

老年 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清 IGF-1 水平与神经功能及颈动脉斑块的关系

戴运建 况娥

【摘要】 目的 探讨老年 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 水平与神经功能及颈动脉斑块的关系。**方法** 选择 2014 年 6 月~2015 年 10 月期间被我院神经内科收治的 60 例老年 2 型糖尿病并急性脑梗死患者为研究对象, 60 例老年 2 型糖尿病并急性脑梗死患者中, 按照动脉粥样硬化严重程度不同分为: 无斑块 10 例, 稳定斑块 22 例, 不稳定斑块 28 例。选择 40 例老年急性脑梗死患者作为疾病对照组; 选老年健康者 40 名为健康对照组。采用双抗夹心法酶联免疫吸附试验 (ELISA 法) 检测 IGF-1 水平。采用美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 于发病 1 周、2 周时行神经功能评估; 采用改良 Rankin 量表 (MRS) 于 90 d 时行神经功能评估。**结果** 糖尿病合并脑梗死组 1 周、2 周时 IGF-1 水平均低于脑梗死组和对照组, 而脑梗死组 IGF-1 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。1 周、2 周时糖尿病合并脑梗死患者 NIHSS 评分均高于脑梗死组患者 ($P < 0.05$); 糖尿病合并脑梗死组患者 90 d MRS 评分高于脑梗死组患者 ($P < 0.05$)。1 周、2 周时糖尿病合并脑梗死患者血清 IGF-1 水平与 NIHSS 评分均呈负相关 ($r = -0.561, P = 0.006, r = -0.672, P = 0.000$); 1 周、2 周时糖尿病合并脑梗死患者血清 IGF-1 水平与 MRS 评分均呈负相关 ($r = -0.426, P = 0.016, r = -0.445, P = 0.009$)。随着糖尿病合并脑梗死患者颈动脉斑块严重程度的加重, 血清 IGF-1 水平呈下降趋势 ($P < 0.05$)。**结论** IGF-1 在老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者外周血血清中呈现异常表达, IGF-1 水平与老年 2 型糖尿病合并脑梗死的神经功能缺损及颈动脉斑块严重程度密切相关。

【关键词】 2 型糖尿病 急性脑梗死 胰岛素生长因子-1 神经功能 颈动脉斑块

【中图分类号】 R743 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)05-0322-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.004

The relationship between the level of serum IGF-1 in elderly patients with type 2 diabetes mellitus combined with acute cerebral infarction and neurological function and carotid artery plaque Ji Yunjian, Kuang E. Department of Neurology, Fangxian People's Hospital of Shiyan City in Hubei Province, Shiyan 442100

【Abstract】 Objective To study relationship between the level of serum IGF-1 in elderly patients with type 2 diabetes mellitus combined with acute cerebral infarction, neurological function and carotid artery plaque. **Methods** 60 elderly patients with type 2 diabetes mellitus combined with acute cerebral infarction treated in our hospital were selected as the research object from June 2014 to October 2015. According to the severity of atherosclerosis, the patients were divided into three groups; 10 cases in no plaque group, 22 cases in

作者单位: 湖北省十堰市房县人民医院神经内科(戴运建), 重症监护室(况娥)

- [10] Virag L, Szabo C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors[J]. Pharmacol Rev, 2002, 54(3): 375-429.
- [11] Ying W, Garnier P, Swanson RA. NAD⁺ repletion prevents PARP-1-induced glycolytic blockade and cell death in cultured mouse astrocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 308: 809-813.
- [12] Starkov AA, Fiskum G, chinopoulos C, et al. Mitochondrial alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex generates reactive Oxygen species[J]. J Neurosci, 2004, 24(36): 7779-7788.
- [13] Alano C, Ying W, Swanson RA. Polymerase-1-mediated cell

death in astrocytes requires NAD⁺ depletion and mitochondrial permeability transition[J]. J Biol Chem, 2004, 279(18): 18895-18902.

- [14] Ying W, Wei G, Wang D, et al. Intranasal administration with NAD⁺ profoundly decreases brain injury in a rat model of transient focal ischemia[J]. Front Biosci, 2007, 12: 2728-2734.
- [15] Zheng C, Jin H, Xia WL, et al. Weihai Ying NAD⁺ administration decreases ischemic brain damage partially by blocking autophagy in a mouse model of brain ischemia[J]. Neurosci Lett, 2012, 512(2): 67-71.

