

[文章编号] 1007-3949(2002)10-05-0427-04

•临床研究•

原发性高血压患者脂餐后甘油三酯代谢异常 与颈动脉内中膜复合体厚度的关系

柴大军¹, 林金秀¹, 吴可贵¹, 林晓燕², 陈玲², 康晴³, 黄端⁴

(福建医科大学附属第一医院, 福建省福州市 350005; 1. 心血管内科, 福建省高血压研究所; 2. 超声科; 3. 营养科; 4. 检验科)

[关键词] 高血压; 膳食脂肪; 高脂血症; 内中膜复合体厚度

[摘要] 为探讨原发性高血压患者是否存在脂肪负荷后血清富含甘油三酯脂蛋白代谢异常及其与颈动脉内中膜复合体厚度之间的关系, 选择 38 例原发性高血压患者和 30 例健康人(对照组), 禁食 10~12 h 后, 采用二维血管超声测定双侧颈动脉内中膜复合体厚度。随后进行标准脂肪负荷试验, 分别以甘油三酯 8 h 曲线下面积和甘油三酯峰反应作为脂肪负荷后甘油三酯反应水平的指标。发现: 原发性高血压组甘油三酯峰反应(4.68 ± 1.74 mmol/L 比 1.76 ± 0.64 mmol/L) 及甘油三酯曲线下面积(23.59 ± 6.48 mmol/L 比 9.56 ± 3.38 mmol/L, 8 h) 显著大于对照组($P < 0.05$); ④原发性高血压组颈动脉内中膜复合体厚度显著大于对照组(0.767 ± 0.15 mm 比 0.603 ± 0.05 mm, $P < 0.01$); ④原发性高血压患者的颈动脉内中膜复合体厚度与甘油三酯曲线下面积、年龄、甘油三酯峰反应、肥胖指数呈正相关($r = 0.497, 0.448, 0.382, 0.352$, $P < 0.05$), 同空腹高密度脂蛋白水平呈负相关($r = -0.287$, $P = 0.002$)。提示原发性高血压患者存在脂餐后甘油三酯代谢异常, 高血压和餐后甘油三酯代谢异常均与颈动脉内中膜复合体厚度的增加有关。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Relationship between the Abnormality of Postprandial Triglyceride Metabolism and Intima-medial Thickness in Patients with Essential Hypertension

CHAI Da Jun, LIN Jin Xiu, WU Ke Gui, LIN Xiao Yan, CHEN Ling, KANG Qing, and HUANG Duan

(Fujian Hypertension Institute, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350005, China)

[MeSH] Hypertension; Dietary Fat; Hyperlipidemia; Intima-medial Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between the abnormality of postprandial triglyceride (TG) metabolism and the intima-medial thickness (IMT) in patients with essential hypertension (EH). **Methods** In 38 EH patients and 30 healthy subjects, TG, high density lipoprotein (HDL), total cholesterol (TC), glucose before and 2, 4, 6, 8 hours after a standardized fat loading and low density lipoprotein (LDL) in fasting serum were measured. Triglyceride peak response (TGPR) and the triglyceride area under curve (TG-AUC) over 8 hours were calculated and the index was regarded to show the response level of the subjects to the fat loading. IMT of carotid was detected through two dimensional ultrasound before the fat loading. **Results** EH patients had higher TGPR (4.68 ± 1.74 vs 1.76 ± 0.64 mmol/L) and TG-AUC (23.59 ± 6.48 vs 9.56 ± 3.38 mmol/L, 8h) ($P < 0.05$). The net increasing value and net increasing rate of serum TG concentration at 6, 8 hours after fat loading in EH group were higher than that of control group. The net increasing value at the two time points of 2, 4, 6, 8 hours were also higher in the patients. Besides, IMT of carotid in EH was higher than that in control group (0.767 ± 0.150 vs 0.603 ± 0.050 , $P = 0.009$). From regression analysis, IMT was positively correlated with TG-AUC, age, TGPR, BMI ($r = 0.497, 0.448, 0.382, 0.352$, $P < 0.05$), while negatively correlated with fasting HDL level. **Conclusions** EH patients accompanied with the abnormality of postprandial TG metabolism was correlated with IMT of carotid.

