

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002929

血糖波动对危重患儿预后影响的前瞻性研究

董蜜兰¹, 罗业涛², 刘文俊¹, 陈应富¹, 李 静¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院重症医学科、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; 2. 重庆医科大学附属儿童医院儿研所, 重庆 400014)

【摘要】目的:探究血糖波动与危重患儿不良预后的关系,寻找代表血糖波动的最优指标。**方法:**前瞻性收集 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 8 月 31 日重庆医科大学附属儿童医院重症医学科(pediatric intensive care unit, PICU)收治的 280 例危重患儿资料,以入 PICU 后 28 d 转归情况分为生存组和死亡组,记录入住 PICU 后 72 h 内的生理参数及结局资料,运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及 logistic 回归分析等统计学方法进行统计分析。**结果:**①不同血糖波动指标中,血糖标准差(standard deviation, SD)(AUC=0.759, 95%CI=0.688~0.830, $P<0.001$)和血糖不稳定指数(glycemic lability index, GLI)(AUC=0.752, 95%CI=0.680~0.825, $P<0.001$)对预后具有更好的评价效能。多因素 logistic 回归分析显示,调整了疾病严重程度、血管活性药物评分、心肺复苏等其他影响死亡率的混杂因素及平均血糖后,SD 所代表的血糖波动($OR=3.356$, 95%CI=1.536~7.332, $P=0.002$), PIM(pediatric index of mortality)评分($OR=1.155$, 95%CI=1.023~1.303, $P=0.020$)及 PICU 住院时间($OR=0.895$, 95%CI=0.837~0.956, $P=0.001$)是 PICU 患儿 28 d 死亡率的独立危险因素。②进一步将平均血糖水平及血糖波动分层分析,高血糖波动组的死亡率均高于低血糖波动组,具有低平均血糖同时具有高血糖波动的患儿死亡率最高。**结论:**危重患儿血糖波动是独立于平均血糖的死亡危险因素,SD、GLI 可能是代表血糖波动的优势指标。临床医生关注平均血糖水平的同时更要关注血糖波动。

【关键词】危重儿童;血糖波动;死亡率**【中图分类号】**R725**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2020-12-27Prospective study on the effect of glycemic variability
on the prognosis of critically ill childrenDong Milan¹, Luo Yetao², Liu Wenjun¹, Chen Yingfu¹, Li Jing¹

(1. Department of Critical Care Medicine, 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 for Children's Development and Major Diseases; 2. Children's Institute of Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the effect of glycemic variability (GV) on the prognosis of critically ill children and to find the best indicators of GV. **Methods:** A total of 280 critically ill children admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) of the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 1st, 2020 to August 31st, 2020 were prospectively included in the study. The patients were divided into survivors or non-survivors according to the 28-day outcomes after PICU admission. Physiological parameters and outcomes data were recorded for 72 h after PICU admission, and the statistical analyses were made by several statistical methods such as the receiver operating characteristic (ROC) curve and logistic regression analysis. **Results:** ① In different indicators of GV, glycemic standard deviation (SD) (AUC=0.759, 95%CI=0.688~0.830, $P<0.001$) and glycemic lability index (GLI) (AUC=0.752, 95%CI=0.680~0.825, $P<0.001$) were superior to the others for the prognosis. Multivariate logistic regression analysis also showed that SD ($OR=3.356$, 95%CI=1.536~7.332, $P=0.002$), PIM (pediatric index of mortality) scores ($OR=1.155$, 95%CI=1.023~1.303, $P=0.020$) and stay of PICU ($OR=0.895$, 95%CI=0.837~0.956, $P=0.001$) showed an independent association with PICU 28-day mortality. ② Different from adult studies, there was a heteroge-

作者介绍: 董蜜兰, Email: 1663014227@qq.com,

研究方向: 儿童重症血糖波动。

通信作者: 李 静, Email: lijingwangyi@126.com。

基金项目: 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一般资助项目(编号: YDXM-2019-012)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220424.1551.001.html>
(2021-11-26)

neous effect of GV on children, and subgroup analysis disaggregated by tertiles of Mean and GV revealed that critically ill children in the lowest tertile of the Mean and in the highest tertile of GV had significantly highest mortality. **Conclusion:** GV can increase the risk of mortality in critically ill children, and among all glucose parameters, SD and GLI may be the dominant predictors representing for GV. Clinicians should pay more attention to GV as well as average blood glucose.

