

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

杨中良 陶国强 郭梅凤 孙宝玲 龚良 丁勇 叶树铭 刘卫东 杨秀云

200125 上海市浦东新区浦南医院神经外科ICU(杨中良、陶国强、郭梅凤、孙宝玲),神经外科(龚良、丁勇、叶树铭、刘卫东);310012 浙江杭州,浙江省立同德医院老年科(杨秀云)

通讯作者:杨秀云,Email: yangaxiu@tom.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.014

【摘要】 **目的** 探讨模拟人工胰腺用于调控危重患者应激性高血糖的有效性和安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,以2015年1月1日至2017年6月30日上海市浦东新区浦南医院重症加强治疗病房(ICU)收治的72例应激性高血糖危重患者为研究对象[年龄18~85岁,急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分>15分,连续2次以上随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})<0.065,3 d不能进食或仅接受肠外营养]。按照随机数字表法将入选患者分为3组,其中模拟人工胰腺高强度组和低强度组采用由实时血糖监测系统(GRT系统)、闭环控制算法和微量注射泵组成的模拟人工胰腺,注射诺和灵R调控高血糖(高强度组取2/3用量,低强度组取1/3用量);优泌林组以优泌林70/30皮下注射调控高血糖。3组均采用GRT系统每10 min监测1次患者组织葡萄糖(相当于血糖)水平,测定患者入组24 h内空腹血浆应激激素(肾上腺素、皮质醇)水平和胰岛素抵抗指数(IRI);测定有效性指标(平均血糖、血糖变异系数、血糖达标率、血糖达标时间)、安全性指标(低血糖发生率)及6个月病死率。另选择同期健康管理科20例健康体检者作为对照(健康对照组)。**结果** 共纳入合格病例60例,每组20例,3组患者性别、年龄、APACHE II评分比较差异均无统计学意义;入组24 h内血浆肾上腺素、皮质醇及IRI均显著高于健康对照组。优泌林组、低强度组及高强度组平均血糖依次下降(mmol/L: 10.2 ± 3.2 、 8.4 ± 2.6 、 8.1 ± 2.2),血糖达标率依次增高[40.2% (3 295/8 196)、71.1% (5 393/7 585)、80.4% (6 286/7 818)],血糖达标时间依次缩短(h: 49.1 ± 5.8 、 24.6 ± 4.6 、 17.5 ± 4.2),低血糖发生率依次增高[1.3% (108/8 196)、2.8% (211/7 585)、4.0% (313/7 818)],差异均有统计学意义(均 $P=0.000$),而血糖变异系数和6个月病死率差异均无统计学意义[血糖变异系数:(29.4 ± 3.7)%、(28.5 ± 5.3)%、(26.1 ± 4.6)%、6个月病死率:55.0%、45.0%、40.0%,均 $P>0.05$]。**结论** 用模拟人工胰腺可安全有效地调控危重患者的应激性高血糖,以2/3用量诺和灵R的高强度调控效果更好;高频率GRT监测可及时发现低血糖并予以纠正。

【关键词】 应激性高血糖; 人工胰腺; 危重病; 有效性; 安全性

基金项目:上海市卫生计生委科研基金(201440472);上海市浦东新区科技发展创新基金(PKJ2015-Y27);国家实用新型专利(ZL 2016 2 0151137.1)

Efficacy and safety of simulated artificial pancreas in modulating stress hyperglycemia in critically ill patients: a prospective randomized controlled study Yang Zhongliang, Tao Guoqiang, Guo Meifeng, Sun Baoling, Gong Liang, Ding Yong, Ye Shuming, Liu Weidong, Yang Xiuyun

Department of Neurosurgical Intensive Care Unit, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China (Yang ZL, Tao GQ, Guo MF, Sun BL); Department of Neurosurgery, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China (Gong L, Ding Y, Ye SM, Liu WD); Department of Gerontology, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China (Yang XY)