近年来, 餐后甘油三酯代谢变化与心血管疾病的关系成为研究的一大热点, 由于人体一天绝大部

分时间处于餐后代谢的动态变化之中, 空腹血脂水平难以准确、全面、客观的反映血脂代谢状况。70 年代 Zilvermit 提出了“餐后阶段是致动脉粥样硬化的关键时期”这一假说, 餐后高脂血症是致动脉粥样硬化的一个独立危险因素^[1,2]。颈动脉内中膜复合体厚度(intima-medial thickness, IMT) 是冠心病、缺血性脑卒中的一个预测指标^[2,3], 因此, 研究餐后甘油三酯代谢变化与颈动脉内中膜复合体厚度之间的关系具有重要的意义。以前的研究多是探讨冠心病患者的餐后甘油三酯代谢异常, 有关高血压患者餐后

[收稿日期] 2002-02-24 [修回日期] 2002-09-17

[作者简介] 柴大军, 1975 年出生, 医学硕士, 从事高血压患者餐后血脂动态代谢与血管内皮功能之间的关系及冠心病的相关研究, 发现高血压患者存在餐后血脂代谢异常, 并可加剧血管内皮功能的损伤; 电子信箱: qingsongling@sina.com。林金秀, 男, 1965 年出生, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 从事高血压患者代谢异常及其相关疾病的研究, 在国内率先用血糖钳夹技术发现高血压患者存在胰岛素抵抗现象, 为高血压合并其他代谢异常提供了一定的理论解释, 已在国内外期刊发表论文数 10 篇。

血脂动态代谢与颈动脉内中膜复合体厚度的关系的研究,国内外报道甚少。本研究探讨原发性高血压(essential hypertension, EH)患者是否存在脂餐后血脂代谢异常及其与IMT的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

38例于1999年9月~2000年11月在本院门诊第一次明确诊断的原发性高血压(Ⅳ~Ⅴ级)病人,参照1999 WHO/ISH高血压诊疗指南的诊断标准,经影像学 and 实验室检查以排除继发性高血压,动态心电图和(或)运动负荷试验、冠状动脉造影等方法排除冠心病;其中男21例,女17例,年龄34~60岁。另30例(男20例,女10例,年龄35~58岁)同期来门诊体检者作为对照,无高血压家族史。本研究均征得研究对象本人同意。

以上研究对象均符合以下条件:空腹血清总胆固醇(total cholesterol, TC)水平 < 5.7 mmol/L,甘油三酯(triglyceride, TG)水平 < 2.04 mmol/L,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) > 0.91 mmol/L; ④无消化不良史; ④无脑血管病、糖尿病及肾病史,甲状腺功能正常; 从来未用过调脂药物及静脉注射肝素,试验前停用所有药物5~7 d。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉内中膜复合体厚度测定的方法

采用美国ACUSON ASPEN型彩色多普勒超声显像仪,探头频率9~11 MHz,由专人操作。检测颈动脉时,患者取去枕仰卧位,头偏向对侧,探头沿锁骨内侧面纵切。所有研究对象均在空腹状态下测定双侧颈动脉共8个部位的IMT:颈总动脉远端20 mm、颈动脉分叉处、颈内及颈外动脉近端10 mm,均取远离皮肤侧的血管壁进行测量。在各部位获得清晰图像后,局部放大停顿测量IMT。IMT定义为:管腔内膜界面与中层外膜界面之间的距离,取上述8个部位的内、中膜厚度的平均值作为反映个体颈动脉增厚程度的指标。整个研究过程中由同一熟练的专业技术人员操作,观察者技术误差为1.57%,观察者间误差为2.46%。

1.2.2 口服脂肪餐负荷试验 本研究中对所有研究对象进行脂肪负荷试验,具体方案参照张原力等结合中国人的饮食习惯制定的改良方案^[2]:热量为 2508 J/m²体表面积,脂肪、蛋白质、碳水化合物提供的能量分别为60%、14%和26%,餐中饱和脂肪酸主要为食用黄油,不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸

之间的比例为1:10,由本院高血压研究所和营养科专职人员配制。IMT测定结束后15 min内进食脂肪餐。分别于餐前(0 h)及餐后2、4、6、8 h 5个时间点采集外周静脉血标本,37℃水浴45 min后,3 500 r/min 4℃离心10 min分离血清,-20℃冰冻保存,1个月内测定血脂。在8 h脂负荷试验期间,只允许受试对象适量运动和饮用少量开水。

