

·综述·

胰岛素抵抗与脑微出血相关性的研究进展

黄超娟¹ 周霞¹ 张伊湄¹ 耿杰² 朱小群¹ 孙中武¹¹安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022;²蚌埠医科大学第二附属医院全科医学,蚌埠 233030

通信作者:孙中武,Email: sunzhwu@126.com

【摘要】 脑小血管病(CSVD)是卒中和血管性认知障碍的常见病因,脑微出血是其核心影像学特征之一,表现出了显著的部位依赖性病理机制差异。胰岛素抵抗(IR)作为代谢综合征的核心特征,近年来逐渐成为探索脑微出血发病机制的研究热点。本综述从以下几方面展开论述:概述脑微出血的病理生理机制及其部位特异性;阐述IR的定义及其与脑微出血的临床研究进展;系统分析IR通过多种途径(如加剧 β 淀粉样蛋白病理、激活肾素-血管紧张素和交感神经系统、诱导炎症和氧化应激、破坏血脑屏障等)促进脑微出血发生的潜在机制。IR对不同类型脑微出血的影响具有特异性和共性,为脑微出血的早期识别、精准干预及CSVD综合防治提供了新的思路。

【关键词】 脑淀粉样血管病; 脑小血管病; 脑微出血; 胰岛素抵抗; 高血压动脉病**基金项目:**国家自然科学基金(82401420);安徽省自然科学基金(2108085MH274);安徽省高校科研重大专项(2022AH040159)**Research progress on the correlation between insulin resistance and cerebral microbleeds**Huang Chaojuan¹, Zhou Xia¹, Zhang Yimei¹, Geng Jie², Zhu Xiaoqun¹, Sun Zhongwu¹¹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ²Department of General Medicine, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China

Corresponding author: Sun Zhongwu, Email: sunzhwu@126.com

【Abstract】 Cerebral small vessel disease (CSVD) is a leading cause of stroke and vascular cognitive impairment, with cerebral microbleeds (CMB) recognized as one of its key imaging biomarkers. The pathological mechanisms underlying CMB vary significantly depending on their anatomical location. In recent years, insulin resistance (IR), a hallmark of metabolic syndrome, has emerged as a critical area of research in understanding the pathogenesis of CMB. This review focuses on the following aspects: an overview of the pathophysiological mechanisms of CMB and their location-specific characteristics; a detailed discussion of the definition of IR and its clinical research advancements in relation to CMB; and a comprehensive analysis of the potential pathways through which IR contributes to CMB development, including exacerbation of amyloid-beta pathology, activation of the renin-angiotensin and sympathetic nervous systems, induction of inflammation and oxidative stress, and disruption of the blood-brain barrier. The evidence highlights that IR exerts both specific and shared effects on different types of CMB, offering valuable insights for the early detection, targeted intervention, and holistic management of CSVD.

【Key words】 Cerebral amyloid angiopathy; Cerebral small vessel disease; Cerebral microbleed; Insulin resistance; Hypertensive arteriopathy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82401420); Natural Science Foundation of Anhui Province (2108085MH274); Anhui University Scientific Research Major Project (2022AH040159)

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241128-00767

收稿日期 2024-11-28 本文编辑 许倩

引用本文:黄超娟,周霞,张伊湄,等.胰岛素抵抗与脑微出血相关性的研究进展[J].中华神经科杂志,2025,58(6):658-664. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241128-00767.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指累及脑内直径小于 200 μm 的终末小动脉、穿支动脉、小静脉和毛细血管的慢性退行性病变。其临床表现多样,包括急性缺血性或出血性脑卒中,以及慢性、隐匿性症状,如认知功能受损、运动障碍和精神行为异常等,占缺血性卒中病因的 25%,且是自发性颅内出血及血管性认知障碍的最常见病因^[1]。CSVD 的诊断主要依赖于磁共振影像学特征,其中脑微出血(cerebral microbleed)是其核心标志物之一。脑微出血在磁敏感序列上表现为直径小于 10 mm 的圆形或卵圆形低信号病灶,常伴有周围磁敏感性伪影^[2]。流行病学数据显示,中国中老年人中脑微出血患病率约为 10.2%,是 CSVD 第二大常见影像学特征,且患病率随年龄增长而上升,在 70~75 岁人群中患病率可达 29.2%^[3]。根据其分布特征,脑微出血可分为严格脑叶型和深部/混合型,这两种类型的病理生理机制存在显著异质性^[4]。尽管脑微出血的具体机制目前尚未完全阐明,有研究结果表明其与淀粉样血管病变、慢性炎症、氧化应激及血脑屏障(blood brain barrier)破坏密切相关^[5-6]。此外,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作为糖尿病及代谢综合征的核心特征,近年来在 CSVD 研究中受到广泛关注^[7]。通过对脑内广泛分布的胰岛素受体进行研究后表明,IR 不仅影响全身代谢,还可能通过多种机制对中枢神经系统产生深远影响^[8]。流行病学研究数据显示,IR 可显著增加脑微出血的发生风险,并与脑微出血数量呈正相关^[9]。相关研究结果表明,IR 评估指标在预测脑微出血风险方面具有较高的可靠性,尤其在深部/混合型脑微出血中展现出更强的预测价值^[10]。然而,IR 在不同亚型脑微出血中的病理生理作用机制复杂多样,且具有显著的异质性,其具体机制目前尚未完全阐明。为深入揭示 IR 在脑微出血发生中的作用,我们结合国内外最新研究进展,系统梳理 IR 对脑微出血发病的潜在机制,并进一步探讨不同分布类型脑微出血的病理异质性,以期为 CSVD 的早期识别与精准干预提供科学依据和理论支持。

