

术前血糖管理和术后认知功能相关性的研究进展

赵子文^{1*}, 郭林¹, 曹兴华^{2#}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院麻醉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月1日; 录用日期: 2023年10月25日; 发布日期: 2023年11月3日

摘要

术前血糖水平的监测, 对于指导其术前血糖调整、降低术前应激、安全度过围术期, 减少术后相关并发症的发生, 对老年合并2型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2DM)患者是尤为重要的。血糖监测是糖尿病管理的重要内容, 其结果可以反映糖尿病患者糖代谢紊乱的程度。临床常用的血糖监测指标包括指尖毛细血管血糖监测、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、糖化白蛋白(glycated albumin, GA)、果糖胺(fructosamine, FA)和持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)等。静脉血浆葡萄糖反映了瞬时的血糖值, 其受饮食、环境、应激状态和药物使用等影响, 导致其变异性大的特点, 且无法判断长期血糖的控制水平。一些临床研究探讨了糖尿病患者术前血糖控制与术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)之间的关联。术前血糖控制水平对术后认知功能并发症的影响的研究结果不尽相同。本文对近年来术前血糖管理对术后认知功能并发症的影响做一综述, 为减少术后并发症的发生, 使患者有更好的转归, 以期围术期管理提供参考。

关键词

糖尿病, 血糖监测, 认知功能障碍

Research Progress on the Correlation between Preoperative Blood Glucose Management and Postoperative Cognitive Function

Ziwen Zhao^{1*}, Lin Guo¹, Xinghua Cao^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵子文, 郭林, 曹兴华. 术前血糖管理和术后认知功能相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17110-17115. DOI: 10.12677/acm.2023.13112398

¹The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Anesthesiology, The Affiliated Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 1st, 2023; accepted: Oct. 25th, 2023; published: Nov. 3rd, 2023

Abstract

Preoperative blood glucose monitoring is particularly important for elderly patients with Type 2 Diabetes (T2DM) to guide preoperative blood glucose adjustment, reduce preoperative stress, safely pass the perioperative period, and reduce the occurrence of postoperative complications. Blood glucose monitoring is an important part of diabetes management, and its results can reflect the degree of glucose metabolism disorder in diabetic patients. Commonly used clinical blood glucose monitoring indexes include fingertip capillary blood glucose monitoring, glycated hemoglobin (hemoglobin 1c, HbA1c), glycated albumin (GA), fructosamine (FA) and continuous glucose monitoring (CGM). Intravenous plasma glucose reflects the instantaneous blood glucose value, which is affected by diet, environment, stress state and drug use, leading to its characteristics of great variability, and it is impossible to judge the long-term blood glucose control level. Some clinical studies have explored the correlation between preoperative glycemic control and postoperative cognitive dysfunction (POCD) in diabetic patients. The effects of preoperative blood glucose control on postoperative cognitive function complications have varied results. This paper reviews the influence of preoperative blood glucose management on postoperative cognitive function complications in recent years, in order to reduce the occurrence of postoperative complications, enable patients to have a better outcome and provide reference for perioperative management.

Keywords

Diabetes, Blood Glucose Monitoring, Cognitive Dysfunction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 相关血糖监测指标在临床中的应用

血浆葡萄糖，通过测量外周毛细血管血液中的葡萄糖浓度来确定。它经常被认为是最常用的葡萄糖指标，因为它是一种简单的测量方法，并能提供关于葡萄糖水平的即时信息[1]。一般而言，空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L 或随机血糖 ≥ 10.0 mmol/L 是高血糖的参考阈值。围手术期血糖控制不佳与不良手术结局相关，但空腹血糖或随机血糖值仅能反映瞬时血糖水平，对血糖的快速或持续变化不敏感。此外，无论患者是否患有糖尿病，血糖水平随着应激、代谢需求升高时而升高，导致假阳性率增高。

