

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.016

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.016>

血糖与4种炎性标志物升高对高龄急性缺血性卒中患者住院死亡风险的影响

刘晓昀¹, 陈艳², 耿同超¹, 谢甜甜¹, 陈津津¹, 张艳丽¹, 李刚¹, 刚书成¹, 李明泉¹

(1. 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院神经内科, 南京 210000;

2. 南京医科大学附属南京医院, 南京市第一医院口腔科, 南京 210000)

[摘要] 目的: 探索高龄急性缺血性卒中患者高血糖、炎性标志物及二者并存与患者住院死亡风险的关系。方法: 基于电子病历记录系统(electrical medical record, EMR)回顾性连续采集急性缺血性卒中患者人口学信息、入院空腹血糖、炎性标志物等数据, 根据临床结局进行分组, 比较组间人口学特征和临床指标, 筛选潜在影响临床结局的变量; 并以影响临床结局的变量为分组变量, 以临床结局为结局变量, 绘制ROC曲线并计算和比较各变量曲线下面积(area under the curve, AUC); 以住院时间为时间变量, 对研究对象进行生存分析。结果: 共926例患者纳入本研究, 其中住院期间死亡人数为377例; 校正人口学特征、既往病史和血液检测指标后, 高血压病史、冠心病史和CRP水平升高是患者住院死亡的相关因素($P < 0.05$), 而血糖和其他炎性标志物差异无统计学意义($P > 0.05$); ROC结果提示CRP曲线下面积大于其他变量($P = 0.04$), 阳性预测值(positive predictive value, PPV)为60.16%, 阴性预测值(negative predictive value, NPV)为73.06%; 生存分析结果提示CRP升高组和高血糖和白细胞升高患者死亡风险较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 炎性标志物水平升高是高龄急性缺血性卒中患者住院死亡的危险因素。

[关键词] 高龄; 急性缺血性卒中; 病死率; 炎性标志物; 高血糖

Effect of hyperglycemia and four elevated inflammatory biomarkers on the risk of in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients

LIU Xiaoyun¹, CHEN Yan², GENG Tongchao¹, XIE Tiantian¹, CHEN Jinjin¹, ZHANG Yanli¹, LI Gang¹,
GANG Shucheng¹, LI Mingquan¹

(1. Department of Neurology, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing 210000;

2. Department of Stomatology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China)

Abstract Objective: To investigate the association of in-hospital mortality with coexistence of hyperglycemia and elevated

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-02

通信作者 (Corresponding author): 李明泉, Email: lmqneurology@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81771424); 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院科研基金 (TKKY2611)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81771424) and Scientific Research Foundation of Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University (TKKY2611), China.

biomarkers of inflammation among elderly acute ischemic stroke patients. **Methods:** Based on the electrical medical record (EMR), we performed a retrospective study which consecutively collected data of the patients with acute ischemic stroke. After patients were grouped according clinical outcomes, demographic characteristics and clinical features were compared between groups in order to screen potential variables affecting clinical outcomes. Then, included variables were considered to be the indicators for grouping patients, with clinical outcomes as outcome variables, we performed ROC and its AUC respectively. With hospitalization time serving as time variable, survive analysis method was used to analyzed mortality risk between groups. **Results:** Nine hundred and twenty-six patients were enrolled in the final analysis, 377 patients of which were recorded dead during hospitalization (the dead group). After the adjustment of demographic characteristics, history of hypertension and prior stroke and elevated C-reactive protein (CRP) at admission were regarded as potential factors for the deaths of patients ($P < 0.05$). Whereas, serum glucose level and other three inflammatory biomarkers were similar between groups. The test of ROC among risk factors indicated that the AUC of CRP was larger than others ($P = 0.04$). The survival analysis failed demonstrate that the mortality in groups divided by CRP and hyperglycemia complicated with leukocytosis were higher than that in the control group. **Conclusion:** Elevated biomarkers of inflammation are risk factors for in-hospital mortality elderly patients with acute ischemic stroke.