一、脑微出血的病理生理机制

脑微出血是脑内小血管反复破裂的结果,其主要机制为小血管破裂导致血液渗漏至周围脑组织,血红蛋白从逸出的血液中释放,并在巨噬细胞作用下逐步代谢为含铁血黄素。这一稳定代谢产物长期沉积于脑组织中,形成脑微出血的典型影像学特征^[11]。根据病理生理机制,脑微出血可分为严格脑叶型和深部/混合型两类。前者与脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)密切相关,而后者则主要与高血压动脉硬化(hypertensive arteriopathy, HA)相关^[12]。

CAA 的核心特征是 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β) 在皮质和软脑膜小动脉血管壁的异常沉积。使用 A β 成像正电子发射断层摄影的队列研究发现,脑叶脑微出血患者的 A β 负荷显著升高^[13],且脑叶脑微出血分布区域与 A β 沉积区域存在空间关联,提示 A β 负荷可能参与脑叶脑微出血的发生机制^[14]。A β 沉积通过多种机制破坏脑血管

结构和功能,可增加脑叶脑微出血的发生风险。A β 最初通常在血管壁基底膜和细胞外基质区域沉积,随后引发基底膜增厚、细胞外基质异常重塑和中层平滑肌细胞变性,逐步扩展至血管全层,最终显著削弱血管壁的完整性和稳定性,增加破裂风险^[15-16]。此外,A β 沉积还可导致血管内径缩小、微血管阻塞和血管顺应性降低,加重局部血流动力学异常,使脑组织更易发生灌注障碍^[17]。与此同时,A β 沉积激活胶质细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,诱导炎症因子和趋化因子释放,引发局部免疫浸润,进一步损害血管内皮功能,促使脑微出血进展^[18-19]。

HA 的病理基础主要包括深穿支动脉和小动脉的玻璃样变、脂质样物质沉积、小动脉硬化及纤维蛋白样坏死^[20]。有研究结果表明,高血压引起的小血管慢性病变是深部/混合型脑微出血形成的关键因素。多种族横断面研究结果均显示,高血压与深部/混合型脑微出血的发生显著相关,即使在控制其他 CSVD 影像学标志物及混杂因素后,这种关联仍具有统计学意义^[21-22]。上海老龄化研究的纵向队列进一步发现,基线高血压,尤其是收缩压升高和脉压差增大,与深部/混合型脑微出血风险的增加显著相关,且呈剂量-反应关系^[23]。此外,Framingham 队列的 10 年随访研究表明,良好的血压控制可显著降低深部/混合型脑微出血的风险^[20]。从机制层面来看,长期高血压可引起脑微血管的退行性改变,包括中层弹性纤维降解,结缔组织过度沉积及血管壁硬化,这削弱了血管缓冲压力波动的能力,使其更易破裂形成脑微出血^[24]。穿支动脉因缺乏侧支循环且血流需求高,对高灌注压力和血流动力学负荷尤为敏感。持续的高灌注压力增加脑微血管的机械应力,损伤神经血管单元,加重内皮细胞功能障碍及血脑屏障的破坏^[25-26]。同时,高血压通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 β (PI3K/Akt/GSK3 β)通路激活炎症和氧化应激,加剧血管壁退行性病变及血脑屏障的损伤^[27-28]。血脑屏障受损后,红细胞外渗及血浆蛋白沉积导致含铁血黄素沉积,加速脑微出血形成。

