

胰岛素抵抗在脑梗死发病中的作用

肖 军, 廖振德

(四川省人民医院神经内科, 四川省成都市 610072)

[关键词] 脑梗死/病因学; 胰岛素抵抗; 高胰岛素血症; 葡萄糖耐量试验; 甘油三酯; 危险因素

[摘要] 探讨胰岛素抵抗和高胰岛素血症在脑梗死发病中的作用。检测单纯性脑梗死(排除了高血压、冠心病、糖尿病、肥胖) 41 例和对照组 15 例的血糖、血清胰岛素和血脂变化。结果发现脑梗死组(动脉粥样硬化性脑梗死组 25 例, 腔隙性脑梗死组 16 例)的胰岛素水平、胰岛素与血糖的比值及其曲线下面积均比对照组高, 差异有显著性统计学意义($P < 0.05$)。所以我们认为胰岛素抵抗和高胰岛素血症可能是脑梗死的一个独立危险因素。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Effect of Insulin Resistance in Cerebral Infarction

XIAO Jun, and LIAO Zheng-De

(Department of Neurology, The People's Hospital of Sichan Province, Chengdu 610072, China)

MeSH Cerebral Infarction/etiology; Insulin Resistance; Hyperinsulinemia; Glucose Tolerance Test; Cholesterol; Triglyceride; Risk Factors

ABSTRACT **Aim** This study was to clarify whether insulin resistance and hyperinsulinemia are causative factors in the cerebral infarction. **Methods** Forty-one consecutive patients with cerebral infarction, who don't suffer from hypertension, coronary heart disease, diabetes or obesity, were classified into two groups—atherothrombotic infarction ($n = 25$) and lacunar infarction ($n = 16$)—based on clinical findings, brain imaging. Serum insulin, oral glucose tolerance test and lipid analyses were performed. Data were compared with control subjects($n = 15$). **Results** After the oral glucose tolerance test, the serum insulin level and the 2 h blood sugar concentration of the atherithrombotic cerebral infarction patients are both higher than those of the contrast group with remarkable statistic significance ($P < 0.01$). The serum insulin level of the lacunar infarction patients is also higher than that of the contrast group ($P < 0.05$). The levels of serum insulin, insulin/glucose (I/G) were significantly higher in both groups of consecutive patients. **Conclusions** Insulin resistace and hyperinsulinemia may separately be one of the risk factors for cerebral infarction.

近年来,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作为高血压、冠心病发病的一个独立危险因素已得到广泛承认^[7]。IR 是动脉硬化样脑梗死的重要致病因素,但究竟是独立危险因素,还是通过多种危险因素发挥作用尚不清楚。本文在排除高血压、糖尿病、冠心病、肥胖等其它与 IR 有关的疾病后,观察了 41 例单纯脑梗死病人的 IR 参数及其脂质变化,目的是对 IR 与脑梗死发病的关系进行探讨。

1 对象和方法

1.1 对象及分组

1.1.1 急性脑梗死病人 41 例,是从近两年在我科

住院的急性脑梗死病人 472 例中筛选出来,符合我们纳入的目标,其中动脉粥样硬化脑梗死(atherothrombotic cerebral infarction, ACI) 25 例,男性 14 例,女性 11 例,平均年龄 61 ± 11 岁。腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI) 16 例,男性 11 例,女性 5 例,平均年龄 60 ± 11 岁。全部病例经 CT 或/和 MRI 证实,符合全国第二次脑血管病会议诊断标准。所有病人均做经颅多普勒超声波(TCD)检查。动脉粥样硬化组,彩色多普勒超声检查发现颈内外动脉有狭窄的 9 例。而腔隙性脑梗死组病人无颅内动脉硬化,心脏及颅外大动脉彩色多普勒检查正常。

1.1.2 正常对照组(control) 15 例,男性 9 例,女性 6 例。平均年龄 59 ± 10 岁。经 CT 或/和核磁共振、经颅多普勒超声波、心电图、心脏及颅外大动脉彩色多普勒超声波检查均正常。

1.1.3 全部研究对象根据 WHO 有关高血压、糖尿

[作者简介] 肖 军,男,1962 年 6 月出生,神经病学副主任医师,科副主任。廖振德,女,1938 年 6 月出生,主任医师,中华医学会四川分会神经精神病学专业委员会副主任委员。

