

急性高血糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响

毛伦林¹, 管阳太¹, 毛晓薇¹, 张秀天¹, 顾桢茂²

(1. 第二军医大学附属长海医院神经内科, 2. 上海市脑血管病防治研究所, 上海市 200433)

[关键词] 急性高血糖; 脑缺血再灌注损伤; 肌酸激酶脑型同工酶; 大鼠

[摘要] 目的 探讨急性高血糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响,并分析高血糖浓度与脑缺血再灌注损伤程度及预后关系。方法 制备SD大鼠大脑中动脉缺血再灌注模型,于术前30 min腹腔注射25%葡萄糖或生理盐水(10 mL/kg体重),缺血90 min,再灌注24 h后评估大鼠神经缺失症状,检测血清肌酸激酶脑型同工酶水平、脑梗死体积、脑组织含水量,以及神经细胞凋亡和脑组织病理形态学改变。结果 与模型组相比,高血糖组大鼠急性期存活率降低($P<0.05$),脑组织病理损害明显加重,脑梗死体积、细胞凋亡数、脑组织含水量、颅底出血风险、神经缺失症状及血清肌酸激酶脑型同工酶水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。大鼠血清肌酸激酶脑型同工酶水平与缺血再灌注前血糖浓度有直线相关关系($r=0.68$)。结论 通过扩大脑梗死体积,促进细胞凋亡,增加脑组织含水量和血清肌酸激酶脑型同工酶水平,急性高血糖加重大鼠脑缺血再灌注损伤。高血糖浓度与脑缺血再灌注损伤程度有直线相关关系,对预后不利。

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

Effect of Acute Hyperglycemia on Cerebral Ischemia Reperfusion Injury in Rats

MAO Lun-Lin¹, GUAN Yang-Tai¹, MAO Xiao-Wei¹, ZHANG Xiu-Tian¹, and GU Zhen-Mao²

(1. Department of Neurology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Institute of Cerebrovascular Disease Prevention, Shanghai 200433, China)

[KEY WORDS] Acute Hyperglycaemia; Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury; Creatine Kinase Brain Isoenzyme; Rat

[ABSTRACT] Aim To investigate the effects of acute hyperglycemia on cerebral ischemia/reperfusion injury (CIRI) and analyze the relationship between blood glucose levels and the extent of CIRI as well as the prognosis. Methods Rats were subjected to 90 min middle cerebral artery occlusion (MCAO). To induce acute hyperglycemia, rats received 25% glucose or 0.9% sodium chloride (10 mL/kg body weight) via the intraperitoneal route 30 min before MCAO. At 24 h after reperfusion, the serum creatine kinase brain isoenzyme (CK-BB) levels, infarct volumes, brain tissue water contents, symptoms of neurological impairment, brain pathological changes and the degree of neuronal apoptosis were assessed. Results Hyperglycemic group displayed lower survival rate and more severe brain pathological changes than the control group ($P<0.05$), infarct volumes, apoptosis, brain tissue water contents, the risk of intracranial hemorrhage ($P<0.05$), neurological deficits and the level of serum CK-BB ($P<0.01$) were all significantly higher than those in the control group. The levels of serum CK-BB and blood glucose concentrations displayed linear relationship before ischemia-reperfusion. Conclusions Acute hyperglycemia aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury possibly by increasing edema, promoting apoptosis and elevating the level of serum CK-BB. Thus, high blood glucose levels are associated with more severe brain damage and poorer prognosis.

