

2 型糖尿病患者卒中预防及血糖管理专家共识

《2 型糖尿病患者卒中预防及血糖管理专家共识》编写委员会
通信作者:陈莉明,天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科,天津 300134, Email: xfx22081@vip.163.com;母义明,解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100853, Email:muyiming@301hospital.com.cn

【摘要】 糖代谢异常与卒中关系密切,对卒中的发生、发展及预后均有不良影响。良好的血糖控制对改善卒中预后具有重要意义。部分降糖药物能够减少 2 型糖尿病患者卒中的发生及复发风险。2 型糖尿病合并卒中患者应控制血压、血脂,合理应用抗血小板药物。共识专家组基于循证医学证据和临床实践,并经过多次讨论最终形成本共识,以期为临床提供参考。
【关键词】 糖尿病,2 型; 卒中; 预防; 血糖管理; 专家共识

Expert consensus on stroke prevention and blood glucose management in patients with type 2 diabetes
Drafting Committee of the Expert Consensus on Stroke Prevention and Blood Glucose Management In Patients with Type 2 Diabetes
Corresponding authors: Chen Liming, Department of Endocrinology, Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China, Email: xfx22081@vip.163.com; Mu Yiming, Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn

【 Abstract 】 Abnormal glucose metabolism is closely related to stroke and has adverse effects on the occurrence, development, and prognosis of stroke. Ideal glycemic control is of great significance in improving the prognosis of stroke. Some hypoglycemic drugs can reduce the risk of stroke occurrence and recurrence in patients with type 2 diabetes. Furthermore, such patients with stroke should strengthen their blood pressure and blood lipid control and use antiplatelet drugs reasonably. The expert consensus group finally established this consensus after discussions pertaining to evidence-based medicine and clinical practice, with the aim to provide a reference for clinical practice.
【 Key words 】 Diabetes mellitus, type 2; Stroke; Prevention; Blood glucose management; Expert consensus

卒中是我国成人致死、致残的首位病因,其导致的死亡人数占总死亡人数的 24.23%^[1]。糖代谢异常与卒中关系密切。卒中患者中糖代谢异常的发生率显著高于健康人群,糖代谢异常也是导致卒中发生的重要危险因素之一,且 2 型糖尿病(type 2

diabetes mellitus, T2DM)与卒中的发生、发展更为密切。因此,血糖管理是卒中综合管理中的重要组成部分。2023 年美国临床内分泌医师学会(AACE)发布的 2 型糖尿病综合管理专家共识“以并发症为中心的血糖控制流程”中将卒中与冠状动



脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭及慢性肾脏病并列为独立于血糖靶点的决策因素^[2]。为了加速将临床证据向临床实践转化,从事相关研究的内分泌科、神经内科、心血管科专家组成《2 型糖尿病患者卒中预防及血糖管理专家共识》编写委员会,基于循证医学证据和临床实践,并经过多次讨论最终形成共识,以期 T2DM 患者卒中预防及血糖管理在各级临床机构的应用提供参考。

卒中的定义及危害

要点提示:(1)我国卒中发病率居世界首位,总发病率呈下降趋势,但缺血性卒中呈上升趋势。(2)卒中致死、致残率高,亟需关注。

一、卒中的定义与分类

卒中是指多种原因导致脑血管受损、局灶性(或整体)脑组织损害,引起临床症状超过 24 h 或致死,分为缺血性卒中(又称脑梗死)/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)和出血性卒中(包括脑实质出血、脑室出血及蛛网膜下腔出血)。缺血性卒中/TIA 占有所有卒中的 75%~90%,出血性卒中占 10%~25%^[3]。我国卒中发病率居世界首位,以缺血性卒中为主。全球疾病负担研究显示:我国卒中总发病率呈下降趋势,由 2005 年的 222/10 万人年下降至 2019 年 201/10 万人年;而缺血性卒中则由 2005 年的 117/10 万人年升高至 2019 年 145/10 万人年;出血性卒中发病率由 2005 年的 93/10 万人年下降至 2019 年 45/10 万人年^[1]。

二、卒中的危害

卒中是导致我国成人致死和残疾的首要原因,患者发病后 1 个月内病死率为 2.3%~3.2%,3 个月时为 9.0%~9.6%,1 年时为 14.4%~15.4%^[4]。另外卒中可导致患者肢体活动障碍、语言障碍、情感障碍、癫痫、误吸性肺炎、排尿障碍与尿路感染、深静脉血栓和肺栓塞、压疮等,严重影响患者的生活质量。卒中的危险因素很多,不可干预因素包括年龄、性别、种族、先天性脑血管畸形、遗传因素等;可干预因素包括不良生活方式、高血压、高脂血症、糖代谢异常、心脏病、无症状性颈动脉粥样硬化、利尿剂及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂使用不当所致的严重脱水等。总之,卒中具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担等特点。

糖代谢异常与卒中的关系

要点提示:(1)卒中患者糖代谢异常患病率高,卒中急性期及恢复期均需筛查糖代谢异常并及时干预。(2)糖代谢异常是卒中的独立危险因素,影响卒中患者预后。

一、卒中与糖代谢异常

卒中急性期患者普遍存在糖代谢异常,除卒中前既往合并糖尿病外,卒中急性期也可引起应激性血糖升高(stress hyperglycemia, SH)。一项纳入 238 例急性卒中患者的糖代谢紊乱分析显示:20.2% 为已确诊糖尿病患者,16.4% 患者为新诊断糖尿病,23.1% 患者存在糖耐量减低,0.8% 患者为空腹血糖受损,只有 19.7% 患者血糖水平正常,另有 19.7% 患者出现 SH^[5]。一项对单独使用糖化血红蛋白(HbA_{1c})诊断糖尿病的荟萃分析显示,所有卒中患者的糖尿病患病率为 37%^[6]。对卒中患者出院的随访分析显示,出院 3 个月后 37.5% 患者仍患有糖尿病,27.1% 患者存在糖耐量减低。因此,建议所有无糖尿病病史的卒中患者恢复期检测空腹血糖、HbA_{1c}和/或口服葡萄糖耐量试验以筛查糖代谢异常并及时干预,以减少糖代谢异常对卒中的不良影响。