病诊断标准排除高血压、糖尿病。根据心电图、心脏彩色多普勒及病史排除冠心病,根据体重指数{body mass index, BMI, 计算公式为体重(kg)÷[身高(m)]²,若BMI≥24,则为肥胖}排除肥胖者。所有观察对象在行血压和经颅多普勒超声波检查时一周内未服用过降压和扩血管类药物。血压取不同日3次血压平均值。

1.2 口服葡萄糖耐量试验

在急性发病2周后进行,避免发病时的应激性升高影响,在不限制饮食和正常的体能活动2~3天之后清晨(上午)进行。试验者应有8~14h的空腹阶段,在此期间仅可饮水,试验间不允许吸烟。在采集了空腹血标本之后,受试者饮用含有75g葡萄糖的250~300mL水溶液并在5min内饮完。血标本在服糖后1、2、3h采集,立即测定血糖浓度。

1.3 血糖测定方法

采用特异性葡萄糖氧化酶法。血胰岛素采血时间与OGIT同步进行,采用放射免疫法测定。试剂盒由成都市华西糖尿病科技开发研究所提供^[1]。

1.4 血脂测定

同时清晨采空腹血测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白

(high density lipoprotein, HDL), TC、TG和HDL均用酶法测定,其中TC和TG用美国BECKMAN试剂盒,HDL用日本和光试剂盒。

1.5 数据处理

计算各组在不同时间和不同条件下的血糖、血胰岛素均值,血胰岛素/血糖(I/G)比值,血糖和胰岛素释放曲线下面积(area under the curve, AUC)[1/2(空腹值+3h值)+1h值+2h值]。计算各组TC、TG和HDL均值。所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,血胰岛素与血脂关系采用直线相关分析。以上统计学处理均用计算机SPSS软件在电脑上进行。

2 结果

2.1 三组空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验及曲线下面积的比较

三组血糖测定结果及曲线下面积见表1(Table 1)。可见动脉粥样硬化脑梗死组患者的血糖在服糖后2h及曲线下面积较对照组有显著性差异($P < 0.05$)。

表1. 三组间空腹血糖、糖耐量试验及曲线下面积的比较

Table 1. The comparison of blood glucose of the fast, and after OGTT and AUC in three groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Groups	n	fast	1 h	2 h	3 h	AUC
Control	15	4.7±0.6	6.8±0.5	5.7±0.5	5.8±0.4	17.7±1.2
LI	16	4.9±0.7	7.4±0.7	6.3±0.9	5.7±0.5	16.9±1.7
ACI	25	5.0±0.6	7.9±0.7	7.7±0.6 ^a	5.5±0.9	21.6±2.1 ^{ac}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with control group; c: $P < 0.05$, compared with LI group.

2.2 三组空腹及不同时间点血胰岛素水平及曲线下面积比较

三组血胰岛素测定结果及曲线下面积比较见表2(Table 2)。可见腔隙性脑梗死组和动脉粥样硬化

脑梗死组的空腹、不同时间点血胰岛素水平及曲线下面积与对照组比较均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),同时两组脑梗死病人之间血胰岛素水平也有显著性差异($P < 0.05$)。

表2. 三组间空腹血胰岛素、不同时间点血胰岛素及曲线下面积的比较。

Table 2. The comparison of fast insulin, variant time's insulin and AUC in three groups ($\bar{x} \pm s$).

Groups	n	fast	1 h	2 h	3 h	AUC
Control	15	8.4±0.5	61±9	56±3	25.2±1.7	124±21
LI	16	16.4±0.8 ^b	73±10 ^a	82±14 ^b	53.4±2.8 ^b	190±29 ^a
ACI	25	27.4±0.7 ^{bc}	89±20 ^{bc}	108±23 ^{bc}	69±11 ^{bc}	247±40 ^{bc}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with control group; c: $P < 0.05$, compared with LI group

2.3 三组空腹及不同时间点血胰岛素与血糖比值(I/G)的比较

三组血胰岛素与血糖的比值见表 3 (Table 3)。可见腔隙性脑梗死组在空腹、2 h 和 3 h 及曲线下面积的 I/G 与对照组相比较有显著性差异($P < 0.05$,

$P < 0.01$)。动脉粥样硬化性脑梗死组 I/G 在空腹和各时间点与对照组相比较均有显著性差异($P < 0.01$), 在空腹、1 h 和 3 h 与腔隙性脑梗死组相比较也有显著性差异($P < 0.05$)。

表 3. 三组在空腹和不同时间点血胰岛素与血糖的比值的比较.

