

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.014

应激性高血糖与急性自发性脑出血患者术后并发症 和早期预后的相关性研究*

潘玉琴¹ 陆红荧^{1Δ} 周可轶¹ 沈玮昶¹ 张琦¹ 赵爱云²

(1 上海交通大学附属第一人民医院 神经外科 上海 201620; 2 上海市松江区泗泾医院 神经内科 上海 201601)

摘要 目的:探讨应激性高血糖与自发性脑出血患者术后并发症及早期预后的关系。**方法:**回顾性分析我院收治的自发性脑出血患者 358 例,根据入院时血糖水平、糖化血红蛋白(HbA1c)及既往有无糖尿病史分为血糖正常组(96 例)、应激性高血糖组(107 例)及糖尿病组(155 例),记录和比较各组分入院时的血糖、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、平均出血量及入院后 30 d 时各组的术后并发症发生情况、格拉斯哥预后评分(GOS)的差异。**结果:**糖尿病组入院时血糖水平、平均出血量、重型患者所占比率、脑出血破入脑室、颅内再出血、颅内感染、肺部感染、尿路感染及上消化道出血发生率、GOS 分级植物状态或死亡发生率均明显高于应激性高血糖组($P<0.05$),GOS 分级良好率低于应激性高血糖组($P<0.05$);而应激性高血糖组入院时血糖水平、平均出血量、重型患者所占比率、脑出血破入脑室、颅内再出血发生率、GOS 分级植物状态或死亡发生率均明显高于血糖正常组($P<0.05$)。**结论:**自发性脑出血患者入院时应激性高血糖与患者的病情显著相关,可加重急性脑出血的不良预后。

关键词:自发性脑出血;血糖;应激性高血糖;术后并发症;预后

中图分类号:R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)03-461-04

A Correlative Study on the Stress Hyperglycemia with the Postoperative Complications and Early Prognosis of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage*

PAN Yu-qin¹, LU Hong-ying^{1Δ}, ZHOU Ke-yi¹, SHEN Wei-chang¹, ZHANG Qi¹, ZHAO Ai-yun²

(1 Department of Neurosurgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 201620, China; 2 Department of Neurology, Shanghai Sijing Hospital, Shanghai, 201601, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between stress hyperglycemia and postoperative complications and early prognosis of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. **Methods:** Three hundred and fifty-eight cases of patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage were involved in this retrospective analysis. According to the blood glucose level, glycated hemoglobin (HbA1c) and the history of diabetes on admission, they were divided into three groups: normal serum glucose group (96 patients), stress hyperglycemia group (107 patients) and diabetic group (155 patients). The blood glucose level, the Glasgow Coma Scale (GCS), the mean volume of the hematoma, the incidence of complication during 30 days after operation and the Glasgow Outcome Scale (GOS) were recorded and analyzed. **Results:** The blood glucose level, GCS, the average hematoma volume, the incidence of intracranial re-bleeding, pulmonary infection, intracranial infection, urinary tract infection, upper gastrointestinal bleeding and poor GOS prognosis in the diabetic group were higher than those in the stress hyperglycemia group ($P<0.05$). While the blood glucose level, GCS, the average hematoma volume, the incidence of intracranial re-bleeding, and poor GOS prognosis in the stress hyperglycemia group were higher than those in the normal blood glucose group ($P<0.05$). **Conclusion:** The level of stress hyperglycemia in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage was correlated with the severity of patient's condition. Stress hyperglycemia could aggravate the short-term prognosis of acute cerebral hemorrhage.

