

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240821.1148.004\(2024-08-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240821.1148.004(2024-08-21))

早期糖化血红蛋白水平对首次发生急性缺血性卒中患者 2 年预后的影响*

姚卉卉,舒琳[△],李莎,杨晓童,姚林利,李碧双,谭蔼明
(香港大学深圳医院临床营养科,广东深圳 518053)

[摘要] **目的** 探讨早期糖化血红蛋白(HbA1c)水平与首次发生急性缺血性卒中(AIS)患者 2 年预后的关系。**方法** 选取 2018—2019 年在该院住院的 513 例首次发生 AIS 患者为研究对象。收集患者临床资料、生化指标、出院情况等,多因素 logistic 回归分析患者 2 年内不良结局的影响因素,Kaplan-Meier 生存曲线分析患者 2 年内全因死亡和复发卒中情况。**结果** 不同 HbA1c 水平患者性别、年龄、TOAST 分型、糖尿病、心律失常、冠心病等疾病史,降糖药、降脂药、抗凝剂等用药史,BMI、尿素(Urea)、肌酐(Crea)、ALT、SBP、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、出院方式、出院时 NIHSS 评分、住院时间、住院费用比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,HbA1c $>7.4\%$ 是患者 2 年内不良结局的独立危险因素($OR = 4.470, 95\% CI: 1.105 \sim 18.087, P = 0.036$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,不同 HbA1c 水平患者 2 年中位生存时间比较差异有统计学意义($P = 0.009$),HbA1c 水平越高,生存时间越短。**结论** 较高水平 HbA1c 对首次发生 AIS 患者 2 年内复发卒中和全因死亡有影响。

[关键词] 糖化血红蛋白;急性缺血性卒中;复发;全因死亡;预后

[中图分类号] R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)19-2987-05

Effect of early stage glycosylated hemoglobin level on two-year prognosis in patients with first time onset of acute ischemic stroke*

YAO Huihui, SHU Lin[△], LI Sha, YANG Xiaotong, YAO Linli, LI Bishuang, TAN Aiming
(Department of Clinical Nutrition, Shenzhen Hospital, University of Hong Kong, Shenzhen, Guangdong 518053, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between the early stage HbA1c level and two-year prognosis in the patients with first time onset of acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 513 inpatients with first time AIS in this hospital during 2018—2019 were selected as the study subjects. The clinical data, biochemical indicators and discharge situation were collected. The multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse reactions outcome within 2 years. The Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the all-cause mortality and stroke recurrence situation within 2 years. **Results** The sex, age, TOAST type, diseases history such as diabetes, arrhythmia and coronary heart disease, medication history such as antidiabetic drugs, lipid-lowering drugs and anticoagulants, BMI, Urea, Crea, ALT, SBP, fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL-C, NIHSS score at admission, discharge mode, NIHSS score at discharge, hospitalization duration and hospitalization costs had statistical difference among the patients with different HbA1c levels ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that HbA1c $>7.4\%$ was the independent risk factor for adverse outcome within 2 years ($OR = 4.470, 95\% CI: 1.105 - 18.087, P = 0.036$). The Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the survival time within 2 years had statistical difference among the patients with different HbA1c levels ($P = 0.009$). The higher the HbA1c level, the shorter the survival time. **Conclusion** The high HbA1c level has the influence on the stroke recurrence and all-cause mortality within 2 years in the patients with first onset occurrence of AIS.

[Key words] glycosylated hemoglobin; acute ischemic stroke; recurrence; all-cause death; prognosis

