

综述

胰岛素与心血管保护：从基础到临床

张海锋¹, 张星², 高峰^{2,*}

第四军医大学¹教学实验中心; ²航空航天医学系, 西安 710032

摘要: 胰岛素是经典的代谢调节激素, 新近研究表明胰岛素除调节代谢外, 还可直接激活细胞“生存信号”, 发挥心血管保护作用, 提示糖尿病与心血管病之间有内在联系; 胰岛素抵抗致该保护机制受损是糖尿病诱发心血管疾病的一个重要机制。结合本研究组在此方面的工作, 本文简要综述代谢相关心血管病发病机制及胰岛素在心血管保护方面的研究进展。

关键词: 心血管保护; 代谢; 胰岛素; 运动; 胰岛素抵抗

中图分类号: R331.3

Insulin and cardiovascular protection: from bench to bedside

ZHANG Hai-Feng¹, ZHANG Xing², GAO Feng^{2,*}

¹Experimental Teaching Center; ²Department of Aerospace Medicine, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Insulin resistance is “common soil” of many major cardiovascular diseases, such as diabetes, coronary heart disease, hypertension and heart failure. Recent studies have revealed that, in addition to metabolic modulation, insulin exerts direct cardiovascular protective effects. This article reviews the current progresses in the pathogenesis and cardiovascular protection strategies of metabolic cardiovascular diseases, and highlights the mechanism of actions of insulin in cardiovascular protection.

Key words: cardiovascular protection; metabolism; insulin; exercise; insulin resistance

胰岛素是经典的代谢调节激素, 在机体糖脂代谢调控中发挥着不可替代的重要作用。新近研究显示, 胰岛素除调节代谢外, 还可直接激活细胞“生存信号”发挥心血管保护作用, 提示其在维持心血管正常功能中的重要意义。另一方面, 临床研究表明胰岛素抵抗是糖尿病、冠心病、高血压及心力衰竭等重大慢病的共同病理基础^[1]。新近报道中国成年人糖尿病患病率已上升至 11.6%, 患者数量超过 1 亿, 中国已成为糖尿病第一大国^[2]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者有 70%~80% 的死因是心血管并发症, 提示胰岛素抵抗和代谢异常在心血管疾病发生与转归中的重要作用^[2-4]。本文结合代谢相关心血管病发病机制及干预策略, 就胰岛素

信号在心血管保护中的作用及机制研究进展作一简要综述。

1 胰岛素抵抗是代谢相关心血管疾病发生的“共同土壤”

糖尿病是代谢紊乱性疾病, 对心血管系统有重要影响, 可诱发糖尿病相关心血管疾病, 包括动脉粥样硬化、冠心病、高血压及心力衰竭等^[5-7], 糖尿病患者 70%~80% 死因是心血管疾病。因此, 早在 1999 年美国心脏病协会就明确提出: 糖尿病是一种心血管疾病。2001 年美国胆固醇教育计划将糖尿病列为冠心病的等危症^[8], 并将心血管疾病视为机体代谢稳态失衡的局部组织表现。糖尿病患者几

Received 2017-07-24 Accepted 2017-10-24

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81030005, 81670449) and National Basic Research Development Program of China (No. 2013CB531204).