Keywords elderly; acute ischemic stroke; mortality; biomarkers of inflammation; hyperglycemia

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是全球范围内最主要致残性和致死性疾病^[1], 并随年龄增长, 急性缺血性卒中发病率和致死率增高。由于危险因素增多、机体器官功能与生理代偿能力下降等原因, 在80岁以上的高龄患者中的AIS患病率和发病率不成比例地远高于普通人群^[2]。急性缺血性卒中的主要病因是动脉粥样硬化和不稳定性斑块形成, 全身炎症反应在其中亦具有重要作用^[3]。其中, 血白细胞计数、中性粒细胞百分比、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)是最重要的4种炎症反应标志物。长期以来, 关于血糖与AIS临床预后关系一直受到关注, 研究^[4]结果提示既往无糖尿病史AIS患者在病程急性期存在血糖水平升高, AIS患者高血糖水平可能加重缺血脑区的损伤, 从而增加患者死亡风险; 同时, 低强度的慢性炎症能够促进胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生。目前部分研究^[3]结果探讨了AIS患者同时存在血糖水平与炎症标志物升高对于临床结局的影响, 其结果尚不一致, 其中部分研究结果提示血糖水平与炎症标志物的升高与不良预后相关。然而, 目前尚无关于80岁以上高龄患者血糖水平与炎症标志物升高对AIS临床结局影响的研究。本研究旨在探讨80岁以上高龄AIS患者的炎症标志物水平升高和血糖水平偏高对其住院死亡风险的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为回顾性队列研究, 基于电子病历记录系统连续性纳入2013年1月至2016年6月因临床诊断为“急性脑梗死/急性缺血性卒中/急性缺血性脑血管病”入住南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院与南京大学医学院临床学院的年龄 ≥ 80 岁患者。AIS诊断标准为中国急性缺血性卒中诊治指南2010版^[5]。研究终点包括: 主要指标为事件终点(住院期间死亡), 次要指标为时间终点(至出院时无终点事件发生, 观察结束)。

纳入标准: 1)入院记录年龄 ≥ 80 岁; 2)临床结局记录明确; 3)发病至住院时间 < 2 周(急性期)。

排除标准: 1)分析主要指标(研究终点事件与入院血糖数值、炎症标志物)数据缺失者; 2)由于意外、自杀等非躯体疾病因素死亡者; 3)近3个月内急性脑血管病事件病史者; 4)非医疗因素终止治疗者; 5)实验室检查时间不明确者; 6)入院时合并严重器官衰竭、低血糖、血流动力学不稳定者。研究期间因AIS多次入院者提取其最近一次入院数据。

1.2 数据提取

通过对患者或家属进行入院基线数据采集, 包括人口学特征、病史、神经功能缺损程度评分、实

实验室检查和影像学结果。采集所有患者空腹血样进行血糖、血白细胞、中性粒细胞、红细胞沉降率检测数值。本研究将空腹血糖水平 ≥ 6.1 mmol/L定义为高血糖^[6]；白细胞计数 $\geq 10.0 \times 10^9$ /L定义为白细胞计数升高，中性粒细胞百分比 $\geq 74\%$ 定义为粒细胞升高，红细胞沉降率 ≥ 17 mm/h定义为红细胞沉降率增快^[7]。鉴于既往研究^[8]结果提示高龄患者存在氧化反应增强和低滴度炎症反应，可以预见高龄人群CRP浓度分布与普通人群不同，故本研究以研究人群血清CRP浓度分布下四分位数、中位数、上四分位数及第95分位数为该指标参考范围截断点，分别定义为正常水平、轻度升高、中度升高、重度升高和极高水平。本研究采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)作为脑梗死病情严重程度评分工具。临床结局包括住院死亡或神经功能缺损评分，记录方法如下：根据患者出院病历记录，临床结局记录为“死亡”或“存活”。其他合并症或卒中并发症依据入院诊断、出院诊断(死亡患者为死亡诊断)进行提取。因脑梗死灶大小、部位不作为病历记录常规内容，该项内容缺失较多，故本研究不将此指标作为分析变量。根据当时实行的急性脑梗死治疗指南，80岁以上不作为静脉溶栓和动脉内血管治疗适应证^[5]。本研究预定纳入人群中无静脉溶栓及超急性期动脉内血管治疗患者。

