

本文引用: 王磊, 张保朝. 脑小血管病与胰岛素抵抗相关性的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(6): 547-552.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.06.013.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-06-0547-06

· 文献综述 ·

脑小血管病与胰岛素抵抗相关性的研究进展

王磊, 张保朝

1. 新乡医学院研究生院, 河南省新乡市 453000; 2. 南阳市中心医院神经内科, 河南省南阳市 473000

[摘要] 脑小血管病(CSVD)指各种病因影响脑小血管所导致的一系列临床影像病理综合征, 具有起病隐匿、发病率高、易复发的特点。胰岛素抵抗(IR)是指机体对胰岛素的敏感性降低。近年来, 越来越多的研究证实 IR 与 CSVD 的影像学特征的发生发展相关, 但机制尚不明确。本文就 IR 与 CSVD 的关系的研究及可能机制进行综述, 以期脑小血管病的防治提供参考。

[关键词] 脑小血管病; 胰岛素抵抗; 神经影像学; 内皮功能障碍; 动脉粥样硬化; 炎症

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between cerebral small vessel disease and insulin resistance

WANG Lei, ZHANG Baochao

1. Graduate School of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Department of Neurology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

[ABSTRACT] Cerebral small vessel disease (CSVD) refers to a series of clinical imaging pathological syndromes caused by various etiologies affecting cerebral small vessels, which have the characteristics of insidious onset, high incidence and easy recurrence. Insulin resistance (IR) is a decrease in the body's sensitivity to insulin. In recent years, more and more studies have confirmed that IR is associated with the occurrence and development of imaging features of CSVD, but the mechanism is still unclear. This article reviews the relationship between IR and cerebral small vessel disease and its possible mechanism, in order to provide reference for the prevention and treatment of cerebral small vessel disease.

[KEY WORDS] cerebral small vessel disease; insulin resistance; neuroimaging; endothelial dysfunction; atherosclerosis; inflammation

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是由于各种病因影响脑内直径 $<200\ \mu\text{m}$ 的小动脉及其分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征。流行病学调查显示, 65 岁以上人群中 80% 存在 CSVD, 90 岁以上人群达到 100%^[1-2]。由于难以直接观察 CSVD 的发生及变化, 因此临床上多以神经影像学特征作为 CSVD 的观察指标。CSVD 的特征性影像学表现主要包括脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、腔隙性脑梗死(lacunar infarctions, LI)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)、扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)^[3], 但是因

为其起病隐匿, 缺乏特异性的症状, 影响早期诊断和治疗。因此, 早期识别和干预 CSVD 的危险因素尤为重要。相关研究表明胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)能够促进氧化应激、参与炎症反应、损害血管内皮及血脑屏障, 导致 CSVD 进展^[4]。本文结合国内外最新文献复习, 总结 IR 对 CSVD 的影响及可能的发病机制, 以期脑小血管病的防治提供新思路。

1 胰岛素抵抗

1.1 IR 的概念

IR 是指体内组织或靶细胞对胰岛素的敏感性

[收稿日期] 2023-06-28

[修回日期] 2023-08-12

[基金项目] 河南省科技发展计划(202102310079)

[作者简介] 王磊, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病的诊疗与防治, E-mail: 23205905@qq.com。通信作者张保朝, 教授, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向为脑血管病的诊疗与防治, E-mail: zbc17777@163.com。

降低,主要表现为对葡萄糖的摄取和利用障碍。在IR初期阶段,机体为了维持血糖水平,会刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素增加,从而产生高胰岛素血症。然而随着 β 细胞功能减退,机体无法产生足够多胰岛素,胰岛素敏感性降低,会出现糖耐量降低,最终导致2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。

1.2 测定方法

目前,测定IR的“金标准”是高胰岛素正葡萄糖钳夹试验,但是操作繁琐,技术要求高,限制了其广泛应用。目前临床上多采用稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)来反映IR的程度。近年来甘油三酯葡萄糖(triglyceride glucose, TyG)指数因为其具有更简单、更经济、更易行等优点被广泛应用,该指数的计算公式为: $\ln[\text{空腹甘油三酯}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹葡萄糖}(\text{mg/dL})/2]$ ^[5]。目前多数研究均采用HOMA-IR或TyG指数估计IR,并且在相关研究中证实了上述指标的准确性^[6-7]。

