

高血压患者胰岛素抵抗和大血管及微血管的关系

Masanobu Yoshida, Hirofumi Tomiyama, Jiko Yamada, Chisa Matsumoto, Mari Odaira, Kazuki Shiina and Akira Yamashina

背景

胰岛素抵抗 (IR) 一直被认为与血管功能障碍有关, 但是胰岛素抵抗与微血管和大血管变化之间的关系是否存在差异, 并不清楚。本研究进行的目的是为了明确: 高血压患者的胰岛素抵抗是与大血管反应性 (反应性充血诱导的血流介导肱动脉血管舒张: FMD) 还是微血管反应性 (激光多普勒血流仪检测的皮肤反应性充血: SRH) 的关系更加密切。

方法

研究对象是 75 名持续性高血压患者 (年龄 61 ± 11 岁), 高血压外, 没有其他明显的心血管 (CV) 疾病和/或心血管疾病的危险因素, 检测了他们的 FMD, SRH 和胰岛素抵抗的动态平衡模型评估指数 ($HOMA_{IR}$)。

结果

FMD 和 SRH 参数比较, 没有发现明显相关性。在单变量线性回归分析中, $HOMA_{IR}$ 与 FMD 之间表现出明显的相关性 ($R^2 = 0.05$, $P < 0.05$), 但是, 与 SRH 之间则没有相关性。多元线性回归分析发现, 即使是进行

了协方差校正之后 (包括使用高血压药物治疗的使用), $HOMA_{IR}$ 和 FMD 之间仍然存在着明显的相关性 ($R^2 = 0.32$, $\beta = -0.29$, $P = 0.02$)。

结论

无明显心血管疾病/风险因素的高血压患者中, 除了降压药物对血管的反应性和胰岛素敏感性的影响外, 高血压并发症 IR 可能与受损的大血管反应性有关, 而不是微血管。

关键词: 血压, 内皮功能, 高血压, 胰岛素抵抗

Am J Hypertens 2010; xx:xxx-xxx . 2010
美国高血压杂志有限公司

1 内科二部, 东京医科大学, 东京, 日本

通讯作者: Hirofumi Tomiyama (tomiya@tokyo-med.ac.jp)

收稿日期: 2009 年 9 月 18 日, 首次审稿通过日期: 2009 年 10 月 9 日; 接受日期: 2009 年 12 月 31 日。

在线公开发表: 2010 年 1 月 28 日。doi:10.1038/ajh.2010.3, 2010 美国高血压杂志有限公司

在动脉树中，随着纵轴的延伸，血管的结构和功能也存在差异；因此，尽管它们彼此相连，仍然认为：与动脉粥样硬化样血管损伤有关的大血管功能性障碍和微血管功能性障碍反应出了不同的病理生理学异常。内皮功能障碍是与早期动脉粥样硬化血管损伤有关的一种生理病理学异常。在临床中，通过超声检查测得的反应性充血诱发的血流介导动脉血管舒张（FMD），是与大血管中内皮功能障碍有关的病理生理学异常的标记物，而皮肤反应性充血（SRH）（即：通过激光多普勒血流仪测得的反应性充血诱导的皮肤血流的变化）是微血管中与内皮功能障碍有关的病理生理学异常的一个标记物。

与高血压紧密相连的胰岛素抵抗（IR），是心血管疾病（CV）的一个主要危险因素，且与血管损伤有关（包括内皮功能障碍）。FMD 被认为是内皮中一氧化氮（NO）生物利用度的一个标记物。如果 NO 的生物利用度同高血压相关的 IR 存在着显著联系，则 FMD 而非 SRH，可能会与 IR 有更加紧密的关系。相反，如果微血管变化（包括血管稀疏）与高血压相关的 IR 的因果关系也是显著的，那么，SRH—一个与微血管变化有关的标记物，可能与 IR 也存在着密切的关系。但是，还是无法区分：与高血压相关的 IR 与 FMD 或 SRH 中哪一个关联更为密切？

