·综述·

2 型糖尿病并缺血性脑卒中代谢相关危险因素研究进展

唐问权[综述]　柯亭羽*[审校]

昆明医科大学第二附属医院内分泌科　云南昆明　650101

〔摘　要〕我国 2 型糖尿病患病率（Type 2 diabetes mellitus，T2DM）呈快速上升趋势，血管病变是糖尿病并发症的病理基础，缺血性脑卒中（Ischemic stroke，IS）是糖尿病严重的脑血管并发症之一。通过分析 T2DM 患者存在的代谢相关危险因素和脑血管病变之间的关系，对 T2DM 患者实施早期干预，从而预防和降低 IS 的发生。

〔关键词〕2 型糖尿病；缺血性脑卒中；代谢相关；危险因素

〔中图分类号〕R587.1　　〔文献标识码〕A　　〔文章编号〕2095-7165（2018）06-191-02

〔基金项目〕国家自然科学基金资助项目（81760327）；云南省中青年学术和技术带头人后备人才培养项目（2017HB049）；云南省医学学科带头人项目资助（D-201626）；云南省科技厅-昆医联合专项【2017FE468（-209）】

随着我国人口老年化和人们生活、饮食习惯的改变，T2DM 患病率快速上升，从 1980 年 0.67% 飙升至 2013 年 10.4%。T2DM 容易并发 IS，且 IS 发病率、复发率、致死、致残率高，疾病负担重，成为我国居民死因首位[1]。因此分析 IS 相关危险因素并采取干预措施尤为重要，本文就 IS 代谢相关危险因素作一综述。

1　代谢相关危险因素

1.1 高血糖

高血糖可造成体内氧化应激水平增加，活性氧簇（ROS）大量堆积，导致线粒体功能障碍，加重兴奋性氨基酸毒性，促进神经元脂质、蛋白质和 DNA 过氧化损伤和促进炎症反应。ROS 亦能通过损伤血小板表面磷脂导致血小板聚集加强，局部微血栓形成，活化的血小板能释放花生四烯酸、血栓素等炎症因子，加剧内皮细胞损伤，造成脑血管收缩功能障碍。HbA1c 水平对预测 IS 发生有重要的价值。有关人群流行病学调查显示 HbA1c 水平高于 8% 的患者，发生 IS 的几率很高[2]。HbA1c 使红细胞变形能力降低，增加血液粘稠度，引起毛细血管闭塞，导致血液湍流，容易在局部形成血栓。HbA1c 降低血红蛋白携氧能力，氧解离曲线左移，导致血管内皮细胞缺氧而损伤[3]。

1.2 血脂异常

T2DM 患者合并血脂异常是动脉粥样硬化（AS）的危险因素，而 AS 可诱发 IS。T2DM 血液中葡萄糖与血管壁中蛋白质氨基生成糖基化产物，诱导氧化应激及血管内皮生长因子的表达以及趋化因子和分裂素有关的反应，从而导致血管内皮损伤。低密度脂蛋白（LDL-C）被称为“坏胆固醇”，是主要致 AS 的微粒。氧化或被化学修饰的 LDL-C 不被组织利用和肝脏清除，而沉积到动脉管壁上被巨噬细胞的清道夫受体摄取，促进泡沫细胞形成，引起 AS[4]。LDL-C 升高时，刺激内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活抑制剂，使纤溶酶原激活为纤溶酶的过程受阻，血黏度增高使血流阻力增加而促进血栓形成。

1.3 尿酸异常

尿酸是嘌呤化合物的终末代谢产物，嘌呤代谢紊乱导致高尿酸血症。目前对尿酸和 IS 关系观点不一，有学者认为高尿酸血症会使脂质过氧化及增加相关炎症因子的释放，通过炎症反应通路损伤血管内皮。相反，也有研究发现尿酸是体内较强的抗氧化剂，在 IS 发生后可以增强机体的抗氧化能力，降低氧化应激水平，减少高血糖症患者急性 IS 的继续梗死面积，进一步改善 IS 患者的预后[5]。

Aliena-Valero 等[6]通过建立动物实验模型发现，在大鼠缺血性脑卒中 24 小时内给予尿酸治疗能改善神经功能障碍及脑皮质的血液灌注。Yang 等[7]对两家卒中中心 844 名 AIS 患者进行前瞻性研，结果显示，血清尿酸浓度和 AIS 不良结局的发生率存在着 U 型关系，当血清尿酸浓度在 286-364umol/L 之间 AIS 不良结局发生率最低，超出此范围，AIS 不良结局发生率增加。

