

· 临床研究 ·

空腹血糖对缺血性脑卒中患者脑血管狭窄程度的影响

周 玮, 卢 珊, 杨 洁, 阚敬保, 沈歌前, 刘 云*

南京医科大学第一附属医院老年医学科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)对缺血性脑卒中患者脑血管狭窄程度的影响。方法:回顾性分析缺血性脑卒中患者307例,按FPG水平分为3组,对患者的实验室及影像学资料进行分析。结果:随着FPG增加,脑血管狭窄支数、狭窄程度均增加。年龄<60岁的患者,FPG 5.6~7.0 mmol/L组及FPG >7.0 mmol/L组的脑血管狭窄均重于FPG <5.6 mmol/L组;年龄≥60岁的患者,FPG >7.0 mmol/L组的脑血管狭窄较FPG <5.6 mmol/L组严重。结论:缺血性脑卒中患者脑血管的狭窄程度随着FPG增加而增加;<60岁的患者FPG >5.6 mmol/L或≥60岁的患者FPG >7.0 mmol/L,其脑血管的狭窄程度较同龄FPG <5.6 mmol/L者严重。

[关键词] 空腹血糖;缺血性脑卒中;脑血管;年龄

[中图分类号] R743.34

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)02-228-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190214

Effects of fasting plasma glucose on the severity of cerebrovascular stenosis in ischemic stroke patients

Zhou Wei, Lu Shan, Yang Jie, Kan Jingbao, Shen Geqian, Liu Yun*

Department of Gerontology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of fasting plasma glucose (FPG) on the severity of cerebrovascular stenosis in patients with ischemic stroke. **Methods:** Three hundred and seven patients with ischemic stroke were divided into three groups according to the level of FPG. The clinical features and imaging data of patients were analyzed. **Results:** With the increase of FPG, the number of diseased vessel, the severity of cerebrovascular stenosis were increased. In patients with age < 60 years, the cerebrovascular stenosis in FPG 5.6-7.0 mmol/L group and FPG > 7.0 mmol/L group was severe than that in FPG < 5.6 mmol/L group. And in patients with age ≥ 60 years the stenosis in FPG > 7.0 mmol/L group were more serious than that in FPG < 5.6 mmol/L group. **Conclusion:** Stenosis of cerebrovascular in ischemic stroke increased along with the increase of FPG. The vascular stenosis in patients less than 60 years old with FPG > 5.6 mmol/L or over 60 years old with FPG > 7.0 mmol/L is more serious than that in patients with FPG < 5.6 mmol/L.

[Key words] fasting plasma glucose; ischemic stroke; cerebrovascular; age

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(02):228-231]

脑卒中主要包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中,近年来已超过恶性肿瘤和心血管疾病成为我国人口死亡和致残的首要原因,因其具有高发病率、

[基金项目] 国家重点研发计划(2018YFC1314901);国家自然科学基金青年基金(81600001);江苏省自然科学基金青年基金(BK20141026);江苏省医学重点人才(ZDRCA2016005);江苏省科技计划项目(BE2016002-4);南京市科技计划项目(201608003)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuyun@njmu.edu.cn

高致残率、高复发率的特点,给家庭和社会带来了沉重负担^[1]。高血糖是缺血性脑卒中潜在的可控危险因素之一^[2],但目前强化降糖对大血管的长期获益仍存在争议^[3-4],尚缺乏有关血糖水平升高对脑卒中患者脑血管狭窄严重程度影响的临床研究。本研究对确诊缺血性脑卒中患者的临床资料及头颅磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)影像学资料进行分析,旨在探讨在不同年龄段中空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平对

脑血管狭窄严重程度的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性收集2015年1月—2018年5月在本院确诊缺血性脑卒中且行头颅MRA检查的患者307例。入选标准:①年龄>18岁;②临床诊断为缺血性卒中,符合2014年版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中缺血性卒中的诊断标准^[5];③入院后完整的头颅MRA影像学资料。排除标准:①临床资料不完整;②合并严重感染,肝、肾功能不全,肿瘤及其他影响糖代谢的疾病。本研究为回顾性研究,不涉及伦理问题。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