糖尿病是卒中的独立危险因素,HbA_{1c}水平与卒中的发生呈正相关。中国慢性病前瞻性研究对中国 10 个地区的 512 869 名 30~79 岁成年人的分析显示,糖尿病显著增加了卒中风险 1.98 倍^[7]。荟萃分析显示,糖尿病患者发生缺血性卒中的发病风险是非糖尿病患者的 2.27 倍,出血性卒中为 1.56 倍,未分类的卒中为 1.84 倍^[8]。糖尿病患者良好控制血糖可显著降低卒中风险,HbA_{1c}每下降 1%,卒中风险下降 12%^[9]。另外,低血糖可导致交感神经兴奋和脑细胞能量缺乏,患者出现“类卒中”症状,如果低血糖时间过久或恰逢存在脑血管狭窄,则会出现脑细胞死亡,进而进展为卒中。

二、糖代谢异常与卒中预后

合并糖尿病的卒中患者临床表现更危重,患者梗死灶体积显著高于血糖正常的患者^[10],神经功能缺损评分显著高于血糖正常患者^[5]。高血糖还通过破坏血脑屏障导致缺血性卒中患者发生出血转化,影响缺血性卒中患者溶栓血管再通,增加脑出血风险和溶栓病死率。合并糖代谢异常的卒中患者预后也更差。合并高血糖患者卒中后 30 d 内的病死率是血糖正常患者的 3 倍,神经功能损伤的发

生率是血糖正常患者的 1.4 倍^[11]。缺血性卒中/TIA 的患者出院后随访 3 年,合并 T2DM 的卒中患者较血糖正常患者神经功能恢复更加缓慢,全因死亡风险增加 1.24 倍,因缺血性卒中/TIA 再住院风险增加 1.18 倍^[12]。

SH 是继发于神经激素紊乱和卒中等危重疾病期间炎症的相对一过性血糖升高,是机体对卒中应激反应的一种标志,适当的应激对机体有保护作用,但过度应激导致的血糖异常升高的病理生理过程反而对机体造成损害。缺血性卒中患者急性期空腹血糖水平持续高于 11.1 mmol/L 与脑梗死面积扩大和临床预后差相关;与已确诊糖尿病的卒中患者相比,伴 SH 的卒中患者具有更高的全因死亡及卒中复发风险,并预示预后严重不良^[13]。

2 型糖尿病患者卒中的临床表现

要点提示:(1)合并 T2DM 的卒中患者更年轻、危险因素更多、预后更差。(2)糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态与卒中临床表现易混淆,可互相诱发、合并发生,需同时评估和干预。

一、T2DM 患者卒中的临床表现及特点

除卒中特有的临床表现外,合并 T2DM 的患者发生卒中时可同时伴有高血糖的相关症状,如多饮、多尿,严重者可表现为恶心、呕吐、血压下降、尿量减少、不同程度的意识障碍。相较于非 T2DM 的卒中患者,合并 T2DM 的缺血性卒中患者更年轻,体重指数更高,伴有更多的卒中危险因素,患者的预后也更差,表现为全因死亡率、全因再入院率、卒中再入院率更高^[12],认知功能更易受损,更易发生肢体无力及构音障碍,尤其容易发生脑小血管病以及其他亚型卒中^[14]。

二、T2DM 患者卒中与糖尿病急性并发症鉴别

卒中与糖尿病急性并发症患者,如糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)及高渗性高血糖状态(hyperosmolar hyperglycemic state, HHS)均可出现恶心、呕吐及不同程度的意识障碍等相似的临床表现,极易混淆;DKA 及 HHS 患者因脱水等原因可诱发卒中的发生,而 T2DM 患者在卒中的应激状态下也可诱发 DKA 及 HHS,需仔细加以甄别并及时干预。卒中患者可表现为不同程度的意识障碍及肢体活动障碍,影像学检查可有卒中的相关表现。建议 DKA 及 HHS 的患者必要时行颅脑 CT 或 MRI 检查排查是否合并卒中,卒中合并 T2DM 患者

亦需关注血糖、酮体、血渗透压及血气分析以排查是否合并 DKA 及 HHS。

2 型糖尿病患者卒中的预防

要点提示:(1)改变不良的生活方式是预防卒中的基石;早期、合理的血糖达标是 T2DM 患者预防卒中的重要措施。(2)部分降糖药物能减少 T2DM 患者卒中的发生及复发风险。

一、T2DM 患者卒中中的一级预防

生活方式干预是预防卒中的基础。除控制血糖、血压、血脂外,应将体重管理作为预防卒中的重要举措之一。合理膳食可以通过控制卒中的多种高危因素降低卒中风险。中国大庆糖尿病预防研究显示,生活方式干预延迟糖耐量减低患者心血管事件的中位时间为 4.64 年,心血管疾病发生风险降低 26%,其中卒中风险降低了 25%^[15]。在心血管病高危人群中进行的随机对照试验显示,与对照组相比,地中海饮食辅以坚果饮食组卒中风险降低(3.1 比 5.9 例脑血管事件/1 000 人年);地中海饮食辅以特级初榨橄榄油,卒中风险也可降低(4.1 比 5.9 例脑血管事件/1 000 人年)^[16]。中国卒中一级预防研究(CSPPT)显示,与单用依那普利降压相比,服用依那普利叶酸片能显著降低 21% 卒中病例发生,在基线叶酸水平较低的高血压人群中获益更为突出^[17]。对我国 48 万成人队列随访发现,日常体力活动每增加 4 个代谢当量(metabolic equivalent, MET)(4 MET/d,相当于慢跑 1 h),缺血性卒中和出血性卒中的风险分别下降 5% 和 6%^[18]。荟萃分析显示,经常进行体力活动者发生卒中或死亡的风险较平时不运动者降低 25%~30%^[19]。

