

## 血糖间隙对药物保守治疗脑卒中患者 症状性颅内出血的预测价值\*

赵蕾 魏岚 费晓璐

首都医科大学宣武医院, 北京 100053

**[摘要]** **目的** 探讨血糖间隙对药物保守治疗脑卒中患者症状性颅内出血的预测价值。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 1 月在首都医科大学宣武医院接受药物保守治疗的 133 例老年脑卒中患者进行回顾性分析, 按照是否发生症状性颅内出血分为发生组 (33 例) 和未发生组 (100 例), 收集两组临床相关资料, 使用多因素 logistic 回归分析影响症状性颅内出血发生的相关因素, 并绘制 ROC 曲线分析血糖间隙对症状性颅内出血发生的预测价值。**结果** 两组的年龄、饮酒史、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、合并高血压及血糖间隙比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 以有差异的指标作为自变量代入 logistic 回归方程, 结果显示: 年龄  $\geq 75$  岁、饮酒史、NIHSS 评分、伴有高血压、血糖间隙均为接受药物保守治疗的脑卒中患者症状性颅内出血发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线显示, 血糖间隙对脑卒中患者症状性颅内出血发生具有较高的预测价值 (曲线下面积为 0.898)。**结论** 血糖间隙是脑卒中患者症状性颅内出血发生的影响因素, 对脑卒中患者症状性颅内出血具有较高的预测价值。

**[关键词]** 脑卒中; 药物保守治疗; 症状性颅内出血; 血糖间隙

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.006

## Prediction Value of Glycemic Gap for Symptomatic Intracranial Hemorrhage in Patients with Stroke Treated with Conservative Medicine

Zhao Lei, Wei Lan, Fei Xiaolu

Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053

**[Abstract]** **Objective** To investigate the predictive value of glycemic gap in the conservative medicine treatment of symptomatic intracranial hemorrhage in stroke patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 133 elderly stroke patients who received conservative drug treatment in Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 2021 to January 2023. According to whether symptomatic intracranial hemorrhage occurred, they were divided into the occurrence group (33 cases) and the non-occurrence group (100 cases), and relevant clinical data of the two groups were collected. Multivariate logistic regression was used to analyze the related factors affecting the occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage, and ROC curve was drawn to analyze the predictive value of glycemic gap on the occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage. **Results** There were significant differences in age, drinking history, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, combined hypertension and glycemic gap between the two groups ( $P < 0.05$ ). Indicators with differences were substituted into logistic regression equations as independent variables, the results showed that age  $\geq 75$  years old, drinking history, NIHSS score, accompanied by hypertension and glycemic gap were all independent risk factors for symptomatic intracranial hemorrhage in stroke patients receiving conservative drug treatment ( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the glycemic gap had a high predictive value for symptomatic intracranial hemorrhage in stroke patients (area under the curve was 0.898). **Conclusion** Glycemic gap is an influential factor for symptomatic intracranial hemorrhage in stroke patients, and has a high predictive value for symptomatic intracranial hemorrhage in stroke patients.

**[Key words]** Stroke; Conservative medicine treatment; Symptomatic intracranial hemorrhage; Glycemic gap

随着经济的发展, 人们工作节奏加快、生活习惯变化, 临床显示脑卒中发病率呈上升趋势, 并逐渐向年轻化发展<sup>[1-2]</sup>。由于脑卒中是大脑细胞及组织坏死的一种疾病, 造成患者出现肢体无力、麻木、恶心、呕吐, 甚至发生口角歪斜、意识障碍及肢体瘫痪等症状, 对患者日常生活及身体健

康造成严重威胁, 因此引起临床学者的高度关注<sup>[3-4]</sup>。针对脑卒中患者临床诊治通常采取药物保守治疗, 通过抗血小板、抗凝及溶栓药物, 将患者血栓进行溶解, 促进脑组织修复及功能恢复, 降低复发风险, 具有较高的临床价值<sup>[5]</sup>。但有学者研究发现, 虽然脑卒中患者接受药物保守治疗具

\* 国家重点研发计划项目 (2020YFC2005505)

