

临床研究

高血压病患者左室肥厚与高胰岛素血症关系的研究¹洪华山, 王一波, 林岚, 江琼, 郑关毅²(福建医科大学附属协和医院心内科,²中医科, 福州 350001)

摘要 目的: 探讨高血压病患者左室肥厚与空腹胰岛素的的关系。方法: 测定 83 例未治疗高血压病人空腹血清胰岛素、血糖、血脂、肌酐、尿素氮等代谢水平; 用心脏超声测定并计算其左室重量和左室重量指数(LVMI)并按 LVMI 分为左室肥厚组(LVH)和左室正常组。结果: LVH 组的空腹血甘油三酯(TG)和胰岛素(FIN)分别高于左室正常组, 而胰岛素敏感指数则低于左室正常组。多因素逐步回归分析仅显示空腹胰岛素与左室肥厚有明显正相关($r=0.49$, $P<0.01$)。结论: 高血压病人的高胰岛素血症与左室肥厚有密切相关, 高胰岛素血症可能参与高血压病人左室肥厚的发生和发展。

关键词 高血压病; 左室肥厚; 胰岛素; 代谢紊乱

中图分类号 R977.15

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2002)02-0143-04

高血压左室肥厚(LVH)是心血管病发病率和死亡率增加的独立危险因素, 病人经治疗左室肥厚减轻后其预后亦明显改观。在高血压病人中左室肥厚的发生率较高, 但高血压本身只占左室肥厚因素的 25%, 而且血压升高并不是形成 LVH 所必需的。因此, 非血液动力学因素引起 LVH 成为当今心血管病理生理学研究的重要内容^{1,4}。但其病理生理机制尚不完全清楚。已知高血压左室肥厚的形成和影响因素除遗传史、种族、年龄、性别及血液粘滞性、大动

脉顺应性外, 血管紧张素 II、醛固酮、儿茶酚胺、胰岛素样生长因子等神经内分泌因子等都可以促进心肌肥厚。胰岛素的促生长及诱导多种细胞增殖已广为人知³, 但对心肌作用的研究较少且结果不一。Holmang⁴等报道高胰岛素能使肾上腺切除小鼠的心肌重量和心室壁相对厚度增加, Paolisso⁵、Vetta⁶和 Kothari⁷研究结果表明高胰岛素血症与高血压 LVH 即与左室重量指数(LVMI)相关。但 Kamidek⁸ Malmqvist⁹等认为 LVMI 与高胰岛素血症无关。本文报道高血压病人左室肥厚与血胰岛素水平及其他代谢因素的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择住本科高血压病未治疗患者(排除继发性高血压, 心瓣膜病变, 肥厚性心肌病, 心功能不全、及肝、肾功能不全和糖尿病患者)共 83 例, 男 50 例, 女 33 例, 年龄(60.8 ± 7.9)岁, 高血压病史(8.3 ± 6.6)年, 收缩压(172.6 ± 23.8) mmHg (22.9 ± 3.2 kPa), 舒张压(101.2 ± 41.5) mmHg (13.5 ± 5.5 kPa), 体重指数(MBI) (24.8 ± 3.3)。

1.2 方法

1.2.1 左室重量及左室重量指数测定 用 Vingmed System V 型超声电脑仪(Vingmed, 挪威)常规测定研究对象的左室舒张末期腔径(LVDd)、左室后壁厚度(PWT)、室间隔厚度(IVST), 左室重量指数(LVMI), 以 Devereux 校正公式计算: $LVMI(g/m^2) = LVM/BSA$ (体表面积), 其中 $LVM = 0.8 \times 1.04[(IVST + PWT + LVDd)^3 - LVDd^3] + 0.6$, 以 $LVMI > 125 g/m^2$ (男), $> 120 g/m^2$ (女)为左室肥厚(LVH), 高血压伴左室肥厚者为 I 组, 左室正常者为 II 组。比较两组的血生化代谢及一般临床情况, 并分析 LVMI 与空腹胰岛素及其敏感指数(IAI)和血脂等代谢指标的关系。

1.2.2 空腹胰岛素(FIN) 抽取患者空腹静脉血, 收集血清用放射免疫(双抗体夹心)法测定(Beckman

2002-01-31 收稿 2002-02-25 修回

1 福建省科委科技基金资助课题(No99-Z-163)