控制血糖能减缓高血糖相关动脉粥样硬化的发生和发展,从而降低卒中的发生风险。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)长期随访结果显示,T2DM 诊断初期强化血糖控制可通过代谢记忆/遗留效应减少大血管事件复合终点和全因死亡风险^[20];但入选年龄较大、病程较长、已有心血管疾病或心血管极高危患者的控制糖尿病大血管风险行动(ACCORD)、糖尿病和心血管行动(ADVANCE)及退伍军人糖尿病研究(VADT)并未证实强化血糖控制可使大血管获益,因此,根据患者特征制定个体化的血糖控制目标并早期强化血糖控制是减少卒中等大血管事件的关键。有研究显示,部分胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon like peptide-1

receptor agonist, GLP-1RA)能减少 T2DM 患者卒中的发生风险;二甲双胍及吡格列酮有减少卒中发生风险的趋势。有卒中风险的 T2DM 患者在生活方式干预的同时可以选择具有减少卒中风险的降糖药物以预防卒中发生。

二、T2DM 患者卒中的二级预防

T2DM 患者发生卒中时已经在使用降糖药,在卒中恢复期应评估糖尿病的管理是否可以进一步优化。在未知 T2DM 发生卒中的患者,在卒中恢复期应筛查口服葡萄糖耐量试验及 HbA_{1c} 水平以评估患者血糖状态,并对糖代谢异常的患者及时干预。卒中后胰岛素抵抗干预(IRIS)研究证实,在近期经历过卒中或 TIA 并有胰岛素抵抗的糖耐量异常患者接受吡格列酮治疗能减少卒中复发风险。因此,建议未诊断 T2DM 的患者发生卒中后进行糖代谢筛查,已诊断 T2DM 患者需优化降糖方案,首选具有减少卒中复发风险证据的降糖药物。

2 型糖尿病患者卒中防治中的血糖管理

要点提示:(1)卒中患者连续监测 2 次血糖>10.0 mmol/L 时需给予降糖治疗,卒中急性期血糖控制目标为 7.8~10.0 mmol/L,胰岛素是首选治疗药物。(2)卒中急性期不建议使用持续葡萄糖监测。(3)部分 GLP-1RA 能减少 T2DM 患者卒中的发生风险;吡格列酮可减少卒中的复发风险。

一、血糖控制目标

(一)卒中急性期(住院)血糖控制目标

约 40% 患者在卒中后发生高血糖,少部分患者发生低血糖。无论何种形式的高血糖都会加重卒中后缺血性脑损害。2018 年美国心脏学会和美国卒中学会(AHA/ASA)发布的急性缺血性卒中患者早期处理指南^[21]及《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[22]均推荐卒中急性期血糖控制目标为 7.8~10.0 mmol/L。出血性卒中急性期血糖控制目标目前尚无定论。一项最新国际多中心临床研究显示,快速纠正患者异常生理参数的组合性管理方案能够显著改善急性脑出血患者的临床功能,研究中使用的血糖控制目标为:非糖尿病患者血糖 6.1~7.8 mmol/L,糖尿病患者血糖 7.8~10.0 mmol/L^[23]。2023 版美国糖尿病学会(ADA)糖尿病诊疗标准中院内血糖管理部分建议针对大多数危重住院患者的血糖控制范围为 7.8~10.0 mmol/L,非危重患者目

标范围为 5.6~10.0 mmol/L,预期寿命短的终末期疾病患者血糖目标范围为<13.9 mmol/L^[24]。《中国住院患者血糖管理专家共识》结合中国的临床实际情况及特点,推荐因心脑血管疾病入院的患者采取宽松的血糖控制范围,即空腹或餐前血糖 7.8~10.0 mmol/L,餐后 2 h 或随机血糖 7.8~13.9 mmol/L^[25]。结合上述指南及证据,本共识推荐卒中急性期非进食患者随机血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L,进食患者空腹血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖控制在 7.8~13.9 mmol/L。

(二)卒中恢复期(院外)血糖控制目标

在避免发生低血糖的前提下,使血糖尽早达标可减少 T2DM 患者微血管、大血管并发症,包括卒中复发。《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》推荐:对于年龄大、病程长、有严重低血糖病史、预期寿命短、有显著微血管和大血管并发症(包括卒中)或严重合并症的糖尿病患者可采取相对宽松的血糖控制目标,HbA_{1c} 7%~8%,空腹血糖 7.8~10.0 mmol/L,非空腹血糖 7.8~13.9 mmol/L^[26]。2023 版 ADA 糖尿病诊疗标准除对 HbA_{1c} 和血糖控制目标进行推荐外,还推荐了葡萄糖目标范围内时间(time in range, TIR)的控制目标:多数非妊娠成人的控制目标为 TIR>70%,低于目标范围时间(time below range, TBR)<4%,血糖<3.0 mmol/L 的时间<1%;对于体弱或低血糖高危人群,建议 TIR>50%且 TBR<1%^[24]。目前尚无证据证实更严格的 HbA_{1c} 控制目标能够显著预防大血管并发症的发生。

二、血糖监测

(一)卒中急性期血糖监测

对于卒中急性期患者,应尽快测量并监测血糖。采用静脉胰岛素治疗的卒中高血糖患者,建议每 30 min 至 2 h 进行 1 次床旁血糖监测;不能进食的危重症卒中高血糖患者建议每隔 4~6 h 监测 1 次葡萄糖;能进食的非危重症卒中高血糖患者建议在餐前进行床旁血糖监测。

实时持续葡萄糖监测(real time continuous glucose monitoring, rt-CGM)可频繁测量间质葡萄糖水平以及葡萄糖趋势方向和幅度。尽管在检测和降低低血糖发生率方面,rt-CGM 在理论上优于床旁血糖监测,但是卒中患者存在低血容量、低灌注及某些药物如血管加压素等因素影响 rt-CGM 准确性,因此不推荐危重症卒中急性期患者使用 rt-CGM 监测血糖。

