

高血压患者非对称性二甲基精氨酸与胰岛素抵抗的变化及奥美沙坦的干预作用

刘群威^{1△} 周胜华¹ 沈向前¹ 张铭²

[摘要] **目的:**观察高血压患者非对称性二甲基精氨酸(ADMA)与胰岛素抵抗(IR)的变化,探讨奥美沙坦的干预作用。**方法:**选择原发性高血压患者85例,采用稳态模式评估法(HOMA)评价IR,将高血压患者分为伴IR组51例,和无IR组34例。另选择22例健康体检者作为对照组。所有受试者均检测血糖、胰岛素、ADMA水平,并评估IR。观察高血压患者经奥美沙坦治疗前后上述指标的变化。**结果:**①血清ADMA水平及IR指数在伴IR组中显著高于无IR组和对照组(均 $P<0.01$),无IR组血清ADMA水平显著高于对照组($P<0.05$);②Pearson相关分析显示,在高血压患者中:血清ADMA与IR指数显著相关($r=0.388, P<0.01$);③与治疗前相比,奥美沙坦能显著降低血清ADMA水平($P<0.05$)。**结论:**①高血压合并IR患者ADMA水平显著升高,ADMA的异常增高可能与高血压发病有关;②ADMA升高与IR具有相关性;③奥美沙坦能降低血清ADMA水平,且可能与改善IR有关。

[关键词] 高血压;非对称性二甲基精氨酸;胰岛素抵抗;奥美沙坦

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.02.020

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Change of asymmetric dimethylarginine and insulin resistance in essential hypertension patients and the effect of olmesartan

LIU Qunwei¹ ZHOU Shenghua¹ SHEN Xiangqian¹ ZHANG Ming²

(¹Department of Cardiology, Xiangya Second Hospital of Central South University, Changsha, 410007, China; ²Department of Cardiology, Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University)

Corresponding author: LIU Qunwei, E-mail: liuliuaf@126.com

Abstract Objective: To observe the change of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and insulin resistance (IR) in essential hypertension patients and explore the effect of olmesartan. **Method:** All 85 patients with essential hypertension were recruited. Homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) was applied to estimate insulin resistance. Fifty-one patients were classified as essential hypertension with IR group (IR group), and 34 as without IR group (non-IR group). Another 22 healthy individuals were selected as control group. Levels of fasting serum glucose, insulin and ADMA were measured. HOMA-IR was calculated as a measure of insulin resistance. The changes of indexes above were observed before and after treatment of olmesartan in essential hypertension. **Result:** ①Serum concentration of ADMA and HOMA-IR were significantly increased in EH with IR as compared with those in EH without IR and controls ($P<0.01, P<0.01$), the levels of ADMA in EH without IR were significantly higher than those in controls ($P<0.05$). ②In patients with EH, Pearson correlation analysis shows that levels of ADMA were positively correlated with HOMA-IR ($r=0.388, P<0.01$). ③Olmesartan can significantly decrease the level of ADMA as compared with those unintervened by Olmesartan ($P<0.05$). **Conclusion:** ①The level of serum ADMA significantly is higher in patients with essential hypertension complicated IR than in without IR, the abnormal increase of ADMA may be related to the pathogeny of EH. ②The abnormal increase of ADMA is closely related to IR. ③Olmesartan may decrease the level of ADMA and probably be related to the improvement of IR.