二、IR

IR 是指胰岛素信号传导受损,导致靶组织(如肝脏、肌肉、脂肪组织)对胰岛素调节血糖代谢的反应减弱,常见于代谢综合征和 2 型糖尿病等代谢性疾病^[29]。目前衡量 IR 的主要指标包括超胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术、IR 稳态模型评估(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)以及甘油三酯-葡萄糖(triglyceride glucose, TyG)。其中,超胰岛素-正常葡萄糖钳夹技术被公认为评估 IR 的“金标准”,尽管其精准度高,但因操作复杂、费用昂贵,主要用于基础研究^[30]。HOMA-IR 作为常用指标,计算公式为:空腹胰岛素($\mu\text{U/ml}$) $\times$ 血糖(mmol/L)/22.5,但其应用受到空腹胰岛素检测不便限制^[31]。近年来,TyG 指数因仅需甘油三酯和血糖指标,具有测量简便、成本低廉的优点,得到了广泛应用^[32]。研究结果表明,HOMA-IR 和 TyG 指数均可作为可靠的 IR 评估标志物^[33]。



长期以来,胰岛素因其肽类特性被认为难以通过血脑屏障,外周胰岛素作用与脑功能的关系未受到足够重视。近期研究证实,胰岛素通过自由扩散或特定载体转运系统(如胰岛素转运蛋白)经血脑屏障进入脑组织,并激活下游信号通路[如PI3K/Akt及丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)通路],调节神经元存活、突触可塑性、血管功能,进而参与记忆、嗅觉感知、情绪调节、饮食行为及外周代谢的调控^[34]。脑内胰岛素受体广泛分布于大脑皮质、海马、基底节及下丘脑等部位^[34],且与脑微出血常见部位具有高度重叠性,这提示IR可能在脑微出血的发生和发展中扮演重要角色,为深入探讨其病理机制提供了新的研究方向和证据支持。

三、IR与脑微出血的临床研究进展

IR与CSVD相关的影像学标志物(如腔隙和脑白质高信号)之间的关联性已在多项研究中得到证实。大规模横断面研究结果表明,HOMA-IR水平与脑白质高信号体积以及腔隙的患病率和严重程度均呈正相关^[35-36]。此外,社区动脉粥样硬化风险队列研究对934例参与者进行了为期10年的2次随访评估,结果发现IR水平的升高与腔隙的发生显著相关,尤其是对直径大于7 mm腔隙的影响更为显著^[37]。近年来,IR与脑微出血的潜在关联也逐渐成为CSVD领域的研究热点。Li等^[9]的回顾性研究纳入了240例中国CSVD患者,基于HOMA-IR评估IR水平,结果发现HOMA-IR升高与脑微出血的发生风险和数量呈正相关,在调整混杂因素后,HOMA-IR最高四分位数患者的脑微出血风险是最低四分位数患者的2倍($P<0.05$)。此外,该研究确定预测脑微出血的最佳阈值为HOMA-IR ≥ 2.215 ,但其预测能力较低,曲线下面积为0.595。孟启哲等^[38]使用TyG指数及其变形指数(TyG体脂指数乘积)进一步验证了上述结论,两者的曲线下面积分别为0.700和0.710,为中等预测能力。

尽管多项研究结果支持IR与脑微出血之间的关联,但不同解剖分布脑微出血是否受IR影响仍存争议。一项前瞻性研究纳入514例CSVD相关出血患者,根据波士顿标准分为CAA和HA亚型,多变量回归模型结果显示,TyG指数是两种亚型的独立危险因素,但HA组TyG水平显著高于CAA组($P<0.001$)^[39]。此外,Zhang等^[10]的观察性研究纳入了297例记忆门诊患者,发现TyG指数与深部脑微出血相关($OR=1.326$, 95%CI 1.027~1.711, $P=0.030$),但与严格脑叶脑微出血无显著关联($OR=1.187$, 95%CI 0.887~1.587, $P=0.249$)。值得注意的是,并非所有研究均支持IR与脑微出血的显著关联。例如大规模认知障碍和血管事件的多血管评估研究纳入2752例无糖尿病受试者,研究结果显示,HOMA-IR水平与腔隙及CSVD的总负荷评分相关,但未观察到其与脑微出血的显著关联^[40]。作为IR的一种重要代谢表现,血糖波动对脑微血管功能的潜在影响近年来逐渐受到关注。然而,有趣的是,目前通过连续葡萄糖监测和糖化血红蛋白变异性评估的研究均未发现血糖波动与糖尿病

患者脑微出血的发生存在显著关联^[41-42]。这一结果提示,尽管血糖变异性可能通过诱导氧化应激和慢性炎症反应影响微血管功能^[43],但其对脑微出血的直接作用可能较为有限。现有研究的不一致性可能与研究对象的异质性、检测指标选择及样本量大小有关,降糖降脂药物的影响亦可能干扰结果解读。此外,CSVD的不同影像学特征常相互叠加,进一步增加了结果判断的复杂性。

