

脑梗死合并代谢综合征患者脂联素水平与代谢紊乱的关系

朱立勋¹, 陆学胜¹, 丁素菊²

(1. 上海长宁区中心医院神经内科, 上海市 200336; 2. 第二军医大学附属长海医院, 上海市 200433)

[关键词] 脂联素; 代谢综合征; 急性脑梗死; 危险因素

[摘要] **目的** 探讨脑梗死合并代谢综合征(MS)患者脂联素水平及其与代谢紊乱的相关性。**方法** 根据国际糖尿病联盟(IDF)MS诊断标准,将74例急性脑梗死患者分为MS组及非MS组;根据患者脑梗死危险因素多少将MS组进一步分为三危险因素MS组和四危险因素及以上MS组。检测各组血浆脂联素和血清高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)及总胆固醇(TC)水平,并行多因素直线相关分析。**结果** MS组脂联素水平较非MS组明显降低,同时伴有TG明显升高;四危险因素及以上MS组脂联素水平较三危险因素MS组明显降低,同时伴有TG水平升高及HDL水平降低;脂联素水平与TG水平呈负相关($b = -1.089, b' = -0.317, P = 0.002$)。**结论** 脑梗死合并MS患者脂联素水平低;脂联素与代谢紊乱存在相关性。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Analysis of the Relationship Between Adiponectin and Metabolic Abnormalities in Patients with Acute Cerebral Infarction Complicated by Metabolic Syndrome

ZHU Li-Xun¹, LU Xue-Sheng¹, and DING Su-Ju²

(1. Department of Neurology, Changning Hospital, Shanghai 200336, China; 2. Department of Neurology, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China)

[KEY WORDS] Adiponectin; Metabolic Syndrome; Acute Cerebral Infarction; Risk Factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between adiponectin and metabolic abnormalities in patients with acute cerebral infarction complicated by metabolic syndrome (MS). **Methods** 74 hospitalized patients with acute ischemic stroke were studied. All subjects were divided into MS group and non MS group with the criteria of MS published by international diabetes federation (IDF). For patient with MS, we divided it into three MS components group and four or five MS components group. The level of plasma adiponectin and serum TC, TG, LDL, HDL were detected by EILSA technology and the relationship between adiponectin and serum TC, TG, LDL, HDL were examined by Multiple linear regression analysis. **Results** The patients with acute cerebral infarction complicated by MS showed lower levels of plasma adiponectin and higher levels of serum TG compared with control group ($P < 0.05$). In four or five MS components group, the value of plasma adiponectin decreased obviously compared with control group and the levels of Serum TG, TC, LDL and HDL increased or decreased compared with control group ($P < 0.05$). The result of Multiple linear regression analysis indicated that the levels of plasma adiponectin was significantly associated with TG inversely ($b = -1.089, b' = -0.317, P = 0.002$). **Conclusions** The value of plasma adiponectin in patients decreased obviously compared with control group. Plasma adiponectin was significantly associated with TG.

代谢综合征(MS)是糖、脂等多种代谢异常聚集的病理状态,MS患者是脑卒中的高危人群,是临床检测的重点。脂联素具有抗胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化及抗炎等作用,其水平变化与高血压、糖尿

病、高血脂、肥胖及遗传因素等心脑血管危险因素密切相关。本研究观察脑梗死合并MS患者与不合并MS患者的脂联素水平的差异,研究脂联素与血脂紊乱的相关性。

[收稿日期] 2011-10-24

[作者简介] 朱立勋,硕士,主治医师,研究方向为脑血管病,E-mail 为 zhulixun2011@sina.com。陆学胜,硕士,主任医师,研究方向为脑血管病。通讯作者丁素菊,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为脑血管病。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

