

脑卒中后胰岛素抵抗与有氧训练研究进展

王 尊¹ 陆 晓² 王 彤^{2,3}

脑卒中患者不仅会遗留有不同程度的残疾, 严重限制其活动能力和生活自理能力。并且在这类患者中, 复发性脑卒中和心肌梗死等血管事件的风险很大^[1], 从而严重影响了脑卒中的远期预后。这与脑卒中患者中血压升高, 血脂及血糖代谢紊乱, 高血凝状态等危险因素普遍存在有密切关系。其中, 胰岛素抵抗引起的血糖水平升高与患者的复发性脑卒中和心肌梗死的发生密切相关^[2-3]。而另一方面, 胰岛素抵抗引起的血糖水平升高在脑卒中存活者中普遍存在^[4]。因此, 通过各种途径改善脑卒中患者的胰岛素抵抗状态可以有效地预防复发性脑卒中和心肌梗死的发生, 改善脑卒中患者的远期预后。

有氧训练指运动时体内代谢方式以有氧代谢为主的耐力性训练, 是身体大肌群参与, 中等强度持续较长时间的训练。长期以来, 有氧训练被认为是一种可以有效改善胰岛素抵抗状态从而降低血糖水平的运动方法。最新的研究表明对脑卒中慢性期患者进行长期的有氧训练可以有效地改善胰岛素抵抗状态^[5]。本文对近年来国内外关于脑卒中后胰岛素抵抗, 有氧训练改善脑卒中后胰岛素敏感性及相应的有氧训练方式的报道进行总结。

1 脑卒中后胰岛素抵抗及其发生机制

1.1 脑卒中后胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指机体对一定量胰岛素的生物学反应低于预计正常水平, 表现为胰岛素的靶器官或靶组织, 主要是肝脏、肌肉、脂肪组织对胰岛素的敏感性及反应性降低。脑卒中存活者中出现胰岛素抵抗和血糖代谢紊乱的可能性很大, Ivey 等^[6]的调查表明在所有脑卒中慢性期的患者中, 胰岛素抵抗和 II 型糖尿病的发生率之和接近 80%。而 Kernan 等^[6]对无糖尿病史的脑卒中患者进行的调查则表明, 在脑卒中前无既往糖尿病史或空腹血糖值低于 7.0mmol 的患者中, 脑卒中后亚急性期内发生胰岛素抵抗的患者数量超过了总人数的 50%。可见, 对于脑卒中患者而言, 无论其发病前是否有糖尿病史, 在发病后发生胰岛素抵抗的几率都很高。

胰岛素抵抗引起的血浆胰岛素水平升高和血糖浓度升高会引起血管内皮细胞功能的紊乱, 导致血管壁的炎症反应, 促进脂质合成及促进动脉内膜平滑肌增殖, 进而引起高血压, 脂质代谢失调, 血液纤溶系统功能紊乱。最终导致大血管动脉粥样硬化和微血管玻璃样变, 显著增加脑卒中和心肌梗死的发生率。因此, 胰岛素抵抗导致的葡萄糖耐量减低被认为是脑卒中发生的独立危险因素^[7], 而胰岛素抵抗会显著增加复发性脑卒中的危险性^[2-3]。

1.2 脑卒中后胰岛素抵抗的发生机制

胰岛素抵抗的发生与基因突变, 脂肪组织产生的一些细胞因子如肿瘤坏死因子、瘦素、抵抗素、脂联素、纤溶酶原激活物抑制剂的增多和血清游离脂肪酸水平的增高有关。胰岛

素抵抗与脑卒中的发生关系密切, 所以很多脑卒中患者发病前就存在胰岛素抵抗状态, 而在脑卒中发病后, 上述因素加上急性期病灶侧脑组织水肿的占位效应及炎症反应和慢性期偏瘫造成肌肉组织生物特性的改变和活动量减少则又大大提高了脑卒中后胰岛素抵抗的发生率。

