

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.07.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210204.1513.005.html\(2021-02-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210204.1513.005.html(2021-02-04))

## 应激性高血糖与脑出血相关性的研究进展\*

张坤源<sup>1</sup>, 廖长品<sup>1,2</sup> 综述, 李廷阳<sup>2△</sup> 审校

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西百色 533000; 2. 百色市人民医院神经外科, 广西百色 533000)

**[摘要]** 脑出血后机体处于应激状态, 出现应激性高血糖不少见, 有学者研究发现应激性高血糖与脑出血预后密切相关, 其发生机制及规范管理有待进一步探索。该文将对脑出血后应激性高血糖的病理生理学基础、与脑出血预后的关系及血糖调控方案的研究进展进行综述。

**[关键词]** 脑出血; 应激; 高血糖; 相关性

**[中图分类号]** R743.34

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)07-1232-06

### Research progress of correlation between stress hyperglycemia and cerebral hemorrhage\*

ZHANG Kunyuan<sup>1</sup>, LIAO Changpin<sup>1,2</sup>, LI Tingyang<sup>2△</sup>

(1. Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China;

2. Department of Neurosurgery, Baise Municipal People's Hospital, Baise, Guangxi 533000, China)

**[Abstract]** After intracerebral hemorrhage, the body is in a stress state, and often has stress hyperglycemia. Many scholars have found that stress-induced hyperglycemia is closely related to the prognosis of intracerebral hemorrhage, and its mechanism and standardized management need to be further explored. This article reviews the pathophysiological basis of stress-induced hyperglycemia after intracerebral hemorrhage, relationship with the prognosis of intracerebral hemorrhage and the research progress of blood glucose regulation programs.

**[Key words]** cerebral hemorrhage; stress; hyperglycemia; correlation

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是神经外科常见急危重症, 是一种致死率及致残率均极高的疾病, 全世界每年有超过数百万人死于高血压脑出血<sup>[1]</sup>。《中国卒中防治报告 2018》显示, 最近 30 年, 我国卒中发病率持续增加, 2016 年我国缺血性脑卒中发病率为 276.75/10 万, 出血性脑卒中发病率为 126.34/10 万<sup>[2]</sup>。ICH 后伴发应激性高血糖不少见, 继而出现的代谢、酸碱、电解质失衡给临床带来不小挑战, 近年来受到越来越多的关注。

#### 1 应激性高血糖概述

应激性高血糖指在严重创伤 (包括创伤、大面积烧伤等)、重症感染、心脑血管意外等重症患者应激状态下血糖升高, 且通常指既往无糖尿病<sup>[3]</sup>, 目前尚无应激性高血糖统一诊断标准, 美国糖尿病协会 (ADA) 将其定为住院患者随机血糖平均大于 140 mg/dL<sup>[4]</sup>, 通常认为同时满足以下条件即可诊断应激性高血糖: (1) 入院测量血糖 2 次以上, 至少有 1 次大于或等于

6.9 mmol/L (空腹血糖) 或大于或等于 11.1 mmol/L (随机血糖); (2) 糖化血红蛋白 (HbA1c) 处于正常范围内<sup>[5]</sup>。

#### 2 ICH 后应激性高血糖病理生理学改变

##### 2.1 免疫炎症反应

白细胞介素等炎症因子在 ICH 急性应激反应中过度表达, 使 ICH 预后不良, 而上述炎症因子的表达与 ICH 后缺血半暗带中坏死组织增加, 体液、代谢等机制激活相关<sup>[6]</sup>, 胰岛素调节紊乱是否参与其中及其具体发挥作用途径尚有待研究。有研究发现 ICH 后机体内巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 明显表达, 从而促进巨噬细胞迁徙、加速血管粥样硬化<sup>[7]</sup>。新型炎症标志物中性粒细胞和淋巴细胞比值 (NLR) 与肿瘤等多种疾病相关, 已有不少研究发现 ICH 后 NLR 明显升高, 并与 ICH 预后不良有关<sup>[8]</sup>, 另有研究发现予以 miRNA 反向序列处理 ICH 模型后, 其血肿周围中性粒细胞及其他细胞炎症因子减少<sup>[9]</sup>, 当发生应激性高

