



SHINE 研究结果公布, 72 h 强化降糖未改善急性卒中合并高血压人群 90 d 后功能结局 适度容忍高血糖 切勿片面追求血糖正常化

▲河北省人民医院老年病科 郭艺芳



郭艺芳 教授

近日, SHINE 研究结果于《JAMA》杂志发表 (JAMA. 2019;322:326), 结果表明, 在急性缺血性卒中合并高血糖的人群中, 与标准降糖方案相比, 72 h 强化降糖并未改善 90 d 后的功能结局。近年来, 越来越多的研究表明, 强化降糖无助于改善糖尿病患者大血管预后, SHINE 研究结果的发表仍未能强化降糖带来一丝阳光。

研究结果

SHINE 研究旨在探讨伴有高血糖的急性缺血性卒中患者接受强化降糖治疗的疗效与安全性。研究采用随机对照设计, 在 2012 年 4 月至 2018 年 8 月期间, 纳入分布于美国 63 个研究基地的 1151 例伴有高血糖 (血糖水平 >6.1 mmol/L 的糖尿病患者或血糖水平 >8.3 mmol/L 的非糖尿病患者)、发病在 12 h 内的缺血性卒中患者, 并将其随机分为两组: 强化降糖组 (581 例) 接受连续静脉输入胰岛素控制血糖, 血糖控制目标为 $4.4\sim7.2$ mmol/L; 标准降糖组 (570 例) 通过皮下注射胰岛素控制血糖, 血糖控制目标为 $4.4\sim9.9$ mmol/L。

所有患者接受针对血糖控制的干预时间均不超

过 72 h, 主要疗效指标为随访 90 d 时改良 Rankin 量表评分 (图 1)。

结果显示, 治疗期间强化降糖组平均血糖水平为 6.6 mmol/L, 标准降糖组平均血糖水平为 9.9 mmol/L。随访期间, 强化降糖组与标准降糖组病情好转者分别占 20.5% 与 21.6% ($P=0.55$, 图 2)。由于强化降糖组患者低血糖与其他不良反应事件发生率 (11.2%) 显著高于标

准降糖组 (3.2%), 本研究被提前终止。强化降糖治疗组患者严重低血糖事件发生率为 2.6%, 而标准降糖组无严重低血糖事件发生。

研究结论认为, 对于伴有高血糖的急性缺血性卒中患者, 强化降糖无助于改善患者 90 d 功能结局, 反而增加严重低血糖事件等不良结局的风险, 因而对于此类患者不宜予以过于严格的血糖控制。

- 0 分 无神经功能障碍, 日常生活正常
- 1 分 极轻微神经功能障碍但不影响患者日常生活
- 2 分 轻度神经功能障碍, 影响患者日常生活, 但能自理
- 3 分 中度神经功能障碍, 需一些帮助, 但能自己行走
- 4 分 中重度神经功能障碍, 没有过帮助不能行走和自理, 靠轮椅行走
- 5 分 卧床不起, 失禁, 完全不能自理, 需长期护理
- 6 分 死亡

图 1 改良 Rankin 量表评分标准

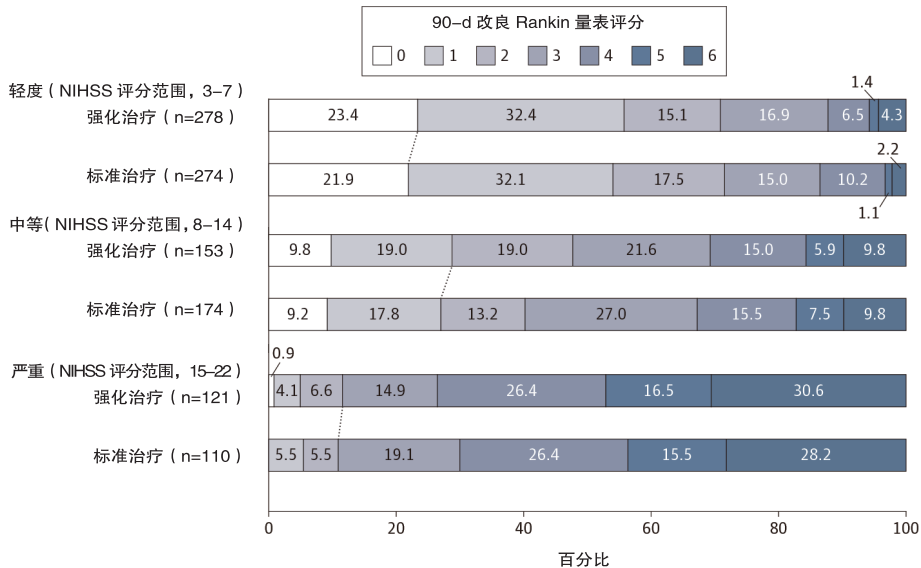


图 2 不同基线严重度卒中和治疗组的 90 d 改良 Rankin 量表评分分布

专家解读

降糖的目的不仅是为了降糖本身, 也不仅是为了追求化验单上的血糖数值正常或接近正常, 其最终目的应是减少糖尿病相关的心、脑、肾、眼等靶器官损害的发生, 改善患者预后与生存质量。

