

## · 循证医学 ·

## 心肺转流下心脏手术患儿围术期严格控制血糖与常规控制血糖对相关并发症影响的 Meta 分析

曹亚楠 高晓薇 李曼 覃罡 王镔

**【摘要】 目的** 收集有关随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)数据进行 Meta 分析, 评价心肺转流(CPB)下心脏手术患儿严格控制血糖与常规控制血糖对围术期相关并发症发生率的影响, 探讨 CPB 下心脏手术患儿围术期严格控制血糖可能的收益及风险。**方法** 检索 Pubmed, Embase, OVID, WOS, Cochrane library, CBM, CNKI, 万方及维普数据库, 收集关于比较 CPB 下心脏手术患儿围术期严格控制血糖与常规控制血糖的 RCT 文献, 提取相关数据, 采用 RevMan 5.2 软件进行统计学分析。**结果** 共纳入 5 篇 RCT 文献, 总计 3 372 例患儿。Meta 分析结果显示, 围术期严格控制血糖较常规控制血糖患儿术后感染发生率明显降低( $RR=0.69, 95\%CI 0.49\sim0.98$ ), 低血糖发生率明显增高( $RR=3.34, 95\%CI 1.33\sim8.34$ ), 但不会降低患儿术后院内死亡率( $RR=0.78, 95\%CI 0.47\sim1.30$ )。**结论** 与常规控制血糖相比, 心肺转流下心脏手术患儿围术期严格控制血糖能降低术后感染发生率, 对术后院内死亡率无明显影响, 但可能导致术后低血糖发生率增加。

**【关键词】** 患儿; 血糖; 心脏手术; 心肺转流; Meta 分析

**Tight glucose control versus conventional glucose control during pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis** CAO Yanan, GAO Xiaowei, LI Man, QIN Gang, WANG E. Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China  
Corresponding author: WANG E, Email: ewang324@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the benefits and risks of tight glucose control by compare the differences between tight glucose control (TGC) and conventional glucose control (CGC) during pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) in which pediatric cardiac surgery patients undergoing CPB were randomly assigned to TGC or CGC were searched through the Pubmed, Embase, OVID, WOS, Cochrane library, CBM, CNKI, Wanfang and VIP database. Data abstracted from identified articles were analyzed using Revman 5.2. **Results** Five RCTs involving 3 372 participants were identified. The results of meta-analysis showed that TGC was associated with the decrease in acquired infection ( $RR=0.69, 95\%CI 0.49-0.98$ ). While compared with CGC, TGC conversely increased the incidence of hypoglycemia ( $RR=3.34, 95\%CI 1.33-8.34$ ) and TGC did not result in a decrease in hospital mortality ( $RR=0.78, 95\%CI 0.47-1.30$ ). **Conclusion** TGC during pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass appears to lower acquired infection and higher the incidence of hypoglycemia. TGC dose not reduce the incidence of hospital mortality, however.

**【Key words】** Pediatric patients; Glucose; Cardiac surgery; Cardiopulmonary bypass; Meta-analysis

近年来多项研究表明, 由于麻醉、低温、手术创伤、体外循环等因素影响, 心脏手术患儿围术期容易发生糖代谢紊乱和高糖血症, 并且围术期高血糖与术后高病死率和多种并发症的发生相关<sup>[1~3]</sup>。虽然许多研究表明成年心脏手术患者围术期严格控制血糖能改善病死率并预防多种并发症<sup>[4~7]</sup>, 但是患儿围术期高血糖是否会对预后产生影响尚不确定<sup>[8~10]</sup>。目前国际上对于小儿心脏手术围术期血

糖管理缺少明确的循证医学证据, 相关文献数目少, 对于是否要在围术期严格控制血糖尚存在争议<sup>[11~13]</sup>。本研究通过 Meta 分析的方法评价围术期患儿严格控制血糖可能带来的收益和风险。

