



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.013>

· 论著 ·

脑卒中严重程度对基线血糖水平与静脉溶栓后早期神经功能恶化相关性的影响

田必江 郭志良

【摘要】 目的 探讨基线血糖水平与早期神经功能恶化(END)的相关性,并研究卒中严重程度对二者关系的影响。**方法** 纳入2010年5月~2017年5月于苏州大学附属第二医院接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中(AIS)患者360例,根据入院时测定的基线血糖四分位水平,将其依次分为Q1组(血糖<6.2 mmol/L,85例)、Q2组(6.2 mmol/L≤血糖<7.2 mmol/L,93例)、Q3组(7.2 mmol/L≤血糖<8.9 mmol/L,90例)和Q4组(血糖≥8.9 mmol/L,92例)。采用多因素 logistic 回归分析评估基线血糖水平与 END 的相关性;采用似然比检验评估血糖和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分对 END 的调节和交互作用;采用敏感性分析评估血糖水平与 END 的关联稳健性。**结果** 与血糖较低组患者相比,血糖较高组血压和血糖水平、高血压、糖尿病及发生 END 患者比例均更高,饮酒患者比例更低($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,基线血糖水平与 END 独立关联($P<0.05$)。敏感性分析(排除症状性出血转化人群),进一步证实血糖与 END 具有独立相关性($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,在中重度卒中(NIHSS 评分≥6分)患者中基线血糖水平升高与 END 发生风险升高相关($P=0.002$)。血糖(连续变量和四分位变量)与 NIHSS 评分的交互检验均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 基线血糖水平与 END 独立相关,卒中严重程度可影响二者之间的相关性。

【关键词】 脑卒中; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 基线血糖水平; 早期神经功能恶化; 静脉溶栓

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

尽管机械取栓的应用更新了急性缺血性卒中(AIS)的治疗指南,但重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓(IVT)仍是发病4.5 h内AIS的首选基础疗法^[1-2]。IVT后早期神经功能恶化(END)与不良预后和死亡率有关;IVT后出血导致 END 的患者仅占21.4%,缺血性 END 是更常见的原因^[3-4]。缺血性 END 的机制主要与再通血管内残留血栓及改变的血流状态诱导的血栓进展和扩大有关。在栓子负荷较高的患者中,溶栓后栓子未完全清除和栓子残端暴露,继发血栓形成的可能性更大。在这类中重度卒中患者中,如有适宜的促栓环境(如高糖),新的血栓形成可能会继续^[3-6]。相反,栓子负荷不大的轻度卒中患者,其栓子可能已被 rt-PA 完全清除,血流通畅的情况下可能不易形成新的血栓,即不易发生 END。简言之,

由于血栓进展的起始因素被清除,即使有适宜的促栓环境(如高糖),血栓形成和扩大及随后发生 END 的可能性仍较低^[3-6]。然而,关于基线血糖水平与 IVT 后 END 关系的报道较少,且脑卒中严重程度是否影响血糖与 END 之间的关系仍未明确。基于此点,本研究旨在探讨脑卒中严重程度对血糖与 END 之间的相关性是否会产生影响。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2010年5月~2017年5月于苏州大学附属第二医院接受静脉溶栓治疗的 AIS 患者360例,其中男244例、女116例,年龄51~77岁,中位年龄66(55,74)岁。纳入标准:(1)均由中国苏州综合卒中中心苏州卒中登记系统^[7]中连续录入;(2)均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[8]中 AIS 的诊断标准;(3)年龄≥18岁;(4)发病时间<4.5 h;(5)接受 rt-PA 静脉溶栓且未接受桥接取栓治疗^[7]。排除标准:(1)症状发生时间不明确;(2)卒中模拟病

基金项目:苏州市医疗卫生科技创新资助项目(SKY2022160)

作者单位:554199 贵州铜仁,松桃苗族自治县人民医院神经内科(田必江);苏州大学附属第二医院神经内科(郭志良)

