

# 急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者血糖及糖化血红蛋白与预后相关性的研究进展

王 强, 薛艺东\*

延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年2月3日; 录用日期: 2022年2月18日; 发布日期: 2022年3月7日

## 摘 要

急性缺血性脑卒中(AIS)是指脑血供突然中断后导致的脑组织坏死, 而出现相应神经功能缺损的一类临床综合征。静脉溶栓治疗超早期急性缺血性脑卒中是目前普遍认可的有效治疗方案。大量研究已证实糖尿病是急性缺血性卒中的独立危险因素。有研究证明无论是糖尿病造成的高血糖还是应激性高血糖或者糖化血红蛋白、血糖变异性的升高都是AIS患者静脉溶栓后早期神经功能恶化、出血转化、不良预后的独立预测因素。本文就血糖及糖化血红蛋白与AIS静脉溶栓患者预后、早期神经功能恶化和SICH的关系以及可能机制进行综述。

## 关键词

高血糖, 糖化血红蛋白, 急性缺血性脑卒中, 静脉溶栓, 预后

## Research Progress of Correlation between Blood Glucose and Glycosylated Hemoglobin and Prognosis of AIS Intravenous Thrombolysis

Qiang Wang, Yidong Xue\*

Department of Neurology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 3<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Feb. 18<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 7<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者 Email: 13571133692@163.com

文章引用: 王强, 薛艺东. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者血糖及糖化血红蛋白与预后相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1594-1598. DOI: 10.12677/acm.2022.123229

## Abstract

**Acute ischemic stroke (AIS) is a clinical syndrome that cerebral tissue is necrotic due to sudden interruption of cerebral blood supply, resulting in neurological deficits. At present, intravenous thrombolysis is an effective treatment in ultra-early acute ischemic stroke. A large number of studies have confirmed that diabetes is an independent risk factor of acute ischemic stroke. Some studies have shown that hyperglycemia caused by diabetes, stress hyperglycemia, increasing glycosylated hemoglobin, and glucose variability are independent predictors of early neurological deterioration, hemorrhagic transformation and poor prognosis after AIS intravenous thrombolysis. This article reviews the relationship and the possible mechanisms between blood glucose and glycosylated hemoglobin and the prognosis, early neurological deterioration and SICH of AIS intravenous thrombolysis.**

## Keywords

**Hyperglycemia, Glycosylated Hemoglobin, Acute Ischemic Stroke, Intravenous Thrombolysis, Prognosis**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脑卒中是多种脑血管疾病的严重表现形式, 具有极高的致残率和较高的致死率, 是当今世界危害人类生命健康的最主要疾病之一[1]。静脉溶栓治疗超早期急性脑梗死是目前普遍认可的有效治疗方案, 可挽救可逆性缺血半暗带, 最大限度地减少梗死范围。大量研究已证实糖尿病是急性缺血性卒中的独立危险因素。有研究证明无论是糖尿病造成的高血糖还是应激性高血糖或者糖化血红蛋白、血糖变异性的升高都是 AIS 患者静脉溶栓后早期神经功能恶化、症状性颅内出血、不良预后的独立预测因素[2] [3] [4]。

## 2. 血糖及糖化血红蛋白与 AIS 静脉溶栓预后的关系及其可能机制

血糖变异性又称血糖波动, 是血糖水平在其波动的高值和低值间变化动荡的非稳定状态, 包括短期血糖波动(日间血糖波动和日内血糖波动)和长期血糖波动(即 Hb A1c 变异性, 其独立于糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后血糖(postprandial plasma glucose, PPG)衡量血糖控制状况的另一维度, 可以更全面地反映血糖的变化情况。血糖波动的监测方法包括动态血糖监测(CGM)和自我血糖监测(SMBG)。CGM 可以较为准确、全面地反映血糖波动的情况, 目前临床研究多监测溶栓后 72 小时内血糖情况, 每 4 小时监测一次血糖, 计算监测期间血糖平均值、血糖标准差及血糖变异性(变异系数 = 血糖标准差/平均血糖 × 100%), 了解其与急性脑梗死预后的关系。Li 等研究了 80 例急性脑梗死静脉溶栓后血糖变异性与预后的关系, 发现血糖变异性可更敏感的预测缺血性脑卒中静脉溶栓治疗患者预后。一篇相关综述中也提到高血糖、血糖波动范围大均提示大面积脑梗死患者预后不良, 且血糖变异性较平均血糖水平能更好地预测患者的预后, 对患者住院期间不良反应事件发生可能更敏感[5] [6]。BiJ 等一项前瞻性研究也显示在每个指标年龄, 较高的空腹血糖变异性与心血管疾病终生风险增加相关[7]。

