

# 血糖变异性对2型糖尿病并发缺血性脑卒中的影响： 一项多中心、回顾性研究

史凌燕<sup>1</sup>，梁晓正<sup>2</sup>，吕玉琳<sup>2</sup>，刘艳<sup>3</sup>

(1.北京市西城区金融街社区卫生服务中心 内科,北京 100033; 2.上海艾莎医学科技有限公司;  
3.大同市第三人民医院 内分泌科)

**摘要:**目的:探讨血糖变异性对T2DM(2型糖尿病)并发缺血性脑卒中的影响。方法:一项多中心、回顾性研究。共计纳入2015-01-01~2018-12-31期间28家医院的7458例病人。病人按是否发生缺血性脑卒中分:脑卒中组(310例)和非脑卒中组(7148例)。收集病人CV(血糖变异系数)等相关资料。按照CV数值四分位分组病人, CV < 12.55%组1868例、CV为12.55~21.52%组1862例、CV为21.52~32.86%组1867例、CV > 32.86%组1861例。采用Kaplan-Meier法计算缺血性卒中累积发生率,Cox回归分析T2DM并发缺血性脑卒中的影响因素。结果:(1)两组在年龄( $69.19 \pm 10.59$  vs  $58.70 \pm 12.21$ ,  $P < .0001$ )、HDL-C ( $1.0$  mmol/L (28.39% vs 37.77%,  $P = 0.0008$ )、高血压史(72.90% vs 37.46%,  $P < .0001$ )、心房扑动/颤动史(6.45% vs 1.06%,  $P < .0001$ )及CV( $26.98 \pm 15.53$  vs  $24.40 \pm 15.81$ ,  $P = 0.0048$ )比较,差异均具有统计学意义;(2)CV四分位后,四组病人缺血性脑卒中的累计发生率分别为3.37%、3.71%、3.86%、5.70%,有显著差异( $P = 0.0015$ );(3)缺血性脑卒中影响因素:CV > 32.86%(HR=1.430,  $P = 0.0294$ )、高血压史(HR=2.207,  $P < 0.0001$ )、心房扑动/颤动(HR=2.044,  $P = 0.0043$ )。结论:高血糖变异性是T2DM并发缺血性脑卒中的风险因素。

**关键词:**血糖变异性;缺血性脑卒中;T2DM

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** B

**文章编号:** 2095-512X(2020)03-0275-04

由于人口老龄化加速以及生活方式的巨大转变,2型糖尿病(T2DM)患病率呈上升趋势。T2DM慢性并发症高发、早发,给国家带来沉重负担<sup>[1]</sup>。在新诊断的T2DM病人中,糖尿病肾病及糖尿病视网膜膜病变的患病率均高达10.4%,糖尿病外周动脉疾病患病率高达9.8%,糖尿病周围神经病变患病率达3.3%<sup>[2]</sup>。早期识别存在T2DM并发症危险因素的病人、早期诊断及早期治疗干预将有助于防止并发症的发生、发展以及降低相关死亡率<sup>[3]</sup>。

脑卒中作为T2DM严重并发症之一,是近十几年来导致我国居民早逝的首位死亡原因<sup>[4]</sup>。高血糖变异性是心血管疾病的风险因素<sup>[5]</sup>。早期识别卒中高危人群有助于早期干预、早期治疗,从而降低T2DM病人缺血性脑卒中的发生风险。

本研究拟通过回顾性分析长期血糖变异性与缺血性脑卒中发生风险的相关性,以期识别T2DM缺血性脑卒中高危人群提供一种新的工具。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究为一项多中心、回顾性研究。纳入2015-01-01~2018-12-31间28家医院就诊的T2DM病人,收集空腹血糖测量值,计算血糖变异系数(coefficient of variation, CV),探究长期血糖变异性与T2DM病人缺血性脑卒中发生风险的关系。

### 1.2 病例选择

**入选标准:**(1)2015-01-01~2018-12-31期间年龄 $\geq 18$ 周岁的T2DM病人;(2)2015-01-01~2018-12-31间行空腹血糖检测 $\geq 3$ 次。本研究将这一期间内所进行的第一次空腹血糖检测定义为首次空腹血糖,并将最后一次血糖检测定义为末次空腹血糖。排除标准:(1)妊娠女性;(2)在末次空腹血糖检测之前有下列病史:①缺血性脑卒中和/或②严重肝功能不全和/或③严重肾功能不全。

本研究基于电子医疗记录、ICD编码(E11.901/O24.121)、或正在接受降糖药物治疗判断就诊者是否为2DM;基于电子医疗记录、ICD编码(I63.501/I63.502)、或头颅CT/磁共振检查结果判断就诊者是