通讯作者:郭志良,E-mail:guozhiliang3@163.com

或类卒中;(3)恶性肿瘤;(4)血糖等基线数据不全或患者失访。本研究经苏州大学附属第二医院伦理委员会审核批准。

2. 方法:收集所有患者一般临床资料,包括性别、年龄、血压(收缩压、舒张压)、潜在的卒中危险因素(既往病史、吸烟饮酒史)、卒中病因、发病到溶栓时间(OTT)、症状性颅内出血(sICH)、END 发生情况及入院时(基线)和静脉溶栓后 24 h 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;收集实验室检查指标,包括基线低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、随机血糖水平。sICH 定义参照欧洲急性卒中合作研究 II (ECASS-II) 标准^[9]。END 定义^[10]:从基线到静脉溶栓后 24 h, NIHSS 评分增加≥2 分或导致死亡。根据基线血糖四分位水平,将所有患者分为 Q1 组(血糖<6.2 mmol/L, 85 例)、Q2 组(6.2 mmol/L≤血糖<7.2 mmol/L, 93 例)、Q3 组(7.2 mmol/L≤血糖<8.9 mmol/L, 90 例)和 Q4 组(血糖≥8.9 mmol/L, 92 例)。根据脑卒中严重程度^[13](NIHSS 评分<6 分/NIHSS 评分≥6 分)将患者分为轻度卒中(NIHSS 评分<6 分)及中重度卒中(NIHSS 评分≥6 分)。

3. 统计学处理:应用 Empower Stats 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Fisher 精确概率法或 Kruskal

Wallis 秩和检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估基线血糖水平与 END 的相关性;采用似然比检验评估血糖和 NIHSS 评分对 END 的调节和交互作用;采用敏感性分析评估基线血糖水平与未合并 sICH 患者 END 的关联稳健性^[11-12]。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 4 组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:360 例 AIS 患者中 14.44% (52/360) 发生 END,基线血糖(8.095±3.161)mmol/L。Q1~Q4 组患者血糖水平依次升高;与 Q1 组相比,Q2 和 Q4 组收缩压及 Q4 组高血压患者比例均更高,Q2 和 Q4 组饮酒患者比例均更低;Q4 组糖尿病及发生 END 患者比例均高于其余 3 组($P < 0.05$)。见表 1。

2. AIS 患者基线血糖水平与静脉溶栓后 END 的相关性:调整潜在的混杂因素(调整 II)后,多因素 logistic 回归分析结果显示,基线血糖水平与静脉溶栓后 END 独立关联($P = 0.002$);轻度卒中患者基线血糖水平与静脉溶栓后 END 无相关性($P = 0.499$);中重度卒中患者基线血糖水平升高与 END 发生风险升高相关($P = 0.002$);血糖连续变量和四分位变量与 NIHSS 评分(NIHSS 评分<6 分比 NIHSS 评分≥6 分)

表 1 不同血糖水平组患者一般临床资料及实验室检查指标比较[例,(%)]

组别	例数	女性	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	既往病史						吸烟史
				高血压	糖尿病	心房颤动	高脂血症	脑卒中	冠心病	
Q1 组	85	19(22.35)	62.74±12.86	59(69.41)	4(4.71)	27(31.76)	37(43.53)	18(21.18)	5(5.88)	44(51.76)
Q2 组	93	31(33.33)	64.02±13.07	75(80.65)	7(7.53)	26(27.96)	42(45.16)	12(12.90)	3(3.23)	31(33.33)
Q3 组	90	32(35.56)	61.98±13.99	66(73.33)	8(8.89)	28(31.11)	29(32.22)	12(13.33)	4(4.44)	33(36.67)
Q4 组	92	34(36.96)	66.79±10.53	81(88.04) ^a	52(56.52) ^{abc}	26(28.26)	48(52.17)	14(15.22)	5(5.43)	34(36.96)
$\chi^2/t/Z$ 值		1.755	2.530	3.601	49.657	0.160	2.457	0.960	0.276	2.457
P 值		0.155	0.057	0.014	<0.001	0.922	0.063	0.409	0.841	0.063

