

# 急性脑梗死患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系

曹建伟<sup>1</sup>, 回丽妹<sup>2</sup>, 贾中军<sup>1</sup>, 陈娜<sup>1</sup>, 郜风清<sup>1</sup>

(1. 邢台医学高等专科学校第二附属医院神经内科, 河北省邢台市 054000;

2. 河北工程大学附属医院妇产科, 河北省邯郸市 056002)

[关键词] 急性脑梗死; 抵抗素; 胰岛素抵抗

[摘要] **目的** 探讨急性脑梗死患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系。**方法** 选择 68 例急性脑梗死患者和 40 例健康体检者(对照组), 采用 ELISA 检测血清抵抗素、空腹胰岛素等指标, 并分析血清抵抗素水平与胰岛素抵抗指数及其他检测指标的相关性。**结果** 与对照组比较, 急性脑梗死组血清抵抗素水平、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数明显升高( $P < 0.01$ ), 胰岛素敏感性指数、高密度脂蛋白胆固醇水平明显低于对照组( $P < 0.05$ ); 急性脑梗死组抵抗素水平与体质指数、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数呈正相关, 与高密度脂蛋白胆固醇、胰岛素敏感性指数呈负相关( $P < 0.05$ )。对脑梗死的危险因素行多因素 Logistic 回归分析显示, 抵抗素、胰岛素抵抗指数、胰岛素敏感性指数、血压控制情况和年龄进入回归方程(OR 分别为 3.505、2.222、-0.589、5.367 及 2.481)。**结论** 脑梗死患者可能存在胰岛素抵抗, 血清抵抗素水平可能与胰岛素抵抗密切相关。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

## Relationship Between Serum Resistin Level and Insulin Resistance in the Patients with Acute Cerebral Infarction

CAO Jian-Wei<sup>1</sup>, HUI Li-Mei<sup>2</sup>, JIA Zhong-Jun<sup>1</sup>, CHEN Na<sup>1</sup>, and GAO Feng-Qing<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei 054000, China; 2. Department of Maternity, The Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei 056002, China)

[KEY WORDS] Acute Cerebral Infarction; Resistin; Insulin Resistance

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum resistin level and insulin resistance (IR) in the patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Fasting serum resistin and insulin (INS) levels were determined by ELISA in 68 patients with ACI and 40 healthy control subjects, the correlation among resistin, insulin resistance index (IRI) and other subjects were analyzed. **Results** Compared with the control subjects, there were significantly higher fasting serum resistin, insulin level and IRI ( $P < 0.01$ ) and lower QUICKI, high density lipoprotein cholesterol (HDL) in the ACI patients ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between resistin and body mass index (BMI), insulin, IRI and negative correlation between resistin and QUICKI, HDL ( $P < 0.05$ ). Resistin, IRI, QUICKI, blood pressure and age were the major risk factors of ACI by Logistic (OR = 3.505, 2.222, -0.589, 5.367 and 2.481). **Conclusions** IR may exist in the patients with ACI and serum resistin level may be associated with IR.

2001 年, 美国科学家 Steppan 等<sup>[1]</sup>首次报道了一种多肽类激素, 因其与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 有关, 而被命名为抵抗素。IR 是代谢综合征的发病基础, 是心脑血管病的独立危险因素<sup>[2,3]</sup>, 但其确切机制尚未完全清楚, 抵抗素的发现被认为可能是找到了 IR 的原因, 从而引起学者们对研究抵

抗素与心脑血管病关系的兴趣。本研究通过测定 68 例急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 患者及 80 例健康体检者的血清抵抗素、胰岛素水平, 探讨 ACI 患者血清抵抗素水平与 IR 的关系, 为脑梗死的防治提供理论依据和临床指导。

