

[文章编号] 1007-3949(2008)17-02-0141-04

• 临床研究 •

高血压伴胰岛素抵抗患者非对称性二甲基精氨酸与颈动脉硬化的关系

赵敏¹, 孙明², 罗新林³, 周宏研², 欧细平²

(中南大学湘雅医院 1.核医学科, 2.心内科, 湖南省长沙市 410008 3.深圳市孙逸仙心血管医院, 广东省深圳市 518020)

[关键词] 高血压; 动脉粥样硬化; 胰岛素抵抗; 非对称性二甲基精氨酸; 内膜中膜厚度

[摘要] 目的 观察高血压伴胰岛素抵抗患者颈总动脉内膜中膜厚度和斑块的变化, 探讨非对称性二甲基精氨酸与胰岛素抵抗及颈动脉粥样硬化的关系。方法 选择原发性高血压患者 60例, 根据 HOMA 指数分为伴胰岛素抵抗组 35例和无胰岛素抵抗组 25例; 另选择 20例作为正常对照组。测定血清胰岛素、非对称性二甲基精氨酸水平, 检测颈总动脉内膜中膜厚度及斑块。结果 高血压伴胰岛素抵抗组颈总动脉内膜中膜厚度高于高血压无胰岛素抵抗组和正常对照组, 高血压伴胰岛素抵抗组颈动脉斑块发生率高于正常对照组 (P 均 < 0.05); 高血压伴胰岛素抵抗组血清非对称性二甲基精氨酸水平显著高于高血压无胰岛素抵抗组和正常对照组, 高血压无胰岛素抵抗组血清非对称性二甲基精氨酸水平显著高于正常对照组 (P 均 < 0.05); 在高血压患者中, 直线相关分析显示颈总动脉内膜中膜厚度和血清非对称性二甲基精氨酸均与 HOMA 指数正相关 ($r = 0.306$ 和 $r = 0.370$, $P < 0.01$), 血清非对称性二甲基精氨酸与颈总动脉内膜中膜厚度正相关 ($r = 0.381$, $P < 0.01$); 多元逐步回归显示非对称性二甲基精氨酸是颈总动脉内膜中膜厚度增厚的独立危险因素。结论 血清非对称性二甲基精氨酸水平升高与高血压伴胰岛素抵抗状态下早期动脉粥样硬化的形成有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Association Between Asymmetric Dimethylarginine and Carotid Atherosclerosis in the Patients with Hypertension and Insulin Resistance

ZHAO M¹, SUN M², LUO X in-Lin³, ZHOU Hong-Yan² and OU Xi-Ping²

(1 Department of Nuclear Medicine, 2 Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;

3 Shenzhen SUN Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen 518020, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Atherosclerosis; Insulin Resistance; Asymmetric Dimethylarginine; Intima-media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To observe the carotid intima-media thickness (MT) and plaque in patients with hypertension and insulin resistance. Furthermore to investigate the correlation between asymmetric dimethylarginine (ADMA) and carotid atherosclerosis in patients with insulin resistance. **Methods** Sixty patients with essential hypertension were recruited. According to the level of homeostasis model assessment (HOMA), thirty-five patients were classified as essential hypertension with insulin resistant (EH with IR), and twenty-five as essential hypertension without insulin resistant (EH without IR). Another 20 healthy individuals were selected as the control groups. HOMA-IR was calculated as a measure of insulin resistance. Serum concentrations of ADMA levels were measured by the high-performance liquid chromatography method. Carotid MT and plaque were measured by high-resolution ultrasonography. **Result** Common carotid artery MT (CCA-MT) in patients of EH with IR were higher than those in EH without IR and controls ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the incidence of carotid plaques was also higher than that in controls ($P < 0.05$). Serum levels of ADMA were significantly increased in EH with IR as compared with those in EH without IR and controls ($P < 0.01$), the levels of ADMA in EH without IR were much higher than those in controls ($P < 0.01$). In patients with hypertension, both CCA-MT and serum levels of ADMA had positive correlations with insulin resistance ($r = 0.306$ and $r = 0.370$, $P < 0.01$). Serum levels of ADMA closely correlated with the CCA-MT ($r = 0.381$, $P < 0.01$), and this correlation remained significant even on multiple regression analysis. **Conclusion** Increased serum ADMA level may play a role in progression of early atherosclerosis in patients of hypertension with insulin resistance.