急性脑梗死伴血糖升高是临床常见的现象,有研究显示,AIS后高血糖与静脉溶栓的不良预后相关,主要通过以下几方面:首先血糖升高会增加患者脑部缺氧,加重局部缺血病灶水肿,以及通过无氧酵解产生的乳酸蓄积对脑组织产生直接损害,其次高血糖能促进缺血半暗带区细胞死亡并使梗死面积扩大,对脑组织损伤有直接的破坏作用,再者高血糖还可以通过促进炎症反应、破坏大脑内微循环与凝血和纤溶机制的平衡等加重脑梗死时大脑的损伤[8]。但也有研究显示,高血糖可能是减少再通可能性,减少再灌注疗效,增加再灌注损伤和对脑组织直接造成损伤。2019年,国外一项来自SITS-ISTR的倾向评分匹配(PSM)数据回顾性分析了非糖尿病( $n=12,318$ )和糖尿病( $n=6572$ )患者发现,入院高血糖与接受静脉溶栓治疗的AIS的糖尿病患者的3个月不良临床结果相关[9]。Putala的研究中也显示,缺血性卒中静脉溶栓后48小时内的高血糖( $\geq 8.0$  mmol/l)与不良结局、sICH和死亡密切相关[10]。一项RCT研究也发现空腹血糖独立预测90天临床不利结果(mRS, 3-6, 优势比为1.576; 95%置信区间[CI], 1.053~2.358;  $P=0.027$ )。Desilles的一项荟萃分析则显示,入院时基线血糖和糖尿病史与溶栓后不良的临床结果相关。但入院时基线血糖可能是脑梗塞严重程度的替代标志,而不是一个因果因素[11]。Saqqur等研究了348名(231名受试者来自CLOTBUST数据库的研究人员和来自CLOTBUST试验阶段II和117位受试者)显示,溶栓前血糖作为连续变量与临床结局不良之间没有关联,但与完全再通率相关。高血糖与静脉内重组组织纤溶酶原激活剂治疗患者的完全再通率低和临床结果差有关[12]。

临床目前经常把入院时血糖作为AIS后高血糖的评测指标,但往往会受到急性应激反应、膳食摄入、胰岛素应用等多种因素影响,而大部分研究并未把这些因素纳入分析,这可能会导致研究结果出现偏差,所以需要我们更多的RCT研究说明溶栓期间严格控制血糖对临床结果的重要性。

有部分研究者指出HbA1c是红细胞中的血红蛋白与血清中的糖类相结合的产物,比随机血糖更可靠的反应血糖的真实情况,能更好地评估长期血糖控制情况及微血管病变程度。从目前相关研究结果我们发现,HbA1c水平与静脉溶栓预后成负相关,水平越高疗效越差。在HbA1c水平增高时,血红蛋白更多地变成了HbA1c,导致了血红蛋白的减少,运氧的效率降低;慢性高血糖与卒中时应激性血糖相叠加,会进一步升高血糖与HbA1c水平,造成脑细胞乳酸酸中毒,出现能量代谢障碍,引发局部血流障碍,带来脑损伤,加重脑细胞钙超载与脑水肿,增加脑坏死面积,rt-PA溶栓时的能量供给不足,导致rt-PA溶栓效果较差。此外,通过增加纤溶酶原激活物抑制剂的产生和抑制血浆纤维蛋白的溶解,慢性高血糖降低了rt-PA的纤维蛋白溶解活性,从而抑制静脉溶栓的预后[13]。

### 3. 血糖及糖化血红蛋白对AIS静脉溶栓早期神经功能恶化及出血转化的影响

溶栓后脑出血性转化指对急性脑梗死患者给予静脉药物溶栓后,血液从梗死区域动脉血管中漏出,甚至在血压的作用下使病变动脉破裂出血,通常在治疗后24h内发生,可分为出血性梗死和脑血肿形成,是溶栓后的严重并发症。部分类型的颅内出血患者接受静脉溶栓后会严重影响预后,增加患者的病死率及伤残率,是阻碍静脉溶栓实施的重要因素。AIS后出血转化主要与血脑屏障正常功能被破坏相关,血脑屏障破坏后其渗透性增加,导致大量血液成分渗出血管,甚至形成血肿。有研究指出高血糖水平可改变血脑屏障通透性,引起血脑屏障破坏,加重脑水肿产生,导致出血性转化,且慢性高血糖可导致脑微血管病变,形成脑白质脱髓鞘或腔隙性梗死,容易引起溶栓后出血,影响患者预后。Ahmed等研究显示入院高血糖是卒中/溶栓后不良结果的独立预测因素,血糖从181到200 mg/dL与sICH风险增加相关(OR, 2.86; 95% CI, 1.69~4.83;  $P<0.001$ ) [14]。