2 IR与CSVD的特征性影像学表现

2.1 IR与LI

LI是脑深部穿支动脉闭塞引起的脑组织的缺血坏死灶,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上表现为直径3~20 mm的圆形或卵圆形的T1WI低信号, T2WI及FLAIR高信号,占缺血性脑卒中的25%~35%^[8]。多项研究结果证实了IR与LI相关。Lee等^[9]采用HOMA-IR法测定IR,对韩国2326名受试者随访8年发现,18.1%的受试者出现IR(HOMA-IR \geq 2.56)。LI组($n=188$)中出现IR的受试者比例高于无LI组($n=2138$)(27.7%比17.3%, $P<0.001$), LI组HOMA-IR水平显著高于无LI组($P=0.002$),多因素回归分析后发现IR与单发LI的发生呈显著正相关($P=0.006$)(OR=1.69, 95% CI:1.16~2.46)。另外,他们发现IR与LI严重程度呈正相关($P<0.001$)(OR=1.76, 95% CI:1.21~2.56)。另一项纳入了934名受试者的社区研究首次前瞻性地研究了IR与新发LI的关系,研究者用主成分分析来将胰岛素的对数转换值、HOMA-IR等多种代谢指标进行聚类重新定义IR评分,然后间隔10年对患者完成2次头颅MRI成像并且对比结果,结果发现IR评分每增加1个标准差,发生LI的概率增加1.33倍。IR评分越高的受试者,出现较小的腔隙(3~7 mm)和较大的腔隙(7~20 mm)的几率都越大,并且对较大的腔隙的影响程度更大,表

明IR是腔隙病变的重要危险因素^[10]。Yang等^[11]的一项横断面研究同样证明了IR组($n=34$)相比非IR($n=122$)组在影像学发现腔隙的比例具有明显的差异(55.88% vs 23.77%, $P<0.01$),上述研究结果均表明IR是LI的重要危险因素。

2.2 IR与WMH

WMH是多种原因致使皮质下或脑室周围脑白质弥漫的斑点或斑片状改变。在MRI上T1WI上呈等或低信号, T2WI及FLAIR上呈高信号。韩国一项纳入2417名健康成年人的回顾性队列研究发现, TyG指数与WMH的发生率显著相关, TyG指数值越高,患WMH的可能性越大^[12]。Nam等^[13]用TyG指数测算IR,用计算机辅助半自动技术定量测定WMH体积,发现在健康人群中TyG指数与CSVD正相关。通过多因素线性回归模型,发现TyG指数与WMH体积相关($P=0.020$),呈现正向剂量-反应关系。另一项纳入1597名受试者的横断面研究使用分割定量的方法评估WMH,将体质指数(body mass index, BMI)和高血压等混杂因素纳入线性回归模型后,也发现HOMA-IR与WMH之间存在线性关联($P=0.033$)^[14],这意味着控制IR水平可能会减少WMH的体积进而减少CSVD负担。各向异性分数(fractional anisotropy, FA)是磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的重要参数之一,反映了脑白质组织减少、轴突密度降低及髓鞘减少。Nouwen等^[15]报道, HOMA-IR是FA的独立预测因子,提示了在微观结构上IR对脑白质纤维完整性的影响。另外,血浆胰岛素水平^[16]、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)^[17]也被发现与WMH显著相关。Hawkins等^[16]研究发现,在控制了共享方差的情况下,血浆胰岛素仍然是WMH体积的重要预测因子。Hjortebjerg等^[17]的研究结果表明,胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGF-binding protein-3, IGFBP-3)与WMH的严重程度呈负相关,即低水平的IGFBP-3预示脑白质损害的机会增加,然而IGFBP-3和WMH中的作用机制仍有待阐明。

2.3 IR与EPVS

EPVS为沿脑血管穿过灰质或白质的充满液体的间隙,多呈圆形、卵圆形或线条状。在所有MRI序列上, EPVS的信号强度均与脑脊液相似。流行病学证据表明, EPVS与血管性痴呆、阿尔茨海默病和卒中后认知障碍均有关^[18-19]。在一项观察性研究中, Wu等^[20]探究IR与非糖尿病健康老年人人群中EPVS的相关性,发现中重度EPVS(EPVS数量 >10 个)