(二)卒中恢复期血糖监测

1. 毛细血管血糖监测:接受胰岛素治疗的卒中恢复期患者,血糖监测对发现和预防低血糖、高血糖尤为重要。非危重卒中患者推荐床旁毛细血管血糖监测作为血糖监测的首选方法。对大多数采用胰岛素强化治疗的卒中恢复期患者,根据个人情况每天监测毛细血管血糖 6~10 次(可根据个人需求减少),建议在餐前、餐后、睡前、运动前、怀疑低血糖时,以及执行驾驶等关键任务之前和期间监测血糖。使用基础胰岛素治疗的卒中恢复期患者建议监测空腹毛细血管血糖,可协助剂量调整以实现血糖达标,并预防夜间低血糖。使用预混胰岛素治疗的卒中恢复期患者应监测空腹及晚餐前毛细血管血糖,根据空腹血糖调整晚餐前胰岛素剂量,根据晚餐前血糖调整早餐前胰岛素剂量以实现血糖达标。使用口服药降糖治疗的卒中恢复期患者可每周监测 2~4 次空腹及餐后 2 h 血糖。

2. rt-CGM:有条件的卒中后高血糖患者建议使用 rt-CGM,以更好地监测血糖并预防低血糖。对于如下患者建议使用 rt-CGM 监测血糖:(1)无法解释的严重低血糖或反复低血糖、无症状性低血糖、夜间低血糖;(2)无法解释的高血糖,尤其是空腹高血糖;(3)血糖波动幅度大;(4)对低血糖有恐惧。

3. HbA_{1c} 监测:血糖不达标的卒中高血糖患者建议每 3 个月监测 1 次 HbA_{1c},治疗达标的患者可每 6 个月监测 1 次 HbA_{1c}。对有贫血和血红蛋白异常疾病的患者,HbA_{1c} 检测结果可能不准确。

三、高血糖管理路径

国际及区域性学术组织尚未对卒中急性期高血糖干预的时机达成共识,推荐连续监测 2 次血糖 > 10.0 mmol/L 时需给予降糖治疗^[24-25]。但在追求血糖达标的同时,应注重减少低血糖的发生,尤其要预防严重、持续低血糖的发生。

(一)卒中急性期高血糖治疗方案

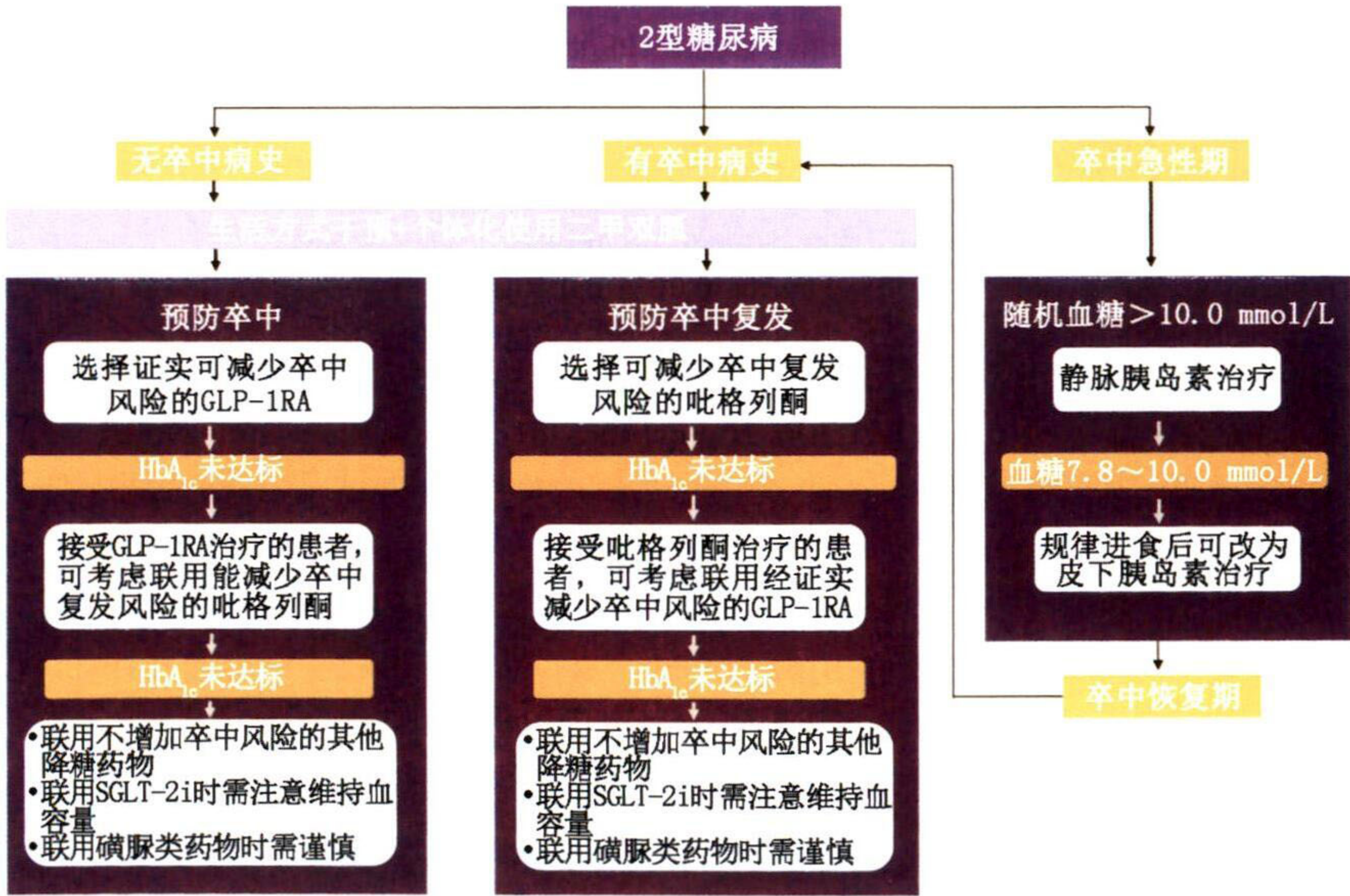
危重症卒中高血糖患者,持续静脉输注胰岛素是实现血糖达标的最有效方法:开始可按 0.1 U·kg⁻¹·h⁻¹ 计算胰岛素的剂量,每小时监测血糖,根据血糖下降速度调整胰岛素剂量,血糖下降速度一般控制在每小时降低 3.9~6.1 mmol/L 为宜;当血糖