1.4 高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸（Hcy）是甲硫氨酸代谢过程中的中间产物，血浆中 Hcy 浓度持续高于 15μmol/L，称为高同型半胱氨酸血症（HHcy）。甲硫氨酸关键代谢酶缺乏或活性降低及食物中摄入过多含甲硫氨酸的食物和代谢辅助因子如叶酸、维生素 B6、B12 缺乏，均可导致 HHcy。流行病学调查显示，Hcy 水平升高除了与心血管疾病有关外，还会增加 IS 的危险性，它是 IS 的一个独立危险因素。T2DM 患者血浆 Hcy 每升高 3μmol/L，IS 发生率增加 19%[8]。

1.5 甲状腺功能异常

1.5.1 甲状腺功能亢进

甲亢病人常合并心脏疾病，其中约 70% 为房颤，而房颤是 IS 的重要危险因素。甲状腺激素水平长期升高，可使心房出现电重构、结构重构和自主神经重构而诱发房颤。此外，甲状腺激素水平增高，会改变氧化应激参数，诱导心肌细胞肥大，肥大的细胞在甲亢高消耗缺氧的状态下，心房肌收缩能力下降，心房扩大，成为房颤发生的结构原因[9]。房颤时心房壁不规则运动，血流变慢易形成涡流，造成心脏内膜损伤，血小板活性增强，凝血因子活化，导致心腔附壁血栓形成，栓子脱落至脑动脉即发生 IS。

Kootte 等[10]对 41 例甲亢患者和 41 例健康体检者做对比分析凝血指标与甲状腺激素水平的相关性，结果显示甲亢患者 PT、APTT 水平低于健康者，FIB 水平高于健康者（P<0.05），说明甲亢患者有高凝倾向。

* 通讯作者：柯亭羽。

1.5.2 甲状腺功能减退

甲减临床分为亚临床甲减和临床甲减。大量研究提出甲减是 AS 发生的危险因素，甲减与 AS 及 IS 的相关性：①影响血压：高血压是 IS 关键危险因素。T3、T4 缺乏致外周血管阻力增加及动脉血管弹性降低，血压升高；TSH 升高，收缩压与舒张压均会升高，TSH 水平与高血压发病率正性相关[11]。②影响血脂：许多研究表明，甲减可致患者血清 LDL-C 水平升高导致 AS 的发生。③影响 Hcy：甲减患者体内代谢缓慢，酶活性低，使 Hcy 在体内聚集而发生 HHCY。④影响血管内皮功能：甲减患者的血管内皮细胞内一氧化氮合酶（NOS）有效度下降，导致 NO 的生成减少，使血管舒张功能障碍，而引起 AS 早期改变。⑤影响 PLT：甲减患者体内 PLT 容易活化，使其聚集、粘附、释放等功能增强，进而促进血栓的形成[12]。

总之，甲状腺激素水平异常会引起房颤、凝血功能、血管内皮功能、血流动力学改变，最终诱发 IS。

1.6 胰岛素抵抗 / 高胰岛素血症

胰岛素抵抗（IR）是指胰岛素分泌量在正常水平时刺激靶细胞对葡萄糖的利用率减弱，或维持正常生理效应时需超常量的胰岛素。IR 使对胰岛素敏感的靶组织摄取葡萄糖受损，出现餐后高血糖和胰岛素代偿性增加导致高胰岛素血症。IR 使胰岛素的抗脂解作用缺陷，使肝脏游离脂肪酸增加，进而刺激合成 VLDL-C 并且使清除 VLDL-C 的能力受损，增加 LDL-C 颗粒、降低 HLD-C 而加重 AS[13]。IR 影响内皮细胞功能，导致血管舒张功能受损并释放内皮损伤标志物，有助于动脉粥样硬化斑块的坏死和破裂以及血栓形成。

通过测量空腹血糖（FPG）、空腹胰岛素（FINS）得出稳态模型评估 IR 指数（HOMA-IR）评估胰岛素敏感性。Siou 等[14]选取了 173 名 AIS 患者进行前瞻性研究，采用改良的 Rankin 量表（mRS）来评估脑卒中患者神经功能恢复情况。结果显示，IR 组患者比非 IR 组患者恢复差（OR=3.23，P=0.01，95%C11.75-5.08），高 HOMA-IR 与 AIS 预后不良有关。