进行本研究的目的是为了弄清楚：IR 是与高血压患者的大血管反应性（用 FMD 进行

评估）还是微血管反应性（用 SRH 进行评估）的关系更加密切。

方法

研究对象 在高血压跟踪治疗的患者或是到东京医科大学医院就诊咨询高血压调控的患者中，75 患者同意接受血管功能检查（血流介导血管扩张和激光多普勒血流仪测量）和实验室检验，因此成为本研究的研究对象。本研究在 2007 年 1 月到 2008 年 1 月之间开展，在参与本研究之前，获得了所有受试者知情同意书。本研究的方案得到了东京医科大学伦理委员会的批准。排除标准：糖尿病、高血脂、心脏病、中风、外周动脉疾病、心率失常，和/或进行持续性血液透析等病史的患者。

血管功能试验 同时评估 FMD 和 SRH。被检查者在测量前 4 小时内禁食，并且在测量前 12 小时内避免饮酒、吸烟、摄入咖啡因和抗氧化性维生素。要求患者在安静遮光的空调房间内（22 - 25 ° C）平卧休息至少 15 分钟，然后进行 FMD 和 SRH 测量。

在其他文献中，已经对 FMD 的测量进行了详细描述。使用高分辨率超声仪器，10MHz 线性阵列转换器，记录基线时的右肱动脉纵向影像，然后，袖带充气加压（右侧前臂，加压 5 分钟，超过收缩压 50mmHg）、然后袖带放气，持续记录 30s 到 2 分钟或更长时间。以一个配备有监测肱动脉直径软件的设备（UNEX, Nagoya, Japan），半自动测定肱动

脉扩张时的直径。简而言之，用一种新型的立体探头定位装置，持续记录二维灰度图像和纵向平面中肱动脉的 A-模型波。具有清晰近端（中膜-外膜）和远端（内膜-内腔）界面的部分是手动测量。在 A-模型波上，自动确定这些边缘界面，然后，每次心脏搏动时，肱动脉舒张和心电图 R 波具有同步性，从而自动进行跟踪。在确信肱动脉直径已经从反应性充血诱导的扩张恢复到基线水平时，给予舌下含服硝酸甘油（NTG），然后持续记录给药后 5 分钟的直径变化。在本实验中，用反应性充血（FMD）和舌下含服给予硝酸甘油（NTG）后最大的扩张直径的变化百分数（相比于基线值）来对血管舒张进行评估。但是，由于 NTG 是全身给药的（而非局部），故我们没有测量服用 NTG 后皮肤血流的变化。

在 39 名受试者中，对 FMD 测量的可重复性（两次检测之间）进行了评估。两次测量之间 FMD 的 Pearson's 相关系数为 0.86， $P < 0.01$ ，变异系数为 11.2%。

在进行 FMD 测量的同时，用激光多普勒图像仪（CyberMed CDF-2000; Libmech, Tokyo, Japan），在右手上进行激光多普勒研究。根据多普勒原理，用激光扫描皮肤表面，激光束从移动的红细胞背向反射，它的频移量会与它们的速度成一定比例。激光多普勒探头固定在右手食指背上，测量基线皮肤血流 3 分钟。为了研究生理性诱导的微血

管舒张，在前臂阻断性袖带松开后，进行时长 5 分钟激光多普勒影像学检查。

如图 1 所示，闭塞后反应性充血参数表示如下：(i) 静息通量（RF）：闭塞前时间段内的静息通量，(ii) 达到最大通量所需时间（TMF）：从阻断袖带松开到血管灌注峰值所需的时间，(iii) 达到静息通量所需时间（TRF）：通量第一次高于 RF 的时间，(iv) 半恢复时间（THR）：当下降的通量到达静息通量和最大通量之间的一半所需的时间，(v) 通量增加率，用（灌注峰值-灌注基线值）/灌注基线值 $\times 100$ 来进行计算。根据先前的研究，在本研究中 TRF 作为 SRH 的代表性参数。

实验室检验 在进行了血管功能试验后，采集血样。用放射免疫检测法（SRL, Tokyo, Japan）测定血浆中胰岛素浓度，并用空腹血糖（mg/dl） \times 空腹胰岛素（ μ U/ml）/405 来计算稳态模型的胰岛素抵抗指数（ $HOMA_{IR}$ 指数）（参考文献 16）

统计学分析 结果用平均值 \pm 标准偏差表示。用 Windows 系统 SPSS 软件（版本 11.0J）（SPSS, Chicago, IL），进行所有的分析。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。为了找出这些变量之间的显著联系，进行了单变量和多变量线性回归分析。

