

胰岛素抵抗与卒中后认知障碍研究进展

闫冰, 张金彪*

威海市立医院神经内科, 山东 威海

收稿日期: 2025年9月23日; 录用日期: 2025年10月16日; 发布日期: 2025年10月24日

摘要

胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是一种代谢综合征的核心病理机制, 其对大脑糖代谢也产生一定影响。卒中后认知障碍(Post-Stroke Cognitive Impairment, PSCI)是脑卒中患者常见的并发症, 极大影响老年人生活质量。研究发现, 胰岛素抵抗与脑卒中认知障碍密切相关, 本文系统综述IR在PSCI中的病理机制、临床证据及干预策略, 旨在为临床防治提供理论依据。

关键词

胰岛素抵抗, 卒中后认知障碍

Research Progress on Insulin Resistance and Post-Stroke Cognitive Impairment

Bing Yan, Jinbiao Zhang*

Department of Neurology, Weihai Municipal Hospital, Weihai Shandong

Received: September 23, 2025; accepted: October 16, 2025; published: October 24, 2025

Abstract

Insulin resistance is a core pathological mechanism of metabolic syndrome, and it also has a certain effect on brain glucose metabolism. Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is a common complication of stroke patients, which greatly affects the quality of life of the elderly. It is found that insulin resistance is closely related to cognitive impairment of stroke. This paper systematically reviews the pathological mechanism, clinical evidence and intervention strategies of IR in PSCI, aiming at providing theoretical basis for clinical prevention and treatment.

*通讯作者。

文章引用: 闫冰, 张金彪. 胰岛素抵抗与卒中后认知障碍研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2311-2316.
DOI: 10.12677/acm.2025.15103014

Keywords

Insulin Resistance, Post-Stroke Cognitive Impairment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着社会经济不断发展, 生活质量逐步提高, 全球人口老龄化的问题日益加剧, 我国老年人卒中后认知障碍(Post-Stroke Cognitive Impairment, PSCI)发生率不断升高, 成为影响我国老年人群健康的主要慢性疾病之一。PSCI 是指脑卒中后患者出现的各种认知功能减退, 包括记忆力、注意力、执行功能、语言能力 & 视觉空间技能等[1], 不仅极大地影响了患者的生活质量, 而且增加了家庭和社会的经济负担。目前, 研究发现外周胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)可能是导致 PSCI 发生的重要因素, 较高水平的 IR 和较低的认知水平之间存在相关性, 提示长时间处于胰岛素高水平状态将加重认知功能障碍[2]。胰岛素受体在大脑中也有存在, 并分布于负责认知功能、食欲和自主神经活动调节的区域。IR 会对大脑糖代谢产生影响, 从而导致 PSCI 的发生。

2. 卒中后认知障碍

2.1. 卒中后认知障碍的概念

卒中后认知障碍是指脑血管疾病发生后出现的症状和轻重程度不同的认知障碍。PSCI 的临床表现呈现出多样性和复杂性, 常见有记忆障碍、学习能力障碍、注意障碍、感知觉障碍、执行功能障碍、情感障碍(抑郁、焦虑、激动、冲动等)、人格改变及行为异常等。认知过程涉及复杂的脑部活动, 并由大脑多个组织和系统协调配合参与完成, 不同的认知活动由对应的皮质和脑区支配完成。

2.2. 卒中后认知障碍的流行病学

2019 年发布的全球疾病数据表明, 约四分之一人群的一生中会发生脑卒中[3]。一项包含 10 个国家的广泛横断面研究表明, 约 30%的缺血性卒中幸存者表现有认知障碍, 其 MMSE 评分低于 27 分[4]。我国, 一项小样本的人群前瞻性队列研究中, PSCI 发病率同样高达 53.1% [5]。我国卒中学会发布的一项流行病学调查表明, 每年新发卒中 330 万人, 其中约 70%~80%患者会不同程度地遗留残疾。并且相关研究表明, 脑卒中后痴呆患者的病死率是非痴呆患者的三倍[6]。无可置疑, PSCI 极大地影响了患者的生活质量, 也极大地增加了家庭和社会的经济负担。

