

· 临床研究 ·

老年糖尿病患者术中血糖变异性与术后谵妄的相关性

徐坤 慕凡 李岩松 高巍 汤文昕 王强

【摘要】 目的 探讨基于动态血糖监测系统(CGMS)监测老年糖尿病患者的术中血糖变异性相关指标与术后谵妄(POD)的相关性。方法 选择2020年6—10月择期行全麻手术的老年糖尿病患者126例,男61例,女65例,年龄 ≥ 65 岁,BMI < 28 kg/m²,ASA II或III级,入室后使用CGMS实时动态监测术中血糖,记录血糖变异性相关指标:变异系数(CV)、平均血糖值(GluAve)、血糖标准差(GluSD)和血糖不稳定指数(GLI)。术后1~7 d每日上午9时和下午5时采用意识模糊评估量表(CAM)评估POD发生情况,根据术后7 d内是否发生POD将患者分为两组:POD组和非POD组。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估术中血糖变异性相关指标与发生POD的相关性。结果 有45例(35.7%)发生POD。年龄、血糖变异性相关指标(CV、GluAve、GluSD和GLI)是老年糖尿病患者发生POD的独立危险因素($P < 0.05$)。CV、GluAve、GluSD和GLI的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.651、0.789、0.664和0.700,其中GluAve对POD的预测作用最强(敏感性75.6%、特异性88.9%)。结论 术中血糖变异性增加是老年糖尿病患者POD发生的危险因素,基于CGMS连续监测术中血糖可为早期干预血糖波动提供实时指导,以减少术后POD发生。

【关键词】 动态血糖监测系统;血糖变异性;糖尿病;术后谵妄

Correlation between intraoperative blood glucose variability and postoperative delirium in elderly diabetic patients XU Kun, MU Fan, LI Yansong, GAO Wei, TANG Wenxin, WANG Qiang. Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
Corresponding author: WANG Qiang, Email: dr.wangqiang@139.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between intraoperative blood glucose variability monitored by continuous glucose monitoring system (CGMS) and postoperative delirium (POD) in elderly diabetic patients. **Methods** A total of 126 elderly diabetic patients from June 2020 to October 2020 undergoing elective operation under general anesthesia, 61 males and 65 females, aged ≥ 65 years, BMI < 28 kg/m², ASA physical status II or III, were selected. The CGMS was used for real-time dynamic monitoring blood glucose upon the patients entered the room. At the same time, the relevant indicators of blood glucose variability: coefficient of variation (CV), average blood glucose value (GluAve), blood glucose standard deviation (GluSD) and blood glucose instability index (GLI) were recorded. The occurrence of POD was assessed by the confusion assessment method (CAM) at 9 and 17 o'clock every day after surgery for a week. Patients were divided into two groups according to the occurrence of POD within 7 days after surgery: POD group and non-POD group. The correlation between blood glucose variability and POD was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Forty-five patients (35.7%) occurred POD. Age and blood glucose variability related indicators were independent risk factors of postoperative delirium ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of CV, GluAve, GluSD, and GLI were 0.651, 0.789, 0.664, and 0.700, respectively, among which GluAve had the strongest predictive effect on POD (sensitivity was 75.6% and specificity was 88.9%). **Conclusion** Excessive perioperative blood glucose fluctuations are significantly related to the incidence of POD in the elderly diabetic patients. Continuous monitoring of intraoperative blood glucose using by CGMS can provide real-time guidance for early intervention of blood glucose fluctuations to reduce the incidence of POD.

【Key words】 Continuous glucose monitoring system; Blood glucose variability; Diabetes; Postoperative delirium

DOI:10.12089/jca.2023.05.003

基金项目:国家自然科学基金(81974540)

作者单位:710061 西安交通大学第一附属医院麻醉手术部

通信作者:王强,Email: dr.wangqiang@139.com

我国成年人中糖尿病发病率高达 11.6%,而老年人群的糖尿病患病率是青壮年的 3~4 倍^[1]。术后谵妄(postoperative delirium, POD)是一种急性的认知和注意力障碍,通常发生在术后 7 d 内。POD 的发生升高了患者术后死亡率,严重影响患者生活质量,延长住院时间。对于各种原因需行手术治疗的老年糖尿病患者,由于全身性代谢紊乱、慢性炎症,以及脑血管及神经元的退行性病变,其 POD 的发生率更高^[2]。虽然糖尿病是 POD 的独立危险因素^[3],但是围术期血糖的水平与 POD 的相关性尚存在争议^[4-5]。本研究通过动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)对老年糖尿病患者术中血糖进行实时动态监测,探讨老年糖尿病患者术中血糖变异性相关指标与 POD 的关系,以期对 POD 的预防提供参考。

