

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00095

无糖尿病史急性缺血性脑卒中患者入院早期动态血糖监测

李战辉^{1*}, 张增强^{2,3}, 张 蕾⁴, 何志聪¹

1. 广州医学院附属广佛医院, 广东省佛山市南海区第二人民医院神经内科, 佛山 528251

2. 解放军总医院老年神经内科, 北京 100853

3. 解放军总医院海南分院保健三科, 三亚 572014

4. 广州医学院附属广佛医院, 广东省佛山市南海区第二人民医院内分泌科, 佛山 528251

[摘要] **目的** 采用动态血糖监测方法监测无糖尿病史急性缺血性脑卒中患者早期血糖变化, 从而为临床提供更详细的血糖代谢信息及预后评估。**方法** 对连续 91 例急性缺血性脑卒中患者采用动态血糖监测方法观察早期血糖波动情况, 根据血糖代谢紊乱程度依次分为血糖正常组(31 例)、一过性血糖升高组(20 例)和持续性血糖升高组(40 例)。比较 3 组患者一般情况及平均血糖、血糖水平标准差、最大血糖波动幅度、平均血糖波动幅度和日间血糖平均绝对差及相关血液生化指标差异, 同时比较治疗后 24 h、7 d、14 d 神经缺损评分。**结果** 持续性血糖升高组患者男性比例低于其他两组($P < 0.05$), 有陈旧性脑梗死、高血压史的病例比例高于其他两组($P < 0.05$); 平均血糖、血糖水平标准差、最大血糖波动幅度、平均血糖波动幅度和日间血糖平均绝对差高于其他两组($P < 0.01$); 总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平高于其他两组($P < 0.01$); 治疗后 7 d 及 14 d 神经缺损评分高于其他两组($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论** 动态血糖监测能准确反映急性缺血性脑卒中患者入院早期血糖代谢情况, 可指导进一步治疗及预后评估。

[关键词] 卒中; 高血糖; 糖尿病; 动态血糖监测; 应激

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)01-0095-05

Continuous glucose monitoring during early phase of acute ischemic stroke in patients without diabetes mellitus history

LI Zhan-hui^{1*}, ZHANG Zeng-qiang^{2,3}, ZHANG Lei⁴, HE Zhi-cong¹

1. Department of Neurology, The Second People's Hospital of Nanhai District, Guangfo Hospital of Guangzhou Medical University, Foshan 528251, Guangdong, China

2. Department of Aging Neurology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

3. Health Care Department III, Hainan Branch of General Hospital of PLA, Sanya 572014, Hainan, China

4. Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Nanhai District, Guangfo Hospital of Guangzhou Medical University, Foshan 528251, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To continuously monitor the glucose level during the early phase of acute ischemic stroke (AIS) in patients without diabetes mellitus history, so as to provide evidences for detailed blood glucose information and prognostic evaluation. **Methods** Ninety-one consecutive non-diabetic AIS patients received continuous glucose monitoring and were divided into normoglycemia ($n=20$), transient hyperglycemia ($n=31$), and persistent hyperglycemia ($n=40$) groups. The general data, blood glucose fluctuation parameters and biochemical indices were compared between the three groups. The National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale (NIHSS) scores were also compared between the three groups at 24 h, 7 d, and 14 d after treatment. **Results** The ratio of male patients and the ratio of cerebral infarction history and hypertension history in the persistent hyperglycemia group were significantly lower than those in the other two groups ($P < 0.05$). Compared with the other two groups, the persistent hyperglycemia group had significantly higher mean blood glucose, standard deviation of blood glucose, largest amplitude of glycemia excursion, mean amplitude of glycemia excursion, and absolute mean of daily differences (all $P < 0.01$). The levels of total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, HbA_{1c}, C reactive protein, and homocysteine in the persistent hyperglycemia group were significantly higher than those in the other two groups ($P < 0.01$).

[收稿日期] 2012-06-12

[接受日期] 2012-12-27

[作者简介] 李战辉, 硕士, 副主任医师.