2.3. 卒中后认知障碍的病理机制

2.3.1. 神经元损伤与血脑屏障破坏

神经元损伤和血脑屏障破坏是 PSCI 发病机制的两个关键因素。脑卒中导致的神经元损伤主要原因是颅内缺血, 发生颅内缺血时大脑血流急剧减少, 能量供应不足, 导致神经递质失衡、离子泵功能障碍以及细胞死亡[7]。其中, 谷氨酸的释放和钙离子的过度内流导致细胞内毒性通路激活, 通路包括线粒体功能障碍和氧化应激, 最终导致神经元凋亡和坏死。大脑中的血脑屏障可防止有害物质进入脑组织, 而发生缺血性脑卒中后, 血脑屏障迅速受损, 其选择渗透性功能丧失。研究发现, 炎症因子释放、氧化应

激反应和基质金属蛋白酶活化是导致血脑屏障破坏的主要机制。血脑屏障的破坏导致免疫细胞能够渗透进入大脑组织, 进一步加剧了神经元的损伤, 并且释放更多的炎症因子和细胞因子, 形成恶性循环。

2.3.2. 炎症反应

炎症反应在 PSCI 的发病机制中扮演着重要角色, 炎症反应不仅参与脑卒中的急性期损伤, 而且影响神经修复和功能恢复。脑卒中发生后, 缺血区域的小胶质细胞被激活并释放炎症因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 和化学趋化因子[8]。炎症因子和免疫细胞的入侵导致广泛的神经元损伤。其中, TNF- α 和 IL-1 β 可增加细胞凋亡, 活化的小胶质细胞和入侵的免疫细胞产生的活性氧 (ROS) 进一步加剧神经元损伤[9]。同时, 炎症反应也与大脑的修复和再生过程密切相关。过度或持续的炎症会阻碍神经再生, 影响神经功能恢复。长期的炎症状态与大脑微结构改变、神经网络连接损伤以及神经递质系统失衡等有关[10]。总之, 炎症反应与 PSCI 的关系息息相关。

2.3.3. 白质病变

白质病变被认为是 PSCI 的重要病理基础之一。白质病变通常是指由于血管源性因素导致的大脑白质区域的结构和功能损伤。大脑白质由髓鞘化的神经纤维构成, 负责大脑各区域间的信息传递。当这些区域受损以后, 神经信号的传递效率会降低, 导致认知功能下降。Ihara 等人指出, 通过 MRI 测量的白质病变的存在和严重程度是卒中后痴呆的预测因素, 在弥散张量成像显示的正常白质的微结构改变可能是白质高信号患者认知功能下降的预测因素[11]。白质病变的发病机制与多种因素有关, 包括慢性缺血、血管内皮功能障碍、血脑屏障破坏和慢性炎症反应。慢性缺血导致的微血管病变降低了白质区域的血流, 导致神经纤维的髓鞘化受损[12]。白质病变与患者多种认知功能损伤有关, 特别是那些依赖于大脑网络连接整合性的高级认知功能, 如注意力、执行功能和处理速度。研究显示, 白质病变的严重程度与患者认知下降的速度及范围密切相关[13]。

2.3.4. 氧化应激

氧化应激是 PSCI 另一个关键因素。缺血性脑卒中发生时, 局部脑组织的血流急剧减少, 氧化应激产生大量自由基, 包括 ROS 和活性氮(RNS)的产生, 这些自由基能够损伤脂质、蛋白质和 DNA, 导致细胞功能障碍和死亡[14]。氧化应激还直接影响神经元存活, ROS 和 RNS 损伤神经细胞的膜脂, 引起脂质过氧化, 破坏细胞膜的完整性。此外, 氧化应激还能通过改变信号通路、抑制能量代谢和引发线粒体功能障碍等方式间接引起神经元损伤[15]。

2.3.5. 代谢紊乱

葡萄糖代谢紊乱是 PSCI 关键因素。我国老年糖尿病患者中大多数为 2 型糖尿病, IR 被认为是 2 型糖尿病发生的病理基础, 研究发现大脑主要依赖葡萄糖作为能量来源, 糖代谢紊乱可能导致神经元损伤和认知功能障碍[16]。

