

· 论著 ·

三酰甘油-葡萄糖指数与缺血性卒中患者发生轻度认知障碍的关系分析

扫描二维码
查看更多

陈晋莉, 吴权, 陈礼龙, 王辉

【摘要】 目的 分析三酰甘油-葡萄糖 (TyG) 指数与缺血性卒中患者发生轻度认知障碍 (MCI) 的关系。方法 选取2020—2021年于上海市金山区亭林医院住院的缺血性卒中患者256例。收集患者一般资料, 根据入院时TyG指数的中位数将患者分为低TyG指数组 (TyG指数 <8.55) ($n=126$) 和高TyG指数组 (TyG指数 ≥ 8.55) ($n=130$)。所有患者于出院后1个月完成第1次门诊随访, 出院后半年至1年完成第2次门诊随访, 随访期间至少完成1次认知功能评估, 主要结局事件为随访期间发生MCI。采用Kaplan-Meier法绘制不同TyG指数缺血性卒中患者发生MCI的生存曲线, 并采用Log-rank检验分析其差异。采用多因素Cox比例风险回归分析探讨TyG指数与缺血性卒中患者发生MCI的关系。**结果** 高TyG指数组BMI、入院时三酰甘油、入院时空腹血糖、有糖尿病史者占比高于低TyG指数组, 入院时HDL-C低于低TyG指数组 ($P<0.05$)。本研究随访中位时间为9.2个月。高TyG指数组累积MCI发生率高于低入院TyG指数组 ($P<0.05$)。多因素Cox比例风险回归分析结果显示, TyG指数 ≥ 8.55 是缺血性卒中患者发生MCI的危险因素 ($P<0.05$)。**结论** TyG指数 ≥ 8.55 是缺血性卒中患者发生MCI的独立危险因素。

【关键词】 缺血性卒中; 认知功能障碍; 三酰甘油-葡萄糖指数

【中图分类号】 R 743.3 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.070

Relationship between Triglyceride-Glucose Index and Mild Cognitive Impairment in Patients with Ischemic Stroke

CHEN Jinli, WU Quan, CHEN Lilong, WANG Hui

Department of Neurology, Jinshan District Tinglin Hospital, Shanghai 201500, China

Corresponding author: WU Quan, E-mail: qiaowenqiangguang@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between triglyceride-glucose (TyG) index and mild cognitive impairment (MCI) in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 256 patients with ischemic stroke admitted to Jinshan District Tinglin Hospital from 2020 to 2021 were selected. The general data of patients were collected. According to the median value of TyG index at admission, the patients were divided into low TyG index group (TyG index < 8.55) ($n=126$) and high TyG index group (TyG index ≥ 8.55) ($n=130$). All patients completed the first outpatient follow-up at 1 month after discharge, and the second outpatient follow-up at 6 months to 1 year after discharge. During the follow-up, at least one cognitive function assessment was completed. The main outcome event was MCI during the follow-up. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curves of MCI in ischemic stroke patients with different TyG index, and Log-rank test was used to analyse their differences. Multivariate Cox proportional regression analysis was used to investigate the relationship between TyG index and MCI in patients with ischemic stroke. **Results** BMI, triglycerideon at admission, fasting blood glucose at admission, and the proportion of patients with history of diabetes in the high TyG index group were higher than those in the low TyG index group, and HDL-C at admission was lower than that in the low TyG index group ($P < 0.05$). The median follow-up time of this study was 9.2 months. The incidence of cumulative MCI in high TyG index group was higher than that in low TyG index group ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional risk regression analysis showed that TyG index ≥ 8.55 was a risk factor for MCI in ischemic stroke patients ($P < 0.05$). **Conclusion** TyG index ≥ 8.55 is an independent risk factor for MCI in patients with ischemic stroke.

