

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2006)14-05-0434-04

胰岛素抵抗在动脉粥样硬化性脑梗死与腔隙性脑梗死中的作用

杜小平¹, 万卫民², 黎园¹, 杨期东¹

(1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008; 2. 南华大学医疗中心, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 神经病学; 动脉粥样硬化性脑梗死; 腔隙性脑梗死; 胰岛素抵抗

[摘要] 目的 探讨胰岛素抵抗在动脉粥样硬化性脑梗死和腔隙性脑梗死发病中的作用。方法 对48例动脉粥样硬化性脑梗死、38例腔隙性脑梗死患者和40例健康对照者进行了研究。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖及糖负荷后2h血糖浓度;采用放射免疫法测定空腹血胰岛素及糖负荷后2h血胰岛素浓度;采用发色底物法测定血浆组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂1活性;采用氧化酶法测定甘油三酯的浓度;酶法测定总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇浓度;低密度脂蛋白胆固醇浓度由公式求出;采用免疫法测定载脂蛋白A和B的浓度;免疫比浊法测定脂蛋白(a)的浓度;采用常规方法测定收缩压、舒张压和体质指数;采用空腹血糖与胰岛素浓度乘积的倒数的自然对数作为胰岛素敏感性指数。结果 动脉粥样硬化性脑梗死和腔隙性脑梗死患者的空腹血糖(6.58 ± 3.16 mmol/L和 6.34 ± 2.30 mmol/L)、空腹血胰岛素(13.6 ± 9.1 mIU/L和 13.4 ± 8.1 mIU/L)、糖负荷后2h血糖浓度(9.2 ± 2.3 mmol/L和 9.2 ± 2.5 mmol/L)、糖负荷后2h血胰岛素浓度(99.0 ± 54.3 mIU/L和 98.4 ± 53.9 mIU/L)、收缩压(150.2 ± 18.2 mmHg和 152.4 ± 13.6 mmHg)、舒张压(96.2 ± 12.7 mmHg和 97.4 ± 18.6 mmHg)、甘油三酯(1.71 ± 0.68 mmol/L和 1.68 ± 0.99 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇(3.06 ± 0.29 mmol/L和 3.01 ± 0.40 mmol/L)、总胆固醇(5.11 ± 0.35 mmol/L和 4.98 ± 0.34 mmol/L)、脂蛋白(a)(238 ± 202 mg/L和 234 ± 217 mg/L)、纤溶酶原激活物抑制剂1(880 ± 350 AU/L和 870 ± 150 AU/L)和体质指数(26.5 ± 1.1 kg/m²和 26.3 ± 2.0 kg/m²)显著高于对照组($P < 0.01$);动脉粥样硬化性脑梗死和腔隙性脑梗死患者的胰岛素敏感性指数(-4.20 ± 0.24 和 4.19 ± 1.02)、高密度脂蛋白(1.24 ± 0.48 mmol/L和 1.23 ± 0.18 mmol/L)和组织型纤溶酶原激活物(280 ± 160 IU/L和 250 ± 180 IU/L)显著低于对照组($P < 0.01$),两组患者间各参数比较差异无显著性($P > 0.05$)。两组患者的胰岛素敏感性指数与收缩压、舒张压、甘油三酯、载脂蛋白B、纤溶酶原激活物抑制剂1和体质指数呈负相关,与高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白A呈正相关,与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)和组织型纤溶酶原激活物不相关。结论 胰岛素抵抗作为动脉粥样硬化性脑梗死和腔隙性脑梗死的重要危险因素,在脑的大、中动脉粥样硬化和小动脉硬化中发挥了重要作用。

[中图分类号] R74

[文献标识码] A

Role of Insulin Resistance in Atherosclerotic Cerebral Infarction and Lacunar Cerebral Infarction

DU Xiaoping¹, WAN Weimin², LI Yuan¹, and YANG Qidong¹

(1. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008; 2. Center of Medical Treatment, Nanhua University, Hengyang 421001, China)

[KEY WORDS] Atherosclerotic Cerebral Infarction; Lacunar Cerebral Infarction; Cerebral Atherosclerosis; Insulin Resistance