Key words essential hypertension; asymmetric dimethylarginine; insulin resistance; olmesartan

非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是新发现的心血管疾病危险因素

子,是由内皮细胞产生的内源性一氧化氮合成酶(NOS)抑制物,ADMA通过竞争性抑制NOS从而使NO的生成减少,NO水平下降,血管舒张功能不全。目前有临床观察发现,高血压患者存在ADMA水平升高,并且多伴有胰岛素抵抗(IR),而后者使胰岛素作用于血管内皮细胞并使其上调NOS表达

¹中南大学湘雅二医院心血管内科(长沙,410007)

²首都医科大学附属安贞医院心内科

△现工作于北京大学民航总医院心内科(北京,100123)

通信作者:刘群威, E-mail: liuliuaf@126.com

的功能降低,从而抑制 NO 的产生,造成内皮功能失调。奥美沙坦为新型血管紧张素 II 受体拮抗剂,其与血清 ADMA 水平之间的关系尚未见有报道。本研究观察伴 IR 及无 IR 的高血压患者,分析血清 ADMA 水平及其与 IR 的相关性,并探讨奥美沙坦干预的影响及其可能机制。

1 对象与方法

1.1 对象

选择原发性高血压患者 85 例,年龄 38~76 岁,其中男 44 例,女 41 例。所有患者均符合 1999 年世界卫生组织和国际高血压学会(WHO/ISA)的高血压诊断标准,即收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,病程 < 5 年,并排除继发性高血压、糖尿病、冠心病、肝肾功能不全及内分泌等疾病。入选者未接受减肥、调脂、降糖治疗,亦未接受过抗高血压药物治疗或已停药所有降血压药物两周或两周以上者。根据 IR 指数(HOMA-IR),将 85 例高血压患者分为伴 IR 组(IR 组)与不伴 IR 组(无 IR 组)。其中 IR 组 51 例,年龄 38~76(50.8 \pm 8.0)岁,男 26 例,女 25 例;无 IR 组 34 例,年龄 41~73(51.1 \pm 8.5)岁,男 19 例,女 15 例。另选择门诊健康体检者 22 例作为对照组,年龄 36~60(47.8 \pm 7.9)岁,男 12 例,女 10 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 所有受试者均在禁食 12 h 后于清晨空腹采静脉血,当天送检。检测血糖(FBS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。另采静脉血 5 ml,置于促凝管中,摇匀,离心(3 000 $\times g$)收集上层血清,分装 BP 管后存于-70 $^{\circ}C$ 冰箱内,待测血清胰岛素(FIN)和 ADMA。

1.2.2 奥美沙坦干预 32 例高血压伴 IR 患者和 33 例高血压无 IR 患者,分别给予奥美沙坦(商品名奥坦,日本第一三共公司生产)20 mg, qd, 疗程 12 周。治疗前后行动态血压监测仪检查,记录并储

存 24 h 平均收缩压和舒张压,记录时间 24 h。

1.3 观察指标

1.3.1 生化指标测定 采用葡萄糖氧化酶法测 FBS,酶法测 TC、TC、HDL-C、LDL-C,均在日立 7 060/911 全自动生化分析仪上完成。

1.3.2 FIN 的测定 采用放射免疫法测定 FIN,试剂盒购自中国原子高科股份有限公司,由同位素科检测完成。采用稳态模式评估法(homeostasis model assessment, HOMA)评估 IR, HOMA-IR = FBS(mmol/L) \times FIN(mU/L) / 22.5。参照上海地区人群调查结果, HOMA-IR ≥ 2.8 为 IR。

1.3.3 血清 ADMA 浓度的测定 用酶联免疫法测定血清 ADMA 浓度(ADMA 试剂盒,美国 ADL 公司)。

1.4 统计学处理

应用统计软件包 SPSS11.5 进行统计学分析。因 FIN、HOMA-IR 和 TG 为非正态分布资料,分别取自然对数,转换成正态分布后进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;各组间比较采用单因素方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。指标间关系采用 Pearson 相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

各组一般临床资料见表 1。

2.2 各组血清 ADMA 水平

对照组、无 IR 组和 IR 组的血清 ADMA 水平分别是(1.29 \pm 0.19) μ mol/L、(1.54 \pm 0.20) μ mol/L 和(1.82 \pm 0.17) μ mol/L。3 组之间均差异有统计学意义(均 *P* < 0.05)。