洪华山, 联系作者, 男, 38 岁, 博士学位, 副教授, 硕士生导师, 享受国务院政府特殊津贴。研究方向: 心肌肥厚及心肌纤维化的基础和临床研究。

Tel: 0591-3357896-8455/8475 E-mail: honghuashan@hotmail.com

Access 免疫分析仪, Beckman Coulter, 美国), 试剂盒购自卫生部上海生物制品研究所, 严格按照说明书操作。

1.2.3 空腹血生化检查 全自动系统(Beckman Coulter, 美国)测定, 其中甘油三酯(TG), 胆固醇(TC)以酶学法沉淀, 高密度酯蛋白(HDL)以磷钨酸-镁沉淀极低密度酯蛋白和低密度酯蛋白, 载酯蛋白 A1 和 B(apoA1 和 apoB) 以免疫比浊法测定, 低密度酯蛋白(LDL)由公式 $LDL=TC-HDL/5$ 求出。血糖用己糖激酶法, 肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)分别用苦味酸和尿酸法测定。

1.2.4 胰岛素抵抗 采用胰岛素敏感性指数 (IAI)^[10] 即空腹胰岛素和空腹血糖乘积的倒数表示。

1.2.5 统计方法 各参数以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用 SPSS for MS Window 8.0 软件统计, 两组的血生化代谢及一般情况用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义, 对有统计学意义的指标进一步用多因素逐步回归分析与 LVMI 的关系。

2 结果

如表 1 所示, 两组的一般临床情况如性别、年龄、病史、BMI、血压无明显差别($P > 0.05$); 在血生化方面: 血糖、TC、HDL、LDL、apoA1、apoB、Cr、BUN 等无差别($P > 0.05$); I 组的空腹胰岛素(FIN)、TG 明显高于 II 组($P < 0.05$), 而胰岛素敏感指数则低于 II 组($P < 0.01$)。经多因素相关回归分析仅 FIN 与 LVMI 呈正相关($r = 0.49, P < 0.01$)。

3 讨论

高血压病患者常伴有血脂代谢异常、肥胖及糖耐量异常, 即 X 综合征, 主要表现为高甘油三酯血症, 肥胖及糖耐量异常或 2 型糖尿病等, 其发病基础为胰岛素抵抗^[11]。而胰岛素抵抗通常伴有高胰岛素血症。本研究两组在年龄, 高血压病史, BMI, 血压, 血糖, 尿酸, Cr, BUN, TC, HDL, LDL, ApoA, ApoB 等方面都无区别, 但 I 组(高血压左室肥厚组)或 II 组病人(高血压左室正常组)的血清甘油三酯均高于正常范围($1.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 说明本资料高血压病人存在甘油三酯代谢紊乱。

左室肥厚是高血压患者的常见并发症, 它与胰岛素抵抗一样是心血管事件发生的独立危险因素

素^[1,2]。而高血压病人胰岛素抵抗和左室肥厚这两者之间的关系并未完全搞清, 国外文献报道结果亦不一致, 尤其是高胰岛素血症是否引起高血压病人的左室肥厚尚有争议, 如 Kamide^[8]、Malmqvist^[9] 等研究认为高血压左室肥厚与高胰岛素血症无相关; 但 Vetta^[9] 等对血压正常的肥胖对象的研究认为 BMI 和