【Key words】 Ischemic stroke; Cognitive dysfunction; Triglyceride-glucose index

缺血性卒中是一种常见的脑血管疾病, 常导致老年人残疾或死亡^[1]。研究表明, 缺血性卒中发病后的急性脑组织损伤会严重影响患者的认知功能, 增加认知障碍的发生风险^[2]。卒中后认知障碍 (post-stroke

cognitive impairment, PSCI) 指卒中发病后6个月内出现的认知障碍, 是血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 的一个重要亚型。PSCI可严重影响卒中患者的生活质量和生存时间^[3]。PSCI早期临床表现为轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI), 后期可能发展为永久性痴呆, 严重影响患者预后和生

作者单位: 201500上海市金山区亭林医院神经内科

通信作者: 吴权, E-mail: qiaowenqiangguang@126.com

活质量^[4]。因此,早期识别认知障碍高风险的缺血性卒中患者有助于进行早期临床干预以改善患者预后。既往研究发现,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是导致血管性痴呆的重要因素^[5],而三酰甘油-葡萄糖(triglyceride-glucose, TyG)指数是反映IR的可靠指标^[6]。目前尚未见有研究探讨TyG指数与PSCI的关系。本研究探讨了TyG指数与缺血性卒中患者发生MCI的关系,旨在为临床工作提供相关证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020—2021年于上海市金山区亭林医院住院的缺血性卒中患者256例。纳入标准:(1)确诊为缺血性卒中;(2)蒙特利尔认知评估量表评分 ≥ 26 分。排除标准:(1)既往和/或住院期间诊断为MCI患者;(2)癌症患者;(3)无完整基线和随访资料患者;(4)严重卒中患者〔美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≥ 21 分〕;(5)随访期间死亡或再发卒中的患者。本研究经上海市金山区亭林医院伦理委员会批准(编号:JSTLY20190121),所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 一般资料收集 收集患者一般资料,包括年龄、BMI、性别、饮酒史、吸烟史、受教育时间和入院时血压、心率、HDL-C、LDL-C、三酰甘油、空腹血糖、NIHSS评分及既往病史(心房颤动史、糖尿病史)、卒中家族史、出院时药物(阿司匹林、他汀类药物)使用情况。计算入院时TyG指数, TyG指数= \ln 〔三酰甘油(mg/dl)×空腹血糖(mg/dl)〕/2^[7],三酰甘油单位换算:1 mmol/L=88.6 mg/dl,葡萄糖单位换算:1 mmol/L=18 mg/dl。根据入院时TyG指数的中位数将患者分为低TyG指数组(TyG指数 < 8.55)($n=126$)和高TyG指数组(TyG指数 ≥ 8.55)($n=130$)。

1.3 随访 所有患者于出院后1个月完成第1次门诊随访,出院后半年至1年完成第2次门诊随访,随访期间至少完成1次认知功能评估。主要结局事件为随访期间发生MCI。随访截止时间为2022-06-30。采用《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗》^[8]中MCI的诊断标准:(1)患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现认知功能损伤;(2)存在一个或多个认知功能域损伤的客观证据;(3)复杂的工具性日常能力可以有轻微损伤,但保持独立的日常生活能力;(4)尚未达到痴呆的诊断标准。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验分析计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以〔 $M(P_{25}, P_{75})$ 〕表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以相对数表示,组

间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制不同TyG指数缺血性卒中患者发生MCI的生存曲线,并采用Log-rank检验分析其差异。采用多因素Cox比例风险回归分析探讨TyG指数与缺血性卒中患者发生MCI的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 低TyG指数组与高TyG指数组年龄、性别、有饮酒史者占比、有吸烟史者占比、受教育时间和入院时收缩压、舒张压、心率、LDL-C、NIHSS评分及有心房颤动史者占比、有卒中家族史者占比、出院时使用阿司匹林者占比、出院时使用他汀类药物者占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);高TyG指数组BMI、入院时三酰甘油、入院时空腹血糖、有糖尿病史者占比高于低TyG指数组,入院时HDL-C低于低TyG指数组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组一般资料比较