## 资料与方法

**文献检索** 全面系统地检索 Pubmed、Embase、OVID、WOS、Cochrane library、CBM、CNKI、万方及维普数据库, 检索语言为英文和中文, 检索时间从数据库建立到 2016 年 5 月, 采用以

下检索词自由组合进行检索: tight glycemic control、strict glycemic control、tight glucose control、strict glucose control、management of glycemia、maintenance of glycemia、perioperative glycemic control、intraoperative glycemic control、perioperative insulin infusion、high dose insulin treatment、intensive insulin therapy、child、children、pediatric、cardiac surgery、cardiopulmonary bypass、extracorporeal circulation。检索过程由两位作者独立完成,检索结果再行进一步对比。在做系统评价的同时,作者定期检索这几个数据库以避免遗漏新文献。本研究对于相关文献的参考文献也进行了进一步的检索。

**文献纳入标准** (1)研究类型为随机对照试验(randomeized controlled trial, RCT); (2)研究对象为<16 岁的接受心肺转流(CPB)辅助下心脏手术的患儿; (3)试验组患儿围术期需严格控制血糖浓度在 3.9~8.8 mmol/L; (4)对照组患儿围术期常规控制血糖; (5)结局变量中包含术后院内死亡率,即术后住院期间死亡的发生率,或者至少包含以下结果中的一种:术后感染率、围术期低血糖(血糖浓度<3.8 mmol/L)发生率。

**文献排除标准** (1)患儿有糖尿病或血糖未控制在目标范围、确诊/疑有先天性代谢障碍疾病、有肝肾疾病及功能不全、凝血功能异常; (2)患儿术后当天即死亡; (3)患儿同时进行其他研究。

**文献筛选与资料提取** 两位作者根据文献纳入与排除标准独立筛选文献,使用相同表格记录数据并交叉核对,若意见不统一,则在该课题负责人的指导下通过协商解决。提取的信息包括作者、发表时间、研究对象年龄、样本量及分组情况、血糖控制范围、低血糖发生率、院内死亡率和院内感染率等。

**方法学质量评价** 由两位作者根据 Cochrane 手册的 RCT 风险偏倚评估工具,从随机序列的产

生、分配方案隐藏、盲法实施、是否描述退出/失访情况、是否采用意向性治疗(ITT)分析、有无选择性报告研究结果和有无其他偏倚来源几个方面评价纳入研究的质量。

**统计分析** 采用 RevMan 5.2 统计软件进行数据处理,二分类变量采用相对危险度(RR)计算效应量。计算  $I^2$  来评估异质性大小,  $I^2 > 50\%$  认为有明显异质性,采用随机效应模型计算合并效应量;  $I^2 < 50\%$  认为异质性较小,采用固定效应模型计算合并效应量。纳入研究结果若存在明显异质性,进行敏感性分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**纳入文献一般情况** 共检索出 517 篇文献,去除重复引文后阅读题目及摘要,排除不相关文献后剩余 32 篇,根据纳入、排除标准排除 27 篇文献,其中包括 6 篇综述,回顾性研究 7 篇,9 篇与 CPB 下心脏手术无关,5 篇与围术期血糖控制无关。最终共纳入 5 篇 RCT 文献,纳入总计 3 372 例患儿<sup>[14~18]</sup>,纳入文献的具体情况见表 1。文献纳入过程如图 1。

**文献质量评价** 5 篇文献中有 3 篇<sup>[14, 15, 18]</sup>采用了随机化并阐述了具体产生方法,1 篇<sup>[14]</sup>使用了分配隐藏,2 篇<sup>[14, 15]</sup>描述了退出与失访的情况并采用 ITT 分析,5 篇文献均未使用盲法,均不清楚是否存在选择性报告偏倚(图 2)。

**术后感染发生率** 4 篇( $n=2\ 535$ )文献报道了术后感染发生率<sup>[15~18]</sup>。异质性检验( $I^2=36\%$ ,  $P=0.20$ )结果提示异质性较小,采用固定效应模型进行数据分析。与常规控制血糖组比较,严格控制血糖组能降低术后感染的发生率( $RR=0.69$ , 95%  $CI\ 0.49\sim0.98$ )(图 3)。