由此可见,尽管IR在脑微出血发生中的重要作用已得到初步验证,但现有研究在IR指标的选择和解剖亚型的差异化评估方面仍存在不足。研究结果表明,TyG指数在预测CSVD患者脑白质高信号风险方面可能优于HOMA-IR^[35],但不同IR评估指标对脑微出血的预测效能尚缺乏系统性的比较。此外,IR与脑微出血之间的影响差异可能受研究人群、代谢状态及伴随疾病(如高血压、糖尿病)等因素的影响,这些因素的异质性有待进一步标准化和量化。未来研究应通过大规模前瞻性队列评估不同IR指标对脑微出血亚型的预测价值,并结合时间序列数据动态探索IR与脑微出血负荷之间的因果关系。值得注意的是,孟德尔随机化研究为IR与脑微出血风险之间的因果关联提供了初步证据。研究结果显示,2型糖尿病相关遗传风险、糖化血红蛋白水平升高及胰腺 β 细胞功能障碍的遗传易感性均与脑出血风险显著相关^[44]。这些结果为深入探讨IR在脑微出血发生机制中的作用提供了新的研究思路。

四、IR对脑微出血的影响机制

IR在不同亚型脑微出血中展现出多样且复杂的病理生理作用,其具体机制尚未完全阐明。现有研究表明,IR可能通过多种途径促进脑微出血发展,包括加剧 $A\beta$ 病理、激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)、引发炎症反应和氧化应激,以及导致内皮功能障碍和血脑屏障破坏。我们结合现有文献,系统探讨上述通路在严格脑叶型和深部/混合型脑微出血中的具体作用机制,以期对脑微出血病理特征的全面理解和IR相关干预措施的探索提供新思路。

(一)加剧 $A\beta$ 病理

IR在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和CAA中的作用均与 $A\beta$ 代谢障碍密切相关,研究结果表明,改善IR可显著降低脑内可溶性 $A\beta$ 水平^[45]。然而,AD主要以神经毒性 $A\beta$ 寡聚体在脑实质中的沉积为特征,而CAA则以脑血管壁 $A\beta$ 的沉积为主。IR可能通过调控胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)的活性及胰岛素信号传导功能,影响 $A\beta$ 的代谢平衡。IDE是一种高度保守的锌依赖性蛋白酶,在胰岛素和 $A\beta$ 的降解中发挥关键作用。动物模型研究结果表明,IDE基因纯合缺失的小鼠表现出显著的脑内 $A\beta$ 沉积,并伴有高胰岛素血症和葡萄糖耐量异常^[46]。相反,激活IDE活性能够有效减少脑内 $A\beta$ 沉积^[47]。在IR状态下,胰岛素水平升高会占据IDE的活性位点,竞争性抑制其对 $A\beta$ 的降解能力,从而导致 $A\beta$ 在脑内逐步积聚。此外,IR引起的胰岛素信号传导异常进一步削弱了 $A\beta$ 的清除能



力。研究表明,胰岛素受体障碍可引起 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和 MAPK/ERK 信号通路失调,降低低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 的表达,削弱 A β 跨膜转运和代谢功能^[48]。同时,A β 沉积的毒性作用不仅加重胰岛素受体的丢失,还通过与胰岛素竞争性结合受体,进一步抑制胰岛素信号传导^[49]。这种恶性循环导致胰岛素信号进一步受损,从而显著增加 CAA 的发生风险。尽管 IR 在 AD 和 CAA 中的作用机制存在共性,其在 CAA 中的特异性影响,特别是通过血管病理加剧 A β 积聚的作用,仍需进一步研究,这对于理解 IR 在 CSVD 中的多样化的病理机制具有重要意义。

(二)激活肾素-血管紧张素和交感神经系统

有研究指出,TyG 指数水平与高血压及动脉硬化的风险呈正相关^[50],其基线水平可预测正常血压人群未来发生高血压的可能性^[51]。作为 HA 的重要危险因素,高血压可能在 IR 与深部/混合型脑微出血发病机制中起桥梁作用。IR 可通过 RAS 和 SNS 的异常激活促进高血压的发生和发展。在 IR 状态下,RAS 的过度激活导致血管紧张素 II 水平升高,通过激活血管平滑肌细胞上的 AT1 受体,促进内皮素分泌并导致动脉持续性收缩。此外,RAS 激活还增强醛固酮的分泌与活性,增加肾钠重吸收和细胞外液量,进一步加剧动脉负荷^[52]。另一方面,IR 还可通过 SNS 的异常激活加剧高血压的发生。研究显示,高胰岛素血症在高血压患者中可诱导 SNS 过度活化,使血浆儿茶酚胺水平升高,并增加外周血管阻力^[53-54]。与此同时,IR 状态下一氧化氮等扩血管因子的生成减少,削弱血管扩张功能,导致血压调节障碍。RAS 和 SNS 的协同激活构成了 IR 通过高血压影响深部/混合型脑微出血发生的可能机制。

