

高血压大家系中胰岛素抵抗与高血压关系的研究

孙 凯¹, 张红叶¹, 田秀珍², 池丽珠², 任福秀², 王颖玲², 鞠振宇¹, 黄晓红¹

(1. 中国医学科学院阜外心血管病研究所 中国协和医科大学阜外心血管病医院 北京 100037; 2. 北京市石景山区中医医院 北京 100043)

Association of Insulin Resistance with Hypertension in an Extended Hypertension Family

SUN Kai, ZHANG Hong-ye, TIAN Xiu-zhen, et al.

(Fu Wai Hospital, Cardiovascular Institute, PUMC & CAMS, Peiking 100037, China)

Abstract Objective To study if insulin resistance is the intermediate phenotype of hypertension in a great family, to explore the association of insulin resistance with hypertension. **Methods** Concentrations of fasting plasma glucose, blood lipid and insulin were measured in all members of this family, and the power of insulin resistance was indicated with IR which calculated in HOMA model. **Results** All member of this family were divide into consanguineous hypertension group (group 1), consanguineous normotensive group (group 2) and affinity normotensive (group 3). There was significant difference in IR between group 1 (group 2) and group 3. The logistic analysis showed that age was the major risk factor of hypertension in consanguineous group, and in affinity group the major risk factors were age and IR.

Conclusions Insulin resistance provided some influence to blood pressure in members of this family, and an advanced study would be needed to explore if insulin resistance is a good intermediate phenotype for hypertension in this extended family. But insulin resistance may be a major risk factor of hypertension in a general population.

key words: hypertension; insulin resistance; media phenotype

摘要 目的 探讨胰岛素抵抗是否为所研究高血压大家系的遗传中间表型, 研究胰岛素抵抗与高血压关系。**方法** 我们在北京石景山区收集到一个高血压大家系, 共 4 代约 220 人, 以该高血压大家系成员为观察对象, 检测其空腹血糖 (FPG), 血脂, 血浆胰岛素 (FINS), 计算胰岛素抵抗指数 (IR) 反映胰岛素抵抗的情况。**结果** 该家系直系成员高血压组和血压正常组 IR 值都显著高于家族旁系血压正常 (亦无高血压家族史) 组。Logistic 回归分析显示在家族直系成员中, 年龄为影响血压的主要因素, 旁系中年龄, IR 为影响血压的主要因素, 而以 IR 对血压的影响最大。**结论** 胰岛素抵抗对该高血压大家系血压水平有一定影响, 能否作为其遗传中间表型尚需进一步研究, 但在该家系居住的同一地区人群中, 胰岛素抵抗是影响血压的重要危险因素, 可能同高血压有共同的遗传因素。

关键词: 高血压; 胰岛素抵抗; 中间表型

原发性高血压是环境因素和遗传因素共同作用的结果。高血压的遗传度约为 20%~60%^[1]。一般认为其遗传作用是由众多微效基因共同作用形成而很难找到起决定作用的主基因。家系研究是目前高血压研究的主要方法, 但由于其高度的遗传异质性,

研究者常常把不同遗传背景的家系放在一起研究, 因而研究效率大大降低。解决这个问题的方法是寻找遗传背景一致的大家系或严格区分核心家系的遗传中间表型。

近年来在高血压的研究中, 高血压与胰岛素抵抗的关系倍受关注, 虽然在因果关系方面还存在着许多争论^[2,3], 但大多数的研究认为高血压和胰岛素抵抗之间显著相关。这些研究强烈提示胰岛素抵抗和

高血压之间可能存在共同的致病因素,胰岛素抵抗可以作为高血压研究的良好中间表型。

本研究利用一个高血压大家系探讨胰岛素抵抗与高血压的关系,同时也为进一步研究该大家系的病因寻找线索。

材料与方法

1 研究对象 本研究的对象为居住在北京石景山区的一个高血压大家系,先证者于1978年阜外医院在石景山区进行心血管病普查时发现,经过20多年的跟踪随访,其脉络基本摸清。共7代约390人进入系谱图,1999年底,我们对该家系进行了体检,现存活4代,年龄在15岁以上的家系成员约220人作为入选对象。高血压诊断标准:按1999年WHO高血压诊断标准,SBP \geq 140 mmHg或DBP \geq 90 mmHg或两周内服降压药者。