**术后低血糖发生率** 3 篇文献( $n=1\ 932$ )报道了术后低血糖发生率<sup>[14, 15, 18]</sup>。异质性检验( $I^2=76\%$ ,  $P=0.02$ )结果提示异质性较大,故选用随机效应模型进行数据分析。与常规控制血糖组比较,

表 1 纳入文献的基本特征

| 作者                       | 年    | 年龄       | 样本量(例) |      | 血糖范围(mmol/L) |          |
|--------------------------|------|----------|--------|------|--------------|----------|
|                          |      |          | 严格控制   | 常规控制 | 严格控制         | 常规控制     |
| 豆亚伟 <sup>[16]</sup>      | 2008 | 3~10 岁   | 578    | 542  | 3.9~8.3      | 常规控制     |
| 周智恩等 <sup>[17]</sup>     | 2012 | 3 月~12 岁 | 165    | 155  | 4.4~6.1      | 6.1~11.1 |
| Agus 等 <sup>[15]</sup>   | 2012 | 0~36 月   | 490    | 490  | 4.4~6.1      | 常规控制     |
| 洪亮 <sup>[18]</sup>       | 2013 | <12 月    | 55     | 60   | 3.9~8.8      | <12.1    |
| Macrae 等 <sup>[14]</sup> | 2014 | <16 岁    | 421    | 416  | 4.0~7.0      | <12      |

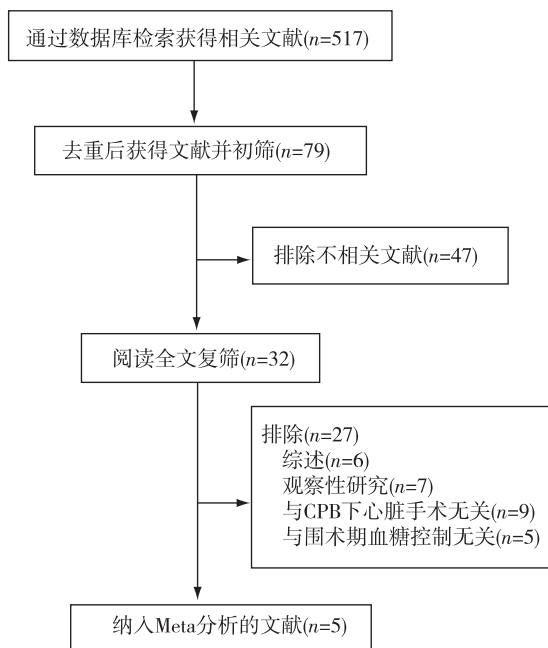


图1 文献筛选流程图

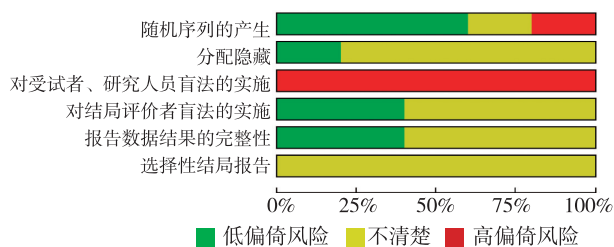


图2 纳入文献方法学质量评估

严格控制血糖组术后更易发生低血糖( $RR = 3.34$ ,  $95\%CI 1.33 \sim 8.34$ )(图4)。敏感性分析显示,3个研究中剔除任一研究后,合并效应量的结果同样支持所有研究的合并结论,结果稳定一致。

院内死亡率 有4篇文献( $n = 2\,534$ )报道了院内死亡率<sup>[15~18]</sup>。异质性检验( $I^2 = 0\%$ ,  $P = 0.71$ )结果提示无明显异质性,选用固定效应模型进行分

析。不同方式控制血糖对院内死亡率的影响差异无统计学意义( $RR = 0.78$ ,  $95\%CI 0.47 \sim 1.30$ )(图5)。敏感性分析显示,顺次剔除任一研究后,合并效应量结果显示  $P < 0.05$ ,与所有研究的合并结论一致,可认为合并结果稳定。