Key words: Intracerebral hemorrhage; Serum glucose; Stress hyperglycemia; Postoperative complications; Prognosis

Chinese Library Classification (CLC): R743.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)03-461-04

前言

自发性脑出血 (spontaneous intracerebral hemorrhage, ICH)

是指非外伤性的原发性脑实质内出血,约占全部脑卒中的 10%~30%,具有发病急、病情重和病死率高等特点^[1-3]。脑出血急性期常伴有血糖升高,研究发现高血糖会损害脑组织并导致患者

* 基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(2015ZB0304)

作者简介:潘玉琴(1974-),女,硕士,主要研究方向:外科学,电话:021-37798581, E-mail: panyuqing163@126.com

Δ 通讯作者:陆红荧,女,本科,主要研究方向:神经外科, E-mail: lhyuhongying@126.com

(收稿日期:2018-07-03 接受日期:2018-07-30)

预后不良^[4,9]。多数研究认为脑出血急性期血糖的升高是机体应激反应所致,并且这种血糖应激性升高的发生率可高达30%-60%^[6,7]。目前关于应激性高血糖与自发性脑出血预后的关系尚不明确。有研究认为应激性高血糖与脑出血的预后无关^[8,9],另有研究结果表明脑出血患者伴有的应激性高血糖参与了脑组织损伤作用,加重脑出血的不良预后^[10,11]。本研究通过对新发的急性自发性脑出血患者的血糖、术后并发症及预后等临床资料进行回顾性分析,初步探讨应激性高血糖与脑出血患者术后并发症及早期临床预后的关系,以期对伴有应激性高血糖的脑出血患者早期临床预后判断和制定有效的治疗方案提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2010年1月~2016年12月在上海交通大学附属第一人民医院神经内科住院并确诊为急性新发的自发性脑出血患者共358例,包括男性212例,女性146例,年龄30~80(58.6±11.4)岁。纳入标准:(1)首次发病,发病后24h之内入院;(2)入院后均行头颅CT或MRI检查证实为脑出血;(3)出血量均大于30mL且入院后急性行开颅血肿清除术,术后予以止血、降低颅内压、改善脑组织水肿和促进神经功能恢复等治疗。排除标准:(1)脑外伤、梗死后脑出血、脑肿瘤出血及复发的脑出血患者;(2)入院前患有严重的心脏、脑、肝脏、肾脏等重要脏器疾病及恶性肿瘤的患者;(3)入院时具有其它部位的出血、感染等症状的患者;(4)入院前患有血液系统疾病或长期使用抗凝药物的患者;(5)输注含糖液体或使用有可能影响血糖药物的患者。

1.2 方法

收集自发性脑出血患者发病后24小时内空腹静脉血检测

的相关生化指标及临床资料,包括血糖,糖化血红蛋白(HbA1c),白细胞计数(WBC),血脂四项即血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。根据糖尿病史,HbA1c值及入院时随机血糖水平将358例脑出血患者分成3个血糖组:血糖正常组(无糖尿病史,HbA1c值正常及血糖<7.0mmol/L)96例;应激性高血糖组(无糖尿病史,HbA1c值正常及血糖≥7.0mmol/L)107例;糖尿病组(有糖尿病史或HbA1c≥6.5%,随机血糖≥7.0mmol/L)155例。所有患者入院时均行格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)评估患者的病情,并按其程度分为轻型(GCS 13~15分)、中型(GCS 9~12分)和重型(GCS 3~8分)。根据影像学检查的结果计算脑的出血量,脑出血的计算方法为:出血量=长×宽×高×π/6。统计脑出血患者术后1个月的颅内再出血、颅内感染、肺部感染、尿路感染、上消化道出血的发生率及术后30d的GOS评分结果。

1.3 统计学分析

采用SPSS19.0统计软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,两组或多组间的比较采用t检验、方差分析或Mann-Whitney U检验,计数资料采用率进行统计描述,统计推断采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组入院时血糖水平和GCS评分比较

糖尿病组入院时血糖水平明显高于应激性高血糖组($P < 0.05$),应激性高血糖组血糖水平高于血糖正常组($P < 0.05$)(见表1);糖尿病组重型患者所占比率高于应激性高血糖组,应激性高血糖组重型患者所占比率高于血糖正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 各组入院时血糖及GCS评分分型比较

Table 1 Comparison of the blood glucose and GCS score after admission among different groups

