

文章编号:1003-2754(2021)10-1090-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbz.2021.0239

胰岛素抵抗在脑小血管病诊断中的预测价值

周旭游, 胡进, 胡旻雷, 陈宁, 曲娟, 颜慧蓉, 潘杰

摘要: **目的** 探究胰岛素抵抗(IR)在临床中对脑小血管病(CSVD)诊断的预测价值。**方法** 选取2019年8月-2020年12月就诊于嘉兴学院附属医院的住院患者,其中CSVD患者118例,非CSVD患者54例。所有入组患者计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),以HOMA-IR \geq 3作为诊断IR的阈值,得到IR组患者84例,非IR组88例。CSVD患者根据影像学特征进行程度分级(0~4分);其中0~1分为轻度;2分为中度;3~4分为重度。将各种脑血管危险因素进行组间比较,并利用二元Logistic回归方法分析CSVD与IR的相关性,最后通过ROC曲线评估IR在诊断CSVD中的预测价值。**结果** 在CSVD组中,IR患者的比例随着CSVD评分的增加而增加。轻度CSVD组与中重度CSVD组中IR的占比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。非CSVD组的HOMA-IR值显著低于CSVD组1.9(IQR:1.0~4.2)vs 3.7(IQR:1.5~5.1)($P < 0.05$)。多元Logistic回归分析后发现IR作为CSVD的危险因子,其OR值为1.18(95%CI 1.01~1.38)($P < 0.05$)。ROC曲线显示HOMA-IR指数在诊断CSVD中的最佳截取值为2.54,其预测CSVD的敏感性为65.25%,特异性62.96%($P = 0.004$)。**结论** IR在CSVD的诊断中具有一定的预测价值,它在CSVD的发病及进展等方面均有参与。

关键词: 脑小血管病; 胰岛素抵抗; 危险因素; 预测

中图分类号:R743.3 文献标识码:A

The value of insulin resistance in predicting cerebral small vessel disease ZHOU Xuyou, HU Jin, HU Minlei, et al. (Department of Neurology, the First Hospital of Jiaxing & the Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314000, China)

Abstract: **Objective** The study aims to explore the value of insulin resistance(IR)in predicting the occurrence of cerebral small vessel disease(CSVD). **Methods** A total of 172 patients were enrolled in the Affiliated Hospital of Jiaxing University from August 2019 to December 2020. HOMA-IR index was calculated according to the formula and the 3.0 value was the cut-off point of IR. All patients were divided into CSVD group and non-CSVD group or IR group and non-IR group. The total CSVD score was calculated according to the presence of each CSVD feature on MR from 0 to 4 using a recent described score rule. The relationship between CSVD and HOMA-IR was analyzed via the dichotomy logistic method. And the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the accuracy and specificity of HOMA-IR for predicting CSVD. **Results** The results showed the IR ratio rises with the increase of CSVD score. We compared the difference in the proportion of IR between mild CSVD and moderate-to-severe CSVD with the result of 44.1% vs 66.1% ($P < 0.05$). HOMA-IR in non-CSVD group was significantly lower than those in CSVD group 1.9 (IQR:1.0~4.2) compared with 3.7 (IQR:1.5~5.1)($P < 0.05$). The result of OR value for multiple logistic regression analysis was 1.18 (95%CI 1.01~1.38)($P < 0.05$). ROC curve shows the sensitivity and specificity of the optimal cut-off value, marked as 2.54, were 65.25% and 62.96% ($P = 0.004$). **Conclusion** IR has a certain predictive value in the diagnosis of CSVD. It is involved in the pathogenesis and progression of CSVD.

Key words: Cerebral small vessel disease; Insulin resistance; Risk factor; Forecast

近年来,脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)在脑血管疾病中的地位越来越突出,它作为脑血管病的重要组成部分,临床上却常常容易被忽略,其主要表现为腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、脑出血、皮质下白质病变(white matter lesions, WMLs)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)等^[1]。有调查显示中国人群中CSVD所引起的LI占缺血性脑卒中的25%~50%^[2]。在60岁以上人群中,超过80%的老年人存在皮质下白质改变,或者脑室周围白质改变。同样,CMBs也普遍存在于老年人群,其在 \geq 80岁人群中的占比达36%^[3]。目前,CSVD的发病机制仍然不是很清楚,但研究多认为是多因素共同参与的结果,包括血管壁结构的改变、血脑屏障的损伤、细胞间液重吸收障碍以及炎症反应等^[4,5]。而年龄和高血压,被认为是