\* 基金项目: 百色市科学研究与技术开发计划项目 (百科 20184706)。 作者简介: 张坤源 (1994—), 在读硕士, 主要从事脑血管病和颅脑损伤研究。 △ 通信作者, E-mail: saneli317@sina.com。

血糖时上述指标如何变化及其影响尚有待研究。

## 2.2 胰岛素抵抗

ICH 后血肿及周围水肿带占位效应的影响可能增加体内糖皮质激素、生长激素等水平,糖皮质激素可导致胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>,生长激素对胰岛素产生拮抗作用,降低外周组织对葡萄糖的利用率,升高血糖,而高血糖亦进一步加重无氧酵解,使脑组织乳酸等酸性物质增多加重水肿,再次刺激下丘脑,而形成恶性循环。

## 2.3 血管内皮损伤

高血糖可导致血管内皮受损,增加血管通透性,进一步加重脑水肿和脑损伤,血管内皮细胞作为人体血管壁的第一道屏障将受到严重影响,同时,可通过过度激活 RAAS 系统、改变类花生四烯酸物质代谢等方式产生调节血管舒张与收缩功能的作用,使 ICH 后出现应激性高血糖并对 ICH 后产生严重不良影响<sup>[11]</sup>。

## 2.4 激素分泌失调

研究发现 ICH 后血肿周围神经细胞中调节胰岛素样生长因子(IGF)的胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-6 升高,在 ICH 后 72 h 急性期内,胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)在体内表达明显降低,而 IGF-1R 表达降低与 ICH 后血脑屏障破坏和脑水肿显著相关<sup>[12]</sup>。ROSENTHAL 等<sup>[10]</sup>研究发现脑卒中后造成的颅内血肿本身及由此造成的脑组织水肿可导致下丘脑受刺激,增加促肾上腺皮质激素的分泌,从而刺激肾上腺异常分泌肾上腺皮质激素,其中糖皮质激素一方面促进体内蛋白质的分解,同时糖异生的关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶合成增加,导致糖异生增加;另一方面可通过抑制丙酮酸氧化脱羧而抑制葡萄糖在肌肉等肝外组织中的摄取利用;糖皮质激素还对肾上腺、去甲肾上腺素等脂肪动员激素有允许作用,使脂肪动员过程加速进行,而由此产生高脂肪酸血症间接抑制葡萄糖分解代谢途径。另外,肾上腺激素、多巴胺等儿茶酚胺类激素增加导致体内甲状腺激素浓度及其活性明显降低,而甲状腺激素在通过脑源性神经营养因子,激活胞外信号调节激酶途径和环境腺苷反应元件结合蛋白通路,发挥神经损伤保护作用将减弱<sup>[13]</sup>。以上各因素互为因果,相互影响,最终形成恶性循环促进血糖升高。

## 2.5 氧化应激

氧化应激作为高血清葡萄糖毒性多途径的共同损伤途径,且与其他如内质网、炎症和线粒体应激等细胞应激之间互相作用亦成为其毒性的重要机制<sup>[11]</sup>。ICH 后白细胞介素等炎症因子的激活,将促进氧自由基的释放,增加脂质的过氧化过程,增加抗氧化剂 SOD,加重内皮细胞、神经元等细胞氧化损伤,研究表明骨桥蛋白(OPN)在 ICH 后的氧化损伤、炎症反应等过程占有重要地位<sup>[14]</sup>,而其与血糖之间更进一步的