*Corresponding author. Tel: +86-29-84776779; E-mail: fgao@fmmu.edu.cn

乎具有所有与心血管疾病相关的危险因素，如高血糖、血脂紊乱、高血压、高血凝状态、高胰岛素血症、血管内皮功能失调、以及血管炎症等，这些正是代谢综合征的主要表现。

代谢综合征是一组复杂的代谢紊乱症候群，已被证实是导致糖尿病相关心血管疾病的危险因素^[9-11]。代谢综合征的认识经历了漫长的历史演变。1920年，瑞典医生 Kylin 提出高血压、高血糖、痛风常同时出现在一个人身上；1947年法国医生 Vague 明确指出肥胖与糖尿病、心血管疾病相关联；1967年意大利学者与1979年德国学者分别发现代谢综合征危险因素的聚集现象，其会导致心血管病与糖尿病的危险性同时增加^[12, 13]。1988年，美国内分泌学家 Reaven^[14]在美国糖尿病学大会上提出了 X 综合征 (syndrome X) 的概念，这种综合征包括胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低、高胰岛素血症、极低密度脂蛋白和甘油三酯增加、高密度脂蛋白及胆固醇水平减低、高血压及冠心病。1995年，美国德克萨斯大学医学院教授 Stern^[15]提出了“共同土壤”学说 (“common soil” hypothesis)，认为胰岛素抵抗是上述代谢异常的共同危险因素，是高血压、向心性肥胖、血脂异常、糖代谢紊乱等同时并存和共同联系的基础，它不仅是 T2DM 发生的关键病理生理机制，还与诸多代谢相关心血管疾病存在密切关系^[16]。由此可见，认识到胰岛素抵抗是糖尿病、代谢综合征及代谢相关心血管疾病的“共同土壤”经历了漫长的历程，正是这些认识使胰岛素生物效应及其机制在心血管保护

中的重要作用日益得到重视。

1.1 胰岛素信号广泛参与调控机体功能

胰岛素是机体代谢调节最重要的激素，体内几乎所有细胞均存在胰岛素受体 (insulin receptor, InsR)，其中骨骼肌、肝脏及脂肪组织细胞膜上 InsR 密度最大，是胰岛素作用的三大主要靶器官。心肌细胞膜上亦含有丰富的 InsR，是胰岛素作用的重要靶细胞之一。InsR 是糖蛋白，由 2 个 α 亚基及 2 个 β 亚基通过二硫键连接形成 $\beta\alpha\alpha\beta$ 四聚体。 α 亚基位于细胞膜外，为胰岛素结合区； β 亚基为跨膜单位，具有酪氨酸激酶活性。胰岛素与 InsR 的 α 亚基结合后，首先导致 β 亚基酪氨酸残基自身磷酸化，使 InsR 活化。InsR 的酪氨酸激酶活性又使得靶细胞内胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 发生酪氨酸磷酸化而被激活。IRS-1 是胰岛素信号胞内传递的重要分子，它将胰岛素信号下传，通过细胞内一系列蛋白分子磷酸化机制，分别激活磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和 Ras- 丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号转导途径 (图 1)，从而引发胰岛素相应的生物学效应^[17]，包括活化细胞内相应的靶蛋白酶，如糖原合成激酶-3 β (glycogen synthesis kinase 3 β , GSK-3 β)，促进糖原合成，及磷酸化核内靶蛋白促进靶细胞基因 (如 C-fos、C-myc 等) 表达，导致细胞增殖及分化等^[17]。