CSVD最明确危险因素^[6],尚有众多危险因素未被研究所证实,但它们对CSVD的发病有着重要影响,因此寻找CSVD的独立危险因素,从而针对性的给与预防措施,对于减少CSVD的发生具有重要意义。

研究表明,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)能够损害血管内皮、促进氧化应激及炎症反应,破坏血脑屏障^[7],由于肌肉、脂肪或肝脏不能适当地使用胰腺所产生的胰岛素,在处理相同数量的葡萄糖时需要更多的胰岛素。一般认为,它是发展至糖尿病的终末状态,也是代谢综合征的核心环节,能够加快

收稿日期:2021-06-04;修订日期:2021-07-30

基金项目:嘉兴市科技计划项目(No. 2020AD30068)

作者单位:(嘉兴学院附属医院神经内科,浙江嘉兴314000)

通讯作者:胡进, E-mail: z18268304946@163.com

动脉硬化形成^[8]。不仅如此,IR与脂代谢紊乱、凝血功能异常、血流动力学紊乱有关^[9]。有证据显示IR与脑梗死的发病相关,甚至能影响其严重程度及预后^[10]。但鲜少有研究报道IR与CSVD的相关性,本研究的目的旨在探索IR与CSVD的关联性及其在CSVD诊断中的预测价值,为CSVD找到更敏感、特异、易于临床应用的早期诊断指标,有效预防策略及治疗措施,做到对CSVD的有力防控,进而使老年人的生活质量得到提高。

1 对象与方法

1.1 研究对象 连续纳入2019年8月-2020年12月就诊于嘉兴市第一医院被诊断为CSVD的患者118例作为观察组,并随机选取54例非CSVD的缺血性卒中患者为对照组。其中,CSVD组男性67例,占比56.8%;非CSVD组男性27例,占比50.0%。观察组平均年龄(68.1±11.7)岁,对照组平均年龄(65.1±12.7)岁。纳入和排除标准:纳入标准:(1)所有CSVD患者均符合中国脑小血管病诊治共识诊断标准^[11];(2)年龄>18岁。排除标准:(1)有颅内出血、感染、肿瘤等其它颅内疾患;(2)严重心、肝、肾及血液系统等重要脏器疾病;(3)有核磁检查的禁忌证或不能耐受核磁共振检查;(4)目前或者1个月内有接受过外源性胰岛素治疗史。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 所有入组患者均记录以下资料:年龄、性别、体重指数、高血压史、糖尿病史、脑血管疾病史、吸烟史和饮酒史等。所有患者于入院后24h内抽取血样,测定总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、空腹血糖、空腹胰岛素、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)、载脂蛋白A(Apo-a)、载脂蛋白B(Apo-b)、同型半胱氨酸(HCY)及糖化血红蛋白。

1.2.2 胰岛素抵抗评定 IR采用稳态模型进行评估,采用以下公式:空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[12]。

1.2.3 影像学评估及CSVD分级 所有入选患者均完成头部MRI检查,包括DWI、T₁、T₂、FLAIR、SWI以及MRA序列。CSVD在MRI下的标志性特点包括:新发皮质下小梗死、腔隙、脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙扩张(enlarged perivascular spaces, EPVSs)以及CMBs。新发皮质下小梗死表现为MRI上一支穿支动脉供血区域的新发梗死,在DWI序列上呈高信号;腔隙表现为一个圆形或卵圆形充满液体(脑脊液相似信号)的腔隙灶,位于皮质下,直径为3~15mm,与先前穿支动脉供血区域的急性皮质下梗死或出血部位一致,在FLAIR序列上的特点为环状高信号,而中心低信号;白质高信表现为T₂WI、FLAIR序列为高信号,T₁WI为等信号或低信号;包