收集患者一般资料,包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、冠心病史、FPG、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(glycerol triester,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)以及美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分。其中,NIHSS量表为患者入院时的神经功能评分,内容包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视等,总得分为45分,NIHSS评分越高,表示神经功能缺损程度越严重^[6]。

1.2.2 影像学资料

头颅MRA:根据MRA结果将所示血管均未见增粗或变细者定义为脑血管正常组,将所示血管出现狭窄者定义为脑血管异常组,根据血管狭窄程度进一步分为轻度狭窄(<50%)、中度狭窄(50%~69%)、重度狭窄(70%~100%);记录脑动脉狭窄的部位,包括双侧颈内动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、基底动脉、大脑后动脉、左右椎动脉;以及狭窄动脉支数,分为单支、双支与三支及以上。

1.2.3 分组标准

根据患者FPG水平分为A组:FPG<5.6 mmol/L; B组:FPG 5.6~7.0 mmol/L; C组:FPG>7.0 mmol/L。其中,FPG>7.0 mmol/L组包括未服用任何降糖药物和服用降糖药物仍未能有效控制血糖的患者。

1.3 统计学方法

应用SPSS19.0软件进行数据处理,满足正态分布及方差齐性的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,组间单因素分析采用*t*检验;不满足正态分布和(或)方差齐性的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,均数比较采用秩和检验。计数资料以率表示,组间比较采用卡方检验。对单因素分析 $P \leq 0.05$ 的参数,作为自变量进行多因素二分类Logistic回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

本研究共有307例住院患者入组,其中,脑血管狭窄组221例,脑血管正常组86例。脑血管狭窄组较脑血管正常组患者高血压、糖尿病、冠心病患病率升高,年龄、FPG、TC、LDL-C以及NIHSS评分水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data

指标	脑血管狭窄组(n=221)	脑血管正常组(n=86)	<i>t</i> 值或 χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	65.38 ± 11.46	61.95 ± 11.54	2.340	0.021
男性(%)	64.3	72.3	2.261	0.133
高血压(%)	79.6	68.6	4.198	0.040
糖尿病(%)	33.5	17.4	7.740	0.005
冠心病(%)	9.0	2.3	4.208	0.040
FPG(mmol/L)	6.67 ± 2.63	5.53 ± 1.01	5.480	<0.001
TC(mmol/L)	4.57 ± 1.34	4.31 ± 0.87	2.000	0.047
TG(mmol/L)	1.70 ± 1.13	1.67 ± 0.91	0.220	0.827
LDL-C(mmol/L)	2.98 ± 1.01	2.77 ± 0.69	2.000	0.046
HDL-C(mmol/L)	1.05 ± 0.25	1.06 ± 0.32	-0.370	0.715
NIHSS评分(分)	4.63 ± 3.73	2.94 ± 2.40	4.658	<0.001

2.2 脑血管狭窄的影响因素分析

将患者年龄、性别、高血压、冠心病及上述差异有统计学意义的生化指标(FPG、TC、LDL-C)作为自变量,脑血管狭窄为因变量进行二元Logistic回归分析。结果显示,年龄(OR=1.024, $P=0.044$)、FPG(OR=1.401, $P=0.001$)对脑血管狭窄的影响显著(表2)。

2.3 不同年龄不同血糖水平组脑血管狭窄情况

依据中华人民共和国老年人权益保障法规定:60周岁以上为老年人。将患者分为年龄<60岁组共104例,再根据FPG水平分为A组52例,B组25例,C组27例3个亚组;年龄≥60岁组共203例,再根据FPG水平分为A组118例,B组44例,C组41例3个亚组。各组受累动脉均以大脑中动脉病变比例最高;年龄<60岁组中,B组较A组的重度病变占比升高($P=0.041$),三支及以上病变占比升高($P=0.014$);

C组较A组的中度病变($P=0.037$)、重度病变($P=0.012$)、三支及以上病变($P=0.003$)占比均升高;而C

组正常病变占比少于A组($P=0.007$)和B组($P=0.016$);年龄 ≥ 60 岁组中,C组较A组的重度病变占比升高($P=0.009$),三支及以上病变占比升高($P=0.023$),且正常病变占比少于A组($P=0.022$)和B组($P=0.002$);而B组与A组重度病变、三支及以上病变无显著差异($P > 0.05$,表3)。

