

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.016

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.016

高龄非糖尿病急性脑梗死患者入院随机血糖水平与临床结局关系的倾向值评分

陈津津¹, 於飞², 刘晓昀¹, 谢甜甜¹, 张艳丽¹, 张尔艳¹, 林先忠¹, 耿同超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. 解放军南京总医院龙蟠中路门诊部内科, 南京 210000)

[摘要] 目的: 探讨入院随机血糖水平与高龄急性脑梗死非糖尿病患者临床结局的关系。方法: 连续性纳入2013年1月至2016年6月在南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院与解放军南京总医院老年医学中心住院治疗年龄 ≥ 80 岁的急性脑梗死非糖尿病患者。收集患者的临床资料。分别以临床结局(住院期间的病死率)和入院血糖水平为区组和干预变量, 采用倾向值评分重新抽取组间协变量匹配的配对样本, 并评估入院血糖水平对临床结局的影响。结果: 根据临床结局, 将患者分为生存组459例, 死亡组294例。与生存组比较, 死亡组既往卒中史显著降低, 而高脂血症、贫血、高血压病、卒中后感染比例及NIHSS评分、C反应蛋白水平与住院时间显著升高($P < 0.05$); 两组间血糖水平差异无统计学意义($P = 0.11$)。多因素logistic回归分析显示: 血糖水平与临床结局无相关性, 但NIHSS评分、高血压病史、贫血及卒中后感染是死亡的危险因素(均 $P < 0.05$)。倾向值评分匹配分组后结果显示随机血糖水平两组间差异无统计学意义($P = 0.48$)。结论: 急性脑梗死非糖尿病患者入院血糖水平可能并不增加住院死亡风险。

[关键词] 急性脑梗死; 高血糖; 倾向值评分; 临床结局

Admission glucose with clinical outcomes in elderly non-diabetic patients with acute ischemic stroke: A propensity score matching study

CHEN Jinjin¹, YU Fei², LIU Xiaoyun¹, XIE Tiantian¹, ZHANG Yanli¹, ZHANG Eryan¹,
LIN Xianzhong¹, GENG Tongchao¹, LI Mingquan¹

(1. Department of Neurology, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210000;
2. Department of Internal Medicine, Longpan Clinic of Nanjign General Hospital of PLA, Nanjing 210000, China)

Abstract Objective: To investigate the influence of admission hyperglycemia on the clinical outcome in elderly non-diabetic

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-17

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项目 (TKKY2611)。This work was supported by National Natural Science Foundation (81771424) and Scientific Research Foundation of Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University (TKKY2611), China.

patients with acute ischemic stroke. **Methods:** We consecutively collected age older than 80 years non-diabetic patients who were diagnosed as acute ischemic from January 2013 to June 2016. We evaluated the correlation between hyperglycemia and clinical outcome after resampling by propensity score matching analysis, with clinical outcome (mortality during hospitalization) as a block variable and admission glucose level as treatment variable, respectively. **Results:** There were 459 patients were survived (a survival group) and 294 patients died (a death group) during hospitalization. Compared with the survival group, the proportion of history of stroke was lower significantly in the death group; whereas the proportion of hyperlipidemia, anemia, hypertension, post-stroke infection, NIHSS, length of stay, C-reactive protein were higher in the death group. We failed to demonstrate different glucose level significantly between the 2 groups ($P=0.11$). There was no correlation between glucose level and clinical outcome after adjusted by multiple variables. Meanwhile, NIHSS, history of hypertension, anemia and poststroke infection were independent risk factors for mortality ($P<0.05$). We failed found glucose levels different significantly between the survival group and the death group after propensity score matching ($P=0.48$). **Conclusion:** In non-diabetic acute ischemic stroke patients, admission hyperglycemia may not increase the risk of hospitalization death.

