其他 13 例;平均血糖 6.5 ~ 17.1 mmol/L。4 例患者发生 5 次低血糖。平均血糖与转入 ICU 时 APACHE II 评分无相关性($P > 0.05$),与血糖 SD、MAGE、GLI 呈正相关(均 $P < 0.05$);血糖 SD、MAGE、GLI 与转入 ICU 时 APACHE II 评分呈正相关(均 $P < 0.05$)。

2.2 死亡组与生存组各指标比较(表 1):与生存组比较,死亡组年龄大,入 ICU 时 APACHE II 评分、平均血糖、血糖 SD、MAGE、GLI 高(均 $P < 0.05$)。

2.3 不同血糖水平组各指标比较(表 2):①血糖 > 11.1 mmol/L 与 ≤ 11.1 mmol/L 两组年龄、APACHE II 评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);性别、血糖 SD、MAGE、GLI、28 d 病死率差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。②血糖 7.8 ~ 11.1 mmol/L 与 > 11.1 mmol/L 两组患者的年龄和 APACHE II 评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);性别、血糖 SD、MAGE、GLI、28 d 病死率差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。③血糖 7.8 ~ 11.1 mmol/L 与 < 7.8 mmol/L 两组性别、年龄、APACHE II 评分、血糖 SD、MAGE、GLI、28 d 病死率

表 1 死亡组与生存组重症患者一般情况及各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁)	入 ICU 时 APACHE II 评分(分)	平均血糖 (mmol/L)	血糖 SD (mmol/L)	MAGE (mmol/L)	GLI
		男性	女性						
死亡组	27	19	8	59.4 \pm 13.7 ^a	28.9 \pm 6.6 ^a	11.9 \pm 2.9 ^a	3.7 \pm 1.6 ^a	0.86 \pm 0.46 ^a	255.9 \pm 232.7 ^a
生存组	58	40	18	50.5 \pm 18.5	23.8 \pm 5.9	9.4 \pm 1.8	2.4 \pm 1.0	0.54 \pm 0.25	111.7 \pm 110.9

注:ICU:重症监护病房,APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,血糖 SD:血糖标准差,MAGE:平均绝对血糖波动幅度,GLI:血糖不稳定指数;与生存组比较,^a $P < 0.05$

表 2 不同血糖水平组重症患者一般情况及各指标比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	入 ICU 时 APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	血糖 SD ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	MAGE ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	GLI ($\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [% (例)]
		男性	女性						
> 11.1 mmol/L 组	22	11	11	55.1 \pm 14.5	27.0 \pm 7.9	4.3 \pm 1.4	1.1 \pm 0.4	345.3 \pm 210.3	63.6 (14)
≤ 11.1 mmol/L 组	63	48 ^a	15	52.8 \pm 18.6	24.8 \pm 6.0	2.3 \pm 0.9 ^a	0.5 \pm 0.2 ^a	91.9 \pm 91.2 ^a	20.6 (13) ^a
7.8 ~ 11.1 mmol/L 组	52	40 ^a	12	53.5 \pm 18.0	25.3 \pm 6.0	2.3 \pm 0.9 ^a	0.5 \pm 0.2 ^a	85.2 \pm 66.4 ^a	25.0 (13) ^a
< 7.8 mmol/L 组	11	8	3	49.2 \pm 21.8	22.8 \pm 5.3	2.0 \pm 0.9	0.5 \pm 0.3	123.8 \pm 166.7	0 (0)

注:ICU:重症监护病房,APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,血糖 SD:血糖标准差,MAGE:平均绝对血糖波动幅度,GLI:血糖不稳定指数;与 > 11.1 mmol/L 组比较,^a $P < 0.05$

差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

本研究显示重症患者血糖处于较高水平,这是因为应激状态的存在,血糖稳态失调^[3];尽管高血糖会导致血浆渗透压改变而影响组织细胞形态和功能^[1],并通过抑制免疫、上调促炎因子、损害线粒体功能、增加氧自由基生成而损害机体组织器官^[4];但是胰岛素强化治疗,即不断调整静脉使用胰岛素将血糖严格控制在某一目标范围,较相对不严格的血糖控制是否可以更好地改善患者病情及预后,目前仍存在争议^[5]。因此,本研究中并未制定及实施强化胰岛素治疗方案。