关系仍有待研究。

## 3 应激性高血糖对 ICH 预后的影响

MCALLISTER 等<sup>[15]</sup>完成的一项苏格兰回顾性队列研究发现,住院期间高血糖与心肌梗死、慢性阻塞性肺疾病和中风等疾病的不良后果相关,其发生可能与住院期间药物使用有关,同时也可能与应激性高血糖有关,其中反馈调节激素如胰高血糖素、皮质醇、儿茶酚胺、生长激素等可促进肝糖原异生而出现高血糖。其具体机制及是否同样在 ICH 后应激性高血糖不良预后产生作用尚有待进一步实验研究。ZHENG 等<sup>[16]</sup>的一项 meta 分析结果发现,血糖水平升高与功能不良预后存在显著相关性,但 ICH 预后不良与是否具有糖尿病病史、多个时间点及不同血糖水平之间的关系仍有待进一步调查研究,需要更大样本、更多时间点和更长随访时间的研究明确。目前研究发现应激性高血糖主要通过以下方式导致 ICH 预后不良。

### 3.1 增加神经系统毒性损伤

ICH 后应激性高血糖将加剧机体氧化应激反应,激活巨噬细胞、释放白细胞介素等<sup>[11]</sup>,通过启动细胞凋亡程序等途径促进神经细胞破坏<sup>[17]</sup>,无论胶质细胞还是神经元受损,均将影响中枢神经的信息整合、传导及营养支持功能,直接使其高级神经功能缺损加重。

### 3.2 增加并发症风险

ROSENTHAL 等<sup>[10]</sup>大样本病例研究发现,ICH 后血糖升高可能使其并发症及病死率呈现增高趋势,ICH 急性期出现应激性高血糖是影响其预后的不利因素,ICH 预后不良与出血量、出血位置、肺部及尿路感染、发生应激性溃疡等都存在关系,ICH 后中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等变化,是否受血糖影响而进一步减弱清除及抵抗病原体的作用从而增加感染风险;另一方面,肺部及尿路感染也同时受 ICH 后瘫痪、卧床、尿管留置等危险因素影响,将上述危险因素校正,进一步明确应激性高血糖在感染中的作用将有助于临床对 ICH 后感染的防控。应激性溃疡发生的增加与应激状态下消化道菌群失调、炎性介质的释放程度及黏膜屏障功能改变的关系如何,仍有待更严谨的实验和统计分析判断。此外,近年有研究表明,机体在应激状态下,肠道菌群可能移位从而导致感染<sup>[18]</sup>、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发作<sup>[19]</sup>等风险增加,应激性高血糖是否促进这一过程及其详细机制尚需研究证实。

### 3.3 加重占位效应

来自天坛医院等多个研究发现,空腹血糖升高的 ICH 患者 90 d 内死亡风险更高,病后可能出现更大的血肿<sup>[20]</sup>。ICH 后应激性高血糖导致机体 IGF-1R 低表达使其血肿周围水肿增加<sup>[12]</sup>,也从另一方面增加

了占位效应。另有研究发现 ICH 后胰岛素等激素分泌紊乱可能导致低镁血症,而镁离子在凝血因子的激活过程及血小板活性中具有重要作用,由此推测 ICH 后血肿增大伴随的凝血功能异常可能与低镁血症相关<sup>[21]</sup>,QURESHI 等<sup>[22]</sup>进行的前瞻性研究显示降低血糖能使 ICH 后早期血肿进展风险及患病后 1 个月病死率降低,亦从另一方面得到证实。高血糖作为急性脑卒中的危险因素,张斌等<sup>[23]</sup>通过回顾分析行微创血肿清除术的 ICH 患者病历资料发现,基线高血糖是 ICH 患者微创血肿清除术后早期死亡的独立危险因素。其机制可能与高血糖使血肿清除减弱,增加血肿清除术后感染、再出血等相关并发症有关,且血糖易受进食、输液及既往糖尿病病史等影响,上述研究未能动态随访入院后血糖水平,而高血糖对于开颅血肿清除术后患者的影响相关报道较少,有待进一步研究。ICH 后血糖升高引起的血管内皮细胞损伤,继而出现的细胞通透性增加、促-抗凝失衡、动脉硬化加剧,也可能进一步加重脑水肿、脑缺血、脑血流失稳,上述改变引起的占位效应也可能进一步增加病灶周围血管受到机械剪切力而形成恶性循环。