Corresponding author: Yang Xiuyun, Email: yangaxiu@tom.com

【Abstract】 Objective To explore efficacy and safety of simulated artificial pancreas in modulating stress hyperglycemia in critically ill patients. **Methods** A prospective randomized controlled study was performed. Seventy-two critically ill patients with stress hyperglycemia, aged 18–85 years, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score over 15, two consecutive random blood glucose 11.1 mmol/L or higher, glycated hemoglobin (HbA_{1c}) below 0.065, unable to eat food for 3 days after inclusion, or only accepting parenteral nutrition, admitted to intensive care unit (ICU) in Shanghai Punan Hospital of Pudong New District from January 1st, 2015 to June 30th, 2017 were enrolled. The patients were divided into three groups according to the random number table method, high-intensity group and low-intensity group were injected Novolin R (high-intensity group 2/3 dosage, low-intensity group 1/3 dosage) to modulate stress hyperglycemia by simulated artificial pancreas. Simulated artificial pancreas consisted of Guardian real time glucose monitoring system (GRT system), close-circle control algorithm and micro-pump; subcutaneous injection of Humulin 70/30 was applied to modulate stress hyperglycemia in humulin group. Real-time glucose levels of interstitial fluid in abdominal wall, equivalent to blood glucose levels, 10 minutes each time, were monitored by using of GRT system for all patients in three groups. Fasting serum levels of stress hormones including

epinephrine and cortisol and insulin resistance index (IRI) were recorded within 24 hours after inclusion. Mean blood glucose, blood glucose variation coefficient, blood glucose target-reaching rate, blood glucose target-reaching time, hypoglycemia rate and 6-month mortality were measured. Twenty healthy adults from health administration department of the hospital were recruited as healthy control group. **Results** A total of 60 eligible critically ill patients were included in this study, each group with 20 patients. There was no significant difference in gender, age, APACHE II scores among three groups. The levels of serum epinephrine, cortisol and IRI within 24 hours after inclusion in the three groups were significantly higher than those in healthy control group. The mean blood glucose levels of humulin group, low-intensity group, high-intensity group were decreased (mmol/L: 10.2 ± 3.2 , 8.4 ± 2.6 , 8.1 ± 2.2), the blood glucose target-reaching rate were increased [40.2% (3 295/8 196), 71.1% (5 393/7 585), 80.4% (6 286/7 818)], the blood glucose target-reaching time were shortened (hours: 49.1 ± 5.8 , 24.6 ± 4.6 , 17.5 ± 4.2), the hypoglycemia rates were increased respectively [1.3% (108/8 196), 2.8% (211/7 585), 4.0% (313/7 818)], with statistically significant differences (all $P = 0.000$). There was no significant difference in blood glucose variation coefficient and 6-month mortality among three groups [blood glucose variation coefficient: (29.4 ± 3.7)%, (28.5 ± 5.3)%, (26.1 ± 4.6)%, 6-month mortality: 55.0%, 45.0%, 40.0%, all $P > 0.05$]. **Conclusions** Simulated artificial pancreas could effectively and safely modulate stress hyperglycemia in critically ill patients, high-intensity modulation could bring about better efficacy in the regulation of hyperglycemia. High-frequency blood glucose monitoring by using GRT system could promptly identify hypoglycemia and help it to be corrected.

【Key words】 Stress hyperglycemia; Artificial pancreas; Critically ill; Efficacy; Safety

Fund program: Scientific Research Fund of Shanghai Municipal Committee of Health and Family Planning (201440472); Scientific Technology Development Innovation Fund of Pudong New District of Shanghai (PKJ2015-Y27); National Utility Model Patent (ZL 2016 2 0151137.1)

应激性高血糖是危重症的一种保护性反应^[1-2], 常见于无糖尿病的危重患者^[3-4], 但血糖持续过高可引起炎症、免疫功能障碍及凝血内皮功能调节障碍, 增加患者的并发症发生率和病死率^[4-5]。目前现有的各种应激性高血糖调控方法操作繁琐, 实施难度大^[6-8], 甚至有的方法可增加低血糖的发生风险和死亡风险^[9]。本研究拟采用由实时血糖监测系统(GRT系统)^[10]、闭环控制算法^[11-12]及微量注射泵组成的模拟人工胰腺对重症加强治疗病房(ICU)应激性高血糖危重患者进行调控, 探讨不同强度血糖调控方法的有效性和安全性, 为安全有效、便捷地调控危重症应激性高血糖提供新思路。

