

· 临床研究 ·

42 例原发性高血压患者血浆网膜素-1 水平及与血压、胰岛素抵抗的关系

黄 瑞¹, 龙莉娟²

(重庆市巫山县人民医院; 1. 重症医学科; 2. 内一科 404700)

摘要:目的 探讨原发性高血压(EH)患者血浆网膜素-1 水平及其与血压、胰岛素抵抗(IR)之间的关系。方法 选择 2010 年 6 月至 2011 年 5 月该院诊断符合 2005 年高血压防治指南诊断标准的住院高血压患者 42 例为 EH 组,选择同期该院健康体检者 38 例作为对照组(NC 组),用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组空腹血浆网膜素-1 浓度,同时测定各组的血压、体质量指数(BMI)、腰臀比、血糖、胰岛素等指标,采用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并分析血浆网膜素-1 与各指标间的相关性。结果 EH 组血浆网膜素-1 水平 $[(18.15 \pm 5.33) \text{ ng/mL}]$ 显著低于对照组 $[(24.37 \pm 6.82) \text{ ng/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。Pearson 相关性分析显示,EH 组血浆网膜素-1 与动脉收缩压(SBP)、BMI、腰臀比(WHR)、胰岛素、HOMA-IR、IL-6、TNF- α 之间呈负相关(r 分别为 -0.371 、 -0.313 、 -0.364 、 -0.272 、 -0.438 、 -0.296 、 -0.217 , $P < 0.05$)。多元逐步回归模型分析显示,SBP、HOMA-IR 是影响血浆网膜素-1 水平的独立危险因素。结论 EH 患者血浆网膜素-1 水平下降,且与 SBP、IR 具有一定的相关性。

关键词:高血压;胰岛素抗药性;网膜素-1

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.13.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)13-1290-03

Plasma omentin-1 level and its relationship with blood pressure and insulin resistance in 42 patients with essential hypertension

Huang Rui¹, Long Lijuan²

(1. Department of ICU; 2. First Department of Internal Medicine, People's Hospital of Wushan County, Wushan, Chongqing 404700, China)

Abstract: Objective To observe the level of plasma omentin-1 in the patients with essential hypertension and its relationship with blood pressure(BP)and insulin resistance(IR). **Methods** 42 patients with essential hypertension and 38 normotensive healthy subjects were studied. Fasting plasma omentin-1 level was assayed by ELISA technique, and the related parameters such as BP, body mass index(BMI), waist hip ratio(WHR), fasting blood glucose(FBG), and insulin(Fins) were measured. According to the typical HOMA model, insulin resistance index(HOMA-IR) was calculated. **Results** The level of plasma omentin-1 in essential hypertension group was significantly lower than that in normotensive healthy subjects $(18.15 \pm 5.33) \text{ ng/mL}$ vs. $(24.37 \pm 6.82) \text{ ng/mL}$, $P < 0.01$. Plasma omentin-1 in the essential hypertension group was negatively related to systolic blood pressure(SBP), BMI, WHR, Fins, HOMA-IR, interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor alpha(TNF- α) ($r = -0.371, -0.313, -0.364, -0.272, -0.438, -0.296, -0.217, P < 0.05$). Multiple regression analysis showed that SBP and HOMA-IR were the independent risk factors of plasma omentin-1 in the patients with essential hypertension. **Conclusion** The plasma omentin-1 is significant lower in the patients with essential hypertension, and there are significant negative correlations between omentin-1 with SBP and IR.