(三)炎症反应与氧化应激

IR 诱导的炎症反应和氧化应激在不同亚型的脑微出血中展现出特异性及共性。严格脑叶脑微出血的发生主要受局部神经炎症驱动,在 IR 状态下,胰岛素/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号传导受损,导致小胶质及星形胶质细胞过度激活,进而释放大促炎因子及趋化因子,加剧 A β 沉积及其对血管壁的毒性作用^[55]。同时,IR 通过抑制髓样细胞表达的触发受体 2-PI3K-Akt-mTOR 信号通路,削弱小胶质细胞的吞噬能力,降低 A β 的清除效率^[56]。A β 的持续积累进一步激化炎症反应,形成恶性循环,从而增加严格脑叶型脑微出血的风险。相较而言,深部/混合型脑微出血更多与慢性低度系统性炎症相关,表现为 C 反应蛋白、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的水平升高^[57-58]。这些系统性炎症因子通过血液循环作用于脑内小血管,诱导血管内皮细胞表达血管细胞黏附分子(如血管细胞黏附分子 1 和细胞间黏附分子 1),促进单核细胞和中性粒细胞的浸润,最终导致局部血管炎症和微血管损伤。尽管严格脑叶型脑微出血以神经炎症为主导,而深部/混合型脑微出血以系统性炎症为驱动,炎症反应通过激活 JNK-pIRS-1 氧化应激通路,在两者中均

加剧了病理损伤。这一路径诱导线粒体功能障碍,增加活性氧的生成,同时减少抗氧化酶的表达,破坏血管内皮的完整性,从而增加脑微出血的发生风险^[59]。

(四)内皮功能障碍与血脑屏障破坏

严格脑叶脑微出血主要由 A β 相关病理驱动。A β 积聚的毒性作用可直接损害脑叶毛细血管和小动脉的内皮细胞,并诱发局部神经炎症和氧化应激反应,进一步削弱血脑屏障完整性。相比之下,深部/混合型脑微出血主要由血流动力学异常驱动。在 IR 状态下,RAS 及 SNS 的过度激活导致血压升高,深穿支小动脉承受的血流剪切应力和灌注压力增加,引发内皮细胞间隙扩张及通透性升高。机械应力还通过诱导细胞外基质异常重塑,进一步削弱血脑屏障的屏障功能。A β 的毒性作用和神经炎症(严格脑叶脑微出血)与血流动力学异常和系统性炎症(深部/混合型脑微出血)均通过削弱内皮细胞功能及血脑屏障的完整性,导致血管壁脆弱化,从而增加微血管破裂的风险。与此同时,内皮修复机制的减弱在脑微出血的发生中也发挥了重要作用。IGF-1 通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进内皮细胞增殖迁移及血管内皮生长因子分泌,从而维持内皮修复作用^[60]。一氧化氮则通过抑制血小板聚集、抗炎及维持血管扩张,保护血管内皮^[61]。然而,IR 状态下 IGF-1 信号及一氧化氮合酶活性的降低显著削弱了上述修复功能,使得内皮细胞更容易受到损伤,进一步恶化血管功能。这种双重作用最终导致血脑屏障破坏和血管结构不稳定,显著增加了脑微出血的发生风险。

五、小结

综上所述,IR 通过多重病理效应,包括加剧 A β 病理、激活 RAS 和 SNS、诱导炎症反应和氧化应激,损害内皮功能和破坏血脑屏障等途径,多方面影响脑微出血的发生发展。值得注意的是,IR 对严格脑叶型脑微出血的影响以 A β 相关毒性和神经炎症为主,而对深部/混合型脑微出血则通过血流动力学异常和系统性炎症发挥作用,这种特异性与共性为脑微出血的个体化治疗策略提供了重要的理论依据。然而,IR 与脑微出血的因果关系尚未完全阐明,特别是在不同亚型脑微出血中的具体作用机制及 IR 干预效果的验证,仍需未来研究予以明确。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄超娟、张伊涓、耿杰:文献检索、论文撰写;周霞、朱小群、孙中武:写作指导、对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1): 4-14. DOI: 10.1177/17474930221144911.
- [2] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(7): 602-618. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X.
- [3] Yang Y, Cai X, Zhou M, et al. Prevalence and risk factors of