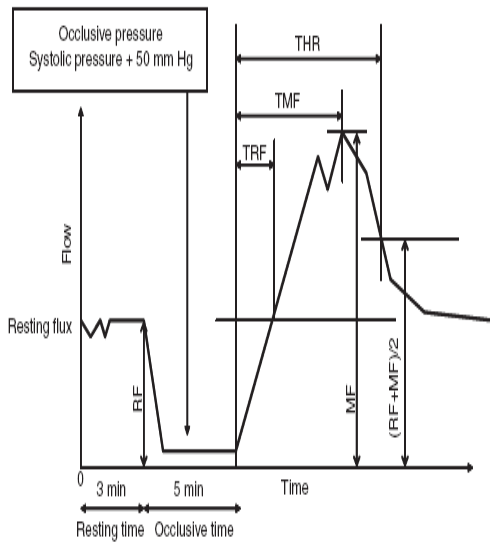


图 1 激光多普勒血流仪闭塞后反应性充血参数：RF，静息通量；MF，反应性充血过程中最大通量；通量增加的速度= $(MF - RF)/RF \times 100$ ；TMF，达到最大通量所需时间；TRF，达到静息通量所需时间；THR，达到半恢复所需时间。

结果

入围本研究的 75 名受试者的临床特征见表 1。在全部受试者中，67 名患者正在使用降压药物治疗，其余 8 名未服药。在服用硝酸甘油后，其中一名受试者出现了头痛，退出了肱动脉直径记录的实验；因此，74 名受试者接受了 NTG 介导的肱动脉舒张的测量。

FMD 和 NMD 与 TRF (图 2) 或其他的 SRH 参数之间 (表 2) 没有显著的联系。单变量线性回归分析显示 HOMA 与 FMD 之间存在显著的联系，但是与 SRH 参数或 NTG-介导的肱动脉舒张 (图 3 和表 2) 之间则没有明显关系。另外，单变量线性回归分析显示：FMD

与年龄 ($r = -0.22, P = 0.05$)、性别 ($r = -0.22, P = 0.05$) 和收缩压 ($r = -0.33, P < 0.01$) 之间存在着明显关系，但是与吸烟状态、体重指数、舒张压、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白或三硝酸甘油酯不存在显著的联系。随后，多变量线性回归分析表明：FMD 和 HOMA 之间存在显著的联系，并且不依赖于单变量线性回归分析中已经确定的和 FMD 存在明显关系的变量以及有无使用降压药物史 (即：未服用药物，或服用钙离子通道阻滞剂、血管紧张素 II 阻滞剂或血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂和/或利尿剂等药物) 无关 (表 3)。在使用了降压药物的受试者中 ($n=67$) 也验证了相同的结果 (表 3)。

表 1 研究群体的临床特征

受试者人数	75
性别 (男性/女性)	47/28
年龄 (岁)	61 \pm 11
收缩压 SBP (mm Hg)	131 \pm 14
舒张压 DBP (mm Hg)	75 \pm 13
吸烟者 (受试者人数)	13
HOMA _{IR}	1.6 \pm 1.1
FBG (mg/dl)	105 \pm 14
INS (μ U/ml)	6.1 \pm 3.7
BMI	24 \pm 4
LDL (mg/dl)	123 \pm 29
TG (mg/dl)	127 \pm 68
HDL (mg/dl)	61 \pm 16
基线直径 (mm)	4.1 \pm 0.6

最大直径 (mm)	4.2 ± 0.6
FMD (%)	3.9 ± 2.1
NMD (%)	11.7 ± 5.1
TRF (s)	6.9 ± 8.1
TMF (s)	57 ± 31
THR (s)	11 ± 58
RFI (%)	1.9 ± 0.5
RF (ml/min/100 g)	18 ± 7
降压药物 n (%)	
无	8 (10.7%)
CCB	45 (58.7%)
ARB	44 (60.0%)
β-阻滞剂	15 (13.3%)
利尿剂	10 (20.0%)