卒中是危害居民健康的关键疾病之一,其导致伤残和死亡的可能性较大,给患者及家庭造成了极大的

负担。《中国脑卒中报告》最新数据表明^[1],急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)的发病率较高,大约占所有卒中的 81.9%。研究认为^[2-3],AIS 的预后不良与应激性高血糖相关,而与慢性高血糖的关联性较差。也有研究认为^[4-5],AIS 前的血糖控制状态会影响预后。鉴于此争议,本研究探讨早期糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)水平对首次发生 AIS 患者 2 年预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018—2019 年在本院住院的 552 例 AIS 患者的临床资料。纳入标准:(1)具有完整的临床数据;(2)首次发作 AIS,并符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》的诊断标准^[6],均经头部 CT 或 MRI 检查确诊;(3)年龄>18 岁。排除标准:(1)有卒中史;(2)扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)为阴性的 AIS;(3)心脏、肝、肾等器官功能严重障碍;(4)发病时间>3 d;(5)发病前 3 个月内进行过 3、4 级手术;(6)患阿尔茨海默病及严重精神疾病。552 例患者中 39 例失访,最终 513 例纳入研究,根据 HbA1c 水平将患者分成<6.0%、6.0%~6.4%、>6.4%~7.4%、>7.4%。本研究经医院伦理委员会批准(审批号:hkuszh2021223)。

1.2 方法

收集患者住院期间临床资料:性别、年龄、BMI、吸烟及饮酒史、疾病史(糖尿病、高血压、高脂血症等)、用药史(降压药、降糖药、降脂药和抗凝剂)、TOAST 分型[大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis, LAA)、小动脉闭塞型(small artery occlusion, SAO)、心源性栓塞型(cardioembolic, CE)、原因不明型(stroke of undetermined etiology, SUE)、其他明确病因型(stroke of other determined etiology, SOE)];出院情况:美国国立卫生研究院卒中量表

(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分、基本日常生活功能(basic activities of daily living, BADL)评分、住院时间、住院费用;生化指标:尿素(carbamide, Urea)、肌酐(creatinine, Crea)、ALT、血压、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等。所有患者至少禁食 8 h,在 7:00 左右进行血液样本采集,送本院实验室检测。在患者发生 AIS 后 2 年,研究人员通过电话随访和再入院医疗记录统计患者的预后信息,不良结局指标包括 AIS 患者出院后 2 年内出现全因死亡和复发卒中(包括缺血性和出血性)情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。多因素 logistic 回归分析患者 2 年内不良结局的影响因素,Kaplan-Meier 生存曲线分析患者 2 年内全因死亡和复发卒中情况。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及生化指标

不同 HbA1c 水平患者性别、年龄、TOAST 分型,糖尿病、心律失常、冠心病等病史,降糖药、降脂药、抗凝剂等用药史, BMI、Urea、Crea、ALT、SBP、FBG、TC、TG、HDL-C、入院时 NIHSS 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),高脂血症、高血压、痛风/高尿酸血症等病史,降压药用药史, DBP、LDL-C 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 不同 HbA1c 水平患者临床资料比较

项目	HbA1c				$\chi^2/F/H$	P
	<6.0%	6.0%~6.4%	>6.4%~7.4%	>7.4%		
男(n)	170	57	60	77	7.973	0.047
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.17±12.74	62.61±12.24	65.18±10.07	58.02±11.32	7.587	<0.001
TOAST 分型(n)					25.069	0.014
LAA	61	25	31	43		
CE	24	9	11	1		
SAO	93	39	32	38		
SOE	4	1	0	1		
SUE	54	21	9	16		
疾病史(n)						
糖尿病	12	24	72	98	347.136	<0.001
高血压	155	64	66	70	5.775	0.123
高脂血症	91	48	40	42	5.017	0.171
痛风/高尿酸血症	35	13	10	17	1.031	0.794
心律失常	9	1	7	1	9.529	0.023