1.2 心血管胰岛素抵抗

以往认为，存在于骨骼肌、脂肪及肝脏组织的

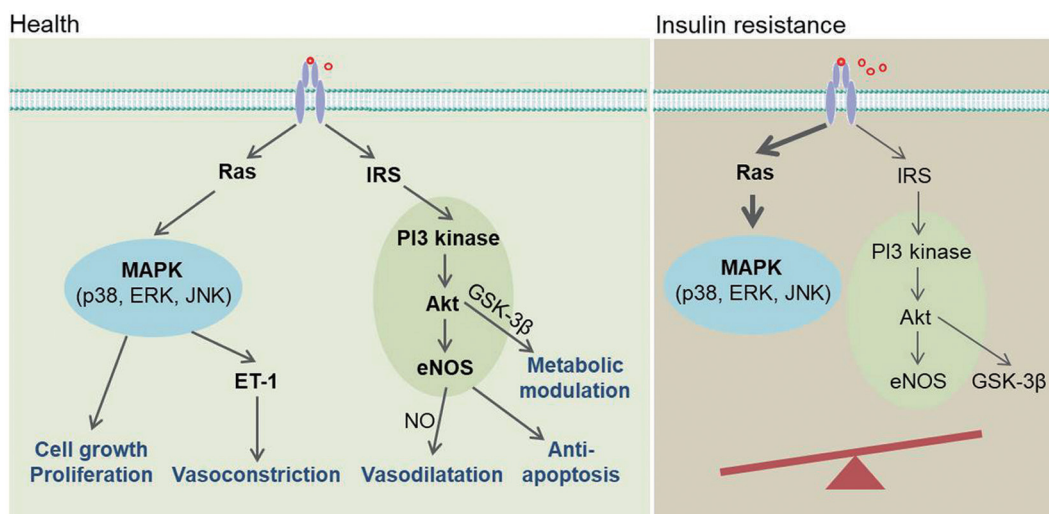


图 1. 胰岛素作用的信号分子通路及胰岛素抵抗状态下 IRS-Akt-eNOS 信号通路“选择性”受损

Fig. 1. Signaling pathways of insulin actions and selective impairment of IRS-Akt-eNOS pathway in insulin resistance.

胰岛素抵抗是肥胖症及 T2DM 的特征，通常导致机体糖耐量异常、高胰岛素血症、高脂血症等全身性变化^[17]。近年研究表明，T2DM 患者通常还存在心血管胰岛素抵抗^[18-20]。心肌胰岛素抵抗的主要标志是胰岛素刺激下的心肌细胞葡萄糖摄取减少、蛋白激酶 B (Akt) 磷酸化减弱及胰岛素所致的心肌正性变力作用降低。血管胰岛素抵抗主要表现为胰岛素刺激下血管内皮细胞 Akt 及内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 磷酸化减弱、内皮细胞一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成减少以及胰岛素所致的血管舒张作用降低^[20, 21]。心血管局部的胰岛素敏感性降低虽不是全身代谢和血糖紊乱的直接原因，但直接参与糖尿病相关心血管病的发生和发展^[21]。

本研究组研究显示，在自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertensive rat, SHR)，胰岛素诱导的心肌正性变力作用及作为收缩功能基础的钙瞬变与正常大鼠相比明显减弱，其机制与 SHR 心肌细胞 Akt-eNOS 活化减少及其上游信号分子过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) 与 PI3K 表达降低有关^[23]；老龄大鼠心肌胰岛素敏感性降低及心肌易损性增加^[24]。急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 时心肌 TNF- α 表达和释放增加导致心肌胰岛素敏感性降低，后者可增加心肌缺血易损性，并促进缺血性心衰的发生和发展^[25]，提示心肌胰岛素敏感性变化在缺血性心力衰竭发生和发展中的重要作用。另外，我们发现高血压大鼠血管也存在胰岛素抵抗，4 周龄幼年 SHR 在血压升高前血管胰岛素敏感性即出现下降，血管胰岛素信号通路失衡，即 Akt-eNOS-NO 激活减少、细胞外信号调节激酶 1/2-内皮素 -1 信号增强，提示血管胰岛素抵抗发生于高血压形成之前，并促进高血压的发生和发展；其上游机制与低脂联素血症及其导致的 APPL1 表达降低有关^[26]。这些研究结果提示心血管胰岛素信号具有重要的心血管保护作用，而心血管胰岛素抵抗是导致心血管结构及功能改变、进而促发心血管病的重要病理生理机制之一。

因此，临床上和胰岛素敏感性相关的一些体液因子都可能作为心血管疾病的潜在生物标志物^[27]。临床研究显示 1 型糖尿病患者 IL-6 和纤维蛋白原水平显著升高，并与脂代谢异常及动脉粥样硬化发生相关^[28]。血管组织氧化应激可减少 NO 的生物利用度，导致糖尿病状态的血管内皮功能障碍^[29]；循环血中氧化应激的标志物 F2 异前列腺素和氧化低密