[ABSTRACT] **Aim** To explore the role of insulin resistance (IR) in atherosclerotic cerebral infarction (ACI) and lacunar cerebral infarction (LCI). **Methods** The serum concentrations of insulin after overnight fast and glucose load were determined by the use of radioimmunoassay and the serum concentrations of glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), lipoprotein (a) [Lp(a)], apolipoprotein A and B (ApoA, ApoB) after overnight fast and the serum concentrations of glucose after glucose load were measured by biochemical methods in 48 patients with ACI and 38 patients with LCI and 40 healthy control subjects. The plasmatic activities of tissue-type plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were assayed by chromogenic substrate methods and levels of blood pressure and body mass index (BMI) was tested by routine ways in all subjects. Insulin sensitivity index (ISI) was estimated by the negative natural logarithm of the verse of fasting serum glucose and insulin product. **Results** The serum concentrations of glucose and insulin after overnight fast and glucose load (6.6 ± 3.2 mmol/L and 6.3 ± 2.3 mmol/L, 9.2 ± 2.3 mmol/L and 9.2 ± 2.5 mmol/L, 13.6

[收稿日期] 2006-02-28

[修回日期] 2006-05-11

[作者简介] 杜小平, 硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事脑血管病和神经心理及变性疾病方面的研究。万卫民, 学士, 副主任医师, 主要从事内科的临床工作, 现任南华大学医疗中心主任。黎园, 硕士研究生, 研究方向为脑血管疾病。杨期东, 硕士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事脑血管病、神经病流行病学和痴呆等变性疾病的研究, 现任神经病学研究所所长。

± 9.1 mIU/L and 13.4 ± 8.0 mIU/L, 99.0 ± 54.3 mIU/L and 98.4 ± 53.9 mIU/L) were significantly higher in the two groups of cerebral infarction compared with the healthy control subjects ($P < 0.01$), while the ISI (-4.20 ± 0.24 and -4.19 ± 1.02) in the two groups of cerebral infarction was significantly lower compared with the healthy control subjects ($P < 0.01$). The increased levels of SBP (150.2 ± 18.2 mmHg and 152.4 ± 13.6 mmHg), DBP (96.2 ± 12.7 mmHg and 97.4 ± 18.6 mmHg), TG (1.71 ± 0.68 mmol/L and 1.68 ± 0.99 mmol/L), LDL (3.06 ± 0.29 mmol/L and 3.01 ± 0.40 mmol/L), TC (5.11 ± 0.35 mmol/L and 4.98 ± 0.34 mmol/L), Lp(a) (238 ± 202 mg/L and 234 ± 217 mg/L), PAF-1 (880 ± 350 AU/L and 870 ± 150 AU/L) and BMI (26.5 ± 1.1 kg/m² and 26.3 ± 2.0 kg/m²) were significantly observed in the two groups of cerebral infarction compared with the healthy control subjects ($P < 0.01$), whereas decreased levels of HDL (1.24 ± 0.48 mmol/L, 1.23 ± 0.18 mmol/L) and tPA (0.28 ± 0.16 kIU/L, 0.25 ± 0.18 kIU/L) were detected significantly in the two groups of cerebral infarction compared with the healthy control subjects ($P < 0.01$). The difference of all above parameters between two patients' groups had no statistical significance ($P > 0.05$). In the patients with ACI and the patients with LCI, the ISI was negatively associated with the increased level of SBP, DBP, TG, ApoB, PAF-1 and BMI, but the ISI was positively associated with the decreased levels of HDL and ApoA, whereas the ISI was not associated with the levels of TC, LDL, Lp(a) and tPA. **Conclusions** IR which is the important risk factor in ACI and LCI plays an important part in both the atherosclerosis of large and medium cerebral arteries and the arteriosclerosis of small cerebral arteries.

