

高血压是代谢综合征中的一个组分吗?

武阳丰 梁立荣

自 1988 年 Reaven^[1] 首先提出了“X 综合征”的概念,至 1999 年 WHO 正式命名代谢综合征 (MS)^[2],再到 2001 年美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南 (NCEP-ATP III)^[3] 和 2005 年国际糖尿病联盟 (IDF) 提出的 MS 标准^[4]。这些诊断标准虽不完全相同,但高血压始终作为 MS 一个重要的组成成分。高血压的确是 MS 的一个组成成分吗?上述权威机构的定义使得大家对此没有怀疑。然而事实上,高血压与胰岛素抵抗、MS 的关系有许多问题尚未清楚,国内外近年来的许多研究提示我们有必要重视并重新审视这个问题。

1. 高血压与胰岛素抵抗的关系:高血压被认为是 MS 的一个组分,主要依据是许多研究结果显示胰岛素抵抗或高胰岛素血症与高血压密切相关。但也有不少研究并未得出此结论。研究结果不一致的原因有很多,除了研究人群、研究方法、胰岛素抵抗的评价方法不同,还有一个重要的因素是肥胖在胰岛素抵抗和高血压的关系中所起的混杂作用。早期的研究多为横断面研究,无法明确二者的因果时序,即使是那些前瞻性的观察或试验研究分析二者的关系时,却大多忽略了肥胖或体脂分布的混杂作用。如 Goff 等^[5] 前瞻性研究结果显示胰岛素抵抗与高血压发病危险密切相关,胰岛素敏感性指数 (SI) 每增加 1 个单位,高血压发病危险降低 10% ($RR = 0.90$),但此分析只调整了年龄、性别、种族和吸烟等,未调整与肥胖相关的指标如体重指数 (BMI)。

由于肥胖可以引起胰岛素抵抗,同时也可以引起血压上升,肥胖是研究胰岛素抵抗(或高胰岛素水平)和高血压二者之间的因果联系时必须加以控制的“混杂因素”。流行病学理论告诉我们,这样的混杂因素如果不能得到恰当的控制,所得的因果联系往往是一个假相。

Saad 等^[6] 同样采用前瞻性研究,在调整了包括 BMI 和腰围等因素后,糖尿病患者胰岛素敏感指数

与高血压无相关性。Muller 等^[7] 在正常血压人群中 ($n = 649$) 分析了高胰岛素血症与血压的关系,该研究将人群 BMI 和胰岛素水平分成三等分,发现调整年龄后,无论男女在同一胰岛素水平,血压随着 BMI 的增加而增加,但在同一 BMI 水平,血压并未随着胰岛素水平的增加而增加,表明控制 BMI 后血压与高胰岛素血症无关。我们对中美合作研究中年龄 35~64 岁的北京市石景山地区居民 ($n = 2230$) 的研究结果显示,空腹胰岛素水平与收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、BMI 和腰臀比 (WHR) 密切相关,但调整了 BMI 后空腹胰岛素水平与血压的相关性消失。香港一项对 413 例汉族血糖正常者的研究结果类似,显示调整年龄、性别、BMI 后胰岛素抵抗与高血压的关联消失^[8]。

这些结果提示高血压与胰岛素抵抗可能无直接的关系,胰岛素抵抗不一定会引起血压升高,是肥胖这个“混杂因素”将二者关联起来。实际上,早期也有不少流行病学研究结果也支持这个观点^[9-11],只是没有引起足够的重视罢了。高血压与胰岛素抵抗的关系尚有待更多的设计良好的前瞻性研究或干预试验来加以澄清。

2. 高血压是否独立于 MS 增加心血管疾病 (CVD) 危险:虽然高血压与胰岛素抵抗的关系尚未得出明确的定论,但高血压预测心脑血管病危险的价值已被证实,MS 增加 CVD 危险也是不争的事实。因此,考察高血压是否为 MS 的一个组分还可以从另外一个角度来看,那就是看一看高血压对 CVD 发病危险的作用是否独立于 MS 或在多大程度上独立于 MS。

一项较大规模 ($n = 1853$) 的横断面研究探讨了 MS 和高血压与颈动脉粥样硬化的关系,发现有高血压的 MS 患者其颈动脉粥样硬化比无高血压的 MS 患者程度重,提示高血压与颈动脉粥样硬化的相关性独立于 MS^[12]。

已经明确 MS 各组分如肥胖、高血糖、血脂异常和高血压均是 CVD 重要的危险因素,理论上多个危险因素聚集其协同致病作用远远大于单个危险因素,即 MS 对 CVD 的危险性大于其单个组分,如高血压。

