不同 TyG 指数下阿尔兹海默症患者的灰质体积差异

奚尔玮[1] 汤其强[1,2 通讯作者]

1，安徽医科大学附属安徽省立医院，安徽省合肥市，230001

2，中国科学技术大学附属第一医院，安徽省合肥市，230001

摘要：通过分析 133 名阿尔茨海默病患者的数据，探讨了甘油三酯葡萄糖(TyG)指数与脑组织结构的关系。研究发现，相比 TyG 指数最低的患者组，其他组患者的多个脑区（楔前叶、楔叶、枕中回等）均出现体积萎缩。表明 TyG 指数通过影响脑胰岛素抵抗影响脑区体积，为预防代谢综合征导致阿尔茨海默病提供新的观察指标。

关键字：阿尔兹海默症；磁共振成像；TyG 指数
DOI:10.69979/3029-2808.24.10.021

引言

阿尔茨海默病（ Alzheimer ’ s disease，AD ）是目前最常见的痴呆病因，严重影响老年人生活质量，并给家庭和社会带来了沉重的负担[1]。AD 与 2 型糖尿病具有许多相似的病理生理学特征[2]。胰岛素抵抗是糖尿病和 AD 共有的病理生理特点[2]。脑胰岛素抵抗是 AD 的早期常见特征[3]，从病理层面，可通过损害突触生成和神经元功能[4]、引起葡萄糖低代谢和线粒体功能障碍、增加氧化应激和神经炎症、促进 tau 磷酸化和 Aβ 沉积而导致认知障碍[5]。研究表明 AD 中脑胰岛素信号传导缺陷的分子和细胞机制，是阿尔茨海默病和糖尿病具有共同炎症信号通路的证据[6]。这和人脑内分布了大量的胰岛素受体离不开关系。有证据表明，从正常认知到轻度认知障碍和 AD，大脑胰岛素抵抗呈进行性增加，且与糖尿病状态无关。

甘油三酯葡萄糖（ Ty G ）指数由空腹甘油三酯水平和葡萄糖导出，已被建议作为评估 IR 的替代标志物[7]。相比较来说，由于甘油三酯和葡萄糖浓度的测量成本低廉且更容易记录，因此该指数具有适用于临床实践的优势[8]。高 TyG 指数可能与成年人认知遗传和痴呆风险较高有关[9]。代谢失调，尤其是胰岛素抵抗，与中年年人中较低的脑容量有关[10]。在脑内，胰岛素受体密度在下丘脑、海马、大脑皮层、纹状体和小脑中最高[11]。然而，胰岛素对于 AD 患者大脑不同部位的影响效果并不清楚。在之前的研究中，高 TyG 指数会导致更严重的痴呆，影像学研究表明，代谢异常导致 AD 患者脑部特定区域的灰质体积减少。针对不同 TyG 指数水平与 AD 患者灰质体积差异的系统研究相对较少，明确 TyG 指数在阿尔茨海默症患者脑结构变化中的作用，将有助于加深对代谢健康对阿尔茨海默症病程影响的理解。

本研究旨在基于体素形态学分析（Voxel-Based Morphometry，VBM），使用结构磁共振来比较不同四分位数 TyG 指数患者的脑萎缩模式，探讨不同 TyG 指数水平对 AD 患者灰质体积的影响。VBM 是数据驱动的影像学分析方法，适用于比较不同组间灰质或白质体积的差异[12]。通过比较不同 TyG 指数组的 AD 患者灰质体积分布，希望探究代谢指标如何影响阿尔茨海默症的神经结构改变，从而为疾病的病理机制和早期干预提供新的思路。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

研究对象均为安徽省立医院神经内科 2019-2024 年入院的就诊患者。通过病历采集的方法，收集患者姓名、性别、年龄、既往病史、实验室检验指标以及 MMSE 量表评分等相关信息，最终收集 AD 患者 133 例。受试者均签署对研究的知情同意书并经过医院医学伦理委员会审核通过，伦理审批号:2024 KY 伦审第 01 号，批准时间:2024-01-03。

1.1.1 纳入标准

参考美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会(NIAAA-2011) 阿尔茨海默病痴呆核心临床标准，结合脑脊液和影像学生物标志物。纳入符合条件的典型阿尔茨海默病患者 133 例:1、年龄 40-80 岁;2、起病隐匿;3、病史、临床表现及查体等符合痴呆诊断标准,存在认知或精神症状;4、知情者陪同参与，能配合进行 PET 及 MRI 等研究以及血样采集;5、伴阿尔茨海默病病理学及影像学证据。

