

高血压与代谢综合征

昆明医学院第一附属医院 李华¹ 徐云云¹ 杨秋萍² (综述) 张瑞云³ (审校)

1、干疗科; 2、糖尿病科 3、心内科 (邮编 650032)

一、概述:

高血压是多种心脑血管疾病的重要病因和危险因素,其最终导致心、脑、肾及大血管的结构改变和功能衰竭。目前仍然是心血管疾病死亡的主要原因之一。

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是伴有胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及多重心血管危险因素在同一个个体的聚集。患病率高,危害性大,其主要后果为肥胖、高血压、血脂紊乱、糖尿病 (DM) 以及动脉粥样硬化 (AS) 性心血管疾病。

自 1988 年 Reaven GM 提出“X 综合征”以来,人们对 MS 的认识逐步深入。随着研究的进展,MS 的临床表现和危害已得到进一步的认识,但各组分之间的相互关系及其发生机制目前尚未充分明了。与此同时,MS 的定义及诊断标准也经历了不断修改和完善的过程,世界卫生组织 (WHO)、美国国家胆固醇教育计划 (NCEP)、中华医学会糖尿病分会 (CDS) 等机构和组织对 MS 的诊断标准在实用性、准确性、合理性等方面各具特点^[1, 2]。为统一认识,2005 年 4 月国际糖尿病联盟 (IDF) 对 MS 进行新定义,即:

- ① 中心性肥胖: 腰围 WC (欧洲裔人) 男 ≥ 94 cm, 女 ≥ 80 cm;
(南亚洲人) 男 ≥ 90 cm, 女 ≥ 80 cm;
(中国人) 男 ≥ 90 cm, 女 ≥ 80 cm;
(日本人) 男 ≥ 85 cm, 女 ≥ 90 cm;
- ② TG > 150 mg/dl (1.7mmol/L), 或对高 TG 血症进行治疗者;
- ③ HDL-C 男 < 40 mg/dl (1.03mmol/L), 女 < 50 mg/dl (1.29mmol/L),
或对低 HDL-C 血症进行治疗者;
- ④ 高血压: SBP ≥ 130 mmHg, DBP ≥ 85 mmHg, 或对高血压进行治疗者;
- ⑤ 空腹血糖 (FBG) ≥ 100 mg/dl (5.6mmol/L), 或既往诊断为 T2DM。
如血糖 > 100 mg/dl 应建议做 OGTT。

新定义规定凡符合①加其余 4 项中的任何两项者,可诊断为 MS。此标准中 WC 切点的特异性有待于更多的研究数据确定。

二、高血压与代谢综合征:

早在 1990 年, Tecumseh Blood Pressure study 证实了在高血压早期已存在代谢异常,同时发现这些患者的静息心率明显增快,提示伴有交感神经系统兴奋性的升高^[3]。随后 San Antonio Heart Study 也发现较高的 TG 和 FBG 水平可预测高血压的发展; IR 状态的糖代谢异常和中心性肥胖与高 TG、低 HDL-C 和高血压正相关^[4, 5]。国内一项研究显示: MS 患者存在自主神经功能紊乱,主要是迷走神经活性明显降低,自主神经功能指数 LF/HF 比值 (交感-迷走神经平衡状态) 显著增高,从而导致 MS 患者的心率明显加快,心率变异性 (HRV) 明显减少^[6]。与 Tecumseh Blood Pressure study 结果一致。近期的研究进一步证实了上述改变^[7]。

MS 与高血压不同亚型 (SDH, ISH, IDH) 关系不同。研究发现 3 种不同类型高血压 (SDH、ISH、IDH) 的危险因素水平及 MS 患病率存在显著性差异,提示其可能有不同的发病机制,需进一步研究^[8]。减重和控制肥胖可以使 ISH、IDH 和 SDH 的患病率下降,尤其对于预防 IDH

和 SDH 的发生起着重要的作用^[9, 10, 11]

研究还显示：长期暴露于吸烟环境的成年人，患 DM 的风险增加，与高血压和 MS 的发生可能有关^[12]。肥胖相关的高血压与 RAAS、利钠肽（natriuretic peptides）以及肾功能的改变密切相关。有微蛋白尿（MA）的高血压患者如给予口服葡萄糖可出现高胰岛素血症，在作胰岛素钳夹时可呈 IR。高血压双亲的子女在血压完全正常时，仍有许多人呈 IR^[13]。