1 资料与方法

1.1 病例入选及排除标准: 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择2015年1月1日至2017年6月30日上海市浦东新区浦南医院ICU收治的非糖尿病危重患者; 另外选择在医院健康管理科进行体检的20例健康成年人作为健康对照组。

1.1.1 纳入标准: 年龄18~85岁; 急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分>15分; 入院后连续2次以上随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 糖化血红蛋白(HbA_{1c}) < 0.065 ^[13]; 估计入院后3 d内不能进食, 或仅接受肠外营养(PN)者。

1.1.2 排除标准: 既往有糖尿病史; 急性胰腺炎或胰腺癌术后影响胰岛正常功能者; 长期应用或入院时正在使用糖皮质激素者; 妊娠; 不可复苏的临床状态。

1.1.3 剔除标准: 入组后3 d内进食者; 入组后3 d

内死亡或转出ICU者; 入组后3 d内计划外使用其他降糖药物或糖皮质激素者。

1.2 伦理学: 本研究符合赫尔辛基宣言、中国临床试验研究法规和医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会审核批准(审批号: PNLL2014-27), 所有患者入选前均由家属签署知情同意书, 获取知情同意书的过程符合临床试验质量管理规范的要求。

1.3 分组: 按随机数字表法将入选病例纳入模拟人工胰腺高强度组和低强度组以及优泌林组。

1.3.1 高强度组: 每个时间点按闭环控制算法^[11-12]和实测血糖值计算滴定体内多余葡萄糖所需诺和灵R的用量^[14], 取2/3用量静脉泵注; 当出现低血糖时, 以50%葡萄糖注射液(D50W)进行纠正。

1.3.2 低强度组: 取计算所需诺和灵R用量的1/3静脉注射(静注), 余处理同高强度组。

1.3.3 优泌林组: 以优泌林70/30(美国礼来公司)皮下注射, 起始剂量 $0.5 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 每天08:00和17:00分2次皮下注射, 根据前1 d血糖监测情况调整胰岛素用量, 每天调整1次。

1.4 模拟人工胰腺的组成和操作

1.4.1 组成(图1): 模拟人工胰腺由GRT系统^[10]、闭环控制算法^[11-12]及微量注射泵组成。

1.4.2 具体操作: 以75%乙醇消毒患者脐部一侧腹壁皮肤, 将葡萄糖探头^[15]引导针以45°进针刺穿皮肤, 进入皮下组织和真皮, 拔出引导针, 确保探头位置良好, 探头部位无明显出血15 min后, 接上小贝壳形的发射器, 见发射器头端闪烁6次, 以3M贴膜固定于腹壁, 防止探头脱落。

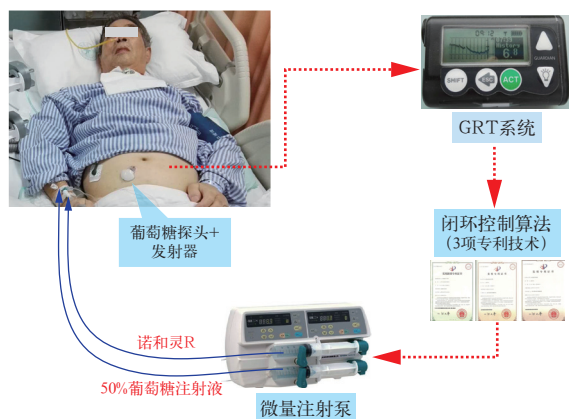


图1 模拟人工胰腺由实时血糖监测系统(GRT系统)、闭环控制算法和微量注射泵组成

按压 GRT 系统上的 ACT 按钮,按照 Sensor—Sensor Start—New Sensor 的顺序寻找葡萄糖新探头。待 GRT 系统屏膜上出现伞形信号,说明发射器与 GTR 系统信息已连接。约 2 h 后根据“METER BG NOW”的提示,在 GRT 系统中输入指尖血糖值以定标,GRT 系统即可接收发射器发送的信号,每 10 min 报告 1 次葡萄糖值,每天 06:00、11:00、17:00 和 21:00 分别将检测的指尖血糖值输入 GRT 系统,定标组织葡萄糖值,以组织葡萄糖值代表血糖值^[16-17]。按压 GRT 系统的 ESC 按钮可查询最近 1 次的组织葡萄糖值;按下翻按钮可往前查询葡萄糖值。如果信号丢失,可以按照 ACT—Sensor—Sensor Start—Find Lost Sensor 的顺序寻找信号丢失的探头。