绕血管,沿着血管走行的间隙穿过灰质或白质,其内充满液体信号;血管周围间隙表现为在有序列中,这些间隙与脑脊液的信号相同,T₂序列高信号,T₁或FLAIR呈低信号,在与血管走向平行的层面上呈线性,垂直的层面上呈圆形或卵圆形,直径小于3mm;微出血表现为在SWI序列图像上有小的散在信号(通常直径为2~5mm,有时达10mm)。CSVD的分级:采用CSVD评分进行严重程度分级,该评分包括以下内容:(1)存在1个或以上腔隙;(2)伴有1个或以上微出血;(3)基底神经节及半卵圆区血管周围间隙(1级:0~10个EPVS;2级:11~25个EPVS;3级:>35个EPVS);(4)脑室旁白质或深部白质病变(使用Fazekas量表进行评估^[13]:脑室旁白质病变评分:①0分:无病变;②1分:点状薄层病变;③2分:呈斑片状病变;④3分:片状不规则的脑室旁高信号,延伸到深部白质。深部白质病变:①0分:无病变;②1分:点状病变;③2分:病变开始融合;④3分:病变大面积融合)。其中:符合(1)、(2)条件者,CSVD评分各积1分。满足EPVS等级≥2级者,CSVD评分积1分;满足Fazekas量表脑室旁评分=3分或深部白质病变评分≥2分这,CSVD评分积1分。因此,CSVD评分总分为4分(0~4分),分数越高,病情越重。以此分级,0~1分定义为轻度;2分为中度;3~4分为重度^[14]。

1.2.4 统计学方法 应用Stata 13.1软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距[M(Q₂₅, Q₇₅)]表示,采用Mann-Whitney U检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。利用二元Logistic回归模型进行CSVD与IR的相关性分析,并采用ROC曲线评价IR预测CSVD的敏感性和特异性。P<0.05被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共入选172例,其中CSVD组118例,非CSVD组54例。以HOMR-IR≥3作为IR的阈值^[15],得到IR患者84例,非IR患者88例。CSVD患者与非CSVD患者之间的临床特征(见表1)。高血压史及既往卒中史在CSVD患者显著高于非CSVD患者,同时CSVD组相较于非CSVD组,具有更高的HOMA-IR指数、BMI、空腹胰岛素、sdLDL以及hs-CRP水平(P<0.05)。此外,将IR患者与非IR患者进行临床资料比较后发现,IR组中CSVD的患病率显著高于非IR组(P=0.015)(见表2)。IR患者的比例随着CSVD分数的增加而升高,其占比在评分=0~1、2、3、4中分别为44.1%、56.0%、73.1%、75.0%(见图1)。此外,中重度CSVD患者的IR比例远高于轻度CSVD患者,结果为66.1%和44.1%,差异具有显著性(P<0.05)(见图2)。因此,我们推测IR是CSVD进展

的一个重要因素,它不仅与其发病机制有关,在 CSVD 的进程中同样有重要影响。进一步通过二元 Logistic 回归分析发现 CSVD 与 HOMA-IR 指数具有相关性。非 CSVD 组患者的 HOMA-IR 指数明显低于 CSVD 组 ($P < 0.05$) (见图 3)。为排除混杂因素干扰,本研究通过多元 Logistic 回归对 CSVD 的危险因素进行分析,结果显示 IR 与 CSVD 具有相关性,其 $OR = 1.18 (95\% CI 1.01 \sim 1.38)$ (见表 3)。最后,本研究通过 ROC 曲线评估 IR 预测 CSVD 发病的价值。ROC 曲线下面积为 0.64,最佳临界值为 2.54,在此阈值上,HOMA-IR 指数预测 CSVD 的敏感性为 65.25%,特异性 62.96% ($P = 0.004$) (见图 4)。

3 讨论

研究表明,当机体处于 IR 状态时,血浆中的葡萄糖由于无法从血液循环中正常代谢,会诱导胰岛 β 细胞释放胰岛素,形成高胰岛素血症。而胰岛素能够加强肾脏的重吸收作用,致使机体水钠潴留;并能作用于血管平滑肌,诱导细胞内钙离子聚集,抑制血管舒张;还能提升交感神经系统与 RAAS 系统的兴奋性,促使血压升高^[16]。此外,研究还发现胰岛素能作用于主动脉内皮细胞,诱导内皮素的合

