

# 血糖控制水平与急性缺血性脑卒中预后关系的最新研究进展

艾拉古丽·伊米提, 伊力哈木江·依马木, 李珊珊

新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

## 摘要

缺血性脑卒中是一种脑血管疾病, 由脑血管病变引起脑组织缺血而产生。该疾病的发展过程中伴随大量细胞凋亡, 导致高致残率和病死率。血糖控制在治疗和管理缺血性脑卒中中起着重要作用。保持血糖水平良好可以改善患者的预后, 因为高血糖水平可能导致血管损伤、炎症反应和氧化应激等不良生理反应, 进一步加剧脑组织缺血的损伤。调整血糖浓度, 有助于降低各种副作用, 推动脑部结构的重建与功能的提升, 因此降低了死亡率和残障率, 也改善了缺血性脑卒中病人的治疗效果。本文综述了近年来关于血糖控制水平对糖尿病合并缺血性脑卒中患者预后影响的相关研究。

## 关键词

血糖水平, 缺血性脑卒中, 2型糖尿病, 预后

## Recent Research Advances on the Relationship between Glycemic Control Level and the Prognosis of Acute Ischemic Stroke

Eraguri Imiti, Yilihamujiang Yimamu, Shanshan Li

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Ischemic stroke is a cerebrovascular disease, caused by cerebral tissue ischemia caused by cere-

文章引用: 艾拉古丽·伊米提, 伊力哈木江·依马木, 李珊珊. 血糖控制水平与急性缺血性脑卒中预后关系的最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20098-20103. DOI: 10.12677/acm.2023.13122829

brovascular disease. The development of the disease is accompanied by massive cell apoptosis, resulting in high disability and case fatality rates. Glycemic control plays an important role in the treatment and management of ischemic stroke. Maintaining a good blood glucose level can improve the prognosis of patients, because high blood glucose levels may lead to adverse physiological reactions such as vascular damage, inflammatory response and oxidative stress, further aggravating the damage of brain tissue ischemia. Adjusting blood glucose concentration can help reduce various side effects, and promote the reconstruction of brain structure and function, thus reducing the mortality and disability rate, and improving the treatment effect of ischemic stroke patients. This review summarizes recent studies on the impact of glycemic control levels on the prognosis of diabetic patients with ischemic stroke.

## Keywords

Blood Glucose Level, Ischemic Stroke, Type 2 Diabetes Mellitus, Prognosis

Copyright © 2023 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

脑卒中中，缺血性是最普遍的一种，在所有的急性脑血管疾病中，它的患病率大概占到了70% [1]。缺血性脑卒中致残致死率高，已成为我国中老年人的首位致残病因。据统计，约有75%以上的患者在发病经过治疗后会出现失语、偏瘫、智力下降、活动障碍等不良预后，降低患者自理能力及生活质量，增加社会照顾负担[2]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)同样是老年人的常见病，也是老年急性脑卒中患者常见的合并症，有15%~40%的患者在脑卒中发作时确诊患有T2DM [3]。糖尿病被认为是引发脑梗塞的主要风险因素之一，当它与其他疾病结合时，不仅会提高脑卒中的发生率，还可能导致脑部损伤的症状加重，这对患者的康复有所阻碍[4]。

### 2. 2型糖尿病是脑血管疾病的独立危险因素

在一项队列研究中，2型糖尿病显示与缺血性和出血性卒中的高风险相关，独立于其他危险因素[5]。由于高血糖、胰岛素抵抗和代谢紊乱等因素，2型糖尿病患者面临着明显增加的脑血管疾病风险。此外，一些研究还发现，患有和没有糖尿病的患者的高血糖指标(糖化血红蛋白和空腹血糖水平)与中风风险有关。该研究发现(糖化血红蛋白水平升高)的遗传易感性与缺血性卒中的高风险相关，特别是大动脉和小血管卒中。2型糖尿病和高血糖的遗传决定因素进一步显示了对颈动脉斑块和部分各向异性的显著影响，这是一种与脑小血管疾病相关的WM神经影像学标志物，以及脑萎缩的神经影像学标志物[6]。

2型糖尿病之所以成为脑血管疾病的独立危险因素，主要由以下几点：首先，高血糖是2型糖尿病的主要特征之一。高血糖会导致血管内皮功能异常，使得血管壁变得易损伤，从而增加了血管破裂的风险。其次，2型糖尿病患者往往伴有高血压和血脂异常，这些因素也是脑血管疾病的危险因素。最终，胰岛素抵抗和代谢紊乱会导致血管内膜功能受损，血液黏稠度增加，进而对脑血液循环产生影响。