2 问卷调查 问卷设计参照863课题“高血压人类遗传资源收集”标准问卷,内容涉及调查对象的一般情况,心血管系统患病史,家族史,生活及饮食习惯等。

3 血压测量 测试前静坐休息10分钟,膀胱排空,30分钟内无吸烟、饮酒(咖啡)等。以台式水银柱血压计测右上肢肱动脉血压,SBP取Korotkof第1音,DBP取第5音,间隔2分钟,重复测量3次,取平均值。

4 实验室检查 抽取空腹12小时静脉血,全套血生化以日立7050生化分析仪完成。空腹胰岛素以放射免疫法测定,批内、批间差异为4.1%、5.0%。胰岛素抵抗指数(IR)=FPG \times FINS/22.5^[4]。

5 统计学处理 计量变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异用 t 检验和协方差分析检验,胰岛素抵抗与血压的关系以logistic回归分析阐述,涉及胰岛素的变量因系非正态分布,作对数转化使之正态化后进入分析。

结果

1 将家系成员分为直系和旁系两组,直系为与该家系有血缘关系的个体,旁系为其配偶。两组之间各因素比较(表1)显示,该家系直系和旁系成员性别分布均匀,无显著差别。两组在FPG、TG、HDL-c和UA无显著差别,而在年龄、BMI和TC,旁系成员显著高于该家系直系亲属,直系组在胰岛素抵抗指数高于旁系组,但概率值 P 接近界值,在现有样本的情况下,还不能肯定得出两组胰岛素抵抗指数有显著差别的结论。 万方数据

表1 该高血压大家系成员一般情况

	直系	旁系	P
人数	150	72	—
男(女)	73(77)	34(38)	0.840
年龄	34.2 \pm 11.2	41.4 \pm 9.4	0.000
BMI	24.5 \pm 5.9	26.9 \pm 3.6	0.003
FPG(mmol/L)	5.6 \pm 1.8	5.6 \pm 1.0	0.932
TG(mmol/L)	1.7 \pm 1.9	1.8 \pm 1.1	0.615
TC(mmol/L)	4.8 \pm 0.9	5.2 \pm 1.0	0.008
HDL-c(mmol/L)	1.2 \pm 0.3	1.2 \pm 0.2	0.310
Li(IR)	1.2 \pm 0.6	0.9 \pm 0.4	0.049
UA(μ mol/L)	208.9 \pm 79.7	214.7 \pm 67.9	0.640

BMI(体重指数);FPG(空腹血糖);TG(甘油三酯);TC(总胆固醇);HDL-c(高密度脂蛋白);IR(胰岛素抵抗);UA(尿酸)。

2 各组间胰岛素抵抗指数的比较 因旁系成员中高血压者和正常血压者可能有着不同的遗传背景,将其划分为一组可能引起偏倚。遂将家系成员分成直系高血压者、直系非高血压者和旁系非高血压者三组,其中旁系非高血压组中排除有高血压家族史者。比较其胰岛素抵抗程度的差异,结果见表2。

表2 各组间IR比较,协方差结果

分组	Li(IR)	SE	P
直系高血压	1.234	0.101	0.018
直系非高血压	1.145	0.058	0.023
旁系非高血压	0.866	0.071	1.000

以上 P 值为各组分别同旁系非高血压组比较,其相互之间比较无显著差别。

经过年龄、性别、体重指数和血脂的校正以后,直系高血压组和直系非高血压组同旁系非高血压组比较有显著差别,而旁系高血压组同旁系非高血压组相比较差别不显著。直系的两组和旁系高血压组之间无显著差别。

3 胰岛素抵抗与高血压的关系 按血压水平将家系成员分为高血压者(1)和正常血压者(0),分别对直系和旁系成员进行logistic回归分析,以血压为因变量,年龄、性别、TG、TC、HDL-c、UA和IR为自变量,经过逐步回归(Backward:LR)后所得结果如下(表3):对直系一组,经逐步回归筛选后(引入概率0.05,剔除概率0.10)留在方程里的变量为年龄,其OR值为1.079。但在筛选条件为引入概率0.05,剔除概率0.15时,既适当放宽剔除概率后,IR即可进入方程,且其OR值为1.953。而在旁系一组,方程里最后剩余的自变量为年龄和IR,且OR值分别为1.141和9.191。

表 3 高血压危险因素 Logistic 回归分析

	自变量	B	S. E.	Sig.	Exp(B)
直系	AGE	0.076	0.028	0.006	1.079
	Constant	-7.828	2.099	0.000	0.000
旁系	AGE	0.132	0.050	0.009	1.141
	IR	2.218	1.011	0.028	9.191
	Constant	-9.431	2.767	0.001	0.000

AGE(年龄);IR(胰岛素抵抗)