项目	低TyG指数组 ($n=126$)	高TyG指数组 ($n=130$)	检验统计量值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.1 ± 10.5	53.1 ± 9.6	-0.016 ^a	0.987
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.3 ± 5.8	26.5 ± 5.7	-3.110 ^a	0.002
性别(男/女)	81/45	86/44	0.098 ^b	0.754
饮酒史〔 n (%)〕	71 (56.4)	81 (62.3)	0.942 ^b	0.332
吸烟史〔 n (%)〕	23 (18.2)	27 (20.8)	0.258 ^b	0.612
受教育时间〔 $M(P_{25}, P_{75})$, 年〕	10 (6, 13)	10 (7, 13)	-0.898 ^c	0.383
入院时收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	132.0 ± 18.0	130.8 ± 15.9	0.556 ^a	0.578
入院时舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	78.1 ± 12.6	79.5 ± 11.5	-0.899 ^a	0.370
入院时心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)	65.4 ± 11.8	67.4 ± 11.1	-1.401 ^a	0.163
入院时HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.51 ± 0.44	1.23 ± 0.30	6.028 ^a	<0.001
入院时LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.81 ± 0.81	2.98 ± 0.91	-1.536 ^a	0.120
入院时三酰甘油($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.84 ± 0.22	1.82 ± 0.75	-14.131 ^a	<0.001
入院时空腹血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.20 ± 0.64	5.76 ± 0.84	-5.979 ^a	<0.001
入院时NIHSS评分〔 $M(P_{25}, P_{75})$, 分〕	5 (2, 9)	6 (2, 10)	-1.291 ^c	0.197
心房颤动史〔 n (%)〕	15 (11.9)	16 (12.3)	0.010 ^b	0.921
糖尿病史〔 n (%)〕	23 (18.2)	40 (30.8)	5.402 ^b	0.020
卒中家族史〔 n (%)〕	8 (6.4)	6 (4.6)	0.372 ^b	0.542
出院时使用阿司匹林〔 n (%)〕	106 (84.1)	118 (90.8)	2.581 ^b	0.108
出院时使用他汀类药物〔 n (%)〕	51 (40.5)	67 (52.3)	3.595 ^b	0.058

注:^a表示 t 值,^b表示 χ^2 值,^c表示 u 值;TyG=三酰甘油-葡萄糖,NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 生存曲线 本研究随访中位时间为9.2个月。高TyG指数组累积MCI发生率高于低TyG指数组(32.3%比16.7%),差异有统计学意义($\chi^2=8.944, P=0.003$),见图1。

2.3 TyG指数对缺血性卒中患者发生MCI影响的多因素Cox比例风险回归分析 以缺血性卒中患者是否发

生MCI为因变量(赋值:否=0,是=1),一般资料为自变量,进行多因素Cox比例风险回归,结果显示,TyG指数 ≥ 8.55 是缺血性卒中患者发生MCI的危险因素($P < 0.05$),见表2。

3 讨论

PSCI与痴呆发生风险及患者生活质量下降密切相关^[3-4]。IR是促进脑血管疾病进展的机制之一,相关研究发现,IR可增加小血管卒中患者痴呆的发生风险^[5]。TyG指数作为评估IR的简易且有效的指标,多项研究发现其对脑血管疾病预后具有评估价值^[9-10],本研究旨在分析TyG指数与缺血性卒中患者发生MCI的关系。

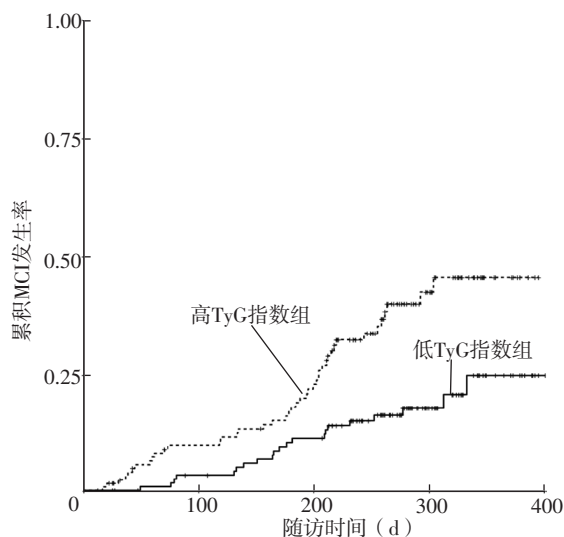
一项纳入308例老年2型糖尿病患者的研究结果显示,高TyG指数与更高的脑血管疾病负担〔OR=1.47, 95%CI(1.00, 2.16)〕及认知功能损伤有