近几年的研究表明,脑卒中已归属于以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为中心环节的代谢综合征的范畴^[1],但 IR 在动脉粥样硬化性脑梗死(atherosclerotic cerebral infarction, ACI)和腔隙性脑梗死(lacunar cerebral infarction, LCI)中的作用,迄今尚存在截然不同的两种观点^[2,3]。为此,我们测定了 48 例 ACI 和 38 例 LCI 患者的空腹血糖(FBG)及胰岛素(FIns)、糖负荷后 2 h 血糖(2hBG)及胰岛素(2hIns)、血脂及脂蛋白的浓度和血浆组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)及其抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAF-1)的活性,试图探讨 IR 在 ACI 和 LCI 中的致病作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入组标准 我院神经内科住院患者,首次发病,有典型的临床表现及定位体征,符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,经头部 CT 或 MRI 确诊。其中 ACI 组 48 例,男 25 例,女 23 例,年龄 62 ± 3 岁。头部 CT 或 MRI 显示梗死灶直径大于 20 mm。④LCI 组 38 例,男 20 例,女 18 例,年龄 60 ± 6 岁。头部 CT 显示梗死灶直径小于 15 mm,或头部 MRI 显示脑梗死灶直径小于 20 mm,位于脑白质。④对照组为我院同期体检的健康老年人 40 名,男 22 名,女 18 名,年龄 61 ± 4 岁。三组在年龄、性别、吸烟和饮酒方面比较差异无显著性($P > 0.05$)。

1.1.2 排除标准 ACI 与 LCI 并存患者;脑栓塞患者;脑梗死患者 ECG 心肌缺血改变,无肝肾疾病、糖尿病和恶性肿瘤病史,未服抗凝溶栓药物、 β 受体拮抗剂、利尿药和降脂药,2 周内无感染史。

1.2 血压测定和血标本采集

于清晨 6~8 时平卧位测右上臂血压后,空腹抽取肘前静脉血 8 mL。取 1.8 mL 血液加入抗凝管(含 0.13 mmol/L 枸橼酸钠液 0.2 mL),于 -4°C 条件下 2 500 r/min 离心 10 min,血浆保存于 -70°C 冰箱,测定

血浆 tPA 和 PAF-1 活性。另 6 mL 血液取血清保存于 -70°C 冰箱,测定 FBG、FIns、TC、TG、LDLC、HDLc、脂蛋白(a)、载脂蛋白 A 和载脂蛋白 B。空腹抽血后受试者立即口服葡萄糖液 200 mL (含葡萄糖 75 g),于第 120 min 抽取肘前静脉血 3 mL,置室温下 0.5 h 后离心(2 500 r/min),血清保存于 -70°C 冰箱,待测糖负荷 2 h 后的 2 hSG 和 2 hING。

1.3 血清葡萄糖浓度测定

在日立 7170 型自动生物化学分析仪上用葡萄糖氧化酶法测定血清葡萄糖浓度,试剂由上海科化一东菱诊断用品有限公司提供,批内 CV 为 0.87%,批间 CV 为 1.10%。

1.4 血清胰岛素浓度测定

用 G-C-1200 型放射免疫计数器(中国科大实业总公司生产)放射免疫法测定,试剂盒由中国原子能研究院提供,批内 CV < 10%,批间 CV < 15%。

1.5 血脂测定

在日立 7170 型自动生物化学分析仪上,采用氧化酶法测定血清 TG 浓度;酶法测定血清 TC 和 HDL 浓度;LDLC 由公式 $\text{LDLC} = \text{TG} - \text{HDLc} - \text{TG}/5$ 求出;采用免疫法测定血清载脂蛋白 A 和 B 浓度,免疫比浊法测定血清脂蛋白(a)浓度;试剂由日本第一株式会社提供。

1.6 血浆纤溶酶活性测定

参照文献[4]在 D-G3022A 型酶联免疫检测仪(华东电子管厂生产)上用发色底物法测定血浆 t-PA 活性,试剂盒由福建太阳生物技术公司提供。血浆 PAF-1 活性的测定方法与 tPA 相同,但血浆不酸化。

1.7 胰岛素敏感性指数的测定

按李光伟等^[5]的方法,以血清空腹血糖与 FIns 浓度乘积之倒数的自然对数作为 ISI。

1.8 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS10 软件行方差分析和直线相关分析。

2 结果

2.1 各组血清葡萄糖、胰岛素及胰岛素敏感性比较

动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)和LCI组的血清空腹血糖、FIns、2hBG和2hIns高于对照组,ISI低于对照组,差异有显著性($P < 0.01$)。上述各参数两组患者间比较差异无显著性($P > 0.05$,表1)。