资料与方法

一般情况 本研究经医院伦理委员会批准(XJ-TU1AF2022LSK-351),患者或家属签署知情同意书。选择 2020 年 6—10 月择期全麻下行胃癌根治术的老年 2 型糖尿病患者,年龄 ≥ 65 岁, BMI < 28 kg/m², ASA II 或 III 级,术前糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)在正常范围之内,术前血糖 ≤ 10 mmol/L,手术时间 2~4 h,无精神病史、使用精神药物史,无言语障碍,无神经外科手术史,无严重心、肺、脑、肝、肾疾病史。所有患者入院时常规检测晨起空腹血糖,术前常规进行每日空腹及三餐后 2 h 血糖的检测,必要时应用胰岛素(长效或短效)或降糖药(包括二甲双胍、罗格列酮、格列齐特等),控制空腹血糖 6.1~9.0 mmol/L。排除标准:既往有高血压病史,有酗酒史,术前无法沟通(昏迷、深度痴呆或语言障碍、严重的视觉和听觉障碍),简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)提示患者术前认知障碍(根据患者的文化程度划分认知障碍的标准:文盲 17 分,小学文化 20 分,中学文化 24 分,小于标准分数考虑存在认知功能障碍),严重心肝肾功能疾病,神经系统疾病或精神疾病史。

麻醉方法 所有患者术前禁饮 4 h、禁食 8 h。入室后监测 HR、MAP、SpO₂ 和体温等,使用 CGMS 进行动态血糖监测。麻醉诱导:静脉注射舒芬太尼 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯 0.3 mg/kg 和顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg。麻醉维持:静脉泵注瑞芬太尼 0.2~0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、丙泊酚 4~8 mg $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,吸入

1%~2%七氟醚。术后镇痛均使用静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA),镇痛泵配方:舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、酒石酸布托啡诺 5 mg、托烷司琼 10 mg 加入生理盐水至 100 ml,背景剂量 2 ml/h,锁定 20 min,单次剂量 0.5 ml。术后采用 VAS 疼痛评分评估术后疼痛情况并进行补救镇痛,若患者 VSA 疼痛评分 > 3 分,则静脉注射氟比洛芬酯 50 mg。根据血流动力学变化和 BIS 调整瑞芬太尼的泵注速度,使 HR、BP 波动幅度在基础值 $\pm 20\%$ 范围,维持 BIS 40~60。若 HR < 50 次/分,则静脉注射阿托品 0.5 mg;若 BP 降低幅度超过基础值的 20%,加快补液速度或输注羟乙基淀粉,必要时静脉注射麻黄碱 6 mg。术中全程未干预患者血糖。

观察指标 采用 Richmond 躁动镇静量表(Richmond agitation-sedation scale, RASS)评估患者意识状态。量表基于患者行为或对外界刺激的反应,连续描述了从无法唤醒(-5 分)至躁动(+4 分)的状态,并通过患者意识模糊评估量表(confusion assessment method, CAM)评估 POD 发生情况^[6]。CAM 评定内容包括:(1)意识状态急性改变或波动;(2)注意力障碍;(3)意识水平改变;(4)思维混乱;同时存在(1)、(2),且符合(3)或(4)中的任意一项,则诊断为 POD^[7]。于术后第 1~7 天的每日上午 9 时和下午 5 时进行评估 POD 的发生情况。术中使用 CGMS 动态监测血糖变化,CGMS 感应系统每 5 分钟提供一次监测结果,并最终获得患者入室后至术毕的血糖变异性相关的指标,包括:平均血糖值(average blood glucose value, GluAve)、血糖标准差(blood glucose standard deviation, GluSD)、变异系数(coefficient of variation, CV)和血糖不稳定指数(blood glucose instability index, GLI)。根据术后 7 d 内是否出现 POD 将患者分为两组:POD 组和非 POD 组。

