

“十二五”国家重点图书出版规划项目



METABOLIC
SYNDROME
PHARMACOTHERAPEUTICS

代谢综合征 药物治疗学

主编 张石革

“十二五”国家重点图书出版规划项目

代谢综合征 (MetS) 诊断标准与防治

代谢综合征 (MetS) 诊断标准与防治

METABOLIC
SYNDROME

PHARMACOTHERAPEUTICS

代谢综合征 药物治疗学

主编 张石革

北京科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

代谢综合征药物治疗学/张石革主编. —北京:北京科学技术出版社, 2014. 8
ISBN 978-7-5304-7102-9

I. ①代… II. ①张… III. ①代谢病-综合征-药物治疗法 IV. ①R589.05

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第057836号

代谢综合征药物治疗学

主 编:张石革

责任编辑:夏 乐

责任校对:黄立辉

责任印制:张 良

出 版 人:曾庆宇

出版发行:北京科学技术出版社

社 址:北京西直门南大街16号

邮政编码:100035

电话传真:0086-10-66135495(总编室)

0086-10-66113227(发行部)

0086-10-66161952(发行部传真)

电子信箱:bjkjpress@163.com

网 址:www.bkydw.cn

经 销:新华书店

印 刷:三河国新印装有限公司

开 本:787mm×1092mm 1/16

字 数:850千

印 张:28.75

版 次:2014年8月第1版

印 次:2014年8月第1次印刷

ISBN 978-7-5304-7102-9/R·1752

定 价:95.00元



京科版图书,版权所有,侵权必究。

京科版图书,印装差错,负责退换。

《代谢综合征药物治疗学》编委会

名誉主编 高润霖(中国医学科学院阜外心血管病医院)

金有豫(首都医科大学)

主 编 张石革(北京积水潭医院)

主 审 史轶蘩 孙忠实 王澍寰 王 文 王汝龙

杨文英 曾正陪

编 委(按姓氏笔画排序)

刘治军(卫生部北京医院)

齐晓琰(首都医科大学附属北京宣武医院)

沈 素(首都医科大学附属北京友谊医院)

张石革(北京积水潭医院)

周 颖(北京大学第一医院)

赵志刚(首都医科大学附属北京天坛医院)

郝红兵(首都医科大学附属北京安定医院)

胡永芳(北京大学第三医院)

修赤英(首都医科大学附属北京同仁医院)

徐小薇(中国医学科学院北京协和医院)

前 言

伴随社会经济飞速发展和生活方式、饮食结构的改变,人们的体力活动明显减少而摄入热量却明显增多,造成体内能量过剩。一组复杂的代谢紊乱症候群(代谢综合征)正悄然袭来,由其导致的终点事件,包括心脑血管疾病、糖尿病、血栓性疾病正严重威胁着人类健康。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是多种代谢成分异常聚集的病理状态,为具有胰岛素抵抗的病理、生理特点的代谢性疾病的总和,其簇集发生可能与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关,包括微量白蛋白尿、高尿酸血症、促炎症状态(C反应蛋白)增高及促血栓状态(纤维蛋白原增高和纤溶酶原抑制物-1)增高。上述多种成分聚集出现在同一个体中,使罹患心脑血管疾病的风险大为增加。

代谢综合征的基础是中心性肥胖,核心是胰岛素抵抗。产生胰岛素抵抗的原因十分复杂,涵盖遗传性因素(基因缺陷)和获得性因素(环境因素)。基因缺陷可发生在胰岛素受体和受体后信号转导的各个途径,获得性因素包括胰岛素受体抗体、胰岛淀粉样多肽、高胰岛素血症、高血压、高血糖、高脂血症、高尿酸血症、微量白蛋白尿、动脉粥样硬化、生活方式及饮食结构不合理等。