缺血性脑卒中(ischemic cerebral stroke, ICS)仍是全球导致死亡和长期致残的主要原因之一,具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点,严重影响中老年人的身体健康。临床研究发现缺血性脑卒中

患者的血糖普遍增高,血糖的增高可以是原有糖尿病的表现亦或是应激性反应。研究发现发生急性脑血管事件时,常由于应激反应诱发急性高血糖,急性血糖浓度升高可能使患者濒临不利后果的风险

[收稿日期] 2011-10-09

[作者简介] 毛伦林,硕士研究生,研究方向为脑血管病,E-mail 为 mlldoctor@163.com。通讯作者管阳太,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为脑血管病与神经免疫性疾病,E-mail 为 yangtaiguan@hotmail.com。毛晓薇,硕士研究生,研究方向为脑血管病。

更大。同时有研究发现脑梗死后 36.3% ~ 53% 患者血糖水平增高,并与缺血性脑损伤程度有相关性^[1,2]。Bruno 等^[3]应用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)治疗 624 例脑梗死的研究发现,入院时高血糖使患者溶栓后出血发生率增高。TOAST 研究中应用低分子肝素治疗梗死后也出血,从而认为高血糖与梗死后出血有关,并发现高血糖能加重脑水肿^[4]。动物身上也发现高血糖增加短暂局灶性脑缺血出血转化的风险^[5]。Capse 等^[1]研究发现在卒中患者中,葡萄糖浓度高于 1 440 mg/L 可增加 3 倍以上的死亡率,并与高度的永久性残疾相关。据此,认为入院时高血糖是脑梗死患者死亡和预后差的重要危险因素。

目前非糖尿病者患缺血性脑血管病时,出现高血糖对脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI)的影响日益受到重视,许多动物实验研究已经证实高血糖加重脑缺血再灌注损伤。在局灶性脑缺血再灌注模型实验中血浆葡萄糖是一个重要的脑损伤的决定性因素^[6]。然而,这些负面影响的确切机制尚未阐明。本实验通过在大鼠大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型基础上,于术前 30 min 腹腔注射高糖溶液,旨在观察急性高血糖对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响,并分析血糖浓度与脑缺血再灌注损伤程度及预后的关系。

1 材料和方法

1.1 实验材料和仪器

2,3,5-氯化三苯基四氮唑(triphenyltetrazolium chloride, TTC)(Sigma 公司),TUNEL 凋亡检测试剂盒(罗氏公司),肌酸激酶脑型同工酶(creatine kinase brain isoenzyme, CK-BB)试剂盒(上海丰翔生物科技有限公司),MCAO 栓线(北京沙东生物技术有限公司),Thermo 酶标仪 MK3(Thermo Fisher 公司),台式离心机(Thermo Scientific Centrifuge 公司),数码相机(Canon 公司),显微镜(Olympus 公司),罗氏血糖测试仪。

1.2 动物分组与处理

成年雄性 SD 大鼠 86 只,体重 250 ~ 280 g,由第二军医大学实验动物中心提供。大鼠随机分成 4 组:模型组 25 只,术前 30 min 腹腔注射生理盐水 10 mL/kg 体重;高血糖组 25 只,术前 30 min 腹腔注射 25% 葡萄糖 10 mL/kg 体重;生理盐水假手术组 18

只,仅进行手术操作过程,栓线不插入颈内动脉颅内段,不造成缺血,用于脑缺血再灌注对照;高血糖假手术组 18 只,用于鉴别单纯急性高血糖的影响。

1.3 动物模型制备

参照 Longa 法^[7]及其他改良线栓法^[8]制作大鼠右侧 MCAO 模型,操作步骤如下:10% 水合氯醛溶液(3.6 mL/kg)腹腔注射麻醉。麻醉后将大鼠仰位固定,常规碘酒消毒颈部皮肤。颈部正中作长约 2.5 cm 切口,暴露右侧颈动脉三角,在手术显微镜下逐层分离右侧颈外动脉和颈内动脉,结扎颈外动脉的分枝枕动脉、甲状腺上动脉和咽升动脉,在其远端约 1.5 cm 处结扎并切断颈外动脉。用微型血管夹在颈总动脉分出颈外动脉处,临时夹闭颈外动脉,在血管夹与颈外动脉残端之间结扎一道缝合线,不打紧。用眼科剪在颈外动脉残端剪一小口,用纤维镊持住栓线,由颈外动脉残端切口进线,至栓线头端碰及血管夹后,扎紧缝合线,松开血管夹,轻轻牵拉颈外动脉残端以增大它于颈内动脉的夹角,缓缓推进栓线使之由颈外动脉通过分叉处进入颈内动脉,直至有轻微阻力时为止(进入距颈总动脉分叉处约 17 ~ 18 mm),表明栓线已越过大脑中动脉,到达大脑前动脉的起始部,阻断大脑中动脉的所有血流。记录栓塞开始时间,将颈外动脉上缝合线扎紧,再次消毒,缝合切口皮肤。栓塞 90 min 后,将栓线头端退至颈外动脉,恢复大脑中动脉血供进行再灌注。