IR 使代谢通路受损，减弱胰岛素扩血管、血管内皮保护作用，使血管平滑肌细胞增殖、胶原合成增加、促进生长因子合成，最终导致 AS[15]。总之 IR 可通过脂毒性、糖毒性、增强氧化应激等作用损坏内皮细胞，加快 AS 形成。

代谢综合征（MS）是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态，是一组复杂的代谢紊乱症候群。MS 通过诱发炎症反应和随后的凝血系统的激活，极大地增加了 IS 的风险[16]。

2 小结

T2DM 患者存在着许多可诱发 IS 的危险因素，这些因素大多和代谢相关，它们共同作用使血管内皮细胞受损和收缩功能异常，导致血小板异常聚集形成血栓，并引发 IS。因此研究 IS 的代谢相关危险因素，对 T2DM 患者采取多方干预、多学科诊疗（MDT）、综合预防具有重要的现实价值。

[参考文献]

[1]Yang G,Wang Y,Zeng Y,et al.Rapid health transition in China,1990-2010:finding from the Global Burden of Disease Study 2010[J].Lancet,2013,381(9882):1987-2015.

[2] 段春苗，陈书阁，石富铭 . 血糖及糖化血红蛋白与急性缺血性卒中亚型的相关性 [J]. 临床医学研究与实践，2018，3（15）:20-21.

[3] 杨帆 . 糖化血红蛋白、脂蛋白 (a) 与缺血性脑血管病的相关性 [J]. 中国继续医学教育，2017，9（04）：109-110.

[4]Nikiforov NG,Zakiev ER,Elizova NV,et al.Multiple-modified Low-Density Lipoprotein as Atherogenic Factor of Patients' Blood: Development of Therapeutic Approaches to Reduce Blood Atherogenicity[J].Current pharmaceutical design,2017,23(6):932-936.

[5]Amaro S,Llull L,Renú A,et al.Uric Acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke[J].Ann Neurol,2015,77(5):775-83.

[6]Aliena-Valero A,López-Morales MA,Burquete MC. Emergent Uric Acid Treatment is Synergistic with Mechanical Recanalization in Improving Stroke Outcomes in Male and Female Rats[J].Neuroscience,2018,388:263-273.

[7]Yang Y,Zhang Y,Li Y.U-Shaped Relationship Between Function Outcome and Serum Uric Acid in Ischemic Stroke[J].Cell Physiol Biochem,2018,47(6)：2369-2379.

[8]Homocysteine Studies Collaboration.Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke:a meta-analysis[J]. JAMA,2002,288(16):2015-2022.

[9]Corssac GB,de Castro AL,Tavares AV,et al.Thyroid hormones effects on oxidative stress and cardiac remodeling in the right ventricle of infarcted rats[J].Life Sciences,2016,146:109-116.

[10]Kootte RS,Stuijver DJ,Dekkers OM, et al.The incidence of venous thromboembolism in patients with overt hyperthyroidism: a retrospective multicentre cohort study [J]. Thromb Haemost,2012,107(3):417-422.

[11]Iervasi G,Nicolini G.Thyroid hormone and cardiovascular system:from basic concepts to clinical application[J].Int Eme Med,2013,8（suppll):s71-s74.

[12] 郭妮，甘振钊，苏庆建 . 亚临床甲状腺功能减退症与动脉粥样硬化的相关性 [J]. 临床荟萃，2016，31(4):386-388.

[13]Borén J,Taskinen MR,Olofsson SO,et al.Ectopic lipids torage and insulin resistance: a harmful relationship[J].J Intern Med,2013,274（1):25-40.

[14]Siou Li,Changhao Yin,Weina Zhao,et al.Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the poor functional outcomes in nondiabetic patients with ischemic stroke[J].Biosci Rep,2018,38(3).

[15] 王香云，殷为勇，周成业 . 脑梗死伴颅内动脉狭窄与胰岛素抵抗的关系 [J]. 温州医科大学学报，2015，45（12）：899-902.

[16]van Rooy MJ,Pretorius E.Metabolic syndrome,platelet activation and the development of transient ischemic attack or thromboembolic stroke[J].Thromb Res,2015,135(3):434-442.

学术期刊网 www.qikanjiansuo.com