组发生 IR 的比例高于轻度 EPVS 组 (EPVS 数量 < 10 个) (36.51% 比 20.93%, $P=0.015$)。通过多因素回归分析校正传统危险因素后, IR 是中重度 EPVS 的独立危险因素 ($P=0.001$) (OR=3.53, 95% CI: 1.63 ~ 7.63)。另一项纳入了 531 例非糖尿病患者的研究表明 TyG 指数是中重度 EPVS (EPVS 数量 > 10 个) 的独立危险因素 (OR = 2.077, 95% CI: 1.268 ~ 3.403), 两项研究均证实了 IR 是发生 EPVS 的独立危险因素。另外, 前一项研究还讨论了 IR 对不同部位 EPVS 的影响, 发现 IR 与中重度半卵圆中心 EPVS 的存在独立相关 ($P=0.004$) (OR=1.94, 95% CI: 1.24 ~ 3.03), 而在基底节区 EPVS 则没有发现这一相关性^[21]。该现象的原因可能是 IR 可能主要影响靠近皮层的脑血管, 而对深部脑血管的影响不明显, 所以半卵圆中心 EPVS 更多见于 IR 患者中。

2.4 IR 与 CMB

CMB 是脑部微血管破裂后巨噬细胞吞噬周围渗漏血液, 脑实质局部含铁血黄素蛋白沉积为主要特征的脑实质亚临床损伤。在 MRI 的 T2 加权序列和磁敏感加权成像 (susceptibility weighting imaging, SWI) 表现为直径 2 ~ 10 mm 的点状低信号病灶^[22], 在缺血性脑卒中患者中 CMB 检出率高达 35% ~ 71%^[23]。Li 等^[24] 回顾性研究了我国 240 名 CSVD 患者, 根据 HOMA-IR 水平对患者进行四分位数分类, 分析发现 HOMA-IR 与 CMB 相关 ($P=0.046$) (OR = 2.29, Q4: Q1 的 95% CI: 1.02 ~ 5.12), 并通过 ROC 曲线计算出预测 CMB 发生的最佳预测值是 HOMA-IR 水平 ≥ 2.215 (AUC: 0.595; 灵敏度 51.2%; 特异性 65.2%)。但是另一项纳入 934 名受试者的观察性研究表明, IR 的严重程度与 CMB 的存在无显著相关 ($P=0.51$) (OR=0.93, 95% CI: 0.74 ~ 1.16)^[10], 这与 Zhang 等^[25] 的研究结论相似。产生这一结果的原因可能与上述研究采用不同的方式评估 IR 有关, 所以 IR 是否在 CMB 的发生中发挥作用目前尚存争议。

2.5 IR 与 CSVD 总负荷

近年来, 越来越多的研究关注 IR 水平与 CSVD 总负荷之间的关系^[26]。CSVD 总负荷是将 CSVD 的多种亚型进行整体评分, 用于评价其严重程度。由于 CSVD 的影像学特征并不是单独出现的, 多个影像标志同时存在能够更准确地评估 CSVD 的影像, 并且极大地提高诊断特异性。Yang 等^[11] 对 156 名受试者行 CSVD 总负荷评分, 有序 Logistic 回归分析发现 IR 与 CSVD 的严重程度呈正相关 ($P<0.01$)

(OR=3.74, 95% CI: 1.63 ~ 5.08)。一项纳入 256 名受试者的回顾性研究, 采用 TyG 指数估计 IR, 并通过 MRI 计算 CSVD 总负荷, 结果显示 TyG 指数位于上四分位的受试者具有更高的 CSVD 总负荷评分 ($P<0.001$)。通过 ROC 曲线计算中重度 CSVD 的 TyG 指数曲线下面积 (AUC) 为 0.636, 灵敏度为 78.86%, 特异度为 45.08%, 约登指数为 8.24, 这对进一步评估 TyG 指数以优化中重度 CSVD 的风险分层、识别中重度 CSVD 患者方面具有重要价值^[25]。Teng 等^[27] 研究也发现 TyG 指数是 CSVD 总负荷的独立危险因素 ($P=0.048$) (OR = 1.472, 95% CI: 1.00 ~ 2.16)。

3 CSVD 与 IR 的可能机制

虽然众多相关研究表明 IR 与 CSVD 的各种影像学特征及认知功能障碍相关, 但是 IR 引起上述改变的机制尚不明确。目前可能的研究机制如下:

