

疗病态肥胖:附 25 例报告. 中国实用外科杂志, 2002, 22: 591-593.

14 陈月, 邹大进, 郑成竹. 腹腔镜垂直束带式胃减容术治疗

单纯性重度肥胖患者的疗效及安全性评价. 解放军医学杂志, 2003, 28: 618-619.

· 专题笔谈 ·

胰岛素抵抗与高血压关联及其治疗

李光伟

1 代谢综合征还是胰岛素抵抗综合征

自 Reaven 于 1988 年提出‘X 综合征’的概念以来, 这个因多种动脉粥样硬化危险因素聚集而危害公众健康的著名的综合征, 受到了内分泌及心血管学界的广泛关注。但是人们对该综合征的各个组分进行深入地分析之后, 对该综合征的命名产生了分歧: 是称之为‘代谢综合征’, 还是称之为‘胰岛素抵抗综合征’? 这不是简单的命名争议, 其背后有丰富的内涵。争论的实质是病因问题。称之为‘胰岛素抵抗综合征’者, 实际上认为该综合征中的多个动脉粥样硬化危险因素产生于一个共同的土壤——胰岛素抵抗。即认为胰岛素抵抗是这个综合征的根, 其原因明确。纠正胰岛素抵抗可能对各个危险因素都发挥相当的影响, 可达到釜底抽薪的作用。而主张称之为‘代谢综合征’的人实际上认为这一综合征原因尚不明, 组成它的诸多动脉粥样硬化危险因素可能不是或不完全是胰岛素抵抗引起, 但其共同作用是加速动脉粥样硬化, 诱发冠心病脑卒中。既然原因不明, 则对不同危险因素应各个击破, 改善胰岛素敏感性能否消除这个综合征尚难肯定。不可否认在治疗‘代谢综合征’的临床实践中, 纠正胰岛素抵抗对这一综合征的某些因素有重要影响, 但对那些不是由胰岛素抵抗派生的成分的治疗可能需另寻他途。所以命名的争议隐含着治疗策略的争议, 这是十分明显的。应该承认如何治疗这一综合征的问题

目前并未能很好的解决。突出的实例是人们口头上承认代谢综合征是最致动脉硬化的因素, 但所发布的大量的循证医学的资料都证实降低并非代谢综合征内容的高胆固醇血症对预防冠心病却最为重要。这虽然不能说是南辕北辙却也着实耐人寻味。但是迄今所有研究中都未能显示, 在低密度脂蛋白胆固醇不高的超重或其他代谢综合征表现为特征的个体中应用他汀类药物可以降低心血管事件的发生率。甚至也已有少量报告在这类代谢综合征人群中贝特类药物可能比他汀类获得更多的好处。所有这些都表明人们对代谢综合征的许多方面尚所知甚少。此外人们经常单纯根据人群的代谢综合征的患病率多高谈论该人群心脑血管病危险有多大, 而这种推断在某种程度上是不够科学的, 因为代谢综合征中 5 个成分(肥胖 + 高甘油三酯血症 + 低高密度脂蛋白血症 + 糖尿病 + 高血压)的任意 3 个组合(例如肥胖 + 高甘油三酯血症 + 低高密度脂蛋白血症或者糖尿病 + 高血压 + 肥胖)都符合代谢综合征的诊断标准, 但是其实际致心脑血管病的能力却大不相同。

我们对代谢综合征目前存在着某些模糊认识, 并不贬低提出胰岛素抵抗综合征概念的价值^[1]: (1) 它更新了对某些重要疾病发病机制的认识, 使这些疾病的诊断走出‘盲人摸象’的黑暗: 看到肥胖就要想到可能已有高血压, 看到高血压就能预测糖尿病的到来。一叶知秋, 及早诊断。(2) 疾病防治的理念更新: 多种危险因素聚集其影响相互叠加大大增加了冠心病的实际发病危险, 单一危险因素的治疗效果较小, 必须进行以纠正胰岛素抵抗为中心的多种危险因素干预。(3) 靶向药物(胰岛素增敏剂)的开发, 收一石多鸟之效; 不要等到综合征‘全面开花’才

收稿日期: 2005-02-23

作者单位: 100029 北京市, 卫生部中日友好医院内分泌科

作者简介: 李光伟, 男, 1945 年 3 月生, 河北省抚宁县人, 医学本科, 主任医师, 教授, 科主任。Tel: 010-64206642

治疗,要强调及早干预。

2 原发性高血压与胰岛素抵抗的关联及其治疗

原发性高血压是公认的代谢综合征主要内容之一,但它与胰岛素抵抗的关联迄今在世界范围内却存在许多困惑^[2-5]。表现在并非原发性高血压都有胰岛素抵抗,也并非胰岛素抵抗者都出现高血压。更引人注目的是已知的有限的研究结果显示胰岛素增敏剂能改善某些人群的胰岛素抵抗,却不能产生有临床重要性的血压下降^[6],这是一个让胰岛素抵抗综合症的倡导者很无奈的结果。