1.4 血糖浓度和血清肌酸激酶脑型同工酶的测定

分别于腹腔注射溶液前、缺血再灌注前和再灌注 24 h 后从尾静脉取血,用血糖测试仪测血糖浓度。再灌注结束后由心脏取血 2 mL,常温放置 20 min 后,3 000 r/min,离心 5 min,取血清 300 μ L,严格按照 CK-BB 试剂盒说明书用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 CK-BB 水平。

1.5 神经症状缺失评分

大鼠完全清醒后参考 Longa^[7]5 分法标准进行神经功能评分。0 分:无神经损伤症状;1 分:不能完全伸展对侧前肢;2 分:向对侧转圈;3 分:向对侧倾倒;4 分:不能自发行走,意识丧失。分值越高,说明动物行为障碍越严重。选取 1 ~ 3 分动物入后继实验,送回动物房饲养。再灌注 24 h 后,采用神经损害严重程度评分(neurological severity score, NSS)^[9]:13 ~ 18 分提示严重损害;7 ~ 12 分提示中度损害;1 ~ 6 分提示轻度损害。

1.6 脑梗死体积和脑组织含水量测定

缺血再灌注 24 h 后,经腹腔麻醉,迅速断头取

脑,去除嗅球、小脑和低位脑干,间隔 2 mm 连续做 5 个脑冠状切片,置于 2% TTC 溶液,37℃ 避光温浴,每隔 15 min 翻面 1 次,共温浴 30 min。TTC 被线粒体过氧化氢酶还原,可使正常脑组织染色呈红色,缺血梗死组织呈白色。染色后 4% 多聚甲醛溶液固定 24 h,数码相机拍照,用 Image J 软件分析计算梗死体积百分比。测定脑组织含水量,同上去除嗅球、小脑和低位脑干,称取湿质量后置于 110℃ 恒温干燥器内,烘烤 48 h 后称取干质量。计算脑含水量:脑含水量 = (湿质量 - 干质量)/湿质量 × 100%。

1.7 脑组织病理学检查及细胞凋亡检测

大鼠麻醉后,经心脏先后给予生理盐水和 4% 多聚甲醛灌注固定,脑组织剥取后取视交叉至漏斗柄的脑冠状切片,置 10% 福尔马林中固定,常规脱水、透明、浸蜡、包埋等。连取 5 张 5 μm 脑组织冠状切片,第 1 和第 2 张苏木素-伊红染色,中性树胶封固,光镜检查脑组织形态。第 3 ~ 5 张行 TUNEL 技术检测细胞凋亡,按照 TUNEL 试剂盒说明书逐步操作,稍作改动^[10]。在高倍显微镜(40 倍物镜)下观察,每张切片随机选取右侧大脑半球梗死周边区域内 3 个不重复视野,计算平均凋亡细胞数,单位为

个/视野。细胞核中有棕黄色颗粒,且散在分布的细胞为阳性凋亡细胞。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件包进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用率表示。计量资料比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 , $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 大鼠存活率

在制备大鼠 MCAO 模型中无意外死亡,大鼠完全清醒后参考 Zea Longa 5 分法标准进行神经功能评分,模型组和高血糖组大鼠评分均在 1 ~ 3 分之间,两组间 Zea longa 评分无明显差异($P > 0.05$)。缺血再灌注 24 h 后,假手术组大鼠均存活。高血糖组大鼠脑缺血急性期存活率低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外高血糖组大鼠($n = 25$)包括死亡大鼠,断头取脑后发现有 9 只颅底部见不同程度出血,模型组有 2 只见颅底部出血,高血糖组颅底出血风险高于模型组($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 各组大鼠术后 Zea Longa 评分 ($\bar{x} \pm s$) 及再灌注 24 h 后存活率、颅底出血风险比较