ARB, 服用了血管紧张素受体阻滞剂的受试者人数; 基线直径: 肱动脉的基线直径; β-blocker; 服用了 β-受体阻断剂的受试者人数; BMI, 体重指数; CCB; 服用了钙离子通道阻断剂的受试者人数; DBP, 舒张压; 利尿剂; 使用了处方药物利尿剂的受试者人数; FBG, 空腹血糖; FMD, 血流介导肱动脉血管舒张; HDL-C, 高密度脂蛋白-胆固醇; HOMA_{IR}, 稳态模型胰岛素抵抗评估指数; INS, 胰岛素; LDL-C, 低密度脂蛋白-胆固醇; 最大直径: 舒张时肱动脉的最大直径; NMD, 硝酸甘油介导的肱动脉舒张; RF (静息通量): 闭塞前时间段内的静息通量; RFI (通量增加的速度) = (灌注峰值-灌注基线值) / 灌注基线值 × 100; SBP, 收缩压; TG, 甘油三酯, THR (半恢复时间): 当下降的通量到达静息通量和最大通量之间的一半时所需的时间; TMF (达到最大通量所需时间): 从阻断性囊松开到灌注峰值所需的时间; TRF (达到静息通量所需时间): 通量第一次高于 RF 的时间。

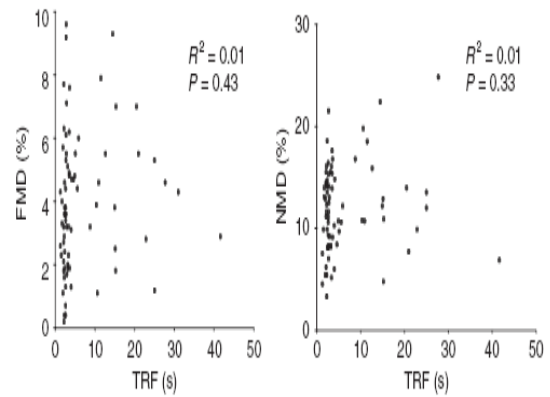


图 2 反应性充血后血流介导肱动脉血管舒张以及硝酸甘油介导的肱动脉舒张与激光多普勒血流仪测得的达到静息通量所需时间之间的关系。FMD, 反应性充血后血流介导肱动脉血管舒张; NMD, 硝酸甘油介导的肱动脉舒张; TRF, 激光多普勒血流仪测得的, 反应性充血后达到静息通量所需时间。

表 2, 用于评估血流介导肱动脉血管舒张、硝酸甘油介导的肱动脉舒张以及稳态模型的胰岛素抵抗指数与激光多普勒血流仪测得的皮肤反应性充血参数（而不是达到静息通量所需时间）之间显著性的关系的单变量线性回归分析的结果

TMF	0.15	0.20	0.19	0.11	-0.03	0.80
THR	0.17	0.15	0.18	0.12	-0.03	0.77
RFI	-0.06	0.61	-0.02	0.88	0.05	0.68
RF	-0.04	0.71	-0.12	0.30	-0.06	0.59

FMD, 血流介导肱动脉血管舒张; $HOMA_{IR}$, 稳态模型胰岛素抵抗评估指数; NMD, 硝酸甘油介导的肱动脉舒张; RF, 静息通量; RFI, 通量增加速度; THR, 半恢复时间; TMF (达到最大通量所需时间): 从袖带松开到灌注峰值所需的时间。