1.3 统计学处理

采用STATA 14.2统计软件与Graphpad Prism 8软件进行数据分析。组间连续性变量首先进行正态性检验，如符合正态分布采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，正态分布连续性变量组间比较选择单因素方差分析或校正参数检验方法进行比较；偏态分布数据则依据分布类型选择相应的数据表达方式[M($P_{25} \sim P_{75}$)]，偏态分布数据转换为等级(或无序)分类资料后组间比较采用非参数检验(等级数据采用秩和检验，无序分类变量应用检验)或Fisher精确概率法进行统计学比较。高血糖和炎症标志物(白细胞计数升高、中性粒细胞增多、ESR增快、CRP升高)与AIS患者临床结局关系的分析采用非条件性logistics回归分析。因炎症标志物包含四项指标，以出院临床结局为参考变量，分别以各炎症标志物为分组变量，绘制ROC曲线，以ROC曲线下面积作为该指标的诊断能力进行比较。以多因素logistics回归分析为基础，选择具有统计学意义的变量为协变量，住院时间为时间变量，临床结

局为因变量，绘制Kaplan-Meier曲线。本研究均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

共有926例患者纳入分析(图1)，其中存活出院549人，住院死亡377人，平均住院20.93 d。

2.1 人口学与临床特征

两组间年龄、性别分布、病程中合并肺炎、发病至入院时间、空腹血糖水平及红细胞沉降率升高比例差异均无统计学意义($P > 0.05$ ，表1)。其中死亡组糖尿病、冠心病、高脂血症比例、严重肾功能不全、入院NIHSS评分、空腹高血糖患者比例、白细胞计数(包括白细胞升高患者比例)、中性粒细胞计数、红细胞沉降率、CRP水平与住院时间均高于存活组；而死亡组的高血压患者比例、既往脑卒中病史比例则低于生存组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血糖和炎症标志物与临床结局的关系及预测价值

以血糖与炎症标志物均正常患者为对照组，采用非调整回归计算OR值，分别与血糖和炎症标志物水平升高组患者比较，结果提示血糖水平升高、白细胞升高、中性粒细胞升高、CRP水平升高、红细胞沉降率增快及血糖升高和炎症标志物升高均是住院死亡的危险因素(表2)。经多因素调整后结果显示：CRP水平升高、高血糖及白细胞升高的患者病死率高于对照组($P < 0.05$ ，表2)。

2.3 炎症标志物与临床结局 ROC 曲线比较

分别以4项炎症标志物为分组变量，出院临床结局为参考变量，绘制ROC曲线，以ROC曲线下面积作为该指标的诊断能力进行比较，结果显示：CRP的ROC曲线下面积最大(0.64)；以其灵敏度与特异度最佳处(敏感度为61.27%，特异度为72.13%)为截断值，血清CRP浓度为67.47 mg/L，进一步计算CRP与临床结局阳性预测值PPV为60.16%，阴性预测值NPV为73.06%(图1)。

2.4 血糖与炎症标志物对临床结局影响的多因素分析及生存分析

多因素logistics回归分析结果提示：CRP升高和高血糖合并白细胞升高为住院死亡的危险因素(表2)。以CRP升高合并高血糖和白细胞

升高为协变量, 临床结局为因变量, 住院时间为时间变量, 行COX比例风险模型分析并绘制Kaplan-Meier曲线(图2), 生存曲线结果显示:

CRP升高和高血糖合并白细胞升高分别作为分组变量, 组间患者住院死亡风险比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