续表 1 不同 HbA1c 水平患者临床资料比较

项目	HbA1c				$\chi^2/F/H$	P
	<6.0%	6.0%~6.4%	>6.4%~7.4%	>7.4%		
冠心病	7	6	16	9	24.411	<0.001
用药史(n)						
降压药	79	38	34	35	2.197	0.533
降糖药	9	12	39	57	149.490	<0.001
降脂药	14	6	14	12	11.034	0.012
抗凝剂	24	15	21	25	17.011	0.001
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.10±3.18	24.26±3.86	25.18±3.31	25.36±6.79	2.845	0.037
Urea($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.53±2.80	5.20±1.61	6.11±2.01	6.38±4.99	3.146	0.025
Crea($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	81.92±24.30	76.48±19.73	91.34±53.15	86.85±43.23	3.295	0.020
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	20.61±15.17	25.38±21.83	25.50±23.88	25.06±19.95	2.677	0.047
SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	145.09±22.93	147.925±23.68	151.30±21.82	152.39±20.89	3.162	0.024
DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	86.04±13.23	84.20±11.64	84.25±12.69	87.04±13.38	1.180	0.317
FBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.37±1.05	5.96±1.49	6.85±1.49	9.66±3.02	142.830	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.47±0.97	4.71±1.05	4.55±1.19	4.90±1.20	4.066	0.007
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.53±1.17	1.75±0.99	2.29±2.15	2.25±1.83	8.655	<0.001
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.96±0.90	3.26±0.97	2.94±0.99	3.09±1.04	2.613	0.051
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.19±0.32	1.18±0.32	1.12±0.50	1.08±0.26	2.955	0.032
入院时 NIHSS 评分[M(Q ₁ ,Q ₃),分]	2(1,4)	2(1,4)	3(2,5)	4(2,7)	25.797	<0.001

2.2 出院情况

($P < 0.05$),BADL 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

不同 HbA1c 水平患者出院方式、出院时 NIHSS 评分、住院时间、住院费用比较差异有统计学意义

表 2 不同 HbA1c 水平患者出院情况比较

项目	HbA1c				$\chi^2/F/H$	P
	<6.0%	6.0%~6.4%	>6.4%~7.4%	>7.4%		
出院方式(n)					13.304	0.038
平车	1	1	4	4		
轮椅	32	11	14	20		
步行	203	83	65	75		
出院时 NIHSS 评分[M(Q ₁ ,Q ₃),分]	1(0,2)	1(0,3)	2(0,3)	2(0,4)	17.012	<0.001
BADL 评分($\bar{x}\pm s$,分)	92.06±17.22	90.16±17.90	87.80±23.87	88.43±19.83	1.454	0.226
住院时间[M(Q ₁ ,Q ₃),d]	7(6,10)	8(5,10)	9(6,12)	9(7,13)	16.316	<0.001
住院费用[M(Q ₁ ,Q ₃),万元]	0.87(0.66,1.43)	0.81(0.63,1.69)	0.99(0.68,2.07)	1.16(0.82,2.27)	17.128	<0.001

2.3 不同 HbA1c 水平患者 2 年内不良结局的影响因素分析

1.487~6.277, $P = 0.002$)对患者 2 年内不良结局有影响。在调整性别、年龄、TOAST 分型、疾病史、用药史、生化指标等混杂因素后,HbA1c>7.4%($OR = 4.470,95\%CI:1.105\sim 18.087,P = 0.036$)是患者 2 年内不良结局的独立危险因素,见表 3。

单因素 logistic 回归分析结果显示,HbA1c >6.4%~7.4%($OR = 2.554,95\%CI:1.171\sim 5.569,P = 0.018$)和 HbA1c>7.4%($OR = 3.056,95\%CI:$

表 3 不同 HbA1c 水平患者 2 年内不良结局的影响因素分析

HbA1c	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
<6.0%	1		1	
6.0%~6.4%	1.618(0.706~3.705)	0.255	1.910(0.720~5.067)	0.194
>6.4%~7.4%	2.554(1.171~5.569)	0.018	2.186(0.613~7.801)	0.228
>7.4%	3.056(1.487~6.277)	0.002	4.470(1.105~18.087)	0.036

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线分析不良结局

6.0%~6.4%、>6.4%~7.4%、>7.4%首次发生 AIS 患者 2 年中位生存时间分别为 698.590 d(95%

Kaplan-Meier 生存曲线显示,HbA1c<6.0%、

CI: 682.643 ~ 714.538)、683.833 d (95% CI: 653.472 ~ 714.194)、659.735 d (95% CI: 621.069 ~ 698.400)、638.763 d (95% CI: 598.371 ~ 679.155), 比较差异有统计学意义 ($P=0.009$), 见图 1。

