

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.15.034

高血压患者胰岛素抵抗与代谢综合征及心血管事件的发生情况的相关性分析*

李红霞¹ 杨磊¹ 陈刚¹ 张友章¹ 徐立^{1Δ} 赵志军²

(1 中国人民解放军联勤保障部队第906医院药剂科 浙江 宁波 315040; 2 河南大学附属医院 河南 开封 457000)

摘要 目的:分析高血压患者胰岛素抵抗与代谢综合征及心血管事件的发生情况及其影响因素。**方法:**选择2014年6月至2017年9月解放军113医院及河南大学附属医院收治的382例高血压患者,根据是否存在胰岛素抵抗将其分为单纯高血压(对照组, n=212)和高血压伴胰岛素抵抗(实验组, n=170)。根据国际糖尿病联盟代谢综合征的相关定义将患者分为A组(代谢综合征, n=202)和B组(非代谢综合征, n=180)。比较患者的身高、体质量并计算其体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),检测两组受试者空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、采用酶联免疫法测定高敏C反应蛋白(hs-CRP)、脂联素(APN)、空腹胰岛素(FINS)水平。随访1年并记录患者心血管事件发生情况。**结果:**实验组血清APN、FPG、FINS、HOMA-IR、hs-CRP水平与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。A组患者SBP、DBP、BUN、APN、FPG、HOMA-IR、hs-CRP水平明显高于B组, HDL-C水平明显低于B组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。BUN、HDL-C、HOMA-IR、hs-CRP水平升高为高血压患者发生代谢综合征独立危险因素($P<0.05$)。随访1年后,对照组患者发生心血管事件72例,实验组144例。进一步采用多因素Logistic回归分析显示,血清TG、HDL-C、HOMA-IR、hs-CRP水平升高为高血压患者发生心血管事件的危险因素($P<0.05$)。**结论:**高血压伴胰岛素抵抗患者其胰岛素抵抗程度高于单纯高血压患者;胰岛素抵抗与代谢综合征显著相关,为高血压患者发生心血管事件的危险因素。

关键词:高血压;胰岛素;代谢综合征;心血管事件

中图分类号:R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)15-2949-04

Analysis of Metabolic Syndrome and Cardiovascular events in Patients with Hypertension and Insulin Resistance*

LI Hong-xia¹, YANG Lei¹, CHEN Gang¹, ZHANG You-zhang¹, XU Li^{1Δ}, ZHAO Zhi-jun²

(1 Pharmaceutical Department of 906 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Ningbo, Zhejiang, 315040, China; 2 Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan, 457000, China)

ABSTRACT Objective: To analysis the metabolic syndrome and cardiovascular events in patients with hypertension and insulin resistance, and to explore its correlation. **Methods:** The clinical datas of 382 patients with hypertension adopted by our hospital from June 2014 to September 2017 were selected. According to the existence of insulin resistance, the patients were divided into two groups: simple hypertension (the simple group, n=212) and hypertension with insulin resistance (the experimental group, n=170). According to the relevant definition of metabolic syndrome of the International Diabetes Alliance, the patients were divided into two groups: group A (metabolic syndrome n=202) and group B (non-metabolic syndrome n=180). We recorded the height and body weight of patients in each group, and we caculated the body mass index (BMI), SBP and DBP. Fasting blood glucose (FPG), triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured. The levels of hypersensitive C reactive protein (hs-CRP) and adiponectin (APN), fasting insulin (FINS) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (Elisa). Patients were followed up for 1 year and cardiovascular events were recorded. **Results:** The level of serum APN, FPG, FINS, HOMA-IR, hs-CRP in the experimental group were significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The level of SBP, DBP, BUN, APN, FPG, HOMA-IR, hs-CRP in group A were significantly higher than that in group B, and the level of HDL-C in group A was significantly lower than that in group B. The differences were statistically significant ($P<0.05$). BUN HDL-C HOMA-IR and hs-CRP were independent risk factors for metabolic syndrome ($P<0.05$). After 1 year follow-up, 72 cases of cardiovascular events occurred in the simple group and 144 cases in the experimental group. Multivariate Logistic regression analysis showed that serum TG, HDL-C, HOMA-IR, hs-CRP level were risk factors for cardiovascular events in patients with hypertension ($P<0.05$). **Conclusion:** The degree of insulin resistance in patients with hypertension and insulin resistance is higher than that in patients with simple hypertension. Insulin resistance is significantly associated with metabolic syndrome and Insulin resistance is a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81441082)