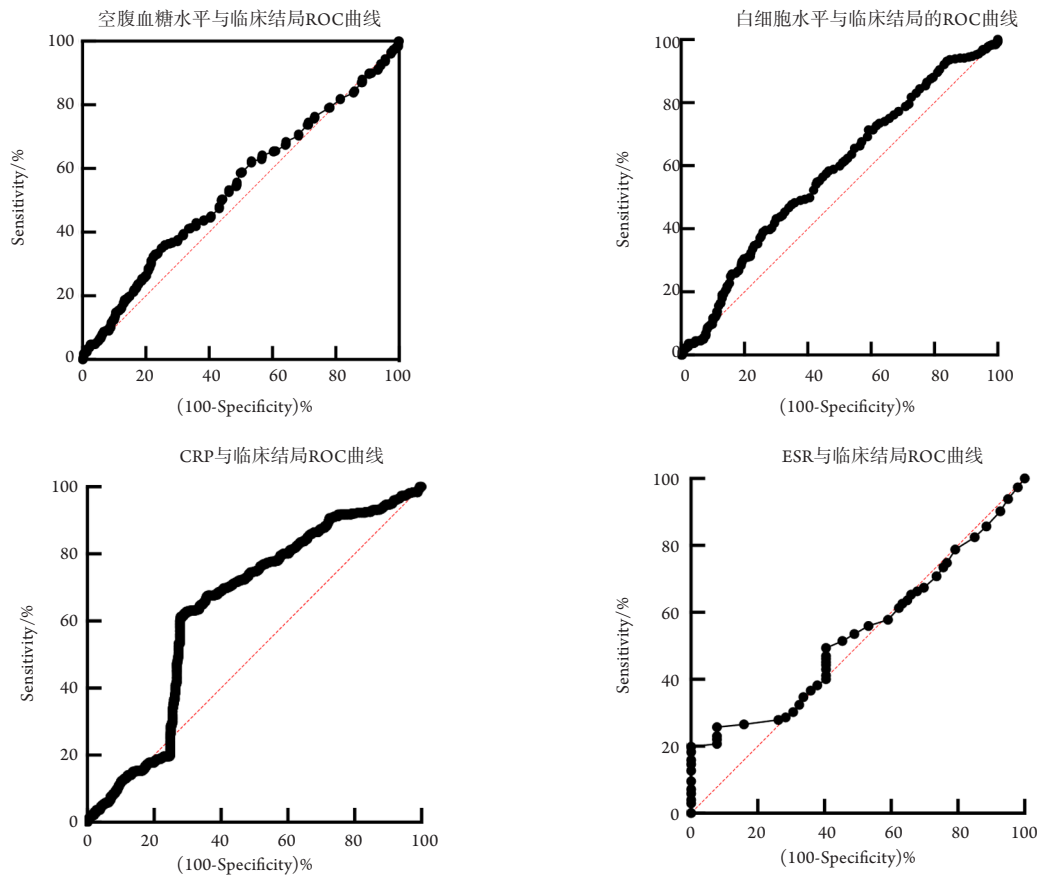


图1 四项炎症标志物水平与临床结局ROC曲线

Figure 1 ROC curve between inflammatory biomarkers level and clinical outcome

CRP ROC曲线下面积大于其他标志物曲线下面积($P<0.05$)。CRP截断值为67.47 mg/L, 敏感度为61.27%, 特异度为72.13%; PPV为60.16%, NPV为73.06%。sensitivity: 敏感度; specificity: 特异度; PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值。Area under ROC curve of CRP were significantly higher than others ($P<0.05$). CRP cutoff point is 67.47 mg/L, Sensitivity is 61.27%, Specificity is 72.13%, PPV is 60.16%, NPV is 73.06%. PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value.

表1 急性缺血性卒中基线人口学特征与临床特点

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of acute ischemic stroke

组别	n	年龄/岁	男性/ [例(%)]	临床特征分布/[例(%)]							入院NIHSS 评分
				高血压 病史	糖尿 病史	冠心 病史	高脂 血症	既往卒 中史	肺炎	严重 肾功能不全	
死亡组	377	86.02 ± 4.06	199 (52.79)	181 (48.01)	83 (22.02)	303 (80.37)	321 (85.15)	104 (27.59)	15 (3.98)	181 (48.01)	83 (22.02)
存活组	549	86.08 ± 3.94	306 (55.74)	290 (52.82)	90 (16.39)	273 (49.73)	425 (77.41)	250 (45.54)	33 (6.01)	290 (52.82)	90 (16.39)
P		0.81	0.38	<0.001	0.03	<0.001	0.003	<0.001	0.17	<0.001	<0.001