微量注射泵上装有 2 个 50 mL 的注射器,一个为诺和灵 R〔生理盐水(NS)50 mL+诺和灵 R 50 U〕,另一个为 D50W。当患者血糖 ≥ 10.0 mmol/L 时,按照闭环控制算法的胰岛素剂量表选择诺和灵 R 的剂量,每小时按照血糖值调节诺和灵 R 的泵入剂量。当出现低血糖(血糖 ≤ 3.9 mmol/L)时,按照换算表静注相应剂量的 D50W,每 10 min 读取 1 次组织葡萄糖值。当血糖值再次超过 10.0 mmol/L 时,重复上述调控过程。

1.4.3 观察终点:观察 72 h 或血糖持续处于目标血糖范围超过 24 h,或病情加重死亡。

1.5 指标监测和分析

1.5.1 有效性指标:① 平均血糖:每组所有监测血糖值的平均值;② 血糖变异系数^[18-19]:为血糖变异的程度,血糖变异系数=血糖标准差/平均血糖值 $\times 100\%$;③ 血糖达标率:处于目标范围内的血糖次数占所测血糖总次数的比例;④ 血糖达标时间:连续 3 次血糖值处于目标范围所需时间。

1.5.2 安全性指标:低血糖率,即低血糖(血糖 ≤ 3.9 mmol/L)次数占所测血糖总次数的比例。

1.5.3 激素指标:① 血浆肾上腺素和皮质醇水平:入组 24 h 内抽取清晨空腹静脉血 5 mL,肝素抗凝,20 min 内分离血浆置于 -70 °C 冰箱待检。采用荧光分光光度法测定血浆肾上腺素水平,采用放射免疫法测定血浆皮质醇水平。② 胰岛素抵抗指数(IRI):入组 24 h 内清晨空腹或在停止葡萄糖和胰岛素输注后 6 h 采集静脉血 3 mL,离心取血浆置于 -70 °C 冰箱待检。采用放射免疫法测定血浆胰岛素含量,采用葡萄糖氧化酶法测定血糖含量,以稳态模式法(HOMA)计算 IRI。 $HOMA-IRI = \text{空腹血糖}(FPG, \text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(Fins, \text{mU/L}) / 22.5$ 。

1.5.4 预后指标:6 个月病死率,即 6 个月内死亡例数占纳入总病例数的百分比。

1.6 统计学处理:使用 SPSS 17.0 软件统计分析数据,计量数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验为正态分布时以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验或 ANOVA 检验;偏态分布的计量数据以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料(表 1):3 组分别纳入 24 例患者,各有 4 例被排除(入组后追问病史有糖尿病史 5 例,正在使用糖皮质激素 7 例)。3 组患者及健康者之间性别构成、年龄,以及 3 组患者之间入院 24 h 内 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明基线资料均衡,具有可比性。

表 1 3 组非糖尿病危重患者及健康者的基线资料比较

组别	例数(例)	男性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
健康对照组	20	14(70.0)	58.2 \pm 10.9	
优泌林组	20	11(55.0)	63.9 \pm 10.1	28.8 \pm 7.3
低强度组	20	13(65.0)	63.6 \pm 14.0	29.7 \pm 6.8
高强度组	20	12(60.0)	67.5 \pm 11.4	27.4 \pm 7.5
χ^2/F 值		0.785	2.159	0.547
<i>P</i> 值		1.067	0.100	0.582

注:低强度组和高强度组为采用模拟人工胰腺以不同强度调控重症患者应激性高血糖;APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II;空白代表无此项

2.2 各组激素指标比较(表 2):3 组患者入组 24 h 内血浆肾上腺素、皮质醇水平及 IRI 均显著高于健康对照组(均 $P < 0.01$),但 3 组间各指标比较差异无统计学意义。