国外关于胰岛素抵抗与高血压关联的研究始于 1966 年,当时 Welborn 等发现高血压人群的血胰岛素水平明显高于非高血压人群。他们的发现随后于 1985 年被 Modan 等在多达 2000 人的大型研究中证实。1991 年 Ferrari 等发现父亲或母亲有高血压病的年轻正常血压人群也比对照组有较高的胰岛素水平和较差的胰岛素敏感性,表明胰岛素抵抗与高血压有遗传背景相关联。遗憾的是其他的研究未能证实这一点。美国 Pima 印地安人和墨西哥裔美国人胰岛素抵抗很明显但高血压的患病率却不高。迄今国内外尚无人报告胰岛素的升血压作用会受哪些因素的干扰,胰岛素抵抗在何种情况下不会引起血压升高? 国外最早涉及胰岛素增敏剂降血压的试验的是日本学者,1995 年在极少数(18 例)病例看到曲格列酮的降压作用。但该药因肝毒性撤出市场,后续研究很少。2003 年以来国外仅有很少小样本(24 例)罗格列酮降血压的报告^[6],血压下降幅度已达统计学显著性,但下降绝对值较小。国内第一个将胰岛素增敏剂用于自发性高血压大鼠降压研究^[7]的是吉林医大的孔俭教授,2003 年 10 月报告罗格列酮降压效力不亚于钙通道阻滞剂硝苯吡啶。

可以说与代谢综合征的其他组分相比高血压与胰岛素抵抗的关联最弱,这不仅使人怀疑胰岛素增敏剂在高血压治疗中的实用价值,阻碍人们应用此类药物治疗与肥胖、胰岛素抵抗相关的难治性原发性高血压,甚至让人怀疑胰岛素抵抗致高血压的理论。

本文作者经包括流行病学、分子生物学、动物实验和人群干预试验等多种途径的研究(1992-2004)证实:(1)高血压遗传因素即使由于某些原因未能向

后代遗传高血压,却仍然向后代遗传胰岛素抵抗的其他代谢紊乱如高血糖、高纤维蛋白原血症、低 HDL-C 和高甘油三酯血症等,提示胰岛素抵抗与高血压的因果关系^[8],胰岛素增敏剂能有效地降低血压的人群临床试验^[9]中从另一方面支持了二者的因果关联。(2)流行病学研究显示胰岛素的升血压效应受到肥胖的干扰^[10];相似的血浆胰岛素水平升高(OGTT 2 h 胰岛素水平从 29 μ U/ml 升高到 185 μ U/ml),在 BMI > 28 人群引起血压升高的幅度仅为 BMI < 24 人群的 1/15(0.5 mmHg:7.7 mmHg)。(3)同等程度的胰岛素水平升高在中年以上人群对血压的影响几乎相当于中年以下人群的 4 倍。(4)不同基因背景的人群胰岛素抵抗对血压水平有显著不同的影响^[11]:G 蛋白 β_3 825 CT 和 TT 基因型组中,胰岛素的敏感性与收缩压水平呈负相关,CC 基因型组则不相关。如果以空腹血糖、空腹胰岛素乘积 > 99 作为胰岛素抵抗的界值,那么在胰岛素抵抗的高血压组,CT 和 TT 基因型携带者占 95%,而 CC 型仅占 5%,因此可见 GNB₃ 825T 等位基因在胰岛素抵抗致高血压机制中起着举足轻重的作用。这些研究的结果揭示了胰岛素抵抗与高血压关联不稳定性的一种可能机制。当然可能有更多的机制参与了胰岛素抵抗致高血压的过程,只是我们尚未发现。