续表1

组别	发病至入院时间分布/[例(%)]					住院时间/d
	≤60 min	(60, 120] min	(120, 180] min	(180, 240] min	>240 min	
死亡组	303 (80.37)	321 (85.15)	104 (27.59)	15 (3.98)	69 (18.30)	27.16 ± 2.49
存活组	273 (49.73)	425 (77.41)	250 (45.54)	33 (6.01)	24 (4.37)	16.65 ± 3.61
P	0.57					<0.001

组别	梗死部位分布/[例(%)]		血糖		白细胞计数/ (×10 ⁹ ·L ⁻¹)	白细胞 升高/ [例(%)]	中性粒细 胞/%	红细胞沉降 率/(mm·h ⁻¹)
	前循环	后循环	空腹血糖/ (mmol·L ⁻¹)	空腹高血糖/ [例(%)]				
死亡组	193 (51.19)	184 (48.81)	6.51 ± 2.46	89 (23.61)	9.37 ± 4.11	147 (38.99)	0.74 ± 0.15	22.88 ± 15.94
存活组	443 (80.69)	106 (19.31)	6.22 ± 2.83	96 (17.49)	8.50 ± 4.13	144 (26.23)	0.71 ± 0.15	20.61 ± 12.79
P	<0.001		0.11	0.02	0.002	<0.001	0.006	0.02

组别	ESR ≥17 mm·h ⁻¹ / [例(%)]	CRP/(mg·L ⁻¹)	CRP/[例(%)]				
			正常(≤25%)	轻度升高 (25%, 50%]	中度升高 (50%, 75%]	重度升高 (75%, 95%]	极度升高 (>95%)
死亡组	218 (57.82)	69.04 (35.00~72.62)	53 (22.75)	69 (30.00)	159 (68.83)	76 (40.86)	20 (43.48)
存活组	324 (59.02)	35.89 (11.38~72)	180 (77.25)	164 (71.30)	72 (31.17)	110 (59.14)	26 (56.52)
P	0.72	<0.001	<0.001				

表2 血糖、炎性标志物升高患者住院病死率结果

Table 2 In-hospital mortality for patients with hyperglycemia and elevated inflammatory biomarkers

血糖、炎性标志物	n	死亡	OR (95%CI)
正常	133	29	1
高血糖	185	89	3.32 (2.02~5.48)
白细胞升高	291	147	3.66 (2.29~5.85)
中性粒细胞升高	272	130	3.28 (2.05~5.27)
CRP升高	466	256	4.37 (2.79~6.84)
ESR增快	542	218	2.41 (1.55~3.76)
高血糖和白细胞升高	72	45	5.98 (3.19~11.19)
高血糖和中性粒细胞增多	71	44	5.84 (3.12~10.96)
高血糖和ESR增快	109	48	2.82 (1.62~4.92)
高血糖和CRP升高	105	65	5.83 (3.30~10.28)

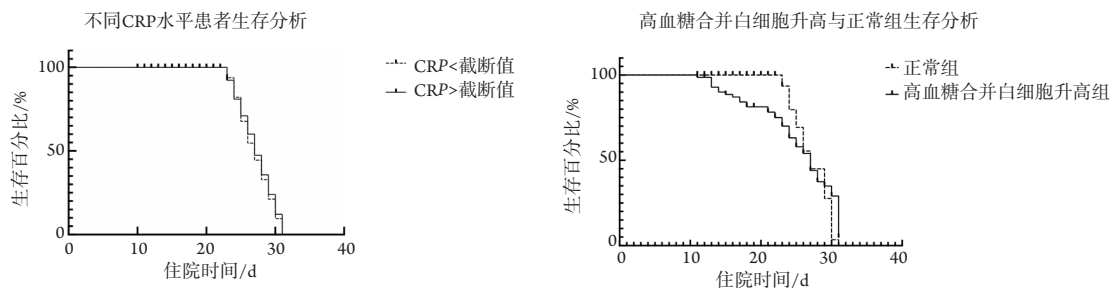


图2 分别以CRP、高血糖和白细胞升高为协变量，高龄急性缺血性卒中患者生存曲线，两变量分组患者住院生存比较差异无统计学意义

Figure 2 Survival curve of elderly patients with acute ischemic stroke when CRP, hyperglycemia combined with WBC elevated as covariables, separately. We failed to demonstrate significantly difference between groups