- cerebral small vessel disease from a population-based cohort in China[J]. *Neuroepidemiology*, 2023, 57(6): 413-422. DOI: 10.1159/000533678.
- [4] Jung YH, Jang H, Park SB, et al. Strictly lobar microbleeds reflect amyloid angiopathy regardless of cerebral and cerebellar compartments[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3600-3607. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028487.
 - [5] Inoue Y, Shue F, Bu G, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 46. DOI: 10.1186/s13024-023-00640-5.
 - [6] Situ M, Citalan-Madrid AF, Stamatovic SM, et al. Transcriptomic profile of blood-brain barrier remodeling in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 931247. DOI: 10.3389/fncel.2022.931247.
 - [7] Zhou M, Mei L, Jing J, et al. Blood pressure partially mediated the association of insulin resistance and cerebral small vessel disease: a community-based study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(5): e031723. DOI: 10.1161/JAHA.123.031723.
 - [8] Kullmann S, Kleinridders A, Small DM, et al. Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 524-534. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30113-3.
 - [9] Li D, Li Y, Wang T, 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. DOI: 10.1016/j.jocn.2023.02.018.
 - [10] Zhang J, Hu M, Jia Y, 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. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.08.019.
 - [11] Janaway BM, Simpson JE, Hoggard N, et al. Brain haemosiderin in older people: pathological evidence for an ischaemic origin of magnetic resonance imaging (MRI) microbleeds[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2014, 40(3): 258-269. DOI: 10.1111/nan.12062.
 - [12] Incontri D, Marchina S, Andreev A, et al. Etiology of primary cerebellar intracerebral hemorrhage based on topographic localization[J]. *Stroke*, 2023, 54(12): 3074-3080. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.044271.
 - [13] Okine DN, Knopman DS, Mosley TH, et al. Cerebral microbleed patterns and cortical amyloid- β : the ARIC-PET study[J]. *Stroke*, 2023, 54(10): 2613-2620. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.042835.
 - [14] Sheikh-Bahaei N, Manavaki R, Sajjadi SA, et al. Correlation of lobar cerebral microbleeds with amyloid, perfusion, and metabolism in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(4): 1489-1497. DOI: 10.3233/JAD-180443.
 - [15] Yamaguchi H, Yamazaki T, Lemere CA, et al. Beta amyloid is focally deposited within the outer basement membrane in the amyloid angiopathy of Alzheimer's disease. An immunoelectron microscopic study[J]. *Am J Pathol*, 1992, 141(1): 249-259.
 - [16] Inoue Y, Ando Y, Misumi Y, et al. Current management and therapeutic strategies for cerebral amyloid angiopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3869. DOI: 10.3390/ijms22083869.
 - [17] Yun JW, Washington C, McCormick J, et al. Amyloid beta peptides and Th1 cytokines modulate human brain vascular smooth muscle tonic contractile capacity in vitro: relevance to Alzheimer's disease? [J]. *Pathophysiology*, 2021, 28(1): 64-75. DOI: 10.3390/pathophysiology28010006.
 - [18] Munsterman D, Falcione S, Long R, et al. Cerebral amyloid angiopathy and the immune system[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(7): 4999-5008. DOI: 10.1002/alz.13826.
 - [19] Zabel M, Schrag M, Crofton A, et al. A shift in microglial β -amyloid binding in Alzheimer's disease is associated with cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain Pathol*, 2013, 23(4): 390-401. DOI: 10.1111/bpa.12005.
 - [20] Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Carotid atherosclerosis and cerebral microbleeds: the Framingham Heart Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002377. DOI: 10.1161/JAHA.115.002377.
 - [21] Lu D, Liu J, MacKinnon AD, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: analysis from the UK Biobank[J]. *Neurology*, 2021, 97(15): e1493-e1502. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012673.
 - [22] Jensen PN, Rashid T, Ware JB, et al. Association of brain microbleeds with risk factors, cognition, and MRI markers in MESA[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(9): 4139-4149. DOI: 10.1002/alz.13346.
 - [23] Xia Y, Wang Y, Yang L, et al. Incident cerebral microbleeds and hypertension defined by the 2017 ACC/AHA guidelines[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 314. DOI: 10.21037/atm-20-5142.
 - [24] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Cerebral small vessel disease and stage 1 hypertension defined by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines[J]. *Hypertension*, 2019, 73(6): 1210-1216. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12830.
 - [25] Liang C, Wang J, Feng M, et al. White matter changes, duration of hypertension, and age are associated with cerebral microbleeds in patients with different stages of hypertension[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(1): 119-130. DOI: 10.21037/qims-21-28.
 - [26] de Montgolfier O, Pinçon A, Pouliot P, et al. High systolic blood pressure induces cerebral microvascular endothelial dysfunction, neurovascular unit damage, and cognitive decline in mice[J]. *Hypertension*, 2019, 73(1): 217-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12048.
 - [27] Chen X, Yan X, Gingerich L, et al. Induction of neuroinflammation and brain oxidative stress by brain-derived extracellular vesicles from hypertensive rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(3): 328. DOI: 10.3390/antiox13030328.
 - [28] Wang N, Guo W, Liu T, et al. Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) antagonist mitigates the onset of cerebral small vessel disease through PI3K/Akt/GSK3 β pathway in stroke-prone renovascular hypertensive rats[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2024, 40(1): 519-539. DOI: 10.1080/02648725.2023.2184961.
 - [29] Bazyar H, Zare Javid A, Masoudi MR, et al. Assessing the predictive value of insulin resistance indices for metabolic syndrome risk in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 8917. DOI: 10.1038/s41598-024-59659-3.
 - [30] James D, Umekwe N, Edeoga C, et al. Multi-year reproducibility of hyperinsulinemic euglycemic clamp-derived insulin sensitivity in free-living adults: association with incident prediabetes in the POP-ABC study[J]. *Metabolism*, 2020, 109: 154263. DOI: 10.1016/j.