表2 用模拟人工胰腺以不同强度调控应激性高血糖对非糖尿病重症患者激素指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	肾上腺素(pmol/L)	皮质醇(pmol/L)	IRI
健康对照组	20	18.3 ± 7.3	50.7 ± 10.1	2.5 ± 0.4
优泌林组	20	73.2 ± 32.9 ^a	98.4 ± 36.5 ^a	5.4 ± 1.8 ^a
低强度组	20	75.0 ± 25.6 ^a	118.7 ± 36.2 ^a	5.6 ± 2.2 ^a
高强度组	20	67.7 ± 14.6 ^a	112.2 ± 36.9 ^a	4.6 ± 1.4 ^a
F值		28.722	18.409	15.068
P值		0.000	0.000	0.000

注: IRI为胰岛素抵抗指数;与健康对照组比较, ^a $P < 0.01$

2.3 模拟人工胰腺调控应激性高血糖的有效性和安全性(表3): 优泌林组、低强度组及高强度组平均血糖依次下降, 血糖达标率依次升高, 血糖达标时间依次缩短, 低血糖发生率依次升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 而3组血糖变异系数和6个月病死率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 现有高血糖调控措施操作复杂, 耗时费力: 应激性高血糖是各种危重患者在应激因素或损伤因子等强烈刺激下出现糖代谢紊乱的病理现象, 即 $FPG > 7.8 \text{ mmol/L}$, 或随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$, 且 $HbA_{1c} < 0.065$ [8]。高血糖被认为是疾病严重度的标志, 血糖增高程度与危重症特别是既往无糖尿病患者短期病死率密切相关 [20]。有研究显示, 采用强化胰岛素疗法(IIT)可以有效调控外科ICU机械通气成人患者并发的高血糖 [6], 但IIT操作难度较大, 可增加患者严重低血糖发生风险和死亡风险 [8, 21]。Brady [7] 采用胰岛素持续输注法调控高血糖, 但血糖达标后停用胰岛素易出现血糖反弹升高。Hsu [22] 建立了胰岛素剂量调节表, 根据最近2次血糖水平调整胰岛素输注速度, 最初每1~2h测定1次血糖, 血糖稳定后每4h测定1次; 当血糖 $< 3.3 \text{ mmol/L}$ 时以D50W纠正, 此法因血糖监测间隔长, 不易及时发现低血糖。Seggelke [8] 采用胰岛素皮下注射法每日调整胰岛素剂量, 即按照体重指数计算全日胰岛素总剂量, 其中基础量和餐时用量各占50%, 但此法仅适用于能三餐进食者, 而ICU危重症患者多不能正

常进食, 且组织灌注偏差, 影响胰岛素吸收, 胰岛素剂量难以把握。Davidson等 [23] 采用Glucommander血糖管理策略对高血糖进行控制, 根据血糖读数调整胰岛素输注速度, 此法血糖控制更严密, 借助计算器来计算胰岛素用量可减少血糖变异, 但血糖监测、胰岛素用量调节等环节仍需人工完成, 工作量较大。上述各种调控方法耗时费力, 操作繁琐, 且易引起低血糖, 难以在临床得到推广应用。

3.2 现有人工胰腺的研究均针对糖尿病, 而非应激性高血糖: ①持续血糖监测系统: 如GRT系统可监测组织间液的葡萄糖水平, 该水平与静脉血糖水平相关性佳 [16]。这有助于对危重症患者血糖的实时监测, 为人工胰腺的开发奠定了基础。②胰岛素泵 [15, 24]: 以接近生理性分泌胰岛素的方式持续皮下输注胰岛素, 即以基础量、餐时量组合输注方式调控高血糖, 但现有胰岛素泵均针对糖尿病设计。③闭环控制算法: 多模拟胰腺β细胞的作用, 目前研究的“模型预测控制”“比例-积分-微积分控制”“模糊控制” [25] 等算法仅经过仿真测试, 尚未经临床测试。④针对糖尿病的人工胰腺研究: 全闭环的人工胰腺进入了临床试验阶段 [10, 26], 但现有的人工胰腺研究仅针对糖尿病患者, 且不能完全满足糖尿病患者日常血糖管理需求。