组别	例数	饮酒史	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	卒中病因				
					大动脉粥样硬化	小血管闭塞	心源性栓塞	其他病因	病因未明确
Q1 组	85	25(29.41)	143.78±18.62	81.87±14.28	33(38.82)	28(32.94)	16(18.82)	4(4.71)	4(4.71)
Q2 组	93	13(13.98) ^a	150.88±26.62 ^a	82.89±13.15	41(44.09)	27(29.03)	17(18.28)	8(8.60)	0(0)
Q3 组	90	20(22.22)	147.62±21.67	83.42±15.48	35(38.89)	30(33.33)	19(21.11)	3(3.33)	3(3.33)
Q4 组	92	14(15.22) ^a	152.80±20.49 ^a	79.65±12.43	47(51.09)	22(23.91)	20(21.74)	1(1.09)	2(2.17)
$\chi^2/t/Z$ 值		2.934	2.821	1.325			0.964		
P 值		0.034	0.039	0.266			0.257		

组别	例数	NIHSS 评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]		OTT(h, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	sICH	END
Q1 组	85	10.00(6.00, 14.00)		3.10±0.75	3.06±1.03	5.32±0.60	4(4.71)	10(11.76)
Q2 组	93	11.00(6.00, 16.00)		3.13±0.86	2.90±0.89	6.64±0.27 ^a	2(2.15)	11(11.83)
Q3 组	90	11.00(6.25, 14.75)		3.37±0.93	2.96±1.11	7.97±0.55 ^{ab}	3(3.33)	8(8.89)
Q4 组	92	10.00(5.75, 15.25)		3.20±1.00	3.20±0.83	12.25±3.44 ^{abc}	1(1.09)	23(25.00) ^{abc}
$\chi^2/t/Z$ 值		0.438		1.571	1.591	253.819	0.791	3.934
P 值		0.942		0.196	0.191	<0.001	0.497	0.009

注:与 Q1 组比较, ^a $P < 0.05$;与 Q2 组比较, ^b $P < 0.05$;与 Q3 组比较, ^c $P < 0.05$

表 2 AIS 患者基线血糖水平与静脉溶栓后 END 的多因素 logistic 回归分析结果

变量	轻度卒中		中重度卒中		全部患者	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
未调整						
血糖水平(连续变量)	0.965(0.783~1.190)	0.740	1.178(1.077~1.289)	<0.001	1.132(1.047~1.224)	0.002
血糖四分类变量						
Q1	1.000		1.000		1.000	
Q2	0.425(0.069~2.613)	0.356	1.403(0.470~4.187)	0.544	1.005(0.404~2.502)	0.991
Q3	0.447(0.073~2.758)	0.386	0.921(0.281~3.016)	0.891	0.731(0.274~1.949)	0.531
Q4	0.895(0.193~4.143)	0.887	3.673(1.361~9.913)	0.010	2.501(1.111~5.630)	0.027
趋势性检验 P 值	0.924		0.010		0.026	
调整 I						
血糖水平(连续变量)	0.944(0.753~1.184)	0.620	1.184(1.081~1.295)	<0.001	1.136(1.050~1.230)	0.002
血糖四分类变量						
Q1	1.000		1.000		1.000	
Q2	0.356(0.054~2.342)	0.283	1.463(0.488~4.384)	0.497	1.034(0.413~2.586)	0.944
Q3	0.411(0.062~2.722)	0.356	0.984(0.299~3.241)	0.978	0.779(0.290~2.089)	0.619
Q4	0.682(0.136~3.418)	0.642	3.911(1.430~10.695)	0.008	2.536(1.114~5.774)	0.027
趋势性检验 P 值	0.756		0.008		0.025	
调整 II						
血糖水平(连续变量)	0.803(0.425~1.517)	0.499	1.281(1.096~1.497)	0.002	1.226(1.079~1.392)	0.002
血糖四分类变量						
Q1	1.000		1.000		1.000	
Q2	0.496(0.034~7.222)	0.608	7.245(1.329~39.498)	0.022	2.188(0.689~6.950)	0.184
Q3	0.314(0.015~6.563)	0.455	2.610(0.485~14.047)	0.264	0.879(0.266~2.906)	0.832
Q4	0.250(0.006~10.296)	0.465	32.073(5.113~201.178)	<0.001	6.865(2.113~22.308)	0.001
趋势性检验 P 值	0.399		0.002		0.013	