成^[17],它是一种强烈的血管收缩剂。在上述病理机制的作用下,小动脉的结构、管壁随之改变,进而出现狭窄、迂曲、闭塞等改变,最终导致 LI、WMLs 以及 CMBs^[18],成为 CSVD 最鲜明的特点。在我们的研究中也发现,CSVD 患者较非 CSVD 人群具有更高的 IR 水平;另一方面,IR 人群比非 IR 人群具有更高的 CSVD 比例,两个结果均提示 IR 是 CSVD 起病的重要危险因素。

此外,IR 可损伤血管内皮^[19]。我们知道,血管内皮能够保护血管,保持其稳定性,防止白细胞和血小板聚集,并能产生 NO 等舒血管物质^[20]。有学者对冠心病患者血管内皮损害的研究发现,IR 能影响冠心病患者血管内皮的损害程度^[21]。而血管内皮的损伤一方面可进一步促进动脉硬化的形成;另一方面,在颅内微血管内皮受损后可使血脑屏障的通透性增加。对 CSVD 的动物模型研究发现,在早期阶段血脑屏障就发生了微损伤,当血液中的成分进入到血管周围间隙及脑实质后,可造成神经细胞及胶质细胞损害^[22]。也有研究发现脑组织出现 CMBs 及 LI 等病变的部位与血脑屏障的损伤分布一致,提示 CSVD 可能是从血管内皮损伤开始^[23]。

表 1 CSVD 组与非 CSVD 组间临床资料的比较

变量	CSVD 组	非 CSVD 组	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.1 ± 11.7	65.1 ± 12.7	0.131
性别(男,%)	67(56.8)	27(50)	0.407
高血压(n,%)	91(77.1)	25(46.3)	<0.001*
糖尿病(n,%)	26(22.0)	10(18.5)	0.599
高脂血症(n,%)	25(21.2)	14(25.9)	0.491
饮酒(n,%)	13(11.0)	7(13.0)	0.712
吸烟(n,%)	32(27.1)	12(22.2)	0.495
卒中史(n,%)	30(25.4)	2(3.7)	0.001*
HOMR-IR [M(Q ₂₅ , Q ₇₅)]	3.7(1.5 ~ 5.1)	1.9(1.0 ~ 4.2)	0.004*
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.2 ± 3.9	23.6 ± 3.1	0.009*
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.1 ± 2.3	5.5 ± 1.4	0.078
空腹胰岛素[mU/L, M(Q ₂₅ , Q ₇₅)]	12.0(6.4 ~ 18.9)	7.9(4.4 ~ 16.6)	0.012*
糖化血红蛋白(% $\bar{x} \pm s$)	6.5 ± 1.4	6.2 ± 0.9	0.151
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.0 ± 1.0	4.1 ± 1.0	0.544
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.6	1.000
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.000
sd LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.011*
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.4 ± 0.8	2.6 ± 0.9	0.146
Apo-a(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.000
Apo-b(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.000
HCY[mmol/L, M(Q ₂₅ , Q ₇₅)]	11.8(8.8 ~ 15.7)	9.8(7.8 ~ 13.3)	0.067
hs-CRP[mg/L, M(Q ₂₅ , Q ₇₅)]	4.6(3.7 ~ 7.0)	3.9(3.4 ~ 6.3)	0.048*

* $P < 0.05$, 有统计学意义

表 2 IR 组与非 IR 间临床资料的比较

变量	HOMA-IR < 3.0	HOMA-IR ≥ 3.0	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.1 ± 12.8	67.2 ± 11.4	0.957
性别(男, %)	45(51.1)	49(58.3)	0.343
高血压(n, %)	60(68.2)	56(66.7)	0.832
糖尿病(n, %)	18(20.5)	18(21.4)	0.875
高脂血症(n, %)	17(19.3)	21(25.0)	0.369
饮酒(n, %)	14(15.9)	7(8.3)	0.129
吸烟(n, %)	24(27.3)	20(23.8)	0.603
卒中史(n, %)	15(17.0)	17(20.2)	0.591
CSVD(n, %)	53(60.2)	65(77.4)	0.015 *
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.4 ± 4.0	24.9 ± 3.3	0.374
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.4 ± 1.6	6.4 ± 2.3	0.001 *
空腹胰岛素[mU/L, M(Q ₂₅ , Q ₇₅)]	5.8(3.8 ~ 8.5)	18.2(15.7 ~ 27.5)	<0.001 *
糖化血红蛋白(% , $\bar{x} \pm s$)	6.2 ± 1.0	6.6 ± 1.5	0.040 *
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.9 ± 0.9	4.1 ± 1.0	0.169
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.1 ± 0.5	1.4 ± 0.8	0.004 *
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.000
sd LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.030 *
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.4 ± 0.8	2.6 ± 0.9	0.125
Apo-a(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.000
Apo-b(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.000
HCY[mmol/L, M(Q ₂₅ , Q ₇₅)]	11.6(9.3 ~ 16.7)	9.9(7.9 ~ 13.0)	0.005
hs-CRP[mg/L, M(Q ₂₅ , Q ₇₅)]	4.5(3.4 ~ 7.3)	4.2(3.6 ~ 7.0)	0.985