#### 2.1. 血糖波动与脑卒中的不良预后存在紧密相关性

高血糖和血糖波动是2型糖尿病的常见表现形式。血糖波动又称血糖变异性，是指血糖水平在波峰

与波谷间来回震荡的一种变化状态,与高血糖水平一样,血糖波动也会造成血管损伤[7]。高血糖水平的长期存在和血糖波动的增加与脑卒中后神经功能恢复的不良、功能障碍的发生率增加以及死亡率提高密切相关。血糖波动可能通过多种机制对脑卒中预后产生影响,例如加剧炎症反应、干扰神经细胞的代谢和功能等。已有多项研究证实,血糖波动与脑卒中的不良预后存在紧密相关性。朱婧[8]等的一项回顾性分析将 175 例 2 型糖尿病合并脑卒中的患者纳入研究,使用空腹血糖变异系统(fasting plasma glucose-coefficient of variation, FPG-CV)、SDBG、PPGE 作为评价指标对患者的血糖波动进行评价,结果显示,糖尿病患者血糖波动较正常人大。糖尿病患者的血糖波动属于其病理现象的一种,且随着病程的延长而相应增加波动幅度。

相关研究显示,2 型糖尿病并发缺血性脑卒中患者的日间血糖波动、日内血糖波动、餐后血糖波动均明显高于单纯糖尿病患者,可能与脑卒中加重了应激反应,造成代谢紊乱有关[9]。随着病程的延长,患者日内血糖波动呈先快后慢的逐渐降低趋势,但仍高于正常参考值[10]。Kim 等[11]对 2013~2014 年在韩国 6 家医院的 1504 名脑卒中合并糖尿病患者进行跟踪随访,结果发现,患者在住院期间的血糖变异程度与其 3 个月后的神经组织缺损程度相关。Huang 等[12]的研究同样认为,较大的血糖波动与更多的脑梗死风险因素相关,并且与较差的短期预后相关。更有研究指出,缺血性或出血性脑血管疾病恶化的急性阶段与血糖的增加密切相关,严重程度与血糖的增加呈正相关,这表明糖尿病和缺血性中风与疾病的发生和预后密切相关[13][14]。

## 2.2. 合并缺血性中风的糖尿病患者预后不佳与高血糖有关

糖尿病是导致缺血性中风的重要独立因素,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的发病率更高[15]。据报道,糖尿病会导致脂肪代谢紊乱,加速动脉粥样硬化,增加血液粘度,这导致体内血小板功能和抗凝血作用不佳以及血液成分的变化,从而导致缺血性中风[16]。中风后高血糖的原因可能是糖尿病的先前存在,也可能是中风后的压力反应所导致的。压力导致血糖升高的原因是,压力反应导致胰岛功能缺乏,交感肾上腺和垂体肾系统激活,细胞受体活性变化,胰岛素敏感性降低[17]。研究表明,合并缺血性中风的糖尿病患者预后不佳与高血糖有关,这表明糖基化血红蛋白(HgbA1C)和糖基化血清蛋白越高,细胞内乳酸厌氧代谢增加引起的疗效和预后就越差[18][19]。之前的系统审查表明,住院时血糖水平升高伴随着以前被确定为非糖尿病患者 30 天死亡的风险增加,糖尿病状态改变了血糖水平对中风结局的影响。

## 3. 血糖控制水平对缺血性脑卒中患者疾病进展的影响

近年来,研究人员发现血糖控制水平对缺血性脑卒中患者的疾病进展起着重要的作用。合理控制血糖水平可以减少缺血性脑卒中患者的并发症风险,改善预后。研究发现,高血糖与缺血性脑卒中的发生和恶化密切相关。高血糖会导致脑血管内皮细胞功能异常,血液黏稠度增加,以及血小板在血管内的聚集等不良变化。这些变化将增加脑血管病变的风险,并加剧缺血性脑卒中的病情。此外,高血糖还会加剧炎症反应,进一步对脑细胞造成损伤。因此,控制血糖水平在缺血性脑卒中患者的治疗中具有重要地位。临床研究证明,严格控制血糖水平能够显著降低并发症的风险,例如脑水肿、脑出血等。同时,适当的血糖控制还能改善患者的神经功能和生活质量。

### 3.1. 血糖水平与缺血性脑卒中的严重程度和功能恢复之间的联系

血糖控制良好的患者,脑部缺血较轻,神经功能恢复佳,生活质量较高。血糖控制水平良好的患者,脑部缺血程度较轻,神经功能恢复较好,生活质量较高。而血糖控制水平不佳的患者,脑组织受损程度较重,神经功能恢复较差,生活质量下降。与中风时出现正常血糖的人相比,伴有急性中风的高血糖患