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0757-88386111, E-mail: lizhanhui@yahoo.com.cn

The NIHSS scores of the persistent hyperglycemia group were significantly higher than those of other groups at 7 d and 14 d after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Continuous glucose monitoring can accurately reveal the blood glucose metabolism during the early phase of AIS, contributing the following treatment and prognosis prediction.

[Key words] stroke; hyperglycemia; diabetes mellitus; continuous glucose monitoring; stress

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(1): 95-99]

急性缺血性脑卒中患者并发早期血糖升高在临床上较为多见,同时也有多项研究表明早期血糖水平较高会影响溶栓治疗效果,增加病死率,研究者们试图通过对特定时间点血糖(入院血糖、空腹及随机血糖等)的观察分析不同血糖水平与缺血性脑卒中预后差异之间的联系^[1-2],希望以此为依据对患者采取不同的血糖治疗方式,以获得最佳的临床预后。目前临床上主要以不同时间点(三餐餐前及三餐餐后、凌晨3点等)血糖值或参考糖化血红蛋白(HbA_{1c})作为监测血糖的指标,无论是入院随机血糖还是次日空腹血糖观察的都只是特定时间的一个血糖值,无法体现急性缺血性脑卒中患者入院早期的血糖连续变化趋势,即血糖漂移情况。本研究采用连续性血糖监测系统(CGMS)对既往无糖尿病病史的急性缺血性脑卒中患者入院早期血糖情况进行连续监测,从而为临床提供更详细的血糖代谢信息;同时对比治疗后神经缺损评分的差异,揭示血糖波动情况对预后的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 连续选取2009年1月至2011年6月在院明确诊断为急性缺血性脑卒中且无既往糖尿病史的住院患者91例,其中男性64例,女性27例,平均(64.8±7.6)岁。排除标准:(1)明确诊断的1型及2型糖尿病患者;(2)严重感染及重度肝、肾功能不全者;(3)入院时静脉输注含葡萄糖液体者;(4)在围治疗期因其他疾病需糖皮质激素治疗及患有其他影响糖代谢的疾病及治疗措施者;(5)合并甲状腺功能亢进、库欣综合征等影响糖代谢等其他疾病者;(6)各种原因导致资料不完整者。

1.2 诊断标准 (1)缺血性脑卒中诊断参考2007年中国脑血管病防治指南标准;(2)糖尿病诊断参考1999世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准;(3)高血压诊断参考2005年版中国高血压防治指南标准;(4)高脂血症诊断参考2007年版中国成人血脂异常防治指南标准。

1.3 治疗方案 所有患者发病24 h内且明确诊断缺血性脑卒中,入院后即遵循目前缺血性脑卒中治

疗指南给予相应规范化治疗,并避免经静脉输注含有葡萄糖的液体,每例患者均接受72 h动态血糖监测。依照《中国脑血管病防治指南》建议,给予相应积极治疗,当患者血糖增高超过11.1 mmol/L时,给予胰岛素治疗,将血糖控制在8.3 mmol/L以下。

1.4 血糖监测 将CGMS(Medtronic MiniMed-Inc)感应探测头置于左上臂外侧皮下,平均每5 min记录一次血糖值,每天可以获得288个血糖值,72 h共获得864个血糖信息,监测范围2.2~22.2 mmol/L。CGMS监测期间每天至少测定4次以上的指端毛细血管血糖,以校正监测结果。指端毛细血管血糖的测定采用拜耳公司的拜安康血糖仪测定。血糖升高定义为在动态血糖监测期间空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L和(或)餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

根据患者入院后72 h血糖波动情况将所有患者分为3组:(1)血糖正常(NG)组,即入院后72 h内各时间点均未见血糖超出正常范围,共20例(22.0%);(2)一过性血糖升高(TH)组,即入院时血糖升高,但在入院后72 h内血糖水平已恢复正常范围内,共31例(34.1%);(3)持续性血糖升高(PH)组,即入院血糖升高,且至入院后72 h血糖仍未回落至正常范围内,共40例(44.0%)。

