

# 脑卒中患者血清游离脂肪酸水平与胰岛素抵抗的相关性

姜剩勇

重庆三峡中心医院百安分院内科, 重庆 404000

**摘要:** **目的** 探讨脑卒中患者胰岛素抵抗(IR)与血清游离脂肪酸(FFA)的关系。**方法** 选取2012年1月至2014年1月神经内科收治的115例脑卒中患者为研究对象,根据CT诊断病灶范围将患者分为大梗死灶组38例,中梗死灶组40例,小梗死灶组37例。另选取110例无脑卒中病史的正常健康体检者为对照组,测定两组血清FFA、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、载脂蛋白B(APOB)、载脂蛋白A1(APOA1),并计算各组体质指数(BMI)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。采用Pearson直线相关进行影响IR的单因素分析,采用Logistic多因素回归进行影响IR的多因素分析。**结果** 脑卒中组患者血清FFA、FBG、HbA1c、FINS、TG、TC、LDL-C、APOB、HOMA-IR水平显著高于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),而HDL-C、APOA1水平显著低于对照组( $P$ 均 $< 0.01$ ),差异有统计学意义。脑卒中患者中大梗死灶组血清FFA、FBG、HbA1c、FINS、TG、TC、LDL-C、APOB、HOMA-IR水平高于中、小梗死灶组( $P$ 均 $< 0.05$ ),而APOA1、HDL-C水平显著低于中、小梗死灶组( $P$ 均 $< 0.05$ )。经Pearson相关因素分析可知,血清FFA与FINS、FBG、HbA1c、APOB、LDL-C、HOMA-IR呈正相关( $P$ 均 $< 0.01$ ),而与APOA1呈负相关( $P < 0.01$ ),与TG、TC、HDL-C无相关性( $P$ 均 $> 0.05$ )。经Logistic多因素回归分析可知,FFA、FBG、HbA1c、LDL-C是HOMA-IR的独立危险因素。**结论** 脑梗死患者存在IR状态及高FFA血症,FFA水平是脑卒中患者发生IR的独立危险因素。

**关键词:** 脑卒中; 血清游离脂肪酸; 胰岛素抵抗; 相关性

**中图分类号:** R 743.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0448-03

脑卒中严重威胁人类生命健康及生活质量,通过控制卒中传统危险因素如总胆固醇、同型半胱氨酸、空腹血糖等仅能将脑卒中发病率降低约30%,因此寻找卒中新的危险因素对预防及降低卒中发病率具有重要的意义<sup>[1]</sup>。相关研究指出,胰岛素抵抗(IR)是肥胖、高血压、糖尿病及动脉粥样硬化的共同危险因素,但关于其与卒中发病机制的关系尚不明确<sup>[2]</sup>。近年研究指出,作为机体大部分组织能量来源的游离脂肪酸(FFA)可能参与卒中的发病及病情进展过程中<sup>[3]</sup>。本文旨在探讨卒中患者血清FFA与IR的关系,从而为卒中临床防治提供新的研究思路。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2012年1月至2014年1月选取本院神经内科收治的115例脑卒中患者为研究对象。入组标准:患者均符合中华医学会第4次脑血管疾病会议中对卒中的诊断标准,且均经头部MRI或CT确诊,同时排除肝肾功能不全、恶性肿瘤、急性颅脑损

伤、糖尿病、高血压、急性感染、血液系统性疾病及严重营养不良患者。其中男性65例,女性50例;年龄54~80岁,平均 $(62.35 \pm 3.85)$ 岁。另选取110例无脑卒中病史的正常健康体检者为对照组,排除标准与卒中组相同,其中男性62例,女性48例;年龄48~80岁,平均 $(61.72 \pm 3.28)$ 岁。两组患者性别、年龄无统计学差异( $P$ 均 $> 0.05$ ),具有可比性。见表1。

**1.2 观察指标** 观察比较两组的体质指数、FFA等生化指标以及卒中患者的梗死病灶大小。

**1.3 检测方法** (1)体质指数(BMI) = 体重(kg)/身高(m<sup>2</sup>)。(2)生化指标测定:各组均于清晨空腹抽取静脉血3 ml,经离心处理后留取血清,应用7600-010型日立全自动生化分析仪测定FFA、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、载脂蛋白B(APOB)、载脂蛋白A1(APOA1)水平。葡萄糖氧化酶法测定各组空腹血糖水平。高压液相法测定各组糖化血红蛋白(HbA1c)。免疫荧光法测定空腹胰岛素(FINS)水平,以稳定模型评估胰岛抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FINS \times \text{空腹血糖}(FBG) / 22.5$ 。(3)卒中梗死灶大小测定:患者入院后3~5 d进行脑部CT检查,复查患者病灶大小,并根据病灶梗死大小将患者