急性缺血性脑血管病后因病灶侧脑组织水肿的占位效应, 使两侧大脑半球压力不平衡, 当这种不平衡达到一定程度时, 则引起中线结构移位, 刺激下丘脑-垂体-靶腺轴, 引起交感-肾上腺系统功能亢进, 促进肾上腺皮质激素分泌, 胰高血糖素、生长激素分泌增加, 导致血糖升高。此外, 脑卒中在急性期伴有明显的炎症反应, 导致病灶中及血液中白细胞介素-6(IL-6), 肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子水平升高, 而这些炎症因子会拮抗胰岛素的作用, 引起血糖升高。

上述下丘脑-垂体-靶腺轴及炎症反应的病理变化仅持续两周左右, 所以脑卒中后胰岛素抵抗的持续广泛存在是不能单用上述理论解释的。在脑卒中慢性期, 随着瘫痪引起的肌肉组织生物特性病理变化的发生, 胰岛素抵抗发生的可能性也越来越大。瘫痪引起的肌肉组织生物特性的病理变化主要有肌肉萎缩^[8], 肌肉内甘油三酯等脂肪含量的增加^[9], 肌纤维类型由 I 型慢缩纤维向 II 型快缩纤维的转变^[10]肌肉组织中 TNF 水平的异常升高^[11]和瘫痪肌肉血供障碍^[12]。目前, 有许多试验研究已证实了偏瘫患者的肌肉组织上述生物特性变化的存在, 并且这些生物特性的变化和胰岛素抵抗有密切关系。对偏瘫患者大腿肌肉 CT 扫描证实偏瘫侧大腿肌肉组织肌肉含量减少及脂肪含量增加。而肌肉内脂肪含量的蓄积则被认为与胰岛素抵抗有密切关系。Deyne 等^[10]发现与健侧肢体相比, 瘫痪肢体股外侧肌纤维的 I 型肌纤维比例下降, II 型肌纤维比例明显上升, 从而证实了瘫痪肌肉组织中会发生肌纤维类型的变化。即从对胰岛素敏感性较高的慢缩纤维向对胰岛素敏感性较低的快缩纤维的转变, 因而这种肌肉类型的转变也会对葡萄糖的代谢产生一定影响。而这种肌纤维类型的转变在长期不活动的肌肉组织中也是普遍存在的。Macko 等^[11]的研究则表明偏瘫肢体肌肉组织内 TNF 含量明显高于健侧肢体 TNF 含量, 而瘫痪者健侧肢体肌肉组织内 TNF 的水平又显著高于非偏瘫正常人肌肉组织 TNF 的水平。由于 TNF 在正常组织中含量极低, 而其水平的升高又可以干扰胰岛素的受体后信号传导途径, 因此, 可以认为脑卒中后造成的肌肉瘫痪增加了肌肉组织内 TNF 的水平, 从而降低了机体对胰岛素的敏感性。Gardner 等^[12]的研究则表明与健侧肢体相

1 南京医科大学, 南京, 210029

2 南京医科大学第一附属医院康复科

3 通讯作者

作者简介: 王尊, 男, 硕士研究生

收稿日期: 2008-07-24

比,偏瘫侧下肢的静息血流量和缺血刺激后反应性充血血流量都有明显的降低。偏瘫侧肢体血流障碍也就降低了其利用葡萄糖的能力。总之,脑卒中后机体的这些病理变化导致肌肉组织对葡萄糖的代谢发生障碍,对胰岛素的敏感性下降,从而引起机体的胰岛素抵抗,导致血糖水平异常升高。这也就是有些既往无糖尿病病史的患者在脑卒中发作后继发胰岛素抵抗的重要原因之一。

此外,脑卒中患者由于中枢神经受损引起的肢体瘫痪,活动明显减少。而另一方面,上述脑卒中患者肌肉组织生物特性的变化在影响葡萄糖代谢的同时,也会影响组织对氧的摄取和利用,从而成为降低脑卒中患者最大摄氧量的外周因素^[13-14]。因此,患者的心肺功能明显下降,最大摄氧量明显低于同年龄的正常人群^[13]。同时,在从事相同活动时,脑卒中患者的能量消耗水平却明显高于同年龄的正常人群^[13-14]。最大活动能力的下降加上从事日常活动时能量消耗的增加被称为体能储备减少^[13],而运动的减少不仅会引起肌肉组织对胰岛素的敏感性下降,还会加重上述肌肉组织生物特性的变化,从而形成运动减少-肌肉失用-肌肉组织病理变化-血氧供应不足,葡萄糖利用障碍-活动能力下降-运动减少的恶性循环,最终引起胰岛素抵抗,血糖水平升高。