3 讨论

本研究是一项针对高龄急性缺血性卒中患者的血糖、4种炎性标志物及二者分别及同时升高对住院死亡风险影响的回顾性研究，结果提示高血糖水平与炎性标志物水平升高与死亡风险增高成正相关。多因素校正后结果提示：与血糖及炎性标志物水平正常组患者比较，CRP水平升高和高血糖合并白细胞升高为住院死亡独立危险因素，血糖升高单因素及伴随其他炎性标志物水平升高等变量未表现出增加死亡风险。COX比例风险模型结果提示：以CRP和是否存在高血糖和白细胞水平升高进行分组，患者生存时间差异无统计学意义。纳入研究对象无行静脉溶栓和超急性期血管内介入治疗患者，这与当时的治疗指南中静脉溶栓和超急性期血管内介入治疗的年龄限制是一致的^[5]。

既往部分研究^[3,9]结果显示：对于伴有全身炎症标志物升高的急性缺血性卒中患者预后结局较差。其中，白细胞计数升高是AIS急性期和慢性期不良预后的独立危险因素^[3,10]。AIS发病初始阶段的白细胞计数升高对卒中严重程度、72 h不良临床结局及出院残疾程度均有预测价值^[11]。本研究结果显示，入院白细胞计数升高与患者住院病死率正相关，与同类研究^[10]结果比较，本研究纳入的高龄患者白细胞计数升高引起的住院死亡风险高于普通人群。其他研究^[3,12]结果显示：红细胞沉降率、中性粒细胞比例升高均可引起AIS患者住院死亡风险增高。相比于既往研究设计，本研究纳入了CRP作为炎性标志物之一，结果表明基线水平的血清CRP升高导致的住院死亡风险高于其他炎性标志物。本研究对于4种炎性标志物与临床结局关系的预测能力进行评估，结果表明基线CRP升高对于

临床结局预测能力最高。本研究结果中，死亡患者比例为40.71%，与同类研究高龄患者病死率接近^[13]，除与既往同类研究存在共同偏倚因素外，本研究尚有以下可能的偏倚存在：1)研究方法学部分对于同一患者多次入院，提取数据为末次就诊记录，如患者多次就诊并发生死亡，则发生死亡的住院数据被纳入分析，故可导致样本病死率升高；2)本研究中部分病例为其他医疗机构转诊而来，故可能存在入院率偏倚(即伯克森偏倚)。

本研究结果显示：校正炎性标志物变量后，高血糖水平与住院病死率风险无相关性，其原因其一可能是高龄患者人群中基线血糖水平高于研究方法采用的普通人群参考界值，相对偏低的参考值可能稀释了血糖水平升高在高龄人群中对于AIS住院死亡风险的影响。其二，高龄患者糖代谢障碍发生率高于普通人群，本研究中血糖水平高于正常参考值的比例为40.60%，远高于其他研究中的人群，因此有必要在调整高龄人群中高血糖定义参考值后进一步明确二者的关联性。其三，高龄患者合并疾病率与合并用药比例高于普通人群，这些复杂的疾病和药物分布情况不可避免地对临床结局均会产生影响。目前多项研究^[14-15]结果表明高血糖为AIS不良预后的重要因素。一项随访15年的前瞻性队列研究^[16]结果表明：糖尿病患者罹患AIS风险高于非糖尿病人群。另外，关于血糖水平与AIS预后的研究^[14,17-18]结果显示：入院血糖水平升高与住院死亡风险及30 d病死率均存在正相关关系。本研究结果显示：入院高血糖水平与住院死亡风险存在相关性，在校正炎性标志物变量后，这种相关性未表现出统计学意义，这可能是由于高龄患者人群中糖代谢异常比例高于普通人群，依照普通人群的血糖正常值和高血糖定义并不适用于高龄患者，尚有待更多高龄患者