1.5 血糖波动指标 (1)平均血糖(MBG)及标准差(SDBG):受试者CGMS 24 h监测期间共288个测定值的平均值及其标准差。(2)最大血糖波动幅度(LAGE)。(3)日内平均血糖波动幅度(MAGE)^[3]:取受试者CGMS 24 h监测期间血糖波动幅度大于1个标准差的为有效波动,以波动峰值到谷值的方向计算血糖波动幅度,MAGE为所有有效波动幅度的平均值。(4)日间血糖平均绝对差(MODD)^[4]:取受试者CGMS 2个连续24 h监测期间测定值,其相匹配测定值间的平均绝对差为MODD。

1.6 血液生化指标 取清晨空腹静脉血,分离血清后采用Roche cobas 8000全自动生化仪测定血液生化指标,包括:尿素氮(BUN)、同型半胱氨酸(Hcy)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、HbA_{1c}、C反应蛋白(CRP)等。

1.7 神经功能缺损评估 在入院时(0 h)及入院 24 h、7 d、14 d 时,采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)对入选病例进行神经功能缺损评估。NIHSS 总分 42 分,4 分以下者认为神经功能缺损症状较轻,而 NIHSS 在 20 分以上者认为神经功能缺损症状严重。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,而分类变量以百分比(率)的形式表示。连续变量两组间比较采用 t 检验,多组间的比较采用单因素方差分析(ANOVA);分类变量的比较采用 χ^2 检验。检验水

平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 各组患者一般情况和入院资料比较 与 NG 组和 TH 组比较,PH 组男性患者比例更少,有陈旧性脑梗死和高血压病史的患者比例更高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组患者血糖波动指标比较 与 NG 组比较,TH 组和 PH 组 MBG、SDBG、LAGE、MAGE 和 MODD 均明显升高(均 $P < 0.01$),而 PH 组较 TH 组更高($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 各组患者一般情况和入院资料比较

组别	N	男性 n(%)	年龄 (year)	体质量指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	陈旧性脑梗死 n(%)	高血压 n(%)	高血脂 n(%)	收缩压 ρ/mmHg	舒张压 ρ/mmHg
NG	20	16(80)	62.3±8.6	24.3±3.4	0(0)	8(40)	3(15)	180±16	100±10
TH	31	26(83.9)	64.4±7.4	25.2±2.8	4(12.9)*	13(42.9)	6(19.4)	185±20	107±16
PH	40	22(55)* Δ	65.7±5.2	26.7±1.3	12(30)* Δ	30(75)* Δ	9(22.5)	200±12	106±14

NG: 血糖正常组; TH: 一过性血糖升高组; PH: 持续性血糖升高组。1 mmHg=0.133 kPa。* $P < 0.05$ 与 NG 组比较; $\Delta P < 0.05$ 与 TH 组比较

表 2 各组患者血糖波动指标比较

组别	N	MBG	SDBG	LAGE	MAGE	MODD
NG	20	5.7±0.6	0.65±0.25	3.8±1.3	1.6±0.6	0.6±0.5
TH	31	7.9±1.2**	1.03±0.52**	6.3±2.4**	3.2±1.3**	1.2±0.6**
PH	40	12.1±1.7** $\Delta\Delta$	2.63±0.70** $\Delta\Delta$	11.3±2.8** $\Delta\Delta$	6.7±1.8** $\Delta\Delta$	3.3±0.9** $\Delta\Delta$

NG: 血糖正常组; TH: 一过性血糖升高组; PH: 持续性血糖升高组。MBG、SDBG: 受试者 CGMS 24 h 监测期间共 288 个测定值的平均值、标准差; LAGE: 最大血糖波动幅度; MAGE: 日内平均血糖波动幅度; MODD: 日间血糖平均绝对差。* $P < 0.01$ 与 NG 组比较; $\Delta\Delta P < 0.01$ 与 TH 组比较

2.3 各组患者血液生化检查结果比较 与 NG 组比较,TH 组 Hcy 明显升高($P < 0.05$);与 NG 组

和 TH 组比较,PH 组 TC、TG、LDL-C、HbA_{1c}、CRP、Hcy 均明显升高($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 各组患者入院临床和生化检查资料比较