Table 3. The comparison of ratio of I/G of fast, variant time and AUC in three groups ($\bar{x} \pm s$).

Groups	n	fast	1 h	2 h	3 h	AUC
Control	15	1.8 ± 0.3	7.1 ± 2.7	8.5 ± 1.7	4.3 ± 0.9	15.4 ± 4.9
LI	16	3.3 ± 0.2 ^b	8.8 ± 2.1 ^a	13.7 ± 1.3 ^b	9.2 ± 0.5 ^b	21.2 ± 4.2 ^b
ACI	25	5.2 ± 0.3 ^{bc}	10 ± 2.1 ^{bc}	14.2 ± 1.4 ^b	12.6 ± 0.4 ^{bc}	22.5 ± 5.6 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with control group; c: $P < 0.05$, compared with LI group.

2.4 三组空腹血脂及高密度脂蛋白的比较

三组血脂及高密度脂蛋白测定结果见表 4 (Table 4)。可见两组脑梗死患者的 TG、HDL 与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但 TC 的差异无显著性意义。

表 4. 三组空腹时血脂及高密度脂蛋白的比较

Table 4. The comparison of fast lipid and HDL in three groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Groups	n	TC	TG	HDL
Control	15	5.2 ± 0.7	1.03 ± 0.2	1.52 ± 0.13
LI	16	5.1 ± 1.3	1.7 ± 0.3 ^a	1.12 ± 0.12 ^a
ACI	25	5.1 ± 0.7	1.9 ± 0.3 ^b	0.98 ± 0.09 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with control group

2.5 两组病人(n= 41)空腹血胰岛素水平及胰岛素曲线下面积与 TG 呈正相关(前者 $r = 0.413$, $P < 0.01$; 后者 $r = 0.387$, $P < 0.01$)。空腹血胰岛素水平及胰岛素曲线下面积与 HDL 呈负相关(前者 $r = -0.373$, $P < 0.01$; 后者 $r = -0.349$, $P < 0.05$)。

3 讨论

胰岛素抵抗(IR)以胰岛素敏感性下降和高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HI)为特征。由于非糖尿病人空腹血清胰岛素浓度与 IR 中度相关($r = 0.6$)^[2], 因此在一定程度上 HI 可以作为 IR 的标志^[3]。另外, I/G 比值是胰岛素敏感性的指标。从我们的实验结果可以看出两组脑梗死在各时象的血胰岛素水平及 I/G 均显著升高, 说明 IR 存在。本文选用单纯性脑梗死, 排除了高血压、冠心病、肥胖及 ⊕ 型糖

尿病干扰, 所以我们认为 IR 可能是脑梗死的一个独立的致病因素。

Schinzaki 等^[4]对脑梗死恢复期后(病后 5.5 个月)的患者进行了研究, 他测定了 16 例动脉粥样硬化性脑梗死(大动脉硬化性狭窄)患者, 10 例腔隙性脑梗死患者(小动脉硬化), 8 例心源性脑梗死患者和 10 例正常对照者的葡萄糖代谢率, 血清胰岛素和血脂浓度。研究结果提示, 与代偿性 HI 和血脂异常相联系的 IR 为动脉粥样硬化性脑梗死的重要致病因素, IR 仅仅与脑的大动脉粥样硬化相联系。同期 Zunker 等^[5]选择 20 例腔隙性脑梗死患者、35 例皮质下动脉硬化性脑病患者、99 例闭塞性大血管病(大动脉粥样硬化性狭窄)和 30 例非脑血管病患者进行了比较研究, 却得到了相反的结果: 腔隙性脑梗死和皮质下动脉硬化性脑病(微血管病变)患者的胰岛素水平显著增高, 而闭塞性大血管病与非脑血管病比较, 其胰岛素水平无显著差异。因而认为胰岛素抵抗是小动脉硬化主要致病因素, 而与大动脉粥样硬化无联系。本文报道的 25 例动脉粥样硬化性脑梗死和 16 例腔隙性脑梗死均存在 IR 及血脂异常, 但本研究两组病人未行动脉血管造影, 颅内动脉情况只作了 TCD 了解, 所以其结果尚需进一步澄清。