但一些流行病学的研究结果并未得出此结论。美国第三次全国健康营养调查(NHANESⅢ)显示,冠心病(CHD)患病率随着MS(NCEP-ATPⅢ标准)患病率的增加而增加。为进一步明确MS增加冠心病患病危险是否独立于各组分所致危险,采用多因素分析将MS与其各组分同时进入模型,结果表明MS与CHD发病危险无关($OR=0.94, 95\% CI: 0.54\sim 1.68$),而其组分中血压($OR=1.87, 95\% CI: 1.37\sim 2.56$)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)($OR=1.74, 95\% CI: 1.18\sim 2.58$)和糖尿病($OR=1.55, 95\% CI: 1.07\sim 2.25$)与CHD发病危险密切相关。提示MS预测CHD发病危险并不独立于单个组分^[13]。

近几年许多前瞻性研究探讨了MS预测CVD发病危险的独立作用价值^[14-18]。San Antonio Heart Study($n=2815$, 年龄25~64岁, 随访12.2年)发现NCEP-ATPⅢ标准诊断的MS和高血压与整个人群CVD危险密切相关,其中MS与CVD的发病危险关联强于高血压;MS的HR值为2.53(1.74~3.67),高血压HR值为1.71(1.15~2.54)。但在基线无CVD史和糖尿病史人群中高血压与CVD危险性强于MS,高血压HR值为2.47(1.31~4.64),MS的HR值为2.01(1.13~3.57)。而采用WHO标准诊断的MS预测整个人群CVD危险的HR值为1.63(1.13~2.36),较高血压弱(HR值为1.76, 95% CI: 1.20~2.59),但该标准诊断的MS在基线无CVD史和糖尿病史的人群中甚至与CVD发病危险无关,HR值为0.74(0.37~1.48),而高血压是其组分中惟一可预测CVD发病危险的因素,HR值为1.81(1.01~3.27)^[15]。另一项对AFCAPS/TexCAPS(空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究)中接受安慰剂治疗的患者(排除糖尿病)采用NCEP-ATPⅢ标准诊断MS,在多因素分析模型中仅高血压和MS是预测终点事件MCEs(包括致死和非致死性心梗,心源性猝死和不稳定心绞痛)危险因素,并且高血压与MCEs发生危险性的关联强于MS,HR值分别1.71(1.16~2.53)和1.4(1.04~1.89)^[18]。

上述结果提示MS预测CVD危险的价值并不独立于其组成成分,如高血压。部分研究结果还显示MS与CVD危险性无关。因此提出控制高血压是否较改善MS患者的多个异常更有临床意义?

美国糖尿病学会与欧洲糖尿病研究学会(EASD)最近发表联合声明认为MS并不存在^[19], Reaven^[20]和Kahn等^[19]提出诊断MS无临床意义,

医生在发现一个CVD危险因子之后,只是看见了冰山的一角,重要的是继续发掘评估潜藏在冰山下的其他危险因子,并积极地治疗各个危险因子,避免用“MS”这个诊断。

总之,在循证医学时代我们需要更多的和更科学的证据来阐明高血压与胰岛素抵抗和MS的关系,以便更加做好高血压和CVD的防治工作。

参 考 文 献

- 1 Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37: 1595-1607.
- 2 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998, 15: 539-553.
- 3 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285: 2486-2497.
- 4 International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf. Accessed 2 September, 2005.
- 5 Goff DC Jr, Zaccaro DJ, Haffner SM, et al. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 2003, 26: 805-809.
- 6 Saad MF, Rewers M, Selby J, et al. Insulin resistance and hypertension: the insulin resistance atherosclerosis study. *Hypertension*, 2004, 43: 1324-1343.
- 7 Muller DC, Elahi D, Pratley RE, et al. An epidemiological test of the hyperinsulinemia-hypertension hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76: 544-548.
- 8 Thomas GN, Critchley JA, Tomlinson B, et al. Obesity, independent of insulin resistance, is a major determinant of blood pressure in Normoglycemic Hong Kong Chinese. *Metabolism*, 2000, 49: 1523-1528.
- 9 Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, et al. Relationship between blood pressure and plasma insulin in non-obese and obese nondiabetic subjects. *Diabetologia*, 1987, 30: 719-723.
- 10 Collins VR, Dowse GK, Finch CF, et al. An inconsistent relationship between insulin and blood pressure in three Pacific Island populations. *J Clin Epidemiol*, 1990, 43: 1369-1378.
- 11 Asch S, Wingrad DL, Barrett-Connor EL. Are insulin and hypertension independently related? *Ann Epidemiol*, 1991, 1: 231-244.
- 12 Irace C, Cortese C, Fiaschi E, et al. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis Role of Elevated Blood Pressure. *Hypertension*, 2005, 45: 597-601.
- 13 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *National Cholesterol Education Program (NCEP). Diabetes*, 2003, 52: 1210-1214.
- 14 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001, 24: 683-689.
- 15 Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*, 2004, 110: 1251-1257.
- 16 Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*, 2004, 173: 309-314.
- 17 Sone H, Mizuno S, Fujii H, et al. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan diabetes complications

- study. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1463-1471.
- 18 Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*, 2004, 93: 136-141.
- 19 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2289-2304.
- 20 Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*, 2006, 83: 1237-1247.