1.1.2 排除标准

符合阿尔茨海默病临床诊断标准，但 Aβ 沉积或神经元损伤相关生物标记物均是阴性;2、不能配合相关检查及合并其他严重疾病;3、患有其他类型痴呆以及重大心脑血管疾病和精神疾病病史; 4、体内有植入性的金属或者其他异物（包括金属假牙及金属植入物）。

2 研究方法

2.1 神经心理学量表评估

所有受试者均接受简易精神状态检查（MMSE）和蒙特利尔认知评估量表。

2.2 磁共振成像评估和预处理

头部 MRI 检查患者采用美国 GE 公司生产的 Discovery MR 750 3.0T 超导 MRI 扫描仪，在标准头部线圈内完成扫描。检查过程中患者戴耳塞，尽可能保持不动，清醒闭眼，全身放松，避免任何思维活动。参数如下：重复时间（TR）=8.5 ms，回波时间（TE）= 3.2 ms，翻转角（FA）= 12 °，视野（FOV）=25.6cm，体素大小=1mm^3，矩阵大小=256*256，共获得 168 个矢状位 DICOM 图像。图像处理：本研究使用体素形态学分析（VBM）方法对 AD 患者的脑灰质体积进行比较分析，采用 MATLAB 平台上的 SPM12 工具包，结合其子模块 CAT12 进行数据处理和分析。

2.3 TyG 指数获取

研究对象均于入组次日早晨 6 点采集空腹静脉血后测定甘油三酯、空腹血糖(血清)水平。计算 Ty G 指数为 Ln [空腹甘油三酯（mg / dL）×空腹血糖（mg / dL）/ 2]。

2.4 统计分析：灰质体积

在 SPM12 的框架内进行统计分析，使用多元线性回归模型，以不同梯度的 TyG 指数作为自变量，灰质体积作为因变量。调整年龄和性别等混杂变量后，对不同 TyG 指数组间的灰质体积进行差异性检验。将结果空间标准化到模板，使用 xjView 和 micron 进行可视化并生成图像。

最终，建立了 133 例患者的研究队列，并根据其 TyG 指数的四分位数分为四组(表 1)。结果表明，在 $p < 0.05$ 的水平上，经过 FDR 校正，各组间灰质体积间存在差异团块，具有显著性。

3 结果

在这项研究中，我们共纳入痴呆受试者 133 例，平均年龄（62.8 ± 21.8)岁。根据 TyG 指数四分位数分为四组。参与者的人口统计学和临床数据总结见表 1。四组在性别、年龄等方面均无显著差异。然而，与第一四分位数 TyG 指数阿尔茨海默症患者相比，第四分位数 TyG 指数的个体表现出更高的糖尿病和高血压患病率。四组间全脑 VBM 分析发现以下区域 GM 体积存在显著差异：左侧楔前叶、右侧楔叶、枕中回、颞上回、右侧脑岛、枕上回（见图 1、图 2）。

表 1：基于 TyG 指数四分位数的 133 名参与者的特征。

资料	总数	G1	G2	G3	G4	P
		性别				0.81
男	43	8	11	11	13	
女	90	25	23	21	21	
年龄	62.8±8.28	64±7.6	62.9±9.3	63±8.1	62.9±8.3	0.9
		糖尿病（%）				0.046
No	123（92.5%）	33 (100)	32 (94.1)	30 (93.7)	28 (82.4)	
Yes	10（7.5%）	0 (0)	2 (5.9)	2 (6.3)	6 (17.6)	
空腹血糖（mg/dl）	90.9±19.1	83.9±9.2	87.3±8.4	88.8±12.3	103.3±30.6	0.002
甘油三酯（mg/dl）	125.9±88.8	65.8±12.5	96.9±14.2	126.6±18.2	212.4±136.7	<0.001
TyG index	8.51±0.52	7.89±0.18	8.33±0.10	8.61±0.08	9.16±0.44	<0.001
MMSE	16.6±6.7	15.7±6.5	16.7±6.6	17.1±6.5	17.3±6.8	0.762
Moca	11.9±6.5	11.2±6.6	12.3±6.3	12.6±6.8	11.7±6.4	0.777