表2 Logistic回归分析

Table 2 Logistic regression model analysis

自变量	B	P	OR	95%CI
年龄	0.025	0.044	1.025	1.001~1.050
性别	-0.254	0.408	0.775	0.424~1.417
高血压	0.423	0.164	1.527	0.842~2.818
冠心病	1.325	0.087	3.762	0.824~17.174
FPG	0.337	0.001	1.400	1.153~1.701
TC	-0.127	0.690	0.881	0.472~1.643
LDL-C	0.405	0.351	1.499	0.640~3.511

3 讨论

本研究表明,高血压、高血脂、糖尿病和心脏疾病均能对脑血管狭窄产生影响,是临床的重点干预对象。一项样本量为26 919例的国际性病例对照研究提出,血压、血脂、血糖、心脏疾病等危险因素

表3 不同年龄不同血糖水平头颅MRA情况比较

Table 3 Comparison of MRA in different age groups with different fasting plasma glucose levels (%)

观察指标	年龄 < 60岁			年龄 ≥ 60 岁		
	A组(n=52)	B组(n=25)	C组(n=27)	A组(n=118)	B组(n=44)	C组(n=41)
病变部位						
大脑前动脉	9.6	8.0	18.5	13.6	20.5	21.9
大脑中动脉	32.7	28.0	66.7 [#]	44.9	50.0	56.1
大脑后动脉	5.8	28.0	22.2	30.5	31.8	31.7
颈内动脉	25	12.0	25.9	28.8	31.8	43.9
椎动脉	1.9	24.0	11.1	14.4	4.5	19.5
基底动脉	9.6	12.0	11.1	11.0	9.1	12.2
狭窄程度						
轻度	26.9	20	22.2	29.7	29.5	22.0
中度	13.5	8.0	33.3 [#]	16.9	9.1	21.9
重度	15.4	36 [*]	40.7 [*]	24.6	22.7	46.3 [#]
病变支数						
正常	40.4	40.0	11.1 [#]	27.1	38.6	9.8 [#]
单支	26.9	20.0	29.6	19.5	6.8	12.2
双支	23.1	8.0	22.2	15.3	9.1	19.5
三支及以上	9.6	32.0 [*]	37.0 [*]	38.1	45.5	58.5 [*]

与A组比较,^{*} $P < 0.05$;与B组比较,[#] $P < 0.05$ 。

在不同地区、不同种族人群中均与卒中发病率密切相关^[2]。其中血压、血脂是促进血管粥样硬化产生发展的主要原因,包括氧化应激损伤、内皮功能障碍、炎症反应等损伤阶段。粥样硬化的本质是脂质沉积物的累积,血浆中血脂升高、渗透性改变或管壁压力增加可使活性氧过量产生、血管舒张功能损害及通透性增加,可导致内皮破坏及血管重塑。LDL等物质若进入破裂的内皮层,可经氧化、巨噬细胞吞噬等形成脂质条纹,而增殖的平滑肌细胞经过迁移可在内皮下形成纤维帽,并经细胞因子调节导致斑块硬化。该粥样斑块好发于血流动力学不稳

定的血管分叉处,若稳定增长可逐渐堵塞血管,导致血管狭窄,若斑块破裂、脱落可堵塞远端管径较小的血管,产生急性缺血损伤^[7-8],通过早期干预潜在的可控危险因素可有效防治缺血性卒中^[2]。大量研究表明,降压药^[9]、他汀类降脂药^[10]、抗血小板药以及抗凝药^[11]可有效降低高危人群心脑血管事件的发生。而本研究的Logistic回归分析结果中未发现高血压、冠心病、高血脂病史对脑血管狭窄产生显著影响,这可能与样本量小以及未对其他混杂因素,如不同患者用药情况进行区分有关。