Key words: hypertension; insulin resistance; omentin-1

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与原发性高血压(essential hypertension, EH)的关系是近年来研究的热点,IR 导致高血压的可能机制众说不一。有报道 IR 与高血压的发生、发展密切相关,也有报道 IR 与高血压的关系难以阐明,多数研究支持高血压患者存在 IR^[1-4]。网膜素-1 是近年来发现的一种新的脂肪细胞因子,由网膜脂肪组织特异性分泌。尽管既往没有资料表明网膜素-1 水平与高血压有关,但有资料表明网膜素-1 具有调节代谢、炎症及免疫反应和改善 IR 等多种重要的生物学功能^[5-10]。新近动物实验表明网膜素-1 对大鼠游离血管有舒张作用,其作用机制为网膜素-1 能够诱导大鼠游离血管内皮细胞内一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)第 1 117 位丝氨酸的磷酸化,从而激活 NOS,产生一氧化氮,使血管舒张^[11]。这些均提示网膜素-1 可能在 EH 的发生、发展中具有重要作用,但其具体机制目前还不清楚。本研究比较 EH 患者及

健康对照者血浆网膜素-1 水平并分析其与各指标间的相关性,为阐明网膜素-1 在 EH 的作用机制提供重要的实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2011 年 5 月本院诊断符合 2005 年高血压防治指南诊断标准的住院高血压患者 42 例为 EH 组,其中男 20 例,女 22 例,平均年龄 (53.12 ± 9.10) 岁。选择同期本院健康体检者 38 例作为对照组(NC 组),其中男 18 例,女 20 例,平均年龄 (52.93 ± 10.62) 岁。排除继发性高血压、冠心病、脑血管疾病、糖尿病、多囊卵巢、肾功能不全、甲状腺功能亢进以及炎症、感染性疾病和近 3 周有手术、创伤史的患者。两组患者性别、年龄等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

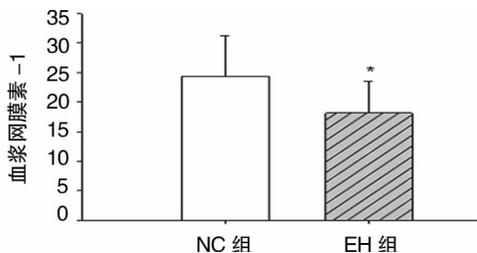
1.2 方法 检测患者的动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、胰岛素、胰岛素

抵抗指数(HOMA-IR)、体质量指数(body mass index,BMI),采集空腹静脉血,测定血浆网膜素-1、胰岛素、空腹血糖(FBG)、血脂等生化指标。其中,血浆网膜素-1 浓度检测采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法(北京爱迪博生物科技有限公司试剂盒),线性范围 0.78~50.00 μg/L,批内变异系数(CV)<5%、批间 CV<10%;FBG 测定采用葡萄糖氧化酶法;胰岛素测定采用放射免疫法(中国原子能科学研究院试剂盒);血脂测定采用 ELISA 法(浙江东瓯生物工程有限公司试剂盒);白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)测定采用 ELISA 法(深圳晶美生物工程有限公司试剂盒);HOMA-IR=[FBG×胰岛素]/22.5。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据采取自然对数转换。组间比较采用 *t* 检验,相关分析采用直线相关分析及多元线性逐步回归模型分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组临床指标见表 1。NC 组,网膜素-1 与 BMI、腰臀比(waist to hip ratio,WHR)、HOMA-IR 呈负相关($r = -0.315, -0.360, -0.327, P < 0.05$)。EH 组,网膜素-1 与 SBP、BMI、WHR、胰岛素、HOMA-IR、IL-6、TNF-α 呈负相关($r = -0.371, -0.313, -0.364, -0.272, -0.438, -0.296, -0.217, P < 0.05$)。控制年龄、BMI、WHR 相关分析显示,网膜素-1 与 SBP 之间相关性依然存在。NC 组,BMI 与 HOMA-IR 是影响网膜素-1 水平的独立危险因素;EH 组,SBP 和 HOMA-IR 是影响网膜素-1 水平的独立危险因素($Y_{网膜素-1} = 6.314 - 0.278 \times SBP - 0.396 \times HOMA-IR$)。EH 组患者的血浆网膜素-1 明显低于 NC 组($P < 0.05$),见图 1。