指标	NG	TH	PH
N	20	31	40
BUN $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	7.3±1.5	6.4±2.2	7.6±1.7
Hcy $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	6.7±0.8	14.2±1.9*	21.6±1.5** $\Delta\Delta$
TC $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	5.4±1.2	5.7±0.8	7.2±1.1** $\Delta\Delta$
TG $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.7±0.5	1.8±0.7	2.4±0.3** $\Delta\Delta$
LDL-C $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	3.1±0.5	2.9±0.8	3.9±0.9** $\Delta\Delta$
HDL-C $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.1±0.3	1.1±0.4	1.3±0.2
HbA _{1c} (%)	5.3±1.6	6.7±2.0	8.9±2.3** $\Delta\Delta$
CRP $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	34.7±25.1	36.8±29.7	76.6±46.8** $\Delta\Delta$

NG: 血糖正常组; TH: 一过性血糖升高组; PH: 持续性血糖升高组; BUN: 尿素氮; Hcy: 同型半胱氨酸; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; CRP: C 反应蛋白;* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 与 NG 组比较; $\Delta\Delta P < 0.01$ 与 TH 组比较

2.4 各组患者治疗前后神经缺损评分比较 治疗前,3组患者神经缺损评分差异无统计学意义;治疗后7 d、14 d,PH组神经缺损评分高于NG组和TH

组($P < 0.05, P < 0.01$),而NG组及TH组的神经缺损评分差异无统计学意义。见表4。

表4 各组患者治疗前后神经缺损评分比较

组别	N	治疗前	治疗后时间 <i>t</i>		
			24 h	7 d	14 d
NG	20	13.68±5.21	13.23±8.76	10.43±4.64	6.41±6.18
TH	31	14.73±6.39	12.78±6.45	10.78±5.54	7.64±4.60
PH	40	15.24±4.08	14.63±3.12	13.58±4.69*	10.78±2.31**

NG: 血糖正常组; TH: 一过性血糖升高组; PH: 持续性血糖升高组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与 NG 或 TH 组比较

3 讨论

Naber 等^[5]提出无论患者有无糖尿病病史,入院血糖升高的患者较血糖正常的患者院内死亡率明显增高,近期预后显著恶化,在再灌注时也是如此。临床研究发现,急性缺血性脑卒中患者随糖代谢异常程度增加、不稳定状态越重,其颈动脉病变程度也随之加重^[6]。基础研究发现,血糖的波动较持续性高血糖对于人脐静脉内皮细胞的毒性更大^[7]。提示血糖水平过度波动对慢性并发症危险性的作用可能超过血糖绝对水平的作用。

HbA_{1c}是监测糖尿病患者长期血糖控制的金标准,但它不能完全解释糖尿病患者慢性并发症的危险性,只能反映患者的平均血糖水平^[8]。人体血糖水平日内呈波动性变化,常规的多次的血糖值检测方法仅能测定静态、某一瞬间的血糖值,而不可能探测血糖波动变化的细节及波动趋势^[9]。CGMS 能够准确反映血糖波动情况,它是发现血糖漂移、餐后高血糖无症状性低血糖的一种好方法^[10-11]。虽然动态血糖监测技术广泛应用于糖尿病治疗过程中,但迄今为止,采用CGMS作为急性缺血性脑卒中患者入院早期血糖代谢状况的监测手段仍未见相关研究。本研究采用CGMS对既往无糖尿病病史的急性缺血性脑卒中患者血糖波动情况进行连续72 h监测,结果发现有34.1%的患者血糖经一过性升高后恢复正常,推测这些患者血糖升高可能与传统观点认为的机体应激反应有关;但仍有44.0%的患者在发病后72 h仍出现持续性血糖升高现象,考虑可能患者入院前就已经存在糖代谢异常。当缺血性脑卒中伴发明显血糖升高时,不论为一过性血糖升高还是血糖持续升高的患者,都伴有显著的血糖波动情况,日内血糖波动指标SDBG、LAGE、MAGE及日间血