## 讨论

目前,关于CPB下心脏手术患儿围术期严格控制和常规控制血糖的RCT研究较少,并且大多数研究限于单中心或双中心。生理条件下,心肌的能量供应主要来自游离脂肪酸的氧化磷酸化<sup>[19]</sup>;CPB下,心肌缺氧,游离脂酸因无法正常氧化磷酸化而蓄积,进而抑制了葡萄糖的氧化,促进了葡萄糖在肝脏的合成,使血糖升高<sup>[20]</sup>。手术、麻醉及CPB促进胰高血糖素、糖皮质激素和儿茶酚胺类激素的释放,引起外周胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>,同时胰岛素与CPB管路的直接接触破坏了胰岛素的功能。术中、术后大量肝素和儿茶酚胺类药物的应用,进一步加重了血糖升高<sup>[22]</sup>。高血糖与术后高死亡率等一系列不良结果有密切关系<sup>[2, 23~25]</sup>,但是国际上对于小儿心脏手术围术期血糖管理缺少明确的循证医学证据,相关文献数目少,结论不同,对于是否要在围术期严格控制血糖<sup>[11~13]</sup>,以及是否用胰岛素控制血糖<sup>[26, 27]</sup>,尚存在争议。

本研究Meta分析结果显示,CPB下心脏手术患儿围术期严格控制血糖能降低术后感染发生率,但是不同研究感染发生率差异较大。Agus等<sup>[15]</sup>研究严格控制血糖组和对照组术后感染发生率均为4.9%,周智恩等<sup>[17]</sup>研究两组感染发生率分别为3.0%和9.7%,豆亚伟<sup>[16]</sup>研究两组感染发生率分别为2.1%和2.8%,可能是洪亮等研究的对象均为法洛四联症根治术手术患儿,而其他研究为各种心脏手术患儿。此外,各研究纳入的患儿年龄存在差异,Agus等<sup>[28]</sup>研究发现,在 $\leq 2$ 月龄的患儿中严格