1988年,国外学者 Reaven 将血脂异常、高血压、糖尿病三者作为一体,提出“X-综合征(X-Syndrome)”概念,并把胰岛素抵抗作为X-综合征的主要特点。鉴于其与多种代谢相关疾病的密切关系,1997年 Zimmet 等主张将其命名为代谢综合征。1999年世界卫生组织首次对代谢综合征进行定义,随后美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南Ⅲ(NCEP-ATPⅢ)、欧洲胰岛素抵抗工作组(EGIR)和美国临床内分泌医师学会(AACE)等基于不同目的,对代谢综合征做了不同的定义,其危险指标均有差异。

2004年中华医学会糖尿病学分会根据当时已有的我国人群代谢综合征的流行病学资料分析结果,建议中国人代谢综合征的判断标准如下(简称2004年CDS建议)。具备以下的三项或更多项者判定为代谢综合征:①体重指数(body mass index, BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$;②血三酰甘油(triglyceride, TG) $\geq 1.70\text{mmol/L}$ (150mg/dl);③男性空腹血高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-ch) $< 0.9\text{mmol/L}$ (35mg/dl)、女性空腹血高密度脂蛋白 $< 1.01\text{mmol/L}$ (39mg/dl)或血液黏度高于正常者;④血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$;⑤空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $\geq 6.1\text{mmol/L}$ (110mg/dl)或糖负荷后2小时血糖(2-hours postprandial glucose, 2hPG) $\geq 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dl)或有糖尿病史。

近两年新的研究资料表明,空腹血糖在 $5.6 \sim 6.1\text{mmol/L}$ (100 ~ 110mg/dl)时,糖尿病发生的风险已经增加了3~4倍。此外,在对资料进一步的分析中见到,中国人 BMI $> 25\text{kg/m}^2$ 人群的相应的腰围在男性中约为90cm,女性约为85cm。根据我国低HDL-ch的诊断切点为 1.04mmol/L (40mg/dl),故在2004年CDS建议基础上,对代谢综合征的组分量化指标中进行修订如下。具备以下的三项或三项以上:①腹部肥胖:腰围男性 $> 90\text{cm}$,女性 $>$

85cm;②血 TG $\geq$ 1.70mmol/L(150mg/dl);③血 HDL - ch < 1.04mmol/L(40mg/dl);④血压 $\geq$ 130/85mmHg;⑤有糖尿病症状(高血糖所致的多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视物模糊等急性代谢紊乱表现)+随机血糖 $\geq$ 11.1mmol/L(200mg/dl)或空腹(至少8小时未摄入热量)血糖(FPG) $\geq$ 7.0mmol/L(126mg/dl),葡萄糖负荷后2小时血糖 $\geq$ 11.1mmol/L(200mg/dl)或餐后2小时血糖 $\geq$ 7.8mmol/L(140mg/dl)或已确诊为2型糖尿病患者。

代谢综合征(高血压、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症、肥胖症)已成为心脑血管疾病的等危症,严重威胁着人类健康。同时高血脂、高血压、糖尿病等可致血栓性和动脉粥样硬化等疾病。在动脉内壁不平滑(损伤、管腔狭窄、闭塞、痉挛)、动脉粥样硬化不稳定斑块破裂基础上的血小板黏附或聚集,是血栓形成而致急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)包括心肌梗死、不稳定型心绞痛、心房颤动、肺栓塞、缺血性脑卒中等缺血事件的始动因素;是冠心病等危症,已成为全球人群疾病中的首要致死原因,严重威胁着人类的健康和生命的延续,造成伤残和医疗费用迅猛增长。因此,评估危险因素时,应注意患者自身的危险因素,指导治疗性生活方式干预,积极进行药物治疗。

作为国内首部关于代谢综合征药物治疗学的著作,本书旨在对高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症/痛风和高体重/肥胖的药物治疗进行论述,并对代谢综合征所致的急性冠脉综合征、血栓性疾病、脑卒中等病略做介绍,对治疗药物包括抗高血压药、抗糖尿病药、调节血脂药、抗痛风药、减重药、抗凝血药、抗血小板药、溶栓药(促纤维蛋白溶解剂)的全况进行介绍,包括药品名称、上市概况、药理作用、作用机制、药物动力学、适应证、用法用量、不良反应、临床评价、禁忌证、注意事项、药物相互作用、制剂规格等。