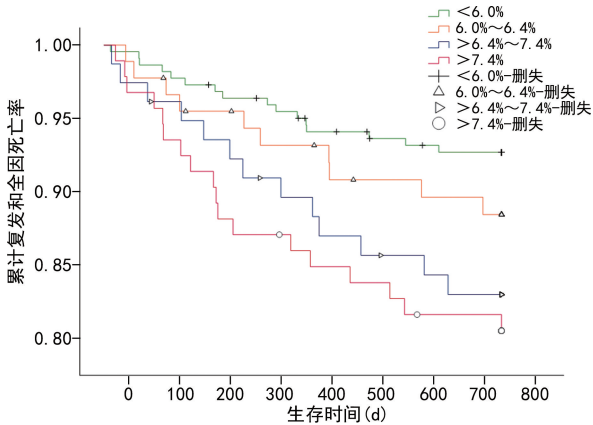


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 HbA1c 水平患者 2 年内不良结局

3 讨论

证据表明,有 30%~40% 的缺血性卒中患者在入院时因糖尿病或应激反应而出现高血糖^[7]。患者入院后应激性高血糖与不良预后结局相关,如复发风险^[8-9]、出血转化^[10-11]、全因死亡^[12-13]和早期认知障碍^[8,14]。LI 等^[2]研究发现无论糖尿病状态如何,应激性高血糖可以独立预测 AIS 患者 1 年内的严重神经功能缺损。但 KIM 等^[15]研究认为,除了入院时的血糖水平外,在预测短期卒中结局时还应考虑卒中发作时的血糖控制状态,糖尿病患者持续高血糖的长期损害也与不良结局相关^[16-19]。HbA1c 的性能稳定,能够作为衡量患者 2~3 个月内平均血糖水平的标准,可以反映患者的实际血糖管理状况。并且,多项研究表明 HbA1c 水平是卒中患者功能预后较差的独立预测因子^[20-22]。

因此,本研究分析了早期 HbA1c 水平对首次发生 AIS 患者 2 年内不良结局的影响,希望得到一些启示。由于本研究中的死亡人数较少(8 例),因此将复发卒中和全因死亡的患者合并为不良结局指标。进一步分析发现,未调整混杂因素时,HbA1c >7.4% 患者 2 年内复发和全因死亡的风险更高 ($OR=3.056, 95\%CI: 1.487 \sim 6.277, P=0.002$);调整混杂因素后,其风险仍然更高 ($OR=4.470, 95\%CI: 1.105 \sim 18.087, P=0.036$)。DIPROSE 等^[21]认为 HbA1c 水平升高与 AIS 患者功能降低、死亡率增加相关。JEONG 等^[23]研究表明,较高水平的 HbA1c ($\geq 6.5\%$)与患者 3 个月时神经功能不良存在关联。本研究也发现,HbA1c 水平较高的患者出院情况更差,主要表现为出院方式更不便、NIHSS 评分和住院费用更高,以及住院时间更长,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。HbA1c 水平越高的患者 2 年中位生存时间越短 ($P=0.009$)。因此,发生 AIS 前血糖控制状态与首次发生 AIS 后 2 年内预后不良有关,在日常

生活中保持血糖稳定对于预防卒中后出现更差的结局显得尤为重要。

本研究还存在一定局限性:(1)研究对象仅来源于单中心,这可能会导致伯克森偏倚,未来需开展多中心、大样本的前瞻性队列研究。(2)由于深圳市人口流动较大,一些患者病情好转后回乡,给电话随访造成一定的困难,如患者或其家属可能不记得复发的具体时间,此时得到的复发或死亡日期可能与真实日期有偏差。(3)由于研究是回顾性分析,无法获得出院后患者的 HbA1c 水平,不能排除 2 年内复发和全因死亡率的上升趋势与出院后 HbA1c 水平有关。