作者简介:李红霞(1983-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学

Δ 通讯作者:徐立, E-mail: zhqn40@126.com

(收稿日期:2018-11-23 接受日期:2018-12-19)

Key words: Hypertension; Insulin; Metabolic syndrome; Cardiovascular events

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)15-2949-04

前言

既往研究表明高血压人群的胰岛素抵抗程度明显高于正常的健康人群,若患者本身又有肥胖、高血脂则更加显著^[1,2]。代谢综合征与高血压患者中不良心血管事件的发生密切相关,早期识别代谢综合征可能会更准确的预测高血压人群未来发生心血管病的风险,在一级预防时实施更有效的策略^[3]。代谢综合征又称为“胰岛素抵抗综合征”,是以中心性肥胖、高血压、血脂异常、糖代谢异常等多种疾病或危险因素聚集的一组临床症候群。胰岛素抵抗与高血压、脂质代谢紊乱及糖代谢异常等密切相关,而代谢综合征的发病与这些因素密不可分^[4]。但是代谢综合征与这些危险因素之前的具体关系究竟如何,以及心血管事件又与这些危险因素之前的关系目前尚无统一论^[5,6]。代谢综合征与高血压具有共同的病理基础,即胰岛素抵抗,且高血压可导致胰岛素抵抗加重。本研究选择2014年6月至2017年9月解放军113医院及河南大学附属医院收治的382例高血压患者临床资料,探讨高血压伴胰岛素抵抗患者代谢综合征及心血管事件发生情况,并分析其相关性,旨在更好地控制高血压患者心血管事件发生率,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年6月至2017年9月本院收治的382例高血压患者临床资料,根据是否存在胰岛素抵抗将其分为单纯高血压组(对照组, $n=212$)和高血压伴胰岛素抵抗组(实验组, $n=170$)。根据国际糖尿病联盟代谢综合征的相关定义将患者分为A组($n=202$)和B组($n=180$)。对照组:男124例,女88例,年龄61~82(72.37±8.19)岁。实验组:男100例,女70例,年龄66~85(69.92±9.73)岁。所有患者均符合《中国高血压防治指南2010年诊断标准》^[7]。纳入标准:①年龄≥60岁;②收缩压(SBP)

≥140 mmHg 和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg;③无严重肝肾功能异常;④对本次研究均知情并自愿参加;⑤代谢综合征符合国际糖尿病联盟对代谢综合征的统一定义^[8]。排除标准:①合并肾性高血压;②合并不稳定性心绞痛;③合并急性心肌梗死;④合并甲状腺功能亢进;⑤恶性肿瘤者。本研究经患者及家属知情同意并签署知情同意书。两组年龄、性别等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

记录两组患者SBP、DBP、身高、体质量并计算其体质量指数(BMI)。采集两组受试者清晨空腹外周静脉血4 mL, 3000 r/min, 离心15 min, 于全自动生化分析仪(贝克曼库尔特 AU680)检测两组受试者总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、空腹血糖(FPG)、心肌标志物、脂联素(APN)、高敏C反应蛋白(hs-CRP), 采用酶联免疫法测定空腹胰岛素(FINS)并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS×FPG/22.5, HOMA-IR越高, 表明胰岛素抵抗程度越严重。高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。对高血压患者进行为期1年的跟踪随访, 记录患者心血管事件(死亡、心衰、心绞痛、心肌梗死)的发生情况。

1.3 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压伴/不伴胰岛素抵抗患者的临床指标水平比较

实验组血清APN、FINS、FPG水平均显著高于对照组($P<0.05$); 两组身高、体质量、SBP、DBP、TC、HDL-C、BUN、SCr、LDL-C、BMI、TG、HbA1c水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表1。

表1 两组患者临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the clinical information between two groups($\bar{x} \pm s$)

