DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.17.021
第26卷第17期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 17
1564 2004年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)17-1564-03

高血压伴胰岛素抵抗病人颈动脉血流动力学的研究

王旭开[1],杜文华[1],李 陶[1],杨成明[1],付春江[1],何作云[2],王 燕[3] (第三军医大学:[1]大坪医院野战外科研究所心血管内科,重庆 400042,[2]新桥医院心血管内科,全军心血管内科中心,重庆 400037,[3]基础医学部分子遗传学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 探讨高血压伴胰岛素抵抗颈动脉血流动力学及血管壁顺应性变化与动脉粥样硬化形成的关系。方法 选择原发性高血压(EH)病人48例,正常对照49人。按胰岛素抵抗指数(HOMA)分3组,原发性高血压伴胰岛素抵抗[EH IR(+)]组,原发性高血压无胰岛素抵抗[EH IR(-)]组,正常对照组(NEH)。应用二维彩色超声诊断仪测定受检者颈动脉参数及临床生化指标,计算HOMA指数、CSDC、Vd/Vs评估胰岛素抵抗颈动脉血流动力学及血管壁顺应性。结果 EH IR(+)组HOMA指数与IMT呈正相关($r=0.38$, $P<0.01$),CSDC与HOMA指数呈负相关($r=-0.29$, $P<0.01$),Vd/Vs与HOMA指数呈负相关($r=-0.31$, $P<0.01$)。BMI、甘油三酯(TG)水平高于EH IR(-)及NEH组($P<0.05$)。高密度脂蛋白(HDL-C)水平及颈动脉斑块大小在EH IR(+)组明显低于EH IR(-)组($P<0.05$)。结论 高血压伴胰岛素抵抗病人颈动脉血流动力学及血管壁顺应性变化与动脉粥样硬化形成相关。

关键词:胰岛素抵抗;动脉粥样硬化;原发性高血压
中图法分类号:R331.3;R458.5;R544.1 文献标识码:A

Study of hemodynamics in common carotid artery in patients with hypertension and insulin resistance

WANG Xu-kai[1], DU Wen-hua[1], LI Tao[1], YANG Cheng-ming[1], FU Chun-jiang[1], HE Zuo-yun[2], WANG Yan[3]([1]Department of Cardiovascular Diseases, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Chongqing 400042; [2]Department of Cardiovascular Diseases, Xinqiao Hospital, Chongqing 400037; [3]Department of Molecule Genetics, College of Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship of hemodynamics in common carotid artery (CCA) and changes in arterial vessel compliance with atherosclerosis in patients with hypertension and insulin resistance (IR). **Methods** A total of 48 patients with essential hypertension (EH) and 49 normotensive controls (NEH) were enrolled in this study. According to the homeostasis model assessment (HOMA) index, all subjects were classified into three groups: EH IR(+), EH IR(-), and NEH. Common carotid artery parameters were assessed with B-mode ultrasound imaging. **Results** The IMT was positively correlated with the HOMA index in all subjects ($r=0.38$, $P<0.01$). Vd/Vs and CSDC were significantly decreased in EH IR(+) as compared with those in NEH and EH IR(-). Vd/Vs and CSDC were negatively correlated with the HOMA index ($r=-0.31$, $P<0.01$; $r=-0.29$, $P<0.01$). EH IR(+) had a higher body mass index and triglyceride level than EH IR(-) and NEH. EH IR(+) revealed a significantly lower level of HDL-cholesterol than EH IR(-). **Conclusion** Decreased distensibility of the arterial wall and ensuing low diastolic perfusion are the possible mechanisms of atherosclerotic changes in the CCA in EH patients with IR.

Key words: insulin resistance; atherosclerosis; EH

高血压大动脉病变是近年来高血压病的研究热点之一,而大动脉顺应性减退是高血压大动脉病变的主要特征[1]。血压升高,动脉管壁上压力负荷的主要承担部分由弹性纤维向非弹性胶原纤维转化,导致动脉纤维性硬化,包括管壁增厚、胶原增生和管径增大,动脉顺应性随之下降。近年来对胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛素抵抗综合征(insulin resistance syndrome, IRS)进一步研究,已充分认识IR与原发性高血压(essential hypertension, EH)、糖尿病、高脂血症、肥胖症及冠心病发病相关,而有关胰岛素抵抗致颈动脉