2 有氧训练改善脑卒中后胰岛素敏感性

由于胰岛素抵抗同血管事件尤其是复发性脑卒中密切相关^[2-3]。在脑卒中患者的康复训练中有必要针对胰岛素抵抗和血糖代谢紊乱制定相应的训练内容,以延缓脑卒中患者动脉粥样硬化的进展,防治复发性脑卒中和心肌梗死等血管事件的发生,有效地改善脑卒中患者的远期预后。

2.1 有氧训练对慢性疾病的治疗作用

有氧训练是一种全身耐力训练,可以提高机体氧化代谢运动能力和全身耐力。调节血压,改善血脂代谢,降低血液黏滞度,对多种慢性疾病起到治疗和预防作用。冠心病患者进行有氧训练可以使心脏之外的组织或器官发生适应性改变,对血液供应的需求相对减少,从而减轻心脏负荷,改善心肌耗氧量。有氧训练还可以通过促进心脏侧支循环的产生对心脏产生直接作用^[15]。此外有氧训练可以控制冠心病患者的高血压、高血凝和脂质代谢紊乱的危险因素,通过多种途径使冠心病患者受益。对于糖尿病患者而言,有氧训练则被认为是一种可以有效改善胰岛素抵抗和糖耐量异常的运动方式。长期以来的研究已证明有氧训练可以通过各种途径有效地提高胰岛素的敏感性,促进血糖的利用,从而有效地降低血糖^[16]。因此运动疗法与饮食控制、药物治疗一同构成了糖尿病疗法的基石。对于脑卒中患者,有氧训练不仅可以提高其最大耗氧量水平,避免瘫痪造成的全身耐力减退,还可以有效改善脑卒中患者的胰岛素敏感性,纠正高血压、高血凝和脂质代谢紊乱的危险因素,从而改善其远期预后。

2.2 有氧训练改善脑卒中后胰岛素敏感性的相关研究

关于有氧训练可以改善脑卒中后的胰岛素敏感性,Macko等^[9]对脑卒中6个月的慢性期患者进行了研究,6个月的有氧训练后,训练组的患者与未进行有氧训练的对照组患者进行对比发现有氧训练组患者的空腹胰岛素水平,口服葡

萄糖耐量试验3h的胰岛素水平和3h内的胰岛素增加水平都比对照组有明显降低。从而有力地证明有氧训练可以改善脑卒中患者的胰岛素抵抗状态。

2.3 有氧训练改善脑卒中患者胰岛素敏感性的作用机制

有氧训练改善糖尿病患者胰岛素敏感性,降低血糖的机制主要有:有氧训练可以增加肌细胞和脂肪细胞膜上葡萄糖运载体GLUT-4的数量,促进细胞对葡萄糖的利用^[17];有氧训练不仅可以增加肌细胞、脂肪细胞和肝细胞膜上的胰岛素受体的数量和亲和力,还可以增加胰岛素信号传导途径中IRS-1和PI-3激酶的表达量和蛋白量,从而提高胰岛素受体后信号传导功能;有氧训练还可以促进脂肪分解,减轻体重,降低肿瘤坏死因子TNF的水平^[18]。而TNF的水平增高会引起胰岛素抵抗。