度脂蛋白 (oxygenized low density lipoprotein, oxLDL) 抗体在 T2DM、肥胖和胰岛素抵抗患者中升高^[30]。早期胰岛素治疗可通过 PI3K-Akt 信号抑制 TNF- α 和 ROS 水平改善心功能^[31]。而炎症因子表达上调和氧化应激都是引起胰岛素抵抗发生的重要机制。糖基化终末产物 (AGEs) 已被证实与动脉粥样硬化进程相关，可作为动脉粥样硬化性心脏病的新的标志物^[32]。一些脂肪因子也被证实与心血管病发生有关。我们发现，低脂联素血症可诱发高血压前期的血管胰岛素抵抗，临床研究显示低脂联素血症是高血压的独立危险因素，高分子量脂联素水平是高脂血症患者心血管并发症的独立危险因素和预警分子之一^[33]，其水平降低可增加糖尿病心肌的缺血易损性^[34]，提示脂联素水平与血管功能及动脉血压密切相关。近年研究显示，体内氨基酸代谢异常，尤其是血液支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 水平升高是胰岛素抵抗、糖尿病及心血管疾病的独立预警分子，而脂联素可下调糖尿病时的 BCAA 水平，进而降低心血管事件的风险^[35]。综上所述，炎症因子、氧化应激、脂肪因子及 BCAA 等均被证实和胰岛素抵抗的发生有关，并可能成为临床早期筛查代谢相关心血管事件高风险的标志物。

2 胰岛素激活细胞“生存信号”发挥心血管保护作用

近年研究显示，胰岛素除调节代谢外，还可直接激活 PI3K-Akt-eNOS-NO 为主的细胞“生存信号”发挥心血管保护作用。英国伦敦大学学院 Yellon 实验室及本研究组的系列研究均表明，急性心血管损伤 (如急性心肌缺血) 早期给予外源性胰岛素或直接激活胰岛素信号通路的下游分子 (如 Akt) 具有明显的心血管保护效应，包括抗凋亡、抗炎、抗氧化应激、舒血管等作用，提示胰岛素信号在心肌缺血、高血压、心衰等病理生理过程中可能具有保护作用^[21]。胰岛素可激活 Akt 显著抑制缺血/再灌注 (MI/R) 早期心肌细胞凋亡；抑制 Akt 活化，则胰岛素的抗凋亡作用几乎被完全阻断^[36-38]；进一步的研究显示胰岛素通过 PI3K-Akt 途径激活 (磷酸化) eNOS，进而使心肌 NO 产生增加是其抑制 MI/R 过程中心肌细胞凋亡、保护缺血心肌的重要机理之一^[36]。对于血管来说，生理水平的胰岛素保护血管内皮细胞、促进平滑肌细胞的糖摄取与糖代谢，高浓度胰岛素 (如餐后或外源性给予胰岛素) 还可使血管舒

张从而增加组织血液灌注, 并抑制血管炎症; 而用药物缓解 T2DM 患者胰岛素抵抗时也可有效改善器官血流灌注。换句话说, 胰岛素抵抗发生时由于胰岛素信号通路受损, 其血管保护作用也将减弱, 反之, 维持血管胰岛素敏感性有利于增加组织血液灌注并将胰岛素转运至靶器官发挥代谢调节及保护作用。这些结果提示胰岛素新的作用机制, 即胰岛素-PI3K-Akt-eNOS“细胞生存信号”机制^[21]: 胰岛素激活细胞内 PI3K-Akt-eNOS 信号通路, 除调节细胞代谢外, 还直接具有抗凋亡、抗炎和促生存等细胞效应, 发挥心血管保护作用。该机制揭示了糖尿病与心血管病之间一个新的内在联系: 即糖尿病胰岛素抵抗状况下, 心血管系统失去胰岛素的保护作用而更易受损, 提示胰岛素抵抗是 T2DM 及冠心病等心血管疾病“共同土壤”的可能分子机制。胰岛素抵抗状态下, 胰岛素激活的 PI3K-Akt-eNOS-NO 信号通路“选择性”受损 (selective impairment of insulin signaling), 继之的代偿性持续高胰岛素血症可进一步增强 Ras-MAPK 信号转导途径, 后者发挥促细胞增殖、缩血管及促炎等作用 (图 1)。该病理性长期持续的胰岛素信号激活可能参与动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和发展。