Project	Simple group	Experimental group	t	P
Height (cm)	175.32±8.34	173.27±6.46	1.8596	0.0628
Weight (kg)	78.45±10.80	81.32±7.82	1.3379	0.1808
BMI(kg/m ²)	25.90±3.23	25.35±3.00	1.2030	0.2288
SBP(mmHg)	142.42±6.16	141.55±10.25	0.7247	0.4685
DBP(mmHg)	82.51±7.38	83.71±9.16	1.0014	0.3165
TG(mmol/L)	2.23±1.22	1.97±1.01	1.5645	0.1176
TC(mmol/L)	4.40±1.08	4.34±1.00	0.3905	0.7830
HDL-C(mmol/L)	1.04±0.34	1.02±0.23	0.3148	0.7528
LDL-C(mmol/L)	3.06±0.80	3.09±0.90	0.2406	0.8097
APN(ng/L)	3.64±2.81	4.91±1.45	3.7698	0.0001
FPG(mmol/L)	5.06±1.65	6.38±1.09	6.5809	0.0000

SCr(mmol/L)	0.74± 0.23	0.66± 0.12	2.7560	0.0056
BUN(mmol/L)	4.41± 0.11	4.45± 1.18	1.2600	0.2075
FINS(mU/L)	5.60± 0.95	6.84± 1.22	7.8244	0.0000
HbA1c(%)	6.28± 1.11	6.59± 1.14	1.8784	0.0602

2.2 高血压伴 / 不伴代谢综合征患者的临床指标水平比较 hs-CRP、HOMA-IR 水平明显高于 B 组, HDL-C 水平明显低于如表 2 所示, A 组患者 SBP、DBP、FPG、APN、BUN、B 组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 代谢综合征与非代谢综合征患者的相关指标比较

Table 2 Comparison of the related factors levels between patients with and without metabolic syndrome

Project	Group A	Group B	t	P
SBP(mmHg)	143.82± 11.74	140.45± 10.04	2.6105	0.0089
DBP(mmHg)	87.33± 8.75	84.10± 8.32	2.6105	0.0089
TC(mmol/L)	4.56± 1.08	4.31± 1.02	1.6289	0.1032
HDL-C(mmol/L)	1.212± 0.36	0.97± 0.27	3.1788	0.0014
LDL-C(mmol/L)	3.11± 0.91	3.04± 0.85	0.5432	0.5868
APN(ng/L)	4.94± 1.97	3.62± 1.23	5.5829	0.0000
SCr(mmol/L)	0.76± 0.22	0.69± 0.16	0.6880	0.4913
BUN(mmol/L)	6.51± 0.18	4.41± 0.14	4.0574	0.0000
FPG(mmol/L)	6.64± 1.34	5.47± 1.01	6.7999	0.0000
HOMA-IR	3.27± 2.28	4.41± 2.35	3.792	0.0007
Hs-CRP(mg/L)	8.38± 3.23	6.92± 1.57	4.0234	0.0001

2.3 Logistic 多因素回归分析高血压患者发生代谢综合征的相关影响因素 回归分析, 结果显示 HDL-C、BUN、hs-CRP、HOMA-IR 水平为高血压患者发生代谢综合征独立危险因素($P<0.05$), 见表 3。

将差异具有统计学意义的相关指标纳入多因素 Logistic

表 3 Logistic 多因素回归分析高血压患者发生代谢综合征的相关影响因素

Table 3 Logistic multivariate regression analysis of related factors of metabolic syndrome in patients with hypertension

Factor	β	SE	W	P	OR	95%CI
BUN	7.751	3.255	5.666	0.016	5.372	3.932-10.73
HDL-C	-2.151	1.085	3.923	0.047	0.115	0.013-0.976
HOMA-IR	0.660	0.249	6.958	0.007	1.935	1.184-3.161
Hs-CRP	-0.429	0.151	7.964	0.004	0.649	0.481-0.876

2.4 Logistic 多因素回归分析高血压患者发生心血管事件的相关影响因素 验组 72 例。进一步采用多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 HDL-C、TG、hs-CRP、HOMA-IR 水平为高血压患者发生心血管

所有患者随访 1 年, 对照组患者发生心血管事件 36 例, 实

事件的危险因素($P<0.05$), 见表 4。

表 4 Logistic 多因素回归分析发生心血管事件的相关影响因素

Table 4 Logistic multivariate regression analysis of cardiovascular events related factors in patients with hypertension

Factor	β	SE	W	P	OR	95%CI
TG	-1.471	0.685	4.610	0.031	0.228	0.103-0.436
HDL-C	-3.235	1.324	5.960	0.014	0.038	0.002-0.527
HOMA-IR	0.765	0.237	10.319	0.001	2.149	1.347-3.430
Hs-CRP	1.428	0.564	6.390	0.010	4.173	2.451-8.137