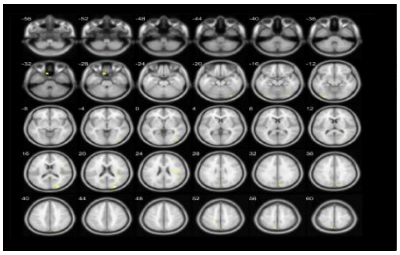

图 1. xjView 软件：使用 xjView 工具对显著性差异的脑

区进行三维可视化。

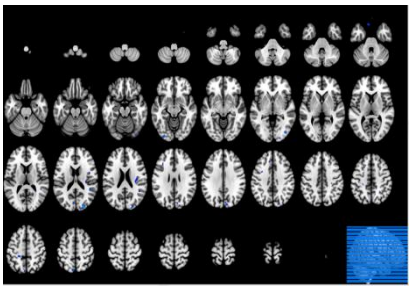

图 2：Micron 工具：采用 Micron 工具展示统计分析中显著差异的脑区。

4 讨论

本研究是一篇回顾性研究，探讨 TyG 指数与 AD 患者脑萎缩灰质变化的关系。研究结果表明：较高 TyG 指数的患者在多个脑区（如左侧楔前叶、右侧楔叶、枕中回、颞上回、右侧脑岛、枕上回）灰质体积显著减少。灰质体积的变化反映高 TyG 指数导致的代谢压力对脑部的负面影响，进一步强调代谢健康在 AD 病理机制中的潜在作用。在本研究中，灰质体积变化主要集中左侧楔前叶等区域，其体积的减少反映高 TyG 指数对大脑结构的特定影响。有研究表明[13]，较高的基线 TyG 指数与 AD 发病率的增加有关，TyG 指数可作为 AD 早期诊断的简易替代指标。基线 TyG 指数每增加 1 个单位，AD 发生的风险增加 39 %[14]。本研究通过对脑灰质体积定量分析进一步证实，高 TyG 指数导致 AD 患者脑灰质体积的区域性损失。此外，与传统代谢指标（如 BMI、血脂水平等）相比，TyG 指数的优势在于其能够更灵敏地反映胰岛素抵抗状态，因而更适用于代谢相关的神经影像学研究。

尽管本研究揭示 TyG 指数对脑灰质体积的影响，但仍存在一些局限性。本研究为横断面设计，无法揭示 TyG 指数与脑结构变化之间的因果关系。未来研究可采用纵向设计，以验证高 TyG 指数是否能够预测灰质体积的进一步减少。

本研究具有重要的临床意义，TyG 指数作为一种简单易得的代谢健康指标，可在临床中用于评估 AD 患者的神经退行性风险。改善代谢健康，尤其是降低 TyG 指数，为延缓 AD 病程提供了新的干预路径。TyG 作为反映胰岛素抵抗和代谢健康的指标，为研究胰岛素抵抗升高增加 AD 患病风险的复杂代谢过程提供了一个窗口。

参考文献

[1]中国阿尔茨海默病报告 2021_任汝静.
[2]阿尔茨海默病和 2 型糖尿病共...病机制和干预措施的研究进展_曾龙海.
[3]胰岛素抵抗与阿尔茨海默病研究综述_王丹.
[4]Kellar, D. & Craft, S. Brain insulin resistance in Alzheimer’s disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. Lancet Neurol. 19, 758–766 (2020).
[5]K, T. et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer’s disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. J. Clin. Invest. 122, (2012).
[6]Fg, D. F. Alzheimer’s disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. J. Clin. Invest. 123, (2013).
[7]新诊断 2 型糖尿病患者胰岛素...胰岛素钳夹试验的一致性分析_赵茜.
[8]利用 TyG 指数评估胰岛素抵抗及糖尿病的患病风险_张文.
[9]甘油三酯-葡萄糖指数与中老...究：基于 CHARLS 数据库_陈高静.
[10]Tan, Z. S. et al. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. Diabetes Care 34, 1766–1770 (2011).
[11]Baura, G. D. et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. J. Clin. Invest. 92, 1824–1830 (1993).
[12]Ashburner, J. & Friston, K. J. Voxel-based morphometry--the methods. NeuroImage 11, 805–821 (2000).
[13]Jung, D.-H., Park, B. & Lee, Y.-J. Relationship of the Triglyceride-Glucose Index with Subclinical White Matter Hypersensitivities of Presumed Vascular Origin Among Community-Dwelling Koreans. Int. J. Gen. Med. 15, 603–608 (2022).
[14]Sun,J.et al.Association of the Triglyceride-Glucose Index With Risk of Alzheimer’s Disease:A Prospective Cohort Study. Am.J.Prev. Med. 65,1042–1049 (2023).

基金：国家自然科学基金(81573807)