关〔OR=2.24, 95%CI(1.44, 3.49)〕^[9]。另一项纳入275例老年脑小血管疾病患者的研究发现,TyG指数对此人群发生VCI有着较好的预测价值,TyG指数每增加1个单位,VCI发生风险增加约1.42倍^[10]。同时,也有影像学证据证实,TyG指数与脑血管疾病影像学改变相关,在非糖尿病患者中,TyG指数与血管周围间隙增大相关,而后者则被认为是脑小血管疾病的一种早期影像学标志^[11]。此外,TyG指数还与脑白质病变体积和无症状脑梗死相关^[12]。TyG指数是反映血糖和血脂的综合指标,而IR与血糖和血脂代谢异常互为因果,相互促进^[13]。既往研究发现,TyG指数诊断IR的灵敏度和特异度均较高^[14]。IR可通过多种途径参与动脉粥样硬化的发生和发展,其通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路和激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,诱导内皮细胞功能障碍,产生内皮素1,启动炎症级联反应,导致动脉粥样硬化,进一步导致脑血管病变^[15-16]。

PSCI是VCI的重要亚型,其病因可以是血管性、退变性或两者的混合型,与阿尔茨海默病等神经系统退行性疾病引起的痴呆相比,PSCI有斑片状认知缺损、波动性病程、可预防可治疗等特点^[3]。既往研究多探讨TyG指数和VCI的相关性^[9-10]。本研究结果显示,高TyG指数组BMI、入院时三酰甘油、入院时空腹血糖、有糖尿病史者占比高于低TyG指数组,入院时HDL-C低于低TyG指数组;高TyG指数组累积MCI发生率高于低TyG指数组;多因素Cox比例风险回归分析结果显示,TyG指数 ≥ 8.55 是缺血性卒中患者发生MCI的危险因素。分析其机制如下:除了动脉粥样硬化导致脑功能关键区域梗死机制外,大脑中的胰岛素也可通过调节神经递质释放为神经元提供营养支持以及影响海马突触可塑性^[17-19],而IR可增加神经退化风险。其次,既往研究发现,神经炎症在多种急性大脑疾病的发生和进展过程中发挥着重要作用^[20]。IR已被认为是神经炎症的罪魁祸首,胰岛素信号通路及其分子的功能障碍会加剧神经变性过程^[21],这类炎症反应可导致神经元凋亡,从而影响患者认知能力。

综上所述,TyG指数 ≥ 8.55 是缺血性卒中患者发生MCI的独立危险因素。但本研究的样本量较小,且纳入人群均为住院患者,可能存在一定的选择偏倚;其次,本研究随访时间较短,可能会低估MCI发生率;此外,本研究仅采用蒙特利尔认知评估量表评估患者认知功能,不够全面。未来仍需大样本量、多中心的前瞻性研究进一步验证本研究结论。

作者贡献:陈晋莉、吴权进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析;陈晋莉、陈礼龙、王辉进行资料收集、整理;陈晋莉撰写论文,进行统计学处理;吴权进行论文的修订,对文章整体负责、监督管理;吴



注:TyG=三酰甘油-葡萄糖,MCI=轻度认知障碍

图1 两组缺血性卒中患者发生MCI的生存曲线

Figure 1 Survival curves of MCI in two groups of ischemic stroke patients

表2 TyG指数对缺血性卒中患者发生MCI影响的多因素Cox比例风险回归分析

Table 2 Multivariate Cox proportional risk regression analysis of effect of TyG index on MCI occurrence in patients with ischemic stroke

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	HR值	95%CI
模型1	0.780	0.267	8.503	0.004	2.181	(1.291, 3.684)
模型2	0.824	0.276	8.922	0.003	2.280	(1.328, 3.914)
模型3	0.964	0.299	10.375	0.001	2.621	(1.458, 4.710)

注:模型1自变量为TyG指数(赋值: $< 8.55=0$, $\geq 8.55=1$);模型2自变量为TyG指数(赋值: $< 8.55=0$, $\geq 8.55=1$)、性别(赋值:女=0,男=1)、年龄(实测值)、BMI(实测值);模型3自变量为TyG指数(赋值: $< 8.55=0$, $\geq 8.55=1$)、性别(赋值:女=0,男=1)、年龄(实测值)、BMI(实测值)、吸烟史(赋值:无=0,有=1)、饮酒史(赋值:无=0,有=1)、受教育时间(实测值)、入院时NIHSS评分(实测值)、心房颤动史(赋值:无=0,有=1)、糖尿病史(赋值:无=0,有=1)、出院时使用阿司匹林(赋值:否=0,是=1)、出院时使用他汀类药物(赋值:否=0,是=1)