本书理论依据雄厚、坚实,疾病治疗原则和治疗监护的核心理论、内容均依据卫生部《中国国家处方集》(2010年版)、《中国药典临床用药须知》(2010年版)、《中国高血压防治指南》(2010年修订版)、《中国糖尿病防治指南》(2008年修订版)、《中国成人血脂异常防治指南》(2007年修订版)、《英国BSR & BHPR痛风急性期治疗指南》中精髓,并结合作者的丰厚临床经验撰写。另引用的医药学文献数量浩大,国外包括 *Lancet*, *N Engl J Med*, *JAMA*, *Drugs*, *J Am Coll Cardiol*, *J Hypertens*, *Diabetes Care*, *Circulation*, *Cardiovasc Drug Rev*, *Am J Cardiovasc Drugs*, *Diabetes*, *Diabetes obesity & metabolism*, *J Clin Endocrinol Metab*, *Cardiovasc Diabeto* 等;国内有《中华高血压杂志》《中华内科杂志》《中华内分泌杂志》《中国药理学杂志》《中华肾脏病杂志》《中华内分泌代谢杂志》《中华全科医学杂志》《中国新药与临床杂志》《中国药房杂志》《中国医院用药评价与分析杂志》等256种学术期刊3000多条文献,对药物作用机制、药代动力学、不良反应、临床评价和循证医学的结论进行报道和汇总,对药物治疗中的药学监护点(注意事项、监护要点、特殊提示、特殊人群的应用)进行罗列和分析。学术理论严谨、内容实际可靠。本书可为广大临床医疗、医药科研、临床药理、临床药学等专业的同仁们在疾病治疗和案例分析中提供借鉴和参考。

《代谢综合征药物治疗学》选题新颖,作为国内首创,不但填补学科的空白,还有助于临床一线工作者(尤其是内分泌、心血管、神经、药学领域)学习、借鉴和应用。

正值书稿编排之际,曾为本书指导和审核的史轶蘩、王澍寰院士先后离世,不胜悲痛。仅以本书追思,感恩铭德。

编者

目 录

第一章 代谢综合征的概述	1
一、代谢综合征的发病机制	1
二、代谢综合征与基础疾病	1
三、代谢综合征的治疗原则	4
第二章 高血压与抗高血压药	6
第一节 高血压概述	6
一、血压与高血压的分类	6
二、病因与发病机制	7
三、临床表现及并发症	9
四、治疗	10
第二节 抗高血压药合理应用原则与治疗监护	13
一、分类	13
二、合理应用原则	15
三、抗高血压药物治疗监护	23
第三节 利尿剂	26
一、作用机制和分类	26
二、利尿剂的临床应用和在高血压指南中的地位	29
三、利尿剂的不良反应与应用中的问题	30
乙酰唑胺 ^[典,基,医保-甲、乙]	32
呋塞米 ^[典,基,医保-甲]	34
布美他尼 ^[典,医保-乙]	37
阿佐塞米	38
托拉塞米 ^[医保-乙]	39
依他尼酸 ^[典,医保-乙]	41
天尼酸	42
氢氯噻嗪 ^[典,基,医保-甲]	43
环戊噻嗪	46
苧氟噻嗪 ^[典]	48
氯噻酮 ^[典]	49
吲达帕胺 ^[典,基,医保-甲]	51