降至 11.1~13.9 mmol/L 时,胰岛素剂量减至 0.05~0.1 U·kg⁻¹·h⁻¹,使血糖稳定在 7.8~10.0 mmol/L,同时严防低血糖。禁食的非危重症卒中高血糖患者,基础胰岛素或基础加校正大剂量胰岛素为首选方案:基础胰岛素剂量可从 8~10 U 起始;如出现血糖异常升高,可临时根据血糖情况给予校正剂量速效胰岛素皮下注射。接受肠内/肠外营养或规律进食的非危重症卒中高血糖患者,可在基础胰岛素基础上餐前使用皮下速效或短效胰岛素用于纠正高血糖,不建议使用预混胰岛素治疗,以避免低血糖:持续肠内营养患者每日 1~2 次基础胰岛素(初始治疗 10 U),速效胰岛素作为校正胰岛素每 4 h 根据血糖水平给予 1 次皮下注射以校正高血糖;分次肠内营养患者每日 1 次基础胰岛素(初始治疗 10 U),在每次进行肠内营养时给予短效或速效胰岛素皮下注射(初始治疗 4~8 U);全胃肠外静脉营养时注意静脉营养液中添加所需剂量的短效或速效胰岛素;规律进食患者,每日给予 1~2 次基础胰岛素,进餐前给予短效或速效胰岛素皮下注射。

当需要停止静脉输注胰岛素转变为皮下给药方案时,应在静脉输注停止前 2 h 接受皮下基础胰岛素给药。基础胰岛素的剂量根据达到稳定血糖目标的最后 6 h 内的胰岛素输注速率来计算。

(二)卒中预防中的降糖药物应用

2 型糖尿病患者卒中预防中的高血糖管理路径见图 1。



注:GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂;HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;SGLT-2i 为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂

图 1 2 型糖尿病患者卒中预防中的高血糖管理路径

1. 用于卒中一级预防的降糖药物

(1) GLP-1RA 与卒中一级预防: SUSTAIN-6 研究显示, 每周注射 1 次司美格鲁肽 1.0 mg 治疗 2 年可显著降低 T2DM 患者卒中风险 39%^[27]。REWIND 研究显示, 每周注射 1 次度拉糖肽 1.5 mg 治疗 5.4 年可显著降低 T2DM 患者卒中风险 24%^[28]。LEADER^[29]、EXSCEL^[30] 和 ELIXA^[31] 研究分别显示利拉鲁肽、艾塞那肽和利司那肽未能降低 T2DM 患者的卒中风险。GLP-1RA 可能通过对动脉壁和内皮功能障碍的直接影响, 通过减轻体重、降低血糖、改善胰岛素敏感性、抗氧化及抗炎作用等间接影响降低 T2DM 患者卒中风险。基于以上证据, 推荐有卒中风险的 T2DM 患者使用具有减少卒中证据的 GLP-1RA。

(2) 二甲双胍与卒中一级预防: UKPDS 研究显示, 与传统生活方式干预及其他强化治疗(磺脲类及胰岛素)方案相比, 在少数超重的 T2DM 患者中, 使用二甲双胍可减少缺血性卒中的风险^[32]。回顾性观察队列研究显示, 相较于单纯生活方式干预, 二甲双胍联合生活方式干预降低卒中风险 25%^[33]。一项评估二甲双胍对 T2DM 急性缺血性卒中患者卒中严重程度和预后的影响研究显示, 卒中前接受二甲双胍治疗的患者神经损伤严重程度有所降低, 但对神经功能没有影响^[34]。以上证据表明, 使用二甲双胍与降低卒中风险、卒中后神经损伤相关。因此, 推荐有卒中危险因素 T2DM 患者使用卒中获益药物时与二甲双胍联用。

(3) 其他降糖药物与卒中一级预防: α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂、SGLT-2 抑制剂及胰岛素既不增加也不减少卒中风险。随机对照研究显示, 阿卡波糖降低患者餐后高血糖后, 未能降低卒中发生的风险^[35]。DPP-4 抑制剂心血管结局试验的亚组分析结果显示, DPP-4 抑制剂与安慰剂相比卒中发生率无差异^[36-38]。EMPA-REG 结果显示, 恩格列净有增加非致死性卒中以及致死性和非致死性总卒中的趋势, 但同时显示出减少 TIA 的趋势^[39]。事后分析显示, 恩格列净与安慰剂组患者发生卒中及卒中复发的风险没有差异。大规模荟萃分析发现 SGLT-2 抑制剂对卒中风险无影响, 不同 SGLT-2 抑制剂之间也没有显著差异^[40]。ORIGIN 研究^[41] 和 DEVOTE 研究^[42] 显示甘精胰岛素和德谷胰岛素对卒中的发生无影响。值得注意的是, 使用胰岛素治疗导致的低血糖可能导致 T2DM 患者卒中病情加

重, 因此, 建议有卒中风险的 T2DM 患者如需使用胰岛素治疗, 应选择低血糖风险小的胰岛素类似物, 同时加强血糖监测, 避免发生低血糖。

2. 用于卒中二级预防的降糖药物

(1) 吡格列酮与卒中二级预防: 卒中后胰岛素抵抗干预研究 (IRIS) 随访 4.8 年结果显示, 吡格列酮治疗可使有卒中病史的糖耐量减低患者卒中复发风险显著降低 24%^[43], 事后分析显示服药依从性好的患者卒中复发风险显著降低 36%^[44]。一项关于吡格列酮与心血管疾病二级预防的荟萃分析结果显示, 吡格列酮可显著降低卒中复发风险 19%^[45]。研究显示, 噻唑烷二酮类药物可改善 T2DM 患者卒中后的神经功能, 降低痴呆风险^[46]。因此, 推荐既往有卒中病史的患者使用吡格列酮以减少卒中复发风险并改善预后。