讨论

由于高血压病因的复杂性,家系研究中存在着一个不容忽视的问题,就是家系的分型问题。不同家系高血压的原因可能不同,如果简单的将许多高血压的家系放在一起研究,会导致研究效率的大大降低,从而难以得到阳性的结果,这也是许多研究结果差异很大的原因。

人数众多的大家系,既可以提供单一的遗传背景,又可以提供相似的生活环境背景,是进行遗传研究理想的平台。以高血压的中间表型对大家系进行分类,可以为遗传学研究提供帮助,将大家系的研究结果验证于人群,可以为高血压的病因研究提供线索。本研究选择了胰岛素抵抗这一中间表型作为研究对象。

自 Reaven 1988 年提出“代谢综合征”的概念后^[5],关于胰岛素抵抗和高血压的关系的研究引起人们很大的关注,虽然研究结果还存在着一些争议,但高血压和胰岛素抵抗之间显著相关的观点普遍为人们所接受,至少在部分人群中,高血压和胰岛素抵抗有着共同的致病因素。

本研究采用 HOMA 法计算胰岛素抵抗指数,用以反映胰岛素抵抗的情况。以年龄、性别、体重指数、血脂、胰岛素抵抗指数等为自变量,以血压为因变量,对直系和旁系两组分别进行 Logistic 回归分析,逐步法筛选排除后,直系一组中性别、血脂、IR 被排除在方程之外,而年龄可以进入方程。该结果提示年龄对血压的影响较大,IR 对家族直系成员血压的影响不显著。但将剔除概率放宽为 $P=0.15$ 后,IR 即可保留在方程中,且 OR 值为 1.953,其对血压的影响要大于年龄。其原因可能跟家系成员不是独立的个体有关,因家系成员相互之间有血缘关系,有统一的遗传背景,在这种情况下,任何受遗传影响较大的因素,其对血压的真实作用都将受到血缘关系的影响而无法真实的反映出来。年龄对血压的影响不受遗传因素影响,所以在该组中成为影响血压的主要因素。但考

虑其 OR 值仅为 1.079,关联强度较低,提示影响该家系血压的可能另有其它因素。在旁系一组,经过筛选,年龄和 IR 成为影响血压的主要危险因素,特别是 IR 的 OR 值达到 9.191,IR 与血压之间显著相关,考虑到家系成员生活环境类似,排除环境因素的差异后,高度提示 IR 与高血压间有较为一致的遗传学病因。家族旁系成员之间无血缘关系,彼此之间相互独立,其结构和同社区内同年龄阶段的一般人群一致,基本可以反映该人群的情况。提示该人群中高血压和胰岛素抵抗显著相关。

将家族旁系成员中患有高血压和有高血压家族史者排除后,对年龄、性别、体重指数和血脂进行校正,各组间 IR 的差异显示,直系成员无论是否高血压,其胰岛素抵抗指数都显著高于旁系中无高血压且无高血压家族史者。结合 Logistic 回归结果,可以看出胰岛素抵抗对该家系的血压还是有影响的,只是影响作用受到血缘关系的影响,其强度难以准确判断。至于胰岛素抵抗是否为该家系的一个遗传中间表型,尚需进一步研究。

我们在研究中反映胰岛素抵抗情况时采用 HOMA 法计算胰岛素抵抗指数,而没有采用金标准的葡萄糖钳夹法,可能对结果有一定的影响^[6]。另外,家族旁系成员人数较少,将其作为一般人群代表,样本量不足,因此研究结果的稳定性差一些,因此将结果外推的一般人群需要慎重。但其所揭示的趋势还是可信的。

参考文献

- [1] Kurtz T, Spence M. Genetics of essential hypertension[J]. *Am J Med*, 1993, 94: 77-84.
- [2] Hattersley AT, Tooke JE, et al. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease[J]. *Lancet*, 1999, 22: 1789-92.
- [3] Andersen UB, Dige PH, Ibsen H, et al. Insulin resistance, exercise capacity and body composition in subjects with two hypertensive parents[J]. *Hypertension*, 1999, 17(9): 1272-80.
- [4] Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Hemostasis model assessment closely mirror the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity[J]. *Diabetes care*, 2000, 23: 57-63.
- [5] Reaven GM, Swislocki AL, Jeng CY, et al. Effect of enalapril on plasma glucose, insulin and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Horm Metab Res*, 1988 Oct, 20(10): 633-636.
- [6] 李光伟. 当前胰岛素敏感性评估及胰岛素抵抗研究中的某些误区[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(2): 81-83.