

胰岛素抵抗与高血压关系的研究进展

张晓宇,姚应水*

(皖南医学院公共卫生学院,安徽 芜湖 241000)

摘要:胰岛素抵抗与高血压往往并发存在,相互影响,大多种慢性疾病中共同发挥作用。大多数学者认为胰岛素抵抗与高血压之间密切相关。本文仅从肾 Na^+ 重吸收、交感神经活性增强、阳离子流动异常、血管平滑肌增厚、血管活性物质异常和脂代谢紊乱六个方面对胰岛素抵抗与高血压关系进行综合阐述。

关键词:胰岛素抵抗;高血压;研究进展

中图分类号:R544.1;R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2639(2016)04-0064-03

2013年中国心血管报告指出中国高血压患者达到2.7亿^[1]。《2012年世界卫生统计》表明,全世界约有三分之一的成年人患有高血压,如果不采取措施,2025年前,全世界将有15.6亿高血压患者,高血压已经成为全世界一个巨大的公共卫生问题。高血压常伴能量代谢紊乱,以及重要器官功能性或器质性改变。高血压是多种心脑血管疾病的危险因素,如不及时有效的控制血压,长期高血压可能并发脑卒中、心肌梗死、慢性肾脏疾病等。其并发症致残率、死亡率高,严重危及人们的生命健康。

1 胰岛素抵抗与高血压密切相关

在近几年高血压的研究中发现,胰岛素抵抗与高血压往往并发存在,相互影响,在多种慢性疾病中共同发挥作用。Xun等^[2]对3413名美国青年人20年随访研究中证实了在调整其他因素的影响后,空腹血糖水平与美国青年人的高血压的发病率呈正相关。Akande等^[3]在35名原发性高血压成年人和35名正常血压的成年人的对照试验中,也证实了胰岛素抵抗与高血压的发病率相关。更有研究发现,胰岛素抵抗病人中高血压的患病率明显增高,约为非胰岛素抵抗人群的2倍^[4]。

2 胰岛素抵抗与高血压的机制

胰岛素抵抗是指各种原因使机体代偿性的分泌

过多胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定。产生胰岛素抵抗的病因很多,如胰岛素的结构异常、体内存在胰岛素抗体、胰岛素受体或胰岛素受体后的基因突变,还有许多环境因素也参与或导致胰岛素抵抗^[5]。高血压与胰岛素抵抗有关的机制尚未阐明,本文仅从以下六个方面对胰岛素抵抗与高血压关系进行综合阐述。

2.1 肾钠重吸收

盐的敏感性以及肾小管 Na^+ 的重吸收都会受到胰岛素调控作用,在正常情况下,胰岛素对近曲小管和远曲小管的生理作用不同。胰岛素促进远曲小管对 Na^+ 的重吸收,而抑制近曲小管对 Na^+ 的重吸收,且使肾小球滤过率增加。胰岛素抵抗时,胰岛素可以直接作为抗利尿剂激活作用于肾脏的近曲小管和远曲小管的上皮细胞使 Na^+ 重吸收,或通过增强肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性间接促进 Na^+ - K^+ -ATP酶的表达和激活作用,使 Na^+ 重吸收增加导致钠水潴留,致使外周循环容量扩大,血管通透性增加进而引起血压增高^[6]。

2.2 交感神经活性增强

通常认为持续兴奋的交感神经系统是高血压发生和发展机制的原因之一。在动物实验中表明,去肾交感神经术能够降低高血压动物模型的血压^[7]。胰岛素抵抗时,高胰岛素血症时胰岛素可增加交感

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81541071)

作者简介:张晓宇(1991—),男,安徽阜阳,在读研究生,流行病与医学统计学专业。

* **通讯作者:**姚应水(1972—),男,安徽铜陵,博士,硕士生导师,研究方向:慢性病流行病学。

神经系统的兴奋性^[8], 临床研究表明高胰岛素血症时, 胰岛素可激活交感神经系统, 肾上腺释放大量甲状腺素、去甲肾上腺素, 使循环中甲状腺素、去甲肾上腺素水平增高^[9]。循环中大量的去甲肾上腺素可激活 α 肾上腺素能受体, 使血管收缩, 血压增高。有学者在实验中发现双肾去神经术能消耗去储存的儿茶酚胺, 进而减缓或阻止高胰岛素血症产生的高血压的发展。高血压患者经过双肾去神经术后收缩压在 2 周时间左右恢复正常, 说明胰岛素血症产生的高血压也需要肾神经的参与。Verma 等^[10] 的实验也证明, 交感神经切除术可减缓或阻止高胰岛素血症产生高血压。