分为大梗死灶组:直径 >5.0 cm, 38 例;中梗死灶组:直径 3.0 ~ 5.0 cm, 40 例;小梗死灶组:直径 <3.0 cm, 37 例。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 数据软件进行统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析和两两比较的  $q$  检验;计数资料采用率表示,率的比较采用  $\chi^2$  检验;单因素分析采用 Pearson 相关分析,多因素分析采用 Logistic 多因素回归分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脑卒中组与对照组患者血清 FFA、血糖及血脂水平对比 脑卒中组患者血清 FFA、FBG、HbA1c、FINS、TG、TC、LDL-C、APOB、HOMA-IR 水平均显著高于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),而 HDL-C、APOA1 水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.01)。见表 1。

2.2 不同脑梗死面积组各指标水平对比 脑卒中患

者中大梗死灶组血清 FFA、FBG、HbA1c、FINS、TG、TC、LDL-C、APOB、HOMA-IR 水平高于中、小梗死灶组 ( $P$  均 < 0.05),而 APOA1、HDL-C 水平显著低于中、小梗死灶组 ( $P$  均 < 0.05)。见表 2。

2.3 FFA 与相关指标的关系 经 Pearson 相关因素分析可知,血清 FFA 与 FINS ( $r = 0.412, P = 0.000$ )、FBG ( $r = 0.348, P = 0.007$ )、HbA1c ( $r = 0.378, P = 0.002$ )、APOB ( $r = 0.385, P = 0.004$ )、LDL-C ( $r = 0.488, P = 0.006$ )、HOMA-IR ( $r = 0.396, P = 0.010$ ) 呈正相关 ( $P$  均 < 0.01),而与 APOA1 ( $r = -0.355, P = 0.008$ ) 呈负相关,与 TG ( $r = 0.112, P = 0.126$ )、TC ( $r = 0.158, P = 0.117$ )、HDL-C ( $r = 0.102, P = 0.198$ ) 无相关性 ( $P$  均 > 0.05)。

2.4 影响 HOMA-IR 的危险因素分析 将 Pearson 分析显示有统计学意义的因素作为自变量,HOMA-IR 作为因变量,进行 Logistic 多因素回归分析结果显示,FFA、FBG、HbA1c、LDL-C 是 HOMA-IR 的独立危险因素 ( $P$  均 < 0.01)。见表 3。

表 1 脑卒中组与对照组患者血清 FFA、血糖及血脂水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FFA (mmol/L)	FBG (mmol/L)	APOB (g/L)	APOA1 (g/L)
对照组	110	62/48	61.72 ± 3.28	24.84 ± 2.42	0.42 ± 0.21	4.23 ± 0.62	0.92 ± 0.22	1.52 ± 0.32
脑卒中组	115	65/50	62.35 ± 3.85	25.02 ± 3.12	0.98 ± 0.13	8.98 ± 3.12	1.69 ± 0.32	0.98 ± 0.15
$\chi^2/t$ 值			1.323	0.789	5.421	5.123	7.652	12.452
$P$ 值			0.396	0.187	0.000	0.002	0.000	0.000

  

组别	例数	FINS (mIU/L)	HOMA-IR	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	110	6.32 ± 2.45	0.82 ± 0.42	5.23 ± 0.48	1.48 ± 0.86	4.10 ± 0.85	3.15 ± 0.32	3.12 ± 0.63
脑卒中组	115	9.45 ± 3.82	3.85 ± 2.12	8.69 ± 2.12	3.39 ± 1.12	7.23 ± 0.69	6.33 ± 0.42	1.23 ± 1.32
$t$ 值		6.023	5.478	5.986	4.012	5.112	4.578	3.622
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.010	0.008	0.012	0.008