#### 3.4 促进 ICH 后梗死性转化

有研究发现,蛛网膜下腔出血(SAH)后脑梗死与血清葡萄糖和血清钾比率显著相关,高血糖参与 SAH 后脑血管痉挛加重<sup>[24]</sup>,脑实质出血后应激性高血糖中是否亦存在上述机制有待进一步研究。有报道缺血性卒中患者血液中 miRNA-223 增加,而此 miRNA 等与胰岛素、血糖、神经元凋亡、氧化应激、血脑屏障破坏等存在相关性<sup>[25]</sup>。XU 等<sup>[26]</sup>发现,脑缺血灶在 ICH 患者中普遍存在,且与 3 个月后不良后果相关。而 BAIRD 等<sup>[27]</sup>研究表明,高血糖使这一后果显著加剧,高血糖是梗死灶扩大的独立危险因素,且与功能不良相关,高血糖所引起的氧化应激、促进凋亡、血脑屏障破坏等在梗死性转化中的具体作用尚有待研究。

#### 4 应激性高血糖的治疗

ICH 后应激性高血糖通过各种途径导致 ICH 预后不良,因此良好的血糖控制水平可使 ICH 预后改善而减轻社会相关疾病负担。目前国内外对于应激性高血糖的血糖管理尚无统一标准,有研究显示在多数外科急重症患者中予以胰岛素强化控制血糖在 4~6 mmol/L 能改善预后,而卒中患者的理想血糖水平为 7~12 mmol/L,能明显降低低血糖等不良事件<sup>[28]</sup>。非药物干预和药物干预各有其重点及适应证,且上述研究更多的是针对糖尿病患者,对于 ICH 后应激性高血糖的研究较少,应针对高血糖通过不同途径产生的炎症反应、氧化应激、促进凋亡等不利影响而选择综合性、个体化精准治疗。

#### 4.1 加强血糖监控

血糖水平作为应激性高血糖的重要诊断依据,加强 ICH 患者住院期间血糖监测,对于及时了解 ICH 后是否出现应激性高血糖及动态了解降糖方案的治疗效果尤为重要,予以血糖动态监测,可明显减少酮症酸中毒、高渗高糖状态、低血糖等并发症的发生。实时动态连续血糖监测不乏为更理想的血糖监测方式,但目前其面临的安装、护理等技术问题及患者经济承受能力等挑战仍不可小视<sup>[29]</sup>。近来有研究采用电化学法、光化学法等无创血糖测量方式,其无创、检测快速等优势极具应用前景,但易受干扰、个体差异大、成本高等影响使其广泛应用受到限制<sup>[30]</sup>。多频次采集指尖毛细血管血测定血糖因方便快捷,目前仍被多数单位采用,但对其检测间隔时间尚未形成统一意见。据中国《围术期血糖管理专家共识》(2016 版)意见,禁食患者应 4~6 h 监测 1 次血糖<sup>[31]</sup>,而 ICH 患者未接受手术者可予以胃管鼻饲等肠内营养,肠外营养并非必须,因此针对不同病因、病情的血糖监测规范仍有待完善。

#### 4.2 健康教育和医学营养治疗

健康教育与医学营养治疗作为最符合人体生理的血糖控制方式,应该在高血糖治疗进程中贯穿始终。对患者及家属予以健康教育,使其了解疾病相关常识,认识治疗的重要性,减轻心理负担,让医患以良好的合作关系共同对抗疾病。肠内营养作为生理营养方式,对于减少胰岛素抵抗、保持血糖稳定等方面具有重要影响。XIA 等<sup>[32]</sup>对大鼠的实验发现,在应激状态下,予以肠内补充氨基酸后血清 IGF-1 升高,能更好地维持血糖稳定,减少胰岛素抵抗,其具体机制是否有消化道防御参与、研发针对糖代谢异常的专用肠内营养制剂仍有待进一步探究。

#### 4.3 口服降糖药物控制

口服类降糖药物主要适用于 ICH 后非手术治疗期间能予以肠内营养者。临床上目前常用的口服类降糖药包括双胍类、磺脲类、葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、非磺脲类促胰岛素分泌剂、二肽基肽酶-4 抑制剂、其他口服降糖药 7 类。