*: $P < 0.05$, 与 NC 组比较。

图 1 两组血浆网膜素-1 水平柱状图

表 1 两组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	NC 组	EH 组
BMI(kg/m ²)	24.35±5.80	24.52±4.71
WHR	0.87±0.21	0.88±0.17
SBP(mm Hg)	118.50±9.66	154.53±9.20*
DBP(mm Hg)	76.82±8.90	95.33±9.04*
FBG(mmol/L)	4.65±0.58	4.79±0.63
胰岛素(mU/L)	6.80±1.53	9.36±2.01*
HOMA-IR	1.38±0.36	1.95±0.43*
TG(mmol/L)	1.42±0.36	1.48±0.40
TC(mmol/L)	4.30±1.08	4.35±1.28
HDL-C(mmol/L)	1.22±0.43	1.19±0.37
LDL-C(mmol/L)	2.40±0.68	2.43±0.59
IL-6(ng/L)	103.60±11.29	157.13±18.44*
TNF-α(μg/L)	0.81±0.35	1.50±0.48*

*: $P < 0.05$, 与 NC 组比较。

3 讨 论

脂肪是人体维持自身稳态过程中一种重要的内分泌器官,它分泌的很多生物活性因子如瘦素、TNF-α、脂联素、纤溶酶原激活物抑制物-1 等促进了心血管疾病的发生。此外,瘦素、脂联素、纤溶酶原激活物抑制物-1 已证实与高血压的发生密切相关。网膜素-1 是 2003 年发现的,特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子,相对分子质量约为 35 000,由 313 个氨基酸组成,进一步研究发现,网膜素-1 基因主要表达于网膜脂肪组织的血管基质细胞中。是循环血中的主要亚型,可以反映基因的表达水平^[12]。

有研究表明,网膜素-1 血浆浓度在肥胖及肥胖相关性疾病如脂代谢紊乱、冠心病、2 型糖尿病及动脉粥样硬化中较健康者明显下降^[13-14],但在高血压患者中是否存在低网膜素-1 血症还不甚清楚。最近动物实验显示网膜素-1 可诱导大鼠游离血管内皮细胞内 NOS 第 117 位丝氨酸的磷酸化,从而激活 NOS,产生一氧化氮,使血管舒张^[11]。提示网膜素-1 可能在 EH 的发病中具有重要作用,但其具体机制还不十分清楚。

本研究结果显示,EH 组患者血浆网膜素-1 水平明显低于 NC 组,并与 SBP 呈负相关。控制年龄、BMI、WHR 偏相关分析显示,网膜素-1 与 SBP 之间相关性依然存在。多元回归模型分析显示,SBP 是影响网膜素-1 水平的独立因素。进一步表明血清网膜素-1 与高血压的发病机制密切相关,但其具体机制还需进一步研究。

IR 是高血压的又一发病机制。大约 40% 的 EH 患者存在 IR^[15]。本研究结果显示,EH 组胰岛素、HOMA-IR 值明显高于 NC 组。EH 组的血清网膜素-1 水平与胰岛素、HOMA-IR 呈负相关。HOMA-IR 是影响网膜素-1 水平的独立危险因素。提示网膜素-1 水平降低与高血压患者 IR 之间有关联性。究其原因可能为:IR 形成初期引发大量细胞分泌 IL-1β、IL-6、TNF-α 等前炎性细胞因子,引起肝脏合成急性期蛋白(C 反应蛋白等)。此时网膜素-1 维持较高浓度,发挥抗炎作用,与炎性细胞因子相对抗,机体进行自限调节,以期恢复被干扰的稳态,同时通过肌肉组织局部产生网膜素-1,满足炎性细胞过程的过多消耗。但持续慢性应激可引发细胞因子级联反应,使炎性细胞反应扩大和慢性化,同时网膜素-1 的生物合成受到炎性细胞因子的抑制,形成了低网膜素-1 血症,进一步促进炎性细胞因子的释放和炎症过程慢性化,从而加重了 IR。IR 是血管内皮功能的一个重要影响因素;而内皮功能不全又进一步引起血管缩舒功能下降和血压升高。提示网膜素-1 有可能通过 IR 状态的介导影响血管内皮功能,进一步影响血压的水平。