* P < 0.05, 有统计学意义

表 3 CSVD 相关危险因素的多元 Logistic 回归分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
高血压	3.38	1.63 ~ 6.99	0.001 *
卒中史	5.66	1.25 ~ 25.60	0.024 *
HOMR-IR	1.18	1.01 ~ 1.38	0.042 *
BMI	1.09	0.98 ~ 1.21	0.104

* P < 0.05, 有统计学意义

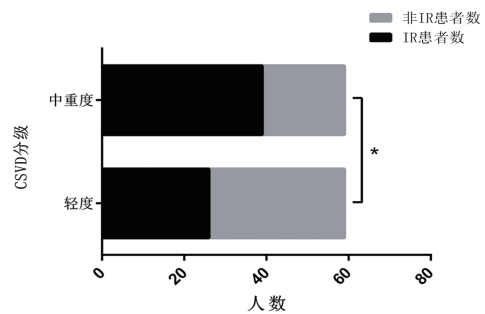


图 2 轻度 CSVD 与中重度 CSVD 患者 IR 人数的比较

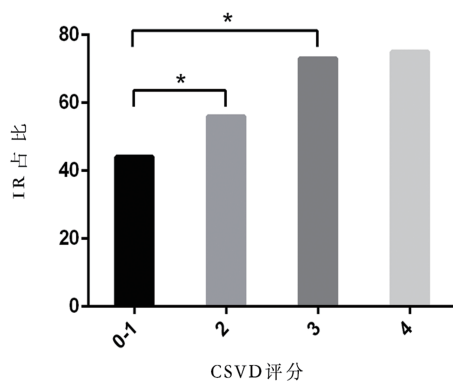


图 1 各 CSVD 评分组中 IR 患者占比

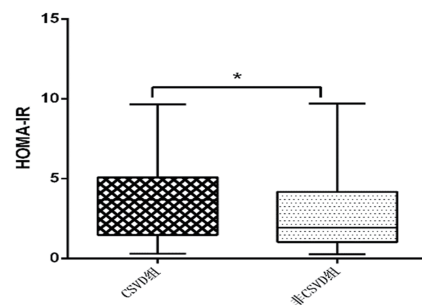


图 3 HOMA-IR 指数在 CSVD 患者与非 CSVD 患者中的分布

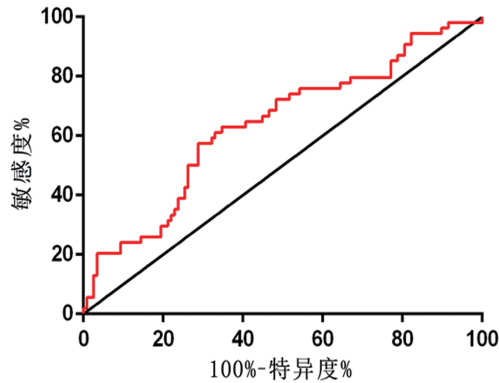


图4 关于HOMA-IR指数预测CSVD发病的ROC曲线

前述提到内皮损伤是CSVD的发病机制之一，而炎症与血管内皮损伤密切相关。CRP作为一项敏感但非特异性的炎症因子被研究的最为广泛。研究发现CRP与LI、WMH、CMBs以及EPVSs存在相关性^[24]。Hilal^[25]等进行的一项研究发现较高的CRP水平与腔隙增加、EPVSs和深部/小脑幕下微出血有关。本研究结果显示CSVD患者较非CSVD人群具有更高的CRP水平，这与以往的研究结果相一致。除了CRP，尚有多种炎症因子参与了CSVD的发生，比如IL、TNF- α 、Lp-PLA2等^[26]。IR本身就是一种慢性炎症，炎症因子通过胰岛素信号通路干扰其信号转导，而IR又能影响多种炎症因子水平，两者相互影响。因此，IR也间接参与了CSVD的发生发展过程，不同的炎症因子可能通过同一途径或者不同途径参与到CSVD的发病过程，通过介导内皮功能障碍、破坏紧密连接蛋白、重塑细胞外基质、激活胶质细胞等，在CSVD的形成过程中扮演着重要角色。

本研究通过证实IR对CSVD的诊断具有一定的预测价值，有助于临床中对CSVD的早期识别，减少CSVD的漏诊率，通过早期发现并改善IR水平对于预防CSVD的发生、延缓CSVD的发展或减轻其严重程度、减少不良预后都具有一定的积极意义。

【参考文献】

[1] 计仁杰,陈涵丰,徐子奇. 脑小血管病研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2020,37(6):509-513.
 [2] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations; a systematic review[J]. Neurology, 2013, 81:264-272.
 [3] Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study[J]. Stroke, 2010, 41:103-106.
 [4] Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2017, 88:426-432.
 [5] Chamorro A, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke[J]. Nature Reviews Neurology, 2012, 8:401-410.
 [6] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes[J]. International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society, 2012, 7:36-46.
 [7] Bevers MB, Vaishnav NH, Pham L, et al. Hyperglycemia is associated with more severe cytotoxic injury after stroke[J]. Journal of Cerebral

Blood flow and Metabolism; Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2017, 37:2577-2583.
 [8] Patel TP, Rawal K, Bagchi AK, et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes[J]. Heart Failure Reviews, 2016, 21:11-23.
 [9] Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. World Journal of Diabetes, 2015, 6:456-480.
 [10] Deng XL, Liu Z, Wang C, et al. Insulin resistance in ischemic stroke[J]. Metabolic Brain Disease, 2017, 32:1323-1334.
 [11] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10):838-844.