[收稿日期] 2008-11-11 [修回日期] 2009-01-04

[作者简介] 赵敏, 硕士, 主要从事高血压病的防治, E-mail为 manteyzhao@163.com。孙明, 教授, 博士研究生导师, 主要从事高血压病防治的临床研究。通讯作者欧细平, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事高血压病及心脏超声临床研究, E-mail为 ouxi ping188@sina.com。

大量临床和实验研究证实, 高血压病患者约有 50% 存在胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[1]。合并 IR 的高血压患者出现靶器官损害、冠心病事件发生率更是大大增加, 这可能与 IR 加速高血压动脉粥样硬化进程有关。无创性高分辨率超声检测颈动脉

内膜中膜厚度 (intima-media thickness, MT) 和斑块是反映冠状动脉、脑动脉及全身大血管动脉粥样硬化的窗口, 为早期动脉硬化研究提供了可靠、便利的条件^[2]。IR 导致颈动脉粥样硬化的具体机制目前还不十分清楚, 但动脉粥样硬化的发生最先都是从内皮功能异常开始, 并贯穿于动脉粥样硬化发生发展全过程。非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 是内皮功能不全的标志因子, 在高血压患者中, ADMA 是否与 IR 状态下的动脉粥样硬化程度有关, 国内外尚未见报道。本研究通过检测高血压伴 IR 患者血清 ADMA 和颈动脉 MT 及斑块形成, 探讨 ADMA 与 IR 状态下颈动脉粥样硬化形成的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

选择原发性高血压患者 60 例, 年龄 34~75 岁。经询问病史、体查、常规生化及心电图检查排除继发性高血压、糖尿病、冠心病、肝肾功能不全及内分泌疾病。入选者未接受任何减肥、降脂、降糖治疗, 既往从未接受过抗高血压药物治疗或已停药所有降压药物两周或两周以上者。根据 IR 指数, 分为高血压伴 IR 组 36 例和高血压无 IR 组 25 例。同期选择健康体检者 20 例作为正常对照组, 年龄 35~69 岁, 无高血压、糖尿病病史, 经常规体检、实验室检查、X 线和心电图排除心、脑、肾疾病和其他系统疾病。三组间性别、年龄无统计学差异。

1.2 生物化学检查

氧化酶法测空腹血糖 (fasting blood sugar, FBS), 酶法测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。

1.3 血清胰岛素和非对称性二甲基精氨酸测定

受试者均在禁食 12 h 后于清晨采空腹静脉血 4 mL, 置于促凝管中, 摇匀, 3000 r/min 离心 15 min, 收集上层血清, 分装 EP 管后冻存于 -70℃ 冰箱内, 待测空腹胰岛素 (fasting insulin, FN) 和 ADMA。FN 测定采用放射免疫法, 试剂盒购自中国原子高科股份有限公司; ADMA 采用高效液相色谱法测定。采用稳态模式评估法 (homeostasis model assessment, HOMA) 评价 IR, $HOMA = FBS (mmol/L) \times FN (mIU/L) \div 22.5$ 。参照上海地区人群调查结果^[3], $HOMA \geq 2.8$ 为 IR。

1.4 颈动脉超声检查

东芝 EUB-2000 B 型超声仪, 探头频率为 10 MHz。检查双侧颈总动脉、颈动脉分叉处、颈内动脉。沿血管纵切面, 可见血管后壁内膜和中外膜之间呈“双线征”, 两者间的垂直距离定义为 MT。取颈总动脉远端距颈动脉窦部 10 mm 处 (无斑块部位), 在心室舒张末期, 冻结颈动脉图像, 测量该处血管后壁的 MT, 左右各测量 3 次, 分别取两侧共 6 次平均值作为 CCA-MT。同时观察颈内动脉、颈总动脉和颈动脉分叉处斑块情况, 并记录斑块位置、数目, 测量最大斑块厚度。颈动脉粥样硬化斑块诊断标准^[4]: 局限向管腔内突出 $MT > 1.2 mm$ 的突起。动脉硬化程度用硬化斑块指数 (plaque index, PI) 表示^[5]: $MT < 1.2 mm$ 为 0 级, MT 在 $1.2 \sim 2.0 mm$ 之间或仅有 1 个斑块为 1 级, 1 个或多个斑块 MT 在 $2.1 \sim 4.0 mm$ 为 2 级, 多个斑块中如有 1 个 $MT > 4.0 mm$ 为 3 级。PI 为双侧颈动脉斑块分级的总合。超声检查由超声科医师专人操作。随机抽取 5 例受试者, 由同一测量者不同时间对同一受试者重复测量 2 次, CCA-MT 和 DCCA 的变异系数分别为 4.60% 和 4.88%, 重复性可。