[Key words] critically ill children; glycemic variability; mortality

血糖紊乱在 ICU 患者中十分常见,可能与氧化应激、免疫和细胞内稳态等相关的重要细胞通路有关。既往对血糖影响危重患者预后的研究主要在血糖水平^[1-4],由于“严格血糖控制策略”不断受到质疑,有专家分析原因可能是由于不同的血糖管理策略和胰岛素输注方案,从而造成血糖波动有差异,推测血糖波动可能是影响结论差异的重要因素^[5]。由此提出血糖的控制目标不应该局限于血糖水平,而应着眼于血糖波动。Egi M 等^[6]首次从血糖波动水平研究危重患者预后,并表示血糖波动与危重患者的不良预后密切相关。随后,多项成人的研究均得出相同的结论^[7-10]。但危重儿童血糖波动的相关研究较少,且大多是回顾性的^[11-12];此外,很少有研究将疾病的严重程度考虑在内。因此,本研究前瞻性地回顾了本中心 PICU 患儿血糖波动与 28 d 死亡率的关系。

1 研究方法

1.1 研究对象

本研究是 1 项前瞻性单中心临床观察研究,连续纳入 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 8 月 31 日入住重庆医科大学附属儿童医院重症医学科(pediatric intensive care unit, PICU)满足纳排标准的患儿。所有入住患儿入科时均按照《第四届全国小儿急救医学研讨会纪要》中小儿危重评分法进行评分,且均满足<80 分(危重)。入科时均进行入选标准:①PICU 滞留时间≥24 h;②矫正胎龄≥36 周,年龄≤16 岁;③同一患儿多次入 PICU,若 2 次出入 PICU 时间差<24 h,则纳入第 2 次入 PICU 数据;否则只纳入第 1 次 PICU 数据。排除标准:①高度怀疑或诊断糖尿病、遗传代谢性疾病;②入科正在使用或需要长期使用糖皮质激素者;③入科正在使用或需要长期使用静脉营养者;④住院期间血糖总监测次数<6 次,每天监测血糖<2 次。

1.2 数据采集

1.2.1 患者临床资料 ①基本信息:患者 ID 号、病案号、性别、年龄、孕周、体质量、身高/身长、入 PICU 的主要疾病诊断、入 PICU 时间等。所有入组患者入 PICU 后立即进行 PIM2 评分(pediatric index of mortality score II)^[13]以评估患儿的疾病严重程度。②血糖值:入科后 72 h 内的所有血糖值,包括动脉/静脉血气分析、指血糖值及血糖测量对应的时间。③治疗情况:记录 PICU 住院期间机械通气、血液净化、心肺复苏、

胰岛素使用及血管活性药物使用情况。④预后情况:患儿入住 PICU 的 28 d 死亡率。

1.2.2 营养状况评估 根据患儿的身高、体质量评估患儿的营养状况,采用 WHO-Anthro/WHO-AnthroPlus 软件(www.who.int/childgrowth/software/en/)计算年龄别体质量指数 Z 值(body mass index for age Z score, BAZ)。对于入住 PICU 时年龄≤24 个月、有早产生史的患儿均进行年龄调整,调整年龄=测量时年龄-(40 周-实际孕周)。

1.2.3 血糖调控方案 血糖超过 15 mmol/L^[14]时停止葡萄糖输注,并积极处理原发疾病,观察 1 h,无下降趋势(1 h 血糖下降小于 4 mmol/L),启用胰岛素(0.05~0.1 U/kg),血糖小于 10 mmol/L 停用胰岛素。