(收稿日期: 2006-10-22)

(本文编辑: 张林东)

代谢综合征与心血管病预防

赵冬, 刘静

代谢综合征(MS)近年来在国内外心血管病防治领域受到越来越多的关注和重视, 国家“十一五”科技规划也将此项研究列为心血管病防治的重点项目。其主要原因是 MS 的研究结果为动脉粥样硬化性疾病的更早期预防提供理论基础。

心脑血管疾病是目前我国国民死亡的首位原因, 占总死亡 40%。根据卫生部心血管病防治中心“中国心血管病 2005 年度报告”^[1]: 我国每年心脑血管病的医疗费用达 1100 亿元人民币。同时, 我国近期进行的关于心脑血管发病死亡趋势的预测研究结果显示, 如果目前不能有效遏制心脑血管病危险因素的上升趋势, 这种上升趋势将与社会人口快速老龄化共同作用, 在未来 5-10 年时间内心脑血管疾病死亡人数将大幅度增加^[2]。2003 年美国哥伦比亚大学对包括中国在内的 5 个发展中国家心血管病对未来经济发展影响的研究报告, 即《和时间赛跑》中发人深省的指出, 这些发展中国家仅有 20 年的窗口期来逆转目前的心血管病上升趋势, 否则, 不断增加的终末期心血管病的巨大负担将极大地遏制这些国家经济发展速度, 极大的危害劳动力人口的健康。我国和其他发展中国家面临的最大挑战不是“是否有能力担负预防心血管病”, 而是“是否有能力担负不预防心血管病”^[3]。在过去几十年间, 我国在心血管病预防上进行了诸多研究, 取得了许多宝贵经验。但重点仍是以单个危险因素的知晓率、治疗率和控制率为防治目标, 即把心血管病防治的第一道防线设在已形成的危险因素的治疗和控制上。因此导致这些危险因素产生的上游因素(不良生活方式、肥胖等)未得到控制, 人群中具有危险因素的相对频率和绝对人数不断增加, 已经成为巨大的社会负担, 其中超过 1/3 的人具有以 MS 为特征的多重危险因素聚

集, 形成心血管病终末期疾病的高发群体。而医疗资源的绝对缺乏和人群中较低的医疗保障覆盖率, 使得以通过治疗已形成的危险因素的策略, 难以真正减缓或逆转我国心脑血管疾病的上升趋势, 且不能遏制人群中多重危险因素人群的不断扩大形成的恶性循环。国家在“十一五”重大疾病防治规划明确提出了防线前移的方向, 这代表预防策略重点将从治疗控制已形成的危险因素前移至预防和遏制危险因素的产生, 特别是多重危险因素的形。这也是 WHO 提倡的适用于发展中国家经济发展模式的慢病预防策略。

国内外大量研究结果表明, 以 MS 为代表的心血管病多重危险因素的聚集现象不是偶然发生的^[4,5]。肥胖、高血压、血脂和糖代谢异常等心血管病危险因素(近年加入凝血系统异常和炎症状态)的共生共存, 实际来源于共同的病理生理基础, 即多重危险因素的发生、发展有共同的根基, 其中中心性肥胖导致的胰岛素抵抗是目前证据最多的学说。而针对其共同病理生理基础的早期干预可以遏制或减少多重心血管病危险因素的形, 达到“一石多鸟”的预防效果。这是 MS 的概念在心血管病防治领域被广泛接受的重要原因。虽然对 MS 研究的一些关键学术问题还存在许多争议和不同的学术观点, 但其在心血管病早期防治中的价值已得到较多的共识。

目前国内外大量的 MS 流行病学研究为进一步认识其危害程度, 探索与心血管病早期预防的关系奠定了良好的基础。已发表的有关 MS 发病率的研究主要有: 美国的 IRAS (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study)、San Antonio Heart Study、墨西哥城糖尿病研究、法国的 DESIR 队列研究和我国台湾的金门队列研究^[6-10]。这些研究阐明了 MS 在不同地区、不同种族人群中的发病趋势, 并分析了肥胖、胰岛素抵抗/高胰岛素血症、肝功能异常和炎症