

• 专家述评 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.33.003

再议胰岛素的血管损伤作用*

靳海斌¹, 仲伟天², 蔡 鹏³, 王旭开^{3△}

(1. 天津市天津医院心内科 300211; 2. 四川大学华西医学院, 成都 610041;

3. 陆军特色医学中心心血管内科, 重庆 400042)

[摘要] 我国目前约有 1.14 亿糖尿病患者, 其中 50% 的糖尿病患者死于心脑血管并发症, 其血管损伤不仅仅来源于高血糖引起的血管糖毒性作用, 并且与高胰岛素血症及胰岛素抵抗密切相关。而这种关联越来越引起了科研界的关注。本文对胰岛素的血管损伤作用进行综述, 并总结其可能存在的作用机制。

[关键词] 胰岛素; 胰岛素抵抗; 高胰岛素血症; 心脑血管病; 血管损伤作用

[中图分类号] R541.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)33-4211-03



王旭开

根据 2017 年流行病学调查数据显示, 我国约有 1.14 亿糖尿病患者, 患病率高达 11.6%, 位居世界第一, 而 50% 的糖尿病患者死于心脑血管并发症^[1]。糖尿病患者的胰岛素抵抗状态(insulin resistance, IR)已被科研界认作是心脑血管疾病发病的重要危险因素, 而对于胰岛素本身的血管损伤作用的认识目前却不够充分^[2-3]。临床研究结果显示, 糖尿病患者胰岛素应用剂量及应用时间均与心血管事件发生率相关; 并且基础研究结果也显示, 高胰岛素状态可直接或间接的造成心脑血管损害^[4]。因此揭示胰岛素对于血管的作用机制十分重要, 本述评将对胰岛素的血管损伤机制进行阐述。

1 胰岛素血管损伤作用机制

高胰岛素血症独立于胰岛素抵抗, 作为心脑血管疾病的危险因素逐渐被科研界所认可, 但其作用机制尚不清晰。目前研究结果显示其作用机制不仅与血管平滑肌、血管内皮功能损伤等直接血管损伤作用有关, 也与高血压、血脂异常等间接作用有关^[5-9]。

1.1 胰岛素对血管平滑肌细胞的损伤作用 目前比

较一致的认为血管内皮功能紊乱及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖迁移是导致动脉粥样硬化发生的直接原因。VSMC 存在两种表型, 即: 去分化合成表型和分化静止表型。研究发现, 胰岛素抵抗时血管平滑肌细胞中胰岛素调控的磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3Ks)通路活化受到损害, 与此平行的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路过度激活^[10]。大量的胰岛素可通过过度激活的 MAPK 通路使 VSMC 发生表型转换——由分化静止表型转为去分化合成表型。已证实, 合成分泌表型的 VSMC 生物学功能主要有以下改变, 增殖及迁移能力显著增强, 在转化后的 VSMC 中常见有脂滴和髓样结构, 其收缩功能降低而分泌功能亢进, 并且能够分泌释放白细胞介素(IL)-1、-6 等炎性细胞因子。去分化合成表型的 VSMC 通过增殖迁移使血管管腔狭窄, 胆固醇及脂质在其胞质内积聚, 形成肌源性泡沫细胞, 及其他炎症反应, 最终导致心脑血管事件的发生。

目前胰岛素通过 PI3K、MAPK 通路导致 VSMC 表型转化, 导致血管损伤的证据比较明确, 但具体机制尚不清楚。而体内试验存在许多的不确定性, 除了胰岛素影响外, 血糖往往也起到举足轻重的作用。金成吉等^[11]的研究发现, 高糖及高胰岛素均可导致血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 而在高糖和高胰岛素的共同作用下, 血管平滑肌细胞的增殖迁移能力进一步加强。胰岛素作为体内细胞的外环境, 其浓度的改变能导致细胞基因甲基化改变亦被证实^[4,12]。胰岛素是否