阿米洛利 ^[典, 医保-乙]	53
氨苯蝶啶 ^[典, 基, 医保-甲]	54
螺内酯 ^[典, 基]	55
依普利酮	58
甘露醇 ^[典, 基, 医保-甲]	60
山梨醇	61
第四节 钙通道阻滞剂	62
一、钙通道与钙通道阻滞剂	62
二、钙通道阻滞剂的药效学	63
三、钙通道阻滞剂的药动学	64
四、钙通道阻滞剂的临床应用	65
硝苯地平 ^[典, 基, 医保-甲、乙]	66
尼莫地平 ^[典, 基, 医保-甲、乙]	68
尼卡地平 ^[典, 医保-乙]	70
拉西地平 ^[医保-乙]	73
尼索地平 ^[典]	74
尼群地平 ^[典, 基, 医保-甲、乙]	76
氨氯地平 ^[医保-乙]	80
左氨氯地平	82
尼伐地平	84
伊拉地平	85
巴尼地平	87
西尼地平 ^[医保-乙]	88
马尼地平	90
乐卡地平 ^[医保-乙]	91
阿折地平	92
阿雷地平	94
第五节 血管紧张素转换酶抑制剂	95
一、药理学研究进展	95
二、在抗高血压上应用和临床评价	96
卡托普利 ^[典, 基, 医保-甲]	98
依那普利 ^[基, 医保-甲]	100
喹那普利	102
贝那普利 ^[医保-乙]	103
雷米普利	105
福辛普利	107
赖诺普利	108
西拉普利	110

培哚普利 ^[医保-乙]	112
地拉普利	114
莫昔普利	115
螺普利	117
咪达普利	118
佐芬普利	119
第六节 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	120
一、药理学研究进展	121
二、在抗高血压上应用和临床评价	122
氯沙坦	123
缬沙坦 ^[典, 医保-乙]	124
厄贝沙坦 ^[医保-乙]	126
替米沙坦 ^[医保-乙]	128
坎地沙坦酯 ^[医保-乙]	130
奥美沙坦酯	132
阿齐沙坦酯	135
第七节 肾素抑制剂	136
阿利克仑	137
第八节 肾上腺素能受体拮抗剂	139
一、 β 受体拮抗剂的作用机制	139
二、 β 受体拮抗剂的临床应用	140
普萘洛尔 ^[典, 基, 医保-乙]	142
噻吗洛尔 ^[典, 基, 医保-甲]	144
倍他洛尔 ^[医保-乙]	147
美托洛尔 ^[典, 基, 医保-甲、乙]	148
拉贝洛尔 ^[医保-乙]	150
比索洛尔 ^[典, 医保-乙]	151
阿罗洛尔 ^[医保-乙]	154
索他洛尔 ^[典, 医保-乙]	155
卡维地洛 ^[典, 基, 医保-乙]	157
萘哌地尔	161
哌唑嗪 ^[典, 基]	162
多沙唑嗪	164
阿夫唑嗪	165
特拉唑嗪 ^[典, 基]	166
第九节 其他抗高血压药	168
吡那地尔	168
甲基多巴 ^[典, 基, 医保-乙]	169

双胍屈嗪 ^[典,基]	170
米诺地尔 ^[典,基,医保-乙]	172
二氮嗪 ^[基,医保-乙]	173
乌拉地尔 ^[医保-乙]	174
吲哚拉明	176
硝普钠 ^[典,基]	177
非诺多泮	178
可乐定 ^[典,医保-乙]	179
利血平 ^[典,基,医保-甲乙]	181
硫酸镁 ^[典,基,医保-甲]	183
第三章 糖尿病与降糖药和抗糖尿病药	185
第一节 糖尿病概述	185
一、定义	185
二、类型与临床表现	186
三、诊断标准	188
四、治疗	189
五、抗糖尿病药物的合理应用与治疗监护	192
六、糖尿病防治的三级预防	196
第二节 胰岛素与胰岛素类似物	197
胰岛素 ^[典,基]	199
人正规胰岛素 ^[基]	202
70-30 混合胰岛素	202
50-50 混合胰岛素	203
精蛋白锌胰岛素 ^[典]	204
中性低精蛋白锌胰岛素	204
人低精蛋白锌胰岛素	205
赖脯胰岛素 ^[典]	206
甘精胰岛素	210
地特胰岛素	213
第三节 口服降糖药	214
一、磺酰脲类促胰岛素分泌剂	214
二、非磺酰脲类促胰岛素分泌剂	215
妥拉磺脲	218
格列本脲 ^[典,基]	219
格列齐特 ^[基]	220
格列吡嗪 ^[基]	222
格列喹酮 ^[基]	224
格列波脲	225