3.3 模拟人工胰腺可安全有效地调控危重症患者的应激性高血糖: 本研究建立的模拟人工胰腺系统将目标血糖定位于4.4~10.0 mmol/L, 根据血糖值计算出体内多余的葡萄糖量, 按1:4的比例计算滴定体内多余葡萄糖所需诺和灵R的剂量 [14]。以诺和灵R 50U加入50 mL NS中, 将计算所得的胰岛素量于30 min内泵入, 下一个时间点再根据血糖值计算所需的诺和灵R用量, 在30 min内以微量注射泵泵入。诺和灵R为短效胰岛素, 半衰期短, 约20 min, 对高血糖进行量化滴定, 削峰填谷。以GRT系统对血糖进行实时监测, 10 min 1次, 可以及时发现低血糖和高血糖, 每小时按照监测的血糖值进行调控, 安全有效, 便于操作, 不用过多考虑人力支出

表3 用模拟人工胰腺以不同强度调控重症患者应激性高血糖的效果比较

组别	例数(例)	血糖检测(次)	平均血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血糖变异系数(%, $\bar{x} \pm s$)	血糖达标率[% (次)]	血糖达标时间(h, $\bar{x} \pm s$)	低血糖发生率[% (例)]	6个月病死率[% (例)]
优泌林组	20	8 196	10.2 ± 3.2	29.4 ± 3.7	40.2 (3 295)	49.1 ± 5.8	1.3 (108)	55.0 (11)
低强度组	20	7 585	8.4 ± 2.6 ^a	28.5 ± 5.3	71.1 (5 393) ^a	24.6 ± 4.6 ^a	2.8 (211) ^a	45.0 (9)
高强度组	20	7 818	8.1 ± 2.2 ^b	26.1 ± 4.6	80.4 (6 286) ^b	17.5 ± 4.2 ^b	4.0 (313) ^b	40.0 (8)
F/ χ^2 值			1 481.979	2.692	3 070.535	227.706	111.208	0.938
P值			0.000	0.076	0.000	0.000	0.000	0.626

注: 与优泌林组比较, ^a $P < 0.01$; 与低强度组比较, ^b $P < 0.01$

或血糖监测频率等问题。由医生植入葡萄糖探头并决定调控强度,再由护理人员定时读取血糖值和调整泵速。本研究结果显示,3组患者入组24h内血浆肾上腺素、皮质醇水平和IRI均显著高于健康对照组,说明危重症患者急性期存在明显的应激状态和胰岛素抵抗,组织对胰岛素的敏感性和利用效应明显降低,这是应激状态下应激性高血糖的主要环节^[27]。3组患者APACHE II评分与IRI呈直线相关,说明胰岛素抵抗越严重,患者APACHE II评分越高。与优泌林组相比,模拟人工胰腺高强度组和低强度组平均血糖值显著下降,血糖达标率显著提高,血糖达标时间显著缩短,且高强度组血糖调控效果更好。高强度组和低强度组虽然低血糖发生率显著高于优泌林组,但GRT系统可高密度监测血糖(10 min 1次),故而能及时发现低血糖并予以纠正。

综上所述,伴应激性高血糖的非糖尿病危重症患者存在应激状态和胰岛素抵抗。模拟人工胰腺可安全有效、并快速地调控患者的应激性高血糖,提高血糖达标率,缩短血糖达标时间。这为进一步开发人工胰腺奠定了良好的基础,为安全有效、便捷调控危重症应激性高血糖提供了新思路。