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170384)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30170384)
作者简介:王旭开(1960-),男,山东省蓬莱县人,博士,主任医师,教授,主要从事高血压、细胞增殖调控方面的研究。电话:(023)68757266
通信作者:王 燕,电话:(023)68753670,E-mail:wangsky@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2004-03-25;修回日期:2004-06-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

IMT 升高和动脉粥样硬化斑块形成机制还不十分清楚。本研究通过颈动脉直径(common carotid artery diameter; CCA-D)、颈动脉壁厚度(common carotid artery intima-media thickness, CCA-IMT)、颈动脉单位血流图及血生化检测, 寻找高血压伴胰岛素抵抗病人颈动脉血液动力学改变与动脉粥样硬化的关系, 为高血压病人动脉粥样硬化的发生提供预警手段。

1　材料与方法

1.1　临床资料

实验组选择 1998－2003 年本院确诊为原发性高血压(EH)的病人 48 例(男 24 例, 女 24 例)。高血压病诊断符合 1978 年 WHO 诊断标准(收缩压≥140 mmHg 或舒张压≥90 mmHg), 无糖尿病或其他疾病病史。病程 6 个月至 3 年。年龄 58～79 岁, 平均 68.3 岁。对照组(NEH)为 45 例健康体检者(男 23 例, 女 24 例), 年龄 58～78 岁, 平均 69.0 岁。体重指数(BMI)＝体重(kg)/身高$(m)^2$。

1.2　实验方法

1.2.1　血生化检查　　实验组和对照组均在门诊进行空腹甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS)测定。(TG)测定用甘油磷酸氧化酶法, 血清总胆固醇(TC)用酶比色法, 低密度脂蛋白(HDL-C)测定采用间接沉淀法, 血糖(FPG)测定用氧化酶法(试剂购自北京北方生物技术研究所), 以上均采用美国贝克曼全自动生化分析仪测试。血清胰岛素测定用放射免疫法(试剂购自华西医科大学糖尿病研究所)。采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, HOMA)评价胰岛素抵抗。HOMA 指数为 2.0 被认为 IR。

HOMA 指数＝FGP (mmol/L)×　FINS(μIU/ml)/22.5

1.2.2　颈动脉多普勒检查　　采用美国 HP 公司的 5500 彩色多普勒诊断仪, 7.5 MHz 探头, 由专人检测患者双侧颈动脉, 颈内动脉及颈动脉分叉部内膜-中膜厚度和内径, 颈总动脉内膜-中膜厚度及动脉内径在颈动脉窦以下 1 cm 处获得。取最大颈总动脉内膜-中膜厚度及平均颈总动脉内径反映颈动脉粥样硬化严重程度的参数。斑块定义为局限性回声结构突出管腔(回声可不均匀或伴声影), 厚度≥1.5 mm。Dd 颈动脉舒张期末内经; Ds 颈动脉收缩期末内经。所测参数均为连续 3 次, 取平均数, 按下列公式计算颈动脉可变系数(cross-sectional dispensability coefficient, CSDC), 颈动脉顺应指数(carotid arterial stiffness index)β。

$$CSDC=(Ds^2-Dd^2)/[Dd^2\times(SBP-DBP)]$$

$$\beta=In(SBP/DBP)\times[Dd(Ds-Dd)]$$

1.2.3　颈动脉血流动力测定　　多普勒测定颈动脉腔中部单位时间血流图, Vs 为颈动脉收缩期血流均值, Vd 颈动脉舒张期血流均值。计算 Vd/Vs 评估颈动脉血流动力。

1.3　统计学分析

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 斑块发现率比较采用 χ^2 检验。相关关系采用直线相关分析。

2　结果

2.1　临床资料分析

研究对象临床特点及血生化检查指标见表 1, HOMA 指数＞2.0 被确定为 IR[2]。分析结果显示 EH IR(＋)组 BIM、甘油三酯(TG)水平高于 EH IR(－)及 NEH 组。而高密度脂蛋白水平 EH IR(＋)组明显低于 EH IR(－)组。

2.2　研究对象颈动脉超声及颈动脉参数

结果见表 2, 显示 EH IR(＋)组 CCA-IMT 和斑块均值明显高于 EH IR(－)组及 NEH 组。CCA-D 均值 EH IR(＋)组明显高于 EH IR(－)组。