(2) 其他降糖药物与卒中二级预防: 目前尚无证据证实 GLP-1RA、二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂及胰岛素与卒中的复发风险降低或增加有关。有研究显示, 磺脲类及非磺脲类促泌剂治疗与卒中风险增加有关^[47-48]。因此, 对合并脑血管并发症高危因素的 T2DM 患者, 使用上述药物时应谨慎。

四、低血糖管理

葡萄糖是脑组织最重要的能量来源, 其水平过低也会影响神经功能, 造成不同程度脑损伤。低血糖的管理应遵循“早期发现、及时纠正、重在预防”的原则。推荐 T2DM 合并卒中危重症患者血糖不低于 7.8 mmol/L, T2DM 卒中恢复期患者血糖不低于 4.4 mmol/L, 如血糖低于 3.9 mmol/L 则需及时干预并调整降糖方案。rt-CGM 有望作为一种预警系统, 对即将发生的低血糖发出警报, 可在低血糖发生之前提供避免低血糖的机会。高血糖患者使用胰岛素治疗, 如有低血糖发生则需要给予 10%~20% 的葡萄糖口服或注射治疗, 使血糖恢复正常。

2 型糖尿病患者其他卒中危险因素的管理

要点提示: (1) 对 T2DM 患者降压治疗可以进一步降低卒中复发风险。(2) T2DM 患者的调脂治疗需要分层管理, 动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 高风险患者需将低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 控制在更低水平。(3) 对于 T2DM 合并 ASCVD 高风险患者可以应用小剂量阿司匹林进行卒中一级预防, 对有非心源性缺血性卒中或

TIA 的 T2DM 患者抗血小板治疗是预防卒中复发的基石。

一、T2DM 患者的血压管理

高血压是发生卒中的主要风险因素之一。T2DM 患者卒中急性期或卒中后的血压管理可遵循个体化血压分层管理策略。

缺血性卒中患者在发病的 72 h 之内,如果没有接受静脉溶栓治疗或血管内治疗,同时不伴有其他需要紧急降压治疗的合并症,当血压 $<220/120$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时,进行降压治疗并不能降低死亡和严重残疾复合事件的风险^[49];当血压 $\geq 220/120$ mmHg 时,在发病 48~72 h 内进行降压治疗的疗效也尚未明确;但在发病 24 h 内将血压降低 15% 可能是合理的;对于伴有急性冠状动脉事件、急性心力衰竭、主动脉夹层、溶栓后出血转化或先兆子痫/子痫的患者,发病初期将血压降低 15% 可能是安全的^[50]。

缺血性卒中患者病情稳定后如果血压水平 $\geq 140/90$ mmHg,如无绝对禁忌,可启动降压治疗;既往有高血压服用降压药物的卒中患者,病情稳定后可以重新启动降压治疗,如患者能耐受,推荐降压目标值为 $130/80$ mmHg 以下^[51]。对于颅内大动脉狭窄(狭窄率 70%~99%)导致的缺血性卒中或 TIA,如患者能耐受,推荐降压目标值为 $140/90$ mmHg 以下^[52]。

对于出血性卒中患者,在没有急性降压禁忌证的情况下,如收缩压在 $150\sim 220$ mmHg,数小时内降压至 $130\sim 140$ mmHg 是安全的^[53],血压低于 130 mmHg 是有害的^[54];对于收缩压 >220 mmHg 的出血性卒中患者,收缩压目标值为 160 mmHg,但目前尚未证实急性降压对患者神经功能的改善作用。荟萃分析显示,如能够在脑出血发生后 2 h 开始治疗,并且在 1 h 内达标,可以减少血肿扩大的风险并改善预后。对于需要紧急降压的患者,需谨慎滴定降压药剂量,平稳控制血压,避免收缩压峰值和剧烈波动。对于非急性期患者,控制血压的目标为 $<130/80$ mmHg^[55]。

卒中复发风险下降获益来自血压水平的降低而非某种特定药物,但一些临床试验证据表明, β 受体阻滞剂可能不会降低卒中风险,因此,除非有强适应证,否则不建议使用 β 受体阻滞剂单药预防卒中复发^[56]。

二、T2DM 患者的血脂管理

降低胆固醇是缺血性卒中重要的预防措施之

一。在无 ASCVD 患者的一级预防中,年龄 ≥ 40 岁的 T2DM 患者可直接列为 ASCVD 高危人群,LDL-C 应控制在 <2.6 mmol/L。如 T2DM 患者年龄 <40 岁,则需要进行 10 年 ASCVD 发病危险评估,如评估为低危,则将 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 作为血脂管理目标,如评估为中高危,则将 LDL-C 控制在 <2.6 mmol/L^[57]。对于已经发生过卒中的 T2DM 患者,应尽早启动调脂药物对缺血性卒中开展二级预防。对于合并有非心源性缺血性卒中或 TIA 的 T2DM 患者,LDL-C 水平应控制在 1.8 mmol/L 以下。如患者发生过 ≥ 2 次严重 ASCVD 事件(心肌梗死、缺血性卒中、有症状的周围血管病变)或者 T2DM 同时合并有其他高危因素,应列为 ASCVD 超高危人群,应将 LDL-C 水平应控制在 1.4 mmol/L 以下,而且较基线降低幅度达到 50% 以上^[58-59]。