果糖胺(fructosamine, FA)，是由血浆蛋白通过非酶性糖化反应产生，可以通过收集静脉血或毛细血管血来测量。FA 反映血浆 GA，由于其半衰期短，比 HbA1c 更能反映术前 2~3 周的血糖水平。一般来说，血浆 FA 水平超过 270 $\mu\text{mol/l}$ 为高血糖，对应的 HbA1c 水平为 6.5%或更高。FA 则能更好地反映患者当下术前血糖水平及其变化，与术前血糖水平有很好的相关性，在评估术前风险方面可能优于 HbA1c [2]。

糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)是红细胞内血红蛋白的糖基化成分，由血糖和血红蛋

白结合形成。HbA1c 的生成速率与血糖水平之间具有相关性。当体内蛋白质的总量保持相对稳定的前提下, HbA1c 的含量决定了葡萄糖的含量, 当血糖水平上升时, HbA1c 的含量也会显著上升[3]。HbA1c 不仅能评估血糖波动情况, 而且反映体内葡萄糖的代谢, 可作为评估 T2DM 患者的一个重要指标。HbA1c 检测可以较好地反映了 T2DM 患者平均血糖水平随时间变化的改变, 测试更容易, 并且不受其他因素的影响[4]。

糖化白蛋白(glycated albumin, GA)是白蛋白通过非酶性糖化反应产生的酮胺类物质。GA 的半衰期约为 3 周, 反映了病人在过去 2~3 周内的血糖水平, 无需空腹即可测量。

自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)也是重要的血糖监测形式, HbA1c 是衡量长期血糖控制的金标准。然而, HbA1c 和 SMBG 都有局限性: HbA1c 反映了过去两到三个月的平均血糖水平, 在调整血糖水平时有“延迟效应”, HbA1c 不能反映病人的血糖波动的具体变化, 因此不能准确提示病人是否有低血糖风险。而自我血糖监测(SMBG)无法精细说明全天血糖的波动变化。因此, 持续葡萄糖监测(CGM)已成为新型葡萄糖监测方法的有效手段, 并逐渐被临床实践所接受。其检测方法是使用葡萄糖传感器监测皮下组织间液中葡萄糖浓度的变化。与自我血糖监测(SMBG)相比, 持续葡萄糖监测(CGM)提供更全面精细的血糖水平信息, 跟踪血糖波动的趋势, 检测高血糖和低血糖[5]。

2. 血糖控制目标

依照 2020 年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)的标准[6], Nilsson 等[7]对 25 名 T2DM 患者进行高胰岛素血症钳制研究, 结果是急性、非严重的低血糖(平均血糖 3.1 mmol/L)对认知功能有明显的负面影响。表明即使是非严重的低血糖症也会使病人的执行功能受损[8] [9]。故而当血糖 < 3.9 mmol/L 时有必要进行干预, 保持动态恒定的较高血糖水平, 可以产生缓冲作用。然而血糖水平长期>10 mmol/L 也是有害的。对于 HbA1c 水平, 有轻度至中度认知障碍的老年 T2DM 患者的管理目标可降至 8.0% 以下, 有中度至重度认知障碍的 T2DM 患者可降至 8.5% 以下[10]。空腹血糖值在 3.9~5.6 mmol/L 之间、随机血糖值 > 13.9 mmol/L、连续出现两天随机血糖值 > 16.7 mmol/L、有呕吐症状的高血糖或营养不良都需要及时调整降糖药物[11]。