收集2010年1月~2010年11月长海医院及长宁区中心医院神经内科住院脑梗死患者107例,均经头颅DWI证实为新鲜脑梗死(发病72 h内),且均符合第四届全国脑血管病会议制定的诊断标^[1]。MS诊断标准为2005年IDF提出的定义^[2]:(1)中心性肥胖(中国女性腰围≥80 cm,男性腰围≥90 cm);(2)合并以下指标中的两项:①高血糖:空腹血糖(FBG)≥6.1 mmol/L,和/或餐后2 h血糖(2 hP-BG)≥7.8 mmol/L,或已确诊为糖尿病并接受治疗者;②高血压:收缩压≥140 mmHg,和/或舒张压≥90 mmHg,或已确诊为高血压并接受治疗者;③空腹血高密度脂蛋白胆固醇(HDLC):男性<0.9 mmol/L、女性<1.1 mmol/L;④空腹甘油三酯(TG)≥1.7 mmol/L。排除标准:根据急性缺血性脑卒中TOAST分型,收集动脉粥样硬化型脑梗死;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;手术、各种类型冠心病患者或有其他应激情况的患者;合并各种急慢性感染性疾病患者;合并有严重肝肾功能损害者。最后共有74例患者入组。首先分为两组,即脑梗死合并MS 40例(MS组);脑梗死不合并MS 34例(非MS组)。根据MS患者脑梗死危险因素如肥胖、血压高低、血糖水平及血脂紊乱等危险因素的多少将MS组进一步分为三危险因素MS组19例和四危险因素及以上MS组21例。

1.2 方法

经患者同意,所有患者禁食8~10 h后于清晨空腹抽取肘静脉血3 mL,EDTA抗凝后30 min内3 kr/min离心10 min,收集血浆,置于-80℃保存,并一次性用于脂联素测定。脂联素酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。同时空腹抽取5 mL静脉血,直接检测TC、FBG、HDL、TG及LDL等。并测量患者的血压及腰围。血压测量使用指定血压计,每次均测同一上肢坐位血压,间隔10 min,连续测量3次,取平均值为个体血压,由专人测定。腰围为髂嵴最上缘之中点与腋中线肋弓下缘周径;另外,对入组病例的一般状况如年龄、性别、吸烟状况、高血压病及糖尿病患病率等进行统计。

1.3 统计学处理

所有数据处理用SPSS 11.0统计软件完成。定量资料均行正态性检验, $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间

距)表示。率的比较采用 χ^2 检验,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。双变量定量指标间进行Spearman直线相关分析,多变量间行定量指标的多元逐步回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

MS组和非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水平等差异无统计学意义($P > 0.05$);脂联素、腰围、TG水平等差异有统计学意义($P < 0.05$;表1)。进一步将MS组分为三危险因素MS组和四危险因素及以上MS组,两组性别、年龄、高血压病及糖尿病患病率、吸烟状况、FBG、TC、LDL水平差异无统计学意义($P > 0.05$);腰围、脂联素、HDL、TG、SBP、DBP水平差异均有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

表 1. MS组与非MS组脂联素及其他指标的比较
Table 1. Levels of adiponectin and other datas between MS group and non-MS group

临床资料	MS组($n=40$)	非MS组($n=34$)
男/女(例)	28/12	23/11
年龄(岁)	58.41±9.44	58.15±9.04
吸烟(例)	10(25.0%)	9(26.5%)
高血压病(例)	29(72.5%)	21(61.8%)
糖尿病(例)	18(45.0%)	10(29.4%)
腰围(cm)	92.71±2.25 ^a	86.19±3.72
FBG(mmol/L)	5.55(5.37,6.03)	5.25(4.89,5.90)
TC(mmol/L)	4.65±1.04	4.51±0.92
TG(mmol/L)	2.04(1.77,2.29) ^a	1.64(1.41,1.88)
HDL(mmol/L)	0.90(0.86,0.99)	0.98(0.93,1.11)
LDL(mmol/L)	2.96±0.82	2.78±0.72
SBP(mmHg)	144.53±13.92	142.65±13.44
DBP(mmHg)	81.85±9.56	84.38±10.22
脂联素(mg/L)	2.759±3.02 ^a	3.538±2.94

a 为 $P < 0.05$,与非MS组比较。

2.2 相关分析

以脂联素水平为应变量,年龄、腰围、FBG、TG、TC、HDL、LDL、SBP、DBP为自变量,进行双变量Spearman's相关分析,结果显示年龄、腰围、TG、HDL、SBP、DBP与脂联素水平相关,其对应的 r 值分