大量的研究表明胰岛素发挥心血管保护作用很大程度上依赖于其对线粒体的调控^[38-41]。一方面, 胰岛素通过 Akt 等信号分子调控线粒体的合成、代谢、氧化还原水平和线粒体信号, 例如, 胰岛素可以通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α) 的水平促进线粒体的生物合成。胰岛素抵抗条件下胰岛素信号受损是导致线粒体功能障碍的原因之一。另一方面, 线粒体也是胰岛素发挥生物学效应所必须的环节, 比如, 线粒体产生的 ROS 被认为是胰岛素信号的第二信使, 如果抑制线粒体的 ROS 信号, 胰岛素的生物学效应就会降低。因此, 线粒体功能紊乱可能是胰岛素抵抗的一个关键机制。胰岛素信号与线粒体之间的相互调控对于胰岛素和线粒体的生物学效应都至关重要。研究表明胰岛素可以改善疾病条件下的线粒体生物合成和结构, 从而改善线粒体和心血管功能。胰岛素调控线粒体功能发挥心血管保护作用的机制主要有: 促进线粒体的生物合成; 抑制线粒体 mPTP 开放和线粒体途径的细胞凋亡; 调控线粒体 K_{ATP} 通道; 改善线粒体能量代谢水平和效率; 降低线粒体来源的 ROS 水平和调节线粒体 Ca^{2+} 稳态等^[38-41]。

3 葡萄糖-胰岛素-钾极化液与心脏保护

临床上应用葡萄糖-胰岛素-钾极化液 (GIK) 辅助治疗 AMI 已经有 50 多年的历史。1962 年 Sodi-Pallares 等^[42]首次报道 GIK 可改善 AMI 患者的心电变化, 减少室性心律失常的发生, 降低死亡率。随后该效应得到多个临床研究证实。1970 年代中有报道发现心肌梗死时 GIK 增加心肌对葡萄糖摄取会导致心肌糖原合成增加及糖酵解过程增强, 进而增加心肌耗能以及乳酸生成, 加重心肌细胞酸中毒, 因而 GIK 曾一度“失宠”, 很少用于临床 AMI 的治疗。直到 1997 年 Fath-Ordoubadi 等^[43]通过荟萃分析, 对以往 (1966~1996 年) 有关 GIK 治疗 AMI 患者的临床病例资料进行了详细的多参数统计分析, 结果表明 GIK 可使 AMI 患者死亡率降低 28%~48%。1998 年由阿根廷等 6 国科学家组成的拉丁美洲心脏学研究协作组 (ECLA) 进行了“溶栓治疗时代最大的 GIK 临床试验”, 所得结果再次证实了再灌注联合 GIK 治疗 AMI 疗效可靠^[44]。研究显示, 在接受大剂量 GIK 治疗的 AMI 患者的死亡率下降了 66%, 绝对死亡风险下降了 10%, 心脏电-机械分离、非致死性心功能不全和非致死性心室颤动的发生率与对照组相比都有显著降低。尤为重要的是, 大剂量 GIK 组的 1 年死亡率仍明显低于对照组。该研究还显示, GIK 治疗实施越早, 疗效就越明显, 且在给予 GIK 治疗的过程中 AMI 患者没有出现血容量过大或血糖、血钾水平异常等不良反应。1999 年, DIGAMI 临床研究组发表了葡萄糖-胰岛素静脉输注联合皮下胰岛素注射治疗 AMI 合并糖尿病研究结果, 比较了 AMI 后糖尿病的常规治疗与早期胰岛素-葡萄糖输注, 随后每日 3 次胰岛素注射至少 3 个月的强化胰岛素治疗, 强化治疗组 AMI 1 年死亡危险性较常规治疗组显著降低 (26%)^[45]。

然而, 另外一些临床试验却得出相反的结果。2006 年 DIGAMI 2 研究结果显示, 对于糖尿病合并 AMI 患者, 在相近的血糖控制水平时, 静脉输注葡萄糖-胰岛素并未较对照组显著增加患者的生存率。并指出良好的血糖控制非常重要, 血糖水平升高是 AMI 患者死亡率增加的一个很强的预测因子^[46]。CREATE-ECLA^[47]是一项规模最大的 GIK 大型国际协作研究, 包含了 20 201 名 ST 段抬高的 AMI 患者。该研究将患者分为两组, 随机接受常规内科治疗或在内科常规治疗基础上合用静脉滴注大剂量 GIK (25% 葡萄糖 + 胰岛素 50 U/L + 氯化钾 80 mEq/L) 24 h