[收稿日期] 2012-07-31

[作者简介] 曹建伟, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 cjlw1973hao@163.com。回丽妹, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为神经电生理。通讯作者郜风清, 副主任医师, 研究方向为神经变性疾病, E-mail 为 Gfq181818@sina.com。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选择 2008 年 2 月至 12 月在我院神经内科住院的 ACI 患者 68 例,男 32 例,女 36 例,年龄 48 ~ 80 岁,平均  $64.8 \pm 10.1$  岁,病程均  $< 48$  h。患者均符合 1996 年全国第四届脑血管病学术会议修订的脑梗死诊断标准<sup>[4]</sup>,并经头颅 CT 或 MR 扫描证实。排除既往有心血管病、甲状腺病、胰腺病、慢性肝病、肿瘤、肾病及其他慢性消耗性疾病史,近期有感染、发热、精神系统疾病及妊娠者。另选同期健康体检者 80 例作为对照组,其性别、年龄与 ACI 组无统计学差异。

### 1.2 检测方法

采集受检者晨起空腹(禁食  $> 8$  h)肘静脉血 4 mL,分为两管,其中一管检测空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC);另一管加入抑肽酶,4℃、1600 r/min 离心 20 min,取血清置于  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。采用 ELISA(试剂盒购自美国 Phoenix 公司)检测血清抵抗素、胰岛素;用稳态模型评估(HOMA-IR)法评价胰岛素抵抗指数(insulin resistance index,IRI);用量化胰岛素敏感性指数(QUICKI)评价胰岛素敏感性,即  $\text{QUICKI} = 1 / [\lg \text{空腹血清胰岛素}(\text{mIU/L}) + \lg \text{空腹血糖}(\text{mg/dL})]$ 。同时记录受检者的血压及体质指数(body mass index,BMI)。

### 1.3 统计学方法

所有数据用  $\bar{x} + s$  表示,计量资料比较用  $t$  检验,计数资料比较用  $\chi^2$  检验,相关分析用 Pearson 分析,对脑梗死危险因素用非条件多因素 Logistic 回归分析,抵抗素数据经对数转换符合正态分布后行  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 临床资料比较

与对照组比较,ACI 组抵抗素、BMI、血压、胰岛素、IRI、FBG、TC、TG 及 LDLC 均明显升高( $P < 0.01$  或  $< 0.05$ ),而 QUICKI 和 HDLC 则明显降低( $P < 0.05$ ;表 1)。

### 2.2 Pearson 相关分析

ACI 组抵抗素水平与 BMI 呈显著正相关,与胰

岛素、IRI、LDLC 及 FBG 呈正相关,与 QUICKI、HDLC 呈负相关,与血压、TC、TG 无相关性(表 2)。

表 1. 两组临床资料比较( $\bar{x} + s$ )

Table 1. Comparison of clinical data in the two groups		
分 组	对照组	ACI 组
男/女(例)	20/20	32/36
年龄(岁)	$59.7 \pm 8.0$	$64.8 \pm 10.1$
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.7 \pm 1.8$	$28.2 \pm 1.6^b$
收缩压(mmHg)	$110 \pm 16$	$137 \pm 12^b$
舒张压(mmHg)	$75 \pm 7$	$93 \pm 9^b$
FBG( $\text{mmol/L}$ )	$4.69 \pm 0.46$	$5.51 \pm 1.00^a$
TC( $\text{mmol/L}$ )	$4.48 \pm 0.69$	$5.02 \pm 1.18^a$
TG( $\text{mmol/L}$ )	$1.24 \pm 0.16$	$2.13 \pm 1.53^a$
HDLC( $\text{mmol/L}$ )	$1.60 \pm 0.45$	$1.22 \pm 0.30^a$
LDLC( $\text{mmol/L}$ )	$1.95 \pm 0.70$	$2.67 \pm 0.89^a$
IRI	$1.73 \pm 0.65$	$3.95 \pm 1.52^b$
胰岛素( $\text{mIU/L}$ )	$8.23 \pm 2.65$	$16.30 \pm 4.74^b$
QUICKI	$0.37 \pm 0.01$	$0.29 \pm 0.03^a$
抵抗素( $\mu\text{g/L}$ )	$12.63 \pm 5.29$	$23.06 \pm 5.87^b$