别为 -0.306、-0.474、-0.283、0.426、-0.422、-0.446(对应 *P* 值分别为 0.008、<0.01、0.015、<0.01、<0.01、<0.01)。进一步以年龄、腰围、TG、HDL、SBP 及 DBP 为自变量,以脂联素为应变量行多元线性逐步回归分析,TG 及腰围进入方程,表明其与脂联素具有相关性(表 3)。

表 2. 不同危险因素 MS 组间脂联素及其他指标的比较
Table 2. Levels of adiponectin and other datas in different risk factor MS groups

临床资料	三危险因素 MS (<i>n</i> = 19)	四危险因素及以上 (<i>n</i> = 21)
男/女(例)	11/8	17/4
年龄(岁)	58.76 ± 9.78	59.46 ± 9.08
吸烟(例)	2(10.5%)	8(38.1%)
高血压病(例)	13(68.4%)	16(76.2%)
糖尿病(例)	10(52.6%)	13(38.1%)
腰围(cm)	90 ± 6	94 ± 4 ^a
FBG(mmol/L)	5.50(5.42,5.93)	5.60(5.46,6.01)
TC(mmol/L)	4.56 ± 1.11	4.75 ± 0.97
TG(mmol/L)	1.26(1.04,1.37)	2.35(2.18,2.43) ^a
HDL(mmol/L)	0.97(0.79,1.08)	0.82(0.69,1.46) ^a
LDL(mmol/L)	2.96 ± 0.77	2.97 ± 0.89
SBP(mmHg)	148.95 ± 12.90	140.52 ± 13.86 ^a
DBP(mmHg)	85.84 ± 9.45	78.24 ± 8.29 ^a
脂联素(mg/L)	4.99 ± 1.55	1.89 ± 0.85 ^a

a 为 *P* < 0.05,与三危险因素 MS 组比较。

表 3. 相关分析
Table 3. Correlation analysis

入选项	偏回归系数	标准误	标准化偏回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常数	1.457	4.675		0.312	0.756
TG	-1.089	0.338	-0.317	-3.220	0.002
腰围	-0.093	0.040	-0.229	-2.318	0.023

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发病的高危因素。MS 是脑卒中高危因素的聚集。研究发现 MS 患者发生脑卒中的风险是非 MS 患者的 3 倍,其病死率也增加了 5~6 倍^[3]。MS 患者是临床检测的重点。脂联素是人体内白色脂肪细胞分泌的含量最丰富的一种脂源性保护性激素。脂联素的两种受体 AdipoR1 与 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^[4]。这两种受体与脂联素结合后可发挥抗炎、抗胰岛素抵抗及抗动脉粥样硬化作用。

在一项前瞻性研究中发现,脂联素水平较低的健康个体发生 2 型糖尿病的概率为脂联素水平高者的 9.3 倍^[5]。在另一项研究中也发现脂联素基因突变常伴有明显的低脂联素血症、高血压、高脂血症、糖代谢紊乱及冠状动脉性疾病等^[6,7]。国内汪学军^[8]、樊敬峰等^[9]的研究也表明糖尿病及肥胖患者脂联素水平明显下降。关于脑梗死与脂联素的关系,蔡景英^[10]的研究以及 Chen 等^[11]的研究发现脑梗死患者平均血浆脂联素水平显著低于空白对照组;并且有作者发现血清脂联素水平与脑卒中类型、病变范围有关^[12]。免疫组织学研究也已明确,当脑梗死发生后,脂联素能与血管内皮细胞的胶原 I、Ⅲ、V 特异性结合,在损伤的血管内皮及内皮间隙聚集,通过内皮依赖性一氧化氮合酶机制,参与血管损伤修复,阻止脑缺血损伤,施加脑保护作用,使得血浆脂联素因损耗而下降^[13]。那么,脑梗死合并 MS 患者其脂联素水平如何呢?