同时Huang等研究发现基线血糖与sICH正性相关的关系,同时也提示空腹血糖与静脉溶栓治疗的功能预后负性相关,其也是END的独立预测因素。从而得出血糖升高主要通过降低缺血性卒中病人对静脉溶栓治疗的疗效反应而非通过增加sICH的机制来增加不良临床预后的结论。一项RCT的事后分析结

果亦支持血糖升高与非 SICH 相关的神经功能恶化显著相关(OR = 1.16, 95% CI: 1.05~1.29) [15]。Filipov 等分析了 527 名接受溶栓治疗的急性卒中患者, 显示既往有卒中的糖尿病患者不应拒绝静脉溶栓。并发症的风险主要来自长期代谢控制不佳, 而不是来自急性高血糖或既往中风[16]。

Su 等研究显示 HbA1c 水平的显著升高是急性脑梗死 END 的独立危险因素, 监测血清 HbA1c 水平的变化对于 END 的预测具有一定的临床应用价值[17]。糖尿病患者糖化血红蛋白指数越高, 发生 sICH 的可能性越大, 糖化血红蛋白指数与静脉溶栓后预后呈负相关。在一项回顾性单中心系列研究中, 对 1112 名接受溶栓治疗的连续患者进行了研究发现, 溶栓后出血可能是长期血管损伤的结果, 而不是急性高血糖, 而且 HbA1c 可能是比急性血糖或糖尿病史更好的预测指标[18]。

#### 4. AIS 患者静脉溶栓前后血糖的管理

Ahmed 的一项前瞻性、开放、观察性研究于 SITS-ISTR 中记录 16049 名患者, 将入院时血糖连续分层, 发现作为分类变量的血糖大于 120 mg/dL 与更高的死亡率相关(比值比[OR], 1.24; 95%置信区间[CI], 1.07~1.44; P = 0.004), 血糖从 181 到 200 mg/dL 与 SICH 风险增加相关(OR, 2.86; 95% CI, 1.69~4.83; P < 0.001)。这些结果表明, 在溶栓后的超急性期可能需要严格控制血糖[14]。但需要大量随机试验数据佐证。Cao 等研究发现入院该系统对卒中结果的影响取决于 tPA 诱导再灌注的时间。早期再灌注后急性该系统的不利影响高于延迟再灌注或无再灌注后。再灌注前的超早期血糖控制可能会提高溶栓治疗的疗效。入院血糖水平 > 140 mg/dL (OR, 5.65; 95% CI, 1.97 至 16.18; P = 0.002)独立预测 3 个月时的不良结局[13]。国内相关研究发现静脉溶栓前血糖在 7.0~9.0 mmol/L 范围内时, 溶栓后有效率(静脉溶栓 24 小时后 NIHSS 评分变为 0 分或降低  $\geq 4$  分)最高[6]。

目前相关研究发现在缺血性卒中急性期控制高血糖可以减少临床不良预后。然而, 现有的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)结果并未发现应用胰岛素积极控制血糖治疗后的临床获益, 其反而显著增加了低血糖合并症的发生风险[19]。造成上述矛盾现象的原因可能包括: 现有 RCT 中的低血糖发生率过高, 从而抵消了降低血糖带来的临床获益; 采用了敏感度不够高的单个血糖指标而非系列性血糖指标(如入院基线随机血糖、空腹血糖和糖化血红蛋白等); 临床结局终点事件指标不够特异和效度欠佳(如血糖升高相对血糖正常水平病人的卒中后康复强度可因此而明显强化, 因而使得选择远期临床终点事件指标进行组间比较的准确度被降低)。

#### 5. 小结

综上所述, 血糖及糖化血红蛋白是 AIS 患者静脉溶栓后早期神经功能恶化、症状性颅内出血、不良预后独立预测因素。然而, 现有的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)结果并未发现应用胰岛素积极控制血糖治疗后的临床获益, 静脉溶栓前后最佳血糖范围与 AIS 患者预后的关系尚不清楚。目前, 静脉溶栓前后的最佳血糖管理, 尤其在降糖指征、降糖药物和降糖幅度方面的研究较少, 尚需大数据临床对照试验深入研究和了解血糖对接受静脉溶栓 AIS 患者的影响, 为指导临床更优化的血糖管理提供客观依据。

