

中国脑卒中血糖管理指导规范

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

2015年5月

中国脑卒中血糖管理指导规范

组长：杨 弋

成员：彭 斌 武 剑 楼 敏

邢英琦 张忠玲

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会 脑卒中防治系列规指导范编审委员会

主任委员：王陇德

委 员：按笔划顺序

于生元	马长生	王文志	王永炎	王伊龙
王拥军	王茂斌	王金环	牛小媛	毛颖
冯晓源	冯晓源	母义明	吉训明	华扬
刘鸣	刘建民	刘新峰	许予明	孙立忠
孙宁玲	纪立农	杜怡峰	李玲	李天晓
李秀华	李坤成	李坤成	杨莘	杨弋
杨文英	励建安	佟小光	余波	宋彬
张运	张素	张通	张澍	张允岭
张世明	张苏明	张伯礼	张建宁	张鸿祺
张微微	陈方	陈忠	陈生弟	武剑
苑纯	范一木	罗柏宁	金征宇	周良辅
周定标	单春雷	赵冬	赵钢	赵继宗
胡大一	胡盛寿	姜卫剑	贾建平	徐克
徐如祥	凌锋	高颖	高润霖	高培毅
高培毅	郭晓蕙	黄燕	黄东锋	崔丽英
彭斌	葛均波	董强	韩雅玲	程敬亮
焦力群	曾进胜	游潮	谢鹏	蒲传强
蔡定芳	缪中荣	樊东升	霍勇	

糖尿病作为脑血管病特别是缺血性卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)的危险因素已经得到公认。越来越多的证据表明,高血糖可以增加卒中发生率,是卒中的独立危险因素^[2]。卒中患者中15%~33%患有糖尿病^[3],且9.1%的卒中再发可归因于糖尿病^[4]。早期的胰岛素抵抗和糖耐量异常也可增加缺血性脑卒中的发病风险^[5]。而且卒中急性期血糖过高或过低均可对卒中预后产生不良影响。为了使卒中患者接受规范的血糖管理,做好卒中的二级预防,降低卒中患者的再发风险,特制定脑卒中血糖管理指导规范,以供临床医生参考。

一、缺血性卒中/TIA急性期的血糖管理

1. 高血糖

1.1 指导规范:

对于急性缺血性卒中/TIA患者,应尽快测量并监测血糖,当血糖高于10.0mmol/L时应该给予降糖治疗,急性期首选胰岛素,并注意防止低血糖发生。

1.2 证据:

卒中急性期的高血糖主要分为两种,一种是既往已知或存在但不知晓的糖代谢异常,并可因卒中所致的应激使既往的糖代谢异常加重,另一种为单纯的应激性血糖升高,二者在急性卒中时难以区分。无论以上何种形式的高血糖均对卒中患者不利。既往许多研究均表明,与血糖正常患者相比,同时合并糖代谢异常的卒中患者卒中后神经功能恢复更加缓慢,并发症更多、再发急性心脑血管疾病意外的风险更大^[6]。入院时高血糖的缺血性卒中患者在接受溶栓治疗后其症状性颅内出血风险和不良预后的概率均高于血糖正常的患者^[7-9]。但是即使存在众多的类似研究结果,仍不能证明高血糖与不良预后间存在肯定的因果关系。

在降糖方式选择方面，2008年和2009年的两项较小样本（ $n=46$, $n=74$ ）的临床随机对照研究表明，在脑梗死急性期（分别为发病12h内和24h内）进行强化降糖安全可行，尽管前一项研究中强化降糖组有11例（35%）患者发生低血糖，但并无不良反应发生^[10, 11]。在降糖治疗对脑卒中预后影响方面，GIST-UK研究旨在探明在缺血性卒中发病24h内应用胰岛素治疗能否降低患者3个月死亡率^[12]，在该研究中，933名发病24h内的急性缺血性卒中患者（血浆葡萄糖水平为6~17mmol/L）被随机分为葡萄糖-钾-胰岛素治疗组和生理盐水对照组，治疗组目标指尖血糖浓度为4~7mmol/L，治疗持续时间为24h，结果表明，两组间3个月死亡率和不良预后无显著差别。尽管未得出阳性结论，但是该研究有几点设计缺陷需要注意：首先，该研究因纳入病例较慢而提前终止，并未达到预先设计的2355例的样本量，可能由于样本量少而未显示出两组的显著性差异；其次，该研究两组患者治疗期间血糖差异较小，且对照组在治疗后6~24h的平均血糖也显示为低于7.0mmol/L；最后，该研究平均接受治疗的时间为发病后13小时（可能越早治疗效果越好），因此，部分病例可能错过了最佳治疗时机。正在进行的SHINE研究计划纳入1400例发病12h的急性脑梗死合并高血糖的患者^[13]，入组患者将被随机分为强化降糖组（4.4~7.2mmol/L）或标准血糖管理组（ <10.0 mmol/L），主要结局指标为三个月时预后，同时该研究也计划进行阿替普酶溶栓组的亚组分析，期待该研究带来更多的证据。