格列美脲 ^[典]	226
瑞格列奈 ^[典]	229
那格列奈 ^[典]	230
第四节 抗糖尿病药	232
一、 α -葡萄糖苷酶抑制剂	232
二、胰岛素增敏剂	233
三、双胍类	234
四、胰高血糖素样肽-1	235
五、二肽基肽酶-4 抑制剂	236
六、钠依赖葡萄糖载体抑制剂	237
阿卡波糖	238
伏格列波糖 ^[典]	240
吡格列酮 ^[典]	241
罗格列酮 ^[典]	243
曲格列酮	245
米格列醇	246
二甲双胍 ^[典,基]	247
苯乙双胍 ^[典,基]	250
艾塞那肽	251
利拉鲁肽	252
他泊鲁肽	255
西他列汀	256
维格列汀	258
第五节 糖尿病主要合并症辅助用药	264
一、糖尿病肾病	265
二、糖尿病视网膜病变和失明	266
三、糖尿病神经病变	267
四、糖尿病下肢血管病变	268
五、糖尿病足	269
依帕司他	270
羟苯磺酸钙	272
度洛西汀	273
坦度螺酮	276
加巴喷丁	277
普瑞巴林	279
阿米替林 ^[典,基]	280
西酞普兰 ^[典]	282
甲钴胺	285

第四章 高脂血症(血脂异常)与调节血脂药	287
第一节 高脂血症概述	287
一、血脂的代谢与血脂异常	287
二、高脂血症的分型与特点	288
三、血脂的实验室指标与临床表现	289
四、高脂血症的治疗	290
五、调节血脂药的合理应用与药学监护	292
第二节 羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	295
一、药理作用	295
二、羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的安全性	297
辛伐他汀 ^[基]	298
普伐他汀 ^[基]	299
洛伐他汀 ^[基]	301
氟伐他汀 ^[基]	303
阿托伐他汀 ^[基]	305
瑞舒伐他汀	308
匹伐他汀	311
第三节 其他调节血脂药	312
一、影响 CH 和 TG 代谢药	312
二、影响 CH 及胆酸吸收的药物(胆酸螯合剂)	314
三、多烯不饱和脂肪酸类	314
四、胆固醇吸收抑制剂	314
五、其他调节血脂药	315
烟酸 ^[典,基]	316
维生素 E 烟酸酯	318
阿西莫司 ^[基]	319
氯贝丁酯	320
苯扎贝特	322
环丙贝特	323
非诺贝特 ^[典,基]	324
吉非贝齐 ^[典,基]	326
考来烯胺	329
依折麦布	332
吡卡酯	335
泛硫乙胺	336
普罗布考 ^[典]	336
普利醇	338

第五章 痛风与抗痛风药	340
第一节 痛风概述	340
一、定义与发病因素	340
二、类型与临床表现	342
三、治疗	343
四、并发症的治疗	347
五、抗痛风药的合理应用与治疗监护	347
第二节 抗痛风药	348
一、概述	348
二、药理学分类	349
秋水仙碱 ^[典,基,医保-甲]	350
磺吡酮	351
丙磺舒 ^[典,医保-乙]	352
苯溴马隆 ^[典,医保-乙]	354
别嘌醇 ^[典,基,医保-甲、乙]	355
奥昔嘌醇	357
非布索坦	358
拉布立酶	359
聚乙二醇尿酸酶	360
第六章 肥胖症与减重药	363
一、肥胖症的概述	363
二、肥胖症的治疗	364
三、减重药的概述与分类	365
四、减重药的进展	367
五、减重药的合理应用与治疗监护	368
奥利司他	368
第七章 血栓与抗凝血药、抗血小板药、溶栓酶	371
第一节 血栓疾病概述	371
一、血栓的形成过程	371
二、血栓疾病的特点	372
三、血栓疾病的高危因素	372
四、血栓的类型与形成途径	373
五、血栓疾病的防治原则	373
六、抗凝血药和抗血小板药的治疗监护	375
第二节 抗凝血药	377
一、概述	377
二、作用机制与药理学分类	377
华法林 ^[典,基,医保-甲]	379