1.5 统计学方法

采用 SPSS11.5 统计软件包进行统计分析。FN、HOMA-IR 和 TG 为非正态分布资料, 分别取自然对数转换成正态分布后进行统计处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩合检验; 指标间关系采用直线相关分析; 对 CCA-MT 的危险因素分析采用多元线性逐步回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

高血压伴 IR 组体质指数 (body mass index, BMI)、FBS、TG、TC 和 FN 水平高于对照组, BMI、FBS、TG、LDLC 和 FN 水平高于高血压无 IR 组, HDLC 水平低于高血压无 IR 组; 高血压伴 IR 组 HOMA-IR 明显高于高血压无 IR 组和对照组 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 颈动脉超声指标比较

颈总动脉 MT 在对照组、高血压无 IR 组和高血压伴 IR 组中逐渐增高, 高血压伴 IR 组与高血压无 IR 组和对照组比较差异显著 ($P < 0.05$); 高血压伴 IR 组斑块发生率比对照组明显增高 ($P < 0.05$).

表 2和 3)。

表 1 三组间一般资料及生物化学指标比较

| 指 标 | 对照组 (n=20) | 高血压无 IR 组 (n=25) | 高血压伴 IR 组 (n=35) |
|--------------------------|---------------|---------------------|--------------------------|
| 年龄(岁) | 49±8 | 53±11 | 54±9 |
| 男/女(例) | 10/10 | 11/14 | 15/20 |
| 吸烟(例) | 2 | 5 | 5 |
| BM I(kg/m ²) | 22.17±3.06 | 23.58±2.80 | 25.23±2.04 ^{ab} |
| 收缩压(mmHg) | 113±8 | 149±13 ^a | 152±10 ^a |
| 舒张压(mmHg) | 74±8 | 94±9 ^a | 94±8 ^a |
| FBS(mmol/L) | 5.17±0.35 | 5.37±0.37 | 5.85±0.48 ^{ab} |
| TG(mmol/L) | 0.09±0.47 | 0.09±0.54 | 0.53±0.65 ^{ab} |
| TC(mmol/L) | 4.58±1.03 | 4.87±1.10 | 5.24±1.07 ^a |
| HDL C(mmol/L) | 1.35±0.38 | 1.42±0.30 | 1.22±0.30 ^b |
| LDCC(mmol/L) | 2.66±0.54 | 2.85±0.87 | 3.05±0.97 |
| FN(mIU/L) | 2.29±0.18 | 2.29±0.15 | 2.78±0.30 ^{ab} |
| HOMA-IR | 0.82±0.21 | 0.85±0.14 | 1.43±0.30 ^{ab} |

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b为 $P < 0.05$ 与高血压无 IR 组比较。

表 2 颈动脉超声指标比较

| 分 组 | 例数 | MT(mm) | 颈动脉斑块发生率 |
|-----------|----|-------------------------|-----------------------------|
| 对照组 | 11 | 0.55±0.09 | 9.09% (1/11) |
| 高血压无 IR 组 | 21 | 0.61±0.08 | 23.81% (5/21) |
| 高血压伴 IR 组 | 29 | 0.66±0.09 ^{ab} | 44.83% (13/29) ^a |

a为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b为 $P < 0.05$ 与高血压无 IR 组比较。

表 3 颈动脉斑块指数比较(例)

| 分 组 | 0级 | 1级 | 2级 | 3级及以上 | 合计 |
|-----------|----|----|----|-------|----|
| 对照组 | 10 | 0 | 1 | 0 | 11 |
| 高血压无 IR 组 | 16 | 2 | 3 | 0 | 21 |
| 高血压伴 IR 组 | 16 | 8 | 3 | 2 | 29 |