β 值 EH IR(＋)明显比 EH IR(－)和 NEH 组高。颈动脉斑块大小在 EH IR(＋)组明显低于 EH IR(－)组。

2.3　研究对象颈动脉血流动力参数

Vd/Vs 作为颈动脉血流动力参数, 结果显示 EH IR(＋)明显比 EH IR(－)和 NEH 组低。结果见表 2。

表 1　临床资料分析

Tab 1　Clinical data of subjects

	Case (Male/Female)	Age (year)	BMI (kg/m^2)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	FINS (μIU/ml)	HOMA index
EH IR(＋)	17(8/9)	68±11	26.3±3.4 *#	158±32 *	93±23 *	6.0±2.3	1.81±0.7 *#	1.29±0.4 *	5.06±1.5 #	11.9±2.5 *#	2.77±0.4 *#
EH IR(－)	31(16/15)	68±10	24.3±3.9	158±19 *	88±15 *	5.9±2.1	1.27±0.3	1.55±0.5	5.08±1.3	5.7±1.5	1.21±0.2
NEH	45(23/22)	68±11	22.1±2.3	122±13	71±9	5.5±2.6	0.97±0.2	1.63±0.1	4.93±0.8	4.6±1.4	1.05±0.4

*: $P<0.05$, *vs* NEH; #: $P<0.05$, *vs* EH IR(－)

表 2　研究对象颈动脉超声及颈动脉参数比较

Tab 2　Morphologic and hemodynamic analyses of the common carotid artery

	CCA-Ds (mm)	CCA-Dd (mm)	CCA-IMT(mm)	Plague (mm)	CSDC ($\times10^3$/mmHg)	β	Vs(cm/s)	Vd(cm/s)	Vd/Vs
EH IR(＋)	7.72±0.8 *	7.23±1.0 *	0.98±0.3 *#	1.78±1.0 *#	1.78±0.7 *#	11.0±2.3 *	47.8±13.3 *	22.7±7.3 *#	0.47±0.9 *#
EH IR(－)	7.36±0.9 *	7.01±0.6 *	0.83±0.3	0.89±0.9	2.63±1.1 *	7.9±2.7	51.2±12.9	26.6±8.8 *	0.50±0.9 *
NEH	6.85±0.8	6.32±0.9	0.75±0.1	0.73±1.2	4.35±2.1	5.7±1.9	58.9±15.5	32.3±8.2	0.56±0.1

*: $P<0.05$, *vs* NEH; #: $P<0.05$, *vs* EH IR(－)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.4 HOMA 指数与 IMT、CSDC、Vd/Vs 相关性分析

HOMA 指数与 IMT、CSDC 和 Vd/Vs 直线相关分析，在 EH IR(+)组 HOMA 指数与 IMT 正相关($r=0.38$，$P<0.01$)，而 EH IR(-)和 NEH 组 HOMA 指数与 CSDC 负相关($r=-0.29$，$P<0.01$)。因 Vd/Vs EH IR(+)明显比 EH IR(-)和 NEH 组低，故 Vd/Vs 与 HOMA 指数负相关($r=-0.31$，$P<0.01$)。

3 讨论

高血压是国际上最受重视的研究领域之一，随着研究的不断深入和治疗水平的提高，脑卒中和心力衰竭的发生率明显降低，但高血压、动脉粥样硬化所致冠心病的发病率未见明显下降[3]。说明除了血压升高以外，尚有其它更重要的冠心病危险因素存在。目前大量临床和实验研究证实，原发性高血压病患者较普遍地存在胰岛素抵抗。流行病学研究提出，胰岛素抵抗可能是心血管疾病的一个独立的危险因素，是直接促进血管壁的生长和动脉粥样硬化的形成以及引起原发性高血压和血脂紊乱的原因之一。IR 在高血压和动脉粥样硬化性心血管疾病的发病中起着重要作用。在代谢综合征的推荐定义中，高血糖(糖尿病或糖调节受损)被认为是一种明显确定的胰岛素抵抗状态，本研究为排除高血糖本身对胰岛素抵抗的影响，选择研究对象时剔除了伴发高血糖的人群。结果表明高血压超重和肥胖的个体不论伴发高 TG 和低 HDL-C 与否，均存在明显的胰岛素抵抗。