1.2.4 血糖相关指标 由 72 h 所有血糖值计算以下指标。

①首次血糖(admission glucose, Adm):入科后 3 h 内的任一血糖值。②平均血糖(mean glucose, Mean):患儿入 PICU 后 72 h 内血糖相加除以监测次数。③血糖标准差(standard deviation, SD):72 h 内每个血糖值减去血糖均值的差值的平方和,再除以血糖监测次数,此结果的平方根即是血糖标准差。④血糖变异系数(coefficient of variation, CV)=血糖标准差除以平均血糖值,用百分数表示。⑤J-指数^[15]:计算公式为 $J = 0.324(\text{Mean} + \text{SD})^2$ 。⑥血糖不稳定指数(glycemic lability index, GLI)^[16]:GLI 的计算是将相邻 2 次血糖差值的平方除以相邻 2 次血糖监测间隔时间的和,所得结果再除以测量血糖天数。计算公式为 $\sum (\Delta \text{BG}^2 / \Delta t) / d$ (ΔBG 表示相邻 2 次血糖的差值、单位为 mmol/L, Δt 表示相邻 2 次测血糖的时间间隔、单位为 h, d 表示测量血糖的总天数),单位为 $(\text{mmol/L})^2 / (\text{h} \cdot \text{d})$ 。⑦平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)^[17]:通过筛选 72 h 波动幅度大于 1 个血糖标准差(SD)的血糖波动,根据第 1 个有效波动的方向统计血糖波动幅度,定义为有效血糖波动,平均血糖波动幅度为所有有效血糖波动的平均值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析处理,分类数据资料以频数、百分比表示,计量资料以 Shapiro-Wilk 检验进行正态性分析,正态性定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态定量资料以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。组间比较(存活组和死亡组)采用 Mann-Whitney U 检验或卡方检验(必要时进行 Fisher 精确检验)。根据 ROC 曲线下面积来找出代表血糖波动的最优指标,曲线下面积大于 0.5 认为有指导意义,面积越大,其指导意义越大;以最优指标代表血糖波动,构建多因素 logistic 回归模型,分析危重患儿死亡的独立危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者的基本资料

共筛选 1 080 人次,280 例患儿符合纳入和排除标准(图 1)。其中内科患者 187 例,男性 169 例;共监测血糖 3 808 次,平均血糖为 (5.9 ± 2.4) mmol/L,中位数 5.5 mmol/L。根据患儿 28 d 的生存状态分为生存组 220 例,死亡组 60 例。表 1 显示内科患者的死亡率较外科患者高,差异具有统计学意义(28.3% vs. 7.5%, $P < 0.05$)。死亡组血液净化治疗(30.0% vs. 5.5%)、心肺复苏(16.7% vs. 1.4%)、使用胰岛素(15.0% vs. 1.4%)、Adm(6.5 mmol/L vs. 6.0 mmol/L)、Mean(6.1 mmol/L vs. 5.6 mmol/L)、SD(1.7 mmol/L vs. 1.0 mmol/L)、J 指数(18.1 vs. 14.1)、CV(28.4% vs. 17.1%)、GLI[5.9(mmol/L) $^{2/3}$ (h·d) vs. 1.1(mmol/L) $^{2/3}$ (h·d)]、MAGE(3.0 mmol/L vs. 1.6 mmol/L)均高于生存组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

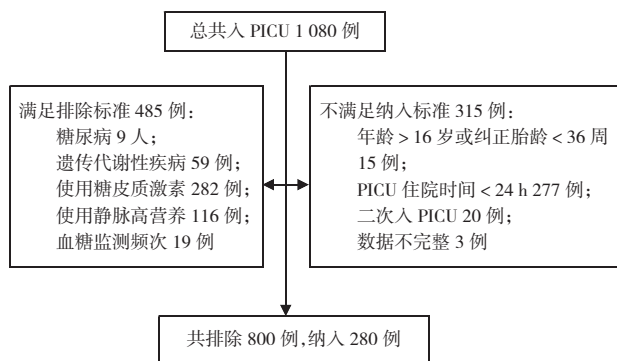


图 1 病例筛选流程图

2.2 不同血糖波动指标 ROC 曲线分析

根据 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)判定不同血糖波动指标(SD、J、CV、GLI、MAGE)对危重患儿生存结局预测的准确性,Mean、SD、J、CV、GLI、MAGE 对患儿的预后结局均具有中等程度的预测准确度($AUC > 0.7$, $P < 0.05$),其中 SD 的曲线下面积最大($AUC = 0.783$,95%CI=0.684~0.881, $P < 0.01$)(表 2)。SD 与 GLI($AUC = 0.752$,95%CI=0.680~0.825, $P < 0.001$)曲线下面积相差较小,进一步行 ROC 曲线下面积比较,二者无统计学差异($P = 0.751$)。