既往数十年间, UGDP、UKPDS、ADVANCE、VADT、ACCORD 以及 HEART2D 等强化降糖研究相继出炉, 研究结果一致表明, 强化降糖治疗无助于改善糖尿病患者大血管预后, 但低

血糖等不良事件风险却显著增高。

综合分析 UKPDS、VADT、ADVANCE 与 ACCORD 研究亦可发现, 强化降糖仅能减少轻型微血管病变 (如视网膜光凝治疗、尿蛋白排泄量等) 的发生, 而玻璃体出血、失明、白内障、肌酐倍增、终末期肾病、肾脏性死亡等严重微血管并发症的发生率并未降低。由此可见, 强化降糖虽可产生微血管获益, 但并不显著。

此外, 越来越多的研究显示, 严格控制血糖

水平可能增加危重症患者以及围术期患者死亡率。SHINE 研究再次表明, 对于伴有高血糖的急性卒中患者予以较为宽松的血糖管理, 利大于弊。

因此, 在临床实践中, 对于一些特殊人群, 应适度容忍高血糖的存在, 片面追求血糖正常化很可能事与愿违。对于糖尿病患者, 在适度控制血糖的同时, 积极控制血压、严格控制胆固醇以及强化生活方式干预是改善患者远期预后的明智措施。

ILC1 或为防治肥胖进展为 2 型糖尿病新靶点

▲南京鼓楼医院内分泌科 毕艳



毕艳 教授

近日, 由南京鼓楼医院内分泌科朱大龙教授、毕艳教授团队和普外科孙喜太教授团队、上海市免疫学研究所沈蕾教授团队关于肥胖 2 型糖尿病发生的免疫病理机制的最新研究在线发表于《Nature Communications》。

研究首次发现脂肪组织 I 类固有免疫细胞 (ILC1) 促进了 2 型糖尿病的发病, 并通过深入的机制研究阐明了其作用的分子机制和干预靶点。 (Nature Communications. 7 月 22 日在线版)

2 型糖尿病 (T2DM) 在全球快速增长与肥胖发病率增加密切相关, 因此明确肥胖进展为 T2DM 的关键靶标对于疾病防控至关重要。脂肪组织不仅是机体重要能量储备器官, 其区域免疫紊乱导致的炎症、纤维化和胰岛素抵抗

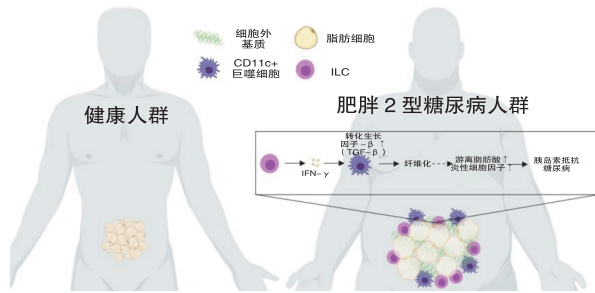


图 3 肥胖 2 型糖尿病进展模型

是促发 T2DM 的关键诱因 (图 3)。

近年免疫代谢学研究发现, 1 型炎症相关免疫细胞在脂肪组织中占主导地位并发挥代谢负调控作用, 其中, 以固有免疫细胞 (ILC) 为核心的免疫调控网络在代谢性疾病中的作

用初现端倪, 但其在人类 T2DM 中的作用及具体机制仍不清楚。鉴于此, 本研究探究了脂肪组织 ILC1 与 T2DM 的内在联系。

研究纳入了肥胖患者以及健康对照者, 所有受试者均采集网膜脂肪组织和外周血, 肥胖患者术后

3 个月随访时再次采集外周血。

研究发现, 较正常者相比, 肥胖患者脂肪组织和外周血 ILC1 水平升高, 且在肥胖 T2DM 患者中进一步升高; 肥胖 T2DM 患者术后的外周血 ILC1 水平显著降低, 且 ILC1 减低幅度与糖代谢改善程度显著相关; 同时, 脂肪组织 ILC1 水平与组织纤维化程度呈显著正相关。

此外, 研究发现, 脂肪组织 ILC1 通过分泌 IFN-γ 活化 CD11c+ 巨噬细胞, 诱导脂肪组织纤维化发生。

在重度免疫缺陷小鼠的脂肪组织中重建 ILC1 后, 脂肪组织纤维化和糖代谢损伤程度显著加重, 而重建无功能 ILC1 (IFN-γ 基因敲除) 的小鼠并未出现上述病理改变, 进一步证实 ILC1 依赖 IFN-γ 发挥其促纤维化的作用。

这一研究首次发现脂肪组织 ILC1 促进了 T2DM 的发病, 并通过机制研究阐明了其作用的分子机制和干预靶点, ILC1 作为肥胖进展为 T2DM 的重要驱动因子, 可能成为肥胖 T2DM 防治的新靶点。