本实验的研究对象均为脑梗死患者,无正常对照研究人群。本研究发现 MS 组脂联素均数为 2.759 mg/L,非 MS 组为 3.538 mg/L,合并 MS 脑梗死组较非 MS 组脂联素下降明显,即作为多种危险因素聚集的 MS 组血浆脂联素水平进一步下降。以代谢紊乱严重性对 MS 组患者进一步分组后发现,四危险因素及以上组较三危险因素组脂联素水平下降,同时伴 HDL 和 SBP、DBP 降低及 TG、腰围升高。以上研究表明:代谢紊乱越严重,脂联素下降越明显;脂联素水平与 HDL 水平和 TG 水平等代谢紊乱及腰围、SBP 和 DBP 存在相关性。双变量相关分析示脂联素水平与腰围、TG 水平、年龄、SBP 及 DBP 均呈负相关,与 HDL 水平呈正相关;多元线性相关分析显示脂联素水平与 TG 水平及腰围呈负相关。Sattar 等^[14]的研究表明,脂联素水平与 TC、TG、LDL 水平等呈负相关,而与 HDL 水平正相关。

MS 的核心病变是胰岛素抵抗(IR)^[15],IR 可引起 TG、LDL 及 TC 水平升高,HDL 水平下降。研究表明^[16],脂联素主要通过以下机制拮抗 IR 的作用,从而降低 FBG、TG、LDL 及 TC 水平,升高 HDL 水平等:①抑制脂肪组织中肿瘤坏死因子 α(TNF-α)信号转导,从而抗 IR。IκB-α 是 TNF-α 介导的 NF-κB 通路的抑制分子,脂联素通过激活环 cAMP- PKA 信号通路,抑制 IκB-α 的降解,从而抑制 TNF-α 诱导的下游分子的活动,如 IL-6、IL-8 及 C 反应蛋白的激

活及细胞黏附分子表达引起的单核巨噬细胞的聚集,减轻脂肪组织及血管内皮细胞的炎性反应,减轻 IR^[17,18]。②通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)等途径及提高过氧化物增殖物激活型受体 α (PPAR α)活性,增加肝脏及肌肉中脂肪酸氧化、葡萄糖摄入并增加肝脏HDL合成。

郑其亮等^[19]的研究发现洛伐他汀对血清脂联素浓度有影响,并且一些新的提高脂联素药物已进入临床试验阶段。通过本实验我们发现脑梗死合并MS患者脂联素下降明显,并且代谢紊乱越严重,脂联素下降越明显;脂联素与代谢紊乱相关。这为进一步研究提高脂联素水平治疗脑梗死合并MS患者提供有益的探索。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(29): 379-388.
- [2] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition[J]. Lancet, 2005, 366(9491): 1059-1062.
- [3] Isomaa B, Aimagren P, Tuomi T, et al. cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome[J]. Diabetes Care (S0149-5992), 2001, 24: 683-689.
- [4] Chinetti G, Zambadski C, Fruchart J C, et al. Expression of adiponectin receptor in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptor PPAR α , PPAR γ , and LXR[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(1): 151-158.
- [5] Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population[J]. Diabetes Care, 2003, 26(7): 2015.
- [6] Staiger H, Haring HU. Adipocytokines: Fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005, 113(2): 67.
- [7] Chan DC, Watts GF, Ng TW, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of triglyceride-rich lipoprotein metabolism[J]. Clin Chem, 2005, 51(3): 578.
- [8] 汪学军, 姜志胜, 黄佳克. 2型糖尿病合并肥胖患者脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 535-538.

- [9] 蔡景英, 柳亢宗, 朱丽华. 2型糖尿病血清脂联素水平与糖脂代谢异常的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(12): 108-110.
- [10] 樊敬峰. 急性脑梗死患者脂联素、胰岛素与高敏C反应蛋白表达的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 777-778.
- [11] Chen MP, Tsai JC, Chung FM, et al. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 821-826.
- [12] Bang OY, Saver JL, Oviagele B, et al. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis[J]. Neurology, 2007, 68(22): 1931-1937.
- [13] Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms[J]. Circulation, 2008, 117(2): 216-223.
- [14] Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis[J]. Circulation, 2006, 114(7): 623-629.
- [15] 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.
- [16] 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): 1091-1095.
- [17] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor α [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 2062-2068.
- [18] Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27: 84-91.
- [19] 郑其亮, 钟江华, 张光星. 洛伐他汀对急性心肌梗死患者血清脂联素浓度的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(16): 523-525.

(此文编辑 李小玲)