3. 胰岛素抵抗

3.1. 胰岛素及其相关信号传导通路

胰岛素是由胰岛 B 细胞分泌的一种激素, 可以与人体各组织、器官、细胞等相应受体结合, 从而参与物质代谢活动, 发挥脂肪、蛋白质的合成与分解作用。

胰岛素主要通过与其受体结合来发挥代谢作用。胰岛素与胰岛素受体酪氨酸激酶(IRTk)结合诱导 IRTk 发生自磷酸化, 随后激活磷酸酪氨酸结合蛋白, 包括胰岛素受体底物(Insulin receptor substrate, IRS)、生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2)等[14]。胰岛素通过 IRTk 诱导 IRS 磷酸化, 随后招募磷脂酰肌醇

3-激酶(PI3K)并催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)产生磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3 激活丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)后进一步磷酸化靶组织中的各种下游底物, 发挥一系列生理作用[17]。上述信号传导通路中的任何一个环节出现异常均会引起 IR 的发生。

3.2. 胰岛素抵抗及其标记物

胰岛素抵抗(IR)通常被定义为细胞对胰岛素的反应受损、胰岛素在外周及脑内发挥的一系列生理作用减弱。胰岛素不能在大脑中发挥其生理功能, 其现象称为“脑胰岛素抵抗”(BIR)或“胰岛素抵抗脑状态”(IRBS) [18]。

评估胰岛素抵抗水平的指标包括简易人体测量学指标、直接间接测定法及建议替代指数等, 其中稳态模型评估 - 胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)在临床上较常用, 但因其计算时需要测定空腹胰岛素水平而不适合于临床诊断和大规模研究[19]。Simental-Mendia 等[20]在 2008 年首先提出 TyG 指数可作为 HOMA-IR 的替代指标。有研究证实了 TyG 指数与 IR 水平显著相关, 是评估 IR 的可靠指标[21]。TyG 指数具有高度可获得性及简便易操作等优点, 现已在临床研究中广泛应用。

3.3. 胰岛素抵抗与认知功能障碍

最近的研究证实, 胰岛素抵抗与认知功能障碍之间的关联主要与胰岛素信号通路受损和促进 β 淀粉样蛋白沉积相关, 其中胰岛素-PI3K-Akt 信号通路受损是认知功能障碍的重要机制[22]。神经系统中, PI3K 激活有助于减轻糖尿病神经系统损伤造成的神经元线粒体损伤[23]。胰岛素与认知功能之间有着密切的联系。目前已证实脑组织中存在胰岛素及其受体, 如下丘脑和海马等部位, 并通过影响海马突触可塑性从而影响大脑功能, 包括学习和记忆[24]。可以推测 IR 不可避免地影响大脑功能, 进而加重卒中后认知障碍的进展。

3.4. 胰岛素抵抗与氧化应激

氧化应激是指生物体内氧化与抗氧化作用失去平衡的一种状态, 导致中性粒细胞浸润、蛋白酶分泌增加, 进而产生大量氧化中间产物。研究发现, 由于脑细胞对氧敏感等特性, 易受到氧化应激的损伤, 从而不断影响患者的神经系统功能, 进而影响患者的认知功能。

胰岛素在中枢神经系统中具有神经保护作用。IR 通过线粒体功能障碍、活性氧(ROS)过度产生和 α -突触核蛋白基因上调等导致 α -突触核蛋白产生增加和聚集, 促进神经元的坏死。路易小体(α -突触核蛋白)与细胞损伤和死亡相关[25]。氧化应激能够激活 IKK β /NF- κ B 和 JNK 信号通路, 促进 IRS 磷酸化, 导致其降解, JNK 通路被激活后会使 IRS-1 的第 307 位的丝氨酸位点的磷酸化被抑制, 使胰岛素依赖的 PI3K-Akt 信号减少[26]。

4. 胰岛素抵抗影响脑梗死后认知功能的病理机制

① IR 与血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化相关, 会促进脑血管病的发生。是因为胰岛素抵抗增强血小板粘附, 从而加速血栓形成, 同时也引起血流动力学紊乱, 导致缺血性中风的发作。临床研究表明, 改善胰岛素抵抗可能是防止或延缓缺血性脑卒中的有效措施[27]。

② IR 可引起脑组织慢性弥漫性低灌注, 导致脑部慢性缺血缺氧[28], 长期脑部缺血缺氧可引起血管性认知功能障碍[29], 故认为 IR 是引起脑部慢性低灌注, 进而诱发卒中后认知障碍的发病机制之一。