而对于脑卒中患者而言,其发生胰岛素抵抗和瘫痪引起的体力活动减少,肌肉失用有密切关系。所以有氧训练除了可以通过以上途径改善脑卒中患者的胰岛素敏感性,纠正血糖代谢紊乱状态,其增加脑卒中患者胰岛素敏感性的可能机制还有:有氧运动改变瘫痪肌肉的生物特性。如上所述,偏瘫患者的肌肉组织因为长期的瘫痪废用在慢性期会发生一系列生物特性。这些变化会通过多种途径降低肌肉组织对胰岛素敏感性,干扰机体正常血糖代谢过程。这就为有氧训练改善脑卒中患者的胰岛素敏感性提供了可能。因为有氧训练是全身大肌群参与,并持续一定时间的耐力运动,所以可以避免偏瘫患者的肌肉发生上述不利生物学变化,从而预防或逆转胰岛素抵抗的发生。此外,脑卒中患者进行有氧训练可以明显提高患者的心肺功能和步行能力^[19]。这也就是说,患者通过有氧训练后,最大耗氧量明显升高,因此可以耐受更高强度的运动。活动量的增多就可以增强机体对胰岛素的敏感性,从而打破运动减少-肌肉废用-肌肉组织病理变化-血氧供应不足,葡萄糖利用障碍-活动能力下降-运动减少的恶性循环,避免胰岛素抵抗的发生,纠正糖耐量异常状态,降低血糖水平。

3 脑卒中患者有氧训练运动方式

3.1 脑卒中患者现有的有氧训练运动方式

关于脑卒中患者有氧训练的方式,目前的研究已取得了很多进展^[20-23],Potempa等^[20]被公认为首次对脑卒中偏瘫患者的有氧训练方式进行了试验研究。他们采用的是踏车的训练方式,并证明这种方式可以有效地提高患者的最大摄氧量。Chu等^[21]则设计了水中进行的有氧训练方式,并证明与其他方式相比,这种训练可以最大程度地提高患者的最大摄氧量。Duncan等^[22]则设计了以家庭为基础的有氧训练方法,并证明该方法也可以达到相似的效果。而Macko等^[23]则采用平板步行的方式对患者进行有氧训练,并进行了多次临床研究验证了平板步行的训练效果。

在目前以踏车和平板步行为主的所有脑卒中患者的有氧训练方式中,平板步行有着突出的优点:首先,它所进行的训练是日常生活的一部分,即步行;其次,利用扶手,减重装置,或穿戴下肢机器人步行装置可以使那些无法独立行走的患者在平板上进行有氧训练。最后,采用这种运动方式还可

以通过增加活动平板的级别, 提高运动强度。而 Macko 等^[5]在证明有氧训练可以改善脑卒中患者胰岛素敏感性的临床研究中也是采用平板步行的训练方式。患者进行每周 3 次, 每次 40min, 强度为心率为患者最大心率储备 60%—70% 的平板步行训练。6 周后患者的胰岛素敏感性有明显提高。

3.2 脑卒中患者现有有氧训练方式的不足

尽管上述有氧训练已被证明可以有效改善脑卒中患者心肺功能和运动功能, 但以上所有研究对象都是脑卒中慢性期或亚急性期患者, 这些患者大多具备了一定程度的步行能力, 可以在辅助下行走一定距离。而对于发病早期, 或已经进入慢性期或亚急性期而功能恢复极差, Brunnstrom 分期仍处于 I—II 期, 不能进行任何步行的患者, 目前的有氧训练方式都是这些患者无法完成的。但是, 这些脑卒中患者进行有氧训练的意义更大, 因为早期进行有氧训练不仅可以降低急性期升高的血糖, 更可以及时地避免耐力减退, 预防偏瘫患者的肌肉组织发生生物特性的病理变化, 从而更有效地避免脑卒中后胰岛素抵抗的发生。而对于恢复较差的脑卒中患者, 通过各种途径改善胰岛素抵抗、高血压、高血凝和血糖血脂代谢紊乱, 减少复发性血管事件是十分必要的。因此, 解决在上述人群中进行有氧训练的方式问题意义重大。

4 展望

脑卒中患者中普遍存在着胰岛素抵抗, 糖耐量减低现象。这显著增加了复发性脑卒中和心肌梗死等血管事件的发生, 严重影响了患者的远期预后。而有氧训练被证明可以有效地提高脑卒中患者的胰岛素敏感性, 纠正糖耐量异常状态。因而, 针对胰岛素抵抗的脑卒中患者, 在其康复训练方案中有必要加入如平板步行等有氧训练, 以增强机体胰岛素敏感性, 预防脑卒中的复发和心肌梗死, 改善患者的生存质量, 提高远期预后。