收稿日期:2020-01-26;修回日期:2020-04-25

作者简介:史凌燕(1975-),女,北京市西城区金融街社区卫生服务中心内科副主任医师。

通讯作者:刘艳,主任医师,E-mail:liuyannew@sina.com 大同市第三人民医院内分泌科,037001

否发生缺血性脑卒中。

### 1.3 资料收集

首次与末次空腹血糖检测期间收集血脂检测结果等病人基本资料(如有多次检查结果,则将最后一次检测数据作为基线资料);收集入选病人在末次空腹血糖检测之后缺血性脑卒中相关资料。

### 1.4 统计分析

变异系数计算方法:(SD ÷ 血糖均值) × 100%<sup>[6]</sup>。应用SAS 9.4统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示;计数资料以百分比表示;采用Kaplan-Meier法

计算缺血性卒中累积发生率,组间比较行Log-rank检验;采用Cox回归分析缺血性脑卒中的风险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

脑卒中组病人310例,非脑卒中组7148例。年龄、HDL-C、高血压史、心房扑动/颤动史及CV两组间比较均有显著差异( $P < 0.05$ )(见表1)。

表1 基线临床资料

	脑卒中组 N=310	非脑卒中组 N=7148	P值
男性(n,%)	156(50.32%)	3330(46.58%)	0.1968
年龄(岁)	69.19 ± 10.59	58.70 ± 12.21	<.0001
<sup>a</sup> 病程(a)	2.66 ± 2.52	2.71 ± 2.56	0.7509
TG(甘油三酯)≥2.3mmol/L(n,%)	60(19.35%)	1385(19.38%)	0.9926
TC(总胆固醇)≥6.2mmol/L(n,%)	39(12.58%)	933(13.05%)	0.8091
HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇) < 1.0mmol/L(n,%)	88(28.39%)	2700(37.77%)	0.0008
LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)≥4.1mmol/L(n,%)	30(9.68%)	803(11.23%)	0.3943
<sup>b</sup> 心房扑动/颤动(n,%)	20(6.45%)	76(1.06%)	<.0001
高血压史(n,%)	226(72.90%)	2678(37.46%)	<.0001
HbA1c(%)	7.79 ± 2.13	7.79 ± 2.38	0.9917
CV(%)	26.98 ± 15.53	24.40 ± 15.81	0.0048

(1)血脂检测:两组血脂异常的患者比例;(2)a. 自末次FPG收集时间追溯,至首次电子医疗记录/处方记录显示确诊为T2DM的时间间隔;(3)b. ICD编码(I48xx01/I48xx02/I48xx03/I48xx04/I48xx05/I48xx06/I48xx07/I48xx08)、电子医疗记录或心电图检测显示确诊心房扑动/颤动

### 2.2 缺血性脑卒中的发病情况

将所有病人按照CV进行四分位分组,从低到高分别为CV: < 12.55%、CV: 12.55~21.52%、CV: 21.52~32.86%、CV: > 32.86%,绘制K-M发病曲线(见图1)。缺血性卒中累积发生率分别为3.37%、3.71%、3.86%、5.70%,4组发生率有显著差异( $\chi^2 = 15.4496, P = 0.0015$ )。

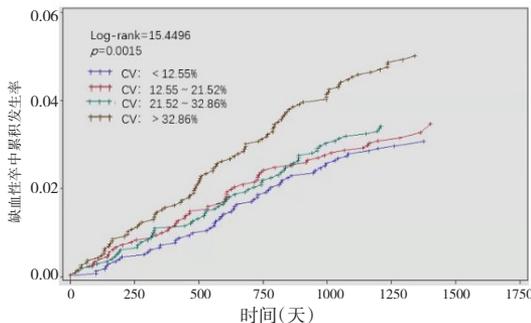


图1 缺血性卒中累积发生率曲线图

### 2.3 T2DM并发缺血性脑卒中的影响因素

根据上述比较结果,校正病人年龄和性别后,对CV、LDL-C、HDL-C等行Cox回归分析。分析结果显示,第四份位的血糖变异性、HDL-C (< 1.0 mmol/L)、高血压史、心房扑动/颤动是影响缺血性脑卒中发生率的危险因素( $P < 0.05$ )(见表2)。

## 3 讨论

血糖变异性、空腹血糖、餐后血糖和HbA1c被认为是T2DM治疗的四个重要指标,已有多项研究显示,基于空腹血糖,餐后血糖,HbA1c动态水平监测的血糖变异性对T2DM慢性并发症的不良临床预后均具有指导性意义<sup>[7,8]</sup>。高血糖变异性是T2DM慢性并发症的独立危险因素,并可增加致残和并发症复发的风险。一项研究显示,在新诊断的T2DM病人中,高血糖变异性与心血管疾病的严重程度相