 [12] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28:412-419.
 [13] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR American Journal of Roentgenology, 1987, 149:351-356.
 [14] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. Neurology, 2014, 83:1228-1234.
 [15] Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study[J]. BMC Endocrine Disorders, 2013, 13:47.
 [16] Moller J, Jorgensen JO, Marqvorsen J, et al. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor[J]. Clinical Endocrinology, 2000, 52:181-186.
 [17] Reynolds LJ, Credeur DP, Manrique C, et al. Obesity, type 2 diabetes, and impaired insulin-stimulated blood flow: role of skeletal muscle NO synthase and endothelin-1[J]. Journal of Applied Physiology, 2017, 122:38-47.
 [18] Potter G, Doubal F, Jackson C, et al. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke[J]. Cerebrovascular Diseases, 2010, 29:395-402.
 [19] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. BMJ, 2000, 321:405-412.
 [20] Reilly MP, Rohatgi A, McMahon K, et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans[J]. Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research, 2007, 55:26-35.
 [21] Xu W, Tian M, Zhou Y. The relationship between insulin resistance, adiponectin and C-reactive protein and vascular endothelial injury in diabetic patients with coronary heart disease[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16:2022-2026.
 [22] Lippoldt A, Kniessel U, Liebner S, et al. Structural alterations of tight junctions are associated with loss of polarity in stroke-prone spontaneously hypertensive rat blood-brain barrier endothelial cells[J]. Brain Research, 2000, 885:251-261.
 [23] Schreiber S, Bueche CZ, Garz C, et al. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? - New insights from a rat model[J]. Experimental & Translational Stroke Medicine, 2013, 5:4.
 [24] Aribisala BS, Wiseman S, Morris Z, et al. Circulating inflammatory markers are associated with magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces but not directly with white matter hyperintensities[J]. Stroke, 2014, 45:605-607.
 [25] Hilal S, Ikram MA, Verbeek MM, et al. C-reactive protein, plasma amyloid-beta levels, and their interaction with magnetic resonance imaging markers[J]. Stroke, 2018, 49:2692-2698.
 [26] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham heart study[J]. Neurology, 2015, 84:825-832.