Keywords acute cerebral infarction; hyperglycemia; propensity score matching; clinical outcome

近年来多项研究^[1-2]显示: 血糖代谢障碍对于多种疾病的预后具有重要影响, 高血糖可能通过激活体内炎性反应参与疾病的病理生理过程。2017年一项以非糖尿病患者为研究对象的关于入院高血糖对于临床结局影响的研究^[3]显示: 入院高血糖与急性卒中不良临床预后(卒中后感染、功能残障)具有相关性, 提示入院高血糖或应激性高血糖水平对于急性脑梗死的预后具有一定的预测价值。然而, ≥ 80 岁患者的机体机能、共病特征异于其他患者。本研究回顾性分析 ≥ 80 岁的无糖尿病的急性脑梗死患者入院血糖水平与临床结局, 以期进一步明确其关联性。

1 对象与方法

1.1 对象

基于电子病历记录系统连续性纳入2013年1月至2016年6月在南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院与解放军南京总医院老年医学中心住院治疗的急性脑梗死患者为研究对象, 均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[4]中急性脑梗死的诊断标准。纳入标准: 1) 年龄 ≥ 80 岁; 2) 入院至出院时间 ≥ 96 h; 3) 临床结局记录明确; 4) 因脑梗死多次住院治疗的患者取其首次住院病历的记录资料。排除标准: 1) 分析主要变量(研究终点事件与入院血糖)数据缺失患者; 2) 由于意外、自杀等非躯体疾病因素死亡患者; 3) 非医疗因素终止治疗患者; 4) 实验室检查时间不明确; 5) 患者既往有糖尿病病史或应用降血糖药物治疗, 或入院后糖化血红蛋白水

平高于6.0%; 6) 除主要研究变量不可缺失外, 本研究认为人口学特征(年龄、性别)、既往疾病史数据缺失为非随机性, 该类变量数据缺失者予以剔除。

1.2 方法

1.2.1 数据提取方法

检索病案记录以下数据: 1) 一般临床资料, 包括人口学特征、NIHSS评分、吸烟史、糖尿病病史、高脂血症病史、高血压病史、心/脑血管事件病史。2) 实验室检查, 包括入院24 h内首次血糖值、血压、血常规(白细胞、C反应蛋白)、肝肾功能、血清电解质、血清脂质谱。吸烟定义为研究对象每天吸烟量1支以上, 且时间不短于3个月。血压在研究对象静息状态下坐位至少5 min, 使用袖带测压计进行测量。提取所有研究对象病历记录中入院随机血糖值, 包括床边血糖仪测定或静脉血生化检测中葡萄糖检测数值。根据既往研究和美国糖尿病协会标准^[3,5], 将入院随机血糖值 ≥ 7.8 mmol/L定义为高血糖。因急性脑梗死患者可伴随应激性高血糖, 故入院血糖值不作为糖尿病诊断依据。糖尿病定义: 既往明确的2型糖尿病病史; 目前应用糖尿病治疗药物; 实验室检查结果符合美国糖尿病学会与国际糖尿病联盟制定的标准^[6]。高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mmHg, 或目前服用抗高血压药物治疗^[7]。高脂血症定义为低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 3.62 mmol/L, 或TG ≥ 1.69 mmol/L, 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.03 mmol/L, 或研究对象目前应用降脂药物治疗。

1.2.2 临床结局的判定

以入院时间为观察起点, 至主要研究指标发生为研究终点。研究终点主要指标为事件终点(住院期间死亡)或时间终点(至出院时无事件终点发生, 观察结束)。

1.3 统计学处理

本研究中数据处理分析均采用Stata 14.2软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3.1 数据预处理与终点事件分组分析

血脂谱检测中TG, HDL-C, LDL-C数据缺失类型为完全随机缺失, 如缺失值不超过样本量 $1/50$, 则应用多重填补法予以填补; 如缺失值超过样本量 $1/50$, 则根据缺失变量数目依次减低的顺序将患者资料予以剔除, 直至含缺失值研究对象数量小于样本量 $1/50$ 。

1.3.2 组间单因素比较

各组连续型变量进行正态性检验, 如为正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 偏态分布则依据分布类型选择相应的数据表达方式[M(P_{25} , P_{75})]; 正态分布连续性变量组间比较采用单因素方差分析, 偏态分布数据转换为等级(或无序分类)资料后应用非参数检验(等级数据应用秩和检验, 无序分类变量应用 χ^2 检验)。

1.3.3 临床结局因素分析

以临床结局为因变量, 人口学特征、实验室检查结果为协变量, 行单因素与多因素logistic回归分析筛选影响急性脑梗死临床结局可能的危险

因素。因院内感染可能是作为住院时间与卒中后感染、住院时间与临床结局的关系潜在的混杂因素, 为避免该因素对因果关系推断可能产生的偏倚以及对主要危险因素的稀释作用, 故本研究回归分析中不将其作为卒中后感染和临床结局的危险因素。以临床结局为结果变量, 入院血糖水平为分组变量, 人口学和临床特征为协变量, 采用倾向值评分方法重新组成1:1匹配的协变量平衡的新样本后, 评估入院血糖对临床结局的影响。