FMD		NMD		$HOMA_{IR}$	
Pearson' s r 值	p 值	Pearson' s r 值	p 值	Pearson' s r 值	p 值

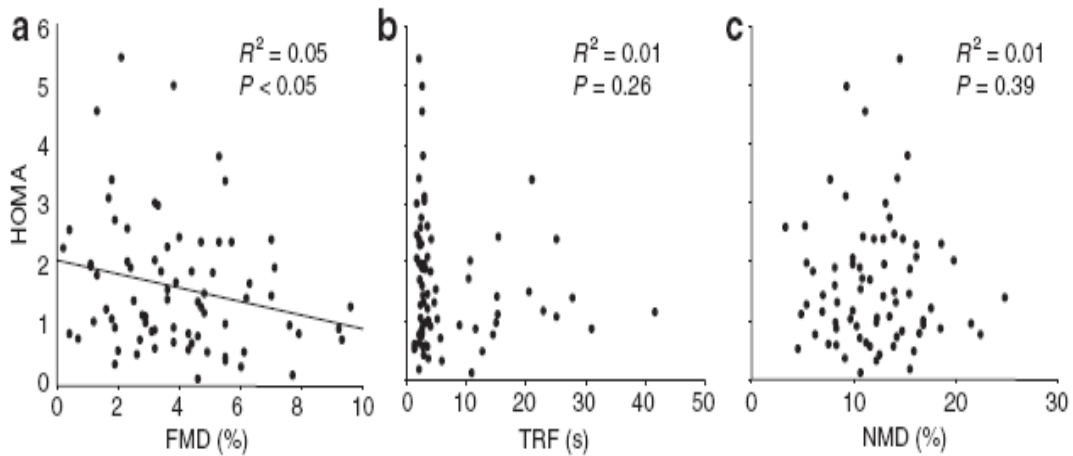


图 3 稳态模型胰岛素抵抗指数与 (a) 血流介导肱动脉血管舒张、(b) 激光多普勒血流仪测得的, 反应性充血后达到静息通量所需时间和 (c) 硝酸甘油介导的肱动脉舒张之间的关系。 $HOMA_{IR}$, 稳态模型胰岛素抵抗指数; FMD, 反应性充血后血流介导肱动脉舒张; TRF, 激光多普勒血流仪测得的, 反应性充血后达到静息通量所需时间; NMD, 硝酸甘油介导的肱动脉舒张。

表 3 用于评估血流介导动脉血管舒张和稳态模型胰岛素抵抗评估指数（校正后）之间显著性关系的多变量线性回归分析。

独立变量	B (95%CI)	β	p 值
Entire study subjects (n=75) (Total R ² =0.32)			
HOMA _{IR}	-0.55 (-0.99 to -0.11)	-0.29	0.02
Age	-0.17 × 10 ⁻² (-0.10 to -0.01)	-0.26	0.02
Gender	-0.52 (-1.47 to 0.43)	-0.12	0.28
SBP	-4.64 × 10 ⁻² (-0.08 to -0.02)	-0.33	<0.01
Subjects on antihypertensive medication (n=67) (Total R ² =0.25)			
HOMA _{IR}	-0.49 (-0.92 to -0.05)	-0.26	0.03
Age	-5.67 × 10 ⁻² (-0.11 to -0.01)	-0.28	0.02
Gender	-0.48 (-1.47 to 0.52)	-0.11	0.34
SBP	-4.79 × 10 ⁻² (-0.08 to -0.01)	-0.32	<0.01

因变量=血流介导动脉血管舒张。

β ，标准化系数；校正，对单变量线性回归分析中已经确定与血流介导动脉血管舒张存在明显关系的变量的校正，而整个研究受试者中，有无使用降压药物史（即：未服用药物，钙离子通道阻断剂，血管紧张素阻断剂 II，或血管紧张素转换酶抑制剂， β -受体阻断剂和/或利尿剂）是另外的协变量；B，非标准化系数；CI，置信区间；HOMA_{IR}，稳态模型胰岛素抵抗指数；SBP，收缩压。

讨论

据我们所知，本研究是首个检测高血压患者大血管反应性、微观血管反应性和 IR（胰岛素抵抗）之间的关系。

高血压本身造成内皮功能障碍，若干研究已经表明：高血压受试者中，不仅仅存在大

血管反应性受损，还有微观血管反应的异常。另外，高血压并发的 IR 更加剧了高血压受试者的异常情况。Caballero 等人的研究表明，有发展成为 2 型糖尿病风险的个体中，发病早期就表现出微血管和大血管的病变。另一方面，胰岛素敏感性的治疗对大血管和微血管反应性并不能产生相似的效果。因此，在与 IR 有关的一些病理生理条件下，大血管和微观血管对充血后产生的反应性并不是一致的。但是，到目前为止，未有任何研究表明：高血压并发的 IR 与大血管反应性或微观血管反应性哪一个关系更密切，本研究却发现高血压并发的 IR 与大血管反应性的关系比微血管更密切。

FMD 的评估是已经建立的、评估动脉血管的内皮功能的方法之一。另一方面，使用激光多普勒血流仪，以若干无创方法，如闭塞后充血（反应性充血）、局部受热充血，或乙酰胆碱离子导入，进行皮肤微血管功能障碍的评估。为了比较 IR 与大血管和微血管反应之间的关系，在相同的条件下进行评估是较为合理的。因此，在本研究中，运用血管对闭塞后充血的反应检测了大血管和微血管的反应性。同时，在本评估中，认为 FMD（大血管对反应性充血做出的反应）与内源性一氧化氮的获得有关，而 SRH（微血管对反应性充血做出的反应）则与四种主要因素相关（包括代谢性血管扩张剂，内皮血管扩张剂、肌肉反应和感觉神经支持），而这些因素不通过 NO 发挥作用。