本研究中采用Zilversmit提出的两个指标来反映脂负荷后血清TG反应水平的指标^[4]:其一为餐后2、4、6、8 h 4个点中最大血清TG浓度与次大血清TG浓度之和,除以2再减去空腹TG浓度,即TG峰反应(TG peak reaction, TGPR),计算公式为: TGPR = $(TG_{max} + TG_{2nd})/2 - TG_0$ (式中TG_{max}及TG_{2nd}分别代表餐后最大和次大TG浓度, TG₀为空腹血清TG浓度。另一指标为通过0小时TG浓度所作水平线与通过0、2、4、6、8 h血清TG浓度所作的连线间的面积即TG曲线下面积(TG area under curve, TG-AUC),用Trapezoidal法则^[5]进行计算。公式为: TG-AUC = $2y_2 + 2y_4 + 2y_6 + y_8 - 7y_0$, 式中y_t为t=0、2、4、6、8 h各时点血清TG浓度测定值。

1.2.3 血脂测定方法 血清TG及TC浓度的测定采用酶法, HDL采用磷钨酸酶法, 低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)采用下式计算: LDL = $TC - (TG/5 + HDL)$ (式中各项指标的单位采用mg/L)。TG < 4000 mg/L时此公式适用。以上测定均在本院生物化学中心实验室最佳条件下应用日本产7100 HITACH全自动生物化学分析仪进行测定,质控合格。以上血脂指标的批间变异系数分别为TC $\leq 2.65\%$, TG $\leq 2.1\%$, HDL $\leq 5.2\%$, 载脂蛋白A_{iv} $\leq 1.9\%$, 载脂蛋白B $\leq 5\%$ 。

1.2.4 统计学处理 计量资料用t检验, 计数资料用卡方检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。所有统计均在SPSS统计软件下完成。

2 结果

2.1 原发性高血压组和对照组一般资料及空腹生物化学指标的比较

两组之间除血压因素和高血压家族史外均无显著性差异(表1, Table 1)。

2.2 原发性高血压组和正常对照组颈动脉内中膜复合体厚度的比较

在年龄、性别、空腹TG、TC、HDL、LDL、载脂蛋白A_{iv}、载脂蛋白B、血糖水平、吸烟比例等因素均衡的条件下,原发性高血压组IMT较正常对照组显著增

厚(0.767 ± 0.150 mm 比 0.603 ± 0.050 mm, $P = 0.009$)

表 1. 原发性高血压患者组与正常对照组一般临床资料和空腹血脂、血糖水平的比较.

Table 1. Comparison of general clinical characters and fasting serum lipid and glucose level between EH group and control group ($\bar{x} \pm s$).

Index	EH group	Control group
Cases	38	30
Age	48.6 ± 6.4	46.7 ± 9.3
Femal/Male	21/17	20/10
BMI	25.4 ± 3	25.9 ± 2.4
Smokers	6	5
Drinkers	5	4
SBP(mmHg)	162 ± 18 ^a	114 ± 17
DBP(mmHg)	98 ± 11 ^a	74 ± 8
Family history	16/38 ^a	0
Glucose(mmol/L)	5.02 ± 0.48	5.10 ± 0.56
TG(mmol/L)	1.38 ± 0.46	1.26 ± 0.42
TC(mmol/L)	4.96 ± 0.98	5.18 ± 0.58
HDLc(mmol/L)	1.56 ± 0.60	1.68 ± 0.38
LDLc(mmol/L)	2.86 ± 0.80	2.76 ± 0.84
Apo A iv(mmol/L)	0.98 ± 0.43	0.81 ± 0.49
Apo B(mmol/L)	0.96 ± 0.19	0.94 ± 0.20

a: $P < 0.001$, compared with control group.