③ IR 与卒中后认知功能的密切关系可能是由其他伴随的代谢综合征引起, 代谢综合征对脑和认知的不良影响主要通过氧化应激、神经炎症、脂质代谢异常和脑血管反应性受损发生[30]。

④ IR 可导致外周高胰岛素血症, 引起大脑胰岛素浓度下降, 促进海马氧化应激反应和神经炎症, 脑内淀粉样蛋白 A β 沉积和 Tau 过度磷酸化, 从而促使脑梗死后认知功能障碍的发生[30]。

综上所述, 胰岛素抵抗是卒中后认知障碍的危险因素, 改善胰岛素抵抗可能是防止或延缓缺血性脑卒中后认知障碍的有效措施。但, 胰岛素抵抗如何与脑卒中后认知障碍本身产生相互作用, 其特异性的分子通路和细胞机制尚不清晰, 预测脑卒中后认知功能障碍风险与胰岛素抵抗的相关生物标志物也尚未可知。未来的突破有赖于神经学科、内分泌、营养康复等多学科深度交叉与合作。

参考文献

- [1] Gallucci, L., Sperber, C., Guggisberg, A.G., Kaller, C.P., Heldner, M.R., Monsch, A.U., *et al.* (2024) Post-Stroke Cognitive Impairment Remains Highly Prevalent and Disabling Despite State-of-the-Art Stroke Treatment. *International Journal of Stroke*, **19**, 888-897. <https://doi.org/10.1177/17474930241238637>
- [2] Ma, L. and Li, Y. (2017) Cognitive Function and Insulin Resistance in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Neurological Research*, **39**, 259-263. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1281199>
- [3] Cowan, A.J., Allen, C., Barac, A., *et al.* (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncology*, **4**, 1221-1227.
- [4] Rist, P.M., Chalmers, J., Arima, H., Anderson, C., MacMahon, S., Woodward, M., *et al.* (2013) Baseline Cognitive Function, Recurrent Stroke, and Risk of Dementia in Patients with Stroke. *Stroke*, **44**, 1790-1795. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.680728>
- [5] Ding, M., Xu, Y., Wang, Y., Li, P., Mao, Y., Yu, J., *et al.* (2019) Predictors of Cognitive Impairment after Stroke: A Prospective Stroke Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **71**, 1139-1151. <https://doi.org/10.3233/jad-190382>
- [6] Tatemichi, T.K., Paik, M., Bagiella, E., Desmond, D.W., Pirro, M. and Hanzawa, L.K. (1994) Dementia after Stroke Is a Predictor of Long-Term Survival. *Stroke*, **25**, 1915-1919. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.10.1915>
- [7] Nudo, R.J. (2013) Recovery after Brain Injury: Mechanisms and Principles. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7**, Article 887. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00887>
- [8] Zhang, X. and Bi, X. (2020) Post-Stroke Cognitive Impairment: A Review Focusing on Molecular Biomarkers. *Journal of Molecular Neuroscience*, **70**, 1244-1254. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01533-8>
- [9] Tack, R.W.P., Amboni, C., van Nuijs, D., Pekna, M., Vergouwen, M.D.I., Rinkel, G.J.E., *et al.* (2023) Inflammation, Anti-Inflammatory Interventions, and Post-Stroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Human and Animal Studies. *Translational Stroke Research*, **16**, 535-546. <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01218-5>
- [10] Doyle, K.P., Quach, L.N., Solé, M., Axtell, R.C., Nguyen, T.V., Soler-Llavina, G.J., *et al.* (2015) B-Lymphocyte-Mediated Delayed Cognitive Impairment Following Stroke. *The Journal of Neuroscience*, **35**, 2133-2145. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4098-14.2015>
- [11] Ihara, M. and Kalara, R.N. (2014) Understanding and Preventing the Development of Post-Stroke Dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **14**, 1067-1077. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.947276>
- [12] Pantoni, L. (2010) Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *The Lancet Neurology*, **9**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70104-6)
- [13] DeBette, S. and Markus, H.S. (2010) The Clinical Importance of White Matter Hyperintensities on Brain Magnetic Resonance Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis. *British Medical Journal*, **341**, c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
- [14] Ciancarelli, I., Morone, G., Iosa, M., Cerasa, A., Calabrò, R.S., Iolascon, G., *et al.* (2022) Influence of Oxidative Stress and Inflammation on Nutritional Status and Neural Plasticity: New Perspectives on Post-Stroke Neurorehabilitative Outcome. *Nutrients*, **15**, Article 108. <https://doi.org/10.3390/nu15010108>
- [15] Li, P., Stetler, R.A., Leak, R.K., Shi, Y., Li, Y., Yu, W., *et al.* (2018) Oxidative Stress and DNA Damage after Cerebral Ischemia: Potential Therapeutic Targets to Repair the Genome and Improve Stroke Recovery. *Neuropharmacology*, **134**, 208-217. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.011>
- [16] Ghowsi, M., Qalekhani, F., Farzaei, M.H., Mahmudi, F., Yousofvand, N. and Joshi, T. (2021) Inflammation, Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Hypertension as Mediators for Adverse Effects of Obesity on the Brain: A Review. *Bio-Medicine*, **11**, 13-22. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1174>
- [17] Lee, S., Park, S. and Choi, C.S. (2022) Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, **46**, 15-37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- [18] Su, F., Shu, H., Ye, Q., Wang, Z., Xie, C., Yuan, B., *et al.* (2016) Brain Insulin Resistance Deteriorates Cognition by