Groups	Cases	Serum glucose(mmol/L)	GCS score		
			mild	moderate	severe
Euglycemic group	96	6.18±0.53	67(69.8%)	20(20.8%)	9(9.4%)
Stress hyperglycemia group	107	8.83±1.59	28(26.1%)	32(29.9%)	47(44.0%)
Diabetes mellitus group	155	12.64±3.97	26(16.8%)	35(22.6%)	94(60.6%)

2.2 各组入院时出血情况比较

糖尿病组平均出血量较应激性高血糖组显著增加($P < 0.05$),应激性高血糖组平均出血量明显高于血糖正常组($P < 0.05$),见表2;糖尿病组脑出血破入脑室发生率显著高于应激性

高血糖组,而应激性高血糖组脑出血破入脑室发生率显著高于血糖正常组($P < 0.05$),见表2。

2.3 各组患者发病后30d的并发症情况比较

糖尿病组颅内再出血、颅内感染、肺部感染、尿路感染及上

表2 各组入院时平均出血量及出血破入脑室情况比较

Table 2 Comparison of the hematoma volume and incidence rate of ventricular hemorrhage after admission among different groups

Groups	Cases	Volume(mL)	Ventricular hemorrhage
Euglycemic group	96	38.5±9.4	2(2.1%)
Stress hyperglycemia group	107	49.8±13.6	19(17.8%)
Diabetes mellitus group	155	66.3±19.1	60(38.7%)

消化道出血发生率显著高于应激性高血糖组及血糖正常组 ($P<0.05$), 而应激性高血糖组与血糖正常组的颅内再出血、颅内

感染、肺部感染、尿路感染及上消化道出血发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 各组患者发病 30 d 后的术后并发症发生情况比较

Table 3 Comparison of the incidence of complications after 30 days of patients among different groups

Groups	Cases	Complications				
		Intracranial re-bleeding	Intracranial infection	Pulmonary infection	Urinary tract infection	Upper gastrointestinal bleeding
Euglycemic group	96	3(3.1%)	1(1.1%)	14(14.6%)	5(5.2%)	9(9.4%)
Stress hyperglycemia group	107	8(7.5%)	3(2.8%)	35(32.7%)	12(11.2%)	17(15.9%)
Diabetes mellitus group	155	26(16.8%)	8(5.2%)	88(56.8%)	32(20.6%)	49(31.6%)

2.4 各组患者发病 30 d 后的 GOS 分级比较

糖尿病组 GOS 分级良好率低于应激性高血糖组 ($P<0.05$), 应激性高血糖组 GOS 分级良好率低于血糖正常组 ($P<0.05$), 而

糖尿病组 GOS 分级植物状态或死亡发生率高于应激性高血糖组 ($P<0.05$), 应激性高血糖组 GOS 分级植物状态或死亡发生率高于血糖正常组 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 各组患者发病 30 d 后的预后比较

Table 4 Comparison of the GOS grading after 30 days of patients among different groups

Groups	Cases	GOS		
		good	disabled	vegetative state or dead
Euglycemic group	96	50(52.1%)	43(44.8%)	3(3.1%)
Stress hyperglycemia group	107	21(19.6%)	63(58.9%)	23(21.5%)
Diabetes mellitus group	155	8(5.2%)	78(50.3%)	69(44.5%)