有一定临床价值,但部分患者会发生症状性颅内出血等情况<sup>[6]</sup>。症状性颅内出血是脑卒中患者治疗后出现的一种严重并发症,会造成患者神经功能损伤并产生后遗症,甚至危及患者生命<sup>[7]</sup>。因此积极分析影响药物保守治疗脑卒中患者症状性颅内出血的影响因素,对采取有效措施干预提高患者临床疗效具有重要意义。多种危重症疾病会由于多种机制造成短暂性血糖上升,致使内皮功能紊乱。血糖间隙作为患者入院血糖与平均血糖的差值,能够有效反映患者应激性血糖指标。马瑞聪等<sup>[8]</sup>研究发现,血糖间隙对急性心肌梗死患者发生心血管不良事件具有较高的预测价值。Lee等<sup>[9]</sup>研究发现,血糖间隙与脑卒中患者预后存在显著相关。基于此,本研究主要探究影响药物保守治疗脑卒中患者发生症状性颅内出血的影响因素,并分析血糖间隙对患者发生症状性颅内出血的预测价值,为临床实践提供指导。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年1月—2023年1月在首都医科大学宣武医院接受药物保守治疗的老年脑卒中患者进行回顾性分析,本研究经医院伦理委员会批准。纳入标准:①符合《大于16岁人群卒中和短暂性脑缺血发作的诊断和初期管理指南》<sup>[10]</sup>中相关诊断标准,并通过CT/MRI影像诊断确诊;②年龄≥60岁;③入院时收缩压在140~<220 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)之间,且舒张压≥80 mmHg;④无降压禁忌证;⑤临床资料完整。排除标准:①合并肿瘤、感染性疾病;②合并严重神经系统疾病或认知障碍;③近期使用糖皮质激素诊治者;④合并血液系统疾病;⑤无法进行随访调查者。本研究共纳入133例患者,其中33例(24.81%)发生症状性颅内出血为发生组,100例未发生症状性颅内出血者为未发生组,占比75.19%(100/133)。

### 1.2 方法

患者入院均接受常规检查,主治医师依据检查情况为患者制定相应的保守药物治疗方案。患

者入院后均抽取外周静脉血液样本,测定入院时血糖指标。使用高效液相色谱分析仪器(安捷伦科技有限公司,型号1260 Infinity II)检测糖化血红蛋白,计算平均葡萄糖和血糖间隙,平均葡萄糖=1.59×糖化血红蛋白-2.59,血糖间隙=入院时血糖-平均葡萄糖。

通过本院病历系统收集患者相关资料:①基本资料,包括年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、家族疾病史、文化程度、月收入情况及婚姻史;②临床疾病特征,包括高血压病、糖尿病、治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、抗血小板药物使用及抗凝药物使用;③实验室指标,包括收缩压、舒张压及血小板计数。

相关定义:①依据世界卫生组织对患者年龄进行划分,≥60岁为老年,其中60~74岁为年轻老年人<sup>[11]</sup>。②高血压诊断依据《2018年中国高血压防治指南》<sup>[12]</sup>中诊断标准,收缩压>140 mmHg,舒张压>90 mmHg。③糖尿病诊断依据《中国肥胖及2型糖尿病外科治疗指南》<sup>[13]</sup>中诊断标准,具有多尿、多食、多饮以及体质量降低等症状,空腹血糖≥7.0 mmol/L,随机血糖≥11.1 mmol/L。④NIHSS评分用来评估神经功能缺损程度,总分0~42分,分值越高表示神经功能缺损越严重<sup>[14]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS27.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验,非正态分布的计量资料转换为正态分布后行 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;采用二元logistic回归方程分析药物保守治疗脑卒中患者症状性颅内出血发生的影响因素;采用ROC曲线分析各因素对脑卒中患者症状性颅内出血发生的预测价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 症状性颅内出血发生的单因素分析

两组年龄、饮酒史、NIHSS评分、高血压病、血糖间隙比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 单因素分析结果

Tab. 1 Single factor analysis results

指标	未发生组(100例)	发生组(33例)	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]			0.424	0.515
男	58(58.00)	17(51.52)		
女	42(42.00)	16(48.48)		
年龄[例(%)]			8.527	0.003
60~74岁	68(68.00)	13(39.39)		
≥75岁	32(32.00)	20(60.61)		