2.3 多因素 logistic 回归分析

根据 ROC 曲线下面积,选取入 PICU 后 72 h 内的 SD 代表血糖波动。进一步将表 1 中 $P < 0.2$ 的变量代入多因素 logistic 回归模型,分析危重患儿 28 d 死亡的独立危险因素;表 3 显示在控制了与 PICU 28 d 死亡风险相关的潜在混杂因素后,患儿 72 h 内的 SD 所代表的血糖波动($OR = 3.356$,95%CI=1.536~7.332, $P = 0.002$),PIM2 评分($OR = 1.155$,95%CI=1.023~1.303, $P = 0.020$)及 PICU 住院时间($OR = 0.895$,95%CI=0.837~0.956, $P = 0.001$)是影响危重患儿 28 d 死亡率的独立危险因素,而平均血糖并不是重症患儿 28 d 的独立死亡因素。

2.4 分层比较平均血糖和血糖波动指标 SD 对危重患儿预后的影响

由于平均血糖及血糖标准差之间存在交互作用,进一步三分位分层分析。表 4 示低平均血糖、高平均血糖时,随着血糖波动的升高,死亡率升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其中低平均血糖,高血糖波动时,28 d 死亡率最高(61.1%)。

表 1 生存组与死亡组基础临床资料[$M_x(P_{25}, P_{75})$; $n, \%$]

指标	生存组 ($n=220$)	死亡组 ($n=60$)	χ^2/Z 值	P 值
年龄/月	14.5 (4.5, 68.0)	15.0 (3.4, 66.0)	-0.308	0.758
性别(男)	129 (58.6)	40 (66.7)	1.271	0.260
内科	134 (60.9)	53 (88.3)	15.984	<0.001
BAZ-评分	-0.2 (-1.7, 0.6)	-1.0 (-2.4, 0.3)	-2.008	0.045
机械通气时间/d	3.1 (0.3, 8.7)	3.2 (1.5, 6.7)	-0.607	0.544
血液净化	12 (5.5)	18 (30.0)	29.690	<0.001
心肺复苏	3 (1.4)	10 (16.7)	-	<0.001
血管活性药物	43 (19.5)	30 (50.0)	22.685	<0.001
胰岛素	3 (1.4)	9 (15.0)	-	<0.001
PIM2 评分	-2.7 (-3.5, -2.1)	-1.7 (-2.5, 1.7)	-5.448	<0.001
PICU 住院时间/d	7.1 (3.8, 14.6)	3.8 (1.9, 7.5)	-4.188	<0.001
Adm	6.0 (5.0, 7.1)	6.5 (5.2, 9.7)	-2.504	0.012
Mean	5.6 (5.1, 6.0)	6.1 (5.3, 7.0)	-2.827	0.005
SD	1.0 (0.7, 1.3)	1.7 (1.1, 2.6)	-6.148	<0.001
J 指数	14.1 (11.9, 17.2)	18.1 (14.7, 28.4)	-5.207	<0.001
CV/%	17.1 (12.5, 23.8)	28.4 (17.7, 42.3)	-5.626	<0.001
GLI	1.1 (0.5, 3.5)	5.9 (2.1, 37.2)	-5.991	<0.001
MAGE	1.6 (1.1, 2.4)	3.0 (2.0, 4.9)	-5.390	<0.001

表 2 危重患儿预后判断的 ROC 曲线分析

指标	AUC(95%CI)	临界值 (灵敏度/特异度, %)	P 值
Adm	0.605(0.519~0.692)	8.75(27.27, 89.34)	0.012
Mean	0.619(0.529~0.709)	6.20(46.67, 82.73)	0.005
SD	0.759(0.688~0.830)	1.20(70.00, 71.82)	<0.001
J	0.719(0.643~0.796)	17.30(61.67, 75.91)	<0.001
CV/%	0.737(0.664~0.810)	25.80(58.33, 82.27)	<0.001
GLI	0.752(0.680~0.825)	4.30(60.00, 80.91)	<0.001
MAGE	0.727(0.653~0.801)	3.00(50.00, 86.36)	<0.001