3.1 内皮功能障碍和血脑屏障破坏

内皮功能障碍和血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 破坏是目前被广泛接受的 CSVD 发病机制的假说之一。有研究表明, 内皮功能障碍是 LI 发生的一个关键过程。Wardlaw 等^[28] 观察发现小动脉壁在穿过腔隙病灶时变厚, 认为大脑微血管内皮的激活可能是 LI 发病的首要步骤。一项研究采集了 100 例 CSVD 患者的内皮功能障碍相关指标如血管性假血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等, 结果表明 vWF 水平的降低与内皮功能完整性的破坏密切相关, 而且与 CSVD 患者 EPVS 的增加密切相关^[29]。机体发生 IR 产生过量的胰岛素会使血管收缩效应增强, 并造成血管壁损伤, 导致内皮细胞舒张血管和维持血管张力的能力减弱^[30]。内皮功能障碍会造成一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生物利用度降低, 内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 分泌^[31] 增加, 这也可能导致 BBB 的功能抑制。最近, 也有基础试验表明, IR 也可以通过慢性激活内皮腺苷受体 2a^[32] 和下调紧密连接蛋白 claudin-5 的表达水平^[33] 来破坏 BBB。有研究表明, IR 还可以通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), 介导血管紧张素 II 的经典效应如血管收缩、水钠潴留、血压升高等进一步加速 CSVD 的进展^[34]。此外, RAAS 和高胰岛素血症的激活可能协同激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号

通路,通过诱导内皮功能障碍和促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)对血管壁产生破坏作用^[35],BBB的紊乱和通透性增加,血液中的蛋白酶、免疫球蛋白、补体成分和细胞因子等成分渗漏至血管壁和血管周围组织,导致CSVD的发生。内皮功能与胰岛素代谢之间的关系非常密切,IR可以破坏内皮血管舒张和收缩机制之间的平衡,增加脑小血管病风险。基于上述理论开展的腔隙干预试验2(Lacunar Intervention Trial-2, LACI-2)^[36]作为2023年国际卒中大会上报告的最新研究成果,其结果表明改善内皮功能的药物如西洛他唑、单硝酸异山梨酯可有效改善CSVD引起的腔隙性卒中的复发及认识功能减退,这为更大规模的III期临床试验奠定了基础。

3.2 As作用

As也可能是IR导致CSVD的发病机制之一。在先前研究中发现,As与WMH和LI具有显著相关性^[37],IR与As的发生、斑块发展和破裂有关^[38-39]。IR可以通过多种途径影响机体代谢因素。IR不仅可升高血脂并使脂质在血管内沉积,而且还能增强血小板黏附和聚集作用,从而促进斑块的形成^[18]。另外,IR通过引起高血压、纤溶活性降低以及内皮功能障碍等作用间接加速As。IR可以通过干扰磷脂酰肌醇3-激酶和丝裂原活化蛋白激酶信号通路等促As信号通路,还可以通过增加细胞黏附分子如ICAM-1等发挥促进As作用。IR与炎症标志物水平升高有关,炎症也在As形成的过程中起到重要作用^[40]。

3.3 炎症损伤

炎症损伤也被认为是引起CSVD的一个重要机制。常见的炎症生物学指标有纤维蛋白原、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。一项纳入了2 196例存在LI的缺血性脑卒中患者和2 500例非脑卒中患者的Meta分析发现,LI患者炎症指标如CRP、TNF- α 、IL-6均显著增高,这验证了炎症损伤在CSVD发展过程中的作用^[41]。在IR患者中常发现慢性炎症反应和氧化应激反应增加^[42-43]。IR通过诱导促炎细胞因子激活而增加炎症介质的水平,继而诱发慢性持续的神经炎症,这些神经炎症状态是发生CSVD的基础。另有大量研究表明,IR会导致糖代谢紊乱,从而产生慢性高血糖症,进而引发氧化应激并导致细胞损伤,这种反应性氧化应激和慢性炎症在内皮功能障碍的病理生理过程中起着重要作用。当机体处于炎症状态下,大脑会产生白细胞渗出相关受体,破坏细胞间的紧密连接结构,进而损伤血管,使血管

通透性增加^[44]。血管内成分渗漏到血管外后沉积血管周围间隙,使血管周围间隙不断扩大,最终导致CSVD的发生^[45]。上述炎症机制可能有助于CSVD的筛查,但抗炎药物能否成为CSVD的潜在治疗靶点有待进一步研究。