他汀类药物是预防卒中的重要治疗手段之一。对于高危或超高危患者,推荐给予中等强度他汀联合非他汀药物治疗替代高强度他汀治疗,如果 LDL-C 仍然不达标,可考虑他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂治疗。如患者基线 LDL-C 水平较高,预计他汀类药物联合依折麦布不能使 LDL-C 达标,也可直接选择他汀联合 PCSK9 抑制剂联合治疗^[60]。长期使用他汀类药物总体上是安全的,有脑出血病史的非心源性缺血性卒中或 TIA 患者应注意脑出血风险。对他汀不耐受者、甘油三酯不达标者、严重混合型高脂血症者应考虑不同类型调脂药物的联合应用,注意观察调脂药物的不良反应。

三、T2DM 患者抗血小板药物的应用

阿司匹林用于卒中一级预防的推荐保持谨慎。阿司匹林一级预防的研究——糖尿病心血管事件研究(ASCEND)、阿司匹林降低初始血管事件研究(ARRIVE)以及阿司匹林降低老年人群事件研究(ASPREE),均显示阿司匹林作为心血管疾病的一级预防获益较小且增加出血风险^[61]。荟萃分析结果显示阿司匹林获益与出血风险并存,对于其他危险因素没有得到很好控制的高风险人群,使用阿司匹林可能获益^[62]。因此,不推荐 ASCVD 低危 T2DM 患者应用阿司匹林,中危患者是否应用需要具体评估且要考虑患者意愿,对于 ASCVD 高风险且出血风险低的人群,可考虑使用小剂量阿司匹林($75\sim 100$ mg/d)进行脑血管病的一级预防^[63]。使用阿司匹林前应充分评估出血及活动性胃溃疡风险。

对于合并非心源性缺血性卒中或 TIA 的 T2DM

患者抗血小板治疗是预防卒中复发的基石。中国急性卒中试验(CAST)研究显示,缺血性卒中后 48 h 内口服阿司匹林 160 mg/d 维持 4 周,显著降低病死率 14%,并减少卒中复发(1.6% 比 2.1%),症状性颅内出血的风险仅轻度增加(1.0% 比 0.9%)^[64]。二级预防方面,氯吡格雷与阿司匹林在预防缺血性卒中的疗效相似^[65]。对于 TIA 和轻型卒中[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 5 分],替格瑞洛对卒中的预防作用不劣于阿司匹林^[66]。

对于非心源性轻型缺血性卒中(NIHSS 评分 ≤ 3 分)或高风险 TIA(ABCD2 评分 ≥ 4 分)患者,在发病后 24 h 内联用阿司匹林和氯吡格雷治疗 21 d 与单用阿司匹林相比,可减少轻型缺血性卒中患者 90 d 内缺血性卒中的复发率^[67-69]。应用阿司匹林联合替格瑞洛对缺血性卒中的预防也优于单用阿司匹林,虽增加出血风险,但整体获益仍大于风险^[70]。T2DM 患者多为卒中高复发风险患者,建议缺血性卒中患者在发病 24 h 后根据病情开始使用阿司匹林或与氯吡格雷/替格瑞洛联用以减少卒中复发风险,但需密切监测出血情况。

执笔:臧丽

专家组成员(按姓氏拼音顺序):陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科);陈树春(河北省人民医院内分泌科);崔景秋(天津医科大学总医院内分泌代谢科);邸阜生(天津市第三中心医院内分泌科);谷伟军(解放军总医院第一医学中心内分泌科);郭立新(北京医院 国家老年医学中心内分泌科);洪天配(北京大学第三医院内分泌科);侯新国(山东大学齐鲁医院内分泌科);姬秋和(西北大学附属西安国际医学中心医院内分泌科);蒋升(新疆医科大学第一附属医院内分泌科);匡洪宇(哈尔滨医科大学第一附属医院内分泌科);李晓牧(复旦大学附属中山医院内分泌科);李延兵(中山大学附属第一医院内分泌科);李焱(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌内科);李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科);母义明(解放军总医院第一医学中心内分泌科);彭永德(上海市第一人民医院内分泌科);全会标(海南省人民医院内分泌科);冉兴无(四川大学华西医院内分泌代谢科);冉晔(解放军总医院第一医学中心神经内科学部);单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌科);申晶(解放军总医院第八医学中心内分泌科);沈洁(南方医科大学顺德医院内分泌与代谢科);肖新华(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科);杨飞(解放军总医院第一医学中心神经内科学部);余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科);臧丽(解放军总医院第一医学中心内分泌科);曾天舒(华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科);张靖(河北大学附属医院

心血管内科);章秋(安徽医科大学第一附属医院内分泌科);钟历勇(首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科);周新丽(山东省立医院内分泌代谢病科);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [2] Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2023 update[J]. *Endocr Pract*, 2023, 29(5): 305-340. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
- [3] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38-e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- [4] Wang Z, Li J, Wang C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [5] Matz K, Keresztes K, Tatschl C, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 792-797. DOI: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1818.
- [6] Lau LH, Lew J, Borschmann K, et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(3): 780-792. DOI: 10.1111/jdi.12932.
- [7] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China[J]. *JAMA*, 2017, 317(3): 280-289. DOI: 10.1001/jama.2016.19720.
- [8] Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- [9] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405-412. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
- [10] Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2208-2214. DOI: 10.1161/01.STR.0000085087.41330.FF.
- [11] Capes 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): 2426-2432. DOI: 10.1161/hs1001.096194.
- [12] Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, Matsouaka RA, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke[J]. *Eur Heart J*,