表 2 115 例脑卒中患者不同脑梗死面积组各指标水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FFA (mmol/L)	FBG (mmol/L)	APOB (g/L)	APOA1 (g/L)
大梗死灶组	38	20/18	48.9 ± 3.5	24.85 ± 3.45	1.72 ± 0.52 <sup>ab</sup>	9.85 ± 2.89 <sup>ab</sup>	1.92 ± 0.45 <sup>ab</sup>	0.62 ± 0.21 <sup>ab</sup>
中梗死灶组	40	22/18	48.2 ± 3.7	24.96 ± 4.02	1.02 ± 0.42 <sup>b</sup>	8.12 ± 2.78	1.63 ± 0.41	0.89 ± 0.32
小梗死灶组	37	23/14	49.7 ± 2.4	25.11 ± 4.36	0.78 ± 0.39	7.03 ± 2.88	1.34 ± 0.39	1.28 ± 0.22

  

组别	例数	FINS (mIU/L)	HOMA-IR	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
大梗死灶组	38	11.25 ± 3.45 <sup>ab</sup>	4.25 ± 1.12 <sup>ab</sup>	10.28 ± 1.85 <sup>ab</sup>	4.98 ± 1.52 <sup>ab</sup>	8.02 ± 1.28 <sup>ab</sup>	9.12 ± 0.58 <sup>ab</sup>	0.98 ± 0.21 <sup>ab</sup>
中梗死灶组	40	9.02 ± 2.85 <sup>b</sup>	3.28 ± 1.27	8.12 ± 1.89	3.75 ± 1.02	6.28 ± 1.12	6.58 ± 0.77	1.45 ± 0.38
小梗死灶组	37	7.02 ± 2.43	2.12 ± 1.02	6.32 ± 1.28	3.02 ± 0.89	5.39 ± 0.98	4.21 ± 0.86	2.28 ± 0.78

注:与中梗死灶组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与小梗死灶组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 影响 HOMA-IR 的危险因素分析

变量	回归系数	S.E	Wald 值	OR(95% CI)	P 值
FFA	1.325	0.885	5.123	4.986(1.232 ~ 7.025)	0.000
FBG	1.321	0.902	6.125	4.223(1.269 ~ 6.425)	0.000
HbA1c	1.308	0.867	6.223	4.112(1.326 ~ 6.986)	0.002
LDL-C	1.213	0.812	4.786	3.896(1.245 ~ 6.112)	0.000

## 3 讨论

脑卒中具有高发病率、高致残率及致死率的特点,目前普遍认为急性炎症标志物、脂代谢异常、动脉粥样硬化、糖尿病是引起脑卒中独立危险因素<sup>[4]</sup>。近年相关研究指出,IR 与脑卒中的发生具有密切的

关系<sup>[5]</sup>。IR 是指机体中脂肪细胞、肌肉细胞和肝细胞对正常浓度的胰岛素产生反应不足的生理病理状态<sup>[6]</sup>。胰岛素属于促生长因子,具有诱导细胞生长繁殖、促进细胞有丝分裂,刺激血管平滑肌增生,诱导平滑肌细胞、胆固醇及巨噬细胞增生的作用<sup>[7]</sup>。Choi 等<sup>[8]</sup>对脑血管疾病患者进行前瞻性研究,结果显示 IR 人群脑血管疾病发生风险显著高于非 IR 人群。Jickling 等<sup>[9]</sup>研究也表明 IR 患者其发生心、脑血管疾病的风险是正常人群的 3.25 倍。本研究结果显示,脑梗死组患者 IR 水平显著高于对照组,且随着脑梗死病灶的增大,IR 水平显著升高,从而提示 IR 在脑卒中发生、发展过程中起到重要的作用。Abe 等<sup>[10]</sup>对 109 例急性缺血性脑卒中患者进行研究,结果显示随着患者 IR 水平的提高,患者 Rankin 评分越高,从而提示 IR 不仅可增加脑卒中发生风险,同时还会影响患者预后。

机体中 FFA 对胰岛细胞具有双重调节作用,正常生理状态下 FFA 为胰岛细胞的重要能量来源,但高浓度的 FFA 可降低胰岛素  $\beta$  细胞分泌能力,导致胰岛素产生不足。FFA 是机体 IR 存在的重要标记物<sup>[11]</sup>。FFA 与 IR 相互作用、相互影响。本研究结果显示,脑梗死患者血清 FFA 显著高于对照组,且随着患者脑梗死病灶的增大,血清 FFA 水平显著升高。经 Pearson 相关性分析可知,FFA 与 HOMA-IR 呈正相关。Khawaja 等<sup>[12]</sup>研究表明,FFA 升高与脑卒中患者 IR 发生具有密切的关系,本研究结果证实了其观点。本研究经 Logistic 多因素回归分析可知,FFA、FBG、HbA1c、LDL-C 是 HOMA-IR 的独立危险因素,进一步说明 FFA 水平增高可间接反映脑卒中患者 IR 水平。