3.4 脑血流量减少

目前认为,脑血流量减少在CSVD发病中可能是另一个潜在机制。有研究观察HOMA-IR对120名受试者脑血流量的影响,结果发现高HOMA-IR与中、内侧额回、前扣带回、中央前回和颞叶皮层灌注较低相关,提示IR可能会引起脑血流量的减少^[46]。另外一项研究数据显示,IR患者平均灰质脑血流量比健康受试者低4.4 mL/100 g/min^[47]。IR患者发生脑血流量减少主要与血管损伤有关,一方面IR导致氧化应激的过度产生使得NO酶解偶联,减弱NO的生物利用度,从而促进血管收缩,使脑血流量减少。另一方面,IR干扰磷脂酰肌醇3-激酶通路也会导致NO作用降低,通过破坏正常动脉功能,潜在地增加了血管疾病的风险。也有报道称,IR还可能通过增强血清/糖皮质激素调节激酶1(serum and glucocorticoid regulated kinase-1, SGK-1)信号导致血管僵硬^[48],导致脑血流量减少。另外,与IR相关的CSVD导致节段性小动脉壁破坏降低了脑小动脉的管腔直径,这可能是IR导致脑血流量减少的另一个机制。脑血流量减少是内皮功能障碍的另一种表现,但脑血流量与小血管病变形成之间的关系是复杂的,其中所涉及到的各种机制如BBB障碍、脑小动脉管腔直径降低、脑血管的反应性及搏动性减弱等机制与脑血流量之间的关系及发生顺序仍有待阐明。

综上所述,IR与CSVD相关性的各项研究尚不统一,目前较多的证据认为IR是CSVD的独立危险因素,可能的机制主要包括血脑屏障和内皮功能障碍、As作用、炎症损伤以及脑血流量减少(图1)。未来可能通过改善饮食、适当运动、降低体质量或者相关药物治疗等预防措施减轻CSVD负担,改善CSVD患者的生活质量。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:文章的构思与设计、文献与整理、撰写论文与修订为王磊,文章的质量控制及审校为张保朝。

[参考文献]

- [1] HAFFNER C, MALIK R, DICHGANS M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(1): 158-171.

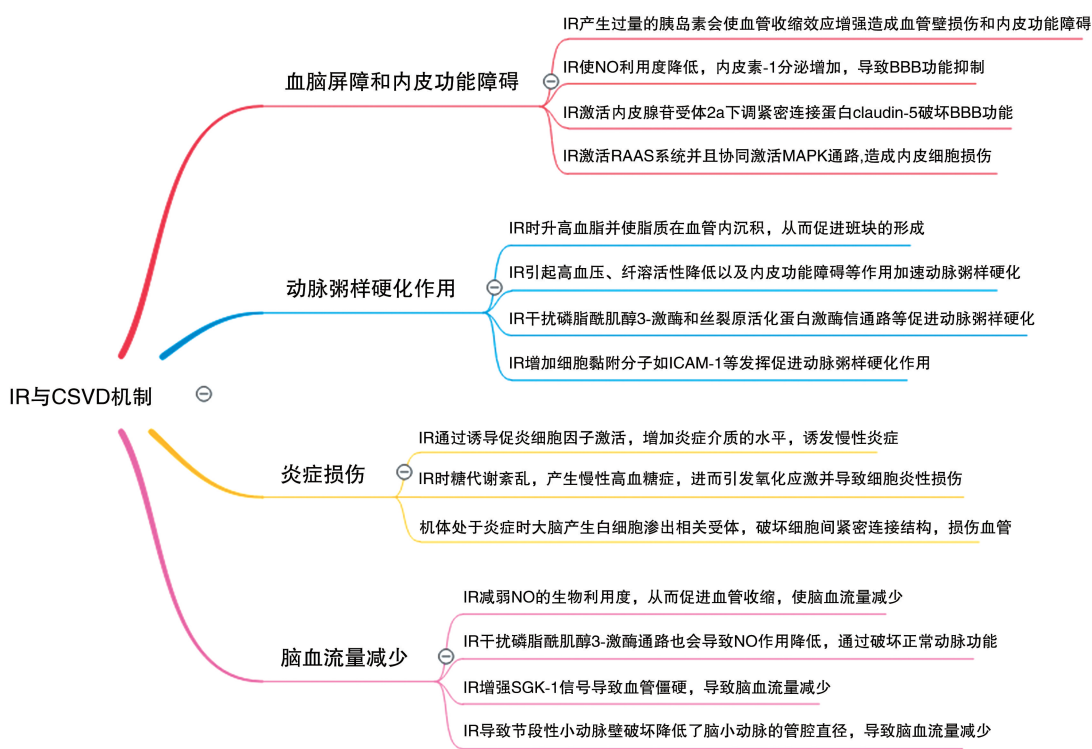


图 1. IR 导致 CSVD 的可能机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of the possible mechanisms by which IR leads to CSVD