2 结果

根据临床结局, 将患者分为生存组($n=459$), 死亡组($n=294$)。与生存组比较, 死亡组既往卒中史显著降低, 而高脂血症、贫血、高血压病、卒中后感染比例及NIHSS评分、C反应蛋白水平与住院时间显著升高($P < 0.05$); 两组间血糖水平差异无统计学意义($P=0.11$, 表1), 统计效能($1-\beta$)为81.05%。在校正人口学资料及临床特征等变量后, 多因素logistic回归分析显示: 血糖水平与临床结局无相关性, 但NIHSS评分、高血压病史、贫血及卒中后感染均是导致临床结局死亡的危险因素(均 $P < 0.05$, 表2)。为进一步明确血糖水平与临床结局的关系, 本研究采用倾向值评分匹配后共产生103个对子(206例)匹配样本。均衡检验结果提示组间协变量均衡性良好(表3), 血糖对临床结局产生的平均效应值(高血糖组/血糖正常组)差异无统计学意义($P=0.48$)。

表1 临床结局影响因素的单因素分析

Table 1 Univariable association analyses for clinical outcome

组别	<i>n</i>	年龄/岁	男性/[例(%)]	NIHSS	住院时间/d	高血压病/[例(%)]	高脂血症/[例(%)]
生存组	459	86.09 \pm 3.91	267 (58.17)	6.05 \pm 0.83	16.58 \pm 3.62	352 (76.69)	351 (76.47)
死亡组	294	85.93 \pm 4.03	177 (60.20)	7.27 \pm 2.38	27.06 \pm 2.49	271 (92.18)	247 (84.01)
χ^2/t		0.55	0.31	10.10	43.49	30.60	6.24
<i>P</i>		0.58	0.58	<0.01	<0.01	<0.01	0.013
组别	既往卒中史/[例(%)]	吸烟史/[例(%)]	C反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)	贫血/[例(%)]	卒中后感染/[例(%)]	
生存组	209 (45.53)	44 (9.59)	35.00 (10.5, 71.0)	5.48 \pm 1.01	169 (36.82)	47 (10.24)	
死亡组	86 (30.28)	26 (8.84)	68.99 (36.0, 72.5)	5.55 \pm 1.13	198 (67.35)	61 (20.75)	
χ^2/t	19.94	0.12	6.40	0.88	66.85	16.11	
<i>P</i>	<0.01	0.73	<0.01	0.38	<0.01	<0.01	

表2 患者临床结局的多因素logistic回归分析

Table 2 Multivariable logistic regression for clinical outcome

相关变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
男性	0.003	0.180	0.004	0.99	1.00	0.71~1.42
NIHSS	0.610	0.090	46.790	46.79	1.84	1.54~2.19
高脂血症	0.260	0.220	1.390	1.39	1.30	0.84~1.99
高血压病	1.090	0.270	16.650	16.65	2.97	1.76~5.00
卒中病史	-0.540	0.180	8.940	8.94	0.58	0.41~0.83
贫血	1.200	0.180	46.100	46.10	3.31	2.34~4.68
感染	0.630	0.270	5.480	5.48	1.88	1.11~3.20
C反应蛋白	0.002	0.002	1.040	1.04	1.00	1.00~1.01

表3 不同血糖水平之间患者临床特征比较和倾向值评分重新抽样后协变量比较

Table 3 Clinical characteristics of patients subtyped by blood glucose and covariable analyses after resampling by propensity score matching

组别	n	年龄/岁	男性/ [例(%)]	NIHSS	高血压病/ [例(%)]	高脂血症/ [例(%)]	既往卒中 史/[例(%)]	C反应 蛋白升高/ [例(%)]	贫血/ [例(%)]	平均治 疗效应
正常血糖组	533	86.07 ± 4.01	320 (60.04)	6.57 ± 1.75	431 (80.86)	403 (75.61)	222 (41.65)	194 (36.39)	266 (49.91)	
高血糖组	220	85.91 ± 3.83	124 (56.36)	6.41 ± 1.68	192 (87.27)	195 (88.64)	73 (33.18)	104 (47.27)	101 (45.91)	
P		0.62	0.87	0.25	0.03	0.001	0.03	0.006	0.84	
P _{倾向值校正后}		0.32	0.67	0.82	0.12	0.57	0.38	0.48	0.48	0.48