3 讨论

胰岛素抵抗是指机体出现胰岛素敏感性较低的情况, 使得机体靶器官(肝脏、肌肉、颅脑等)葡萄糖的利用发生障碍, 出现

一系列的病理生理变化的病理过程^[9]。代谢综合征是由代谢异常引起的损害心血管的危险因素, 主要包括糖脂代谢异常、肥胖、高血压等^[10]。研究显示代谢综合征各危险因素相互作用会导致冠心病, 被认为是发生冠心病的独立危险因素^[11]。高血压

合并糖尿病患者的心血管病发生风险较高,尤其是老年和男性患者,应针对其心血管病危险因素实施综合干预^[2]。相关研究表明^[13]代谢综合征与高血压具有共同的病理基础,即胰岛素抵抗,且高血压可导致胰岛素抵抗加重。

胰岛素抵抗的发生与脂肪因子代谢紊乱、胰岛素敏感性降低,血压水平变化及炎症反应等过程密切相关^[14]。刘琳^[15]等对代谢综合征青少年不同代谢组分与心血管疾病的相关性进行分析,证实胰岛素抵抗与代谢综合征各危险因素存在相关性。研究表明胰岛素抵抗与高血压的发生密切相关,其发病机制主要为以下几点:①胰岛素抵抗能够诱导血管平滑肌增生及迁移,导致动脉内壁增厚,阻力增大,血压升高^[16];②胰岛素抵抗可促进Na⁺、水的重吸收,增加血容量,进而升高血压^[17];③胰岛素抵抗可刺激交感神经,促进肾上腺素分泌,增加心输出量及外周阻力,导致血压升高^[18];马红红等^[18]研究显示胰岛素抵抗可损伤血管内皮,引起一氧化氮合酶成分分泌减少,血管舒张功能减弱,引起血管痉挛。国外文献报道^[19]胰岛素抵抗能促进动脉粥样硬化,是心脑血管事件的危险因素。Jelenik T等^[20]对胰岛素抵抗和心脏缺血的易损性研究,证实胰岛素抵抗(IR)和心血管风险有关。Catena等^[21]研究发现在高血压患者中胰岛素抵抗程度高的患者,心脑血管事件发生率更高,对高血压患者进行随访观察发现,胰岛素抵抗不仅与高血压的发生相关,而且与心血管事件发生也密切相关。伍晓梅等^[22]研究发现原发性高血压患者存在明显的胰岛素抵抗且抵抗程度与血清ACA-IgG水平呈正相关,提示原发性高血压患者存在血栓倾向。黄成国等^[23]研究发现血清脂联素水平和左心室肥厚呈负相关,脑钠肽水平和左心室肥厚呈正相关,胰岛素抵抗和左心室肥厚呈正相关。

本研究结果显示单纯高血压患者血清FPG、FINS、APN、hs-CRP、HOMA-IR水平均显著低于高血压伴胰岛素抵抗患者,提示高血压伴胰岛素抵抗患者存在脂质代谢紊乱及糖代谢异常。代谢综合征患者FPG、APN、hs-CRP、FINS明显高于非代谢综合征患者,HDL-C水平明显低于非代谢综合征患者。HDL-C、BUN、hs-CRP、HOMA-IR水平升高为高血压患者发生代谢综合征的影响因素,血清BUN、hs-CRP、INS水平升高与代谢综合征呈正相关,血清HDL-C与代谢综合征呈负相关,提示提高高血压患者的血清HDL-C水平,降低BUN、hs-CRP、HOMA-IR水平降低高血压患者发生代谢综合征的风险。此外,血清HDL-C、TG、hs-CRP、HOMA-IR水平为血管事件的影响因素。代谢综合征患者胰岛素抵抗程度高于非代谢综合征,且胰岛素抵抗与代谢综合征呈正相关,抵抗程度越高,高血压患者发生代谢综合征的几率越大,在一定程度上增加了心血管事件发生概率。

本文不足之处在于研究仅仅比较了高血压伴胰岛素抵抗与单纯高血压患者的资料,其他因素均未能纳入考虑之中,且病例数仅限两家医院,实验结果存在一定的局限性,还需要进一步扩大样本量进行验证。