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81370367)。 作者简介: 王旭开(1960—), 陆军军医大学第三附属医院主任医师、教授、博士生导师, 原心血管内科副主任、内科教研室主任、《第三军医大学学报》编委、中华高血压杂志编委、心脏起搏与电生理杂志编委、中华医学会重庆分会内科学专委会副主任委员、重庆市心脏电生理学专委会副主任委员、任解放军老年心血管病专业委员会委员。获得全军院校育才银奖, 2006 年获国家科技进步二等奖和 2010 年重庆市科技进步二等奖, 2017 年获重庆科技进步一等奖。从事心血管基础与临床研究 28 年, 多次承担重要领导人的保健任务。临床擅长在冠心病、高血压病、心律失常、高脂血症和心力衰竭等的诊断和治疗。尤其擅长心血管内科各种介入诊治技术, 包括冠脉支架植入术、起搏器植入术等介入诊治技术。先后承担国家自然科学基金研究 7 项, 发表论文 151 余篇, 其中 SCI 论文 11 篇。主编专著 8 部。 作者简介: 靳海斌(1977—), 主治医师, 硕士, 主要从事心内科的研究。 △ 通信作者, E-mail: wangxuk@163.com。

还通过其他途径影响血管平滑肌细胞还不得而知,在解密胰岛素对血管平滑肌细胞作用的道路上,还任重而道远。

1.2 胰岛素对血管内皮的损伤作用 目前,大量临床和基础研究均证实高胰岛素血症是导致心脑血管损害的独立危险因素,科研人员也对胰岛素的血管损伤作用从多个层面,多条通路进行了验证,其中最引人注目的可能就是胰岛素对内皮细胞的双向作用。生理浓度的胰岛素可以促进一氧化氮(NO)的合成与释放,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用,而高浓度胰岛素则会损伤血管内皮细胞,导致动脉粥样硬化的发生,其作用机制与 MAPK、PI3K 等多条信号通路有关^[13-14]。

高浓度胰岛素可刺激血管内皮细胞产生内皮素(ET-1),进一步引起血管收缩增强、舒张功能减弱,这种作用也与机体血糖状况呈正相关。MAPK 通路是导致胰岛素血管损伤作用的重要通路,胰岛素通过激活 MAPK 通路可诱导血管内皮细胞表达纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)及细胞间黏附分子(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等细胞黏附分子进一步引起动脉粥样硬化^[16]。而相比 MAPK 通路,IRS/PI3K/Akt 通路可能具有更重要的作用,与胰岛素对血管内皮细胞的双向作用密切相关。生理剂量的胰岛素可通过 IRS/PI3K/Akt 通路导致 Akt 磷酸化进一步增强 eNOS 酶活性,增加 NO 释放舒张血管,而高浓度胰岛素对于 IRS/PI3K/Akt 通路却是起到了阻滞的作用^[17]。当然,高胰岛素血症也与血脂异常明显相关,妊娠期糖尿病等多种引起高胰岛素血症的疾病中均发现了高密度脂蛋白胆固醇降低、三酰甘油升高等血脂异常改变,这些改变也是血管内皮功能损伤作用的基石^[18-22]。

1.3 胰岛素与机体血压状态 高血压是心脑血管疾病发病的重要危险因素,而目前研究证实胰岛素在机体血压调控中发挥重要作用,其作用机制与交感神经活性改变、水钠潴留、血管活性物质改变等多种因素密切相关^[23-24]。例如在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在人体内分泌系统对血压的调节作用是非常显著的,而胰岛素抵抗状态下,机体升高的胰岛素及血清 C 肽可增高交感神经活性,激活 RAAS 系统导致血压升高。并且胰岛素和 C 肽对不同肾单位 Na⁺离子的重吸收作用机制是不同的。在近曲小管,一方面,胰岛素和胰岛素 C 肽能够通过激活顶端膜 Na⁺/H⁺ 交换体(NHE3)促进 Na⁺/H⁺ 反向转运交换;另一方面,通过激活基底外侧膜的碳酸氢钠转运蛋白(NBCel)Na⁺/HCO₃⁻ 的同向转运,促进近曲小管对