胰岛素受体后缺陷、骨骼肌纤维类型的改变和/或骨骼肌血流降低继发胰岛素和葡萄糖供应减少是高血压患者中出现 IR 的主要机制。NO 生物利用度的降低和异常的外周血液循环导致骨骼肌血流减少。因此，与受损的 FMD（受损的 NO 利用度）和/或受损的 SRH（微血管功能障碍）有关的病理生理学异常能导致高血压并发 IR。相反，通过反应性氧和氮类型产物增多，IR 能破坏 NO 的生物利用度，并通过交感神经兴奋和/或血管肥大，导致微血管功能障碍。因此，异常的大血管和微血管反应与 IR 互为因果关系。尽管本研究并不能阐明因果关系的主导方向，但是，本研究的结果（即：与微血管反应性相比，高血压并发的 IR 与大血管反应性更具有相关性）重点说明了受损的 NO 生物利用度与高血压并发的 IR 之间显著的关系。

本研究中，空腹血糖的平均值为 105 mg/dl，这表明：本研究中大部分受试者至少存在着空腹血糖受损的情况。糖代谢异常的情况下，多种机制被认为导致 NO 生物利用度受损。内皮 NO 合成酶活性以及氧化应激被认为是影响其生物利用度的关键因素。IR 出现后引起的磷酸肌醇 3-激酶通路活性受损，减弱了胰岛素刺激的内皮细胞 NO 合酶活性、异常脂代谢、血清尿酸水平升高和/或血管紧张素 II 敏感性升高（与通过对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶活性的激活使氧化应激升高的异常糖代谢有关）。下一步将在高血压患者中阐明受损的 NO 生物利用度与糖代谢异常之间相关性下潜藏的机理。

本研究存在如下局限性：(i) 降压药物对胰岛素敏感性和 FMD 存在着不同的影响，尽管，本研究试图通过合理的统计学方法，排除这些差异对高血压并发的 IR 与大血管/微血管反应相关性的影响，但是，建议对没有接受任何降压药物治疗的高血压患者深入研究，以确定本研究的结果；(ii) Nazzaro 等人报道，在早期高血压患者中，IR 与受损的微血管反应之间具有相关性。在他们研究的受试者中，平均年龄为 44 岁，平均血压为 148/92 mm Hg（未接受任何降压药物治疗），相反，本研究中的受试者都是除了高血压外，没有明显心血管疾病和/或心血管疾病风险，他们的平均年龄为 61 岁，且 90% 的受试者都在服用降压药物。另外，本研究中的受试者数量相对少。因此，建议进行深入研究，以阐明年龄和高血压严重程度对 IR 和大血管及微血管反应性之间关系的影响；(iii) 在本研究中，高血压患者的 IR 和 FMD 之间存在明显关系下潜在的机制未进行研究。(iv)，与我们以前的研究结果相比较，在以前研究中，我们测量了健康受试者中的 FMD，无心血管疾病风险的受试者（年龄 ≥ 50 岁）的 FMD 平均值分别为 5.6%（男性）和 5.5%（女性）。因此，与健康受试者相比，本研究中受试者的 FMD 显著受损（平均值为 3.9%）。但是，我们还不能弄清楚高血压和正常受试者之间 FMD 数值的差异，是否与这两个受试群体中胰岛素敏感性差异有关。(v) 尽管本研究表明：胰岛素敏感性和大循环系统中血管平滑肌细胞功能之间无明显

的关系，但是，我们不能对胰岛素敏感性与微血管循环中血管平滑肌细胞功能，或是反映血管内皮损伤的生化标记物之间关系的意义进行评价。

除高血压外，无明显心血管疾病和/或心血管疾病风险的高血压患者中，除外降压药物对血管的反应性和胰岛素敏感性的影响，IR 可能与受损的大血管反应性（而不是微血管的反应性）有关。内皮 NO 生物利用度是该大血管反应性的一个主要决定因素，因此，它的异常对于 IR 成为高血压患者的并发症具有举足轻重的作用。