

II 型糖尿病伴发高血压病机制探讨 胰岛素抵抗、离子泵致高血压作用

丁国宪 陈家伟 何戎华

摘 要 对未治 II 型糖尿病患者 18 例,未治原发性高血压病患者 37 例,和正常对照 28 例进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),检测血糖和胰岛素水平,同时还测定红细胞膜钠钾泵、钙泵活性。结果显示,糖耐量正常或异常的高血压病患者与对照组相比,存在明显高胰岛素血症,钠钾泵、钙泵活性降低,而 II 型糖尿病伴高血压病患者和下伴高血压病者间比无明显差别。提示高血压病者存在胰岛素抵抗及(或)高胰岛素血症,而糖尿病伴发高血压病与胰岛素有关。胰岛素抵抗不仅影响细胞膜钠钾泵、钙泵的活性还影响其他血压调节的因素。

关键词 II 型糖尿病 高血压 胰岛素抵抗 高胰岛素血症 钠钾泵 钙泵

糖尿病患者高血压病的患病率是非糖尿病人群的 2~3 倍,占 30%~40% 的糖尿病患者有高血压病[国外学者来访报告,1988]。有 83.4% 的高血压病患者糖耐量异常和(或)肥胖^[1]。文献^[2,3]报道高血压病患者存在胰岛素抵抗及(或)高胰岛素血症。作者试图从胰岛素水平测定、红细胞膜钠钾泵和钙泵活性改变,探讨我国汉族糖尿病人群易伴发高血压病的发病机制。

对象和方法

一、对象

II 型糖尿病患者 18 例,原发性高血压病患者 22 例,II 型糖尿病伴高血压病患者 15 例,正常对照 28 例。所有病例均未用口服降糖药、胰岛素及降压药,并且通过体检、眼底检查,心电图或胸部 X 线透视、肝功能、肾功能等检测排除继发性高血压及糖尿病肾病。分为三组(表 1):①糖耐量正常组(NGT);②糖耐量异常组(IGT);③II 型糖尿病组(NIDDM)。每组再根据血压分为高血压病组(HT)和无高血压病组(NHT)。

高血压诊断标准根据收缩压(SBP) ≥ 20 kPa (150 mmHg) 和(或)舒张压(DBP) ≥ 12 kPa (90 mmHg)。糖耐量(GT)分组根据 WHO 标准(1980 年)。

二、方法

1. 血压测量:采取标准袖带汞柱式血压计,测血压前患者休息半小时,取坐位,右上肢测压,以 Korotkoff 第 I 期作为舒张压,间隔 2~5 分钟,测 2 次,取其平均值。

2. 口服葡萄糖耐量试验(75g):按空腹(0 分钟)、餐后 30 分钟、60 分钟、120 分钟四点取血样分别作血糖、胰岛素测定。胰岛素测定用放射免疫法。

3. 钠钾泵、钙泵活性测定^[4]

(1)红细胞膜制备:取静脉血 2ml 加 EDTA 抗凝,洗净红细胞,低渗破膜,高速离心(6000 $\times g$)提取红细胞膜并洗净。以上操作均在 4℃ 条件下完成。

(2)膜蛋白测定:采用 Lowry 改良法,在波长 660nm 处测定吸光度。

(3)离子泵活性测定:采用 Mmuszbek 改良法。①钠钾镁泵反应体系:含膜蛋白、NaCl、KCl、MgCl₂、EGTA、ATP、50mmol/L Tris-盐酸(pH7.4)。②镁泵反应体系除含哇巴因外其余同钠钾镁泵反应体系。③钙镁泵反应体系除含 Ca²⁺ 外其余同镁泵反应体系。反应以加入 ATP 开始,37℃ 水浴 30 分钟后,加入显色剂,在室温下放置 30 分钟后于波长 660nm 比色。离子泵活性用每小时 nmol·p_i/mg 蛋白表示。钠钾泵活性=钠钾镁泵活性-镁泵活性,钙泵活性=钙镁泵活性-镁泵活性。质控指标有批内误差、批间误差、重复性,其变异系数分别为 5%、10% 和 11%。