本研究发现患者平均血糖水平与 APACHE II 评分并无相关关系,但血糖变异性却与 APACHE II 评分呈正相关,而 APACHE II 评分是评估病情危重程度及预后的常用评分,其预测病死率与实际病死率基本一致^[6],据此我们推测,血糖变异性可能与 APACHE II 评分一样可较好预测病死率。而平均血糖水平则不然。国外学者指出,过大的血糖波动也是死亡风险增加的一个独立危险因素,且与血糖水平无关^[7]。最近国内一项研究进一步指出早期血糖波动是重症患者 28 d 死亡的独立危险因素^[4]。原因之一可能是间断高血糖刺激较持续高血糖刺激能产生更多的氧自由基^[1]。

虽然平均血糖水平的高低并不能代表血糖控制过程中的变异^[1],但是在本研究中发现,平均血糖水平与血糖变异性呈正相关,这可能与使用胰岛素及胰岛素使用方法有关,因为本观察中并未制定具体血糖控制目标,但是当血糖超过一定水平时即静脉泵入胰岛素,而当其恢复到 11.1 mmol/L 及以下时均会停用胰岛素,但该血糖水平每位临床医师设定的并不一致,也就是说当患者高血糖出现次数较多时,对其进行胰岛素治疗的次数也较多,所以我们推测这种干扰增加了血糖的变异性,而平均血糖水平为 7.8 ~ 11.1 mmol/L 组与 <7.8 mmol/L 组间血糖变异性并无差异,或许可作为推测的证据。这提醒我们在使用胰岛素治疗时可能会增加血糖变异。

尽管本研究中死亡组平均血糖水平、血糖变异性均高于生存组,但控制血糖水平及其变异性是否可以改善患者预后,目前并无任何前瞻性对照研究给出答案。而 2011 年美国医师协会(ACP)制定的住院患者血糖控制指南^[2]中也并不建议对重症患者(无论是否合并糖尿病)使用强化胰岛素治疗使其血糖正常化(强烈推荐,高质量证据);而要进行胰

岛素治疗时则建议将血糖控制在 7.8 ~ 11.1 mmol/L (微弱推荐,中等质量证据)。本研究则发现,血糖 7.8 ~ 11.1 mmol/L 组与 <7.8 mmol/L 组间血糖变异性及 28 d 病死率并无差异;而以血糖 11.1 mmol/L 为界值时,>11.1 mmol/L 组血糖变异性及 28 d 病死率均高于 ≤11.1 mmol/L 组;而此 3 组转入 ICU 时的 APACHE II 评分并无差异。提示控制血糖水平可能并不是非常重要,而血糖变异性的控制则可能是关键,但是强化胰岛素治疗反而可能会增加血糖变异,且血糖变异性与病情危重程度间存在的内在关系使得控制血糖变异性可能非常困难。

参考文献

- [1] 刘大为,邱海波.重症医学——2011.北京:人民卫生出版社,2011:240.
- [2] Qaseem A,Humphrey LL,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. *Ann Intern Med*,2011,154:260-267.
- [3] 李旭,马晓春.对危重患者强化胰岛素治疗的重新评价和认识. *中国危重病急救医学*,2009,21:757-759.
- [4] 唐健,顾勤.危重患者早期血糖波动与预后的相关性研究. *中国危重病急救医学*,2012,24:50-53.
- [5] Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2011,154:268-282.
- [6] 肖军,钟荣,叶桂山. APACHE II、SAPS II 及 LODS 3 种评分系统在单一重症监护室的应用比较. *中国危重病急救医学*, 2006,18:743-747.
- [7] Kavanagh BP,McCowan KC. Clinical practice:glycemic control in the ICU. *N Engl J Med*,2010,363:2540-2546.

(收稿日期:2012-07-04)

(本文编辑:李银平)

• 广告目次 •

①深圳迈瑞:SynoVent E5 呼吸机	(封二)
②天津红日药业:血必净注射液	(插页)
③珠海健帆:血液灌流器	(插页)
④德尔格:Savina	(插页)
⑤北京谊安:VT5250 呼吸机	(插页)
⑥天津生化制药:琥珀氢可	(插页)
⑦烟台万利:便携式智能心脏复苏机	(插页)
⑧恩华药业:力月西	(插页)
⑨第 68 届中国国际医疗器械(秋季)博览会	(插页)
⑩广东天普药业:天普洛安	(插页)
⑪南京臣功:特苏尼®托拉塞米注射液	(插页)
⑫赛诺菲安万特(北京)制药:注射用替考拉宁	(插页)
⑬罗氏诊断产品(上海)有限公司:血气分析仪	(插页)
⑭第一制药:克倍宁	(封三)
⑮江苏新晨:艾贝宁®盐酸右美托咪定注射液	(封四)