QI 等<sup>[33]</sup>通过 SD 大鼠 ICH 模型研究表明二甲双胍可降低氧化应激,下调凋亡因子和促炎性因子的水平,并可保留纹状体,从而保护大鼠神经功能,而使用二甲双胍有诱发乳酸酸中毒的风险。

磺脲类主要机制是刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,有研究证明磺脲类降糖药可通过改善被破坏的血脑屏障功能、抗氧化应激和凋亡等明显改善预后<sup>[34]</sup>。而 WILKINSON 等<sup>[35]</sup>在胶原酶 ICH 模型中的研究却发现使用磺脲类药物并未改善 72 h 血脑屏障和 28 d 的病变体积,对预后无明显影响,但是否通过降低血糖

而影响预后需进一步研究。

以阿卡波糖为代表的葡萄糖苷酶抑制剂主要通过延缓消化道多糖的吸收来降低空腹和餐后血糖。刘伟<sup>[36]</sup>研究发现,予阿卡波糖治疗 ICH 后高血糖可明显降低餐后 2 h 血糖,并能显著改善此类患者脂代谢紊乱从而影响预后。但因其存在明显腹胀、腹泻等不良反应使其在急危重症患者中应用受限。

罗格列酮等噻唑烷二酮类降糖药可能通过 PPAR $\gamma$  途径增加 PPAR $\gamma$  和 CD36 的机制影响糖脂类代谢,从而改善 ICH 预后<sup>[37]</sup>,目前相关研究较少,其具体机制及效果仍有待更多中心基础和临床研究。目前非磺脲类促胰岛素分泌剂在 ICH 患者中的研究和应用甚少,此类药物主要通过 CYP2C9 代谢,针对磺脲类药物无反应的治疗,而若缺乏上述代谢途径则可能导致相应个体明显低血糖<sup>[38]</sup>,用药前的药物代谢相关基因检测或许能有效避免这类情况。

二肽基肽酶-4 抑制剂的降糖作用主要通过阻止内源性活性胰升糖素样肽 1(GPL-1)的降解而完成,但因有头痛、血管神经水肿、心力衰竭等不良反应在合并心脑血管疾病的患者中应用受限<sup>[39]</sup>。二肽基肽酶-4 抑制剂作为新型口服降糖药,有研究发现能改善心肌重塑、减少缺血再灌注损伤及氧化应激反应<sup>[40]</sup>。是否在 ICH 后应用此类药物也能收获此益处,或通过改良此类药物减少不良反应有待研究。

其他口服类降糖药物如钠-葡萄糖协同转运子 2(SGLT2),主要使尿糖增加以减少血糖,有利于控制血压和血尿酸,在心血管疾病中的使用具有优势<sup>[41]</sup>,其在具体血管性疾病中发挥具体机制及影响有待研究。

#### 4.4 注射药物治疗

以胰岛素为主的注射类降糖药物因其剂量控制精确、模拟生理状态,且根据在体内半衰期时间而分类的长、中、短、超短效制剂,而在临床中普遍应用,在 ICH 等应激反应状态下更具优势。目前其应用方案主要有 3 种:基础胰岛素注射、多次胰岛素注射和胰岛素泵注射。ICH 后发生应激性高血糖予以同一降糖方案或不同降糖方案是否出现不同血糖控制效果,以及是否会影响 ICH 患者预后仍有待进一步研究探索。有研究表明予以胰岛素优化治疗(将脑外伤后应激性高血糖控制在 4.1~6.1 mmol/L 的水平)能抑制应激性高血糖所致的炎症反应等而改善预后<sup>[42]</sup>。

除胰岛素外目前还有针对胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体的降糖药物如 Dulaglutides 等主要机制为激动 GLP-1 受体抑制胰高血糖素等分泌,以达到稳定血糖的目的,此外还有心血管保护作用而有益于心脑血管疾病<sup>[43]</sup>。