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院老年医学科(丁国宪),内分泌科(陈家伟、何戎华)

表 1 伴高血压病糖耐量不同组与不伴高血压病组之间比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	糖耐量正常		糖耐量异常		II 型糖尿病	
	无高血压病 (17)	有高血压病 (11)	无高血压病 (11)	有高血压病 (11)	无高血压病 (18)	有高血压病 (15)
年龄(岁)	48.71±11.49	48.73±9.83	52.27±9.31	48.73±14.18	49.33±11.09	50.33±8.95
BMI(kg/m ²)	24.53±10.91	25.87±3.04	25.62±2.08	28.83±4.89	24.35±4.36	25.48±5.03
SBP(kPa)	16.30±2.07	20.49±1.17 ^{△△△}	17.05±1.32	23.13±2.41 ^{△△△}	16.55±1.61	21.13±1.90 ^{△△△}
DBP(kPa)	10.06±0.92	12.75±0.96 ^{△△△}	10.34±0.83	14.53±1.46 ^{△△△}	10.21±1.56	12.83±1.23 ^{△△△}
钠钾泵	159.65±40.45	132.23±25.59 [△]	117.37±17.00	111.28±17.54	114.47±24.84 ^{***}	113.69±31.25 ^{**}
钙泵	164.50±44.09	140.52±42.13	149.33±26.02	110.28±26.33 ^{△△}	119.07±27.06 ^{**}	112.42±35.08 ^{***}

注:()内为例数。与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;与无高血压组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$,^{△△△} $P<0.001$

表 2 伴或不伴高血压病糖耐量不同组的 OGTT 结果($\bar{x} \pm s$)

项 目	糖耐量正常		糖耐量异常		II 型糖尿病	
	无高血压病 (17)	有高血压病 (11)	无高血压病 (11)	有高血压病 (11)	无高血压病 (18)	有高血压病 (15)
血糖(mmol/L)						
0 分钟	5.16±0.85	4.92±0.77	5.67±1.23	5.40±0.67	9.66±3.18 ^{***}	8.44±3.40 ^{**}
30 分钟	7.47±1.49	8.07±1.86	11.50±1.69	9.07±1.55 ^{△△}	15.10±4.56 ^{***}	13.65±6.24 ^{***}
60 分钟	7.59±2.33	7.48±2.41	12.59±2.40	10.34±2.06 [△]	17.41±4.03 ^{***}	15.96±7.28 ^{***}
120 分钟	5.75±1.16	5.25±1.39	8.01±0.97	8.89±3.86 [△]	16.76±4.37 ^{***}	14.28±4.14 ^{***}
AUC	826.49±165.30	826.79±170.15	126.9±149.64	108.55±158.36 ^{△△}	1899.54±452.22 ^{***}	1623.97±653.23 ^{***}
胰岛素(mU/L)						
0 分钟	15.59±4.55	19.96±12.14	29.58±17.07	30.27±24.94	26.38±17.51 [*]	27.11±15.39 ^{**}
30 分钟	70.68±36.57	144.18±104.74 [△]	81.52±36.30	159.96±115.07 [△]	48.65±40.26	52.53±45.43
60 分钟	98.12±65.00	90.09±66.48	15.26±55.13	186.62±101.64 [△]	59.17±48.25	62.52±39.04
120 分钟	68.90±60.20	76.43±56.01	121.20±59.80	160.72±73.02 [△]	56.42±41.14	64.82±40.75
AUC	8972.35±5569.73	1183.36±6560.54	13323.09±4729.75	18787.13±9499.24	6238.94±3841.58	6684.53±3635.66

注:()内为例数。与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;与无高血压组比较,[△] $P<0.05$,

^{△△} $P<0.01$,^{△△△} $P<0.001$

三、统计方法

全部数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间均数的比较,采用 t 检验。

结 果

一、在 NGT 组有、无高血压病之间对比表明,年龄、体重指数(BMI)无明显差异,高血压患者钠钾泵活性明显降低(表 1)。OGTT 试验表明高血压病者糖负荷后 30 分钟胰岛素明显升高(表 2)。