2.3 血清非对称性二甲基精氨酸水平比较

对照组、高血压无 IR 组和高血压伴 IR 组血清 ADMA 水平分别是 $0.39 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$ 、 $0.64 \pm 0.18 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.90 \pm 0.25 \mu\text{mol/L}$, 各组间比较差异显著 ($P < 0.01$)。

2.4 直线相关分析

在高血压患者中作双变量直线相关分析显示, CCA-MT 与 HOMA-IR 呈正相关 ($r = 0.306$, $P = 0.030$), 血清 ADMA 与 HOMA 呈正相关 ($r = 0.370$, $P = 0.004$), CCA-MT 与 ADMA 也呈正相关 ($r = 0.381$, $P = 0.006$)。

2.5 多元线性逐步回归分析

在 60 例高血压患者中, 以 CCA-MT 为因变量, 年龄、性别、吸烟、BM I、FBS、收缩压、舒张压、TG、TC、HDL C、LDL C、HOMA-IR、ADMA 为自变量, 经多元线性逐步回归分析得出回归方程, 仅 ADMA 进入方程: $\text{CCA-MT} = 0.544 + 0.128 \times \text{ADMA}$, 其标准回归系数为 0.379。对方程进行检验: $F = 7.891$, $P = 0.007$, 所拟合多元线性方程有统计学意义。说明该方程中 ADMA 是 CCA-MT 的独立影响因素。

3 讨论

关于高血压患者 IR 与颈动脉粥样硬化的相关性研究国内外已有报道。本研究选择原发性高血压患者作为观察对象, 结果发现高血压伴 IR 组 CCA-MT 值较正常对照组明显增高, 高血压伴 IR 组 CCA-MT 值也高于高血压无 IR 组, 高血压患者 CCA-MT 与 IR 呈正相关。提示高血压伴 IR 使颈动脉内膜更早受到损伤, 较无 IR 者和健康人更容易出现颈动脉 MT 增厚。另外, 高血压伴 IR 组颈动脉斑块发生率也比正常对照组高, 但在高血压伴 IR 组和高血压无 IR 组之间却无明显差异。颈动脉多发斑块和严重狭窄多见于高龄和动脉粥样硬化中晚期, 动脉粥样硬化斑块难以量化描述, PI 是较好的半定量指标, 但在本研究中高血压伴 IR 组、高血压无 IR 组和正常对照组之间 PI 无明显差异, 可能这与研究对象的平均年龄不大、颈动脉斑块率发生较低及斑块面积较小有关。Leskinen 等^[6]研究显示, PI 还与高 LDL C 水平有关, 但在本研究中, 三组 LDL C 水平无明显差别, 这也可能解释了 PI 无差异的原因。以上结果说明在病程不长的高血压患者中, MT 的改变是先于动脉硬化斑块的形成, 而 IR 对动脉粥样硬化的影响首先是引起 MT 增厚。因此, 颈动脉 MT 是反映早期动脉粥样硬化的一个“窗口”, 而 IR 是加速动脉粥样硬化发生发展的重要因素。这与王旭开等^[7]的研究结果一致。

ADMA 是一种内源性一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 抑制物, 主要由内皮细胞产生, 能够竞争性抑制 NOS 活性, 减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成, 导致内皮功能不全。Stuhlinger 等^[8]报道, 与胰岛素敏感的个体比较, IR 个体的血浆 ADMA 水平明显升高, 经胰岛素增敏剂罗格列酮治疗后, 胰岛素敏感性明显改善, 血浆 ADMA 有所下降。本研究结果也发现, 高血压患者血清 ADMA 水平较正常对照者明显升高, 其中高血压伴 IR 组血清

ADMA 比正常对照组升高约 2 倍; 在高血压患者中, 伴 IR 组血清 ADMA 水平又明显高于无 IR 组。直线相关分析显示, 高血压患者血清 ADMA 与 HOMA-IR 相关。这也在中国人群中证实了 ADMA 与 IR 之间的关系。