表 3 影响危重患儿死亡的多因素 logistic 回归分析

指标	P 值	OR(95%CI)
内科/外科	0.003	0.196(0.066~0.576)
BAZ-评分	0.102	0.842(0.686~1.035)
胰岛素	0.113	4.510(0.699~29.084)
血管活性药物	0.164	1.795(0.788~4.091)
血液净化	0.088	2.578(0.868~7.658)
心肺复苏	0.070	6.309(0.860~46.277)
PICU住院时间	0.001	0.895(0.837~0.956)
PIM2-评分	0.020	1.155(1.023~1.303)
Mean	0.901	1.025(0.696~1.509)
SD	0.002	3.356(1.536~7.332)

表 4 不同平均血糖水平下血糖波动 SD 与死亡率的关系
(mmol/L)

血糖水平	Q ₁	Q ₂	Q ₃	χ^2 值	P 值
M1	4/45(8.9)	3/31(9.7)	11/18(61.1)	21.049	<0.001
M2	2/32(6.3)	2/30(6.7)	6/31(19.4)	3.363	0.186
M3	2/16(12.5)	9/33(27.3)	21/44(47.7)	7.606	0.022

注: Mean $P_{33.3} \sim P_{66.7} = 5.3 \sim 6.0$ mmol/L; SD: $P_{33.3} \sim P_{66.7} = 0.8 \sim 1.3$ mmol/L

3 讨论

近年研究发现,血糖波动主要通过增加氧化应激反应损伤线粒体活性,具有明确的生物学损伤效应^[18],进而影响患儿多脏器功能^[19-20],从而影响患儿预后。本研究单因素分析表明,死亡组平均血糖、血糖波动比生存组高($P<0.05$)。调整疾病的严重程度等混杂因素后,多因素 logistic 回归分析结果显示血糖波动、PIM2 评分、PICU 住院时间是危重患儿死亡的独立危险因素,而平均血糖在 2 组间的差异不再具有统计学意义,与多数研究结论一致^[19-21]。因此,血糖波动比平均血糖能更好地预测预后,临床医生关注血糖水平的同时更要关注血糖波动。

不同于既往仅以单一血糖波动指标为对象的研究,本研究选取代表血糖波动的多个指标(SD、J 指数、CV、GLI 及 MAGE)进行对比分析,结果显示 5 个指标对危重患儿预后均有中等程度的预测价值($AUC>0.7, P<0.05$)。其中预测价值最高的是 SD

($AUC=0.759, P<0.001$)和 GLI($AUC=0.752, P<0.001$)。SD 定义为血糖值偏离平均血糖的程度。Eslami S 等^[22]的系统性回顾显示 SD 是目前最常用的血糖波动指标,且大多数儿童研究报告了 SD 和死亡率之间的正相关关系。荷兰学者 Meynaar IA 等^[23]从成人多中心(37 个 ICU)前瞻性研究中得出结论,无论是内科、外科或是内/外科混合患者,SD 量化的血糖波动与死亡率独立相关。GLI 由于综合了血糖变化的幅度和速度,兼顾了血糖的时间序列及时间间隔等因素,被多项成人研究^[7,16,24]认为是代表血糖波动的优势指标,本回顾性研究^[11]亦得出相同的结论。因此,SD、GLI 可能是相对好的代表血糖波动的优势指标。

分层分析结果显示高血糖波动组的死亡率均高于低血糖波动组,进一步证明了血糖波动可作为反映疾病不良预后的指标。Ali NA 等^[7]进行的危重成人研究发现,同时存在高平均血糖及高血糖波动时,预后最差。Okazaki T 等^[25]对神经系统预后的研究亦得出相似的结论。与成人高平均血糖、高血糖波动时预后最差的结论不一致,本回顾研究^[11]及前瞻性研究均发现危重儿童早期同时存在低平均血糖及高血糖波动时,28 d 死亡率最高。考虑原因可能是由于儿童肝糖原的储备能力差,新陈代谢率高,相对成人更易发生低血糖及血糖波动^[26],从而影响患儿预后。目前国际上关于危重患儿使用强化胰岛素疗法并未成为公认的血糖控制策略,也主要是考虑到低血糖对小儿脑白质、灰质及基底神经核等神经系统发育的影响^[3],多次重度低血糖发作会增加危重患儿死亡率^[4]。因此,对于出现高血糖或低血糖,尤其是严重低血糖,同时具有高血糖波动的患儿,临床医生需高度警惕患儿可能出现不良预后,美国重症医学会在《危重症患者高血糖时应用胰岛素治疗的指南》中指出,需将血糖波动作为一项临床控制指标^[27]。