表 1 两组的临床资料和血生化代谢的比较

项目	I 组(<i>n</i> = 24)	II 组(<i>n</i> = 59)
年龄 / a	62.58 ± 8.02	60.07 ± 7.76
身高 / m	1.62 ± 0.06	1.64 ± 0.07
体重 / kg	66.13 ± 10.37	66.12 ± 8.57
BMI / $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	25.21 ± 3.81	24.58 ± 3.01
收缩压 / mmHg	175.63 ± 18.32	171.44 ± 25.71
舒张压 / mmHg	99.42 ± 9.69	101.68 ± 48.89
病史 / a	9.54 ± 6.97	7.82 ± 6.44
TG / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	3.26 ± 1.98	2.44 ± 1.16 ^b
TC / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.38 ± 1.65	5.33 ± 1.30
HDL / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.01 ± 0.46	0.98 ± 0.29
LDL / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	4.18 ± 1.36	3.69 ± 1.21
ApoA1 / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1.30 ± 0.18	1.29 ± 0.28
ApoB / $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	1.24 ± 0.30	1.12 ± 0.29
B/ A1	0.97 ± 0.24	0.88 ± 0.23
血糖 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.57 ± 0.68	5.39 ± 0.72
肌酐 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	111.66 ± 57.69	92.10 ± 17.44
尿素氮 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	7.25 ± 3.84	5.62 ± 1.60
尿酸 / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	384.84 ± 15.78	376.92 ± 81.84
空腹胰岛素 / $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$	35.60 ± 15.78	23.65 ± 11.98 ^b
IAI	-5.20 ± 0.49	-4.70 ± 0.59 ^b
LVDd / mm	51.46 ± 2.90	46.05 ± 4.06
PWT / mm	12.68 ± 1.50	10.34 ± 1.57
IVST / mm	13.82 ± 2.16	11.36 ± 1.72
A / $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	0.80 ± 0.18	0.75 ± 0.20
E / $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	0.58 ± 0.16	0.63 ± 0.18
A/E	1.45 ± 0.41	1.25 ± 0.39
LVM / g	283.99 ± 57.36	179.80 ± 37.85 ^b
LVMI / $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$	154.79 ± 28.24	97.24 ± 18.40 ^b

ApoA1: 载脂蛋白 A₁; ApoB: 载脂蛋白 B; BMI: 体重指数; IAI: 胰岛素敏感指数; LVDd: 左室舒张末期内径; IVST: 室间隔厚度; PWT: 左室后壁厚度; A: 舒张晚期最大峰值血流速度; E: 舒张早期最大峰值血流速度; LVM: 左室重量; LVMI: 左室重量指数。两组比较^b $P < 0.05$ 。

高胰岛素血症是左室肥厚的独立危险因素,而且高胰岛素血症作为预测左室肥厚的指标比 BMI 更佳,在高血压病人的研究中,Sharp^[12]、Paolisso^[5]和Kothari^[7]等的结果显示高胰岛素血症与高血压左室肥厚呈正相关。Holmang^[4]等在体外建立了高胰岛素血症的小鼠模型,经连续灌注胰岛素 7 wk 后,小鼠心脏重量比对照组增加(其中左室右室分别增加 17%和 20%),他们认为心脏重量的增加是由于胰岛素直接作为“肥厚因子”长期作用于心肌的结果。本研究发现高血压左室肥厚与血清甘油三酯、胰岛素和胰岛素抵抗相关,应用逐步回归分析后只有空腹胰岛素与 LVMI 存在正相关($r=0.49$, $P<0.01$),而且 I 组的空腹胰岛素水平高于 II 组。这一结果提示胰岛素参与高血压左室肥厚的发生与发展。

高胰岛素血症可通过如下途径和机制诱导左室肥厚: (1) 胰岛素本身的生长刺激作用,胰岛素能激活胰岛素受体和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体,导致心肌细胞的 DNA 合成和细胞增殖及刺激蛋白质(α 肌动蛋白,肌钙蛋白 I,肌凝蛋白轻链 2) 的合成^[3,13]。(2) 改变细胞钠离子的转运系统,高胰岛素血症增加细胞膜 Na^+/H^+ 逆转运,引起细胞内钠离子和 pH 值的增加,细胞内钠增加抑制 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 逆转运,使细胞内钙增加。细胞内钙浓度升高导致心肌细胞 c-myc, c-fos, c-Ha-ras 等早期反应基因的表达增强^[14,15]。(3) 高胰岛素血症增加肾脏钠离子的重吸收,胰岛素激活交感神经系统和/或减少心房利尿肽的活性而间接对肾脏起作用导致血容量增加^[16]。

事实上,作者^[17]已经报道了相当于体内高胰岛素浓度的胰岛素在体外可诱导心肌成纤维细胞数量、DNA 合成增加、WST-1 的代谢活性增高而促进心肌成纤维细胞的增殖,从而在心肌肥厚中起作用;阐明了胰岛素引起心肌肥厚的细胞生物学机制。