统计分析 采用 PASS 11.0 计算样本量,根据预试验结果,老年糖尿病患者 POD 发生率 28.5%,设 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$,计算样本量为 114 例,考虑 10%失访率,共需纳入患者 126 例。

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析筛选出 POD 的独立危险因素。通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线确定血糖变异性相关指标对 POD 的预测情况,并

计算 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 152 例,其中因高血压排除 16 例,因术前昏迷、深度痴呆排除 3 例,因术前认知障碍排除 5 例,因严重心功能不全排除 2 例,最终纳入 126 例。术后发生 POD 的有 45 例(35.7%)。POD 组年龄明显高于非 POD 组(P<0.05)。两组性别、BMI、ASA 分级、文化程度、MMSE、HbA1c、术前 Hb、手术时间、麻醉时间、麻醉药物用量、液体输注量、出血量及尿量差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	POD 组 (n=45)	非 POD 组 (n=81)	P 值
男/女(例)	18/27	43/38	0.159
年龄(岁)	76.0±5.1	70.8±5.0	<0.001
BMI(kg/m ²)	21.3±2.6	21.3±2.8	0.971
ASA II/III级(例)	38/7	71/10	0.613
文盲/小学/中学(例)	30/10/5	62/12/7	0.477
MMSE(分)	22.5±3.6	22.9±4.4	0.756
HbA1c(%)	5.8±0.3	5.8±0.4	0.430
术前 Hb(g/L)	111.7±8.3	110.5±11.9	0.533
手术时间(min)	204.0±29.4	210.5±29.1	0.230
麻醉时间(min)	227.5±12.5	227.6±11.9	0.938
舒芬太尼(μg)	109.9±10.3	108.1±9.8	0.327
瑞芬太尼(mg)	1.7±0.2	1.7±0.2	0.812
液体输注量(ml)	1 351.1±154.7	1 311.1±168.8	0.192
出血量(ml)	216.4±71.6	201.7±45.1	0.216
尿量(ml)	303.3±112.0	296.9±89.9	0.726

POD 组 CV、GluAve、GluSD 和 GLI 均明显高于非 POD 组(P<0.05)(表 2)。

表 2 两组患者术中血糖变异性相关指标的比较

指标	POD 组 (n=45)	非 POD 组 (n=81)	P 值
CV(%)	22.5±4.4	20.9±3.7	0.036
GluAve(mmol/L)	8.9±1.8	6.8±1.2	<0.001
GluSD(mmol/L)	3.0±0.5	2.7±0.5	0.002
GLI(mmol ² ·L ⁻² ·h ⁻¹)	22.0±3.8	19.1±3.8	<0.001

将单因素回归分析中 P<0.05 的相关指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄及血糖变异性相关指标 CV、GluAve、GluSD 和 GLI 是术后谵妄发生的危险因素(P<0.05)(表 3)。

血糖变异性相关指标 CV、GluAve、GluSD 和 GLI 的 AUC 分别为 0.651、0.789、0.664 和 0.700。GluAve 预测 POD 的效能优于其他三个指标(表 4、图 1)。

讨 论

糖尿病是 POD 发生的独立危险因素,但围术期血糖控制水平与 POD 的相关性尚不明确。Saager 等^[8]研究表明,心脏手术中实施严格的血糖控制方案增加了患者 POD 发生率。然而 Jiang 等^[9]研究表明,与常规血糖控制方案比较,严格的血糖控制方案对糖尿病患者 POD 的发生无显著影响,故术中血糖变化对 POD 的影响,依然是亟待解决的临床问题。

20%~40%的患者全麻期间会出现高血糖,而糖尿病患者发生术中高血糖事件的概率更高。既往围术期血糖监测常采用间断测量指端血或行血气分析的手段,但均不能满足术中实时血糖动态监

表 3 发生 POD 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	OR	95%CI	P 值
年龄	0.186	0.041	21.108	1.205	1.113~1.305	<0.001
CV	0.104	0.048	4.714	1.109	1.010~1.218	0.030
GluAve	0.777	0.139	31.173	2.175	1.656~2.856	<0.001
GluSD	1.111	0.380	8.526	3.037	1.441~6.400	0.004
GLI	0.195	0.053	13.632	1.215	1.096~1.348	<0.001