续表 1 单因素分析结果

指标	未发生组(100 例)	发生组(33 例)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
体质量指数[例(%)]			0.004	0.951
$\leq 24$ kg/m <sup>2</sup>	60(60.00)	20(60.61)		
$> 24$ kg/m <sup>2</sup>	40(40.00)	13(39.39)		
吸烟史[例(%)]			0.213	0.644
有	32(32.00)	12(36.36)		
无	68(68.00)	21(63.64)		
家族疾病史[例(%)]			0.269	0.604
有	20(20.00)	8(24.24)		
无	80(80.00)	25(75.76)		
饮酒史[例(%)]			10.160	0.001
有	35(35.00)	22(66.67)		
无	65(65.00)	11(32.33)		
NIHSS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	25.75 $\pm$ 3.55	30.75 $\pm$ 3.25	7.159	<0.001
文化程度[例(%)]			0.756	0.385
初中及以下	45(45.00)	12(36.36)		
高中及以上	55(55.00)	21(63.64)		
高血压病[例(%)]			6.481	0.011
有	30(30.00)	18(57.58)		
无	70(70.00)	15(42.42)		
糖尿病[例(%)]			0.141	0.708
有	18(18.00)	5(15.15)		
无	82(82.00)	28(84.85)		
月收入[例(%)]			0.020	0.886
$\leq 3$ 000 元	38(38.00)	13(39.39)		
$> 3$ 000 元	62(62.00)	20(60.61)		
婚姻史[例(%)]			0.202	0.653
已婚	59(59.00)	18(54.55)		
其他	41(41.00)	15(45.45)		
抗血小板药物使用[例(%)]			0.030	0.861
有	35(35.00)	11(33.33)		
无	65(65.00)	22(66.67)		
使用抗凝药物[例(%)]	29(29.00)	10(30.30)	0.020	0.887
血糖间隙( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.52 $\pm$ 0.43	2.65 $\pm$ 0.52	12.408	<0.001
收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	145.75 $\pm$ 15.21	146.88 $\pm$ 15.85	0.366	0.715
舒张压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	82.05 $\pm$ 8.52	82.75 $\pm$ 8.35	0.411	0.682
血小板计数( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	182.05 $\pm$ 19.52	183.95 $\pm$ 20.21	0.481	0.632

## 2.2 症状性颅内出血发生的多因素分析

将症状性颅内出血作为因变量(未发生 = 0, 发生 = 1), 将年龄(60 ~ 74 岁 = 0,  $\geq 75$  岁 = 1)、饮酒史(无 = 0, 有 = 1)、NIHSS 评分(实测值)、高血压病(无 = 0, 有 = 1)、血糖

间隙(实测值)分别作为自变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示: 年龄  $\geq 75$  岁、饮酒史、NIHSS 评分、有高血压病、血糖间隙均为症状性颅内出血发生的危险因素(*OR* 值  $> 1$ , *P*  $< 0.05$ ), 见表 2。

表2 多因素 logistic 回归分析结果  
Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis results

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P 值	OR	95% CI
年龄	0.296	0.101	8.577	0.003	1.345	1.103 ~ 1.640
饮酒史	0.555	0.224	6.140	0.013	1.742	1.123 ~ 2.702
NIHSS 评分	0.672	0.272	6.104	0.013	1.958	1.149 ~ 3.337
高血压病	0.474	0.171	7.689	0.006	1.606	1.149 ~ 2.245
血糖间隙	0.950	0.105	81.504	<0.001	2.586	2.104 ~ 3.178

### 2.3 血糖间隙预测对症状性颅内出血发生的预测分析

ROC 曲线显示, 血糖间隙 ROC 曲线下面积为 0.898 (95% CI: 0.826 ~ 0.970), 约登指数为 0.738, 最佳阈值为 2.15 mmol/L, 最佳阈值的灵敏度为 78.8%, 特异度为 95.0%, 见图 1。