[2] 徐 运. 脑小血管病的诊疗现状和研究新进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(4): 291-296.
 XU Y. Current status and research progress in the diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2023, 40(4): 291-296.

[3] CHEN X M, WANG L, JIANG J Y, et al. Association of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 21.

[4] WATROBA M, GRABOWSKA A D, SZUKIEWICZ D. Effects of diabetes mellitus-related dysglycemia on the functions of blood-brain barrier and the risk of dementia[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10069.

[5] LEE D Y, LEE E S, KIM J H, et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163465.

[6] SON D H, LEE H S, LEE Y J, et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(3): 596-604.

[7] LUO P, CAO Y Q, LI P Z, et al. TyG index performs better than HOMA-IR in chinese type 2 diabetes mellitus with a BMI <35 kg/m²: a hyperglycemic clamp validated study[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(7): 876.

[8] MARKUS H S, DE LEEUW F E. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1): 4-14.

[9] LEE J E, SHIN D W, YUN J M, et al. Insulin resistance is a risk factor for silent lacunar infarction[J]. Stroke, 2016, 47(12): 2938-2944.

[10] DEARBORN J L, SCHNEIDER A L C, SHARRETT A R, et al.

Obesity, insulin resistance, and incident small vessel disease on magnetic resonance imaging: atherosclerosis risk in communities study[J]. Stroke, 2015, 46(11): 3131-3136.

[11] YANG X L, ZHANG S F, DONG Z Y, et al. Insulin resistance is a risk factor for overall cerebral small vessel disease burden in old nondiabetic healthy adult population[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 127.

[12] JUNG D H, PARK B, LEE Y J. Relationship of the triglyceride-glucose index with subclinical white matter hypersensitivities of presumed vascular origin among community-dwelling koreans[J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 603-608.

[13] NAM K W, KWON H M, JEONG H Y, et al. High triglyceride-glucose index is associated with subclinical cerebral small vessel disease in a healthy population: a cross-sectional study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 53.

[14] WEINSTEIN G, MAILLARD P, HIMALI J J, et al. Glucose indices are associated with cognitive and structural brain measures in young adults[J]. Neurology, 2015, 84(23): 2329-2337.

[15] NOUWEN A, CHAMBERS A, CHECHLACZ M, et al. Microstructural abnormalities in white and gray matter in obese adolescents with and without type 2 diabetes[J]. Neuroimage Clin, 2017, 16: 43-51.

[16] HAWKINS K A, EMADI N, PEARLSON G D, et al. Hyperinsulinemia and elevated systolic blood pressure independently predict white matter hyperintensities with associated cognitive decrement in the middle-aged offspring of dementia patients[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 849-857.

[17] HJORTEBJERG R, LAUGESEN E, HØYEM P, et al. The IGF system in patients with type 2 diabetes: associations with markers