治疗，结果显示 GIK 未能降低 AMI 患者死亡率、心脏停搏以及心源性休克发生率。比较分析结果显示，大剂量 GIK 组输注后期患者出现了高糖血症，与对照组血糖水平相比存在显著差异。另一项随机、双盲、对照研究观察了 GIK 对冠状动脉旁路移植术后心脏功能恢复的影响，结果显示在 GIK 输注组血糖水平显著高于对照组，同时心肌酶谱和肌钙蛋白等反映心肌损伤的指标明显增加，提示血糖控制在急性心肌损伤及保护中的有益作用^[48]。

以上有关 GIK 的临床研究结果并不一致，关键原因可能在于试验设计，包括 GIK 输注剂量（临床及基础研究中，能够取得心脏保护作用的胰岛素剂量通常为大剂量）、输注时机以及患者是否施行再灌注治疗等。在这些试验中，应用 GIK 的过程中患者合并存在显著的高糖血症时，GIK 保护缺血心肌的作用减弱甚或消失，提示高血糖可降低 GIK 对缺血心肌的保护作用。我们的研究显示，胰岛素除调节代谢外可直接激活心肌 Akt-eNOS 等细胞“生存信号”，抑制心肌及血管内皮细胞凋亡，是 GIK 心脏保护的关键。缺血期高血糖可显著减弱 GIK 保护 MI/R 心肌的作用，其可能的机制是高血糖通过糖基化修饰抑制胰岛素信号通路、上调硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interaction protein, Txnip) 从而增强氧化应激所致^[53,54]。在 MI/R 犬，如果用胰岛素 (30 U/L) 将血糖值钳制在正常水平、使血糖不出现异常低水平与波动，不仅可将心肌的代谢底物从游离脂肪酸转换为葡萄糖，使氧化供能效率更优，而且可降低 MI/R 心肌代谢水平及氧耗，最终起到“代谢后处理 (metabolic postconditioning)”的作用，显著减轻心肌损伤^[55]。此外，研究显示 GIK 给予时机也非常重要，尤其是 AMI 治疗时给予 GIK 越早效果越好^[36, 37, 49-52]。这些结果表明，在临床应用中，及早输注（如在抬上救护车时即开始）大剂量的 GIK 对降低 AMI 患者应激性高血糖、减轻心肌细胞凋亡和损伤有重要意义。新近 IMMEDIATE 试验^[56]证实，及早给予疑似急性冠状动脉综合征患者静脉输注 GIK，确可降低心搏骤停发生率及院内死亡率，并减小心梗面积。IMMEDIATE 临床试验与上述实验室研究结果一致，表明胰岛素剂量、给药时机等相关因素的重要性，证实控制这些因素后 GIK 确对 AMI 心肌具有保护作用。

4 有氧运动改善胰岛素抵抗及其机制

不健康生活方式，尤其是长期营养摄入过多且

缺乏身体活动可导致代谢异常及胰岛素抵抗，进而失去胰岛素的心血管保护作用，可致心血管发病的危险度大增。1994 年 WHO 提出静坐少动的生活方式是当今慢病发生第一独立危险因素，运动作为改善代谢及生活方式的措施开始得到重视。本研究组和国际多个实验室的研究均表明，有氧运动可调动内源性心血管保护机制，增加心血管胰岛素敏感性，改善糖脂代谢、改善线粒体结构与功能^[24, 26, 57-63]。美国运动医学学会于 2007 年明确提出了“运动是良医 (exercise is medicine)”的理念，其主旨是将身体活动和运动作为疾病预防和常规治疗的一部分，并通过合理运动促进健康。已证实运动所致心血管保护作用的主要机制，除提高心血管功能、改善微循环，促进干细胞动员，提高免疫功能外，长期轻中度有氧运动可有效改善并维持代谢稳态；中高强度运动还可激活机体“生存信号”，上调 PI3K-Akt-eNOS 信号系统、抑制炎症反应及改善胰岛素敏感性等^[60, 64]。运动可调动机体内源性保护机制，具有多效药片 (polypill) 效应，且具适时、适度，取之不竭等优点。目前，通过系统-组学-分子生物学研究策略阐明运动裨益心血管健康的机制，寻找“运动因子 (exerkines)”并用于特殊人群的心脑保护，已成为国际运动与健康科学的热点议题^[65]。