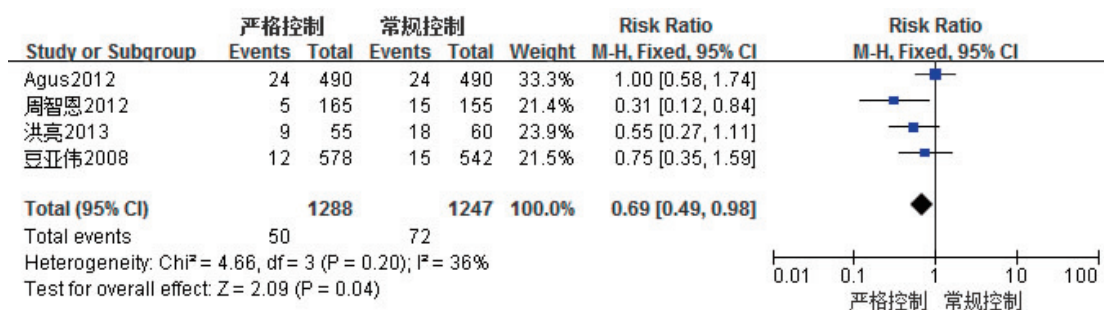


图3 严格控制与常规控制血糖对术后感染发生率的影响

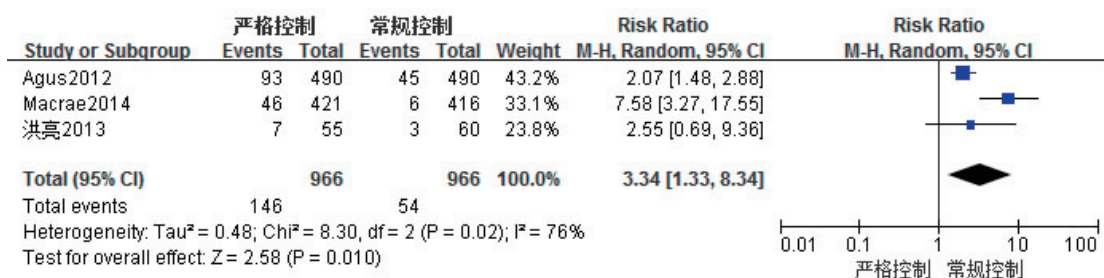


图 4 严格控制与常规控制血糖对术后低血糖事件发生率的影响



图 5 严格控制与常规控制血糖对院内死亡率的影响

控制血糖增加术后感染发生率,而年龄在 2~36 个月的心脏手术患儿中严格控制血糖却能降低术后感染风险,提示年龄也是影响术后感染发生的因素。

低血糖对发育中的心脏手术患儿大脑的长期影响仍不确定。Mesotten 等<sup>[29]</sup>研究表明,重症患儿严格控制血糖,4 年后智力与对照组无明显差异。Sadhvani 等<sup>[30]</sup>研究表明,进行心脏手术的婴幼儿严格控制血糖较常规控制血糖并不影响神经发育的结果,但是中度或重度低血糖与不良神经发育有关。本研究结果显示,CPB 下心脏手术患儿围术期严格控制血糖增加术后低血糖发生率。其中,Macrae 等<sup>[14]</sup>研究表明低血糖与病死率增高有关,尤其是在心脏手术亚组中,该效应更为明显。Agus 等<sup>[15]</sup>研究表明应用连续血糖监测技术,精确的胰岛素计算方法能够安全地使用胰岛素来严格控制血糖,同时能最大程度地降低低血糖发生率。以上结果提示,在严格控制血糖的过程中需连续监测血糖,最大限度减少低血糖的发生。

本研究结果显示,两种方式控制血糖对院内死亡率的影响无明显差异。各研究中两组院内死亡率不同,可能与不同研究纳入研究的参与者年龄不同、进行的心脏手术种类不同有关。

本研究有一定的局限性,主要在于以下几个方面:(1)RCT 研究少,包含的研究多为单中心或双中

心,仅有 1 篇为多中心<sup>[14]</sup>;(2)各研究纳入对象的年龄不同,心脏手术种类不同,所占比例没有说明;(3)各研究对严格控制血糖和常规控制血糖定义的血糖范围不同,开始控制血糖的时间及血糖持续控制的时间不同,且各研究使用不同的血糖监测方法,数据分析时,本研究采用随机效应模型来处理该局限性;(4)涉及的研究中医师要对患儿血糖进行严格控制,在研究过程中无法达到双盲;(5)由于各研究指标纳入研究数目较少,未讨论发表偏倚的情况。

综上所述,心肺转流辅助下的心脏手术,围术期严格控制血糖能降低患儿术后感染率但增加低血糖发生率,在术后死亡率上较常规控制无明显差异。本研究结果仍需要大样本多中心的随机对照试验来验证。

## 参 考 文 献

- [1] Moga MA, Manlhiot C, Marwali EM, et al. Hyperglycemia after pediatric cardiac surgery: impact of age and residual lesions. *Crit Care Med*, 2011, 39(2): 266-272.
- [2] Yates AR, Dyke PC 2nd, Taeed R, et al. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med*, 2006, 7(4): 351-355.
- [3] Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC, et al. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery.