参考文献

- Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (2): 305. DOI: 10.1186/cc12514.
- 章宝云, 赵擎宇, 何新荣, 等. 非心脏术后应激性高血糖对心脏疾病患者心功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (4): 342-346. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.002.
- Zhang BY, Zhao QY, He XR, et al. The effect of stress-related hyperglycemia on myocardial function of patients with cardiac disease after non-cardiac surgery [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (4): 342-346. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.002.
- Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME, et al. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 301. DOI: 10.1186/s13054-016-1471-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brady V. Management of hyperglycemia in the intensive care unit: when glucose reaches critical levels [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2013, 25 (1): 7-13. DOI: 10.1016/j.ccell.2012.11.003.
- Seggelke SA. Hitting the target for inpatient glycemic management [J]. *Nurse Pract*, 2011, 36 (5): 24-31; quiz 31-32. DOI: 10.1097/01.NPR.0000396471.76436.ef.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2014 [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 Suppl 1: S14-80. DOI: 10.2337/de14-S014.
- Blauw H, Keith-Hynes P, Koops R, et al. A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44 (11): 3158-3172. DOI: 10.1007/s10439-016-1679-2.
- 杨中良. 高血糖控制系统: 中国, 2009102018102 [P]. 2013-10-09.
- Yang ZL. System for controlling hyperglycemia: China, 2009102018102 [P]. 2013-10-09.
- 杨中良. 人工胰脏: 中国, 201620151137.1 [P]. 2016-11-23.
- Yang ZL. Artificial pancreas: China, 201620151137.1 [P]. 2016-11-23.
- 沈霞. 糖尿病诊断和监测的金标准——HbA1c [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7 (1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.001.
- Shen X. HbA1c: the gold standard for diagnosis and monitoring of diabetes mellitus [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2015, 7 (1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.001.
- 龙焜, 李万亥. 临床药物手册 (修订版) [M]. 黑龙江: 金盾出版社, 2010: 1084.
- Long K, Li WH. Handbook of Clinical Medicine (revised edition) [M]. Heilongjiang: Jindun Publication House, 2010: 1084.
- McAdams BH, Rizvi AA. An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist [J]. *J Clin Med*, 2016, 5 (1): 1-17. DOI: 10.3390/jcm5010005. DOI: 10.3390/jcm5010005.
- Andelin M, Kropff J, Matuleviciene V, et al. Assessing the Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) Calibrated With Capillary Values Using Capillary or Venous Glucose Levels as a Reference [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2016, 10 (4): 876-884. DOI: 10.1177/1932296815626724.
- 李强, 郭琳. 动态血糖监测的准确性与临床应用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36 (10): 833-837.
- Li Q, Guo L. Accuracy and clinical application of continuous glucose monitoring [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2016, 36 (10): 833-837.
- Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, et al. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (2): R86. DOI: 10.1186/cc13851.
- 唐健, 顾勤. 危重患者早期血糖波动与预后的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (1): 50-53. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.012.
- Tang J, Gu Q. The association between early blood glucose fluctuation and prognosis in critically ill patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (1): 50-53. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.012.
- Plummer MP, Deane AM. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis [J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37 (2): 309-319. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.010.
- 王灵聪, 雷澍, 吴艳春, 等. 危重病患者抢救中胰岛素强化治疗的探讨 [J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (12): 748-750. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.013.
- Wang LC, Lei S, Wu YC, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18 (12): 748-750. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.013.
- Hsu CW. Glycemic control in critically ill patients [J]. *World J Crit Care Med*, 2012, 1 (1): 31-39. DOI: 10.5492/wjccm.v1.i1.31.
- Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of Hyperglycemia Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient [J]. *Nutr Clin Pract*, 2015, 30 (5): 652-659. DOI: 10.1177/0884533615591057.
- 张梅, 杨涛. 胰岛移植在脆性糖尿病中的治疗价值 [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2016, 4 (6): 367-370. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.011.
- Zhang M, Yang T. Value of islet transplantation in the treatment of brittle diabetes [J]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2016, 4 (6): 367-370. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.011.
- Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2016, 59 (9): 1795-1805. DOI: 10.1007/s00125-016-4022-4.
- 李鹏, 祝楠楠, 郁磊, 等. 人工胰脏中数据驱动个体血糖代谢模型的辨识 [J]. *仪器仪表学报*, 2016, 37 (3): 714-720. DOI: 10.3969/j.issn.0254-3087.2016.03.031.
- Li P, Zhu NN, Yu L, et al. Data-driven model identification for individual glucose metabolism in an artificial pancreas system [J]. *Chin J Scientific Instrument*, 2016, 37 (3): 714-720. DOI: 10.3969/j.issn.0254-3087.2016.03.031.
- 曹相原, 王晓红, 马少林, 等. 应激性高血糖症与胰岛素抵抗的相关因素研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (12): 751-754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.014.
- Cao XY, Wang XH, Ma SL, et al. Study of relationship between stress hyperglycemia and insulin-resistance related factors [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18 (12): 751-754. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2006.12.014.

(收稿日期: 2017-09-20)