有氧运动对心血管维持正常功能和结构均有裨益，但具体机制尚未阐明。我们初步研究显示，SHR 大鼠 10 周无负重游泳训练可改善大鼠心血管胰岛素敏感性，表现为胰岛素诱导的心肌正性变力作用明显增强，心肌葡萄糖转运子 4 (glucose transporter 4, Glut4) 表达及转位增多，且胰岛素诱导的 Akt-eNOS-NO 信号增强^[58]；更重要的是，该信号系统上调对心肌缺血及血管内皮损伤均具有保护作用，提示有氧运动在预防高血压性心血管事件中的有益作用及其机制^[57]。

5 胰岛素抵抗可能是机体的一种适应性调节机制？

这是目前国际代谢研究领域热议的一个问题。人类生存依赖于通过储存能量免于饥饿、通过免疫反应避免感染、通过适应性应激反应来应对外界剧烈刺激，从而维持机体稳态。营养缺乏或禁食所诱导的生理性适应包括增加脂类分解、脂肪氧化、酮体生成、内源性糖异生以及糖摄取、降低外周组织葡萄糖氧化^[66]。在现代社会，随着生活水平的提高

和生活方式的改变, 高能量食物摄入增加和体力活动大幅减少、以及慢性应激等状况均有利于剩余脂肪的储存, 且常常超过其储存和分解能力。胰岛素一个重要的生理作用就是促进合成代谢^[67], 而在机体长期营养过剩的状态下, 机体逐渐适应性地调低胰岛素敏感性, 以适应营养超负荷这种内环境改变并维持机体稳态。这原本是机体的一种代偿性调节, 但长期、过度的营养超负荷刺激可超出机体的适应性调节能力, 诱发病理性胰岛素抵抗, 进而导致一系列代谢相关疾病的发生。

胰岛素敏感性的调控是机体稳态及正常代谢生理调节的组成部分。昼夜、季节、年龄、怀孕、以及疾病等因素可导致食物摄取和能量消耗的波动, 为维持稳态和代谢功能, 机体会改变胰岛素敏感性, 以便优化组织之间代谢底物的分配^[68]。例如, 为了应对短期过量营养, 骨骼肌和心肌可发生一过性胰岛素抵抗, 这种生理性调节有利于过量营养物质转移到脂肪组织进行储存, 特别是长期过量营养供应情况下, 该机制可保护重要器官免受过量营养造成的超过机体需要的代谢负担及由此造成的器官损伤和功能障碍。在心脏, 这可能导致代谢性心肌病和血管炎性改变, 增大冠心病风险, 降低心肌梗死的生存率^[68]。因此, 胰岛素抵抗可能原本是人类在长

期进化过程中竭力适应内外环境习得的一种适稳态 (allostasis) 调节机制, 以维持机体营养和代谢稳态; 而长期过度的代谢超负荷则可导致病理性改变, 进而促发代谢综合征。

6 问题与展望

代谢异常和胰岛素抵抗已被证明是多种心血管疾病的独立危险因素, 其中 T2DM 患者 70% 以上死因是心血管并发症。增强胰岛素敏感性的药物和改善生活方式可通过激活胰岛素“生存信号”和改善代谢等发挥心血管保护作用 (图 2)。探寻这些防治措施的关键作用靶点, 尤其是阐明其与细胞代谢“枢纽”——线粒体功能及稳态的关系可望为防治糖尿病相关心血管疾病提供重要线索。近年学者们发现一些中草药 (如人参、黄芪、黄连等) 的活性成分可改善胰岛素抵抗并对心血管系统有益。这些“植物胰岛素 (phyto-insulin)” 可产生胰岛素样的作用, 包括胰岛素增敏、温和降血糖、改善血管内皮功能和心肌线粒体保护等^[21, 69–71], 引起了人们的浓厚兴趣。更重要的是, 已知运动具有抗炎、改善代谢及胰岛素敏感性等作用, 从而改善糖尿病及促进心血管健康, 但其作用的分子机制尚不清楚。揭示运动是如何调动机体内源性保护机制, 进而更深入