2.3 原发性高血压组与对照组餐后甘油三酯反应水平的对比

甘油三酯曲线下面积、甘油三酯峰反应在 EH 组均显著高于对照组($P < 0.05$)。为排除空腹 TG 浓度对餐后 TG 水平的干扰,分别取餐后各点血清 TG 浓度与空腹 TG 浓度的差值及餐后各点 TG 浓度增长率进行对比分析,结果提示 EH 组餐后各点的 TG 浓度净增加值显著高于对照组($P < 0.05$)。而 TG 浓度增加率在餐后 6、8 h 两点 EH 组高于对照组($P < 0.05$) (表 2, Table 2)。EH 组与对照组脂肪负荷后血清 TG 浓度达峰时间比较,可见 EH 组 38 例中有 28 例血清 TG 峰浓度在第 6 小时或第 8 小时,占 73.6%, 10 例出现在第 4 小时。对照组有 3 例血清 TG 峰浓度出现在餐后第 6 小时,无 1 例在第 8 小时。以 \geq 第 6 小时作为餐后脂血症晚期阶段,则 EH 组餐后血清 TG 浓度晚期达峰率显著大于对照组($P < 0.05$)。

表 2. 原发性高血压患者组与正常对照组餐后甘油三酯反应水平的比较.

Table 2. Comparison of the postprandial TG reaction level to the fat loading between EH group and control group ($\bar{x} \pm s$).

Index	EH group	Control group
TG-AUC (mmol/L, 8h)	23.59 ± 6.48 ^a	9.56 ± 3.38
TGPR(mmol/L)	4.68 ± 1.74 ^a	1.76 ± 0.64
Δ TG2h (mmol/L)	2.34 ± 0.96 ^a	1.23 ± 0.48
Δ TG4h (mmol/L)	3.87 ± 1.38 ^a	2.12 ± 0.84
Δ TG6h (mmol/L)	3.96 ± 2.12 ^a	1.28 ± 0.78
Δ TG8h (mmol/L)	3.23 ± 2.18 ^a	0.56 ± 0.39
TG2hR	1.70 ± 0.66	1.46 ± 0.68
TG4hR	2.96 ± 1.34	2.27 ± 0.96
TG6hR	2.96 ± 1.27 ^a	1.46 ± 0.63
TG8hR	2.36 ± 1.23 ^a	0.47 ± 0.46

Δ TG2h, Δ TG4h, Δ TG6h, Δ TG8h: the net increasing value of TG concentration at 2, 4, 6, 8 hours after fat loading. TG2hR, TG4hR, TG6hR, TG8hR: the net increasing rate of TG concentration at 2, 4, 6, 8 hours after fat loading. a: $P < 0.05$, compared with control group.

2.4 颈动脉内中膜复合体厚度相关因素分析

将体重指数 (body mass index, BMI) (X_1)、年龄 (X_2)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP) (X_3)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) (X_4)、TG-AUC (X_5)、TGPR (X_6)、空腹血糖 (X_7)、空腹 TC (X_8)、空腹 TG (X_9)、HDL (X_{10}) 等因素作为自变量,与 IMT (因变量 Y) 进行多元逐步回归分析,结果显示:最终入选的变量为年龄 (X_2)、TG-AUC (X_5)、BMI (X_1)、TGPR (X_6)。标准回归系数分别为 0.448、0.497、0.352、0.382。预选变量间两两相关系数见表 3 (Table 3)。

3 讨论

高血压是心血管病发生和致死的危险因素之一。在普通人群中高血压患者较为普遍,且会引起一系列的代谢紊乱,势必显著增加整体人群死亡率和心血管事件的发生率。本研究证实了原发性高血压患者存在脂餐后甘油三酯代谢异常,和我们先前的研究结果一致^[6],但因样本较小,未能将高血压患者依据血压水平进行分组以探讨血脂代谢异常与血压水平的关系,这是本研究的局限所在。

颈动脉 IMT 的增加早于粥样斑块的出现,先前的报道认为 IMT 与心血管疾病的发生相关^[7,8]。由于危险因素和 IMT 之间的关系随着动脉血管段及

表 3. 原发性高血压患者颈动脉内中膜复合体厚度的相关因素分析.

Table 3. Correlation index of the primary elected variables.