参考文献(References)

[1] De Assunção Bezerra MK, Freese de Carvalho E, Souza Oliveira J, et al. Health promotion initiatives at school related to overweight, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia in adolescents: a cross-sectional study in Recife, Brazil[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 223

[2] Huang H1, Wang W2, Yang G, et al. Circulating bone morphogenetic protein-9 levels are associated with hypertension and insulin resistance in humans[J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(5): 372-380

[3] 丁存涛,李静,诸国华,等.老年原发性高血压患者血尿酸与代谢综合征各组分相关关系研究[J].中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(1): 20-23

[4] 卢毅,杨金奎.代谢综合征病理生理学机制研究进展[J].中国医药导报, 2009, 11(5): 740-741

[5] Zhang Y, Wang G, Liu J, et al. Impact of hyperhomocysteinemia on insulin resistance in patients with H-type hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(1): 28-31

[6] 张洁,何青芳,王立新,等.浙江省成人高血压合并糖尿病患病率及心血管病风险分析[J].预防医学, 2018, 30(2): 109-112

[7] 孙义兰,马柳英,黎昀娟,等.老年人高血压脉压增宽、餐后和体位性低血压调查分析及护理干预研究[J].世界最新医学信息文摘:电子版, 2016, 16(35): 16-18

[8] Munshi T, Patel A, Mazhar M N, et al. Frequency of metabolic syndrome in psychiatric patients, is this the time to develop a standardized protocol to reduce the morbidity from an acute care psychiatry unit [J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(1): 54-58

[9] 赵婵,张如富,张淑青.胰岛素抵抗与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J].中国现代医生, 2018, 56(4): 165-168

[10] 黄俊豪,肖丽玲.减肥手术后全身整形术的研究进展[J].中华肥胖与代谢病电子杂志, 2015, 1(2): 98-101

[11] 鹿小燕,高永红,李耿,等.痰瘀型代谢综合征合并冠心病病人脂联素和胰岛素抵抗的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1057-1060

[12] 张洁,何青芳,王立新,等.浙江省成人高血压合并糖尿病患病率及心血管病风险分析[J].预防医学, 2018, 30(2): 109-112

[13] 李弘磊,周玲,杨涛,等.高尿酸血症对原发性高血压患者血压水平及胰岛素抵抗的影响[J].医学综述, 2015, 21(12): 2269-2271

[14] 刘家芬,宋文君.运动与饮食综合干预对肥胖儿童脂质代谢、胰岛素敏感性及其炎症状态的影响[J].海南医学院学报, 2017, 23(16): 2240-2243

[15] 刘琳,金文波,林玉玲,等.代谢综合征青少年代谢组分与心血管病间的相关性[J].中国现代医学杂志, 2018, 28(12): 90-96

[16] 阿力木江·买买提江,张津津,姜晓斐,等.2型糖尿病促血管平滑肌细胞增殖和迁移机制的研究进展 [J]. 上海医学, 2015, 38(11): 866-868

[17] 李薇.高血压与胰岛素抵抗的研究现状和进展[J].实用临床医学, 2015, 16(2): 102-103

[18] 张晓宇,姚应水.胰岛素抵抗与高血压关系的研究进展[J].延安大学学报:医学科学版, 2016, 14(4): 64-66

[19] 马红红,马艳梅.不同胰岛素抵抗状况下冠心病患者的影响因素分析[J].医学临床研究, 2015, 32(9): 1787-1789

[20] Palmer N D, Stevens R D, Antinozzi P A, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3): 463-468

[21] Jelenik T, Flögel U, Álvarez-Hernández E, et al. Insulin Resistance and Vulnerability to Cardiac Ischemia [J]. Diabetes, 2018, 26. pii: db180449

[21] Catena C, Colussi G, Nait F, 等.高血压患者同型半胱氨酸水平升高与代谢综合征和心血管事件相关[J].中华高血压杂志, 2016, 24(1): 98

[22] 伍晓梅,朱玲,吴琳娜.原发性高血压患者胰岛素抵抗与抗心磷脂抗体的分析[J].河北医学, 2017, 23(7): 1064-1067

[23] 黄成国,刘知音.老年高血压合并2型糖尿病患者血清脂联素、脑钠肽及胰岛素抵抗与左心室肥厚的关系[J].糖尿病新世界, 2017, 24: 54-55