- Altering the Topological Features of Brain Networks. *NeuroImage: Clinical*, **13**, 280-287.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.009>
- [19] 王富军, 丁海霞. 中国老年 2 型糖尿病胰岛素抵抗诊疗专家共识(2022 版)解读[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(11): 1241-1246.
- [20] Simental-Mendía, L.E., Rodríguez-Morán, M. and Guerrero-Romero, F. (2008) The Product of Fasting Glucose and Triglycerides as Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **6**, 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
- [21] Sánchez-García, A., Rodríguez-Gutiérrez, R., Mancillas-Adame, L., González-Nava, V., Díaz González-Colmenero, A., Solís, R.C., *et al.* (2020) Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. *International Journal of Endocrinology*, **2020**, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/4678526>
- [22] Akhtar, A. and Sah, S.P. (2020) Insulin Signaling Pathway and Related Molecules: Role in Neurodegeneration and Alzheimer's Disease. *Neurochemistry International*, **135**, Article 104707. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104707>
- [23] Gasecka, A., Siwik, D., Gajewska, M., Jaguszewski, M.J., Mazurek, T., Filipiak, K.J., *et al.* (2020) Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2807. <https://doi.org/10.3390/jcm9092807>
- [24] Zhao, F., Siu, J.J., Huang, W., Askwith, C. and Cao, L. (2019) Insulin Modulates Excitatory Synaptic Transmission and Synaptic Plasticity in the Mouse Hippocampus. *Neuroscience*, **411**, 237-254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.033>
- [25] Gómez-Benito, M., Granado, N., García-Sanz, P., Michel, A., Dumoulin, M. and Moratalla, R. (2020) Modeling Parkinson's Disease with the Alpha-Synuclein Protein. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 356. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00356>
- [26] Malik, S.A., Acharya, J.D., Mehendale, N.K., Kamat, S.S. and Ghaskadbi, S.S. (2019) Pterostilbene Reverses Palmitic Acid Mediated Insulin Resistance in HepG2 Cells by Reducing Oxidative Stress and Triglyceride Accumulation. *Free Radical Research*, **53**, 815-827. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1635252>
- [27] Deng, X., Liu, Z., Wang, C., Li, Y. and Cai, Z. (2017) Insulin Resistance in Ischemic Stroke. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 1323-1334. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0050-0>
- [28] Rusinek, H., Ha, J., Yau, P.L., Storey, P., Tirsi, A., Tsui, W.H., *et al.* (2015) Cerebral Perfusion in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **35**, 95-102. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.173>
- [29] Livingston, J.M., McDonald, M.W., Gagnon, T., Jeffers, M.S., Gomez-Smith, M., Antonescu, S., *et al.* (2020) Influence of Metabolic Syndrome on Cerebral Perfusion and Cognition. *Neurobiology of Disease*, **137**, Article 104756. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104756>
- [30] Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., *et al.* (2022) Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>