总之，对于急性缺血性卒中患者来说，最佳的降糖治疗时机、目标血糖浓度及降糖治疗方法等仍不确切，对接受溶栓的患者是否需要特殊的目标血糖也不得而知，这些方面均缺乏相关的循证医学证据。但是需注意的是，过于激进的降糖治疗可能导致低血糖发生的风险增加。因此，在寻求血糖达标的同时，还应注

重安全性，有效地避免血糖波动，减少低血糖尤其是严重、急性低血糖的发生。

2. 低血糖

2.1 指导规范：

① 对所有急性卒中/TIA患者尽快测量血糖。

② 对于血糖低于 3.3mmol/L 的患者应该尽快给予补糖治疗，纠正血糖的目标为正常血糖即可，避免血糖过高。

2.2 证据：

卒中急性期出现低血糖的情况并不常见，大多可能与应用治疗糖尿病的药物有关。严重的低血糖可产生各种神经系统症状，并可导致抽搐或产生类似卒中的症状。低血糖可在卒中的基础上进一步加重脑损伤，直接导致脑缺血损伤及脑水肿加重，严重低血糖甚至可造成不可逆的严重脑损伤。对于缺血性卒中患者，发病后应该尽可能早地测量血糖，对于血糖低于 3.3mmol/L (60mg/dL) 的患者应该给予紧急处置，大多数患者可通过缓慢静脉注射 $20\sim 40\text{ml} 50\%$ 的葡萄糖得到快速纠正。也可选择口服补糖，但提升血糖速度较慢，且不能用于意识障碍或吞咽障碍等患者。

二、缺血性卒中/TIA二级预防中的血糖管理

1. 指导规范：

① 对于无糖代谢异常病史的缺血性卒中/TIA患者，应该做到尽早筛查血糖，应尽早查空腹血糖和糖化血红蛋白，对空腹血糖小于 7mmol/L 的患者急性期后应做OGTT试验，保证对糖尿病或糖尿病前期的尽早发现。

② 在缺血性卒中/TIA患者的长期血糖管理中，建议将糖化血红蛋白控制在小于 7.0% (平均血浆葡萄糖为 8.6mmol/L) 水平。

③ 在保证不发生低血糖或其它严重不良反应的情况下，一些

患者可选择更加严格的目标糖化血红蛋白水平（6.5%）（平均血浆葡萄糖为7.8mmol/L），这些患者可能包括糖尿病病史短，预期寿命长及无严重心血管疾病的患者。

④对于有严重低血糖事件发生史，预期寿命短，存在严重的微血管或大血管并发症，存在其他严重并发症，以及糖尿病病史长且应用包括胰岛素在内的多种药物都难以控制血糖的患者，可考虑将目标糖化血红蛋白水平提高为8.0%（平均血浆葡萄糖为10.2mmol/L）。

2. 证据：

缺血性卒中/TIA患者需进行合理的血糖管理这点并无异议。但是关于合并糖代谢异常的缺血性卒中/TIA患者日常血糖管理的相关循证医学证据尚比较缺乏，现有的国内外指南中的推荐意见多来自一级预防的证据。而且，无论是对于一级预防还是二级预防，至今均无充分的循证医学证据证明严格的血糖管理能降低糖尿病患者卒中发生或卒中再发的风险。

1998年发表的英国糖尿病前瞻性研究（UKPDS研究）将3867例新近诊断的2型糖尿病患者随机分为强化血糖管理组（磺脲类药物加或不加胰岛素）和常规血糖管理组（主要通过干预生活方式），10年后两组的平均糖化血红蛋白分别为7.0%和7.9%，结果表明，强化降糖组与糖尿病相关的任何终点事件比标准血糖管理组低12%，但是该区别主要是在于糖尿病相关的小血管疾病，两组间大血管疾病患病率无显著差别^[14]。后来发表的关于糖尿病患者长期强化降糖的大的临床试验均未得出强化降糖优于标准血糖管理的结论，2008年发表的糖尿病患者心血管疾病风险控制研究（ACCORD研究）甚至因发现强化降糖（平均糖化血红蛋白为6.7%）与标准血糖管理（平均糖化血红蛋白为7.5%）相比显著增加患者死亡率而提前终止^[15]。2013年发表的一项meta分析包括了所有糖尿病患者长期血糖管理的大的临床试