综合近年来的研究不难发现：在高血压患者中肥胖、糖代谢异常、脂代谢紊乱的发生率相当高，而 MS 和其组分与高血压有着密切的相关性。研究更进一步揭示了上述现象的实质，即 IR 的存在是高血压和 MS 共同的关键因素^[14-18]。

MS 及其组分受遗传易感性的影响，从而构成种族和地区间的差异。日本学者报道：在 DM 患者中，高血压的合并率日本人为 43%，白种人为 38%，黑种人为 63%^[19]。国外一项研究显示：黑种人与白种人的 IR 存在差异，这种差异不仅是肥胖的结果，并且 BMI 在青春期前即不相同。提示胰岛素敏感性、胰岛素产生或代谢的基因多态性方面可能存在种族差异^[20]。在 2006 年第 66 届美国糖尿病学会（ADA）会议上一项对来自 51 个家庭共 364 人进行研究发现，中年人群 MS 的患病率高达 21.4%，高血压为 43.7%；该研究显示 MS 本身与其部分组份均有很明显的遗传力。另一项对 2336 例非糖尿病的美籍印度人的分析发现，MS 的发病率为 37.3%，高血压占 68.8%。国内一项对汉族和维吾尔族男性的调查显示：两民族中 BMI 对血压的影响最强；瘦素（Leptin）、IR 和尿酸对血压的影响汉族较维吾尔族明显^[21]。研究均显示出遗传易感性的影响。

三、机制：

高血压和 MS 的发病机制较为复杂。目前认为主要是遗传易感性和环境因素相互作用的结果，不良的生活方式是主要的环境因素。IR 是二者的重要中心环节。

众所周知，高血压的发生与交感神经系统兴奋、RAAS 激活、内皮功能紊乱、细胞膜离子转运异常以及 IR 等有关。而引起 MS 的原因是多方面的，涉及多基因和多因素。目前关于 MS 的确切发病机制尚不清楚，但 IR 和中心性肥胖是被公认的重要致病因素。近期有临床试验结果进一步揭示了 RAAS 在 IR 和 MS 时的病理生理学机制^[22]。

从糖代谢角度讲，骨骼肌是葡萄糖氧化利用的主要器官，其通过毛细血管摄取和利用葡萄糖。正常的骨骼肌断面被许多开放的毛细血管围绕，而高血压患者骨骼肌断面的毛细血管开放明显减少，血供减少，使葡萄糖和 insulin 进入骨骼肌组织减少，葡萄糖的摄取和利用减少，导致血糖升高，进而促使 insulin 分泌增多，从而引起 IR。早在 23 年前已有研究证实交感神经系统兴奋增加，血管收缩可引起急性 IR^[23]。

此外，动脉僵硬度的增高和盐敏感性的增加对高血压和 MS 均有明显的影响^[24, 25]。

近期有研究报道：随年龄的增加，原发性高血压患者空腹血游离脂肪酸（FFA）组成的改变程度降低，且存在性别的差异；同时原发性高血压患者 BMI、WC、WHR、SBP、DBP、血浆 TC、LDL-C、insulin 及锌的水平显著增高，insulin 敏感指数显著下降。提示上述改变与中心性肥胖、IR、锌缺乏、年龄及饮食相关^[26]。目前研究认为：腹内脂肪堆积，分解为 FFA，并进一步酯化为 TG，在 insulin 敏感脏器异位沉积产生的“脂毒性”作用而导致 IR；此外，涉及 IR 的关键靶分子还有过氧化物增殖物激活受体族（PPARs）、脂联素（adiponectin）、瘦素（Leptin）、抵抗素（Resistin）、insulin 受体底物（IRS）和 11 β 羟化酶等^[27]。各种炎症细胞因子（如 TNF- α 、IL-6、CRP、TNF α 等）和氧化应激（oxidative stress）在 MS 和高血压的发生和进程中也起着重要的作用。