- metabol.2020.154263.
- [31] Luo P, Cao Y, Li P, 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. DOI: 10.3390/medicina58070876.
 - [32] Cai W, Xu J, Wu X, et al. Association between triglyceride-glucose index and all-cause mortality in critically ill patients with ischemic stroke: analysis of the MIMIC-IV database[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 138. DOI: 10.1186/s12933-023-01864-x.
 - [33] Son DH, Lee HS, Lee YJ, 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. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.11.017.
 - [34] Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1169-1209. DOI: 10.1152/physrev.00032.2015.
 - [35] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, 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. DOI: 10.1186/s12933-020-01031-6.
 - [36] Lee JE, Shin DW, Yun JM, et al. Insulin resistance is a risk factor for silent lacunar infarction[J]. *Stroke*, 2016, 47(12): 2938-2944. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014097.
 - [37] Dearborn JL, Schneider AL, Sharrett AR, 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010060.
 - [38] 孟启哲, 奚志, 王铭, 等. 胰岛素抵抗与Tyg指数与脑小血管病患者合并脑微出血的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(24): 3112-3117, 3124. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.24.016.
 - [39] Meng QZ, Xi Z, Wang M, et al. Correlation between insulin resistance, Tyg index and cerebral microbleeds in patients with cerebral small vessel disease[J]. *J Pract Med*, 2022, 38(24): 3112-3117, 3124. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.24.016.
 - [39] Zhu HH, Wang YC, He LC, et al. Novel inflammatory and insulin resistance indices provide a clue in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11474. DOI: 10.1038/s41598-024-62280-z.
 - [40] Zhou M, Wang S, Jing J, et al. Insulin resistance based on postglucose load measure is associated with prevalence and burden of cerebral small vessel disease[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2022, 10(5): e002897. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-002897.
 - [41] Sugimoto T, Saji N, Omura T, et al. Cross-sectional association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cerebral small vessel disease in older adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(8): 3318-3327. DOI: 10.1111/dom.15659.
 - [42] Inkeri J, Adeshara K, Harjutsalo V, et al. Glycemic control is not related to cerebral small vessel disease in neurologically asymptomatic individuals with type 1 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59(4): 481-490. DOI: 10.1007/s00592-021-01821-8.
 - [43] Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(3): 221-230. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
 - [44] Georgakis MK, Harshfield EL, Malik R, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2021, 96(13): e1732-e1742. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011555.
 - [45] Siddiqui N, Ali J, Parvez S, et al. Linagliptin, a DPP-4 inhibitor, ameliorates Aβ (1-42) peptides induced neurodegeneration and brain insulin resistance (BIR) via insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in rat model of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 195: 108662. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108662.
 - [46] Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 4162-4167. DOI: 10.1073/pnas.0230450100.
 - [47] Lu XY, Huang S, Chen QB, et al. Metformin ameliorates aβ pathology by insulin-degrading enzyme in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2315106. DOI: 10.1155/2020/2315106.
 - [48] Tramutola A, Triplett JC, Di Domenico F, et al. Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with pre-clinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late-stage AD[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(5): 739-749. DOI: 10.1111/jnc.13037.
 - [49] Wang Y, Hu H, Liu X, et al. Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: pathophysiological links between AD and glucose metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1138499. DOI: 10.3389/fphar.2023.1138499.
 - [50] Tan L, Liu Y, Liu J, et al. Association between insulin resistance and uncontrolled hypertension and arterial stiffness among US adults: a population-based study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 311. DOI: 10.1186/s12933-023-02038-5.
 - [51] Tsai KZ, Chu CC, Huang WC, et al. Prediction of various insulin resistance indices for the risk of hypertension among military young adults: the CHIEF cohort study, 2014-2020[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 141. DOI: 10.1186/s12933-024-02229-8.
 - [52] da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 671-682. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.
 - [53] Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, et al. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(6): 515-526. DOI: 10.1007/s40292-020-00408-8.
 - [54] Nordby G, Moan A, Kjeldsen SE, et al. Insulin resistance and sympathetic nervous system activity in hypertensive and normotensive premenopausal women[J]. *Blood Press*, 1995, 4(5): 287-292. DOI: 10.3109/08037059509077609.
 - [55] Kim DS, Kang S, Moon NR, et al. Zeaxanthin and lutein ameliorate Alzheimer's disease-like pathology: modulation of insulin resistance, neuroinflammation, and acetylcholinesterase activity in an amyloid-β rat model[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9828. DOI: 10.3390/ijms25189828.
 - [56] Gabbouj S, Ryhänen S, Marttinen M, et al. Altered insulin