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

表 2. 血清抵抗素与临床资料的单因素相关性分析

Table 2. The single factor linear correlation analysis between resistin and clinical data		
项 目	$r$	$P$
胰岛素	0.22	$< 0.05$
IRI	0.19	$< 0.05$
HDLC	-0.24	$< 0.05$
BMI	0.31	$< 0.01$
TC	0.17	$> 0.05$
TG	0.23	$> 0.05$
LDLC	0.16	$< 0.05$
FBG	0.49	$< 0.05$
收缩压	0.54	$> 0.05$
舒张压	0.42	$> 0.05$
QUICKI	-0.26	$< 0.05$

### 2.3 ACI 危险因素的 Logistic 回归分析

非条件多因素 Logistic 回归分析显示,ACI 与年龄、抵抗素、收缩压、TG、IRI 呈正相关,与 QUICKI、HDLC 呈负相关(表 3)。

表 3. ACI 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multiple stepwise regression analysis with the risk factors of ACI

因 素	B	S. E.	Wald	OR	95% CI	P
常数	0. 962	1. 200	0. 642			
年龄	0. 909	0. 277	10. 784	2. 481	1. 442 ~ 4. 268	<0. 05
IRI	0. 799	0. 295	7. 293	2. 222	1. 25 ~ 3. 96	<0. 05
收缩压	1. 680	0. 189	78. 798	5. 367	4. 289 ~ 7. 543	<0. 05
HDLc	-0. 377	0. 095	15. 933	-0. 686	0. 570 ~ 0. 825	<0. 05
QUICKI	-0. 325	0. 083	13. 878	-0. 589	0. 498 ~ 0. 796	<0. 05
抵抗素	1. 254	0. 261	23. 039	3. 505	2. 100 ~ 5. 849	<0. 05

3 讨 论

IR 的经典定义是指机体靶组织对胰岛素反应性降低或丧失,使机体组织对胰岛素促进葡萄糖摄取的作用发生抵抗,逐步引起胰岛 B 细胞功能衰退,致糖耐量异常和糖尿病发生。IR 常伴随肥胖、2 型糖尿病、高血压、高脂血症等,构成了代谢综合征,通过多种机制导致动脉粥样硬化性疾病<sup>[2]</sup>。Jung 等<sup>[5]</sup>认为抵抗素可能通过对血管肌层的作用,促使动脉粥样硬化形成。抵抗素是颈动脉粥样硬化的危险因素<sup>[6]</sup>。Steppan 等<sup>[1]</sup>研究证实,在细胞水平抵抗素可致 IR。IR 型小鼠模型中,抵抗素 mRNA 表达量减少与胰岛素敏感性升高相关<sup>[7]</sup>。Asano 等<sup>[8]</sup>研究表明,IR 越重,机体炎症状态越重,斑块的稳定性越差,越易发生缺血性心脑血管疾病。本研究中,ACI 组空腹胰岛素水平明显高于对照组,而 FBG 不但未降低反而高于对照组,提示脑梗死患者对胰岛素敏感性下降。脑梗死危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果显示,脑梗死与 IRI、抵抗素正相关,与 QUICKI 呈负相关,QUICKI 值亦反映脑梗死组胰岛素敏感性下降,说明患者的抵抗素水平、IRI 越高,患脑梗死的可能性越大;QUICKI 值越高,患脑梗死的可能性就越小。本研究还发现,ACI 组抵抗素水平与 BMI、FBG、LDLC 及 HDLC 密切相关,提示高抵抗素血症在影响脑梗死危险因素的过程中逐渐产生 IR,进而发展为脑梗死,提示脑梗死患者存在 IR,与文献<sup>[9]</sup>报道相符。

虽然对 IR 的研究不断深入,然而,IR 的发生机制还不完全清楚,目前认为其可能的机制:①抵抗素可以减弱胰岛素作用的脂肪细胞摄糖作用而发生 IR<sup>[10]</sup>。②抵抗素通过降低胰岛素作用的葡萄糖载体的内在活性来影响糖的摄入<sup>[11]</sup>。③在抵抗素