注:调整 I:调整了年龄、女性;调整 II:调整了与 END 显著相关的变量($P<0.10$),或血糖对 END 的估计值变化超过 10%的变量(年龄、性别、糖尿病、心房颤动、高脂血症、脑卒中、饮酒、卒中病因、基线 NIHSS 评分、收缩压、舒张压、LDL-C、OTT、sICH)

表 3 AIS 患者基线血糖水平与未合并 sICH END 的敏感性分析

变量	未调整		调整 I		调整 II	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
血糖水平(连续变量)	1.160(1.071~1.257)	<0.001	1.163(1.073~1.261)	<0.001	1.225(1.076~1.395)	0.002
血糖(四分类变量)						
Q1	1.000		1.000		1.000	
Q2	1.160(0.412~3.271)	0.779	1.173(0.414~3.318)	0.764	1.985(0.589~6.689)	0.269
Q3	0.925(0.310~2.763)	0.889	0.955(0.319~2.864)	0.935	0.913(0.257~3.241)	0.888
Q4	3.576(1.442~8.864)	0.006	3.575(1.428~8.952)	0.007	7.021(2.087~23.619)	0.002
趋势性检验 P 值	0.003		0.003		0.009	

注:调整 I:调整了年龄、女性;调整 II:调整了与 END 显著相关的变量($P<0.10$),或血糖对 END 的估计值变化超过 10%的变量(年龄、性别、糖尿病、心房颤动、高脂血症、脑卒中、饮酒、卒中病因、基线 NIHSS 评分、收缩压、舒张压、LDL-C、OTT、sICH)

的交互检验均具有统计学意义($P=0.015,P=0.007$),提示血糖对 END 的影响随着脑卒中严重程度不同而变化。END 的发生风险随 AIS 患者血糖水平的增加而增加,调整潜在的混杂因素(调整 II)后趋势性检验 P 值为 0.013,见表 2。在敏感性分析中,研究者排除脑出血对结果的潜在干扰,排除了合并 sICH 的患者(10 例)。调整潜在的混杂因素(调整 II)后,多因素 logistic 回归分析结果显示,血糖水平(连续变量)与未合并 sICH 患者 END 之间的正相关关系仍保持统计学显著性($P=0.002$);END 的发生风险随 AIS 患者血糖水平的增加而增加,调整潜在的混杂因素(调整 II)后趋势性检验 P 值为 0.009,见表 3。

讨 论

本研究显示,入院时基线血糖升高的 AIS 患者在 24 h 后 END 的风险增加。这一结果与之前的研究结果一致,即空腹血糖/糖化血红蛋白比值越高,发生 END 和功能预后不良的风险越高^[14-15]。然而,这些研究仅关注了血糖与其他指标的联合应用,并未对基线血糖与 END 的关系单独进行研究,也未探讨脑卒中严重程度对这种相关性的影响。本研究旨在探讨脑卒中严重程度是否会影响基线血糖水平与 END 之间的相关性。我们发现,在 NIHSS 评分 ≥ 6 分的患者中,血糖与 END 独立相关;但在轻度卒中患者(NIHSS <6)中,

其与 END 无关。这些结果可能为揭示静脉溶栓后哪些患者适合接受降糖治疗提供了新的思路;提示对病情较重的卒中静脉溶栓患者进行降糖治疗,对预防 END 有重要意义。