Table 1. The Zea Longa Scores ($\bar{x} \pm s$) after surgery and the livabilities, the risk of intracranial hemorrhage after 24 h reperfusion of the rats

分 组	鼠数(<i>n</i>)	Zea Longa 评分	死亡	存活率	颅底出血率
生理盐水假手术组	18	0 ± 0	0	100%	0%
高血糖假手术组	18	0 ± 0	0	100%	0%
模型组	25	1.52 ± 0.51 ^a	1	96%	8%
高血糖组	25	1.56 ± 0.51 ^a	7	72% ^b	36% ^b

a 为 $P < 0.01$,与两假手术组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较。

2.2 大鼠血糖浓度变化与神经症状缺失评分

缺血再灌注 24 h 后,最后进入终点分析的实验动物数量为 78 只,高糖组与两假手术组各 18 只,模型组 24 只。缺血前各组大鼠基础血糖无明显差异($P > 0.05$)。腹腔注射和手术也导致缺血再灌注前对照组大鼠血糖浓度从 8.18 ± 0.55 mmol/L 升至 11.51 ± 2.04 mmol/L。高血糖组血糖从 8.25 ± 0.64 mmol/L 升至 19.81 ± 2.35 mmol/L,再灌注 24 h 后血糖仍保持较高水平。缺血再灌注前及再灌注结束后高血糖组血糖浓度均显著高于模型组($P <$

0.01)。对存活大鼠采用 NSS 评分,假手术组动物神经功能正常,高血糖组动物 NSS 评分显著高于模型组($P < 0.01$),神经缺失症状明显加重,差异有统计学意义(表 2)。

2.3 大鼠脑梗死体积及脑组织含水量比较

在假手术组动物,未发现有梗死灶。模型组大鼠脑梗死体积和脑组织含水量显著高于假手术组($P < 0.05$)。两假手术组间的脑组织含水量无明显差异($P > 0.05$)。高血糖组大鼠脑梗死体积及脑组织含水量显著高于模型组($P < 0.05$;表 3 和图 1)。

表 2. 各组大鼠神经症状缺失评分和不同时间点的血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The neurological deficiency scores and the blood glucose levels in different time of rats($\bar{x} \pm s$)

观察指标	生理盐水假手术组 (<i>n</i> = 18)	高血糖假手术组 (<i>n</i> = 18)	模型组 (<i>n</i> = 24)	高血糖组 (<i>n</i> = 18)
基础水平血糖 (mmol/L)	8. 16 ± 0. 48	8. 26 ± 0. 64	8. 18 ± 0. 55	8. 25 ± 0. 64
缺血再灌注前血糖 (mmol/L)	9. 44 ± 0. 40	18. 30 ± 1. 07 ^a	11. 51 ± 2. 04	19. 81 ± 2. 35 ^b
再灌注结束血糖 (mmol/L)	8. 11 ± 0. 30	13. 02 ± 1. 71 ^a	8. 51 ± 0. 52	14. 87 ± 1. 83 ^b
再灌注 24 h 后 NSS 评分	0 ± 0	0 ± 0	6. 83 ± 1. 09 ^c	9. 22 ± 1. 44 ^{bc}

a 为 $P < 0. 01$, 与生理盐水假手术组比较; b 为 $P < 0. 01$, 与模型组比较; c 为 $P < 0. 01$, 与两假手术组比较。

表 3. 急性高血糖对大鼠脑梗死体积、脑组织含水量和细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. The effects of acute hyperglycemia on the rats about cerebral infarction volume , water content of the brain and the cell apoptosis($\bar{x} \pm s$)