(2016-03-01 收稿)

stable plaque group, 28 cases in unstable plaque group. 40 cases of elderly patients with acute cerebral infarction were chosen as the disease control group; 40 healthy elderly people were selected as healthy control group. The level of IGF-1 was detected by ELISA. The U. S. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) neurological assessment was performed at 1 week and 2 weeks. The modified Rankin table (MRS) was assessed at 90 days. **Results** Diabetes combined with cerebral infarction group has the lower IGF-1 level than cerebral infarction group and control group at 1 week or 2 weeks. Patients in cerebral infarction group has the higher IGF-1 level than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). NIHSS scores of diabetes complicated with cerebral infarction patients were higher than those in patients with cerebral infarction at 1 week or 2 weeks, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). MRS scores were higher in cerebral infarction group than cerebral infarction group at 90ds, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). In diabetes complicated with cerebral infarction patients, the serum level of IGF-1 and NIHSS score showed a negative correlation ($r = -0.561$, $P = 0.006$; $r = -0.672$, $P = 0.000$) at 1 week, 2 weeks. In diabetes complicated with cerebral infarction patients, the serum level of IGF-1 and MRS score showed negative correlation ($r = -0.426$, $P = 0.016$; $r = -0.445$, $P = 0.009$) at 1 week, 2 weeks. With the aggravation of diabetes and atherosclerotic plaque of carotid artery in patients with cerebral infarction severity and serum level of IGF-1 decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum IGF-1 in elderly patients with type 2 diabetes complicated with cerebral infarction patients showed abnormal expression. IGF-1 levels in elderly patients with type 2 diabetes complicated with cerebral infarction are closely related with neurological deficit and carotid artery plaque severity.

【Key words】 Type 2 diabetes Acute cerebral infarction Insulin-like growth factor-1 Nerve function Carotid artery plaque

随着中国老龄化社会的到来,脑梗死发病率呈现逐年升高趋势。脑梗死患者存在诸多临床症状,如记忆力减退、神经功能受损,致残率高,患者生活质量明显下降。脑梗死是 2 型糖尿病的常见心脑血管并发症,发病率达 3.5% 以上,可加重患者病情,致使预后不良,并至死亡率明显增加^[1-3]。2 型糖尿病并发急性脑梗死发病与诸多因素有关,其中,炎症反应、血管内皮功能紊乱及免疫功能失衡均为 2 型糖尿病并发急性脑梗死发病的重要危险因素^[4-6]。近期研究^[7-8]显示,胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 除与糖尿病发病有关,在脑梗死的发病中亦起重要作用。IGF-1 除了具有调节血糖水平的作用,对机体神经组织亦起一定的调节作用。本研究通过检测老年 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清中 IGF-1 的水平,旨在探讨血清 IGF-1 水平与神经功能缺损及颈动脉斑块严重程度的关系

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 6 月~2015 年 10 月期间被本院神经内科收治的 60 例老年 2 型糖尿病合并急性脑梗死(诊断标准参考参考文献^[5-6])患者为研究对象,年龄 61-80 岁,平均年龄 (69.51 ± 6.82) 岁,体质指数 (25.61 ± 2.69) kg/m²,收缩

压 (147.28 ± 16.65) mmHg,舒张压 (87.69 ± 9.62) mmHg; 60 例老年 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者中按照动脉粥样硬化严重程度不同分为无斑块 10 例,稳定斑块 22 例,不稳定斑块 28 例(均经彩超检测确诊)。选择同期被我院收治的单纯急性脑梗死的老年患者 40 例作为疾病对照组,平均年龄 (68.75 ± 6.79) 岁,体质指数 (25.17 ± 2.76) kg/m²,收缩压 (147.09 ± 15.76) mmHg,舒张压 (86.71 ± 8.76) mmHg; 选择同期在我院体检的老年健康者 40 名为健康对照组,平均年龄 (67.32 ± 5.39) 岁,体质指数 (24.37 ± 2.07) kg/m²,收缩压 (145.69 ± 11.82) mmHg,舒张压 (91.39 ± 10.26) mmHg。糖尿病合并脑梗死组、脑梗死组、对照组 3 组基本资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),有可比性。本研究经入组者签署知情同意书,并获我院伦理委员会审批通过。

1.2 病例纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 符合相关疾病的诊断标准^[5-6]; 无全身系统疾病; 知情同意。

1.2.2 排除标准 严重肝肾功能不全者; 近期急性感染; 孕妇; 炎症性肠病; 有精神疾病史; 有酒精药物滥用史; 未完成随访者。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 用真空干燥管抽取空腹静脉血

4 mL;上述标本以 1500 r/min 离心10 min后取上清液。

1.3.2 IGF-1 水平的检测 采用双抗夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IGF-1 等指标,试剂由卡迈舒(上海)生物科技有限公司提供,用芬兰 Lab-systems 生产的 Muhiskan MK 3 酶标仪,检测指标的吸光度值,并绘制标准曲线计算 IGF-1 的水平。