#### 4.5 其他治疗

有研究证明予以 ICH 合并糖尿病患者重复高压氧治疗能明显改善胰岛素敏感性,从而改善其预后<sup>[44]</sup>,但针对既往无糖尿病病史患者是否有效及是否增加诱发严重低血糖的风险尚需更大样本研究。

## 5 小 结

ICH 后应激性高血糖的发生不少见,ICH 后血糖水平与其预后密切相关,ICH 后机体出现糖代谢紊乱及由此带来一系列相关物质代谢紊乱,严重影响 ICH 患者住院期间救治方案。因此,应进一步探究应激性高血糖产生机制及对 ICH 的影响,针对 ICH 后发生的一系列病理生理改变寻找治疗靶点,为 ICH 患者提供精准化、个体化治疗。

## 参考文献

- [1] JOHNSON C O, NGUYEN L H, NGUYEN M, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439–458.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105–119.
- [3] OLARIU E, POOLEY N, DANIEL A, et al. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e194952.
- [4] ASSOCIATION A D. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019[J]. *Diabetes Care*, 2018, 42(Suppl 1): S13–S28.
- [5] YANG Y, KIM T, YOON K, et al. The stress hyperglycemia ratio, an index of relative hyperglycemia, as a predictor of clinical outcomes after percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241: 57–63.
- [6] WANG Y, ZHANG Y, HUANG J, et al. Increase of circulating miR-223 and insulin-like growth factor-1 is associated with the pathogenesis of acute ischemic stroke in patients[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 77.
- [7] DAI Q, JIANG P, GU Y, et al. Insulin-like growth factor binding protein6 associated with neuronal apoptosis following intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(7): 1207–1216.
- [8] LATTANZI S, BRIGO F, TRINKA E, et al.

- Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a system review[J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(2): 137-145.
- [9] KIM J M, LEE S T, CHU K, et al. Inhibition of Let7c microRNA is neuroprotective in a rat intracerebral hemorrhage model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e97946.
- [10] ROSENTHAL J, LORD A, ISHIDA K, et al. Highest in-hospital glucose measurements are associated with neurological outcomes after intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2662-2668.
- [11] MOORADIAN A D. Targeting select cellular stress pathways to prevent hyperglycemia-related complications: shifting the paradigm[J]. *Drugs*, 2016, 76(11): 1081-1091.
- [12] NOWRANGI D S, MCBRIDE D, MANAENKO A, et al. rhIGF-1 reduces the permeability of the blood-brain barrier following intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Exp Neurol*, 2019, 312: 72-81.
- [13] LI J, DONANGELO I, ABE K, et al. Thyroid hormone treatment activates protective pathways in both in vivo and in vitro models of neuronal injury[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 452: 120-130.
- [14] LI J, ZHANG C. Value of serum OPN levels in patients with acute cerebral hemorrhage for assessment of nerve function impairment[J]. *J Acute Dis*, 2016, 5(3): 222-226.
- [15] MCALLISTER D A, HUGHES K A, LONE N, et al. Stress hyperglycaemia in hospitalised patients and their 3-year risk of diabetes: a scottish retrospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(8): e1001708.
- [16] ZHENG J, YU Z, MA L, et al. Association between blood glucose and functional outcome in intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. *World Neurosurgery*, 2018, 114: e756-765.
- [17] TSCHOE C, BUSHNELL C D, DUNCAN P W, et al. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets [J]. *J Stroke*, 2020, 22(1): 29-46.
- [18] SPYCHALA M S, VENNA V R, JANDZINSKI M, et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(1): 23-36.
- [19] ZENG Y, HU A, SU H, et al. A review of the association between oral bacterial flora and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome comorbid with cardiovascular disease [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(4): 1261-1266.
- [20] KANG K, LU J, JU Y, et al. Association of pre- and post-stroke glycemic status with clinical outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19054.
- [21] JAFARI M, DI NAPOLI M, LATTANZI S, et al. Serum magnesium level and hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398: 39-44.
- [22] QURESHI A I, PALESCH Y Y, MARTIN R, et al. Association of serum glucose concentrations during acute hospitalization with hematoma expansion, perihematomal edema, and three month outcome among patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(3): 428-435.
- [23] 张斌, 徐芳, 陈伟, 等. 高血糖与脑出血患者微创血肿清除术后早期死亡的相关性[J]. *国际脑血管病杂志*, 2014, 22(6): 411-415.
- [24] MATANO F, FUJIKI Y, MIZUNARI T, et al. Serum glucose and potassium ratio as risk factors for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7): 1951-1957.
- [25] YANG Z, ZHONG L, XIAN R, et al. MicroRNA-223 regulates inflammation and brain injury via feedback to NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage [J]. *Mol Immunol*, 2015, 65(2): 267-276.
- [26] XU M, ZHANG S, LIU J, et al. The burden of non-symptomatic cerebral ischemia on MRI and its effect on clinical outcomes in patients with first-ever intracerebral hemorrhage [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(4): 325-329.
- [27] BAIRD T A, PARSONS M W, PHAN T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2208-2214.
- [28] TAYLOR C J. The management of spontaneous primary intracerebral haemorrhage[J]. *An-*