国外研究表明，HOMA 指数与测得的精确胰岛素敏感性指数的相关性达 0.79[4]，本研究中采用 HOMA 指数作为评价胰岛素抵抗的参数。高血压伴发胰岛素抵抗是体脂、血脂等诸多因素共同参与的结果。研究结果表明，正常体重的人群，HOMA 指数均未较正常个体显著增加，当高血压伴发血脂紊乱时，HOMA 指数较单纯高血压的个体显著升高。IR 在 EH 组(36%，17/48)明显高于 NEH。与 Lind 等用葡萄糖钳夹试验测得的精确胰岛素敏感性指数评价 IR 接近。另外，高血压伴超重和肥胖，在此基础上伴发血脂紊乱的个体，胰岛素抵抗主要是由总体脂增加和 TG 升高所致，研究结果提示总体脂、TG 分别是胰岛素抵抗的独立危险因素[5]。因而在制定高血压的治疗计划时，尤其应注意那些高血压伴超重和肥胖同时合并高 TG 和低 HDL-C 人群的胰岛素抵抗状况，并采取有效的干预措施，从而对 2 型糖尿病、心、脑血管病变的防治起到积极的作用。

高血压作为心、脑血管疾病的主要危险因素已得到国内外学者的一致认可。流行病学研究表明，高血压与冠心病和脑卒中的发病率呈直接相关[5]，高血压可引起血流动力学高切应力、血管内皮结构功能损伤等改变，加速动脉粥样硬化的发展[6]。至于高血压个体是否存在胰岛素抵抗尚有争议。本研究证实原发性高血压伴 IR(排除糖尿病)颈动脉 CCA-IMT、CCA-D 及斑块在多普勒和二维超声检查的平均值均明显高于对照组。同时通过直线相关分析，在 EH IR(+)组HOMA 指数与 IMT 正相关，而 HOMA 指数与 CSDC、Vd/Vs 负相关。结果提示在原发性高血压病人中，IR 与颈动脉粥样硬化发生发展过程密切相关。在我们的结果中显示原发性高血压病人 HOMA 指数与 Vd/Vs 相关性不是独立存在，而与判断外周血管壁功能的指标 IMT 和 CSDC 均有关。Vd/Vs 反映了颈动脉舒张期血流状况，因为在外周血管舒张期血流有赖于外周血管张力。IR 伴有胰岛素代谢异常，可引起高胰岛素血症，通过胰岛素受体刺激血管平滑肌增殖、血管过度肥大、血压升高，随血压升高，动脉管壁上压力负荷的主要承担部分由弹性纤维向非弹性胶原纤维转化，导致动脉纤维性硬化，包括管壁增厚、胶原增生和管径增大，动脉顺应性随之下降，又导致血管内皮细胞功能紊乱，血流动力学的改变及血脂的变化，可引起动脉壁粥样斑块的形成，增加了动脉粥样硬化的发生条件。以上说明原发性高血压伴 IR 可通过多种形式引起动脉粥样硬化，血管壁的结构与功能、血流动力学及血脂均发生变化。我们的研究结果提示 IR 在原发性高血压动脉粥样硬化发展过程中起非常重要的作用，颈动脉的 HOMA 指数及超声检查作为对原发性高血压发生动脉粥样硬化预警报告非常有用。

参考文献：

[1] Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Low wall shear stress in carotid arteries in subjects with left ventricular Hypertrophy[J]. Am J Hypertens, 2000, 13(6): 892-898.

[2] Resnick H E, Howard B V. Diabetes and cardiovascular disease[J]. Annu Rev Med, 2002, 53(2): 245-267.

[3] Tian H, Ma A, Li C, *et al*. Correlative factors of insulin resistance in essential hypertension[J]. Hypertens Res, 2000, 23(1): 265-270.

[4] Kessler A, Uphues I, Ouwens D M, *et al*. Diversification of cardiac insulin signaling involves the p85 alpha/beta subunits of phosphatidylinositol 3-kinase[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 280(1): 65-74.

[5] Pyorala M, Miettinen H, Halonen P, *et al*. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki policemen study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(3): 538-544.

[6] Sabine F, Christian T, Coskun U, *et al*. Myocardial hypertrophy and enhanced left ventricular contractility in Zucker diabetic fatty rats.[J]. Cardiovascular Pathology, 2004, 13(1): 11-19.

(编辑 冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net