3. 术前血糖治疗方案

随着糖尿病病程的延长, 对靶器官靶组织危险性的增加, 血糖有逐渐升高的趋势, 控制高血糖的治疗强度也随之加强。控制血糖水平不能只一味的降糖, 更要全面综合考虑患者情况。评估患者病情是首要任务, 包括年龄、病程、血糖(空腹血糖、餐后血糖、HbA1c)、体重、低血糖风险、肝肾功能、并发症以及是否接受手术等。对于病程较短、无并发症、未合并动脉粥样硬化性心血管疾病的 T2DM, 无低血糖或其他不良反应的这类患者 HbA1c 严格目标值建议<6.5%。大多数非妊娠的成年 T2DM 的 HbA1c 一般目标<7.0%。如有严重低血糖史、预期寿命较短、显著微血管或大血管并发症者则应设 HbA1c 的宽松目标<8.0% [12]。口服降糖药(OAD)联合治疗是临床上常用的 2 型糖尿病(T2DM)血糖管理方案。近年来, 二肽基肽酶 4 (DPP-4)抑制剂、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2)抑制剂等新型降糖药物的上市为联合治疗提供了更多选择。目前国内降糖药物二甲双胍, 无禁忌情况下作为首选药物, 若二甲双胍单药治疗 3 个月 HbA1c $\geq$ 7.0%时, 可以启动二联治疗[13]。在接受 $\geq$ 1500 mg/d 或最大耐受剂量二甲双胍治疗基础上加用第二种 OAD 可使 HbA1c 水平进一步降低。当需要短期胰岛素强化治疗的患者, 其高血糖得到有效控制或缓解之后, 部分患者可以改为 OAD 联合治疗。如果两种 OAD 联合治疗 3 个月没有达到或维持 HbA1c 的控制目标, 考虑患者因素和充分评估药物特性后, 可启动联合第三种 OAD 或胰岛素、胰升糖素样肽 1 (GLP-1)受体激动剂治疗[14]。

4. 围术期血糖控制水平对术后认知功能障碍的影响

1) 术前 HbA1c 在 6%~8%、随机血糖值正常且无其他血糖监测异常指标的患者。Maan, H.B.等[15]人选择 T2DM 患者来研究 HbA1c 对认知功能的影响。认知功能用认知注意力转换任务(AST)、模式识别记忆(PRM)、选择反应时间(CRT)、特定工作记忆(SWM)和运动筛选(MOT)进行测试。记录认知测试参数,如平均正确的 AST 延迟、平均正确的 AST 延迟(一致性)、平均正确的 AST 延迟(不一致性)、平均正确的 CRT 延迟、平均正确的 MOT 延迟、SWM 错误、SWM 策略和 PRM 正确率。糖尿病组 6~10 年的随访显示不同程度的 AST 和 CRT 延迟, PRM 正确反应率明显低于对照组。其次对 T2DM 病程时间 > 10 年患者, AST、CRT、MOT 结果均显著延迟。由此可见影响 T2DM 患者认知功能障碍的因素,最可能的是血糖因素而非年龄[16]。基于 HbA1c < 8%的 T2DM 患者与对照组的认知功能, AST 平均正确潜伏期、AST 平均正确潜伏期(一致)、AST 平均正确潜伏期(不一致)、CRT 平均正确潜伏期、MOT 平均潜伏期、SWM 的平均差值被用来进行比较。结果显示与对照组相比($p < 0.001$),而在糖尿病组中, PRM%的正确率较对照组下降($p < 0.001$)。疾病的持续时间、HbA1c 水平的异常波动、高 HbA1c 水平和血糖控制不佳可能损害认知功能[17]。然而,在对 T2DM 患者的初步评估中, HbA1c 并不用于对患者的进一步分类。

2) 术前 HbA1c 在 6%~8%、随机血糖出现异常且无其他血糖监测异常指标的患者。Rawlings 等[16]的一项考察血糖峰值水平和认知能力下降风险的研究发现,与未达到血糖峰值水平且 HbA1c 大于 7%的组别相比,达到血糖峰值水平且 HbA1c 小于 7%的组别中,术后认知障碍的发生率更高。HbA1c 反映了长期的血糖控制情况,但出现血糖的异常高值,如餐后 2 小时血糖和随机血糖,会使患者短期内的病情恶化。峰值血糖水平可能对 HbA1c 有独立的影响,需要进一步研究以证实这些发现,并确定最有可能从这种有针对性的干预措施中受益的人群。老年 T2DM 患者更容易发生低血糖,由于一些因素,低血糖通常于夜间发生。另一方面,受夜间睡眠的影响,自主神经症状不明显,夜间血糖测量不频繁,低血糖的发生往往被忽视。

3) 术前 HbA1c < 6%、仅随机血糖值异常且无其他血糖监测异常指标的患者。Whitmer 等[17]认为在老年 T2DM 患者中先前发生的低血糖事件会增加患痴呆的风险,严重低血糖和晚年发生的认知障碍有关[18]。邱等[19]在研究携带基因 APOEε3 在老年 T2DM 患者中认知功能减弱与高血糖水平有关时发现,此基因可影响载脂蛋白的表达水平,可能与认知功能减弱有关。对血糖波动的及时把控,对预防认知功能减弱在一定程度上有意义。