验，选定的主要结局指标为卒中发生率，结果表明，强化血糖管理与标准血糖管理相比并不能显著降低患者卒中发生，但是可降低体重指数大于30的患者的卒中发生率^[16]。这些研究未得出阳性结论的原因可能是患者入选时患糖尿病的病程较长，因此错过了最佳干预时机，因此对糖代谢异常患者应早期筛查，尽早干预。PROactive研究是关于糖尿病合并大血管疾病患者二级预防中血糖管理的研究^[17]，该研究共纳入5238例患大血管疾病的2型糖尿病患者，随机分为吡格列酮组和安慰剂组，主要结局指标为所有原因死亡或心梗/卒中等大血管事件，平均观察时间为34.5月，最后两组平均糖化血红蛋白分别为7.0%和7.6%，结果表明，两组主要结局指标无显著差异，但是在既往有卒中史的2型糖尿病患者中，吡格列酮可显著降低患者卒中（ $P=0.0085$ ）和严重血管事件（卒中、心梗或心血管死亡）发生率（ $P=0.0467$ ）。正在进行的一项关于吡格列酮用于缺血性卒中/TIA患者血糖管理的大的临床试验（Insulin Resistance Intervention After Stroke Trial, IRIS）计划纳入患者3936例，希望该研究的结果能提供更多相关的证据。

三、自发性脑出血的血糖管理

1. 指导规范：

①对于脑出血患者，应尽快测量并监测血糖，对于血糖低于3.3mmol/L的患者应该尽快给予补糖治疗，纠正血糖的目标为正常血糖即可，避免血糖过高，当血糖大于10.0mmol/L时应选择降糖治疗，并注意避免低血糖发生。

②对于脑出血急性期过后的患者，可参考本指导规范中缺血性卒中/TIA二级预防中的血糖管理部分指导规范的②③④。

2. 证据：

动物研究表明，高血糖可增加脑出血血肿周围水肿和细胞死

亡，并导致不良预后^[18, 19]。观察性临床研究也表明，入院时高血糖是脑出血患者不良预后的独立危险因素^[20-22]。但是目前尚缺乏脑出血患者血糖管理的高质量的临床试验。国内任添华等将伴血糖升高的重症脑出血患者随机分为胰岛素强化治疗组（目标血糖6.1~8.3mmol/L）和胰岛素常规治疗组（目标血糖8.3~10.0mmol/L），结果表明，胰岛素强化治疗组30天死亡率大于胰岛素常规治疗组，但是差异无统计学意义，在接受胰岛素强化治疗的患者中，糖化血红蛋白升高组患者的死亡率大于糖化血红蛋白正常的患者^[23]。

四、重症脑卒中患者的血糖管理

1. 指导规范：

对于任何类型的重症脑卒中患者，推荐当血糖持续大于10.0mmol/L时应该给予持续静脉泵入胰岛素治疗，推荐目标血糖浓度为7.8~10.0mmol/L。目标血糖越接近以上范围低值可能获益越大，对于部分患者，只要不发生严重低血糖，6.1~7.8mmol/L的血糖可能是合理的。

2. 证据：

2009年发表的一项纳入26篇随机对照研究包括13567例重症监护室患者的meta分析表明，与传统胰岛素治疗相比，强化胰岛素治疗并不能降低重症患者的死亡率，反而可增加低血糖的发生率，但是在外科重症患者中强化胰岛素治疗可降低患者死亡率^[24]。2012年发表的一项纳入16篇随机对照研究包括1248例神经重症患者的meta分析同样表明^[25]，与传统胰岛素治疗（目标血糖浓度8.0~16.7mmol/L）相比，强化胰岛素治疗（目标血糖浓度3.9~7.8mmol/L）并不能降低重症患者的死亡率，但是可增加低血糖的发生率。虽然强化胰岛素治疗组患者预后比传统胰岛素治疗

脑卒中血糖管理指导规范：

①对于急性脑卒中/TIA患者，应尽快测量并监测血糖；当血糖高于 10.0mmol/L 时应该给予降糖治疗，急性期首选胰岛素，并注意防止低血糖发生；对于血糖低于 3.3mmol/L 的患者应该尽快给予补糖治疗，纠正血糖的目标为正常血糖即可，避免血糖过高。

②对于无糖代谢异常病史的缺血性卒中/TIA患者，应该做到尽早筛查血糖，应尽早查空腹血糖和糖化血红蛋白，对空腹血糖小于 7mmol/L 的患者急性期后应做OGTT试验，保证对糖尿病或糖尿病前期的尽早发现。