血糖与 END 的相关性因脑卒中严重程度不同而异的机制尚未明确,但可能与血栓进展引起的缺血性脑损伤有关。首先,我们发现在多因素分析中,当将 sICH 作为混杂因素纳入调整时,血糖独立于 sICH 与 END 显著相关。此外,在排除了 sICH 患者的敏感性分析中,血糖与 END 的相关性也没有发生变化。这些结果均表明,缺血而非出血是造成静脉溶栓后血糖与 END 相关性的主要原因。其次,静脉溶栓后缺血性 END 的机制主要与残留栓子和血流状态改变导致的血栓进展和扩大有关。对于栓子负荷较高的患者(通常脑卒中严重程度较高),溶栓后栓子未完全清除和栓子残端暴露,继发血栓形成的可能性较大^[3-6]。在这类患者中,如有适宜的促栓环境(如高糖),新的血栓形成可能会继续。因此,本研究重点关注了 NIHSS 评分 ≥ 6 分的患者,发现血糖与 END 独立相关。而栓子负荷不大的轻度卒中患者,其栓子可能已被 rt-PA 完全清除,可能不太容易发生新的血栓形成,即血管不太容易再次狭窄或闭塞^[3-6]。简而言之,由于血栓进展的起始因素被清除,即使有适宜的促栓环境(如高糖),血栓形成、扩大以及随后的 END 可能性仍然较低。但目前这些机制分析仅为初步探讨,需要进一步基础研究加以验证。

综上,基线血糖水平与 END 独立相关;而脑卒中严重程度影响血糖与 END 之间的相关性。这些发现有助于更好地了解缺血性 END 的发病机制,并为将来降糖治疗临床试验中的患者筛选(血栓负荷相对较重的严重卒中)提供了一定的参考。本研究局限性在于为单中心回顾性研究,样本量较小;且我们的研究队列仅代表接受 rt-PA 静脉溶栓的患者人群;因此,我们的结果可能无法推广到整个脑卒中患者群体,需要对其他样本的 AIS 患者,尤其是对机械取栓未完全再通的患者进行进一步研究以验证。此外,我们既没有探讨血糖影响血栓扩散和 END 的机制,也没有在组织学或影像学上研究血栓形成及进展的变化,这些将是我们

下一步工作的重点。

参 考 文 献

- [1] 郭志良,肖国栋.急性缺血性卒中机械取栓治疗技术概述[J].临床内科杂志,2023,40(7):449-452.
- [2] 杨光,陈奎.急性缺血性脑卒中患者血清 D-二聚体、中性粒细胞与淋巴细胞比值、C 反应蛋白/白蛋白与静脉溶栓预后的相关性分析[J].临床内科杂志,2024,41(8):544-546.
- [3] Mitsias PD. Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis: Still No End in Sight in the Quest for Understanding END[J]. Stroke, 2020, 51(9): 2615-2617.
- [4] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(1): 87-94.
- [5] Tisserand M, Seners P, Turc G, et al. Mechanisms of unexplained neurological deterioration after intravenous thrombolysis[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3527-3534.
- [6] Seners P, Hurford R, Tisserand M, et al. Is Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis Associated With Thrombus Extension? [J]. Stroke, 2017, 48(2): 348-352.
- [7] Shi J, Shi R, Qin W, et al. Dynamic Changes in Fibrinogen and Prognosis of Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis [J]. Neurotox Res, 2020, 38(3): 775-784.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators [J]. Lancet, 1998, 352(9136): 1245-1251.
- [10] Han Q, You S, Maeda T, et al. Predictors of early versus delayed neurological deterioration after thrombolysis for ischemic stroke: ENCHANT-ED study [J]. Cerebrovasc Dis, 2024. [Epub ahead of print]
- [11] Guo Z, Hou J, Yu S, et al. Eosinophils, Stroke-Associated Pneumonia, and Outcome After Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 830858.
- [12] Guo Z, Xu G, Wang R, et al. Free thyroxine, brain frailty and clock drawing test performance in patients with acute minor stroke or transient ischaemic attack [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 96(2): 175-183.
- [13] Chen HS, Cui Y, Li XQ, et al. Effect of Remote Ischemic Conditioning vs Usual Care on Neurologic Function in Patients With Acute Moderate Ischemic Stroke: The RICAMIS Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2022, 328(7): 627-636.
- [14] Wang L, Cheng Q, Hu T, et al. Impact of Stress Hyperglycemia on Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Intravenous Thrombolysis [J]. Front Neurol, 2022, 13: 870872.
- [15] Cheng Y, Ying A, Lin Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, hyperglycemia, and outcomes in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. Brain Behav, 2020, 10(9): e01741.

(收稿日期:2024-06-21)

(本文编辑:高婷)