1.3.3 神经功能评估 采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)于发病 1 周、2 周时行神经功能评估;采用改良 Rankin 量表(MRS)于90 d时行神经功能评估。

1.3.4 统计学处理 使用 SPSS 16.0 软件,计量资料执行单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK (q)法,采用 Pearson 检验进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组不同时间血清 IGF-1 水平比较

糖尿病合并脑梗死组 1 周、2 周时 IGF-1 水平均低于脑梗死组和对照组,而脑梗死组 IGF-1 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组不同时间血清 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	IGF-1 水平	
		1 周	2 周
糖尿病合并脑梗塞组 ($n=60$)	60	88.05 \pm 10.61 *#	112.98 \pm 20.16 *#
脑梗塞组 ($n=40$)	40	105.19 \pm 12.75 *	128.95 \pm 23.18 *
对照组 ($n=40$)	40	152.49 \pm 25.96	152.31 \pm 27.36

注:与对照组比较 * $P<0.05$,与脑梗死组比较# $P<0.05$

2.2 糖尿病合并脑梗死组、脑梗死组患者神经功能缺损评分比较

1 周、2 周时糖尿病合并脑梗死患者 NIHSS 评分均高于脑梗死组患者($P<0.05$);糖尿病合并脑梗死组患者 90dMRS 评分高于脑梗死组患者($P<0.05$)(表 2)。

表 2 糖尿病合并脑梗死组、脑梗死组患者神经功能缺损评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	NIHSS 评分		90 dMRS 评分
	1 周	2 周	
糖尿病合并脑梗死组 ($n=60$)	7.41 \pm 1.76 *	4.37 \pm 1.79 *	2.27 \pm 0.71 *
脑梗死组 ($n=40$)	5.39 \pm 1.51	2.59 \pm 1.38	1.66 \pm 0.62

注:与脑梗死组比较 * $P<0.05$

2.3 糖尿病合并脑梗死组患者血清 IGF-1 水平与

NIHSS 评分、MRS 评分的相关性分析

相关性分析显示,1 周、2 周时糖尿病合并脑梗死患者血清 IGF-1 水平与 NIHSS 评分均呈负相关($r=-0.561, P=0.006; r=-0.672, P=0.000$);1 周、2 周时糖尿病合并脑梗死患者血清 IGF-1 水平与 MRS 评分均呈负相关($r=-0.426, P=0.016; r=-0.445, P=0.009$)。

2.4 糖尿病合并脑梗死组患者血清 IGF-1 水平与颈动脉斑块的关系

随着糖尿病合并脑梗死患者颈动脉斑块严重程度的加重,血清 IGF-1 水平呈下降趋势($P<0.05$)(表 3)。

表 3 三组不同时间点血清 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	1 周	2 周
无斑块组 ($n=10$)	106.17 \pm 18.76 *#	120.32 \pm 20.69 *#
稳定斑块组 ($n=22$)	90.39 \pm 14.32 *	109.51 \pm 16.92 *
不稳定斑块组 ($n=28$)	82.02 \pm 10.56	100.16 \pm 14.18

注:与不稳定斑块组比较 * $P<0.05$,与稳定斑块组比较# $P<0.05$

3 讨 论

IGF-1 位于 12 号染色体上,由氨基酸构成,可调节胰岛素敏感性,进而起调节血糖的作用。研究^[9-10]已证实,IGF-1 与糖尿病关系紧密,IGF-1 的表达在糖尿病发病及进展过程中起重要作用。IGF-1 不仅具有调节血糖的功能,对机体的神经组织亦具有调节及保护作用^[11-12]。机体脑部受损时,IGF-1 可被激活,通过释放多种保护因子对机体的神经组织进行保护。研究显示,发生脑梗死的机体在发病后会出现 IGF-1 水平的动态变化,IGF-1 可呈降低趋势^[13-14]。本研究显示,脑梗死患者在 1 周、2 周血清中 IGF-1 水平均低于健康人群。本研究实验结果亦进一步证实了国内外研究结果。

我国是糖尿病多发国家,而糖尿病患者发生脑梗死的风险明显大于非糖尿病患者(为 2~4 倍)。因此本研究亦同时检测了老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者发病后血清 IGF-1 的水平变化。本研究检测结果显示,老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者发病后 IGF-1 水平均较健康人群下降,亦低于单纯脑梗死患者。表明老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者 IGF-1 水平下降程度较重,对神经组织的保护作用减弱。

本研究亦采用 NIHSS 评分、MRS 评分对老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者进行神经功能的评估。本研究结果显示,老年 2 型糖尿病合并脑梗死 1 周、