综上所述,较高水平 HbA1c 对首次发生 AIS 患者 2 年内复发卒中和全因死亡率有影响,为指导预防 AIS 后出现更差的不良结局提供了临床依据。

参考文献

- [1] WANG Y J, LI Z X, GU H Q, et al. China stroke statistics 2019: a report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239.
- [2] LI J J, QUAN K H, WANG Y L, et al. Effect of stress hyperglycemia on neurological deficit and mortality in the acute ischemic stroke people with and without diabetes[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 576895.
- [3] ZHU B H, PAN Y S, JING J, et al. Stress hyperglycemia and outcome of non-diabetic patients after acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1003.
- [4] CAHN A, WIVIOTT S D, MOSENZON O, et al. Association of baseline HbA1c with cardiovascular and renal outcomes: analyses from DECLARE-TIMI 58[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(4): 938-946.
- [5] KIM J G, YI H J, LEE D H, et al. Impact of HbA1c (glycated hemoglobin) and glucose on outcomes of mechanical thrombectomy in patients with large artery occlusion[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(4): 376-384.
- [6] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.

- [7] GRAY C S, HILDRETH A J, SANDERCOCK P A, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycemia; the UK glucose insulin in stroke trial (GIST-UK) [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 397-406.
- [8] GUO Y Z, WANG G Y, JING J, et al. Stress hyperglycemia may have higher risk of stroke recurrence than previously diagnosed diabetes mellitus[J]. *Aging*, 2021, 13(6):9108-9118.
- [9] WANG Y L, FAN H X, DUAN W Y, et al. Elevated stress hyperglycemia and the presence of intracranial artery stenosis increase the risk of recurrent stroke [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 13:954916.
- [10] YUAN C X, CHEN S Y, RUAN Y T, et al. The stress hyperglycemia ratio is associated with hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke [J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16:431-442.
- [11] MERLINO G, SMERALDA C, GIGLI G L, et al. Stress hyperglycemia is predictive of worse outcome in patients with acute ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(3):789-797.
- [12] MI D H, LI Z X, GU H Q, et al. Stress hyperglycemia is associated with in-hospital mortality in patients with diabetes and acute ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(3): 372-381.
- [13] PAN H W, XIONG Y Q, HUANG Y M, et al. Association between stress hyperglycemia ratio with short-term and long-term mortality in critically ill patients with ischemic stroke[J]. *Acta Diabetol*, 2024, 61(7):859-868.
- [14] WANG L, CHENG Q T, HU T, et al. Impact of stress hyperglycemia on early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:870872.
- [15] KIM Y, LEE S H, KIM C, et al. Personalized consideration of admission-glucose gap between estimated average and initial glucose levels on short-term stroke outcome [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(2):139.
- [16] DUAN H L, YUN H J, RAJAH G B, et al. Large vessel occlusion stroke outcomes in diabetic vs. non-diabetic patients with acute stress hyperglycemia [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1073924.
- [17] TRAM H T H, TANAKA-MIZUNO S, TAKAS HIMA N, et al. Control of diabetes mellitus and long-term prognosis in stroke patients: the shiga stroke and heart attack registry [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2023, 52(1):81-88.
- [18] BAO Y Y, GU D D. Glycated hemoglobin as a marker for predicting outcomes of patients with stroke (ischemic and hemorrhagic): a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:642899.
- [19] SHANG Y, FRATIGLIONI L, MARSEGLIA A, et al. Association of diabetes with stroke and post-stroke dementia: a population-based cohort study [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(7):1003-1012.
- [20] DONG N, SHEN X Z, WU X, et al. Elevated glycated hemoglobin levels are associated with poor outcome in acute ischemic stroke [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 13:821336.
- [21] DIPROSE W K, WANG M T M, MCFETRIDGE A, et al. Glycated hemoglobin (HbA1c) and outcome following endovascular thrombectomy for ischemic stroke [J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12(1):30-32.
- [22] YU J W, ZHAO D L, LI R Y, et al. Association of culprit plaque enhancement ratio, hypoperfusion and HbA1c with recurrent ischemic stroke in patients with atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery [J]. *Eur J Radiol*, 2023, 168:111107.
- [23] JEONG J, PARK J K, KOH Y H, et al. Association of HbA1c with functional outcome by ischemic stroke subtypes and age [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1247693.

(收稿日期:2024-02-29 修回日期:2024-06-28)

(编辑:唐 璞)