#### 参考文献

- [1] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.
- [2] Sledzińska-Dźwigał, M., Sobolewski, P. and Szczuchniak, W. (2013) Factors Affecting the Occurrence of Symptomatic Intracerebral Haemorrhage after Intravenous Thrombolysis Depending on the Haemorrhage Definition. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*, 47, 405-413. <https://doi.org/10.5114/ninp.2013.38220>

- [3] Osei, E., Fonville, S., Zandbergen, A.A.M., *et al.* (2018) Impaired Fasting Glucose Is Associated with Unfavorable Outcome in Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Alteplase. *Journal of Neurology*, **265**, 1426-1431. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8866-z>
- [4] Capes, S.E., Hunt, D., Malmberg, K., *et al.* (2001) Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke*, **32**, 2426-2432. <https://doi.org/10.1161/hs1001.096194>
- [5] 李弘, 石秋艳, 张春阳, 等. 血糖及血糖变异性对急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(5): 518-521.
- [6] 陈秋月, 张丹红, 张仙飞, 等. 血糖及其变异性与急性大面积脑梗死预后的相关性[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 749-753.
- [7] Bi, J., Song, L., Wang, L., *et al.* (2021) Visit-to-Visit Fasting Blood Glucose Variability and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Study. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, 207. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01397-1>
- [8] 王少岩, 张淑芬, 王美琳, 等. 中性粒细胞在急性缺血性卒中病程中的作用及研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(6): 423-427.
- [9] Tsvigoulis, G., Katsanos, A.H., Mavridis, D., *et al.* (2019) Association of Baseline Hyperglycemia with Outcomes of Patients with and without Diabetes with Acute Ischemic Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis: A Propensity Score-Matched Analysis from the SITS-ISTR Registry. *Diabetes*, **68**, 1861-1869. <https://doi.org/10.2337/db19-0440>
- [10] Putaala, J., Sairanen, T., Meretoja, A., *et al.* (2011) Post-Thrombolytic Hyperglycemia and 3-Month Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, **31**, 83-92. <https://doi.org/10.1159/000321332>
- [11] Desilles, J.P., Meseguer, E., Labreuche, J., *et al.* (2013) Diabetes Mellitus, Admission Glucose, and Outcomes after Stroke Thrombolysis: A Registry and Systematic Review. *Stroke*, **44**, 1915-1923. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000813>
- [12] Saqqur, M., Shuaib, A., Alexandrov, A.V., *et al.* (2015) The Correlation between Admission Blood Glucose and Intravenous rt-PA-Induced Arterial Recanalization in Acute Ischemic Stroke: A Multi-Centre TCD Study. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **10**, 1087-1092. <https://doi.org/10.1111/ijss.12517>
- [13] Cao, W., Ling, Y., Wu, F., *et al.* (2015) Higher Fasting Glucose Next Day after Intravenous Thrombolysis Is Independently Associated with Poor Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, **24**, 100-103. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.029>
- [14] Ahmed, N., Dávalos, A., Eriksson, N., *et al.* (2010) Association of Admission Blood Glucose and Outcome in Patients Treated with Intravenous Thrombolysis: Results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Archives of Neurology*, **67**, 1123-1130. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.210>
- [15] 黄镗, 马青峰, 宋海庆, 等. 血糖对急性缺血性卒中静脉溶栓治疗后结局的影响[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(1): 53-58.
- [16] Filipov, A., Ebert, A.D., Neumaier-Probst, E., *et al.* (2018) The Burden of Diabetes and the Chance of a Previous Stroke: Thrombolysis for Recurrent Stroke in Diabetics. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, **27**, 1343-1349. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.027>
- [17] 苏量. 脑梗死早期神经功能恶化的临床特征及与血清糖化血红蛋白的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(4): 354-355, 363.
- [18] Rocco, A., Heuschmann, P.U., Schellinger, P.D., *et al.* (2013) Glycosylated Hemoglobin A1 Predicts Risk for Symptomatic Hemorrhage after Thrombolysis for Acute Stroke. *Stroke*, **44**, 2134-2138. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.675918>
- [19] Zhu, B., Yan, L., Ren, H., *et al.* (2021) Predictive Value of Apelin and Vaspin on Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke after Intravenous Thrombolysis and Analysis of Related Factors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: Ecam*, **2021**, Article ID: 5020622. <https://doi.org/10.1155/2021/5020622>