转基因研究资料显示，IR 和高血压由共同的基因决定，例如 GLUT4 基因（参与胰岛素调节 GLU 转运的表达）、IRS-2 基因（参与细胞内胰岛素信号蛋白的表达）。敲出 GLUT4 基因和 IRS-2 基因的杂合子大鼠，表现为既有 IR，又有高血压^[28]。携带 TC 基因型 I164T 多态性

者, adiponectin 浓度明显降低, 其中大多数患高血压^[29]。近 10 年来, 通过全基因组或基因组局部扫描研究已显示出 MS 和高血压遗传易感基因更精确的定位; 此外, 对 MS 和高血压环境敏感基因变异位点的研究也更进一步增进了对 IR 发生机制以及二者间关系的了解。

insulin 影响钾 (剂量依赖性血钾降低, 同时伴 RAAS 活性增加)、钠 (高 insulin 血症引起排钠减少, 并使血压调节呈盐敏感性)、钙 (IR 状态下胞浆内 Ca^{2+} 浓度增高, 伴血管反应性增加和 insulin 介导的葡萄糖转运减少) 的代谢。与高血压受饮食因素 (钾、钠、钙代谢异常) 的影响一致^[30]。流行病学和实验室研究表明: 血镁可刺激前列环素和一氧化氮介导的血管扩张, 同时血镁还影响血糖和 insulin 的恒定, 低镁血症与高血压和 MS 的发病机制相关。但镁用于治疗高血压和 MS 的价值还有待于更多的临床研究^[31]。

四、治疗:

近年一些大型临床研究 (HOPE、MRFIT、CAPPP、INSIGHT、INVEST、CHARM、ALLHAT、LIEF、COMET、VALUE、ASCOT 等) 显示, 降压治疗可以减少新发 DM 的危险性; 而治疗 DM 则能降低新发高血压的发生率和总体血压水平 (UKPDS、HOT、STOP-NIDDM、MeRIA7 荟萃分析等)。在降压治疗中, 通过抑制 RAAS 和交感神经兴奋性, 药物可能作用于 insulin 信号传导通路, 使血管阻力恢复正常而增加组织血流量, 通过使脂肪细胞分化为 insulin 敏感表型等提高 insulin 敏感性, 长期降压治疗效果更显著。此外, ARBs 可改善脂肪组织的代谢异常 (如增加 adiponectin 浓度等), 对易于发生 DM 者可能有益。insulin 增敏剂可降低血压, 肥胖是影响降压疗效的重要因素。血压正常的 DM 患者, 病情进展相对缓慢; 当高血压病和 DM 同时存在时, 二者的 IR 呈叠加; 高血压病程越长, IR 越严重。因而控制血压和降糖治疗同等重要^[32]。他汀类降脂药在非糖尿病的原发性高血压患者能改善 insulin 敏感性^[33]。

值得注意的是: 不同的降压药物及其应用对 MS, 尤其是对 DM 的发展有利有弊^[34]。IR 的存在可削弱某些降压药物的作用, 而生理性干预如控制饮食和调节体力运动等, 则可减弱 IR, 使血浆 insulin 水平和血压降低; 某些降压药物可能对葡萄糖耐受性和 insulin 敏感性呈负性作用, 尤其是利尿剂 (大剂量噻嗪类) 和非选择性 β 受体阻滞剂可使隐匿性葡萄糖不耐受性暴露出来, 并使 DM 患者的代谢状况恶化, 故推荐使用不影响葡萄糖、insulin 和脂代谢的降压药物, 如 ACEI、ARB、CCB、高选择性 β_1 受体阻滞剂和 α 受体阻滞剂。

实践证明: MS 治疗的核心为多重心血管危险因素干预, 改善 IR, 减少或逆转靶器官损害。具体措施为降压、调脂、减肥和降糖治疗。血压 $<140/90\text{mmHg}$, 对于非 DM 者为正常; 但对于有高血压家族史、DM 史以及有 MA 长期持续的患者, 则血压应 $<130/80\text{mmHg}$, 即对于 MS 患者的降压治疗应认真对待。