- Circulation, 2008, 118(22): 2235-2242.
- [4] Rujirojindakul P, Liabsuetrakul T, Mcneil E, et al. Safety and efficacy of intensive intraoperative glycaemic control in cardiopulmonary bypass surgery: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(5): 588-596.
  - [5] Ji Q, Ding W, Mei Y, et al. Protective effects of tight glucose control during cardiopulmonary bypass on myocardium in adult nondiabetic patients undergoing valve replacement. *Can J Cardiol*, 2014, 30(11): 1429-1435.
  - [6] Albacker T, Carvalho G, Schrickler T, et al. High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(1): 20-27.
  - [7] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006, 354(5): 449-461.
  - [8] Soto-Rivera CL, Agus MS, Sawyer JE, et al. Pediatric cardiac intensive care society 2014 consensus statement: pharmacotherapies in cardiac critical care hormone replacement therapy. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(3 Suppl 1): S59-S68.
  - [9] Lou S, Ding F, Long C, et al. Effects of peri-operative glucose levels on adverse outcomes in infants receiving open-heart surgery for congenital heart disease with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2011, 26(2): 133-139.
  - [10] 黄雪竹, 徐颖, 李有长, 等. 患儿心脏直视手术围术期血糖水平与预后的关系. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(9): 854-857.
  - [11] Rossano JW, Taylor MD, Smith EO, et al. Glycemic profile in infants who have undergone the arterial switch operation: hyperglycemia is not associated with adverse events. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(4): 739-745.
  - [12] Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*, 2009, 373(9663): 547-556.
  - [13] Gaies MG, Langer M, Alexander J, et al. Design and rationale of safe pediatric euglycemia after cardiac surgery: a randomized controlled trial of tight glycemic control after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(2): 148-156.
  - [14] Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med*, 2014, 370(2): 107-118.
  - [15] Agus MS, Steil GM, Wypij D, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2012, 367(13): 1208-1219.
  - [16] 豆亚伟. 儿童围心脏手术期强化胰岛素治疗的方法及机制研究. 第四军医大学硕士学位论文, 2008.
  - [17] 周智恩, 严善秀, 何伦德, 等. 强化胰岛素治疗对体外循环手术后患儿近期预后的影响. *中国小儿急救医学*, 2012, 19(4): 372-375.
  - [18] 洪亮. 严格血糖干预对法鲁氏四联症根治术患儿围手术期恢复的影响. 北京协和医学院硕士学位论文, 2013.
  - [19] Opie LH. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. Relative rates of aerobic and anaerobic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Circ Res*, 1976, 38(5 Suppl 1): I52-I74.
  - [20] Lazzeri C, Bevilacqua S, Ciappi F, et al. Glucose metabolism in cardiovascular surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*, 2010, 2(1): 19-26.
  - [21] O'Connor CJ. Glycemic control during cardiac surgery: a moving target? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010, 23(1): 47-48.
  - [22] Malmström R, Packard CJ, Caslake M, et al. Effect of heparin-stimulated plasma lipolytic activity on VLDL APO B subclass metabolism in normal subjects. *Atherosclerosis*, 1999, 146(2): 381-390.
  - [23] Moga M, Manliot C, Marwali EM, et al. Hyperglycemia after pediatric cardiac surgery: impact of age and residual lesions. *Crit Care Med*, 2011, 39(2): 266-272.
  - [24] O'Brien JE Jr, Marshall JA, Tarrant ML, et al. Intraoperative hyperglycemia and postoperative bacteremia in the pediatric cardiac surgery patient. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(2): 578-583.
  - [25] Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*, 2005, 146(1): 30-34.
  - [26] Scohy TV, Golab HD, Egal M, et al. Intraoperative glycemic control without insulin infusion during pediatric cardiac surgery for congenital heart disease. *Paediatr Anaesth*, 2011, 21(8): 872-879.
  - [27] Vlasselaers D, Mesotten D, Langouche L, et al. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(1): 22-29.
  - [28] Agus MS, Asaro LA, Steil GM, et al. Tight glycemic control after pediatric cardiac surgery in high-risk patient populations: a secondary analysis of the safe pediatric euglycemia after cardiac surgery trial. *Circulation*, 2014, 129(22): 2297-2304.
  - [29] Mesotten D, Gielen M, Sterken C, et al. Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 308(16): 1641-1650.
  - [30] Sadhwani A, Asaro LA, Goldberg C, et al. Impact of tight glycemic control on neurodevelopmental outcomes at 1 year of age for children with congenital heart disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*, 2016, 174: 193-198.

(收稿日期: 2016-05-15)