2.3 阳离子流动异常

胰岛素对钠、钾具双向调节作用, 正常人适当的胰岛素可激活 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 通道, 减少胞内 Na^+ 与 Ca^{2+} , 但在高胰岛素血症时作用恰恰相反, 大量研究指出, 血糖浓度在一个较高的水平, 胰岛素分泌增加, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 通道将关闭, 细胞电压门控的 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 内流增加, 而机体又对胰岛素耐受, 少量的胰岛素无法把血糖降到正常水平, 导致胞内 Na^+ 与 Ca^{2+} 增高, 并激活 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 泵活性和 Ca^{2+} 与 Na^+ 的转运, 并同时直接作用于血管平滑肌细胞, 使胞内 Ca^{2+} 聚集, 且降低 Mg^{2+} 水平, 使血管收缩血管阻力增加^[11]。

2.4 血管平滑肌增厚

研究发现高浓度的胰岛素可以通过增加细胞增殖, 减少细胞凋亡, 来增加葡萄糖的利用率^[12]。高浓度的胰岛素还可以激活蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路, 促进内皮细胞释放炎症因子, 如血小板衍生生长因子 (PDGF) 和胰岛素样生长因子 (IGF - I)。IGF - I 是一种活性蛋白多肽物质, 与胰岛素有一定同源的氨基酸序列, 并且二者的细胞膜受体相似, 二者往往相互竞争彼此的细胞膜受体结合发挥生物学效应。Ma 等^[13] 研究表明 IGF - I 比胰岛素有较高的促进细胞增殖分化的能力, IGF - I 刺激血管平滑肌细胞 (VSMC) 增殖和向内膜下的迁移。可能机制为 IGF - I 作为促进因子, 刺激细胞从 G1 期进入 G2 期, 从而促进血管平滑肌细胞、内皮细胞增殖, 增加动脉壁厚度使内膜增厚, 管壁僵硬度增加, 血管阻力增加。Takagi 等^[14] 研究提示胰岛素抵抗时, 引起交感神经系统兴奋, 血液中的儿茶酚胺增多, 也可以直接或间接的刺激血管壁平滑肌增厚, 使血压升高。

2.5 血管活性物质异常

高胰岛素血症可抑制扩血管活性物质前列腺素 (PGI₂) 和前列腺素 E₂ (PGE₂), 这些血管活性物质同时是内皮素升高的主要决定因素。其机理是高胰岛素血症损害血管内皮细胞, 使 PI3K/Akt 通路活性减低, 磷酸化的内皮型 NO 合酶减少, 导致 NO 合成或利用度降低, 促进内皮素的合成和释放, 致血管紧张性增高, 血压升高。Vecchione 等^[15] 认为, 内皮细胞及平滑肌细胞系统产生 NO 的部件可能受到损害, IGF - 1 可诱发 NO 失衡, 促进氧自由基的产生, 导致血管内皮功能障碍, 使血管的 NO 舒血管作用丧失, 引发高血压。

2.6 脂质代谢素

抗胰岛素抵抗时状态下, 机体代偿性产生过多的胰岛素, 并抑制脂肪组织的脂解作用, 使游离脂肪酸 (FFA) 释放的作用减弱, 导致 FFA 增多, 甘油三酯合成增加以及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C) 减少。FFA 水平增高可降低肝胰岛素受体的结合及受体介导的胰岛素降解加速而引起外周高胰岛素血症及胰岛素抵抗, 形成恶性循环加重胰岛素抵抗, 并且脂蛋白脂肪酶 (LPL) 对胰岛素的调节作用产生抵抗, 使低密度脂蛋白合成增多, 清除减少, 导致高甘油三酯血症, 促使胆固醇沉积, 进而血压升高^[16-17]。