3 讨论

脑出血是神经外科最常见的难治性疾病之一, 脑出血患者在发病的急性期常伴有血糖的升高。既往的研究认为脑出血伴有的高血糖是由糖尿病所引起的, 然而临床研究显示在排除糖尿病的影响因素后, 仍有一部分脑出血患者出现血糖增高, 这种无糖尿病的患者在严重创伤、脑血管意外、急性心肌梗死、感染性休克等应激状态下出现的高血糖称为应激性高血糖。目前, 关于应激性高血糖与急性脑出血患者临床预后风险的研究相对较少, 且存在争议。传统认为应激性高血糖是脑出血患者在发病后机体应对损伤及刺激的一种保护性应答反应, 与脑出血不良预后无明显相关性^[8,12]。另有研究认为应激性高血糖参与脑组织损害, 持续性的应激性高血糖是影响脑出血患者疾病不良预后的因素^[7,13,14]。如一项纳入 165 例非糖尿病脑出血和 156 非糖尿病蛛网膜下腔出血患者的研究显示应激性高血糖组脑出血患者的预后较无应激性高血糖组患者的预后差^[11]。此外, 另一项关于中重度脑外伤的研究显示应激性高血糖而非糖尿病性高血糖与更高脑外伤的死亡率相关^[15]。目前, 关于应激性高血糖影响脑出血的机制还不清楚, 可能作用机制包括^[16-19]: ① 高血糖会增加缺血缺氧脑组织葡萄糖的无氧酵解, 大量乳酸堆积造成脑组织严重的酸中毒, 导致细胞酸中毒, 进而增加脑组织水肿, 细胞肿胀、变性阻碍了线粒体的氧化磷酸化引起细胞能量代谢障碍使血脑屏障开放, 进一步加重脑损伤; ② 高血糖可使血液里的凝血因子异常, 增强红细胞和血小板的聚集性, 导致血液黏滞度增高, 加重脑出血, 血肿增大进一步损伤脑组织; ③ 应激性高血糖可促进炎症介质的产生和释放, 增强促

炎核转录因子, 如核因子(NF-KB)、白细胞介素-1(IL-1)或激活蛋白(AP-1)的活性, 从而导致细胞和分子水平的氧化应激和炎症改变; ④ 高血糖及其发生的能量代谢异常可产生高渗综合征, 损害机体的免疫功能, 增加感染的机率, 进而影响疾病的预后。

为了初步明确应激性高血糖与脑出血患者临床预后的关系, 我们选取上海交通大学附属第一人民医院神经外科 2010 年 1 月-2016 年 12 月经影像学检查确诊的新发的急性脑出血住院患者为研究对象, 采用的糖化血红蛋白和糖尿病病史鉴别诊断糖尿病患者与应激性高血糖脑出血患者, 比较糖尿病高血糖和应激性高血糖对新发的急性脑出血患者术后并发症与早期预后的影响。研究结果显示血糖水平控制在正常范围的患者其各种术后并发症的发生率和入院时意识水平以及术后 30 d 时的预后均优于血糖水平较高的患者, 其术后并发症的发生率及早期不良预后率也与文献报道的一致^[20-24]。同时, 应激性高血糖组患者血糖水平高于正常血糖组, 但低于糖尿病组, 且该组患者的再次颅内出血的发生率以及继发肺感染率、尿路感染率和上消化道出血率低于糖尿病组, 入院时应激性高血糖组患者的 GCS 以及术后 30 d 时的 GOS 评分优于糖尿病组患者, 但低于正常血糖组。Wu YC 等人在一项纳入 336 例脑出血患者的研究中发现与糖尿病组脑出血患者的相比, 应激性高血糖组脑出血患者具有较高的死亡率和较差的预后^[25]; Yoon JA 等人在一项非糖尿病脑出血患者的研究中发现应激性高血糖组脑出血患者的预后较无应激性高血糖组患者的预后差, 强化康复治疗后可以改善应激性高血糖组脑出血患者的预后^[11]。与 Yoon JA 等人的研究结论类似, 我们的结果高度提示应激性高血糖组患者其预后介于血糖水平正常与糖尿病血糖水平较高者之间, 表