- aesth Intensive Care Med, 2020, 21(1):8-12.
- [29] FOKKERT M J, DAMMAN A, VAN DIJK P R, et al. Use of freestyle libre flash monitor register in the netherlands (FLARE-NL1): patient experiences, satisfaction, and cost analysis [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019:4649303.
- [30] MOHAMMADNEJAD P, ASL S S, AMINZADEH S, et al. A new sensitive spectrophotometric method for determination of saliva and blood glucose[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2020, 229:117897.
- [31] 高卉. 围术期血糖管理专家共识(快捷版)[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(1):93-95.
- [32] XIA X, WANG X, LI Q, et al. Essential amino acid enriched high-protein enteral nutrition modulates insulin-like growth factor-1 system function in a rat model of trauma-hemorrhagic shock[J]. *PLoS one*, 2013, 8(10):e77823.
- [33] QI B, HU L, ZHU L, et al. Metformin attenuates neurological deficit after intracerebral hemorrhage by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation in rats[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10):2912-2920.
- [34] IRVINE H, MALE S, ROBERTSON J, et al. Reduced intracerebral hemorrhage and perihematomal edema volumes in diabetics on sulfonylureas[J]. *Stroke*, 2019, 50(4):995-998.
- [35] WILKINSON C M, BRAR P S, BALAY C J, et al. Glibenclamide, a Sur1-Trpm4 antagonist, does not improve outcome after collagenase-induced intracerebral hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5):e215952.
- [36] 刘伟. 阿卡波糖治疗对急性脑出血继发高血糖患者的预后影响[J]. *中国药师*, 2011, 14(5):713-715.
- [37] MU Q, WANG L, HANG H, et al. Rosiglitazone pretreatment influences thrombin-induced phagocytosis by rat microglia via activating PPAR $\gamma$  and CD36 [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 651:159-164.
- [38] KALRA S, CHAUDHARY S. Precision medicine in diabetes[J]. *J Pak Med Assoc*, 2019, 69(9):1394-1395.
- [39] KIM K J, CHOI J, LEE J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor compared with sulfonylurea in combination with metformin: cardiovascular and renal outcomes in a propensity-matched cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):28.
- [40] WANG M T, LIN S C, TANG P L, et al. The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):89.
- [41] CHAWLA G, CHAUDHARY K K. A complete review of empagliflozin: most specific and potent SGLT2 inhibitor used for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(3):2001-2008.
- [42] 梅喜平, 郑鲲. 胰岛素优化疗法对重症颅脑外伤患者应激性高血糖及炎症相关因子的影响[J/CD]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2019, 5(4):210-213.
- [43] MODY R, HUANG Q, YU M, et al. Clinical and economic outcomes among injection-naive patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with basal insulin in a US real-world setting: the DISPEL Study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7(1):e000884.
- [44] XU Q, WEI Y, FAN S, et al. Repetitive hyperbaric oxygen treatment increases insulin sensitivity in diabetes patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13:421-426.

(收稿日期:2020-09-10 修回日期:2020-12-30)