肝素钠 ^[典,基,医保-甲]	381
依诺肝素 ^[典,基]	384
那屈肝素钙 ^[典,基]	386
达肝素钠 ^[典,基]	387
亭扎肝素	389
希美加群	390
达比加群酯	391
阿加曲班	393
来匹卢定	395
比伐卢定	396
磺达肝癸钠	398
利伐沙班 ^[医保-乙]	400
阿哌沙班	403
第三节 抗血小板药	404
一、概述	404
二、作用机制和分类	404
三、治疗监护	406
阿司匹林 ^[典,基,医保-甲]	410
噻氯匹定 ^[典,医保-乙]	413
氯吡格雷 ^[医保-乙]	415
阿那格雷	417
奥扎格雷 ^[医保-乙]	418
普拉格雷	419
替格雷洛	421
双嘧达莫 ^[典,基,医保-甲、乙]	422
西洛他唑 ^[典,医保-乙]	424
替罗非班 ^[医保-乙]	427
第四节 溶栓酶	431
一、分类	431
二、治疗监护	432
链激酶 ^[典,医保-甲]	434
尿激酶 ^[典,医保-甲]	436
瑞替普酶	440
替奈普酶	441

第一章 代谢综合征的概述

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是近年来才被医学界认识到的一种临床症候群, 是一组代谢起源相互关联的危险因素的集合, 这些因素直接促成动脉粥样硬化性疾病, 引发心脑血管不良事件, 也增加发生 2 型糖尿病和糖尿病肾病的危险。MS 发病率较高, 据统计, 美国成人发病率约为 24%, 欧洲为 40% ~ 50%; 中华医学会糖尿病学分会的调研显示, 目前在中国城市大于 20 岁的人群中, 患病率为 14% ~ 16%, 且伴随着年龄增高而增加, 在 50 ~ 70 岁人群中达到发病高峰, 女性患者多于男性。

一、代谢综合征的发病机制

MS 属于多学科交叉问题, 为多重危险因素的聚集, 其发病主要与遗传和环境因素有关, 但确切病因和发病机制尚不清楚, 可能涉及以下三方面。

1. 胰岛素抵抗

2. 肥胖与脂源性细胞因子异常 尤其是中心性肥胖者 (腹胖) 脂肪组织分解代谢增强, 导致游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 增多, 高 FFA 血症是肥胖者胰岛素抵抗的中心环节, 过多的 FFA 流入胰岛素敏感细胞并在异位沉积, 超过细胞氧化能力, 并激活 FFA 的非氧化途径, FFA 被再酯化为三酰甘油 (TG), 使 TG 在这些细胞内大量堆积, 导致胰岛功能障碍, 肌肉糖酵解及有氧氧化功能减低, 肝糖产生和输出增加。

3. 其他危险因素 如慢性炎症状态、氧化应激、血管功能异常、不良生活习惯、吸烟等。

传统的观点认为, 胰岛素抵抗是 MS 发生的主要病理生理学基础, 并与 MS 患者的糖、脂、尿酸代谢异常及高血压等关系密切。世界卫生组织 (WHO) 则将糖调节受损、糖耐量减低和空腹血糖调节受损、2 型糖尿病或胰岛素抵抗 (IR) 均列入诊断 MS 的必要条件, 且 MS 最主要的临床后果为心血管事件 (cardiovascular event, CVE), 尤其是冠状动脉心脏病 (coronary heart disease, CHD)。