- signaling in alzheimer's disease brain-special emphasis on pi3k-akt pathway[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 629. DOI: 10.3389/fnins.2019.00629.
- [57] Mansyur MA, Bakri S, Patellongi JJ, et al. The association between metabolic syndrome components, low-grade systemic inflammation and insulin resistance in non-diabetic Indonesian adolescent male[J]. Clin Nutr ESPEN, 2020, 35: 69-74. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.12.001.
- [58] Bu L, Cao X, Zhang Z, et al. Decreased secretion of tumor necrosis factor- α attenuates macrophages-induced insulin resistance in skeletal muscle[J]. Life Sci, 2020, 244: 117304. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117304.
- [59] Jiang YH, Jiang LY, Wang YC, et al. Quercetin attenuates atherosclerosis via modulating oxidized LDL-induced endothelial cellular senescence[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 512. DOI: 10.3389/fphar.2020.00512.
- [60] Lin S, Zhang Q, Shao X, et al. IGF-1 promotes angiogenesis in endothelial cells/adipose-derived stem cells co-culture system with activation of PI3K/Akt signal pathway[J]. Cell Prolif, 2017, 50(6): e12390. DOI: 10.1111/cpr.12390.
- [61] Wang H, Wang AX, Aylor K, et al. Nitric oxide directly promotes vascular endothelial insulin transport[J]. Diabetes, 2013, 62(12): 4030-4042. DOI: 10.2337/db13-0627.

数字工具在脑卒中恢复期自我管理中的应用

秦琴¹ 杨莉¹ 刘菡菡² 李奉玲³ 李惠明¹ 魏雪梅⁴ 崔丽君⁵

¹川北医学院附属医院神经内科,南充 637000; ²川北医学院附属医院眼科,南充 637000;

³川北医学院附属医院产科,南充 637000; ⁴川北医学院附属医院护理部,南充 637000;

⁵川北医学院附属医院输血科,南充 637000

通信作者:崔丽君,Email: 1473860168@qq.com

【摘要】 近年来随着数字医疗的兴起,数字工具作为一种新型健康管理手段,有望成为脑卒中患者康复锻炼的可行性应用管理工具。本文旨在对数字工具在脑卒中恢复期自我管理中的应用现状进行综述,介绍数字工具的概念、功能及应用效果,指出其存在的问题和未来研究的方向,以期为我国脑卒中患者的自我管理提供参考。

【关键词】 卒中; 恢复期; 数字工具; 自我管理

基金项目:南充市科技计划(23JCYJPT0046)

Application of digital tools in self-management during stroke recovery period

Qin Qin¹, Yang Li¹, Liu Handan², Li Fengling³, Li Huiming¹, Wei Xuemei⁴, Cui Lijun⁵

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; ³Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; ⁴Department of Nursing, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; ⁵Department of Blood Transfusion, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Cui Lijun, Email: 1473860168@qq.com

【Abstract】 With the rise of digital healthcare in recent years, digital tools, as a new type of health management tool, are expected to become a feasible tool for rehabilitation exercise in stroke

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241230-00831

收稿日期 2024-12-30 本文编辑 郑晴

引用本文:秦琴,杨莉,刘菡菡,等.数字工具在脑卒中恢复期自我管理中的应用[J].中华神经科杂志,2025,58(6):664-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241230-00831.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

