

脑梗死合并代谢综合征患者脂联素水平与脑动脉狭窄的相关性

朱立勋, 丁素菊

(第二军医大学附属长海医院神经内科, 上海市 200433)

[关键词] 脂联素; 代谢综合征; 急性脑梗死; 脑动脉粥样硬化性狭窄

[摘要] 目的 探讨脑梗死合并代谢综合征患者脂联素水平与脑动脉狭窄的相关性。方法 对 74例因急性脑梗死入院的患者,根据国际糖尿病联盟代谢综合征诊断标准,分为代谢综合征组及非代谢综合征组。检测血清脂联素、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯及总胆固醇,借助核磁共振血管成像明确有无颅内、外动脉粥样硬化狭窄,计算各组的发生率。结果 代谢综合征组血清脂联素水平显著低于非代谢综合征组(2.759 mg/L比 3.538 mg/L, $P < 0.05$)。代谢综合征组血管狭窄发生率(85.0%)显著高于非代谢综合征组(64.7%),差异有统计学意义($P = 0.039$)。单因素 Logistic 回归分析表明脂联素与脑动脉硬化狭窄无显著相关性($OR = 1.272, P > 0.05$),代谢综合征与动脉粥样硬化狭窄呈正相关($OR = 3.09, P < 0.05$)。结论 脂联素水平下降是代谢综合征发病原因之一;代谢综合征与脑动脉粥样硬化狭窄相关;脂联素与脑动脉狭窄无明显相关性。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Relationship Between Adiponectin, Metabolic Abnormalities and Cerebral Artery Atherosclerotic Stenosis in Patients with Acute Cerebral Infarction Complicated by Metabolic Syndrome

ZHU Li-Xun, BIXiao-Ying and DING Su-Ju

(Department of Neurology, Changhai Hospital, the First Affiliated Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[KEY WORDS] Adiponectin; Metabolic Syndrome; Acute Cerebral Infarction; Atherosclerotic Stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between adiponectin, metabolic abnormalities and cerebral artery atherosclerotic stenosis in patients with acute cerebral infarction complicated by metabolic syndrome (MS). **Methods**

74 patients with acute ischemic stroke were studied who were hospitalized. All subjects were divided into MS group and non-MS group with the criteria of MS published by international diabetes federation (IDF). All patients underwent magnetic resonance angiography (MRA) to measure the intra- and extra-cranial atherosclerotic stenosis and reveal the incidences of stenosis. The values of plasma adiponectin were detected for all patients too.

Results The frequency of cerebral arterial stenosis in patients with acute cerebral infarction in MS group and non-MS group were 85.0% and 64.7%, respectively, and there was statistical significance between the two groups ($P = 0.039$). The patients with acute cerebral infarction complicated by MS showed lower levels of plasma adiponectin and higher values of serum triglyceride and the levels of serum total cholesterol ($P < 0.05$), low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol had no significant difference compared with the non-MS group ($P > 0.05$). The result of Logistic regression analysis indicated that MS was associated with atherosclerotic stenosis ($OR = 3.09, P < 0.05$) and the presence of plasma adiponectin was not the risk factor for cerebrovascular stenosis ($OR = 1.272, P > 0.05$). **Conclusion** The decrease of the levels of plasma adiponectin induced MS and was the cause of metabolic abnormalities. MS was associated with atherosclerotic stenosis.

The values of plasma adiponectin was not significantly associated with atherosclerotic stenosis.

脂联素 (adiponectin) 是一种主要由脂肪细胞分泌的细胞因子, 具有抗炎、抗动脉粥样硬化及抗胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 等作用。体内脂联素

水平的变化与遗传因素和糖尿病、高血压、高血脂及肥胖等心脑血管危险因素密切相关。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是糖、脂等多种代谢异常

[收稿日期] 2011-01-29

[作者简介] 朱立勋, 硕士研究生, 主治医师, Email为 zhulixun2011@sina.com。通讯作者丁素菊, 教授, 博士研究生导师。

聚集的一种病理状态,其核心病变是胰岛素抵抗。MS患者是脑卒中的高危人群,深入研究脑梗死合并MS患者血管及生化指标对判断脑梗死病情、预后以及指导治疗具有一定意义。脑梗死的重要病理改变为脑动脉狭窄,关于脑动脉狭窄与脂联素的相关性研究国内鲜有报道,本研究拟观察脑梗死合并MS患者脂联素水平及脑血管狭窄情况,以探讨MS患者脑梗死的发生机制,为脑卒中的防治提供新的参考和思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