分 组	鼠数(<i>n</i>)	脑梗死体积	脑组织含水量	细胞凋亡(个/视野)
生理盐水假手术组	6	0 ± 0	76. 17% ± 1. 83%	0 ± 0
高血糖假手术组	6	0 ± 0	76. 31% ± 1. 75%	0 ± 0
模型组	8	28. 87% ± 3. 03% ^a	81. 68% ± 2. 24% ^a	12. 68 ± 1. 44 ^a
高血糖组	6	39. 22% ± 2. 55% ^{ab}	85. 02% ± 2. 50% ^{ab}	17. 05 ± 2. 04 ^{ab}

a 为 $P < 0. 01$, 与两假手术组比较; b 为 $P < 0. 05$, 与模型组比较。

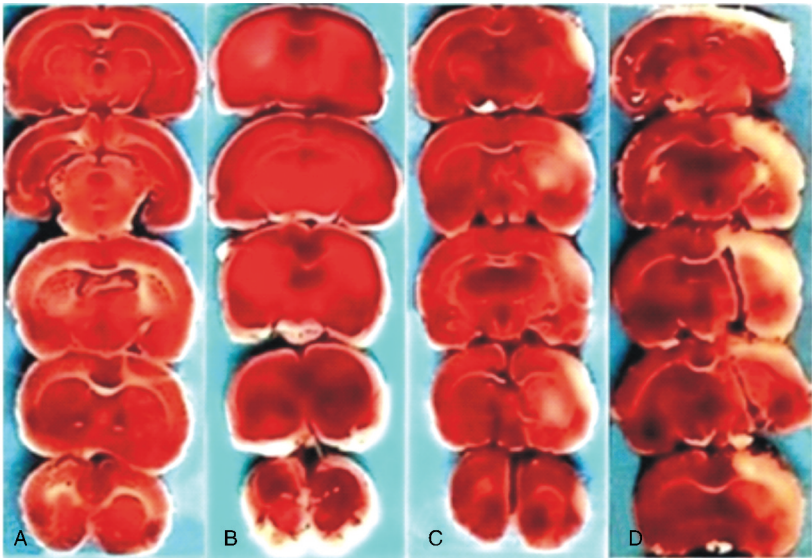


图 1. 缺血再灌注 24 h 后大鼠脑组织 TTC 染色结果 A 为生理盐水假手术组, B 为高血糖假手术组, C 为模型组, D 为高血糖组。

Figure 1. The results about the brain TTC staining of the rats 24 h after ischemia-reperfusion

2. 4 大鼠脑组织病理形态改变

HE 染色光镜下可见假手术组大鼠脑皮质神经细胞排列整齐,大小基本一致,胞体呈圆形,胞质无明显嗜伊红,胞膜完整,胞浆均匀,核膜清楚,染色质颗粒细小均匀,有一小核仁,胞浆内可见呈紫-深蓝色的尼氏体。海马 CA1 区神经元胞体呈圆形,胞

质无明显嗜伊红改变,且分布正常。脑组织缺血再灌注 24 h 后,高血糖组变性坏死的神经元主要分布在大脑皮层,大脑皮质大部分细胞消失,排列紊乱,细胞形态不规则,有呈三角形、菱形和不规则形。缺血坏死区域可见大小不等的空泡、脑组织水肿,大部分神经细胞核固缩、深染,核膜不清,核仁不明

显,尼氏小体消失。部分神经细胞溶解、胞浆疏松,细胞界限不清。伴有星形胶质细胞增生,胶质结节形成,血管扩张充血,其周围出现空晕,间质疏松,呈网状改变等。残存神经元有显著变性,胞浆浓缩,胞浆空泡变性,可见大量神经元胞体为三角型,胞质嗜伊红增强。海马 CA1 区大多数神经元胞体

呈三角形,胞质嗜伊红浓染。模型组神经元以变性为主并有少许细胞坏死,少数神经元胞体呈三角形,胞质嗜伊红增强;海马 CA1 区部分神经元胞体呈三角形,胞质嗜伊红浓染;但大多数形态无明显异常,神经元胞体椭圆,胞质无明显嗜伊红改变,胞浆尼氏小体减少(图 2)。