糖代谢相关研究明确高龄患者人群中血糖分布特征。既往多项研究结果显示高血糖水平可能促进炎症反应, 从而加重神经系统损伤^[3,19-20], 高血糖水平可能通过血管内皮细胞-中性粒细胞黏附性增高进一步损伤血管和神经系统^[21]。

AIS发病后血糖水平及炎症标志物水平升高的原因很多, 包括既往糖尿病史、应激性高血糖、感染、应激状态引起的炎症标志物升高等。本研究针对高龄患者的研究结果同既往部分研究结论是一致的, 即炎症标志物水平升高与AIS不良预后相关^[22-23]。本研究关于炎症标志物分别对临床结局预测能力进行评估, 结果显示CRP对于临床结局预测能力最高。而其他炎症指标预测能力低于CRP。既往研究结果显示: 与血糖正常患者比较, 高血糖患者中性粒细胞凋亡能力下降; 因此, 由于中性粒细胞增殖增加而凋亡减少, 体内中性粒细胞累计数量升高, 可通过募集于血管壁产生过量氧自由基、蛋白裂解酶及其他有害产物, 损伤血管壁, 导致血管通透性增加, 血脑屏障损伤后引起脑水肿, 从而加重神经系统损害^[24]。

此外, 本研究结果还发现既往卒中病史和高血压病史为生存出院的保护因素。这可能是由于高龄患者普遍存在血管硬化, 适度的高血压状态对于保证中枢神经系统的血供和缺血灶灌注是必要的保护因素。而既往卒中病史和慢性缺血状况则促进了脑实质体积的减小, 相对萎缩的脑实质为AIS病程中出现肿胀的脑实质提供了部分代偿空间, 可避免或缓解颅高压症状, 有利于降低急性期死亡风险。

本研究基于电子病例记录系统连续性纳入符合标准的AIS患者, 样本量较大, 分别采集了人口学与临床特征变量, 并纳入分析。本研究局限性包括: 1)本研究为回顾性观察性研究, 证据强度尚有改进的余地。2)研究纳入对象发病至入院时间异质性很大, 虽然本研究纳入标准限定为病程的急性期, 但仍有可能对结果产生一定的偏倚。3)高龄患者呼吸道疾病高发, 因此纳入的炎症指标中不排除与呼吸道或其他部位感染相关, 这与单纯卒中相关炎症指标升高具有一定的异质性。4)本研究纳入对象观察时间较短, 只对患者住院期间的信息进行了采集, 尚缺乏关于血糖、炎症标志物与远期临床结局关系的信息。5)除本研究所纳入变量外, 尚有其他多种因素影响AIS临床结局, 由于本研究基于电子病历系统进行回顾性分析, 未能纳入包括梗死灶大小等因素, 可能会对本研究结果产生一定的偏倚。

综上, 在高龄患者中炎症标志物水平升高为AIS不良临床结局的独立危险因素。与普通人群不同, 血糖水平升高并未显示出增加AIS患者住院死亡风险。结合高龄患者与普通人群血糖代谢标准可能存在异质性, 因此尚需调整高血糖标准后进一步探讨高血糖与住院死亡风险的关系。此外, 对于入院炎症标志物升高的AIS患者应更加制订有针对性的治疗策略, 改善其住院死亡风险和不良临床结局。

致谢

感谢南京大学医学院临床学院科教科与信息科为本研究数据收集所提供的帮助!