选取2010年1月至11月在长海医院神经内科与脑血管病治疗中心住院的100例为研究对象,经头颅MRI DWI证实为新鲜脑梗死(发病时间72h内),并经颈部MRA对颅外或颅内动脉狭窄进行评估,均符合第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准,最后共有74例患者入组。根据患者有无合并MS将其分为脑梗死合并MS组(简称MS组,40例)和脑梗死不合并MS组(简称非MS组,34例)。

1.2 动脉狭窄的诊断

按照北美症状性颈动脉狭窄内膜切除研究中的方法,测量狭窄远端正常动脉、狭窄段、狭窄近端直径以及狭窄血管的长度。狭窄程度($\%$) = $(1 - \text{狭窄处直径} / \text{狭窄远端正常直径}) \times 100\%$ 。测量结果根据欧洲协会测量标准的评定:轻度狭窄为狭窄率 $< 50\%$,中度狭窄为狭窄率 $50\% \sim 69\%$,重度狭窄为狭窄率 $70\% \sim 99\%$,闭塞为狭窄率 100% 。本研究狭窄是指狭窄率 $\geq 50\%$ 。

1.3 代谢综合症的诊断标准

根据2005年国际糖尿病联盟提出的定义:(1)中心性肥胖(中国男性腰围 ≥ 90 cm,女性腰围 ≥ 80 cm);(2)合并以下指标中的两项:①高血压:收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg或已确诊为高血压并治疗者;②高血糖:空腹血糖(FBG) ≥ 6.1 mmol/L和(或)餐后2h血糖 ≥ 7.8 mmol/L或已确诊为糖尿病并治疗者;③空腹血甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L;④空腹血高密度脂蛋白胆固醇(HDL)男性 < 0.9 mmol/L,女性 < 1.1 mmol/L。

1.4 排除标准

排除TOAST分型中的心源性脑栓塞及不明原因卒中及其他原因卒中;各种类型冠心病患者、手术或其他应激情况下的患者;合并有严重肝肾功能损害者;合并各种急慢性感染性疾病患者;长期口服噻

唑烷二酮类药物及调脂药物者及糖尿病应用胰岛素治疗者。

1.5 人体参数测定

腰围为腋中线肋弓下缘与髂嵴最上缘之中点周径;使用指定的血压计,由专人测定,每次均测同一上肢坐位血压。所有受试者禁食8~10h于清晨空腹抽取肘静脉血3 mL,待EDTA抗凝后30 min内3000 r/min离心10 min分离血浆,置于 -80°C 冰箱中保存用于脂联素测定(血清脂联素定量酶联免疫吸附试验试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司)。另外抽取5 mL血待凝固后直接检测FBG、总胆固醇(TC)、TG、HDL和LDL胆固醇(LDLC)等指标,均用日立7170全自动生化分析仪和配套试剂测定,严格按照操作步骤完成。

1.6 统计学方法

所有数据处理用SPSS18.0统计软件完成。首先对所有定量资料行正态性检验,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M \pm QR$ 表示。正态分布资料两组间比较采用 t 检验,非正态资料行秩和检验,率的比较采用 χ^2 检验。指标间相关性分析中计数资料及等级资料采用单因素Logistic回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清脂联素水平及基线资料

MS组与非MS组性别、年龄、吸烟状况、高血压病及糖尿病患病率、FBG、TC、HDL、LDL水平差异无统计学意义($P > 0.05$);脂联素、腰围、TG水平差异有统计学意义($P \leq 0.05$,表1)。

表1. 两组脂联素水平及基线资料比较

Table 1. Levels of adiponectin and baseline data in two groups

项目	MS组 (n=40)	非MS组 (n=34)	P值
男女(例)	28/12	23/11	0.51
年龄(岁)	58.41 \pm 9.44	58.15 \pm 9.04	0.53
吸烟	25.0%	26.5%	0.54
高血压病	72.5%	61.8%	0.23
糖尿病	45.0%	29.4%	0.12
腰围(cm)	91.10 \pm 4.58	82.47 \pm 0.92	< 0.001
FBG(mmol/L)	5.55 \pm 1.82	5.25 \pm 1.78	0.63
TC(mmol/L)	4.65 \pm 1.04	4.51 \pm 0.92	0.844
TG(mmol/L)	2.04 \pm 1.14	1.64 \pm 0.82	0.020
HDL(mmol/L)	0.90 \pm 0.26	0.98 \pm 0.34	0.191
LDL(mmol/L)	2.96 \pm 0.82	2.78 \pm 0.72	0.786
SBP(mmHg)	144.53 \pm 13.92	142.65 \pm 13.44	0.99
DBP(mmHg)	81.85 \pm 9.56	84.38 \pm 10.22	0.910
脂联素(mg/L)	2.759	3.538	0.05