本研究发现,血浆网膜素-1 水平与高血压存在一定内在关系,网膜素-1 可能在多个环节影响高血压的发生和发展,但是否具有独立影响血压的作用,以及其影响血压的机制,降压药物对网膜素-1 的影响等问题由于本研究样本较少,还需以后更加深入的基础研究和大规模的临床研究证实,从而为高血压的防治提供新的思路。

参考文献:

[1] 王志国,杨晔. 高血压合并胰岛素抵抗的新进展[J]. 临床荟萃,2006,21(7):532-533.

- [2] 王志国,杨晔. 胰岛素抵抗与高血压研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(7): 495-496.
- [3] 陆克兴,李天资,潘兴寿,等. 壮族高血压患者胰岛素抵抗的研究[J]. 临床荟萃, 2007, 22(3): 196-197.
- [4] 李光伟. 对胰岛素抵抗与高血压关联研究的思考[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(3): 163-164.
- [5] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose[J]. Diabetes, 2008, 57(4): 801-808.
- [6] Tan BK, Pua S, Syed F, et al. Decreased plasma omentin-1 levels in type 1 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2008, 25(10): 1254-1255.
- [7] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290(6): 1253-1261.
- [8] Senolt L, Polanská M, Filková M, et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(7): 1410-1411.
- [9] Kuperman DA, Lewis CC, Woodruff PG, et al. Dissecting asthma using focused transgenic modeling and functional genomics [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(2): 305-311.
- [10] Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 173(1-3): 96-102.
- [11] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(4): 668-672.
- [12] Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes [J]. Diabet Res Clin Pract, 2010, 88(1): 29-33.
- [13] 冯小萌,徐援. 血浆网膜素与冠心病关系的研究[J]. 中国医师进修杂志, 2009, 32(34): 21-23.
- [14] 矫磊,刘金波,凌明英,等. 网膜素-1、内脂素与新诊断 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东大学学报, 2010, 48(1): 8-16.
- [15] Lind L, Berne C, Lithe UH. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension [J]. J Hypertens, 1995, 13(12 Pt 1): 1457-1462.

(收稿日期: 2011-12-14 修回日期: 2012-02-02)

(上接第 1289 页)

- et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.
- [4] 曾春雪,赵越华,傅迎春. 肾上腺皮质激素联合丙种球蛋白治疗特发性血小板减少性紫癜临床疗效分析[J]. 四川医学, 2010, 31(8): 1123-1124.
- [5] 黄世华. 丙种球蛋白与地塞米松治疗急性重症 ITP 97 例分析[J]. 重庆医学, 2008, 37(21): 2476.
- [6] British commiffee for standards in haematology general haematology task force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy [J]. Br J Haematol, 2003, 120(4): 574-596.
- [7] Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Blood, 2005, 106(7): 2244-2251.
- [8] Buchanan GR, Adix L. Current challenges in the management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 47(5 Suppl): S681-684.
- [9] 何正梅,朱家斌,李玉峰. 短周期大剂量地塞米松加小剂量地塞米松维持治疗特发性血小板减少性紫癜的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2010(15): 2818-2820.
- [10] 张之南. 血液病治疗学 [M]. 北京: 科学文献出版社, 2005.
- [11] Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience [J]. Blood, 2007, 109(4): 1401-1407.
- [12] Panepinto JA, Brousseau DC. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood-diagnosis and therapy [J]. Pediatr Emerg Care, 2005, 21(10): 691-698.
- [13] 杨建忠,李碧玲,吴立德. 丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗特发性血小板减少性紫癜疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2004, 9(12): 48-50.
- [14] Ling Y, Cao X, Yu Z, et al. Circulating dendritic cells subsets and CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone [J]. Eur J Haematol, 2007, 79(4): 310-316.

(收稿日期: 2011-12-09 修回日期: 2012-01-28)