参考文献

1. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 913-924.
2. Leslie-Mazwi TM, Chandra RV, Simonsen CZ, et al. Elderly patients and intra-arterial stroke therapy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(12): 1713-1723.
3. Zhou J, Wu J, Zhang J, et al. Association of stroke clinical outcomes with coexistence of hyperglycemia and biomarkers of inflammation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6): 1250-1255.
4. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, et al. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: a mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy[J]. *Stroke*, 2006, 37(1): 267-273.
5. 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, 2(43): 2146-2153. Acute Ischemic Stroke Professional Committee of Cerebrovascular Diseases Branch of Chinese Medical Association. 2010 Chinese Guidelines for the Management of Acute Ischemic Stroke[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2010, 2(43): 2146-2153.
6. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, et al. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 american diabetes association standards of medical care in diabetes[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(8): 542-552.
7. Huang Y, Liu A, Liang L, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 10-15.
8. Castro-Costa E, Diniz BS, Firmo JOA, et al. Diabetes, depressive

- symptoms, and mortality risk in old age: The role of inflammation[J]. *Depress Anxiety*, 2019 [Epub ahead of print].
9. Abete I, Zulet MA, Goyenechea E, et al. Association of lifestyle, inflammatory factors, and dietary patterns with the risk of suffering a stroke: A case-control study[J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21(1): 70-78.
 10. Elkind MS, Cheng J, Rundek T, et al. Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004, 13(5): 220-227.
 11. Nardi K, Milia P, Eusebi P, et al. Admission leukocytosis in acute cerebral ischemia: influence on early outcome[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(8): 819-824.
 12. Haumer M, Amighi J, Exner M, et al. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease[J]. *J Vasc Surg*, 2005, 41(4): 610-617.
 13. Albright KC, Huang L, Blackburn J, et al. Racial differences in recurrent ischemic stroke risk and recurrent stroke case fatality[J]. *Neurology*, 2018, 91(19): e1741-e1750.
 14. Zonneveld TP, Nederkoorn PJ, Westendorp WF, et al. Hyperglycemia predicts poststroke infections in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2017, 88(15): 1415-1421.
 15. Tziomalos K, Dimitriou P, Bouziana SD, et al. Stress hyperglycemia and acute ischemic stroke in-hospital outcome[J]. *Metabolism*, 2017, 67: 99-105.
 16. Zhang Y, Galloway JM, Welty TK, et al. Incidence and risk factors for stroke in American Indians: the Strong Heart Study[J]. *Circulation*, 2008, 118(15): 1577-1584.
 17. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview[J]. *Stroke*, 2001, 32(10): 2426-2432.
 18. Snarska KK, Bachorzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, et al. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(1): 100-108.
 19. Zhang Z, Yan J, Shi H. Hyperglycemia as a Risk Factor of Ischemic Stroke[J]. *J Drug Metab Toxicol*, 2013, 4(4): 153.
 20. Wang YY, Lin SY, Chuang YH, et al. Adipose proinflammatory cytokine expression through sympathetic system is associated with hyperglycemia and insulin resistance in a rat ischemic stroke model[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(1): E155-163.
 21. Martini SR, Kent TA. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(3): 435-451.
 22. Yoon SS, Zheng ZJ. Elevated total white blood cell count with high blood glucose is associated with poor outcome after ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2005, 14(2): 88-93.
 23. Guo J, Yu L, Zhang J, et al. CRP gene polymorphism predicts post-stroke functional outcome in Han Chinese[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(4): 263-268.
 24. Couret D, Bourane S, Catan A, et al. A hemorrhagic transformation model of mechanical stroke therapy with acute hyperglycemia in mice[J]. *J Comp Neurol*, 2018, 526(6): 1006-1016.

本文引用: 刘晓昀, 陈艳, 耿同超, 谢甜甜, 陈津津, 张艳丽, 李刚, 刚书成, 李明泉. 血糖与4种炎性标志物升高对高龄急性缺血性卒中患者住院死亡风险的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 1951-1958. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.016

Cite this article as: LIU Xiaoyun, CHEN Yan, GENG Tongchao, XIE Tiantian, CHEN Jinjin, ZHANG Yanli, LI Gang, GANG Shucheng, LI Mingquan. Effect of hyperglycemia and four elevated inflammatory biomarkers on the risk of in-hospital mortality in acute is-chemic stroke patients[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 1951-1958. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.016