4) 术前 HbA1c > 8%、随机血糖值正常且无其他血糖监测异常指标的患者。虽然 HbA1c 水平超过 8%会增加术后并发症的风险,但没有足够的证据来确定是否应该设定最高 HbA1c 水平,以及是否停止或推迟手术。然而, T2DM 患者围手术期不良事件发生率较高的原因,与糖尿病长病程和血糖控制不佳导致的大血管和微血管并发症有关。因此,应通过优化患者的术前血糖管理,使 HbA1c 水平低于 8%,血糖水平稳定。如果 HbA1c 水平高于 8%,应考虑推迟择期手术,尽管缺乏既定的准则。与术前 HbA1c 水平相比,围手术期的血糖水平(从手术当天到术后第三天测量)与手术并发症的相关性更强,而高血糖症往往与整个围手术期的高血糖水平有关[20]。近年来,人们对神经认知功能与糖尿病之间的关系进行了研究。相关研究表明,POCD 风险的增加与术前血糖控制不佳密切相关,但围手术期急性高血糖也可引起 POCD 和术后谵妄[21]。

术中的血糖波动也会影响术后认知功能状态的变化[22]。T2DM 患者在心脏手术中发生术中高血糖与 POCD 无明显关联。然而,在非 T2DM 患者发生术中可监测到的高血糖时,已经观察到认知功能的显著下降[22]。T2DM 患者已经长期适应高血糖状态,非糖尿病患者可能对血糖的急剧变化敏感性更高。另一个回顾性研究显示,术前测量的空腹或随机血糖每增加 1.1 mmol/L,心脏手术后新发 POCD 的风险增加

了 16% [23]。一项荟萃分析建议,术中血糖目标水平的设定不应接近正常血糖水平[20]。

稳定的术后血糖管理可能也会减少 T2DM 患者认知功能障碍的发生[24]。一项关于减重手术的术后血糖变化和术后认知障碍的研究中,在对 HbA1c 水平(7%~8%)的强化干预下并与对照组(HbA1c > 8%)相比, T2DM 的术后干预与认知功能没有明显关系,在老年人群中, HbA1c 与认知功能之间存在负相关。这种可能性甚至被揭示为增加了一些病人术后发生低血糖事件的可能性。进一步探究高血糖和低血糖对减重手术患者的神经认知预后的可能作用,可以阐明这些机制和长期预后[24]。MD 等[25]研究到颈动脉内膜切除术后通过 18F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描的脑葡萄糖代谢变化与术后认知功能的改善或恶化相关,术后认知功能改善的患者没有变化($P < 0.001$),在与术后认知功能恶化($P < 0.001$)或不变($P < 0.001$)的患者相比后发现,皮层葡萄糖代谢区的增加程度更大。术后认知受损患者糖代谢降低的皮质面积大于术后认知改善($P < 0.001$)或术后认知不变($P < 0.001$)的患者,这表明脑组织中葡萄糖代谢的增加可以改善认知功能。

5. 结语

根据目前收集到的资料,许多学者对 T2DM 患者血糖管理与术后认知障碍的关系进行了各种研究,但这些研究存在着差距和不足,对认知障碍的预防和治疗的研究需求很大。此外,需要更具体的干预措施,如及时记录术前的血糖变化,合理使用降糖药物。这可能包括,例如新的降糖药物的使用、认知功能障碍的早期检测、以及由于术中使用麻醉剂导致的血流动力学波动与术后大脑保护之间的关系等。这为撰写本文提供了一定的范围和机会,并对这一主题进行相应的拓展和探索。