2.3 血清 ADMA 与其他危险因素的关系

相关性分析显示,ADMA 与 HOMA-IR 及 FIN 呈正相关(*r*=0.388、0.367,均 *P* < 0.01),与 HDL-C 呈负相关(*r*=-0.319, *P* < 0.05),而与年龄、BMI、收缩压、舒张压、FBS、TG、TC、LDL-C 等均无显著相关性。

表 1 各组一般临床资料

Table 1 General data

$\bar{x} \pm s$

组别	BMI	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	FBS/(mmol \cdot L $^{-1}$)	TG/(mmol \cdot L $^{-1}$)
对照组(22 例)	21.17 \pm 2.06	112.6 \pm 9.7	74.2 \pm 6.8	4.86 \pm 0.32	1.12 \pm 0.47
无 IR 组(34 例)	22.10 \pm 1.80	160.4 \pm 12.3 ¹⁾	97.5 \pm 8.0 ¹⁾	5.01 \pm 0.35	1.19 \pm 0.54
IR 组(51 例)	25.23 \pm 1.40 ¹⁾²⁾	161.2 \pm 11.7 ¹⁾	98.8 \pm 7.8 ¹⁾	5.94 \pm 0.46 ¹⁾²⁾	2.51 \pm 0.55 ¹⁾²⁾
组别	TC/(mmol \cdot L $^{-1}$)	HDL-C/(mmol \cdot L $^{-1}$)	LDL-C/(mmol \cdot L $^{-1}$)	FIN/(mU \cdot L $^{-1}$)	HOMA-IR
对照组(22 例)	4.72 \pm 1.04	1.29 \pm 0.22	2.89 \pm 0.54	6.24 \pm 0.16	1.34 \pm 0.36
无 IR 组(34 例)	4.85 \pm 1.06	1.39 \pm 0.23	2.96 \pm 0.77	6.29 \pm 0.15	1.40 \pm 0.14
IR 组(51 例)	5.19 \pm 1.03 ¹⁾	1.20 \pm 0.26 ²⁾	3.01 \pm 0.67	8.70 \pm 2.30 ¹⁾²⁾	2.29 \pm 0.30 ¹⁾²⁾

与对照组比较,¹⁾*P* < 0.01 ;与无 IR 组比较,²⁾*P* < 0.01 。

2.4 奥美沙坦治疗前后 ADMA 水平

奥美沙坦治疗 12 周前后 ADMA 水平见表 2。

表 2 奥美沙坦干预前后血 ADMA 水平

Table 2 Levels of ADMA before and after asymmetric treatment $\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$

组别	干预前	干预后
无 IR 组 (33 例)	1.58 ± 0.16	1.31 ± 0.13 ²⁾
IR 组 (32 例)	1.83 ± 0.18 ¹⁾	1.41 ± 0.14 ²⁾

与无 IR 组干预前比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与同组干预前比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

许多高血压病患者合并 IR, IR 也是公认的冠心病危险因素之一。ADMA 是 L-精氨酸类似物, 由含甲基化精氨酸残基的蛋白质在蛋白精氨酸 N-甲基转移酶的催化作用下水解生成, 是血管内皮功能失调新的危险因素^[1]。ADMA 通过浓度依赖性, 与 L-精氨酸竞争结合 NOS, 从而诱导 NOS 失偶联, 使 NO 生成减少, 血管舒张功能降低, 并产生超氧阴离子, 诱导氧化应激使内皮功能损伤进一步加剧。研究发现, 心血管疾病危险因素常与 IR 综合征共同存在, 在 IR 下, 内皮功能不全与 ADMA 水平显著相关^[2-3]。本研究也发现, 高血压组血清 ADMA 水平明显高于对照组, 提示 ADMA 与高血压的发生有关。在高血压患者中, 与无 IR 组比较, IR 组血清 ADMA 水平显著升高, 提示 ADMA 与 IR 相关。此外, Pearson 相关分析也进一步显示, 高血压患者的血清 ADMA 与 HOMA-IR 显著相关。证实国内高血压人群 ADMA 与 IR 正相关, 并可能共同在高血压发生发展过程中起到重要作用。