表 4 血糖变异性相关指标对 POD 发生预测价值分析

因素	AUC	95%CI	截断值	敏感性(%)	特异性(%)	P 值
CV	0.651	0.532~0.769	0.229	68.9	87.7	0.005
GluAve	0.789	0.694~0.883	7.450	75.6	88.9	<0.001
GluSD	0.664	0.564~0.764	2.733	71.1	71.6	0.002
GLI	0.700	0.605~0.795	20.228	71.1	71.6	<0.001

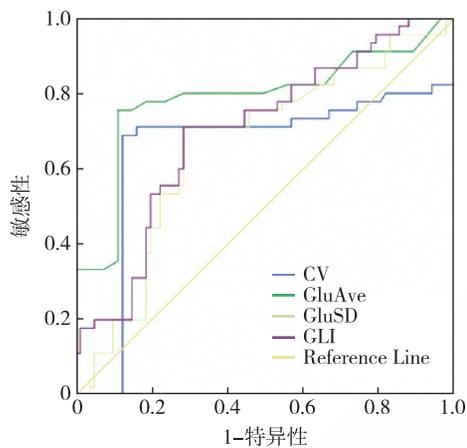


图 1 血糖变异性相关指标预测 POD 的 ROC 曲线图

测的要求,也不能客观反映术中血糖波动情况^[10]。近年来,作为血糖监测的一种新技术,CGMS 得到了越来越广泛的应用^[11]。CGMS 能更好地反映血糖波动并指导糖尿病患者的用药,本研究基于 CGMS 对老年糖尿病患者术中血糖的监测结果,探讨血糖变异性与 POD 的相关性。

血糖变异性又称血糖波动,可以更全面地反映血糖的变化情况^[12-13]。临床上常用的血糖变异性指标包括 CV、GluAve、GluSD 和 GLI 等。术中血糖波动水平与患者远期预后具有明显相关性,且术中严重高血糖和低血糖均可影响术后远期生存率^[14-15]。Lin 等^[16]研究表明,血糖变异性与主动脉夹层术后患者谵妄的风险相关,高血糖变异性会增加 POD 风险。Choi 等^[17]研究表明,以术中 GV 为指标的术中血糖波动与心脏手术后的 POD 相关。术中 GV 较高的患者发生 POD 的风险增加。本研究结果显示,发生 POD 患者的血糖变异性相关指标(CV、GluAve、GluSD 和 GLI)均明显高于未发生 POD 患者,且血糖变异性相关指标与术后谵妄的发生存在明显相关性,这提示血糖波动可能是糖尿病患者 POD 的危险因素。本研究进一步分析了血糖

变异性相关指标对 POD 发生的预测价值,结果显示血糖变异性相关指标 CV、GluAve、GluSD 和 GLI 均可以预测 POD,其中 GluAve 对 POD 的预测作用最强(敏感性 75.6%、特异性 88.9%),表明术中连续监测可能为血糖波动的早期干预提供实时指导,以降低 POD 发生率。

在机制方面,持续性高血糖或血糖波动较大诱发机体释放大量炎症因子,外周炎症因子通过迷走神经传入纤维和血脑屏障进入中枢神经系统激活小胶质细胞,诱发炎症的级联反应,从而影响突触传递功能并导致 POD^[18]。急性血糖波动可能引起内皮细胞严重的氧化应激和炎症反应,促进单核细胞对内皮细胞的黏附,加速内皮细胞凋亡,从而损伤血管并导致术后脑血管并发症如 POD 等^[19-20]。值得注意的是,诸多因素如术前认知障碍、抑郁、手术类型、疼痛等,均可影响 POD 的发生。本研究排除了严重心肝肾肾功能疾病、神经系统疾病或精神病患者以及术前 MMSE 评分过低患者,着重关注于 POD 高发的老年糖尿病人群,同时对患者进行了规范统一的术后疼痛管理方案,因此取得了较为可信的结论。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,存在一定选择性偏倚。(2)POD 的发生有许多的潜在影响因素,然而鉴于在最大似然估计和完全分离下模型不稳定,本研究回归分析中并未完全将相关的影响因素作为协变量纳入研究,只将单变量分析中可能存在相关性的变量作为协变量。(3)2017 年欧洲麻醉学会 POD 指南^[21]已将术后疼痛情况作为 POD 的重要危险因素之一,本研究所有患者术后采用统一标准进行术后镇痛,并未观察术后疼痛,而术后疼痛因素作为协变量参与围术期血糖波动可增加 POD 的发生风险,需进一步研究。