二、在 IGT 组伴或不伴高血压病之间对比表明,年龄、体重指数无明显差异;高血压病者钙泵活性明显降低(表 1)。OGTT 试验表明高

血压病者糖负荷后 30 分钟和 60 分钟血糖及其面积(AUC)明显降低,餐后 120 分钟血糖及餐后 30 分钟、60 分钟、120 分钟胰岛素明显升高(表 2)。

三、在 NIDDM 组伴或不伴高血压病之间对比表明,除血压显著改变外,其他无明显异常(表 1 和表 2)。

四、NIDDM 伴或不伴高血压病与正常对照(NGT+NHT)比较,钠钾泵和钙泵活性均明显下降(表 1)。除血糖明显升高外,空腹胰岛素也明显升高(表 2)。

讨 论

一、高血压病与胰岛素之间关系

1988 年 Reaven^[5]提出 X 综合征 (Reaven 综合征) 及其异常变化, 其中胰岛素抵抗是原发性缺陷, 引起或促进其他异常表现。本研究表明糖耐量正常伴高血压病和糖耐量正常不伴高血压病间体重指数相似, 但前者存在高胰岛素血症, 钠钾泵活性明显降低。糖耐量异常时伴高血压病与不伴高血压病相比, 也存在高胰岛素血症, 钙泵活性明显降低。我们认为高血压病患者存在胰岛素抵抗和 (或) 高胰岛素血症。胰岛素抵抗可能为形成高血压病的一个重要原因。其机制是胰岛素抵抗直接使细胞膜钠钾泵活性下降, 或通过改变细胞膜钙调蛋白含量及 (或) 钙调蛋白磷酸化使钙泵活性下降, 细胞内钙及 (或) 钙含量增加, 从而使血管壁紧张性及对血管收缩物质的反应性增加, 导致血压升高。

二、高血压病与 II 型糖尿病之间关系

在 NIDDM 组有、无高血压病之间胰岛素水平无明显变化, 钠钾泵、钙泵活性也无明显变化。这可能与 NIDDM 者胰岛素抵抗持续存在, 尤其当空腹血糖 $>11.1 \text{ mmol/L}$ 时产生胰岛细胞“中毒”现象, 胰岛细胞将不能代偿性分泌胰岛素, 血浆胰岛素水平明显降低, 因此不像糖耐量异常者存在明显餐后高胰岛素血症。但由于存在胰岛素抵抗, 所以 NIDDM (有、无高血压病) 和正常人群相比, 钠钾泵、钙泵活性下降^[6]。

胰岛素抵抗及 (或) 高胰岛素血症不仅影响钠钾泵、钙泵, 还影响肾脏水钠潴留、交感神经系统、肾素-血管紧张素系统、血管扩张的激素、血管壁紧张力等。高血压病正是由这些因素协同作用所致^[7]。虽然高血压病、II 型糖尿病都和

胰岛素抵抗及 (或) 高胰岛素血症有关, 但它们都是异质性的多基因、多因素影响的疾病。DeFronzo 等认为 II 型糖尿病、高血压病是高胰岛素血症分别作用于不同的基因 (糖尿病有关的基因、钠-氢交换基因) 所引起^[8]; 且 II 型糖尿病、高血压病二者的胰岛素抵抗所形成的后果、强度及影响的代谢范围不同: 高血压病仅影响糖的无氧代谢, II 型糖尿病既影响糖的无氧代谢, 还影响糖的有氧代谢、脂肪代谢。因而高血压病、II 型糖尿病二者虽密切相关, 但不始终并存^[9]。

参考文献

1. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*, 1985, 75:809.
2. Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP. Insulin sensitivity and hypertension. *Hypertension*, 1990, 8 (suppl 8):S169.
3. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*, 1990, 39:167.
4. 徐友涵. 一种简便、灵敏的 ATP 酶活性测定法. *生物化学与生物物理进展*, 1986, 4:64.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37:1595.
6. DeFronzo RA. β -cell, muscle, liver, a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 1988, 37:667.
7. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*, 1992, 19:403.
8. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. *Diabetes Care*, 1991, 14:173.
9. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl J Med*, 1987, 317:350.

(收稿:1993-10-28 修回:1995-01-27)