动脉粥样硬化的众多病理生理改变都与 NO 生物利用度降低有关, ADMA 作为 NO 合成的内源性调节因素, 在动脉粥样硬化发生发展中起重要作用。在动物实验中, 过量的 ADMA 可使胆固醇小鼠产生动脉硬化^[9]; 在临床研究中, 高脂血症、慢性肾脏疾病、高血压等易导致动脉硬化, 其患者体内 ADMA 水平升高。已经有研究报道, 轻、中度的高 TG 成年男性有内皮功能紊乱和 ADMA 水平升高, 但颈动脉 MT 却没有增加^[10], 提示 ADMA 水平升高发生在动脉粥样硬化早期 (MT 增加之前), ADMA 水平升高可能是动脉粥样硬化发展的重要原因。张卫茹等^[11]报道也证实了慢性肾脏疾病患者 ADMA 水平与颈动脉 MT 相关, 并且与氧化应激程度有关。最近日本有一项流行病学调查显示^[12], 在 712 名无心脑血管疾病的人群中, 高 ADMA 水平也与颈动脉 MT 有显著相关性。本研究中, ADMA 水平与 CCA-MT 呈正相关。而对 CCA-MT 的多种危险因素及 ADMA 进行多元逐步回归分析后显示, 仅有血清 ADMA 水平是 CCA-MT 的独立影响因素。这提示血清 ADMA 水平可以反映早期高血压亚临床动脉粥样硬化的程度, ADMA 可能在高血压早期动脉硬化发生过程中起重要作用。国内有研究报道, 高血压患者外周血单核细胞 CCR2 表达增高, 而 ADMA 可进一步上调 CCR2 表达, 提示 ADMA 可激活 MCP-1/CCR2 系统, 促进单核细胞活化, 从而促进动脉粥样硬化的发生发展^[13]。结合本研究 and 既往研究结果, 进一步说明 ADMA 可能是导致多种心血管疾病动脉粥样硬化的危险因素。

高血压合并 TR 可通过多种机制引起动脉粥样

硬化, IR 下内皮功能不全, 与血清 ADMA 水平密切相关, 而 ADMA 又是高血压患者颈动脉 MT 的重要危险因素。因此, 在原发性高血压中, ADMA 水平升高可能参与了 IR 致早期动脉粥样硬化形成的过程, 但具体机制还需要进一步的基础研究来证实。

[参考文献]

- [1] Solimoss BC, Marcil M, Chaour M, et al. Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome, and coronary artery disease in men and women [J]. *Am J Cardiol* 1995; **76** (16): 1 152-154
- [2] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993 [J]. *Am J Epidemiol* 1997; **146** (6): 483-494
- [3] 贾伟平. 中国人群胰岛素抵抗的状况 [J]. 国外医学·内分泌学分册, 2002; **22** (4): 264
- [4] Sakum i M, Di Lazzaro V, Di Stasi C, et al. The role of Doppler US in the study of carotid system [J]. *Rays* 1995; **20**: 406-425
- [5] Sutton-Tyrrell K, Alcom HG, Wolfson SK, et al. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension [J]. *Stroke* 1993; **24** (3): 355-361
- [6] Leskinen Y, Lehtinen K, Loimaala A, et al. Homocysteine and carotid atherosclerosis in chronic renal failure: the confounding effect of renal function [J]. *Atherosclerosis* 2004; **175**: 315-323
- [7] 王旭开, 杜文华, 李陶, 等. 高血压伴胰岛素抵抗病人颈动脉血流动力学的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2004; **26** (17): 1 564-566
- [8] Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor [J]. *JAMA*, 2002; **287**: 1 420-426
- [9] Boger RH, Bode-Boger SM, Kienke S, et al. Dietary L-arginine decreases myointimal cell proliferation and vascular monocyte accumulation in cholesterol-fed rabbits [J]. *Atherosclerosis* 1998; **136**: 67-77
- [10] Lundman P, Eriksson M, Stuhlinger M, et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine [J]. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38** (1): 111-116
- [11] 张卫茹, 侯凡凡, 宁建平, 等. 慢性肾脏病患者血清不对称二甲基精氨酸水平变化及其与动脉粥样硬化的关系 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2006; **31** (5): 621-628
- [12] Funaki K, Adachi H, Matsuoka H, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: An epidemiological study [J]. *Atherosclerosis* 2007; **191** (1): 206-210
- [13] 陈美芳, 杨天伦, 何晋, 等. 非对称性二甲基精氨酸对高血压病患者外周血单核细胞趋化活性的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008; **16** (4): 703-706

(此文编辑 文玉珊)