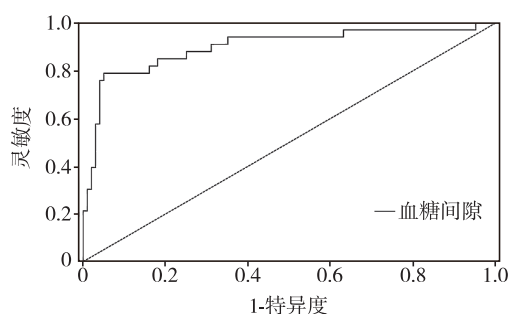


图1 ROC 曲线图

Fig. 1 Predictive value of glycemic gap

### 3 讨论

脑卒中具有发病率高、死亡率高、致残率高等特点, 成为全球重大公共卫生问题之一。在无法控制其发病率的前提下, 降低致死率和致残率也是临床迫切的需要。在预后方面, 症状性颅内出血作为其一个严重的并发症引起业界广泛关注, 深入研究其影响因素, 并对患者给予有效的干预, 对于脑卒中患者的预后意义重大。本研究显示, 年龄 $\geq 75$ 岁、饮酒史、NIHSS 评分、合并高血压均为脑卒中患者症状性颅内出血发生的独立危险因素。随着患者年龄的增加, 患者的组织器官等功能出现退化, 血管会逐渐狭窄僵硬, 血管脆弱程度会随之增加, 血液流动阻力上升, 血管破裂风险上升, 所以年龄作为症状性颅内出血的危险因素具有不可抗性。患者由于长期饮酒会造成大脑神经功能损伤, 血液黏稠度显著上升且高于正常群体的血液情况, 致使机体出现血脂上升、肝脏损伤、凝血功能异常, 从而进一步增加患者血管破裂发生的风险。Huang 等<sup>[15]</sup>通过研究进一步佐证了年龄、饮酒史与脑卒中患者发生症状性颅内出血之间的关系, 表明均为重要影响因素。结合本研究数据, 年龄、饮酒史在本研究样本中均为脑卒中患者接受保守药物治疗后颅内出血发生

的独立危险因素。NIHSS 评分是对患者神经功能损伤的一项评价指标。Jiang 等<sup>[16]</sup>通过对脑卒中患者静脉溶栓后症状性颅内出血风险进行预测, 发现 NIHSS 评分为其发生的重要独立影响因素, 并通过建立列线图预测模型显示其 AUC 为 0.864, 具有较高的预测价值。高血压会造成患者脑血管承受压力过大, 尤其是治疗后患者收缩压未得到显著改善且指标明显高于正常值时, 患者发生颅内出血情况加剧。张勃等<sup>[17]</sup>发现, 高血压为脑卒中患者治疗后发生症状性颅内出血的重要影响因素, logistic 回归分析得出 OR 值为 4.290。

本研究发现, 血糖间隙为脑卒中患者发生症状性颅内出血的独立危险因素, 血糖间隙对症状性颅内出血发生预测价值较高 (ROC 曲线下面积为 0.898)。Li 等<sup>[18]</sup>对静脉溶栓治疗的脑卒中患者进行研究, 同样发现血糖间隙对脑卒中的预后结局具有重要影响。血糖间隙是评估应激性高血糖的新指标, 能够有效反映患者受到疾病或应激反应引起的短暂性血糖升高, 应激性高血糖会增强机体氧化应激反应, 致使机体释放出肾上腺素、皮质醇等一系列应激性激素, 导致胰岛素抵抗发生, 同时促使肝脏释放更多葡萄糖至血液中, 使患者血糖指标上升, 促进患者血栓形成, 引起内皮功能紊乱及微循环功能破坏。脑卒中患者治疗后发生症状性颅内出血主要因为血管破裂。Li 等<sup>[19]</sup>研究发现, 血糖间隙是对机体血糖的体现, 而高血糖状态会致使内皮细胞损伤, 增加血管壁渗透性、引起血小板聚集, 从而进一步增加血管破裂的风险, 并通过 logistic 回归分析得出血糖间隙是血管内治疗后发生症状性颅内出血的重要危险因素。Wang 等<sup>[20]</sup>研究同样发现应激性血糖升高与脑卒中患者预后不良结局存在相关性。虽然国内外文献中未直接用数据证明血糖间隙对接受药物保守治疗脑卒中患者发生症状性颅内出血的影响, 但通过研究间接表明两者之间存在的联系, 而本研究数据进一步佐证血糖间隙是脑卒中患者接受药物保守治疗后发生症状性颅内出血的独立影响因素, 且对该事件的发生具有较高的预测价值。

本研究选取了在特定时间范围内的脑卒中患者作为研究对象, 这可能导致样本的局限性; 本研究采用回顾性队列研究设计, 无法完全排除潜

在的混杂因素和信息偏倚; 本研究仅在特定医疗机构进行, 该机构的特殊特征可能限制了研究结果的推广性。在解释研究结果时, 应考虑到这些局限性, 并将其纳入对研究结论的综合评估中。