	Y	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀
Y	1.0	0.352 ^a	0.448 ^a	0.041	0.048	0.497 ^a	0.382 ^a	0.013	0.051	0.195	-0.28 ^a
X ₁		1.0	0.203	0.103	0.059	0.254	0.188	0.074	0.122	0.029	0.126
X ₂			1.0	0.214	0.066	0.311	0.228	0.109	0.272	0.248	-0.025
X ₃				1.0	0.541	0.228	0.193	0.147	0.180	0.074	0.082
X ₄					1.0	0.126	0.078	-0.031	0.166	0.059	0.164
X ₅						1.0	0.819	0.069	-0.032	0.120	-0.078
X ₆							1.0	0.10	-0.067	0.123	-0.048
X ₇								1.0	0.091	0.037	0.097
X ₈									1.0	0.198	0.425
X ₉										1.0	0.038
X ₁₀											1.00

X₁: BMI; X₂: Age; X₃: SBP; X₄: DBP; X₅: TG-AUC; X₆: TGPR; X₇: Fasting glucose; X₈: Fasting TC; X₉: Fasting TG; X₁₀: HDLC; Y: IMT. a: P < 0.05.

管壁部位的不同而变化,所以在探讨危险因素和IMT之间的关系时如何测定IMT至关重要^[9]。本研究中测定双侧颈动脉8个部位远离皮肤侧的内中膜复合体厚度,取其均值作为颈动脉内膜增厚指数,较仅取单一部位更为客观、可靠。本研究显示在各种影响因素相同的条件下,EH患者的IMT较正常人显著增加,和国外的研究结果^[9]相一致,说明高血压本身可致颈动脉内中膜复合体厚度的增加,促进颈动脉斑块的形成。

将所有高血压患者进行整体IMT的相关因素分析,结果显示IMT和TG-AUC、TGPR、BMI及年龄呈显著正相关,和空腹HDL水平呈负相关。本研究结果虽然提示IMT和血压水平呈正相关关系,但未发现统计学意义,其原因有待于探讨。

餐后TG代谢障碍导致动脉粥样硬化的机制可能包括以下几个方面:餐后TG代谢障碍使血液循环长期处于高TG状态,血浆抗氧化的能力显著下降,白细胞会产生更多的超氧化物,如反应性氧离子,且反应性氧离子的量和血浆TG的水平呈正相关。从而减少内皮一氧化氮的产生和加速一氧化氮的降解。④餐后乳糜微粒残粒和非载脂蛋白A、非载脂蛋白B、极低密度脂蛋白残粒直接对内皮产生损伤。⑤富含TG脂蛋白,尤其是它们的餐后代谢残粒对血管内皮细胞有直接的毒性作用。对体外培养的血管内皮细胞进行的相关研究业已证实了这一点。血浆TG水平对改变LDL大小起到重要的作用,可使LDL转化为小密度LDL。由于小而密LDL不易被LDL受体识别而消除,在血浆中的半衰期延长,它们较其它脂蛋白更易进入内膜下且滞留时间

较长,易于氧化,导致一氧化氮合成、释放减少和破坏增加。

依据本项小样本临床病例对照研究的结果,我们认为对空腹血脂水平正常的EH患者进行脂负荷试验以评估其餐后TG反应水平并测定其双侧颈动脉IMT,对存在代谢异常或(和)IMT明显增厚者尽早进行药物干预具有重要的临床意义。但是对餐后高脂血症患者进行调脂干预治疗能否防止颈动脉粥样硬化的发生和发展,降低心血管事件的发生,还有待于进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Pronai L, Hiraatsu K, Saiusa Y, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced with and without diabetes. *Atherosclerosis*, 1991, **90**: 39-47
- [2] 张原力,游凯,方祈,等. 脂餐后血清甘油三酯代谢异常作为冠心病独立危险因素的探讨. *中华心血管病杂志*, 1998, **26**(2): 89-93
- [3] O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaboration Research Group. *Stroke*, 1992, **23**: 1752-760
- [4] Zilvermit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*, 1979, **60**: 473-483
- [5] Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, et al. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, **80**: 1449-423
- [6] 柴大军,林金秀,吴可贵,等. 原发性高血压患者脂餐后甘油三酯代谢异常与血管内皮功能的关系. *中华心血管病杂志*, 2001, **29**(6): 353-356
- [7] Geroulakos GO, Gorman DJ, Kalodike E, et al. The carotid intima-media thickness as a marker of severe symptomatic coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1994, **15**: 781-785
- [8] Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 1995, **26**: 386-391
- [9] Mark A, Rong Tang, James GT, et al. Association of risk factors with segment-specific intima-media thickness of the extracranial carotid artery. *Stroke*, 1999, **30**: 1047-055

(此文编辑 曾学清)