③在脑卒中/TIA患者的长期血糖管理中，建议将糖化血红蛋白控制在小于 7.0% （平均血浆葡萄糖为 8.6mmol/L ）水平；在保证不发生低血糖或其它严重不良反应的情况下，一些患者可选择更加严格的目标糖化血红蛋白水平（ 6.5% ）（平均血浆葡萄糖为 7.8mmol/L ），这些患者可能包括糖尿病病史短，预期寿命长及无严重心血管疾病的患者；对于有严重低血糖事件发生史，预期寿命短，存在严重的微血管或大血管并发症，存在其他严重并发症，以及糖尿病病史长且应用包括胰岛素在内的多种药物都难以控制血糖的患者，可考虑将目标糖化血红蛋白水平提高为 8.0% （平均血浆葡萄糖为 10.2mmol/L ）。

④对于任何类型的重症脑卒中患者，推荐当血糖持续大于 10.0mmol/L 时应该给予持续静脉泵入胰岛素治疗，推荐目标血糖浓度为 $7.8\sim 10.0\text{mmol/L}$ 。目标血糖越接近以上范围低值可能获益越大，对于部分患者，只要不发生严重低血糖， $6.1\sim 7.8\text{mmol/L}$ 的血糖可能是合理的。

参考文献

缺血性脑卒中二级预防指南

- [1] Wang YJ, Zhang SM, Zhang L, Wang CX, Dong Q, Gao S, et al. Chinese guidelines for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2010. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(2):93-101.
- [2] Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25(22):1990-7.
- [3] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
- [4] Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34(6):1457-63.
- [5] Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, Heckbert SR, Longstreth WT Jr, Mukamal KJ, et al. Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of ischemic stroke in older adults. *Stroke* 2011;42(12):3347-51.
- [6] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426-32.
- [7] Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002;59(5):669-74.
- [8] Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(1):1-10.
- [9] Rocco A, Heuschmann PU, Schellinger PD, Kohrmann M, Diedler J, Sykora M, et al. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2013;44(8):2134-8.
- [10] Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al.

- Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* 2008;39(2):384-9.
- [11] Johnston KC, Hall CE, Kissela BM, Bleck TP, Conaway MR, Investigators G. Glucose Regulation in Acute Stroke Patients (GRASP) trial: a randomized pilot trial. *Stroke* 2009;40(12):3804-9.
- [12] Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia; the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6(5):397-406.
- [13] Southerland AM, Johnston KC. Considering hyperglycemia and thrombolysis in the Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1268):72-8.
- [14] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- [15] ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2549-59.
- [16] Zhang C, Zhou YH, Xu CL, Chi FL, Ju HN. Efficacy of intensive control of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 59,197 participants in 9 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(1):e54465.
- [17] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
- [18] Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34(9):2215-20.
- [19] Chiu CD, Chen CC, Shen CC, Chin LT, Ma HI, Chuang HY, et al. Hyperglycemia exacerbates intracerebral hemorrhage via the downregulation of aquaporin-4: temporal assessment with magnetic resonance imaging. *Stroke* 2013;44(6):1682-9.

- [20] Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2007;255(1-2):90-4.
- [21] Stead LG, Jain A, Bellolio MF, Odumaye A, Gilmore RM, Rabinstein A, et al. Emergency Department hyperglycemia as a predictor of early mortality and worse functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2010;13(1):67-74.
- [22] Wu YT, Li TY, Lu SC, Chen LC, Chu HY, Chiang SL, et al. Hyperglycemia as a predictor of poor outcome at discharge in patients with acute spontaneous cerebellar hemorrhage. *Cerebellum* 2012;11(2):543-8.
- [23] 任添华, 石红梅. 重症脑出血患者个体化血糖管理的临床意义. *首都医科大学学报* 2013;34(4):601-4.
- [24] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180(8):821-7.
- [25] Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(5):R203.
- [26] Zhang C, Zhao YH, Xu CL, Chi FL, Ju HN. Efficacy of glucose in stroke prevention: a meta-analysis of data from 50,197 participants in 9 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(1):e54465.
- [27] Dormanay JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Mounier IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
- [28] Song EC, Chu K, Jeong SW, Jung KH, Kim SH, Kim M, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34(9):2213-20.
- [29] Chin CD, Chen CC, Shen CC, Chin LT, Ma HT, Chuang HY, et al. Hyperglycemia exacerbates intracerebral hemorrhage via the downregulation of aquaporin-4: temporal assessment with magnetic resonance imaging. *Stroke* 2013;44(6):1681-9.

附表

表1 糖化血红蛋白和血浆血糖对应关系

糖化血红蛋白 (%)	平均血浆血糖	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7.0
6.5	140	7.8
7	154	8.6
7.5	169	9.4
8	183	10.1
8.5	197	10.9
9	212	11.8
9.5	226	12.6
10	240	13.4