### 参考文献

- [1] Kong T, Abdul Azeem M, Naeem A, et al. Epileptiform activity predicts epileptogenesis in cerebral hemorrhage [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9 (9): 1475 – 1480.
- [2] Perry L A, Rodrigues M, Al-Shahi Salman R, et al. Incident cerebral microbleeds after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2019, 50 (8): 2227 – 2230.
- [3] Minhas J S, Panerai R B, Swienton D, et al. Feasibility of improving cerebral autoregulation in acute intracerebral hemorrhage (BREATHE-ICH) study: results from an experimental interventional study [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15 (6): 627 – 637.
- [4] Powers W J. Stroke: intracranial volumes and pressures following cerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31 (9): 106637.
- [5] Warach S J, Ranta A, Kim J, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage with tenecteplase vs alteplase in patients with acute ischemic stroke: the comparative effectiveness of routine tenecteplase vs alteplase in acute ischemic stroke (CERTAIN) collaboration [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80 (7): 732 – 738.
- [6] 张森皓, 王雪扬, 吕晋浩, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者磁敏感加权成像不对称静脉征与临床预后的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24 (4): 343 – 346.  
Zhang S H, Wang X Y, Lv J H, et al. Association between asymmetrical vein sign on susceptibility-weighted imaging and clinical outcomes in elderly AIS patients [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2022, 24 (4): 343 – 346.
- [7] Clegg D J, Palmer B F. Potassium binding for conservative and preservative management of chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29 (1): 29 – 38.
- [8] 马瑞聪, 臧建波, 茆诗源, 等. 血糖间隙对急性心肌梗死患者院内主要不良心血管事件的预测价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26 (3): 29 – 33, 43.  
Ma R C, Gao J B, Mao S Y, et al. Predictive value of glycemic gap in predicting nosocomial major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Clin Med Prac*, 2022, 26 (3): 29 – 33, 43.
- [9] Lee M, Lim J S, Kim Y, et al. Effects of glycemic gap on post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients [J]. *Brain Sci*, 2021, 11 (5): 612.
- [10] 李正欢, 陈杨, 宋雪利, 等. 2019年NICE《大于16岁人群卒中和短暂性脑缺血发作的诊断和初期管理指南》解读(二) [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (7): 775 – 779.  
Li Z H, Chen Y, Song X L, et al. Interpretation of 2019 NICE Guidelines for the Diagnosis and Initial Management of Stroke and Transient Ischemic Attack in People Aged >16 Years (II) [J]. *Chin Gen Pract*, 2021, 24 (7): 775 – 779.
- [11] Xiao Q, Li X, Duan B, et al. Clinical significance of controlling nutritional status score (CONUT) in evaluating outcome of postoperative patients with gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 93.
- [12] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension—a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16 (3): 182 – 241.
- [13] 张光辉, 王存川. 中国肥胖及2型糖尿病外科治疗指南(2019版)解读 [J]. *临床外科杂志*, 2020, 28 (1): 46 – 48.  
Zhang G H, Wang C C. Interpretation of the Chinese guidelines for the surgical management of obesity and type 2 diabetes mellitus (2019 edition) [J]. *J Clin Surg*, 2020, 28 (1): 46 – 48.
- [14] Farooq S, Shkirkova K, Villablanca P, et al. National institutes of health stroke scale correlates well with initial intracerebral hemorrhage volume [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31 (4): 106348.
- [15] Huang Q, Song H Q, Ma Q F, et al. Effects of time delays on the therapeutic outcomes of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in the posterior circulation: an observational study [J]. *Brain Behav*, 2019, 9 (2): e01189.
- [16] Jiang Z, Xu D, Li H, et al. A novel nomogram to predict symptomatic intracranial hemorrhage in ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2023, 19: 993 – 1003.
- [17] 张勃, 李强. 急性缺血性脑卒中血管内治疗后症状性颅内出血的预测因素 [J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25 (6): 644 – 647.  
Zhang B, Li Q. The predictors of symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of acute ischemic stroke [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2018, 25 (6): 644 – 647.
- [18] Li G, Wang C, Wang S, et al. Clinical significance of stress hyperglycemic ratio and glycemic gap in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. *Clin Interv Aging*, 2022, 17: 1841 – 1849.
- [19] Li F, Ren Y, Cui X, et al. Postoperative hyperglycemia predicts symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment in patients with acute anterior circulation large artery occlusion [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 409: 116588.
- [20] Wang Y, Fan H, Duan W, et al. Elevated stress hyperglycemia and the presence of intracranial artery stenosis increase the risk of recurrent stroke [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 954916.

(2024-02-05 收稿)