老年 T2DM 和认知功能障碍的早期筛查和诊断至关重要,因为它受许多因素的影响,确切的机制并不清楚,也没有明确治疗指南的药物。对有相关风险因素的患者进行早发现、早干预并严格控制血糖水平可以减缓疾病的发展。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 936-948.
- [2] 张笑婷, 王少康, 薄禄龙, 等. 围手术期血糖监测指标的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(4): 406-409.
- [3] 石珍珍, 常宝成, 单春艳, 等. 以全天指尖血糖谱及糖化血红蛋白简化肾糖阈计算公式的可行性分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(5): 305-311.
- [4] 钟玉玲, 凡豪志, 张茹, 等. 糖化血红蛋白变异指数与糖尿病慢性并发症发生风险的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(3): 276-280, 288.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国持续葡萄糖监测临床应用指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(11): 667-675.
- [6] American Diabetes Association (2020) 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, **43**, S193-S202. <https://doi.org/10.2337/dc20-S015>
- [7] Nilsson, M., et al. (2019) Experimental Non-Severe Hypoglycaemia Substantially Impairs Cognitive Function in Type 2 Diabetes: A Randomised Crossover Trial. *Diabetologia*, **62**, 1948-1958. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4964-4>
- [8] Franchini, S., Comegna, L., Prezioso, G. and Blasetti, A. (2016) Hypoglycemia in Children with Type 1 Diabetes: Unawareness Is a Concrete Risk. *Current Medical Research and Opinion*, **32**, 1487-1491. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1185400>
- [9] Wang, F., et al. (2017) Long-Term Subclinical Hyperglycemia and Hypoglycemia as Independent Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in Elderly People. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **242**, 121-128. <https://doi.org/10.1620/tjem.242.121>
- [10] 中华医学会内分泌学分会, 中国成人 2 型糖尿病降糖治疗目标研究工作组. 2 型糖尿病患者认知功能障碍防治的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(6): 453-464.

- [11] American Diabetes Association (2019) 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, **42**, S139-S147. <https://doi.org/10.2337/dc19-S012>
- [12] 中华医学会糖尿病学分会基层糖尿病防治学组. 基层口服降糖药物联合及起始胰岛素治疗 2 型糖尿病中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(5): 321-331.
- [13] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病口服降糖药联合治疗专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(3): 190-199.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 369-381.
- [15] Maan, H.B., et al. (2021) Impact of Glycated Hemoglobin (HbA1c) on Cognitive Functions in Type 2 Diabetic Patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 5978-5985. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136970>
- [16] Rawlings, A.M., et al. (2017) Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *Diabetes Care*, **40**, 879-886. <https://doi.org/10.2337/dc16-2203>
- [17] Whitmer, R.A., et al. (2009) Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, **301**, 1565-1572. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.460>
- [18] Aung, P.P., et al. (2012) Severe Hypoglycaemia and Late-Life Cognitive Ability in Older People with Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetic Medicine*, **29**, 328-336. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03505.x>
- [19] Qiu, Q., et al. (2019) Cognitive Decline Is Related to High Blood Glucose Levels in Older Chinese Adults with the ApoE ε3/ε3 Genotype. *Translational Neurodegeneration*, **8**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0151-2>
- [20] Galway, U., et al. (2021) Perioperative Challenges in Management of Diabetic Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *World Journal of Diabetes*, **12**, 1255-1266. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i8.1255>
- [21] Hermanides, J., Qeva, E., Preckel, B. and Bilotta, F. (2018) Perioperative Hyperglycemia and Neurocognitive Outcome after Surgery: A Systematic Review. *Minerva Anestesiologica*, **84**, 1178-1188. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12400-X>
- [22] Puskas, F., et al. (2007) Intraoperative Hyperglycemia and Cognitive Decline after CABG. *The Annals of Thoracic Surgery*, **84**, 1467-1473. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.06.023>
- [23] Zhang, X., et al. (2014) Perioperative Hyperglycemia Is Associated with Postoperative Neurocognitive Disorders after Cardiac Surgery. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **10**, 361-370. <https://doi.org/10.2147/NDT.S57761>
- [24] Galioto, R., et al. (2015) Glucose Regulation and Cognitive Function after Bariatric Surgery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **37**, 402-413. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1023264>
- [25] Yoshida, K., et al. (2015) Post-Carotid Endarterectomy Changes in Cerebral Glucose Metabolism on ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Associated with Postoperative Improvement or Impairment in Cognitive Function. *Journal of Neurosurgery*, **123**, 1546-1554. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS142339>