Na⁺ 的重吸收^[25-26]。而在远曲小管,胰岛素则通过 Na⁺/Cl⁻ 转运蛋白(NKCC2、NCC)促进 Na⁺ 离子同向转运;此外,在远曲小管也可以通过上皮钠通道(ENaC)促进 Na⁺ 的重吸收。VSMCs 增殖同样是高血压发病机制中的重要环节。有研究发现,胰岛素能明显促使 VSMCs 的增殖,其介导血管损伤的作用可能通过 MAPKs、PI3K、ERK1/2 等信号通路发挥作用^[27-28]。此外,高胰岛素和胰岛素 C 肽可通过下调肌动蛋白,促使 VSMCs 由收缩表型转向合成表型。值得强调的是,高胰岛素和 C 肽与 VSMCs 增殖且呈现出一种浓度效应关系^[29]。

2 展 望

总之,无论体内还是离体研究均表明高浓度胰岛素对血管系统具有直接、或间接的损伤作用,对于这一复杂损伤机制的揭示,有助于减缓糖尿病患者血管疾病的发生和发展,以及寻找新的治疗靶点,从而改善糖尿病患者的远期预后。值得庆幸的是,目前越来越多的学者意识到高浓度胰岛素对心脑血管疾病的危害,中国心血管病预防指南(2017 版)指出,对于 2 型糖尿病患者若要使用药物应先使用二甲双胍或 α-糖苷酶抑制剂或胰岛素促泌剂或胰岛素增敏剂,若两联用药血糖仍不达标,可加用胰岛素。临床医生在关注胰岛素治疗效果的同时更应对其所造成的心血管损害作用引起足够的重视,临床治疗中增强胰岛素的敏感性、合理使用胰岛素纠正高胰岛素血症对于减缓心血管系统疾病的发生和发展有着积极意义。

参考文献

[1] 张敏,李建香,马文静,等. 我国糖尿病流行病学和疾病经济负担研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(56): 176.

[2] WANG X, YU C, ZHANG B, et al. The injurious effects of hyperinsulinism on blood vessels. [J]. Cell Biochem Biophy, 2014, 69(2): 213.

[3] FESTA A, AGOSTINO R D, HOWARD G, et al. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)[J]. Circulation, 2000, 102(1): 42.

[4] 仲伟天,贾敏,章波,等. 雌激素受体 α 在胰岛素致动脉粥样硬化中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(7): 669-674.

[5] NAKAMURA A, MONMA Y, KAJITANI S, et al. Effect of glycemic state on postprandial hyperlipidemia and hyperinsulinemia in patients with coronary artery disease [J]. Heart & Vessels, 2016, 31(9): 1446-1455.

[6] PROTZEK A O, REZENDE L F, COSTA JUNIOR J M, et al. Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treat-