2.2 脑血管狭窄发生情况

MS组脑血管狭窄发生率(85.0%)显著高于非MS组(64.7%),差异有统计学意义($P=0.039$)。

2.3 脑血管狭窄与其可能影响因素单因素 Logistic 回归分析

选取上述有意义的指标脑血管狭窄率、血清脂联素、TG、腰围,以MS组与非MS组总血管狭窄为应变量,以脂联素、TG及腰围为自变量,行单因素 Logistic 回归分析,发现脑血管狭窄与MS正相关,与脂联素、TG及腰围无明显相关(表2)。

表 2. 脑血管狭窄与影响因素单因素 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of atherosclerotic stenosis and metabolic syndrome

变量	B	SE	Wald	OR	P 值
MS	1.128	0.570	3.920	3.091	0.048
TG	0.74	0.364	1.784	2.095	0.182
腰围	0.078	0.042	3.429	1.081	0.064
脂联素	0.241	0.614	0.154	1.272	0.695

3 讨论

高血压病、糖尿病及血脂代谢紊乱等代谢异常是动脉粥样硬化性脑梗死的高危发病因素。MS是脑卒中高危因素的聚集,其核心病变是胰岛素抵抗^[1]。脂联素是人体内含量最丰富的一种保护性激素。脂联素的两种受体 AdipoR1 和 AdipoR2 在人体各器官包括巨噬细胞和动脉粥样硬化损伤区大量表达^[2],它们与脂联素结合后发挥抗炎、抗动脉粥样硬化及抗胰岛素抵抗作用^[3]。

本实验发现,脑梗死合并MS者较不合并MS者脂联素水平明显下降,伴有甘油三酯及腰围明显升高。

我们知道,胰岛素通过磷脂酰肌醇 3 激酶-磷酸肌醇依赖性激酶 1 蛋白激酶 B 途径在葡萄糖、脂肪及蛋白质的合成反应中发挥重要作用。胰岛素抵抗是由于胰岛素与其受体结合或结合后作用障碍使得胰岛素正常的生理功能受影响而表现为MS的各种临床表现。胰岛素抵抗状态下胰岛素抑制脂肪组织分解作用减弱,导致肝脏合成大量的TG,并引起血中VLDL、LDL合成增加,伴有血HDL减少,从而形成脂代谢紊乱。在本研究中,与非MS组相比,MS组脂代谢紊乱主要以TG升高为主,而HDL、LDL等两组无明显差异,这可能与本实验样本量少有关。

本实验MS组患者腰围明显增加。腰围是腹部

肥胖最敏感的指标,而肥胖是MS诊断的必要条件。肥胖患者脂肪组织丰富。脂肪组织是一个巨大的内分泌器官,能产生大量的与葡萄糖代谢、血脂代谢及炎症因子等有关的激素和细胞因子等^[4-6]。肥胖患者脂肪细胞和巨噬细胞的内分泌功能紊乱,使得促炎和糖尿病等脂肪细胞因子处于高分分泌状态,机体产生慢性低度炎症并增加MS的风险^[7]。

脂联素具有与胰岛素类似的作用,脂联素抗胰岛素抵抗作用主要表现在改善糖脂代谢及抑制炎症上。研究表明,脂联素与其受体 AdipoR1 和 AdipoR2 结合后主要通过以下机制抗胰岛素抵抗:抑制炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)信号转导,增加胰岛素受体后的信号强度;④通过腺苷酸活化蛋白激酶、丝裂原活化蛋白激酶等途径及提高过氧化物增殖物激活型受体 α 的活性,增加肝脏及肌肉脂肪氧化、葡萄糖的摄入及肝脏HDL的合成,从而降低血糖、TG、LDL及TC,升高HDL^[8-9]。因而,当体内脂联素下降时,MS发病率高。本实验MS组脂联素水平明显下降,是MS发病原因之一。

脑梗死最重要的病理改变为颅内外血管狭窄。本研究脑梗死入组对象总的血管狭窄发生率为75.0%。其中,MS组血管狭窄发生率(85.0%)明显高于非MS组(64.7%)患者。行单因素 Logistic 回归分析发现血管狭窄与MS相关,与脂联素无相关性。