与其他研究不同,本研究使用“未包含”血糖值的 PIM2 评分来考虑疾病的严重程度,而在其他研究中,使用包含血糖值的 PRISM 评分^[21,28]或未考虑疾病的严重程度^[12]。此外,本研究排除了使用类固醇激素及静脉营养的患儿,并记录了其他可能影响血糖的因素,如血管活性药物的使用及患儿本身的营养状况,矫正了更多的混杂因素。本研究也存在一些局限性:首先,相对血糖正常患儿,血糖紊乱患儿会更加频繁地监测血糖,从而使血糖正常患儿有可能错过高血糖或低血糖发生的潜在机会。其次,血糖值为入科后所有血糖值,包括动脉、静脉、末梢血

血糖,不同来源的血糖值不可避免存在偏差。若使用血管内传感器的动态血糖监测仪,则更能准确反映重症患者的血糖波动情况。最后,作为一项观察性研究,只能假设内在联系可能,不能得出肯定因果关系。

4 结 论

血糖波动与危重患儿的预后密切相关,是独立于平均血糖的死亡危险因素;临床医生关注血糖水平的同时更要关注血糖波动。SD、GLI 可能是代表血糖波动的优势指标。控制血糖波动可能需要纳入血糖控制方案中。利用连续性动态血糖仪监控血糖波动从而更好地管理危重患儿的血糖紊乱是未来的方向。

参 考 文 献

- [1] Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(1): 30–34.
- [2] Kong MY, Alten J, Tofil N. Is hyperglycemia really harmful? A critical appraisal of “persistent hyperglycemia in critically ill children” by Faustino and Apkon[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2007, 8(5): 482–485.
- [3] MacRae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(2): 107–118.
- [4] Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL, et al. Tight glycemic control in critically ill children[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(8): 729–741.
- [5] Egi M, Bellomo R, Reade MC. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy?[J]. *Crit Care*, 2009, 13(2): 302.
- [6] 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.
- [7] Ali NA, O’Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2316–2321.
- [8] Dossett LA, Cao HQ, Mowery NT, et al. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit[J]. *Am Surg*, 2008, 74(8): 679–685.
- [9] Mendez CE, Mok KT, Ata A, et al. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 4091–4097.
- [10] Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, et al. The prognostic role of peak glycemia and glucose variability in trauma: a single-center investigation[J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(8): 931–935.
- [11] Du YH, Liu CJ, Li J, et al. Glycemic variability: an independent predictor of mortality and the impact of age in pediatric intensive care unit[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 403.
- [12] Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud 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.
- [13] Slater A, Shann F, Pearson G, et al. PIM2: a revised version of the paediatric index of mortality[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(2): 278–285.
- [14] Nayak PP, Davies P, Narendran P, et al. Early change in blood glucose concentration is an indicator of mortality in critically ill children[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(1): 123–128.
- [15] Wójcicki JM. “J”-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients[J]. *Horm Metab Res*, 1995, 27(1): 41–42.
- [16] Donati A, Damiani E, Domizi R, et al. Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit[J]. *Crit Care Resusc*, 2014, 16(1): 13–23.
- [17] Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2009, 11(Suppl 1): S55–S67.
- [18] McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(16): 1507–1518.
- [19] Naranje KM, Poddar B, Bhargavanshi A, et al. Blood glucose variability and outcomes in critically ill children[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(3): 122–126.
- [20] Bhutia TD, Lodha R, Kabra SK. Abnormalities in glucose homeostasis in critically ill children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(1): e16–e25.
- [21] Rake AJ, Srinivasan V, Nadkarni V, et al. Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm?[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(6): 707–712.
- [22] Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, et al. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(4): 583–593.
- [23] Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(2): 119–124.
- [24] Zuo YY, Kang Y, Yin WH, et al. The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(2): 146–152.
- [25] Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, et al. Blood glucose variability: a strong independent predictor of neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 33(3): 189–195.
- [26] Evans CH, Lee J, Ruhlman MK. Optimal glucose management in the perioperative period[J]. *Surg Clin North Am*, 2015, 95(2): 337–354.
- [27] 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.
- [28] Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, et al. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2004, 5(4): 329–336.

(责任编辑:周一青)