- 2018, 39(25): 2376-2386. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy036.
- [13] Pan Y, Cai X, Jing J, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of minor ischemic stroke and transient ischemic attack: the CHANCE study (clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events) [J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3006-3011. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019081.
- [14] Lo JW, Crawford JD, Samaras K, et al. Association of prediabetes and type 2 diabetes with cognitive function after stroke: a STROKOG collaboration study[J]. *Stroke*, 2020, 51(6): 1640-1646. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028428.
- [15] Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(6): 452-461. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
- [16] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389.
- [17] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325-1335. DOI: 10.1001/jama.2015.2274.
- [18] Bennett DA, Du H, Clarke R, et al. Association of physical activity with risk of major cardiovascular diseases in Chinese men and women[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12): 1349-1358. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.4069.
- [19] Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2475-2481. DOI: 10.1161/01.STR.0000091843.02517.9D.
- [20] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [21] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [22] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [23] Ma L, Hu X, Song L, et al. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10395): 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00806-1.
- [24] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S19-S40. DOI: 10.2337/dc23-S002.
- [25] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会;中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(1): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.001.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [27] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [28] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [29] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [30] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.
- [31] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2247-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.
- [32] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854-865. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
- [33] Fung CS, Wan EY, Wong CK, et al. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 137. DOI: 10.1186/s12933-015-0304-2.
- [34] Mima Y, Kuwashiro T, Yasaka M, et al. Impact of metformin on the severity and outcomes of acute ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(2): 436-446. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.016.
- [35] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(4): 486-494. DOI: 10.1001/jama.290.4.486.
- [36] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
- [37] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
- [38] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
- [39] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes

- [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [40] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2021, 372: m4573. DOI: 10.1136/bmj.m4573.
- [41] Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(4): 319-328. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858.
- [42] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8): 723-732. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692.
- [43] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14): 1321-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930.
- [44] Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(5): 526-535. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0079.
- [45] de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 134. DOI: 10.1186/s12933-017-0617-4.
- [46] Ye F, Luo YJ, Xiao J, et al. Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: a meta-analysis[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2016, 41(5-6): 251-260. DOI: 10.1159/000445941.
- [47] Liu R, Wang H, Xu B, et al. Cerebrovascular safety of sulfonylureas: the role of KATP channels in neuroprotection and the risk of stroke in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(9): 2795-2809. DOI: 10.2337/db15-1737.
- [48] Bain S, Druyts E, Balijepalli C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3): 329-335. DOI: 10.1111/dom.12821.
- [49] Liu L, Xie X, Pan Y, et al. Early versus delayed antihypertensive treatment in patients with acute ischaemic stroke: multicentre, open label, randomised, controlled trial[J]. *BMJ*, 2023, 383: e076448. DOI: 10.1136/bmj-2023-076448.
- [50] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
- [51] 刘丽萍, 周宏宇, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选)——第4章 缺血性脑血管病临床管理推荐意见(2023)[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(8): 910-933. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.08.009.
- [52] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1071-1110. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548.
- [53] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2355-2365. DOI: 10.1056/NEJMoa1214609.
- [54] Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(9): 857-864. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30196-6.
- [55] 张谦, 冀瑞俊, 赵萌, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选)——第5章 脑出血临床管理[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(9): 1014-1023. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.09.007.
- [56] Bangalore S, Parkar S, Grossman E, et al. A meta-analysis of 94, 492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(8): 1254-1262. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.05.057.
- [57] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.03.001.
- [58] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [59] Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(17): 1373-1379. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046.
- [60] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [61] Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(11): 675-686. DOI: 10.1038/s41569-019-0225-y.
- [62] Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni N, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2915-2929. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.501.
- [63] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管疾病一级预防指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 684-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.002.
- [64] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20, 000 patients with acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 1997, 349(9066): 1641-1649.
- [65] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
- [66] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack

[66]

]]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 35-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1603060.

[67]

Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2013, 369(1): 11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.

[68]

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. N Engl J Med, 2018, 379(3): 215-225. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.

[69]

Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, et al. Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke[J]. Circulation, 2019, 140(8): 658-664. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040713.

[70]

Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA[J]. N Engl J Med, 2020, 383(3): 207-217. DOI: 10.1056/NEJMoa1916870.

·读者·作者·编者·

“做”与“作”的推荐用法

- 1.首字是 zuo 的动宾词组,全用“做”:做准备/做广告/做生意/做贡献/做事情/做手术/做检查/做父母/做文章/做实验/做朋友/做斗争/做游戏/做动作/做试验/做报告/做研究/做调查/做处理/做运动/做努力/做调整/做后盾/做表率/做模范/做分析/做实事/做决定/做活动/做解释/做比较/做买卖/做设计/做衣服/做保证/做交易/做演员/做服务/做表演/做好事/做报道/做医生/做顾问/做介绍/做项目/做保障/做抵押/做美容/做企业/做担保/做示范/做事业/做临时工/做市场。
- 2.首字是 zuo 的双音节词,按习惯用法:做爱/做伴/做东/做法/做工/做功/做鬼/做活儿/做媒/做梦/做派/做亲/做人/做事/做寿/做戏/做作;作案/作罢/作弊/作别/作成/作答/作对/作恶/作伐/作法/作废/作风/作梗/作古/作怪/作家/作假/作价/作践/作乐/作脸/作料/作乱/作美/作难/作孽/作弄/作呕/作陪/作品/作色/作势/作数/作死/作祟/作态/作痛/作为/作伪/作文/作物/作息/作兴/作业/作揖/作俑/作用/作战/作者/作准。
- 3.末字是 zuo 的双音节词或三音节词,全用“作”:比作/变作/当作/读作/分作/改作/化作/换作/记作/叫作/看作/拼作/评作/认作/算作/听作/写作/选作/用作/装作/称作/释作/视作/分析作/化装作/解释作/理解作。
- 4.成语或四字格等固定结构中,有“做”或“作”的,按习惯用法:白日做梦/敢做敢当/假戏真做/小题大做/做贼心虚/好吃懒做/亲上做亲/一不做,二不休;逢场作戏/胡作非为/认贼作父/始作俑者/述而不作/天作之合/为非作歹/为虎作伥/为人作嫁/无恶不作/兴风作浪/一鼓作气/以身作则/装聋作哑/装模作样/装腔作势/自作聪明/自作多情/自作自受。
- 5.在用“做”或“作”两可的情况下,要做到局部一致:用作—用做/作客—做客/作诗—做诗/作秀—做秀。

[摘编自《中国科技术语》2011,(2):60]

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体重;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证(明确实验动物使用许可证编号);(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对实验动物的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。