- ment is associated with reduced insulin clearance and lower hepatic activity of insulin-degrading enzyme[J]. *J Ster Biochem Mol Bio*,2016,155(Pt A):1-8.
- [7] 彭岩,章波,仲伟天,等. 胰岛素下调 AP-1 抑制血管平滑肌 α 肌动蛋白的表达以及对细胞增殖的影响[J]. *第三军医大学学报*,2015,37(3): 252-255.
- [8] 潘宝龙,巫玲,潘丽,等. visfatin 对体外脂肪细胞胰岛素受体底物和 PI3K 表达的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*,2017,43(2):225-229.
- [9] 于长青,张晔,傅春江,等. PI3K-ERK 信号在胰岛素诱导的血管平滑肌细胞增殖中的作用[C]. *国际病理生理学教学研讨会*,2009.
- [10] JIA EZ, YANG ZJ, YUAN B, et al. Relationship between true fasting plasma insulin level and angiographic characteristics of coronary atherosclerosis [J]. *Clin Cardiol*, 2006,29(1): 25-30.
- [11] 金成吉,唐田,于晓静,等. 高糖及高胰岛素对人血管平滑肌细胞增殖、迁移及 miR-145 水平的影响[J]. *基础医学与临床*,2017,37(1): 94-97.
- [12] JIA M, ZHONG W, CAI P, et al. Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2016,15(1): 156.
- [13] DUNBAR J C, O'LEARY D S, WANG G, et al. Mechanisms mediating insulin-induced hypotension in rats. A role for nitric oxide and autonomic mediators[J]. *Acta Diabetologica*,1996,33(4): 263.
- [14] WELLHAUSER L, CHALMERS J A, BELSHAM D D. Nitric oxide exerts basal and insulin-dependent anorexigenic actions in POMC hypothalamic neurons[J]. *Mol Endocrinol*,2016,30(4): e20151275.
- [15] TENG J A, WU S G, CHEN J X, et al. The Activation of ERK1/2 and JNK MAPK Signaling by Insulin/IGF-1 Is Responsible for the Development of Colon Cancer with Type 2 Diabetes Mellitus: [J]. *Plos One*, 2016, 11 (2): e149822.
- [16] ARKUN Y. Dynamic Modeling and Analysis of the Cross-Talk between Insulin/AKT and MAPK/ERK Signaling Pathways[J]. *Plos One*,2016,11(3): e149684.
- [17] ZHUO M Q, PAN Y X, WU K, et al. Characterization and mechanism of phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) members in insulin-induced changes of protein metabolism in yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco* [J]. *Gen Comp Endocrinol*,2017,247: 34-45.
- [18] XU A W, KAELIN C B, TAKEDA K, et al. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons[J]. *J Clin Invest*,2005,115(4): 951-958.
- [19] YAN H, MA Y, LI Y, et al. Insulin inhibits inflammation and promotes atherosclerotic plaque stability via PI3K-Akt pathway activation[J]. *Immunol Lett*,2016,170: 7-14.
- [20] MAZOR R, SCHMIDSCHONBEIN G W. Proteolytic receptor cleavage in the pathogenesis of blood rheology and co-morbidities in metabolic syndrome. Early forms of autodigestion. [J]. *Biorheol*,2015,52(5-6): 337.
- [21] GUO S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms[J]. *J Endocrinol*,2014,220(2): T1-23.
- [22] CHAVARRIA T, VALENCIANO AI, MAYORDOMO R, et al. Differential, age-dependent MEK-ERK and PI3K-Akt activation by insulin acting as a survival factor during embryonic retinal development[J]. *Dev Neurobiol*,2007,67(13): 1777-1788.
- [23] 靳海斌,王旭开. 医源性胰岛素的心血管非治疗作用[J]. *心血管病学进展*,2007,28(3): 463-465.
- [24] PETRIE JR, GUZIK TJ, TOUYZ RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms[J]. *Can J Cardiol*,2018,4(5): 575-584.
- [25] SOLEIMANI M. Insulin resistance and hypertension: new insights[J]. *Kidney Int*,2015,87(3): 497-499.
- [26] NAKAMURA A, MONMA Y, KAJITANI S, et al. Effect of glycemic state on postprandial hyperlipidemia and hyperinsulinemia in patients with coronary artery disease [J]. *Heart Vessels*,2016,31(9): 1446-1455.
- [27] ZAND H, MORSHEDZADEH N, NAGHASHIAN F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11 (Suppl 1): S307-S309.
- [28] LANDSBERG L, ARONNE L J, BEILIN L J, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment; a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*,2013,15(1): 14-33.
- [29] WANG F, HUANG B, LI J, et al. Renalase might be associated with hypertension and insulin resistance in type 2 diabetes[J]. *Ren Fail*,2014,36(4): 552-556.

(收稿日期:2018-10-18 修回日期:2018-11-06)