表2 T2DM并发缺血性脑卒中的Cox回归分析

	b值	标准误	Wald值	风险比	95% CI	P
CV: < 12.55%	-	-	-	1	-	-
CV: 12.55%~21.52%	-0.07869	0.17995	0.6619	0.924	0.650-1.315	0.6619
CV: 21.52%~32.86%	-0.06679	0.17618	0.1437	0.935	0.662-1.321	0.7046
CV: > 32.86%	0.35792	0.16435	4.7429	1.430	1.036-1.974	0.0294
LDL-C(≥6.2 vs < 6.2mmol/L)	0.76290	0.51669	2.1801	2.144	0.779-5.904	0.1398
HDL-C(< 1.0 vs ≥1.0mmol/L)	-0.21771	0.13207	2.7172	0.804	0.621-1.042	0.0993
高血压史(有 vs 无)	0.79183	0.13787	32.9857	2.207	1.685-2.892	< 0.0001
心房扑动/颤动(有 vs 无)	0.71513	0.25055	8.1468	2.044	1.251-3.341	0.0043

关<sup>[9]</sup>。Okada 等人的研究显示高血糖变异性与冠状动脉斑块易损性相关,是斑块负荷增加及纤维含量降低的决定因素之一<sup>[10]</sup>。另外一项研究对 864 例急性冠脉综合征病人进行为期 30 天的随访,也发现高血糖变异性与心血管和脑血管事件之间存在相关性<sup>[11]</sup>。Young Seo 等人的一项研究表明,在糖尿病合并缺血性脑卒中的病人中,血糖波动与较差的临床预后有关<sup>[12]</sup>。

高血糖可加强氧化应激反应而血糖波动比稳态高血糖可引起更强的氧化应激反应<sup>[13,14]</sup>。高血糖变异性与氧化应激和内皮功能障碍显著相关,从而增加缺血性脑卒中发生风险。因此探究高血糖变异性对 T2DM 病人缺血性脑卒中发生风险的预测价值,对改善病人预后意义重大。

本研究是一项多中心、回顾性研究,旨在探究高血糖变异性是否可作为一种识别缺血性脑卒中高危人群的新型工具,以期为临床实践提供指导性建议并采取措施进行早期诊断、早期预防和早期治疗。本研究覆盖全国 8 省份 14 区县 28 家医院,覆盖范围广泛,纳入病人人数高达 7458 例,样本量庞大,且入选人群均具有一定的区域代表性。因此本调查结果对临床实践具有一定启示意义。

综上所述,本研究结果可为 T2DM 病人缺血性脑卒中的早期预防和治疗带来一定的启示。在临床实践中,血糖变异度可作为 T2DM 病人发生缺血性脑卒中早期预防的辨识性工具,以及时干预高危病人。本研究为多中心研究,各个医院实验室检查方法未做统一要求,会对结果分析产生影响,只能对早期干预提供指导性的建议。在未来的研究中,可将重点集中在早期检测、评估等方面,通过前瞻性试验明确早期干预是否能改善临床结果。

参考文献

[1] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus— present and future perspectives [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012;8(4):228–236

[2] Khalil SA, Megallaa MH, Rohoma KH, et al. Prevalence of Chronic Diabetic Complications in Newly Diagnosed versus Known Type 2 Diabetic Subjects in a Sample of Alexandria Population, Egypt [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019;15(1):74–83

[3] Maffi P, Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data [J]. *Dev Ophthalmol*, 2017;60:1–5

[4] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019;394(10204):1145–1158

[5] 崔蕾,王楚涵,崔欣,等. 大面积急性脑梗死病人血糖变异性的发生情况 及其对病人近期预后的影响 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019;41(1):67–70

[6] Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019;7(3):221–230

[7] Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, et al. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011;13(8):813–818

[8] Saisho Y, Tanaka C, Tanaka K, et al. Relationships among different glycaemic variability indices obtained by continuous glucose monitoring [J]. *Primary Care Diabetes*, 2015;9(4):290–296

[9] Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycaemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011;10(1):19

[10] Okada K, Hibi K, Gohbara M, et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015;14(1):111

[11] Su G, Mi SH, Tao H, et al. Impact of admission glycaemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction [J]. *Diabetes Care*, 2013;36(4):1026–1032

- [12] Kim YS, Kim C, Jung KH, et al. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke [J]. PLoS One, 2017; 12 (9) : e0183894
- [13] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. Diabetes, 2005;54(6):1615-1625
- [14] Elost A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia [J]. J Exp Med, 2008;205 (10):2409-2017