目前普遍认为胰岛素具有拮抗脂类代谢分解的作用,当机体发生 IR 后血脂水平将升高,并通过改变血液流变学、形成高脂血症及动脉粥样硬化等形式促进脑卒中的形成及发生<sup>[13-15]</sup>。Seo 等<sup>[16]</sup>研究发现,低水平 HDL-C 与脑卒中的发生具有密切的关系,且是脑卒中发生的独立危险因素。本研究结果显示,除 FFA 外,FBG、HbA1c、LDL-C 也是 HOMA-IR 的独立危险因素,从而提示引起 HOMA-IR 的危险因素较多,除了血清 FFA 水平升高外,糖脂代谢异常也可导致 HOMA-IR 升高。

综上所述,脑梗死患者体内存在 IR 状态及高

FFA 血症,FFA 水平是脑卒中患者 IR 独立危险因素。

## 参考文献

- [1] 邵彩慧,赵靖,张向宁,等.急性脑卒中合并代谢综合征临床分析[J].临床荟萃,2012,27(14):1235-1237.
- [2] 王冰,李宏亮,杨文英,等.高游离脂肪酸致大鼠  $\beta$  细胞自身胰岛素抵抗的机制[J].中国医师杂志,2013,15(5):604-608.
- [3] 刘怀平,卢晋英,周淑芬,等.缺血性脑卒中患者游离脂肪酸水平及与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中华检验医学杂志,2013,36(10):899-902.
- [4] 陈小转,李庆利.胰岛素抵抗与缺血性脑卒中的相关性[J].中医药临床杂志,2012,24(3):250-252.
- [5] 赵建国,牛博真,王海荣,等.代谢综合征影响脑卒中疗效、转归及预后的临床研究[J].天津中医药,2011,28(3):478-479.
- [6] Kim DY, Jung SY, Seo BD, et al. Effect of exercise intervention on changes in free Fatty Acid levels and metabolic risk factors in stroke patients[J]. J Phys Ther Sci, 2014, 26(2): 275-279.
- [7] 李凡,薛建红,英明中,等.高血压与胰岛素抵抗相关性机制的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(2):209-210.
- [8] Choi JY, Kim JS, Kim JH, et al. High free fatty acid level is associated with recurrent stroke in cardioembolic stroke patients[J]. Neurology, 2014, 82(13): 1142-1148.
- [9] Jickling GC, Spence JD. Free fatty acids to predict recurrent ischemic stroke[J]. Neurology, 2014, 82(13): 1110-1102.
- [10] Abe Y, Sakaguchi M, Furukado S, et al. Release of free fatty acids and interleukins from atherosclerotic plaques during carotid artery stenting[J]. Int J Stroke, 2012, 7(7): 10-11.
- [11] 潘佳秋,姜飞飞,杨玉红,等.新诊断 2 型糖尿病患者血浆脂肪甘油三酯脂酶和游离脂肪酸与胰岛素抵抗的关系研究[J].中国全科医学,2011,14(32):3702-3704.
- [12] Khawaja O, Maziarz M, Biggs ML, et al. Plasma free fatty acids and risk of stroke in the Cardiovascular Health Study[J]. Int J Stroke, 2014, 21(2): 896-899.
- [13] 徐芬,林倍思,周银莉.胰岛素对 2 型糖尿病状态下脂肪细胞色素上皮炎衍生因子表达的影响[J].中华医学杂志,2014,94(38):2992-2995.
- [14] Asuka, Shiota Michio, Shimabukuro Daiju, et al. Telmisartan ameliorates insulin sensitivity by activating the AMPK/SIRT1 pathway in skeletal muscle of obese db/db mice[J]. Cardiovascular diabetology, 2012, 11(1): 139-142.
- [15] 罗涟.胰岛素抵抗影响缺血性脑卒中认知改变的发病机制[J].中国基层医药,2013,20(7):1092-1093.
- [16] Seo WK, Kim J, Kim YH, et al. Elevated free fatty acid is associated with cardioembolic stroke subtype[J]. Can J Neurol Sci, 2011, 38(6): 874-879.

收稿日期:2014-12-02 修回日期:2014-12-23 编辑:王海琴