2 周时 NIHSS 评分、90 dMRS 评分均高于单纯脑梗死患者。表明老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者神经功能受损重于单纯脑梗死患者。而相关性分析亦显示,老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者 IGF-1 水平与 NIHSS 评分、MRS 评分均呈负相关。表明 IGF-1 水平与老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者神经功能明显相关。IGF-1 对老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者神经组织起保护作用^[15-16]。

本研究亦对不同严重程度颈动脉斑块的老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者的 IGF-1 水平进行了检测。检测结果显示,随着老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者颈动脉斑块严重程度的加重,患者血清 IGF-1 水平呈现降低趋势。表明血清 IGF-1 水平与老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者颈动脉斑块严重程度亦有关^[17]。

有关血清 IGF-1 在血清中表达情况与老年 2 型糖尿病合并脑梗死发病及病情严重程度的国内外研究较少,因此本研究具有一定新意。本研究结果与 Raimund 等^[15]研究结论一致。但在 Raimund 等^[15]的研究中研究者并未对血清 IGF-1 水平与老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者颈动脉斑块严重程度的关系做进一步探讨,因此这是本研究与国外研究区别之处。本研究不足之处在于,病例规模较小,且未对 IGF-1 在老年 2 型糖尿病合并脑梗死发病及进展过程中的具体信号通路进行深入探讨,因此后续本课题组仍然需要进行深入研究。

综上所述,IGF-1 在老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者外周血血清中呈现异常表达,IGF-1 水平与老年 2 型糖尿病合并脑梗死的神经功能缺损及颈动脉斑块严重程度密切相关。

参 考 文 献

- [1] 张津华,马丽丽,李江坤,等. 糖尿病合并脑梗死患者外周血 T 淋巴细胞亚群与基质金属蛋白酶 9 的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(1):67-69.
- [2] 张亮,刘亚杰,贺雄军,等. CD62E+ 微颗粒水平与急性脑梗死患者病情严重程度、预后及血管危险因素关系[J]. 中华神经医学杂志,2014,13(4):388-392.
- [3] 马骏,陈锬峰,屠传建,等. 急性高血压脑出血患者脑糖氧代谢变化及意义[J]. 中华急诊医学杂志,2014,23(3):314-319.
- [4] 章立,洪庆,金友雨,等. 糖尿病脑梗死急性期 TF、TFPI 水平与其病情严重程度的关系[J]. 中国免疫学杂志,2015,9:1239-1241.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [6] 中华医学会心血管病学分会流行病学组,中国医师协会心血管内科医师分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会等. 糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2015,43(6):488-506.
- [7] Jiao L,Chu C,Zhou S. Prognostic value of copeptin in patients with acute stroke[J]. Expert Rev Neurother,2015,15(5):563-570.
- [8] 吴杰贤,余周伟,冯慧宇,等. 糖尿病合并脑梗死患者认知功能障碍的影响因素[J]. 广东医学,2014,35(22):3502-3505.
- [9] 龚如,万杰清,樊翊凌,等. 急性脑梗死患者外周血内皮祖细胞水平变化及其临床意义[J]. 中华创伤杂志,2014,30(7):725-729.
- [10] 凌莉,李小强,张素平,等. 急性脑梗死合并 2 型糖尿病患者大血小板比率和平均血小板体积的变化[J]. 实用医学杂志,2015,13:2127-2129.
- [11] 丁洁. 脑梗死患者颈动脉斑块特征与危险因素的相关性[J]. 中国老年学杂志,2014,21:6033-6035.
- [12] 张伟萍,张宝荣. 脑梗死患者血清胰岛素样生长因子-1 与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 浙江医学,2014,36(1):23-25.
- [13] 唐晓春,练学淦,姜晴晴,等. 急性脑梗死患者血清胰岛素生长因子-1 水平的改变及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(3):176-178.
- [14] Kim CY,Lee JS,Kim HD,et al. Lower extremity muscle activation and function in progressive task-oriented training on the supplementary tilt table during stepping-like movements in patients with acute stroke hemiparesis[J]. J Electromyogr Kinesiol,2015,25(3):522-530.
- [15] Helbok R,Schiefecker AJ,Beer R,et al. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuro-monitoring study[J]. Crit Care,2015,19(1):75.
- [16] Li D,Mei H,Pu J,et al. Intelectin 1 suppresses the growth, invasion and metastasis of neuroblastoma cells through up-regulation of N-myc downstream regulated gene 2[J]. Mol Cancer,2015,14(1):47.
- [17] 张白,惠晶晶,国风,等. CD40 及基质金属蛋白酶在颈动脉内膜剥脱术斑块中的表达及影响斑块稳定性的研究[J]. 中华神经外科杂志,2015,31(1):84-87.

(2016-02-29 收稿 2016-04-20 修回)