(上接第 267 页)

且观察组 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平低于对照组, GSH-PX、SOD 高于对照组, 差异有统计学意义。提示丙戊酸镁缓释片应用于双相情感障碍躁狂发作患者可明显下调炎症水平, 调节氧化应激。这考虑与丙戊酸镁缓释片影响转录因子、诱导肝脏 GSH-PX 合成等有关, 但具体机理有待进一步实验明确。

本研究还显示: 治疗 4wk、8wk, 两组 BRMS 评分均降低, 且观察组均低于对照组, 差异有统计学意义; 观察组治疗 8 周总有效率为 93.88%, 高于对照组 (73.47%)。提示丙戊酸镁缓释片可提高双相情感障碍躁狂发作患者的治疗效果。分析为: 丙戊酸镁缓释片可有效调节突触前神经元, 抑制  $\gamma$ -氨基丁酸受体活性, 调节神经兴奋性, 达到抗躁狂目的; 其还可影响蛋白激酶路径, 促神经再生, 改善认知功能损害。相关研究也显示: 加用丙戊酸镁缓释片的治疗组效果优于单一用药组。另一方面, 疗效的提升考虑也与抑制了炎症反应、调节氧化应激等有关。此外, 本次观察组与对照组不良反应率 (14.29%对比 12.24%) 比较, 差异无统计学意义。说明丙戊酸镁缓释片不会增加联合用药不良反应, 安全性高。

综上所述, 丙戊酸镁缓释片可明显调节炎症与氧化应激水平, 提高双相情感障碍躁狂发作患者的治疗效果, 且不会增加不良反应, 安全可靠, 值得临床应用。本研究不足为缺乏远期随访、样本量不大, 今后将进一步实施对该类患者长期随访的大样本研究。

## 参考文献

- [1] 黄桥生, 蔡楚兰, 徐止浩, 等. 精神醒脑汤联合丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作疗效及对认知功能及炎性因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019; 37(01): 166-169
- [2] 李芳, 范悦斌, 张育芬, 等. 碳酸锂联合富马酸喹硫平片或丙戊酸镁缓释片治疗双相情感障碍躁狂发作的疗效[J]. 国际精神病学杂志, 2019; 46(01): 81-83
- [3] 杨婵娟, 张婵娟, 张晓菲, 等. 双相 I 型障碍不同疾病状态认知功能与氧化应激相关分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019; 45(7): 395-400
- [4] Alper Evrensel. Polydipsia as a Precursor of Manic Episode in Bipolar Affective Disorder Patients with Alcohol Use Disorder[J]. Clinical Psychopharmacology & Neuroscience the Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology, 2018; 16(1): 114-117
- [5] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001; 34(03): 184-188
- [6] 高申荣, 张菊华. 丙戊酸钠注射液与无抽搐电休克在中老年双相情感障碍躁狂发作治疗中的应用[J]. 中国全科医学, 2018; 021(0z1): 517-518
- [7] 兰寒菊, 苏文生, 蓝军. 丙戊酸镁治疗双相情感障碍对患者血清总胆红素、白蛋白、炎性因子水平和生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2019; 16(11): 112-115
- [8] Jinfeng Duan, Jianbo Lai, Dandan Wang, et al. Topiramate precipitating a manic episode in a bipolar patient comorbid with binge eating disorder: A case report[J]. Medicine, 2019; 98(17): e15287
- [9] 李洁, 李奕, 彭顺梅. 不同治疗方案对中老年双相抑郁发作患者认知功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2019; 32(9): 39-43
- [10] 段海水, 吕贝, 黄超. 碳酸锂联合喹硫平治疗双相情感障碍的临床研究[J]. 安徽医药, 2018; 22(4): 746-749
- [11] 牟静, 田聪聪, 孙岩, 等. 双相情感障碍患者血清白介素水平的改变[J]. 国际精神病学杂志, 2018; 45(3): 430-431
- [12] 李昱. 双相情感障碍混合发作与躁狂、抑郁发作患者血清细胞因子的水平比较[J]. 医学临床研究, 2018; 35(06): 1205-1207
- [13] 马建英, 杨勇. 富马酸喹硫平片联合碳酸锂对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2018; 15(2): 195-197
- [14] 黄雁雄, 徐贵云. 双相障碍患者认知功能损害机制的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2019; 46(4): 604-607
- [15] 潘晓鸥, 琚明亮, 巫珺, 等. 碳酸锂联合喹硫平对双相障碍抑郁发作的疗效及氧化应激水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2018; 20(11): 140-143