- of cardiovascular target organ damage [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(5): 521-531.
- [18] 蔡雅真. 甘油三酯葡萄糖指数与非糖尿病患者脑部扩大的血管周围间隙的相关性研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2021: 1-54.
CAI Y Z. Association between triglyceride-glucose index and enlarged perivascular spaces in non-diabetic patients[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2021: 1-54.
- [19] ARBA F, QUINN T J, HANKEY G J, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(1): 47-56.
- [20] WU D H, YANG X L, ZHONG P, et al. Insulin resistance is independently associated with enlarged perivascular space in the basal ganglia in nondiabetic healthy elderly population[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2020, 35: 1533317520912126.
- [21] CAI Y, CHEN B, ZENG X, et al. The triglyceride glucose index is a risk factor for enlarged perivascular space[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 782-786.
- [22] CHEN X D, WANG J H, SHAN Y L, et al. Cerebral small vessel disease; neuroimaging markers and clinical implication[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362.
- [23] HAJI S, PLANCHARD R, ZUBAIR A, et al. The clinical relevance of cerebral microbleeds in patients with cerebral ischemia and atrial fibrillation[J]. *J Neurol*, 2016, 263(2): 238-244.
- [24] LI D, LI Y, WANG T L, et al. Correlation between insulin resistance and cerebral microbleeds among chinese patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2023, 111: 1-5.
- [25] ZHANG J Y, HU M, JIA Y Q, et al. The triglyceride glucose index is associated with the cerebral small vessel disease in a memory clinic population[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 104: 126-133.
- [26] 胡文立, 杨磊, 李譔婷, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7): 716-726.
HU W L, YANG L, LI X T, et al. Chinese consensus on diagnosis and therapy of cerebral small vessel disease 2021 [J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2021, 16(7): 716-726.
- [27] TENG Z J, FENG J, DONG Y H, et al. Triglyceride glucose index is associated with cerebral small vessel disease burden and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 970122.
- [28] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 483-497.
- [29] WANG X, CHAPPELL F M, VALDES HERNANDEZ M, et al. Endothelial function, inflammation, thrombosis, and basal ganglia perivascular spaces in patients with stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(12): 2925-2931.
- [30] TROILI F, CIPOLLINI V, MOCI M, et al. The anatomical crossroad between the immune, vascular and nervous system[J]. *Front Neuroanat*, 2020, 14: 17-34.
- [31] MUNIYAPPA R, CHEN H, MONTAGNANI M, et al. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(3): E629-E646.
- [32] YAMAMOTO M, GUO D H, HERNANDEZ C M, et al. Endothelial adora2a activation promotes blood-brain barrier breakdown and cognitive impairment in mice with diet-induced insulin resistance [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(21): 4179-4192.
- [33] OGATA S, ITO S, MASUDA T, et al. Changes of blood-brain barrier and brain parenchymal protein expression levels of mice under different insulin-resistance conditions induced by high-fat diet [J]. *Pharm Res*, 2019, 36(10): 141.
- [34] TANAKA M S I. Improving obesity and blood pressure[J]. *Hypertension Research*, 2020, 43(2): 79-89.
- [35] METZ M, O'HARE J, CHENG B, et al. Brain insulin signaling suppresses lipolysis in the absence of peripheral insulin receptors and requires the MAPK pathway[J]. *Mol Metab*, 2023, 73:101723.
- [36] WARDLAW J M, WOODHOUSE L J, MHLANGA I I, et al. Isosorbide mononitrate and cilostazol treatment in patients with symptomatic cerebral small vessel disease: the lacunar intervention trial-2 (LACI-2) randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(7): 682-692.
- [37] ALTENDAHL M, MAILLARD P, HARVEY D, et al. An IL-18-centered inflammatory network as a biomarker for cerebral white matter injury[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227835.
- [38] RASMUSSEN M K, MESTRE H, NEDERGAARD M. The glymphatic pathway in neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 1016-1024.
- [39] PETERSEN M A, RYU J K, AKASSOGLU K. Fibrinogen in neurological diseases; mechanisms, imaging and therapeutics[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(5): 283-301.
- [40] HANSSON G K. Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy[J]. *Circulation*, 2017, 136(20): 1875-1877.
- [41] WISEMAN S, MARLBOROUGH F, DOUBAL F, et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(1): 64-75.
- [42] SHI W R, XING L Y, JING L, et al. Value of triglyceride-glucose index for the estimation of ischemic stroke risk: insights from a general population [J]. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2020, 30(2): 245-253.
- [43] MAO Q, ZHOU D L, LI Y M, et al. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 6891537.
- [44] JIANG X, ANDJELKOVIC AV, ZHU L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163-164: 144-171.
- [45] SHI Y L, WARDLAW J M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(3): 83-92.
- [46] HOSCHEIDT S M, KELLAWAN J M, BERMAN S E, et al. Insulin resistance is associated with lower arterial blood flow and reduced cortical perfusion in cognitively asymptomatic middle-aged adults [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(6): 2249-2261.
- [47] WANG Y Q, SUN L, HE G Y, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes mellitus-a systematic review[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 62: 100916.
- [48] HILL M A, YANG Y, ZHANG L P, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease[J]. *Metabolism*, 2021, 119: 154766.