3 讨论

近年来, 血糖对急性脑梗死预后的相关性研究日益受到关注。包括急性缺血性卒中研究(Trail of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST), 美国国家神经疾病和卒中研究(National Institute of Neurological Disorder and Stroke, NINDS), 欧洲协作性合作卒中研究(European cooperative Acute Stroke Study II, ECASS II), 卒中警示信息与快速治疗(The Stroke Warning Information and Faster Treatment Study, SWIFT)在内的一些大型卒中临床试验^[8-10]发现: 入院后高血糖与患者不良预后相关。目前脑梗死与应激性高血糖的关系尚不完全清楚, 其中机体炎性反应可能是二者潜在的介导因素。有研究^[11-12]发现: 急性脑梗死引起的炎性反应可能是应激性高血糖的诱因之一。应激性高血糖可以促进细胞因子的激活与释放, 扩大炎症反应, 加重脑梗死

后神经元损伤^[12-13]; 同时细胞因子可以诱导周围性或肝源性胰岛素抵抗, 进一步加重应激性高血糖反应^[14-15], 从而形成恶性循环。也有研究^[16-18]认为: 应激性高血糖状态与全身炎症反应均是卒中急性期交感神经张力增高引起的现象。

既往研究^[3,19]显示: 入院高血糖可以增加非年龄特异性急性脑梗死患者的神经功能残障率和病死率。一项纳入5 575例急性脑梗死患者的回顾性分析^[20-22]显示: 入院随机血糖升高为卒中后住院病死率的独立危险因素, 且具有良好的预测住院死亡风险能力。本研究对753例未经溶栓治疗或动脉取栓的非糖尿病急性脑梗死患者的数据进行分析显示: 入院高血糖患者的病死率显著升高, 与上述研究^[21]结果一致。以临床结局为分组变量进行比较并校正人口学特征及实验室检查后, 多因素分析显示: 入院随机血糖与住院期间病死率无相关性。进一步计算高血糖水平与死亡风险的统计检验效能为81.05%, 提示统计效能良好, 结论可

靠。随机血糖水平与死亡风险相关性无统计学差异,可能与以下因素相关:1)本研究中男性患者比例高于女性患者,性别因素可能是潜在的混杂因素;2)研究人群中高脂血症比例高达79.42%,提示代谢紊乱在老龄群体中普遍存在,可能对高血糖与临床结局的关系有稀释作用。所以仍需进一步扩大样本量,并选取更具有代表性的人群进一步明确二者关系。

本研究对于影响高龄急性脑梗死患者临床结局危险因素的筛选与识别具有一定的临床意义。由于高龄患者机体代谢与器官代偿功能均异于普通人群,且病理生理状态下机体炎症反应与物质代谢与普通人群亦有差异,因此在卒中领域以高龄患者为研究对象进一步确认与普通人群的差异具有重要的临床意义。本研究结果以高龄急性脑梗死患者为研究对象,与此前已知的普通人群急性脑梗死卒中后感染和死亡危险因素相比,在高龄患者中随机血糖及代谢性因素对研究终点的影响较小。与本研究类似,既往的2项临床试验^[9,23]也观察到溶栓或抗凝治疗后,入院高血糖与以症状性颅内出血作为主要结局的观察结果发现二者并无明显相关性;同时校正多因素后,既往心脑血管疾病史和NIHSS基线评分成为影响临床结局的独立预测因素。

总之,本研究结果显示:在老龄急性缺血性脑卒中患者中,入院高血糖患者住院病死率相关性无统计学意义,提示入院血糖值在老龄急性缺血性卒中患者临床预后的预测价值有限。但本研究仍存在一些局限性,首先本研究是一项基于病历记录的前瞻性研究,不同于队列研究或随机对照研究,在危险因素与急性脑梗死患者结局之间的因果关系上的论证强度仍然不足;其次,人口学资料显示本研究男性比例高于女性,虽然在统计学部分对性别因素进行了校正,但该人口学特征仍不可避免地影响本研究结果的统计推断。因此本研究结果尚需更大样本量、前瞻性设计的临床研究进一步验证。