关于原发性高血压的治疗,鉴于不少现有的降血压药物会对引起不利于心血管疾病的代谢紊乱和曲格列酮的降压作用,曾有著名学者预言,胰岛素增敏剂可能在未来的 2 型糖尿病合并高血压的治疗中发挥有益的作用。1995 年甚至有国外学者建议肥胖的原发性高血压的降压治疗应包括:(1)生活方式干预;(2)改善机体胰岛素敏感性;(3)标准的降血压药物。但是由于迄今在全世界范围人们对胰岛素抵抗与高血压关联的易变性没有满意的解释,这些建议的声音上显得十分微弱,未能对高血压的治疗产生应有的冲击。尽管人们口头上也承认多数原发性高血压者存在胰岛素抵抗状态,尽管对肥胖伴高血压患者治疗乏术,目前作为代谢综合征重要内容的原发性高血压的治疗指南仍然仅限于联合应用多种现行标准降血压药物,胰岛素增敏剂并未能获一席之地,即在治疗实践中胰岛素增敏剂在高血压治疗中的实用价值仍被忽视或否认。目前该综合征的患者常常要同时服用‘半打’甚至更多的药物就是这种

治疗指南诱导和鼓励的。

令人欣慰的是,胰岛素抵抗与高血压的关联仍然是国内外学者正在继续密切关注的领域。国内近期(2004年10月)完成的“胰岛素抵抗性高血压治疗”的重大项目(上海胰岛素抵抗性高血压合作组,复旦大学瑞金医院高血压科郭冀真等),虽然尚未涉及合用改善胰岛素敏感性作用的药物是否能产生更好的降压作用,但将二甲双胍与常规降压药物合用改善原发性高血压患者的血糖、血脂代谢紊乱,也成为将此类药物用于治疗非糖尿病胰岛素抵抗人群的破冰之旅。在2004年由意大利著名学者牵头的欧洲胰岛素抵抗研究组(EGIR)启动了一项为期10年的前瞻性研究^[12]‘胰岛素敏感性与心血管病风险关系’(RISC)的目的就是确定胰岛素抵抗是否预测心血管病危险;遗传与环境因素与胰岛素抵抗的关系及寻找临床使用的评估胰岛素抵抗的数学模型。

在今后这一领域的研究中,人们面临着一些必须要回答的问题:问题之一是胰岛素抵抗/高胰岛素血症是否能诱发高血压?问题之二是要弄清胰岛素抵抗仅仅是产生原发性高血压的多种原因中微不足道的一个,还是重要的一个?如果仅是微不足道的一个,人们就不必期待改善胰岛素抵抗会导致明显的血压下降,也不必期待胰岛素增敏剂能在原发性高血压治疗中发挥作用。如果是重要的一个原因,寻找是什么因素使胰岛素抵抗与高血压的关联这么易变就显得极为重要。要解决的问题之三是胰岛素增敏剂的实际降血压能力有多大?不难看出这方面的研究能否深入,能否得到科学的结论,对今后原发性高血压的治疗及发生机制的探讨会产生极其重要的影响。

简而言之,这一领域的研究任重而道远,人们尚需付出更多的努力。我们期待‘胰岛素增敏剂在未来的高血压的治疗中发挥有益作用’的预言成为事实!

参考文献

- 1 李秀钧,主编.胰岛素抵抗综合征.北京:人民卫生出版社,2001.80-83.
- 2 Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med*, 1991,324:733.
- 3 Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease in the Barilla factory revisited. *Metabolism*, 1999,8:989-994.
- 4 Lind L, Berne C, Anderson PE, et al. Is insulin resistance a predictor of the blood pressure response to anti-hypertensive treatment. *J Hum Hyperten*, 1995,9:759-763.
- 5 李光伟,姜亚云,杨文英,等.胰岛素抵抗引起的代偿性高胰岛素血症预测非糖尿病人群血压升高.中国医学科学院学报,2002,24:481-485.
- 6 Raji A, Seely EW, Bekins SA, et al. Rosiglitazone improve insulin sensitivity and lower blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*, 2003, 26:172-178.
- 7 孔俭,孙捷,汲宏磊.罗格列酮对自发性高血压大鼠的降压作用.高血压杂志,2003,11:454-456.
- 8 李光伟,李春梅,孙淑湘,等.胰岛素抵抗——遗传和环境因素致高血压的共同途径.中华内科杂志,2003,42:11-15.
- 9 李光伟,王金平,李春梅,等.胰岛素增敏剂罗格列酮抗高血压作用探讨.中华内科杂志,2004,43:907-910.
- 10 李光伟,胡英华,潘孝仁,等.血浆胰岛素水平与血压的关系即肥胖对其影响.中华心血管病杂志,1993, 21:276-279.
- 11 陈燕燕,李光伟,李春梅,等.G蛋白 $\beta 3$ 亚单位 C825T 的关联.中华医学杂志,2003,83:1229-1232.
- 12 Hills SA, Balkau B, Coppock SW, et al. The EGIR-RISK study (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): 1. Methodology and objectives. *Diabetology*, 2004, 47:566-570.