权、陈礼龙、王辉负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SU X T, WANG L, MA S M, et al. Mechanisms of acupuncture in the regulation of oxidative stress in treating ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7875396. DOI: 10.1155/2020/7875396.
- [2] MIJAJLOVIĆ M D, PAVLOVIĆ A, BRAININ M, et al. Post-stroke dementia—a comprehensive review [J]. *BMC Med*, 2017, 15 (1): 11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.
- [3] 王俊. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15 (2): 158-166. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.02.010.
- [4] CAMPBELL N L, UNVERZAGT F, LAMANTIA M A, et al. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia [J]. *Clin Geriatr Med*, 2013, 29 (4): 873-893. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.009.
- [5] ZHOU M Y, LI H, WANG Y J, et al. Causal effect of insulin resistance on small vessel stroke and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29 (3): 698-706. DOI: 10.1111/ene.15190.
- [6] UNGER G, BENOZZI S F, PERRUZZA F, et al. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance [J]. *Endocrinol Nutr*, 2014, 61 (10): 533-540. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.06.009.
- [7] SIMENTAL-MENDÍA L E, RODRÍGUEZ-MORÁN M, GUERRERO-ROMERO F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6 (4): 299-304. DOI: 10.1089/met.2008.0034.
- [8] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (17): 1294-1301. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [9] 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. DOI: 10.3389/fendo.2022.970122.
- [10] 郭啸鸣, 陆珍辉, 曹志勇, 等. 甘油三酯-葡萄糖指数与60岁及以上脑小血管病患者血管性认知障碍的相关性分析 [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20 (9): 984-989. DOI: 10.3760/ema.j.cn114798-20210529-00425.
- [11] CAI Y Z, CHEN B X, ZENG X Y, et al. The triglyceride glucose index is a risk factor for enlarged perivascular space [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 782286. DOI: 10.3389/fneur.2022.782286.
- [12] 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. DOI: 10.1186/s12933-020-01031-6.
- [13] SAMUEL V T, PETERSEN K F, SHULMAN G I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9733): 2267-2277. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60408-4.
- [14] DIKAIKOU E, VLACHOPAPADOPOULOU E A, PASCHOU S A, et al. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents [J]. *Endocrine*, 2020, 70 (1): 58-64. DOI: 10.1007/s12020-020-02374-6.
- [15] 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): E629-646. DOI: 10.1152/ajpendo.00247.2020.
- [16] JENKINS H N, RIVERA-GONZALEZ O, GIBERT Y, et al. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance [J]. *Obes Rev*, 2020, 21 (12): e13086. DOI: 10.1111/obr.13086.
- [17] PARK S J, CHUNG Y H, LEE J H, et al. Growth hormone-releaser diet attenuates cognitive dysfunction in klotho mutant mice via insulin-like growth factor-1 receptor activation in a genetic aging model [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014, 29 (3): 336-348. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.3.336.
- [18] BRANKATSCHK M, DUNST S, NEMETSCHKE L, et al. Delivery of circulating lipoproteins to specific neurons in the Drosophila brain regulates systemic insulin signaling [J]. *eLife*, 2014, 3: e02862. DOI: 10.7554/eLife.02862.
- [19] BARBER T M, KYROU I, RANDEVA H S, et al. Mechanisms of insulin resistance at the crossroad of obesity with associated metabolic abnormalities and cognitive dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2): 546. DOI: 10.3390/ijms22020546.
- [20] WEINER H L, SELKOE D J. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases [J]. *Nature*, 2002, 420 (6917): 879-884. DOI: 10.1038/nature01325.
- [21] AKHTAR A, SAH S P. Insulin signaling pathway and related molecules: role in neurodegeneration and Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104707. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104707.

(收稿日期: 2022-09-23; 修回日期: 2023-01-23)

(本文编辑: 张浩)