本研究结果显示: 两组脑梗死患者 TG 比对照组显著升高, HDL 则显著性降低, 而 3 组间 TC 水平无明显差异。相关分析发现: TG 和 HDL 分别与胰岛素释放曲线下面积和血胰岛素水平呈正负相关。说明 IR 后继发的 TG 升高及 HDL 下降是脑梗死发病的重要基础。此结果与以往报道的相似^[4]。

胰岛素抵抗综合征是一组以肥胖、⊕ 型糖尿病、血脂障碍、高血压与加速性血管病等异常为特色的

组合^[6],其中普遍一致的特点是胰岛抵抗和代偿性高胰岛素血症。当前,相当多的证据支持此综合征中的其他异常起因于胰岛素抵抗及/或高胰岛素血症^[7],因此,本组41例虽无肥胖、Ⅱ型糖尿病及高血压,但具备了胰岛素抵抗、高胰岛素血症、脑血管病、高甘油三酯血症与低的高密度脂蛋白血症,可归属于部分性(或非完全性)胰岛素抵抗综合征或胰岛素抵抗综合征的前期。

参考文献

- [1] 邓尚平,谭天秩,周文璧,等. A14和A19-^[125I]单碘原子碘化胰岛素的聚丙烯酰胺电泳纯化法及其意义[J]. 中华核医学杂志, 1981, 1: 100-104
- [2] Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, et al. Prospective analysis of

the insulin resistance syndrome (Syndrome X) [J]. *Diabetes*, 1992, **41**: 715

- [3] Sechi LA, Melis A, Pala A, et al. Serum insulin, insulin sensitivity, and erythrocyte sodium metabolism in normotensive and without overweight [J]. *Clin Exp Hypertens*, 1991, **13**: 261-276
- [4] Shinozaki K, Naritomi H, Shimizu I, et al. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1996, **27**: 37-43
- [5] Zunker P, Schick A, Christian H, et al. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy [J]. *Stroke*, 1996, **27**: 219-223
- [6] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease [J]. *Diabetes*, 1988, **37**: 1595-1607
- [7] Henry RR. Thiazolidinediones in endocrinology and metabolism [J]. *Clin Nor Am*, 1997, **26**: 553-573

(此文1999-06-16收到,2000-02-11修回)

(此文编辑 胡必利)

•读者•作者•编者•

《中国动脉硬化杂志》报道的疾病和手术名称

- 1 肥胖症
- 2 小儿肥胖病
- 3 原发性高脂蛋白血症
- 4 高脂血症
- 5 原发性肺动脉高压症
- 6 早老症
- 6.1 弥漫性动脉粥样硬化
- 6.2 冠状动脉栓塞
- 7 冠状动脉粥样硬化性心脏病
- 7.1 原发性心跳骤停
- 7.2 心绞痛
- 7.3 心肌梗死
- 7.4 冠状动脉性心力衰竭
- 7.5 缺血性心律失常
- 8 动脉硬化症
- 8.1 颈动脉硬化症
- 8.2 肾动脉硬化
- 8.3 动脉硬化性主动脉瘤
- 8.4 动脉硬化性闭塞症
- 8.5 动脉硬化性周围动脉缺血
- 9 高血压病
- 10 周围血管疾病
- 10.1 血栓闭塞性脉管炎
- 10.2 雷诺综合症
- 10.3 手足紫绀症
- 10.4 急性动脉栓塞
- 10.5 肢端动脉痉挛病
- 11 伯格氏病
- 12 短暂性脑缺血发作
- 12.1 黑矇
- 12.2 视野异常
- 13 脑梗死
- 13.1 脑血栓形成
- 13.2 脑血管栓塞
- 13.3 腔隙性脑梗死
- 13.4 多发梗死性痴呆
- 14 脑动脉硬化症
- 15 动脉硬化性精神病
- 16 粥样栓塞性肾病
- 17 肾动脉血栓形成或栓塞
- 18 糖尿病合并心血管疾病
- 18.1 糖尿病并发冠心病
- 18.2 糖尿病性心肌梗死
- 18.3 糖尿病并发血管病变
- 19 血管手术
- 19.1 冠状动脉旁路移植术
- 19.2 冠状动脉内膜切除术
- 19.3 激光心肌血管重建术
- 19.4 经皮腔内动脉血管成形术
- 19.5 其它血管手术

(胡必利编写)