在一个研究中,将表达人脂联素的腺病毒重组体处理载脂蛋白E基因缺陷小鼠,观察14天后发现,主动脉窦处的动脉粥样硬化斑块形成明显被抑制30%^[10]。而基础研究表明,脂联素能与内皮细胞下胶原结合沉积受损伤的动脉壁通过以下途径发挥其抗动脉粥样硬化作用:通过环磷酸腺苷/蛋白激酶A依赖途径抑制活性氧产生以及对TNF- α /NF- κ B途径的抑制效应而发挥调控内皮细胞的炎症反应^[11-13];④抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化^[14];④抑制血管平滑肌细胞增殖^[15];通过提高肝脏合成HDL而发挥其胆固醇逆转运功能、抗氧化功能和抗炎作用^[9];通过对血管舒张因子一氧化氮(NO)生成的影响发挥其胰岛素样血管活性,从而增强血管舒张、抑制血小板聚集、单核细胞黏附以及血管平滑肌细胞增殖等作用而对血管系统起着保护作用^[16]。另外,国内李长江等^[17]研究也表明,脂联素通过抑制血管壁黏附分子的表达来抗动脉粥样硬化;脂联素还通过上调泡沫细胞三磷酸腺苷结合盒转运体A1表达及促进泡沫细胞内胆固醇的外流及

分解发挥其抗动脉粥样硬化的作用^[18]。

脂联素具有抗动脉粥样硬化作用,但在本实验入组人群中,其与脑血管狭窄无明显相关性。这表明在本入选人群中脂联素的保护性作用不明显。影响动脉粥样硬化的因素很多,在本实验中,低脂联素血症使得脂联素抗胰岛素抵抗作用降低,从而加剧代谢紊乱,加重 MS 的临床表现,使得脂代谢紊乱等危害因素较脂联素等保护性因素占主要作用可能是其原因之一,也可能与样本量小以及狭窄斑块性质有关。

通过本实验我们发现脑梗死合并 MS 患者动脉狭窄发生率高,血清脂联素水平下降明显;脑动脉狭窄与脂联素无明显相关性,与 MS 明显相关。说明在本研究中脂联素的保护作用较其他破坏因素弱,提高脂联素水平可为脑梗死治疗提供临床参考。

[参考文献]

- [1] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al Implication of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines [J]. *Circulation*, 2004, 110(6): 227-239
- [2] Chinetti G, Zanadski C, Fruchart JC, et al Expression of adiponectin receptor in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptor PPAR alpha PPAR gamma and LXR [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (1): 151-158
- [3] Mantzoros CS, Li T, Manson JE, et al Circulating adiponectin levels are associated with better glycaemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4542-4548
- [4] Yamachi T, Kamon J, Waki H, et al The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity [J]. *Nat Med*, 2001, 7: 941-946
- [5] Ran J, Hirano T, Fukui T, et al Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension related insulin resistance [J]. *Metabolism*, 2006, 55: 478-488
- [6] Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombo-genic cardiovascular disease risk factors among men [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 157: 495-503
- [7] Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, et al Low plasma levels of adiponectin are associated with low risk for future cardiovascular events in patients with clinical evident vascular disease [J]. *Am Heart J*, 2007, 154(4): e1 - e7.
- [8] 魏文清. 脂联素的研究现状与展望 [J]. 标记免疫分析与临床, 2007, 14(2): 122-125.
- [9] Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(4): 1091-095
- [10] Okamoto Y, Kohara S, Ouchi N, et al Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2002, 106: 2767.
- [11] Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006, 12(2): 163-168
- [12] Li R, Wang WQ, Zhang H, et al Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/NOS activity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293 (6): E1703-E1708
- [13] Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, et al Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway [J]. *Diabetes*, 2006, 55(6): 1840
- [14] Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006, 12(2): 163-168
- [15] Wang Y, Lam KS, Xu JY, et al Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner [J]. *Biol Chem*, 2005, 280(18): 341-347.
- [16] Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(6): 473-480
- [17] 李长江, 张梅, 孙惠文, 等. 血管局部转染脂联素基因的抗动脉硬化作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(7): 549-550
- [18] 徐萍, 陈连凤, 王晋峰, 等. 脂联素对泡沫细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达及细胞内胆固醇含量的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(6): 427-430

(此文编辑 许雪梅)