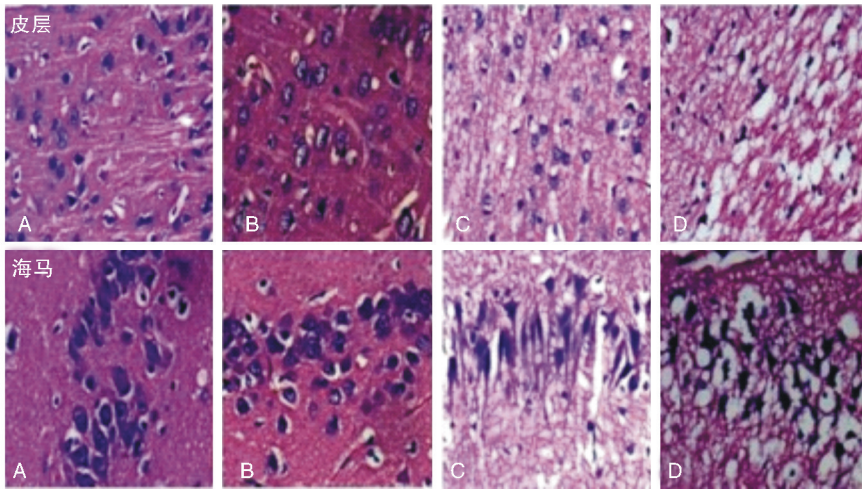


图 2. 脑缺血再灌注 24 h 后大鼠脑组织切片 HE 染色结果(10×40) A 为生理盐水假手术组,B 为高血糖假手术组,C 为模型组, D 为高血糖组。

Figure 2. The results about the brain tissue sections HE staining of the rats 24 h after ischemia-reperfusion(10×40)

2. 5 各组脑组织神经细胞凋亡比较

两假手术组均未见明显阳性凋亡细胞,显微镜下观察所有的细胞核均着蓝绿色。高血糖组大鼠

神经细胞凋亡数显著高于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 3 和图 3)。

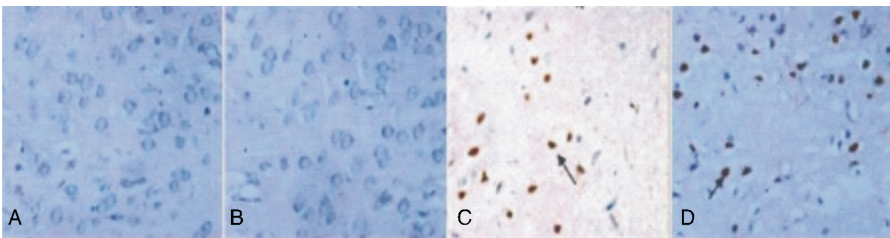


图 3. TUNEL 法检测各组脑组织细胞凋亡结果(10×40) A 为生理盐水假手术组,B 为高血糖假手术组,C 为模型组,D 为高血糖组。

Figure 3. The results about the brain tissue apoptosis of each team under TUNEL(10×40)

2. 6 大鼠血清肌酸激酶脑型同工酶水平比较

缺血再灌注 24 h 后,生理盐水假手术组、高血糖假手术组、模型组和高血糖组血清 CK-BB 水平分别为 2.01 ± 0.29 u/L、 1.98 ± 0.22 u/L、 11.68 ± 2.22 u/L 及 16.09 ± 2.42 u/L。与生理盐水假手术组比较,高血糖假手术组对血清 CK-BB 水平无明显影响($P>0.05$)。高血糖组大鼠血清 CK-BB 水平显著高于模型组及假手术组($P<0.01$)。再灌注 24 h 后模型组和高血糖组 CK-BB 水平,与缺血再灌注

前血糖浓度有直线相关关系,相关系数 $r=0.68$ (图 4)。

3 讨 论

目前糖尿病已被公认是引起脑血管病的独立危险因素,能引起脑血管广泛病变,即使不够诊断糖尿病的高血糖也能引起内皮功能障碍,促进脑血管病的发生;因缺少胰岛素会导致周围血糖利用减