二、代谢综合征与基础疾病

MS 是环境和遗传等多因素相互作用的结果, 涵盖高血压、血脂异常、糖尿病、高尿酸血症、微量白蛋白尿、中心性肥胖等各种疾病, 经多个流行病学和临床研究证实是心血管事件发生的危险因素。

(一) 代谢综合征与高血压

在原发性高血压患病人群中,MS 可增加高胰岛素血症和心功能衰竭的风险,高血压与高胰岛素血症呈明显相关性。其与心脏的结构和功能改变有关,血压越高合并各种代谢异常及 MS 的风险越大,高血压前期代谢异常的发生率也明显升高,据统计有约 50% 的高血压患者显示有胰岛素抵抗,因此,高血压高发于高胰岛素血症患者中。目前认为 MS 的机制是高胰岛素血症引起肾小管对钠和水的重吸收增加而致容量和心输出量增加;血管对血管紧张素 II 的反应增高;胰岛素具有使交感神经活性增高,使 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 泵活性增加, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性降低及刺激生长因子等作用。

高血压患者较血压正常者更易合并多代谢异常和出现心脑血管危险因素,当血压 $\geq 115/75\text{mmHg}$ ^① 时,血压升高与心脑血管风险呈连续性正相关即存在胰岛素敏感减弱的现象,胰岛素抑制肝脏释放葡萄糖的能力及周围组织摄取和利用葡萄糖的能力下降,引起血糖增高,为调节血糖的正常水平,机体代偿分泌过多的胰岛素,呈现高胰岛素血症,从而引起机体一系列病理生理变化,最终导致多种代谢性疾病的发生和发展。几项大型流行病学研究(San Antonio Heart Study, The Bruneck Study, Quebec Cardiovascular Study, Paris Prospective Study)显示,代谢综合征的各种成分之间并非互相独立的而是彼此相关的,它们均与高胰岛素血症、空腹高胰岛素水平间存在一定的关系。虽然胰岛素浓度与冠心病不呈线性关系,但在校正其他危险因素后,高胰岛素血症仍然与冠心病相关。

此外,有关研究也发现高血压患者存在某些基因改变,同时也会影响胰岛素的敏感性,增加 IR 的发生率,从而影响整个糖代谢。对 MS 患者,血压控制要比一般患者的要求更加严格。对普通高血压患者,只要把血压控制在 $140/90\text{mmHg}$ 以下即可;但对 MS 患者,其血压就要控制在 $130/80\text{mmHg}$ 以下。另外,不能单独考虑控制血压的问题,尚要考虑控制血脂、血糖,如同时调节血脂,血压不但有进一步的下降,血脂也可以下降到正常水平,有利于减少患者大血管病变的发生。

(二) 代谢综合征与糖尿病

MS 与糖尿病有明显的因果关系,WHO 则将糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)和糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)、2 型糖尿病或胰岛素抵抗均列入诊断 MS 的必要条件。调查显示,糖尿病患病人群中 MS 的患病率为 86%,在 IGT 人群中为 31%,IGR 人群中为 71%,后两者低于糖尿病患者,但仍高于普通人群平均水平。

(1) 从生物学上看,胰岛素抵抗可致高血糖。

(2) MS 与糖尿病两者有明显的相关性,即糖尿病患者往往具有一项或多项代谢综合征的成分,如低高密度脂蛋白胆固醇(HDL - ch)、高低密度脂蛋白胆固醇(LDL - ch)、高 TG 等,且 IGR 的程度与 MS 的严重程度间有着明显的量效关系。这种相关的关系在不同人群和种族中都同样存在。

(3) 从时效上讲,在 5 ~ 10 岁儿童中,总胆固醇(TC)、TG 和血压就已经同胰岛素抵抗和胰岛素敏感性有显著的相关性。随访研究也证实较低的胰岛素敏感性可以预测 25