近年研究发现: adiponectin 能改善 insulin 敏感性, 减轻 IR; 同时具有抗炎、抗 AS 作用; 并能抑制内皮细胞黏附分子的表达以及血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 从而抑制内皮-依赖血管舒张不良, 调节血压^[35]。Insulin 激活血管平滑肌细胞和内皮细胞的 RAAS, 还可能通过 insulin 样生长因子 1 (IGF1) 受体影响血管功能。目前已克隆出 adiponectin 受体、PPAR γ 配体和 TNF- α 等细胞因子以及 β 肾上腺素能受体激动剂等因素参与 adiponectin 表达和分泌^[36, 37]。有各种炎症细胞因子参与的慢性炎症反应在高血压和 MS 的发生发展过程中具有重要影响。上述发现为进一步研究高血压和 MS 的防治提供了一条崭新的思路。

最近有实验数据表明: 羟化酶 1 (HSD1) 在脂肪组织的过度表达可导致肥胖、IR、高血压和 MS。选择性 HSD1 抑制剂能否使用将有待进一步研究^[27]。

五、存在的争议:

尽管 IDF 公布 MS 定义以统一认识, 但学术界仍存在对 MS 认识上的分歧。美国心脏病

学会 (AHA) 与国家心肺、血液研究所 (NHLBI) 在 IDF 新定义公布后声明不用此标准, 并对 “NCEP-ATPIII 定义” 进行修订, 理由是认为 ATPIII 临床使用方便, 不强调某一特定因子的作用。ADA 与欧洲糖尿病研究学会 (EASD) 也于 2005 年 9 月发表联合声明, 认为 MS 定义模糊, 应用混乱, 在其被彻底了解之前, 不应诊断 MS, 而需进一步研究。声明指出, 其每项诊断指标都是心血管疾病的危险因素, 都应同等地被治疗。以此同时, 首先提出 MS 的 Reaven GM 教授宣称该综合征已不存在, 他认为各诊断标准均大同小异, 对 MS 诊断的争议无论是在教学上还是在临床运用中都无意义, 建议应强调对每一心血管危险因素的治疗, 而不必去强调病人符合了 MS 的哪几条^[38]。国内潘长玉教授也认为 MS 不宜作为疾病来诊断, 而应针对各个危险因素进行治疗。上海瑞金医院陈名道教授则认为: 诊断 MS 是符合 Dorland 图解医学辞典 (第 30 版) 对 “综合征” 的定义的; 同样, 临床上不应将其作为一个疾病而应作为一个综合征来对待。

尽管争论存在, 目前 IR 和中心性肥胖仍被公认为 MS 重要的致病因素, 其他危险因素还有缺乏体力活动、老龄化、内分泌失调、遗传基因等。对 MS 的全面认识以及深入了解 MS 与各心血管危险因素之间的相互关系还需做大量的研究。

[参考文献].

- [1] 纪立农. 国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义解读[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13 (3): 175-176.
- [2] 祝之明. 代谢综合征的诊断和治疗[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32 (12): 1163-1166.
- [3] Julius S, Jamerson K, Mejia A, et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study[J]. JAMA, 1990, 264(3): 354-358.
- [4] Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study[J]. Arch-Intern-Med, 1996, 156(17): 1994-2001.
- [5] Haffner SM. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study[J]. Br-J-Nutr, 2000, 83: s67-70.
- [6] 张善同, 隗希有, 杜书玉, 等. 代谢综合征患者的自主神经功能紊乱[J]. 高血压杂志, 2004, 12: s82.
- [7] Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects: the Bogalusa Heart Study[J]. Hypertension, 2006, 48(1):33-39.
- [8] 杨瑛, 刘献成, 史秀忠, 等. 代谢综合征与不同类型高血压-青岛港健康研究[J]. 高血压杂志, 2004, 12: s25-27.
- [9] 赵连成, 武阳丰, 周北凡, 等. 不同体重指数和腰围人群的血压均值及高血压患病率调查[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24: 471-475.
- [10] 廖海江, 金水高, 姜垣. 体质指数与高血压关系 meta 分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2004, 12: 151-153.
- [11] 陈纪春, 段秀芳, 黄广勇, 等. 体重指数与不同亚型高血压的关系[J]. 高血压杂志, 2006, 14 (6) : 432-435.
- [12] Hunt KJ, Hansis-Diarte A, Shipman K, et al. Impact of parental smoking on diabetes, hypertension and the metabolic syndrome in adult men and women in the San Antonio Heart Study[J]. Diabetologia, 2006, 49(10): 2291-2298.
- [13] Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in