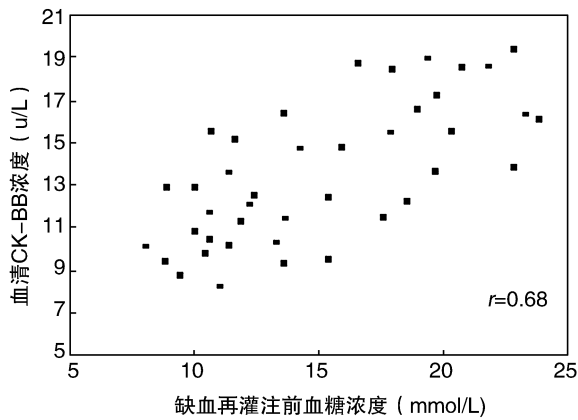


图 4. 大鼠脑缺血再灌注前血糖浓度与缺血再灌注 24 h 后血清 CK-BB 水平的相关性

Figure 4. The correlation of the blood glucose concentrations before ischemia-reperfusion with the serum CK-BB levels 24 h after reperfusion

少,并使自由脂肪酸聚集增加,破坏血管内皮细胞,加重缺血性脑损伤^[11]。而发生急性脑血管事件时,常由于应激反应诱发急性高血糖。临床有研究认为脑梗死后高血糖可能是大面积脑梗死的标志。其原因为严重的致死性脑梗死患者体内释放大量的糖皮质激素、去甲肾上腺素等应激性激素,从而诱导体内血糖升高^[1]。高血糖可加重脑卒中患者的死亡率、致残率及影响神经功能恢复,已成为预测缺血性脑卒中患者预后的一个独立性指标。然而高血糖与 CIRI 的关系尚不清楚,高血糖本身可诱发 CIRI 加重或仅仅是 ICS 预后差的一个指标仍不清楚。本研究在大鼠脑缺血再灌注模型的基础上,观察急性高血糖对大鼠 CIRI 的影响,并分析高血糖浓度与神经细胞损伤程度的关系。

本研究显示急性高血糖加重大鼠 CIRI。与模型组相比较,主要表现为增加急性期死亡率、脑组织含水量,加重神经功能缺失症状,促进缺血周边区域神经细胞凋亡,扩大脑梗死体积,升高血清 CK-BB 水平。CK-BB 主要分布在胶质细胞和神经元胞浆中,研究认为当脑缺血引起细胞损伤后,细胞膜通透性增加,这些酶即可释放到细胞间隙,再扩散入脑脊液,通过受损的血脑屏障进入血液,它可以较好反映脑神经元和胶质细胞损伤程度^[12-14],可以作为颅内神经细胞损害的特异性生化指标和分子标志,也作为评价脑血管疾病病情和预后的可靠指标并提供临床治疗依据^[15],正常人和动物血液中 CK-BB 极少或没有。本研究发现高血糖增加了急性期颅底出血的风险,并发现缺血期血糖浓度与

CK-BB 水平呈线性相关。从而提示缺血期急性高血糖可作为预测 CIRI 程度的一个重要指标,这与以往报道基本一致。

高血糖导致的有害作用不需要慢性高血糖过程或是有糖尿病者,急性高血糖动物模型已证实即使是短时间内出现高血糖也可加重 CIRI 的有害效应^[16]。Mayer 和 Yamaguchi 用猴子模型第一次证实急性高血糖能加重缺血性脑损伤。而高血糖加重 CIRI 的确切机制尚未阐明。以往有研究表明高血糖可使脑梗死面积扩大,加重脑水肿。因在高血糖状态下无氧糖酵解增加,乳酸蓄积并导致细胞内酸中毒,破坏血脑屏障而加重脑水肿,同时增强了脂肪过氧化作用、自由基产生、NO 毒性作用,促进兴奋性氨基酸堆积及细胞内 Ca^{2+} 超载、破坏线粒体功能等机制导致神经细胞死亡,加重缺血性脑组织损伤^[17-20]。高血糖对脑梗死的预后影响也较大,在脑缺血再灌注损伤后可因高血糖增加氧化应激和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的活性,进一步加重血脑屏障的功能障碍^[21],并促进梗死后出血。临床研究中,Demchuk 等^[22]应用 rt-PA 静脉注射治疗 138 名脑梗死患者并比较伴有和不伴有糖尿病的预后发现,入院血糖增高促进脑梗死后出血的发生,血糖水平大于 8.4 mmol/L 时更明显。这些病理现象在本次动物模型实验中也得到证实。