参考文献

- Zhao Z, Hu J, Gao X, et al. Hyperglycemia via activation of thromboxane A2 receptor impairs the integrity and function of blood-brain barrier in microvascular endothelial cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 30030-30038.
- Yang Y, Kim TH, Yoon KH, et al. The stress hyperglycemia ratio, an

- index of relative hyperglycemia, as a predictor of clinical outcomes after percutaneous coronary inter-vention[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241: 57-63.
- Zonneveld TP, Nederkoorn PJ, Westendorp WF, et al. Hyperglycemia predicts post-stroke infections in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2017, 88(15): 1415-1421.
- 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. *Chinese Journal of Neurology*, 2010, 2(43): 2146-2153.
- Bellolio MF, Gilmore RM, Stead LG. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(9): Cd005346.
- Yang CJ, Liao WI, Wang JC, et al. Usefulness of glycated hemoglobin A1c-based ad-justed glycemic variables in diabetic patients presenting with acute ischemic stroke[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(9): 1240-1246.
- Sung JY, Chen CI, Hsieh YC, et al. Comparison of admission random glucose, fasting glucose, and glycated hemoglobin in predicting the neurological outcome of acute ischemic stroke: a retrospective study[J]. *Peer J*, 2017, 5: e2948.
- Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, et al. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial[J]. *Stroke*, 2009, 40(12): 3804-3809.
- Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial[J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2749-2755.
- Kim JT, Jahan R, Saver JL. Impact of glucose on outcomes in patients treated with mechanical thrombectomy: a post hoc analysis of the solitaire flow restoration with the intention for thrombectomy study[J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 120-127.
- Sharma J, Chittawar S, Maniram RS, et al. Clinical and epidemiological study of stress hyperglycemia among medical intensive care unit patients in Central India[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(1): 137-141.
- Koh PO. Hyperglycemia decreases preoxidized-2 expression in a middle cerebral ar-tery occlusion model[J]. *Lab Anim Res*, 2017, 33(2): 98-104.
- Kim S, Jeong J, Jung HS, et al. Anti-inflammatory effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, through modulation of IB1/JIP1 expression and JNK signaling in stroke[J]. *Exp Neurobiol*, 2017, 26(4): 227-239.
- Ago T, Matsuo R, Hata J, et al. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2018, 90(17): e1470-e1477.

15. Harada S, Nozaki Y, Matsuura W, et al. Cerebral ischemia-induced elevation of hepatic inflammatory factors accompanied by glucose intolerance suppresses hypothalamic orexin-A-mediated vagus nerve activation[J]. *Brain Res*, 2017, 1661: 100-110.
16. 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.
17. Wang YY, Lin SY, Chuang YH, et al. Activation of hepatic inflammatory pathways by catecholamines is associated with hepatic insulin resistance in male ischemic stroke rats[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(4): 1235-1246.
18. Sykora M, Diedler J, Poli S, et al. Association of non-diabetic hyperglycemia with autonomic shift in acute ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 84-90.
19. 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.
20. Myint PK, M OB, Loke YK, et al. Important factors in predicting mortality outcome from stroke: findings from the Anglia Stroke Clinical Network Evaluation Study[J]. *Age Ageing*, 2017, 46(1): 83-90.
21. McCall SJ, Alanazi TA, Clark AB, et al. Hyperglycaemia and the SOAR stroke score in predicting mortality[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15(2): 114-121.
22. Fuentes B, Sanz-Cuesta BE, Gutierrez-Fernandez M, et al. Glycemia in Acute Stroke II study: a call to improve post-stroke hyperglycemia management in clinical practice[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(9): 1091-1098.
23. Bruno A, Biller J, Adams HP Jr, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators[J]. *Neurology*, 1999, 52(2): 280-284.

本文引用: 陈津津, 於飞, 刘晓昀, 谢甜甜, 张艳丽, 张尔艳, 林先忠, 耿同超, 李明泉. 高龄非糖尿病急性脑梗死患者入院随机血糖水平与临床结局关系的倾向值评分[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(1): 90-95. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.016

Cite this article as: CHEN Jinjin, YU Fei, LIU Xiaoyun, XIE Tiantian, ZHANG Yanli, ZHANG Eryan, LIN Xianzhong, GENG Tongchao, LI Mingquan. Admission glucose with clinical outcomes in elderly non-diabetic patients with acute ischemic stroke: A propensity score matching study[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(1): 90-95. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.016