表1. 动脉粥样硬化性脑梗死、腔隙性脑梗死与对照组的血清葡萄糖、胰岛素、胰岛素敏感性比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组 ($n=40$)	脑梗死组 ($n=48$)	腔隙性脑梗死组 ($n=43$)
FBG(mmol/L)	5.06 \pm 1.30	6.58 \pm 3.16 ^b	6.34 \pm 2.30 ^b
FIns(mIU/L)	6.95 \pm 2.76	13.63 \pm 9.13 ^b	13.35 \pm 8.08 ^b
2hBG(mmole/L)	6.78 \pm 2.53	9.22 \pm 2.29 ^b	9.19 \pm 2.51 ^b
2hIns(mIU/L)	31.1 \pm 37.5	99.0 \pm 54.3 ^b	98.4 \pm 53.9 ^b
ISI	-3.46 \pm 0.48	-4.20 \pm 0.24 ^b	-4.19 \pm 1.02 ^b

b为 $P < 0.01$,与对照组比较。

表2. 动脉粥样硬化性脑梗死、腔隙性脑梗死与对照组血压、血脂和血浆纤溶活性比较($\bar{x} \pm s$)

危险因素	对照组 ($n=40$)	脑梗死组 ($n=48$)	腔隙性脑梗死组 ($n=43$)
收缩压(mmHg)	122.3 \pm 11.7	150.2 \pm 18.2 ^b	152.4 \pm 13.6 ^b
舒张压(mmHg)	77.9 \pm 6.8	96.2 \pm 12.7 ^b	97.4 \pm 18.6 ^b
TC(mmole/L)	4.46 \pm 0.83	5.11 \pm 0.35 ^a	4.98 \pm 0.34 ^a
TG(mmole/L)	1.05 \pm 0.34	1.71 \pm 0.68 ^b	1.68 \pm 0.99 ^b
LDL(mmole/L)	2.71 \pm 0.87	3.06 \pm 0.29 ^b	3.01 \pm 0.40 ^b
HDL(mmole/L)	1.42 \pm 0.30	1.24 \pm 0.48 ^a	1.23 \pm 0.18 ^a
载脂蛋白A(g/L)	1.51 \pm 0.12	1.45 \pm 0.39 ^b	1.46 \pm 0.11 ^b
载脂蛋白B(g/L)	1.07 \pm 0.25	1.21 \pm 0.15	1.27 \pm 0.20
脂蛋白(a)(mg/L)	144 \pm 120	238 \pm 202 ^b	234 \pm 217 ^b
tPA(IU/L)	3.5 \pm 56.0	280 \pm 160 ^b	250 \pm 180 ^b
PAF-1(AU/L)	7.3 \pm 82.4	880 \pm 350 ^b	870 \pm 150 ^b
BMI(kg/m ²)	23.4 \pm 2.2	26.5 \pm 1.1 ^b	26.3 \pm 2.0 ^b

a为 $P < 0.05$,b为 $P < 0.01$,与对照组比较

2.2 各组血压、血脂、和血浆纤溶活性的比较

动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)和LCI组的收缩压、舒张压、TC、TG、LDL、载脂蛋白A、载脂蛋白B、脂蛋白(a)、PAF-1和BMI高于对照组,HDL、tPA低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。载脂蛋白B与对照组比较,差异无显著性($P > 0.05$)。两组患者上述各项参数比较,差异无显著性($P > 0.05$,表2)。