目前, 有氧训练改善脑卒中患者的胰岛素敏感性的研究尚处于初步阶段。一方面, 有氧训练改善其胰岛素敏感性的机制尚需要更多的研究以进一步地证实。另一方面更有意义的问题是如何对现有有氧训练运动方式进行改进, 或探索新的有氧训练运动方式使不能进行现有有氧训练的脑卒中患者的训练达到有氧训练的水平。今后, 针对有氧训练改善脑卒中患者的胰岛素抵抗状态的研究应以两个方面为重点, 深入展开。

参考文献

- [1] Williams GR, Jiang JG, Matchar DB, et al. Incidence and occurrence of total (firstever and recurrent) stroke [J]. *Stroke*, 1999, 30: 2523—2528.
- [2] Vlek AL, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Effect of metabolic syndrome or type II diabetes mellitus on the occurrence of recurrent vascular events in hypertensive patients [J]. *Journal of Human Hypertension*, 2008, 22(5): 358—365.
- [3] Vermeer SE, Sandee W, Algra A, et al. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37: 1413—1417.
- [4] Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting

- plasma glucose in the chronic phase of stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22: 368—371.
- [5] Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, et al. Treadmill aerobic training improves glucose tolerance and indices of insulin sensitivity in disabled stroke survivors: a preliminary report [J]. *Stroke*, 2007, 38(10): 2752—2758.
- [6] Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke [J]. *Archives of Internal Medicine*, 2005, 165(2): 227—233.
- [7] Furie K, Inzucchi SE. Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, and stroke [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008, 8(1): 12—9.
- [8] Gianni Biolo, Beniamino Ciocchi, Manuela Stulle, et al. Metabolic consequences of physical inactivity [J]. *J Ren Nutr*, 2005, 15(1): 49—53.
- [9] Goodpaster BH, Brown NF. Skeletal Muscle Lipid and Its Association with Insulin Resistance: What Is the Role for Exercise [J]? *Exerc Sport Sci*, 2005, 33(3): 150—154.
- [10] De Deyne PG, Hafer-Macko CE, Ivey FM, et al. Muscle molecular phenotype after stroke is associated with gait speed [J]. *Muscle Nerve*, 2004, 30: 209—215.
- [11] Hafer-Macko CE, Yu S, Ryan AS, et al. Elevated tumor necrosis factor- α in skeletal muscle after stroke [J]. *Stroke*, 2005, 36: 2021—2023.
- [12] Ivey FM, Gardner AW, Dobrovolsky CL, et al. Unilateral impairment of leg blood flow in chronic stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18: 283—289.
- [13] Frederick M Ivey, Charlene E, Hafer-Macko. Exercise rehabilitation after stroke [J]. *The Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics*, 2006, 10: 430—450.
- [14] Ivey FM, Hafer-Macko CE, Macko RF. Exercise Training for Cardiometabolic Adaptation After Stroke [J]. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 2008, 28(1): 2—11.
- [15] 邱峰, 励建安, 陆晓, 等. 心肌缺血和有氧运动训练诱导 VEGF 表达时间规律的实验研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(3): 193—197.
- [16] You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome [J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 8(1): 7—11.
- [17] Kubota M, Koshinaka K, Kawata Y. Effects of continuous low-carbohydrate diet after long-term exercise on GLUT-4 protein content in rat skeletal muscle [J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(1): 24—8.
- [18] Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(6): 837—43.
- [19] Janssen TW, Beltman JM, Elich P, et al. Effects of electric stimulation-assisted cycling training in people with chronic stroke [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89(3): 463—9.
- [20] Potempa K, Lopez M, Braun LT, et al. Physiological outcomes of aerobic exercise training in hemiparetic stroke patients [J]. *Stroke*, 1995, 26: 101—105.
- [21] Chu KS, Eng JJ, Dawson AS, et al. Water-based exercise for cardiovascular fitness in people with chronic stroke: a randomized controlled trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(6): 870—874.
- [22] Duncan P, Studenski S, Richards L, et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34: 2173—2180.
- [23] Macko RF, Ivey FM, Forrester LW, et al. Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovascular fitness in patients with chronic stroke: a randomized, controlled trial [J]. *Stroke*, 2005, 36: 2206—221.