- obesity-associated hypertension[J]. *J-Mol-Med*. 2001, 79(1): 21-29.
- [14] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update[J]. *Hypertension*, 2001, 37(4): 1053-1059.
- [15] 王文娟, 王克安, 李天麟, 等. 体重指数、腰围和腰臀比预测高血压、高血糖的实用价值及其建议值探讨[J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23: 16-19.
- [16] Hanley AJ, Williams K, Stern MP, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(7): 1177-1184.
- [17] Kent JW JR, Comuzzie AG, Mahaney MC, et al. Intercellular adhesion molecule-1 concentration is genetically correlated with insulin resistance, obesity, and HDL concentration in Mexican Americans[J]. *Diabetes*, 2004, 53(10): 2691-2695.
- [18] Shimamoto K, Ura N. Mechanisms of insulin resistance in hypertensive rats[J]. *Clin Exp Hypertens*. 2006, 28(6): 543-552.
- [19] 马场恒春, 廖宏, 庄祥云. 糖尿病患者的高血压[J]. *日本医学介绍*, 2003, 24(9): 396-399.
- [20] Klein DJ, Aronson Friedman L, Harlan WR, et al. Obesity and the development of insulin resistance and impaired fasting glucose in black and white adolescent girls: a longitudinal study[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(2): 378-383.
- [21] 严华, 田文庆, 符春晖. 汉族和维吾尔族男性中部分代谢异常因素与血压关系的对比分析[J]. *高血压杂志*, 2004, 12: s33-34.
- [22] Engeli S. Role of the Renin-Angiotensin- aldosterone system in the metabolic syndrome[J]. *Contrib Nephrol*, 2006, 151: 122-134.
- [23] Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, et al. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm[J]. *Hypertension*, 1993, 21 (5) : 618-623.
- [24] Nestel P. Relationship between arterial stiffness and glucose metabolism in women with metabolic syndrome[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006, 33(9): 883-886.
- [25] Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, et al. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension[J]. *J Hypertens*. 2006, 24(8): 1627-1632.
- [26] 王顺, 马爱群, 宋少武, 等. 高血压患者空腹血游离脂肪酸组成与腰臀比、胰岛素活性的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14 (8) : 636-642.
- [27] Sukhija R, Kakar P, Mehta V, et al. Enhanced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity, the metabolic syndrome, and systemic hypertension[J]. *Am J Cardio*, 2006, 98(4): 544-548.
- [28] Nazzaro P, Triggiani R, Ciancio L, et al. Insulin resistance in essential hypertension: a psychophysiological approach to the 'chicken and egg' question[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000; 10(5): 275-286.
- [29] Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension[J]. *Hypertension*, 2004, 43(6): 1318-1323.
- [30] Das UN. Nutritional factors in the pathobiology of human essential hypertension[J]. *Nutrition*, 2001, 17(4): 337-346.
- [31] Sontia B, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 458(1): 33-39.
- [32] 闻智鸣. 高血压病期长短对糖尿病人血糖, 血脂代谢和微血管病变的影响[J]. *高血压杂志*, 2005, 13(2): 84-87.
- [33] Benndorf RA, Rudolph T, Appel D, et al. Telmisartan improves insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension[J]. *Metabolism*, 2006, 55(9): 1159-1164.

- [34] Segura J, Ruilope LM. Antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(5): 493-497.
- [35] 李小平, 杨成悌, 张灵, 等. 高血压病患者血清脂联素水平的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32: 596-598.
- [36] 王淑芳, 催莹, 赵家军. 脂联素及其分泌调节[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, (2) : 124-126.
- [37] Della MP, Lupia M, Bandolin V, et al. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients[J]. *Am J hypertens*, 2005, 18 (1) : 30-35.
- [38] Peaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary?[J]. *Am J Clin Nutr*. 2006, 83(6): 1237-1247.