2.3 各组患者的胰岛素敏感性指数与血压、血脂和血浆纤溶活性的相关性分析

动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)、LCI患者的ISI

与收缩压、舒张压、TG、载脂蛋白B、PAF-1和BMI呈负相关,与HDL和载脂蛋白A呈正相关,与TC、LDL、脂蛋白(a)和tPA不相关(表3)。

表3. 两组患者的胰岛素敏感性指数与血压、血脂和血浆纤溶活性的相关性分析

危险因素	相关系数($r=$)		$P=$	
	脑梗死	腔隙性脑梗死	脑梗死	腔隙性脑梗死
收缩压	-0.32	-0.34	0.04	0.04
舒张压	-0.34	-0.35	0.04	0.04
TG	-0.35	-0.34	0.04	0.04
TC	-0.19	-0.17	0.13	0.15
HDL	0.32	0.31	0.04	0.05
LDL	-0.13	-0.11	0.25	0.28
载脂蛋白A	0.28	0.26	0.03	0.03
载脂蛋白B	-0.26	-0.29	0.04	0.04
脂蛋白(a)	0.01	0.01	0.98	0.87
tPA	0.04	0.04	0.74	0.74
PAF-1	-0.74	-0.73	0.00	0.00
BMI	-0.52	-0.51	0.00	0.00

3 讨论

研究表明,在排除一些混杂因素的影响后,ACI和LCI患者均存在严重的IR,而且ISI在ACI和LCI患者间无显著性差异,提示IR是ACI和LCI的危险因素。这与一些学者的研究结果不尽一致。Shinnozaki等^[2]曾报道ACI患者存在IR,但LCI患者不存在IR,并认为IR是脑的大、中动脉粥样硬化的致病因素。而就在同一时期内Zunker等^[3]的报道却相反,LCI患者存在IR,但ACI患者不存在IR,并认为IR是脑的小动脉、微动脉硬化的致病因素。

动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)和腔隙性脑梗死代表两种不同类型的脑动脉硬化性病损,前者是指脑的大、中动脉粥样硬化,后者是指脑的小动脉、微小动脉的玻璃样变。IR为冠心病和高血压病的独立危险因素^[1,6],这提示IR与动脉粥样硬化和小动脉玻璃样变密切相关。一些研究表明,颈动脉粥样硬化与脑的大、中动脉粥样硬化具有相关性^[7],而且缺血性脑血管病患者的颈动脉厚度与IR显著正相关^[8]。Vinters等^[9]早在1987年就发现,胰岛素可使人脑微动脉内皮细胞中的DNA合成增加,内皮细胞增生,微血管基膜增厚。可见IR与ACI和LCI的基本病变密切相关,本研究结果与此相符合。

研究证明, IR 与心血管病危险因素密切相关^[6, 10-12]。胰岛素可通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统使血压增高^[6, 10]。Cosi 等^[13]报道, IR 时的游离脂肪酸(FFA)通过激活丝裂原活化蛋白激酶抑制内皮的一氧化氮合酶, 使舒血管活性物质一氧化氮(NO)减少, 进一步使血压增高。IR 时脂酶、肝酯酶活性增高, 使 FFA、VLDL 和载脂蛋白 B 增高, HDL 分解增加; 同时脂蛋白脂酶(LPL)活性降低, 使 VLDL 中的 TG 分解减少。这些与脂代谢有关的酶活性的改变, 导致 IR 时的高 TG 血症、高载脂蛋白 B 血症和低 HDL 血症。胰岛素可调节 PAF-1 的生物合成: 胰岛素使大鼠脂肪细胞、内皮细胞的 PAF-1 基因持续表达^[14]; 健康人前臂动脉注入胰岛素后, 该部位的內皮表达的 PAF-1 显著增加^[15]。研究表明, PAF-1 活性增高降低血浆和动脉壁内的纤溶活性^[6]。本文结果与此相符合, ACI 和 LCI 患者的 ISI 与收缩压、舒张压、TG、载脂蛋白 B、PAF-1 水平正相关, 与 HDL 水平负相关, 提示 IR 可能通过这些代谢性危险因素参与脑动脉硬化的病理生理过程。

胰岛素抵抗(IR)时的高血糖和高胰岛素血症亦为动脉硬化的危险因素^[6, 10]。Nishikawa 等^[16]报道: 长期高血糖时机体糖基化终末产物(AGE)增加, 通过受体途径诱导单核细胞和巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-6 等细胞因子, 促进动脉壁的炎症反应和平滑肌增生; 通过非受体途径增加血管基质成分的合成, 使 LDL 沉积于内皮下, 并灭活 NO; 并与 FFA^[17]一起使活性氧增加以增强氧化应激。故认为 AGE 启动了动脉硬化的进程。不少学者^[6, 10]认为, 高胰岛素血症促使血液中的脂质沉积于动脉壁, 促进单核巨噬细胞转化为泡沫细胞, 并与 FFA^[13]一起刺激血管内皮细胞、平滑肌细胞和结缔组织的分化和增殖。本研究结果与此相符合, ACI 和 LCI 患者存在慢性高血糖和代偿性高胰岛素血症, 提示两者可能在脑动脉硬化中发挥重要的作用。