我国已成为全球范围内糖尿病的最大流行地

区,2013年我国慢性病和风险因素监测研究显示,成年人糖尿病患病率为10.9%,糖尿病前期患病率为35.7%,高血糖对大血管并发症的影响也受到越来越多的关注^[12]。本研究从Logistic回归分析结果可以看出,FPG、年龄对缺血性脑卒中患者脑血管狭窄的影响显著。因此,研究脑血管狭窄程度需同时考虑FPG水平与年龄的影响,这与陈晓庆等^[13]研究结果一致,不同年龄段患者的FPG对血管病变的影响程度各异。本研究显示,FPG对于不同年龄患者的脑血管狭窄程度影响不同。①年龄<60岁的患者,随着FPG增加,脑血管狭窄程度及病变支数均有所增加,FPG 5.6~7.0 mmol/L患者的脑血管狭窄严重程度显著高于FPG正常患者,处于脑血管狭窄高风险状态,严格控制FPG对于降低这部分人群的脑血管事件有重要意义。②年龄≥60岁的患者,FPG 5.6~7.0 mmol/L阶段的脑血管狭窄程度与正常FPG者无明显差别,只有当FPG>7.0 mmol/L时,脑血管狭窄程度相对于正常FPG时的差异才有统计学意义。有研究表明,严格的血糖控制可能引起严重低血糖反应,而低血糖可能通过氧化应激、兴奋性中毒、锌释放、PARP-1激活和线粒体功能障碍等机制引起神经元损伤,导致认知障碍、异常行为、癫痫发作,最终导致昏迷、不可逆的脑损伤甚至死亡^[14]。老年人对于低血糖的反应性和敏感性下降,极易发生漏诊或误诊^[15],因此可考虑放宽老年人FPG的控制标准。考虑本研究样本量不足且未进行随访研究,无法充分说明FPG水平与大血管长期获益的关系,今后需进一步扩大样本量进行探讨。

综上所述,随着FPG增加,脑血管狭窄程度加重;随着年龄增加,FPG对脑血管狭窄程度的影响相对减小。年龄<60岁的患者FPG控制在5.6 mmol/L以下,年龄≥60岁的患者FPG控制在7.0 mmol/L以下将可能降低脑血管狭窄的程度。因此,监测空腹血糖,根据年龄个体化制定降糖方案或许可有效防治脑血管缺血性损伤,为老年患者带来更大的临床获益。

[参考文献]

[1] 何 俐. 卒中一级预防风险评估与用药原则[J]. 中国卒中杂志,2018,13(6):538-541
[2] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study [J]. Lancet, 2016, 388

(10046):761-775

[3] Saremi A, Bahn GD, Reaven PD. A link between hypoglycemia and progression of atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) [J]. Diabetes Care, 2016, 39(3):448-454
[4] Kirkman MS, Mahmud H, Korytkowski MT. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(1):81-96
[5] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257
[6] Schaefer PW, Pulli B, Copen WA, et al. Combining MRI with NIHSS thresholds to predict outcome in acute ischemic stroke: value for patient selection [J]. AJNR, 2015, 36(2):259-264
[7] Renna R, Pilato F, Profice P, et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(3):e221-e227
[8] Hurtubise J, Mclellan K, Durr K, et al. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2016, 18(12):82
[9] Pai PY, Muo CH, Sung FC, et al. Angiotensin receptor blockers (ARB) outperform angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic stroke prevention in patients with hypertension and diabetes - A real-world population study in Taiwan [J]. Int J Cardiol, 2016, 215:114-119
[10] Choi JC, Lee JS, Park TH, et al. Effect of pre-stroke statin use on stroke severity and early functional recovery: a retrospective cohort study [J]. BMC Neurol, 2015, 15:120
[11] Lanitis T, Kongnakorn T, Jacobson L, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin and aspirin in Sweden for stroke prevention in patients with atrial fibrillation [J]. Thromb Res, 2014, 134(2):278-287
[12] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2523
[13] 陈晓庆, 张震宇, 王 翔, 等. 不同年龄患者空腹血糖与冠脉病变的相关性 [J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(2):116-118
[14] Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death [J]. J Clin Invest, 2007, 117(4):868-870
[15] 谷成英, 李梅霞, 贺艳菊, 等. 上海郊区老年2型糖尿病伴低血糖症60例临床特点 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7):1756-1758

[收稿日期] 2018-07-19