参考文献

- 1 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, *et al.* Prognostic implication of left ventricular mass in the Framingham study[J]. N Engl J Med, 1990; 332: 1561—66
- 2 Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, *et al.* Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart diseases[J]. N Engl J Med, 1996; 334: 952—7
- 3 Straus DS. Growth—stimulatory actions of insulin *in vitro* and *in vivo*[J]. Endocr Rev, 1984; 5: 356—69
- 4 Holmang A, Yoshida N, Jennische E, *et al.* The effects of hyperinsulinaemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central haemodynamics in rats[J]. Eur J Clin Invest, 1996; 26: 973—8
- 5 Paolisso G, Galderisi M, Tagliamonte MR, *et al.* Myocardial wall thickness and left ventricular Geometry in hypertensives relationship with insulin[J]. Am J Hypertens, 1997; 10: 1250—6
- 6 Vetta F, Cicconetti P, Ronzoni, *et al.* Hyperinsulinaemia, regional adipose tissue distribution and left ventricular mass in normotensive, elderly, obese subjects[J]. Eur Heart J, 1998; 19: 326—31
- 7 Kothari K, Devpura G, Shama A, *et al.* A study of the influence of insulin resistance on left ventricular mass in hypertensive patients[J]. J Assoc Physicians India, 2000; 48: 279—83
- 8 Kamide K, Nagano M, Nakano N, *et al.* Insulin resistance and cardiovascular complications in patients with essential hypertension[J]. Am J Hypertens, 1996; 9: 1165—71
- 9 Malmqvist K, Isaksson H, Ostergren J, *et al.* Left ventricular mass is not related to insulin sensitivity in never-treated primary hypertension[J]. J Hypertens, 2001; 19: 311—7
- 10 李光伟,潘孝仁,Stephen Lillioja,等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. 中华内科杂志, 1993; 32: 656—60
- 11 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease[J]. Diabetes, 1988; 37: 1595—607
- 12 Sharp SD, Williams RR. Fasting insulin and left ventricular mass in hypertensive and normotensive controls[J]. General cardiol, 1992; 81: 207—12
- 13 Ito H, Hiroe M, Hirata Y, *et al.* Insulin-like growth factor-I induces cardiac hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured rat cardiomyocytes[J]. Circulation, 1993; 87: 1715—21
- 14 Merban E, Koretsune Y. Cell calcium, oncogenes and hypertrophy[J]. Hypertension, 1990; 15: 652—8
- 15 Halkin H, Modan M, Shefi M, *et al.* Altered erythrocyte and plasma sodium and potassium in hypertension, a facet of hyperinsulinemia[J]. Hypertension, 1988; 11: 71—7
- 16 Calderone A, Takahashi N, Zzzo NJ Jr, *et al.* Pressure- and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNA[J]. Circulation, 1995; 92: 2385—90
- 17 林岚,洪华山,王一波,等. 胰岛素对心脏细胞增殖的影响及其在心肌肥厚中的作用[J]. 中国药理学通报, 2001; 17: 661—6

Relationship between left ventricular hypertrophy (LVH) and hyperinsulinaemia in patients with primary hypertension¹

HONG Hua-Shan, WANG Yi-Bo, LIN Lan, JIANG Qiong, ZHENG Guan-Yi²

(*Department of Cardiology, ²Department of Traditional Medicine, Union Hospital affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001*)

ABSTRACT **AIM:** To evaluate the relation of LVH to the fasting insulin in untreated primary hypertensive patients. **METHODS:** 83 cases of newly diagnosis and untreated hypertensive patients were divided into two groups (LVH group and LV normal group) according to the left ventricular mass index (LVMI) which was measured and calculated by echocardiography. The fasting insulin, lipids, glucose, creatine and urine nitrogen were assayed and compared between two groups. **RESULTS:** The levels of fasting triglyceride and insulin in LVH group were

higher than LV normal group while the insulin sensitivity index was lower than the latter. The multifactor regression analysis showed that only insulin was positively correlated to LVH in primary hypertensive patients ($r=0.49$, $P<0.01$). **CONCLUSION:** That hyperinsulinemia is closely correlated with and involvement in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension.

KEY WORDS primary hypertension; left ventricular hypertrophy (LVH); insulin; metabolism disorder