高表达的动物模型中,高抵抗素血症可以减少肝脏和骨骼肌对葡萄糖摄取,使肝脏和骨骼肌细胞的胰岛素信号转导途径,包括使 IRS-1、IRS-2 蛋白含量及磷酸化减少,AMPK、Akt 激活减少<sup>[12]</sup>。抵抗素的表达受体重、血糖、血压、血脂等多种因素的影响,但也有不同的报道<sup>[13]</sup>。王小洁等<sup>[14]</sup>研究发现抵抗素是影响血压水平的重要因素,并提出抵抗素可能通过炎症、IR 等途径在高血压发病过程中起重要作用,但本研究未发现抵抗素与高血压的相关性,可能与本研究为横断面研究、研究样本量较少、年龄范围不够大有关。本研究发现抵抗素水平与 HDLC 和 LDLC 关系密切,而与 TG 和 TC 无显著性,有待大样本前瞻性研究进一步来证实。张艳红等<sup>[15]</sup>研究发现血清抵抗素水平与 IRI 正相关;邹涛等<sup>[16]</sup>研究证实,用胰岛素增敏剂罗格列酮可以有效降低血清抵抗素水平、IRI,IR 明显改善,从另一方面也说明血清抵抗素与 IR 关系密切,与以往的报道一致<sup>[17]</sup>。本研究发现,ACI 患者的抵抗素水平显著高于对照组,而 QUICKI 明显低于对照组;通过 Pearson 相关分析发现,抵抗素与 IRI 呈正相关,与 QUICKI 呈负相关,即抵抗素水平越高,QUICKI 越小,IR 越重,表明随着血清抵抗素水平的升高,IR 逐渐加重,直至发生糖代谢异常和继发脑血管病,提示抵抗素可能参与了 IR 的形成而与脑梗死相关联。

综上所述,对 IR 发生机制的认识是一个渐进的过程,深入研究抵抗素的理化性质,将对代谢综合征干预提供新的方法,为心脑血管疾病的一级预防提供新的思路。

[参考文献]

[1] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. Nature, 2001, 409 (6816): 307.

- [2] 张颖冬, 石铸. 胰岛素受体基因多态性与脑血管病[J]. 国外医学·脑血管疾病分册, 2000, 8 (2): 67-69.
- [3] Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Insulin resistance and risk for stroke [J]. Neurology, 2002, 59 (1): 809.
- [4] 中华神经学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379-380.
- [5] Jung HS, Park KH, Cho YM, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2006, 68 (1): 76-85.
- [6] 曹建伟, 赵军魁, 贾中军, 等. 血清抵抗素与颈动脉粥样硬化和急性脑梗死的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19 (9): 765-759.
- [7] Yamauchi T, Waki H, Kanon J, et al. Inhibition of RXR  $\alpha$  ameliorates diet induced obesity and type 2 diabetes[J]. Clin Invest, 2001, 108 (7): 1 001-013.
- [8] Asano T, Sakosda H, Fujishiro M, et al. Physiological significance of resistin and resistin-like molecules in the inflammatory process and insulin resistance[J]. Curr Diabetes Rev, 2006, 2 (4): 449-454.
- [9] Calleja AI, García-Bermejo P, Cortijo E, et al. Insulin resistance is associated with a poor response to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Diabetes Care, 2011, 34 (11): 2 413-417.
- [10] Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, et al. Activation of SOCS-3 by resistin[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25 (1): 1 569-575.
- [11] Moon B, Kwan JJ, Duddy N, et al. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation[J]. Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285 (1): 106-115.
- [12] Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. A denovirus mediated chronic “hyper-resistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats[J]. Clin Invest, 2004, 114 (2): 224-231.
- [13] Chung JO, Cho DH, Chung DJ, et al. Associations among body mass index, insulin resistance, and pancreatic  $\beta$ -cell function in Korean patients with new-onset type 2 diabetes[J]. Korean J Intern Med, 2012, 27 (1): 66-71.
- [14] 王小洁, 彭清, 陈梅, 等. 血清抵抗素水平与高血压的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26 (6): 418-419.
- [15] 张艳红, 冯明. 老年2型糖尿病合并代谢综合征患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15 (1): 167-169.
- [16] 邹涛, 王婧, 杨天伦. 罗格列酮对代谢综合征患者胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21 (22): 2 792-795.
- [17] 石斗飞, 张凌云, 张洁. 老年高血压患者血浆抵抗素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (5): 392-394.
- (此文编辑 文玉珊)