者的死亡率、中风严重程度和功能障碍更大[20]。在许多急性中风的动物研究和人类研究中，高血糖已被证明对缺血性脑卒中患者的关键区域有害影响[21]。现有证据表明，高血糖会诱导小胶质细胞和星形胶质细胞的活化，这与炎症、氧化应激标志物(如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、诱导型一氧化氮合酶、活性氧和其他促炎因子)的表达增加有关[22]。高血糖可通过多种假设机制促进血管并发症的发生。葡萄糖水平增加可以激活核因子  $\kappa$ B，是调节内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞中多种促炎和促动脉粥样硬化靶基因的关键递质[23]。炎症和高血糖生物标志物升高与短期临床结果相关，同时炎症和高血糖生物标志物升高的个体在缺血性脑卒中患者中临床结果不佳的风险更高[24]。

### 3.2. 长期高血糖在脑卒中的发展中起重要作用

我们还发现，长期患有糖尿病的患者患认知障碍的风险更高。先前的研究表明，糖尿病的过程是缺血性脑卒中的风险因素[25]。长期糖尿病的患者患有严重的微血管病变，接触糖脂代谢紊乱的时间更长，以及更严重的氧化应激反应[26]。上述所有因素在 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化和脑卒中的发展中都起着至关重要的作用[27] [28]。我们发现复发性脑梗死患者患 PSCI 的风险增加，这在以前的研究结果中得到了证实[29] [30]。研究表明，以前中风史的患者发生痴呆症的概率与 10 岁的患者相似年纪大，但没有中风史。

## 4. 小结

综上所述，血糖波动所致代谢紊乱导致血管内膜功能受损，血液黏稠度增加，进而影响脑血液循环。血糖波动与脑卒中的不良预后密切相关，长期高血糖和血糖波动增加与脑卒中后神经功能恢复不良、功能障碍发生率增加以及死亡率升高相关。糖尿病合并缺血性脑卒中患者疾病特点包括脂肪代谢紊乱、动脉粥样硬化加速、血液粘度增加等，预后不佳与高血糖有关。合理控制血糖水平对于缺血性脑卒中患者的疾病进展具有重要影响，在减少并发症风险和改善预后方面发挥着关键作用。血糖水平与缺血性脑卒中的严重程度以及患者的功能恢复之间存在着密切联系，血糖控制不当的患者往往病情较为严重且功能恢复较差。因此，控制血糖水平对于缺血性脑卒中的治疗和预后具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Martinez, M., Santamarina, J., Pavesi, A., *et al.* (2021) Glycemic Variability and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e002032. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-002032>
- [2] Shi, H., Gw, Y.S., Wang, H.M., *et al.* (2021) Fasting Blood Glucose and Risks of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis. *Clinical Nutrition*, **40**, 3296-3304. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.054>
- [3] Wang, Y., Zhu, L., Tan, X., *et al.* (2022) Higher Levels of Peripheral Blood Glucose in the Acute Stage of Stroke Increase the Risk of Post-Stroke Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **142**, Article ID: 104829. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104829>
- [4] 杨倩, 刘祚燕, 王凤英. 老年老年糖尿病合并脑卒中患者血糖水平与神经功能恢复的相关性分析[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(2): 405-408
- [5] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar, N., Gao, P., *et al.* (2010) Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *The Lancet*, **375**, 2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- [6] Georgakis, M.K., Harshfield, E.L., Malik, R., Franceschini, N., Langenberg, C., Wareham, N.J., Markus, H.S. and Dichgans, M. (2021) Diabetes Mellitus, Glycemic Traits, and Cerebrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Neurology*, **96**, e1732-e1742.
- [7] Palaiodimou, L., Lioutas, V.A., Lambadiar, V., *et al.* (2021) Glycemic variability of Acute Stroke Patients and Clinical Outcomes: A Continuous Glucose Monitoring Study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **14**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/17562864211045876>
- [8] 朱婧, 罗彩凤, 倪益益, 等. 2 型糖尿病病人并发缺血性脑卒中急性期血糖波动趋势及影响因素分析[J]. 安徽医