^① 换算关系: $1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$ 。

年后的2型糖尿病发生的危险性。

(4)胰岛素抵抗和2型糖尿病的特异性关系可从动物模型和临床干预治疗的结果中证实。胰岛素抵抗者的脂肪、肝脏和肌肉组织对胰岛素的反应减退,从而降低脂肪和肌肉对葡萄糖的摄取,增加肝脏的葡萄糖释放且增加脂肪组织对游离 FFA 的释放。游离 FFA 水平的升高会进一步加重肝脏和肌肉的胰岛素抵抗。UKPDS 研究显示2型糖尿病患者的胰岛B细胞功能会以每年2%~4%的速度衰退,目前认为由于机体发生胰岛素抵抗而引起高血糖和高血脂,长期的糖脂代谢紊乱将对B细胞产生毒作用即所谓的“糖脂毒性”,从而引起B细胞功能衰竭。胰岛素抵抗会引起2型糖尿病、高血压、血脂紊乱包括TG升高、小而致密的LDL-ch增加和HDL-ch降低。胰岛素抵抗还会引起纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)水平升高,从而发生纤溶障碍,增加血栓形成风险。由于胰岛素功能不足,加之游离FFA升高,血管弹性下降,血管通透性增加,形成微量白蛋白尿。从某种程度上讲,动脉粥样硬化的发生是一个慢性炎症过程。血管内皮细胞受到损害会分泌多种炎症因子,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)会吸引血管内的单核细胞跨内皮移行,并使之分化为巨噬细胞,后者在小而致密LDL-ch的过氧化过程中形成泡沫细胞。巨噬细胞和纤维组织在血管内膜下形成脂肪纹,随着血液动力学和血脂成分的改变,动脉粥样硬化病变进一步发展,形成粥样硬化斑块。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可降解细胞外基质,它的升高使单核细胞更易浸润,还会增强粥样斑块纤维帽的降解,使斑块更易破裂,导致各种心血管事件的发生。

(三)代谢综合征与血脂异常

HDL-ch降低是冠心病发生的独立危险因素。许多大型流行病学研究显示,40%~60%冠心病患者的HDL-ch低于1.0mmol/L(40mg/dl)。即使在TC低于5.2mmol/L(200mg/dl)时,如果HDL-ch处于这种水平也会增加冠心病发生的风险。小而致密的LDL-ch升高对心血管的危害也已被肯定。高TG血症虽不是冠心病发生的独立危险因素,但是在HDL-ch低水平的患者中,高TG和高LDL-ch都会显著增加冠心病的发生。血脂异常对人体危害很大,大量研究已证实:血脂过高是加速动脉粥样硬化的多个因素中最危险(易患)的因素。多种病理状态可伴有脂质代谢紊乱,使脂质侵犯主动脉和中等动脉(脑动脉、冠状动脉、肾动脉等),首先是胆固醇及其他脂类在动脉内膜沉着,继而内膜纤维结缔组织增生,并局限性增厚,形成斑块(稳定型和不稳定型斑块),其后形成粥样物,最后由于钙盐沉着及血栓形成而致血管管腔阻塞,表现为以下若干心脑血管事件。

(1)超过70%血管管腔阻塞,引起不稳定型心绞痛。

(2)当使冠状动脉完全阻塞或次全阻塞,表现以血小板血栓为主,导致心内膜下损伤,同时伴有体内早期自动溶栓或充分侧支循环等,引起非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)。

(3)当血栓形成,使冠状动脉完全阻塞或几乎完全阻塞,形成以纤维蛋白为主的血栓,出现透壁性心肌损伤,不伴体内早期自动溶栓或充分的侧支循环等时,引起ST段抬高型心肌梗死(STEMI)。

(4)不稳定型斑块栓帽破裂后,引起出血和血小板异常聚集,形成血栓,导致脑卒中。

(四)代谢综合征与高尿酸血症

高血压可致人体大动脉和微血管硬化,肾脏内微血管的硬化可致尿酸的增加,研究