综上所述,围术期血糖变异性过大是老年糖尿

病患者 POD 发生的独立危险因素之一,且对术后 POD 的发生具有一定的预测价值。对围术期血糖变异性的干预,可能是预防老年糖尿病患者 POD 的关键。

参 考 文 献

- [1] 中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版). 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 14-46.
- [2] 谢丽霞, 柴小青. 糖尿病对老年患者术后认知功能的影响. 中国临床保健杂志, 2018, 21(6): 858-862.
- [3] Hermanides J, Qeva E, Preckel B, et al. Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review. *Minerva Anestesiologica*, 2018, 84(10): 1178-1188.
- [4] Liu S, Xv L, Wu X, et al. Potential value of preoperative fasting blood glucose levels in the identification of postoperative delirium in non-diabetic older patients undergoing total hip replacement: the perioperative neurocognitive disorder and biomarker lifestyle study. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 941048.
- [5] Oh YS, Kim DW, Chun HJ, et al. Incidence and risk factors of acute postoperative delirium in geriatric neurosurgical patients. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 43(3): 143-148.
- [6] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(10): 1338-1344.
- [7] Wongviriyawong T, Sura-Arunsumrit P, Chaiwat O, et al. Diagnosis of postoperative delirium in older adults using the confusion assessment method for the intensive care unit in non-intensive care unit settings: a test modification might improve its diagnostic performance. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19(8): 762-767.
- [8] Saager L, Duncan AE, Yared JP, et al. Intraoperative tight glucose control using hyperinsulinemic normoglycemia increases delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2015, 122(6): 1214-1223.
- [9] Jiang J, Li S, Zhao Y, et al. Intensive glucose control during the perioperative period for diabetic patients undergoing surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*, 2021, 75: 110504.
- [10] Longato E, Acciaroli G, Facchinetti A, et al. Glycaemic variability-based classification of impaired glucose tolerance vs. type 2 diabetes using continuous glucose monitoring data. *Comput Biol Med*, 2018, 96: 141-146.
- [11] Marling CR, Shubrook JH, Vernier SJ, et al. Characterizing blood glucose variability using new metrics with continuous glucose monitoring data. *J Diabetes Sci Technol*, 2011, 5(4): 871-878.
- [12] Breyton AE, Lambert-Porcheron S, Laville M, et al. CGMS and glycemic variability, relevance in clinical research to evaluate interventions in T2D, a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 666008.
- [13] Olawsky E, Zhang Y, Eberly LE, et al. A new analysis tool for continuous glucose monitor data. *J Diabetes Sci Technol*, 2022, 16(6): 1496-1504.
- [14] Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose variability: how does it work. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7783.
- [15] Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 18381-18406.
- [16] Lin YJ, Lin LY, Peng YC, et al. Association between glucose variability and postoperative delirium in acute aortic dissection patients: an observational study. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16(1): 82.
- [17] Choi H, Park CS, Huh J, et al. Intraoperative glycemic variability and mean glucose are predictors for postoperative delirium after cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Clin Interv Aging*, 2022, 17: 79-95.
- [18] 张伟娟, 杳世泽, 董文韬. 2 型糖尿病患者血糖水平与轻度认知功能障碍的关联. *黑龙江医药*, 2021, 34(1): 170-172.
- [19] Yin Q, Ma J, Han X, et al. Spatiotemporal variations of vascular endothelial growth factor in the brain of diabetic cognitive impairment. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105234.
- [20] Li X, Yin Q, Han X, et al. Dynamic expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR β) in diabetic brain contributes to cognitive dysfunction. *Brain Res Bull*, 2021, 175: 99-106.
- [21] Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4): 192-214.

(收稿日期:2022-07-06)