- 药, 2019, 23(12): 2395-2399.
- [9] Bril, F., Mcphaul, M.J., Caulfield, M.P., *et al.* (2019) Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a Multiethnic Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Investigative Medicine*, **67**, 303-311. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000864>
- [10] 黄金鑫, 吕肖锋, 李娟, 等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者入院早期血糖波动及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(3): 200-203.
- [11] Kim, Y.S., Kim, C., Jung, K.H., *et al.* (2017) Range of Glucose as a Glycemic Variability and 3-Month Outcome in Diabetic Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLOS ONE*, **12**, e0183894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183894>
- [12] Huang, J.X., Zhang, X.G., Li, J., *et al.* (2014) Impact of Glucose Fluctuation on Acute Cerebral Infarction in Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **41**, 486-492. <https://doi.org/10.1017/S0317167100018539>
- [13] Saposnik, G., Fang, J., Kapral, M.K., Tu, J.V., Mamdani, M., Austin, P., *et al.* (2012) The iScore Predicts Effectiveness of Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **43**, 1315-1322. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646265>
- [14] Heldner, M.R., Zubler, C., Mattle, H.P., Schroth, G., Weck, A., Mono, M.L., *et al.* (2013) National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **44**, 1153-1157. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000604>
- [15] Jia, Q., Zhao, X., Wang, C., Wang, Y., Yan, Y., Li, H., *et al.* (2011) Diabetes and Poor Outcomes within 6 Months after Acute Ischemic Stroke: The China National Stroke Registry. *Stroke*, **42**, 2758-2762. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.621649>
- [16] Ormstad, H., Aass, H.C., Amthor, K.F., Lund-Sørensen, N. and Sandvik, L. (2012) Serum Levels of Cytokines, Glucose, and Hemoglobin as Possible Predictors of Poststroke Depression, and Association with Poststroke Fatigue. *International Journal of Neuroscience*, **122**, 682-690. <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.709892>
- [17] Kruyt, N.D., van Westerloo, D.J. and DeVries, J.H. (2012) Stress-Induced Hyperglycemia in Healthy Bungee Jumpers without Diabetes Due to Decreased Pancreatic  $\beta$ -Cell Function and Increased Insulin Resistance. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **14**, 311-314. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0171>
- [18] Yu, K.H., Hong, K.S., Lee, B.C., Oh, M.S., Cho, Y.J., Koo, J.S., *et al.* (2011) Comparison of 90-Day Case-Fatality after Ischemic Stroke between Two Different Stroke Outcome Registries Using Propensity Score Matching Analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, **123**, 325-331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01406.x>
- [19] Chen, R.L., Balami, J.S., Esiri, M.M., Chen, L.K. and Buchan, A.M. (2010) Ischemic Stroke in the Elderly: An Overview of Evidence. *Nature Reviews Neurology*, **6**, 256-265. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.36>
- [20] Shimoyama, T., Kimura, K., Uemura, J., Saji, N. and Shibasaki, K. (2014) Elevated Glucose Level Adversely Affects Infarct Volume Growth and Neurological Deterioration in Non-Diabetic Stroke Patients, But Not Diabetic Stroke Patients. *European Journal of Neurology*, **21**, 402-410. <https://doi.org/10.1111/ene.12280>
- [21] Bellolio, M.F., Gilmore, R.M. and Ganti, L. (2014) Insulin for Glycaemic Control in Acute Ischaemic Stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **1**, CD005346. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005346.pub4>
- [22] Bahader, G.A., Nash, K.M., Almarghalani, D.A., *et al.* (2021) Type-I Diabetes Aggravates Post-Hemorrhagic Stroke Cognitive Impairment by Augmenting Oxidative Stress and Neuroinflammation in Mice. *Neurochemistry International*, **149**, Article ID: 105151. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105151>
- [23] Orasanu, G. and Plutzky, J. (2009) The Continuum of Diabetic Vascular Disease: From Macro- to Micro. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, S35-S42.
- [24] Zhou, J.W., Wu, J.H., Zhang, J.T., *et al.* (2015) Association of Stroke Clinical Outcomes with Coexistence of Hyperglycemia and Biomarkers of Inflammation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **24**, 1250-1255. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.028>
- [25] Cai, R., Han, J., Sun, J., *et al.* (2016) Plasma Clusterin and the CLU Gene rs11136000 Variant Are Associated with Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **8**, Article 179. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00179>
- [26] Polidori, M.C., Mecocci, P., Stahl, W., *et al.* (2000) Plasma Levels of Lipophilic Antioxidants in Very Old Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **16**, 15-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-7560\(200001/02\)16:1<15::AID-DMRR71>3.3.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-7560(200001/02)16:1<15::AID-DMRR71>3.3.CO;2-2)
- [27] Ronchi, D., Palmer, K., Pioggiosi, P., *et al.* (2007) The Combined Effect of Age, Education, and Stroke on Dementia and Cognitive Impairment No Dementia in the Elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **24**, 266-273. <https://doi.org/10.1159/000107102>
- [28] Mackness, B., Hunt, R., Durrington, P.N. and Mackness, M.I. (1997) Increased Immunolocalization of Paraoxonase, Clusterin, and Apolipoprotein A-I in the Human Artery Wall with the Progression of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis*,

*Thrombosis, and Vascular Biology*, **17**, 1233-1238. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.7.1233>

- [29] Ahmad, W. (2013) Overlapped Metabolic and Therapeutic Links between Alzheimer and Diabetes. *Molecular Neurobiology*, **47**, 399-424. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8352-z>
- [30] Albai, O., Frandes, M., Timar, R., Roman, D. and Timar, B. (2019) Risk Factors for Developing Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **15**, 167-175.