明应激性高血糖水平可能是脑出血不良预后的重要相关因素。

综上所述,应激性血糖与急性自发性脑出血的术后并发症和早期预后有密切关系,对于脑出血尤其是脑出血伴发的应激性高血糖或脑出血合并糖尿病的患者应积极进行血糖监测和治疗管理对改善患者的预后具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Ikram MA, RG Wieberdink, PJ Koudstaal. International epidemiology of intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4): 300-306
- [2] Wang W, B Jiang, H Sun, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771
- [3] Hemphill JC, SM Greenberg, CS Anderson, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032-2060
- [4] Zhao Y, J Yang, H Zhao, et al. The association between hyperglycemia and the prognosis of acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(2): 152-157
- [5] Guo X, H Li, Z Zhang, et al. Hyperglycemia and Mortality Risk in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2269-2275
- [6] Saxena A, CS Anderson, X Wang, et al. Prognostic Significance of Hyperglycemia in Acute Intracerebral Hemorrhage: The INTERACT2 Study[J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 682-688
- [7] Wu TY, J Putaala, G Sharma, et al. Persistent Hyperglycemia Is Associated With Increased Mortality After Intracerebral Hemorrhage [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8)[Epub ahead of print]
- [8] Woo E, JT Ma, JD Robinson, et al. Hyperglycemia is a stress response in acute stroke[J]. *Stroke*, 1988, 19(11): 1359-1364
- [9] Wang Y, T Wang, JH Zhang, et al. Effects of early serum glucose levels on prognosis of patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 111: 393-397
- [10] Tao C, X Hu, J Wang, et al. Effect of Admission Hyperglycemia on 6-Month Functional Outcome in Patients with Spontaneous Cerebellar Hemorrhage[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1200-1207
- [11] Yoon JA, DY Kim, MK Sohn, et al. Effect of stress hyperglycemia and intensive rehabilitation therapy in non-diabetic hemorrhagic stroke: Korean Stroke Cohort for Functioning and Rehabilitation[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(11): 1658-1665
- [12] Matchar DB, GW Divine, A Heyman, et al. The influence of hyperglycemia on outcome of cerebral infarction[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117(6): 449-456
- [13] Weir CJ, GD Murray, AG Dyker, et al. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study[J]. *BMJ*, 1997, 314(7090): 1303-1306
- [14] Liu J, D Wang, R Yuan, et al. Prognosis of 908 patients with intracerebral hemorrhage in Chengdu, Southwest of China [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(7): 586-591
- [15] Rau CS, SC Wu, YC Chen, et al. Stress-Induced Hyperglycemia, but Not Diabetic Hyperglycemia, Is Associated with Higher Mortality in Patients with Isolated Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: Analysis of a Propensity Score-Matched Population [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(11)[Epub ahead of print]
- [16] Song EC, K Chu, SW Jeong, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2215-2220
- [17] Frankenfield D, RN Cooney, JS Smith, et al. Age-related differences in the metabolic response to injury[J]. *J Trauma*, 2000, 48(1): 49-56
- [18] Esposito K, F Nappo, R Marfella, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress[J]. *Circulation*, 2002, 106(16): 2067-2072
- [19] Sykora M, J Diedler, S Poli, et al. Autonomic shift and increased susceptibility to infections after acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1218-1223
- [20] Patil CG, AL Alexander, MG Hayden Gephart, et al. A population-based study of inpatient outcomes after operative management of nontraumatic intracerebral hemorrhage in the United States[J]. *World Neurosurg*, 2012, 78(6): 640-645
- [21] Ye Z, X Ai, X Hu, et al. Comparison of neuroendoscopic surgery and craniotomy for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(35): e7876
- [22] Balami JS, AM Buchan. Complications of intracerebral haemorrhage [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(1): 101-118
- [23] Hinduja A, Dibu J, Achi E, et al. Nosocomial infections in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Am J Crit Care*, 2015, 24(3): 227-231
- [24] Arnone GD, DR Esfahani, M Wonais, et al. Surgery for Cerebellar Hemorrhage: A National Surgical Quality Improvement Program Database Analysis of Patient Outcomes and Factors Associated with 30-Day Mortality and Prolonged Ventilation [J]. *World Neurosurg*, 2017, 106: 543-550
- [25] Wu YC, Z Ding, J Wu, et al. Increased glycemic variability associated with a poor 30-day functional outcome in acute intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2017: 1-9