临床研究表明, ADMA 参与高血压发生发展的可能机制有: ① ADMA 抑制 NOS, 减少 NO 合成, 增加氧自由基生成, 促进细胞增殖并加重内皮功能损伤。② ADMA 抑制小动脉张力剪应力诱导 NO 释放和舒张效应, 并能引起超氧中介升高^[4]。③ ADMA 可显著抑制内皮细胞 NO 的生成, 增加的氧自由基能加速内皮细胞衰老, 促进内皮细胞凋亡^[5]。奥美沙坦降低血清 ADMA 水平的可能机制是: 奥美沙坦通过阻断血管紧张素 II 的致炎等广泛生物学效应, 一方面可能通过提高二甲基精氨酸二甲胺水解酶 (DDAH) 活性, 将更多 ADMA 水解成瓜氨酸和二甲胺; 另一方面促进胰岛素在作用于内皮细胞过程中的信号转导, 以改善胰岛素敏感性。从而共同降低 ADMA 水平。此外, 有更多证据显示, 高血压伴 IR 患者内皮功能障碍明显, 而 ADMA 能敏感预测血管内皮功能, IR 改善的同时常伴有 ADMA 水平降低^[6]。

然而, 本研究虽提示 IR 与血清 ADMA 存在相关性, 但二者之间如何相互作用的机制尚不十分清楚。目前已有研究表明, 在 IR 状态下, 内皮细胞产生 ADMA 显著增加, 这种增加与血糖增高和游离脂肪酸增多抑制 DDAH 的活性有关。DDAH 功能失调所致的 ADMA 代谢减少可能是多种心血管疾病 ADMA 升高的主要原因。此外, ADMA 可通过影响骨骼肌细胞胰岛素信号转导途径中关键分子的表达, 以及通过损害脂肪细胞对葡萄糖的利用, 诱导 IR 的发生, 在与高脂相关的 IR 状态中, 常伴有 ADMA 的升高^[7]。故此, ADMA 与 IR 之间可能是互相影响、相互作用的。

随着人们对心血管疾病危险因素认识的深入, IR 作为代谢综合征的中心环节且与高血压发生相关, 越来越得到重视。改善 IR 无疑给心血管疾病患者带来益处, 鉴于 ADMA 水平升高是导致多种心血管疾病内皮功能不全的关键因素之一, 是心血管疾病新的危险因素, 与 IR 密切相关, 把控制 ADMA 水平作为防治 IR 的新靶点, 可能为高血压等心血管疾病的防治提供新的途径。

参考文献

- [1] COOKE J P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 20: 2032-2037.
- [2] FLISER D, KIELSTEIN J T, HALLER H, et al. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2003, (84): S37-40.
- [3] MANN J F, GERSTEIN H C, FLOREA I, et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency [J]. *Kidney Int Suppl*, 2003, 84: S192-196.
- [4] TOTB J, RACZ A, KAMINSKI P M, et al. Asymmetric dimethylarginine inhibits shear stress-induced nitric oxide release and dilatation and elicits superoxide-mediated increase in arteriolar tone [J]. *Hypertension*, 2007, 49: 563-568.
- [5] JING D J, JIA S J, DAI Z, et al. Asymmetric dimethylarginine induce apoptosis via p38MAPK/caspase-3-dependent signaling pathway in endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 94: 529-539.
- [6] YI T N, ZHAO H Y, ZHANG J S, et al. Effect of aspirin on high glucose-induced senescence of endothelial cells [J]. *Chin Med J*, 2009, 122: 3055-3061.
- [7] MCLAUGHLIN T, STUHLINGER M, LAMENDOLA C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant and fall with weight loss [J]. *J Clin Endocrin Metab*, 2006, 91: 1896-1900.

(收稿日期: 2013-05-07 修回日期: 2013-11-16)