糖波动指标MODD均升高,这在血糖持续升高患者中更为明显。

本研究还发现,血糖持续升高患者中存在更为严重的血脂异常,表明在长期血糖偏高的患者中可能共存多种代谢紊乱情况。此外,血糖持续升高患者HbA_{1c}水平明显升高,提示此类患者可能在入院前已存在严重而持久的高血糖状态。本研究也显示持续血糖升高患者Hcy及CRP显著高于其他两组,这与Holmes等^[12]提出的合并高Hcy血症的人群罹患脑卒中的比例增高以及缺血性脑卒中患者血CRP水平明显升高且持续时间较长的结论相符。同时有研究提示,老年2型糖尿病患者发生轻度认知损害存在多种危险因素,血清Cys C水平升高可能也是其危险因素之一,故入院前存在严重而持久的高血糖状态的急性脑卒中患者,其轻度认知损害发生率可能也明显升高^[13]。本研究中持续血糖升高患者的神经缺损评分高于一过性血糖升高和血糖正常患者,说明持续血糖升高患者的预后较差。此外,血糖持续升高患者中男性患者比例更少,有陈旧性脑梗死和高血压病史的患者比例更高,提示女性、陈旧性脑梗死和高血压病史可能是缺血性脑卒中患者合并血糖异常的危险因素,应引起注意。

本研究借助CGMS技术,揭示急性缺血性脑卒中患者入院早期高血糖发生率较高,表现为血糖一过性升高或持续性升高两种形式,全天及3 d内血糖波动较大。持续性血糖升高的患者血糖代谢表现为持续时间长、升高幅度大、波动大的特点,并且女性、陈旧性心肌梗死史和高血压病史的患者比例较高,同时血生化提示脂代谢紊乱以及高同型半胱氨酸血症、系统性炎症反应更重,治疗疗效较差,预后欠佳。CGMS方法能准确反映急性缺血性脑卒中患者早期血糖代谢情况,有利于指导进一步治疗及评

估预后。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Fuentes B, Ortega-Casarrubios M A, Sanjosé B, Castillo J, Leira R, Serena J, et al. Persistent hyperglycemia > 155 mg/dL in acute ischemic stroke patients; how well are we correcting it; implications for outcome [J]. *Stroke*, 2010, 41: 2362-2365.
- [2] Krajicková D. [Acute hyperglycemia and reperfusion therapy in stroke patients] [J]. *Vnitr Lek*, 2010, 56: 295-300.
- [3] Service F J, Molnar G D, Rosevear J W, Ackerman E, Gatewood L C, Taylor W F. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability [J]. *Diabetes*, 1970, 19: 644-655.
- [4] Molnar G D, Taylor W F, Ho M M. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability [J]. *Diabetologia*, 1972, 8: 342-348.
- [5] Naber C K, Mehta R H, Jünger C, Zeymer U, Wienberger H, Sabin G V, et al. Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 583-587.
- [6] 李战辉, 张 蕾, 何志聪, 李文娟, 傅建群. 缺血性脑血管病患者颈动脉病变与糖代谢的关系 [J]. *临床神经病学杂志*, 2011, 24: 14-17.
- [7] Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281: E924-E930.
- [8] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (Suppl 1): s15-s35.
- [9] Kaufman F R, Gibson L C, Halvorson M, Carpenter S, Fisher L K, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system; clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24: 2030-2034.
- [10] Maia F F, Araújo L R. [Metabolic/glycemic control accuracy, effect and complications of the continuous glucose monitoring system in diabetes patients] [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2006, 52: 395-400.
- [11] 俞 明, 周 健, 项坤三, 陆惠娟, 马晓静, 陆 蔚. 动态监测糖耐量正常者血糖水平的漂移变化 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84: 1788-1790.
- [12] Holmes M V, Newcombe P, Hubacek J A, Sofat R, Ricketts S L, Cooper J, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378: 584-594.
- [13] 罗 钢, 胡毓洪, 拓西平. 老年 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与轻度认知损害的相关性 [J]. *第二军医大学学报*, 2011, 32: 1122-1125.
- Luo L, Hu Y H, Tuo X P. Association of serum cystatin C and risk of mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2011, 32: 1122-1125.

[本文编辑] 孙 岩