3 治疗策略

高血压和胰岛素抵抗均是多种心脑血管疾病的危险因素。有研究表明, 单独胰岛素抵抗或高血压患者使其发生心脑血管疾病的风险增加近 2 倍, 胰岛素合并高血压患者发生心脑血管疾病的风险较正常人提高了 4 ~ 8 倍。高血压合并胰岛素抵抗的治疗需要从药物和非药物治疗两个方面同时入手, 单纯的药物治疗高血压合并胰岛素抵抗, 往往需要降压药物和降糖药物联合使用才能取得较好的效果。短期药物治疗能够取得不错的效果, 但是长期使用药物治疗, 不仅加重患者的家庭负担, 而且会产生耐药性。非药物治疗是通过限制病人饮食习惯如严格控制病人热量及蛋白质等的摄入, 改变病人的生活习惯如戒烟、戒酒、适当锻炼来改善高血压合并胰岛素抵抗的病情^[18]。控制和治疗高血压合并胰岛素抵抗的病情需要药物治疗和非药物治疗联合采用, 这样才能更好的控制血压、血糖、预防心脑血管疾病。

参考文献:

[1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概

- 要[J]. 中国循环杂志,2014,29(7):487-491.
- [2] Xun P, Liu K, Cao W, et al. Fasting insulin level is positively associated with incidence of hypertension among American young adults: a 20-year follow-up study[J]. Diabetes Care,2012,35(7):1532-7.
- [3] Akande TO, Adeleye JO, Kadiri S. Insulin resistance in Nigerians with essential hypertension [J]. Afr Health Sci, 2013,13(3):655-60.
- [4] 刘静. 高血压合并糖尿病患者的降压药物治疗[J]. 中国疗养医学,2014,23(7):627-628.
- [5] Titov VN. Phylogenesis, etiology and pathogenesis of insulin resistance. Differences from type II diabetes mellitus [J]. Vestn Ross Akad Med Nauk,2012,4:65-73.
- [6] Jang CM, Hyun YY, Lee KB, et al. Insulin resistance is associated with the development of albuminuria in Korean subjects without diabetes [J]. Endocrine,2015,48(1):203-210.
- [7] Foss JD, Fink GD, Osborn JW. Reversal of genetic salt-sensitive hypertension by targeted sympathetic ablation [J]. Hypertension,2013,61(4):806-811.
- [8] Lympelopoulou A, Rengo G, Zincarelli C, et al. An adrenal beta-arrestin 1-mediated signaling pathway underlies angiotensin II-induced aldosterone production *in vitro* and *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(14):5825-5830.
- [9] Moreira MC, Pinto IS, Mourao AA, et al. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome [J]. Front Physiol,2015,6:234.
- [10] Verma S, Bhanot S, McNeill JH. Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension [J]. European journal of pharmacology, 1999, 373(2): R1-R4.
- [11] Martin GM, Chen PC, Devaraneni P, et al. Pharmacological rescue of trafficking-impaired ATP-sensitive potassium channels [J]. Front Physiol,2013,4:386.
- [12] Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia [J]. Diabetol Metab Syndr,2011,3(1):10.
- [13] Ma J, Sawai H, Matsuo Y, et al. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells [J]. J Surg Res,2010,160(1):90-101.
- [14] Takagi M, Tanaka Y, Yamasaki Y, et al. Responsiveness of insulin-induced cardiac sympathetic nerve activation associates with blood pressure regulation in diabetics [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2003,284(5):E1022-6.
- [15] Vecchione C, Colella S, Fratta L, et al. Impaired insulin-like growth factor I vasorelaxant effects in hypertension [J]. Hypertension,2001,37(6):1480-1485.
- [16] Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and Beta-cell dysfunction on micro- and macrovascular complications [J]. Rev Diabet Stud,2012,9(2-3):82-93.
- [17] Moreira MC, Pinto IS, Mourao AA, et al. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome [J]. Front Physiol,2015,6:234.
- [24] Xing W, Li Y, Zhang H, et al. Improvement of vascular insulin sensitivity by downregulation of GRK2 mediates exercise-induced alleviation of hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013,305(8):H1111-H1119.

[收稿日期 2016-04-26;责任编辑 梁毅]

(上接第63页)

- signal transduction analysis [J]. PLoS One, 2010,5(8): e12243.
- [22] Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, et al. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy [J]. Int J Cancer,2007,120(11):2344-2352.
- [23] Xue D, Zuo K, Li X, et al. Expression and prognostic significance of livin, caspase-3, and ki-67 in the progression of human ampullary carcinoma [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol,2013,21(6):525-531.

[收稿日期 2016-07-01;责任编辑 梁毅]