综上所述,本研究结果显示缺血期急性高血糖可显著加重大鼠 CIRI。同时认为高血糖使脑缺血梗死范围扩大,血清 CK-BB 水平升高,神经细胞凋亡增加,可能是高血糖加重脑梗死患者神经功能缺失症状,增加脑出血、致残率和死亡率的机制之一。并发现高血糖浓度与脑损伤程度有直线相关关系,其具体的损伤机制还需要进一步研究。同时提示我们在临床处理 ICS 患者时应在行再灌注治疗前严格控制血糖水平,以减轻 CIRI,缩小脑梗死范围,预防脑梗死后的脑出血、致残等并发症,降低死亡率,提高 ICS 的预后水平。

[参考文献]

- [1] Capse SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview[J]. Stroke, 2001, 32(10): 2 426-432.
- [2] Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2002, 59(1): 67-71.

- [3] Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial[J]. *Neurology*, 2002, 59(5): 669-674.
- [4] 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) Investigator [J]. *Neurology*, 1999, 52(2): 280-284.
- [5] Qin Z, Karabiyikoglu M, Hua Y, et al. Hyperbaric oxygen-induced attenuation of hemorrhagic transformation after experimental focal transient cerebral[J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1362-367.
- [6] Yip PK, He YY, Hsu CY, et al. Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Neurology*, 1991, 41(6): 899-905.
- [7] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [8] 刘亢丁, 苏志强, 李毅平, 等. 实验性局灶性脑缺血再灌注动物模型的改进及评价[J]. *中风与神经疾病杂志*, 1997, 14(2): 87-89.
- [9] Watanabe T, Okuda Y, Nonoguchi N, et al. Postischemic intraventricular administration of FGF-2 expressing adenoviral vectors improves neurologic outcome and reduces infarct volume after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(11): 1205-213.
- [10] 王乔, 曾庆云, 丁成紫, 等. TUNEL法原位检测凋亡细胞的某些改进[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2001, 22(3): 283-284.
- [11] Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(2): 233-240.
- [12] Johansson P. Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 1996, 10(1): 120-126.
- [13] Bakay RA, Wark AA Jr. Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury[J]. *Neurosurg*, 1983, 58(1): 27-37.
- [14] Karketa J, Book E, Kaukiuen S. CSF and serum specific creatine kinase isoenzyme(CK-BB): neuron-specific enolase(NSE) and neuronal cell adhesion molecule as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man[J]. *Neurol Sci*, 1993, 116(1): 100-109.
- [15] 郭翠平, 董秀兰, 阎连秋. 缺血预处理对局灶性脑缺血再灌注大鼠乳酸脱氢酶和肌酸激酶的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2007, 4(8): 374-377.
- [16] Martin A, Rojas S, Chamorro A, et al. Why does acute hyperglycemia worsen the outcome of transient focal cerebral ischemia? Role of corticosteroids, inflammation, and protein O-glycosylation[J]. *Stroke*, 2006, 37(5): 1288-295.
- [17] Anderson RE, Tan WK, Martin HS, et al. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra[J]. *Stroke*, 1999, 30(1): 160-170.
- [18] Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(8): 1209-212.
- [19] Li PA, Shuaib A, Miyashita H, et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to forebrain ischemia[J]. *Stroke*, 2000, 31(1): 183-192.
- [20] Ste-Marie L, Hazell AS, Bemeur C, et al. Immunohistochemical detection of inducible nitric oxide synthases, nitrotyrosine and manganese superoxide dismutase following hyperglycemic focal cerebral[J]. *Brain Res*, 2001, 918(1-2): 10-19.
- [21] Kamada H, Yu F, Nito C, et al. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1044-049.
- [22] Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1999, 30(1): 34-39.

(此文编辑 曾学清)