本研究认为, IR 可能为 ACI 和 LCI 的危险因素, 这与 Shinozaki 和 Zunker 的结论并行不悖。实际上两位作者看似矛盾的结论是受试者的选择及实验设计不同所致。高血压和糖尿病为 LCI 的主要病因, 但 Shinozaki 却将具有高血压病和糖尿病的患者排除在受试者之外, 因而在他的研究中 LCI 患者不存在 IR。Zunker 选择的受试者包含多种代谢性危险

因素, 尤其是 LCI 组包括了较多的糖尿病患者, 但未设对照组, 因而在他的研究中 ACI 患者不存在 IR。这或许就是两位作者为什么会得出不同结论的原因。本研究选择的受试者包括了多种危险因素, 但排除了糖尿病, 这就比较真实地反映了 ACI 和 LCI 的发病人群, 同时又排除了糖尿病对 ISI 的影响。因此, 结论比较可靠。

[参考文献]

- [1] Bloomgarden ZT. The 1st world congress on the insulin resistance syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2004, **27** (2): 602-609
- [2] Shinozaki K, Naribomi H, Shimizu T. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1996, **27** (1): 37-43
- [3] Zunker P, Schich A, Busdamann HC, et al. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy [J]. *Stroke*, 1996, **27** (2): 219-223
- [4] 王结义, 贾海燕, 宋海燕. 人血浆组织型纤溶酶原激活物及其抑制物活性的测定[J]. *中华医学检验杂志*, 1989, **12** (3): 163
- [5] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. *中华内科杂志*, 1993, **32** (10): 656-660
- [6] Reaven GM. The insulin resistance syndrome [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2003, **5** (5): 364-371
- [7] Bae HJ, Yoon BW, Kang DW, Koo JS, Lee SH, Kim KB, et al. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis: difference between extracranial and intracranial arteries [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, **21** (1-2): 112-119
- [8] 毛学惠, 董学英, 杨文慧. 缺血性脑血管病患者颈动脉粥样硬化与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *医学影像学杂志*, 2004, **14** (8): 618-619
- [9] Vinters HT, Reave S, Cossetello P, Girrin JP, More SA. Isolation and culture of cells derived from human cerebral microvessels [J]. *Cell Tissue Res*, 1987, **249**: 657-661
- [10] 杜小平, 杨期东. 胰岛素抵抗与脑梗死及其代谢性危险因素[J]. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 1998, **25** (5): 264-266
- [11] 赵旭燕, 李玉明, 王波. 胰岛素抵抗高血压大鼠胰岛素抵抗和血清瘦素水平对血脂的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (6): 656-658
- [12] 杜小平, 万卫民, 杨期东, 张乐, 刘尊敬. 脑梗死患者血浆组织型纤溶酶原激活物和抑制物活性的变化及其意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 339-342
- [13] Cosi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, et al. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle [J]. *J Clin Invest*, 2000, **105** (3): 311-320
- [14] Samad F, Pandey M, Bell PA, Loskutoff DJ. Insulin continues to induce plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in insulin resistant mice and adipocytes [J]. *Mol Med*, 2000, **6** (8): 680-692
- [15] Cammassi F, Morale M, Ferrini L, Dellomo G, Ferdeghini M, Pedrinelli R, et al. Local insulin infusion stimulates expression of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in normal subjects [J]. *Am J Med*, 1999, **107** (4): 344-350
- [16] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage [J]. *Nature*, 2000, **404** (2): 787-790
- [17] Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Gharrim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impair vascular reactivity in healthy subjects [J]. *Diabetes*, 2003, **53** (12): 2882-887

(此文编辑 胡必利)