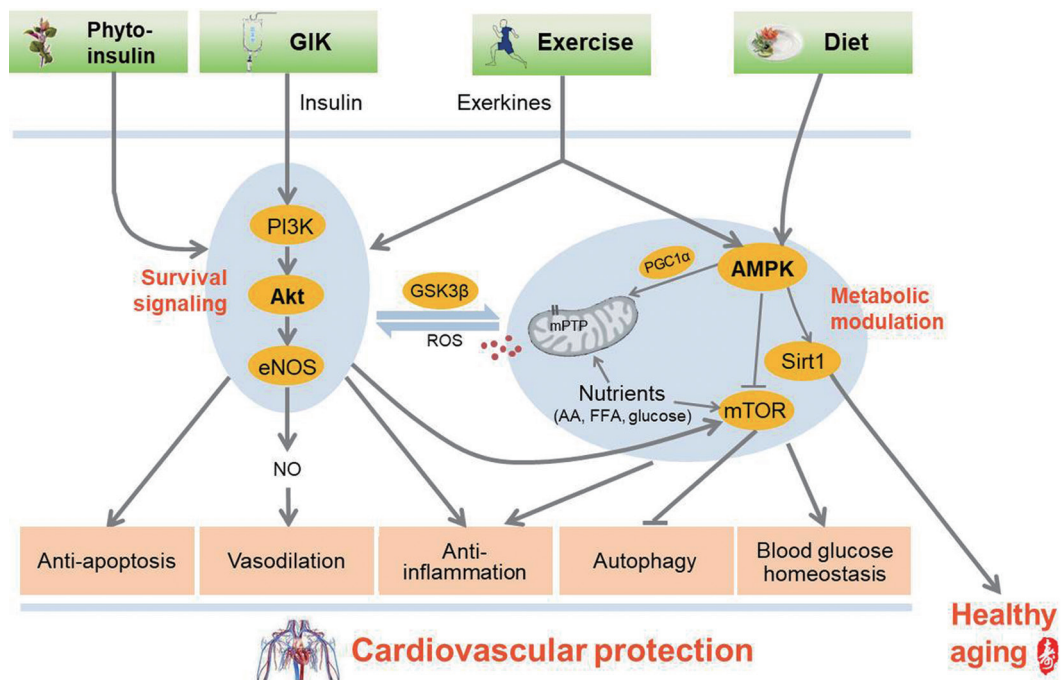


图 2. 代谢相关心血管保护策略及主要机制

Fig. 2. Metabolic-related cardiovascular protection strategies and the underlying mechanisms.

开发机体自身内在的抗病和健康促进机制并转化应用于临床心血管保护和慢病防治(如运动处方等),可望裨益于广大糖尿病患者及心血管病高危人群,这也是近年代谢相关心血管保护领域的一个重要研究方向。

参考文献

- Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, Wang L, Jiang Y, Dai M, Lu J, Xu M, Li Y, Hu N, Li J, Mi S, Chen CS, Li G, Mu Y, Zhao J, Kong L, Chen J, Lai S, Wang W, Zhao W, Ning G; 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013; 310(9): 948–959.
- Chen WW (陈伟伟), Gao RL, Liu LS, Zhu ML, Wang W, Wang YJ, Wu ZS, Li HJ, Gu DF, Yang YJ, Zheng Z, Jiang LX, Hu SS. Summary of Chinese Cardiovascular Disease Report 2015. *Chin Circ J (中国循环杂志)* 2016; 31(6): 521–528 (in Chinese).
- Tan C, Wang A, Liu C, Li Y, Shi Y, Zhou MS. Puerarin improves vascular insulin resistance and cardiovascular remodeling in salt-sensitive hypertension. *Am J Chin Med* 2017; 45(6): 1169–1184.
- Haberzettl P, McCracken JP, Bhatnagar A, Conklin DJ. Insulin sensitizers prevent fine particulate matter-induced vascular insulin resistance and changes in endothelial progenitor cell homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310(11): H1423–H1438.
- Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia* 2018; 61(1): 21–28.
- Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(7): 610–620.
- Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the united states. *JAMA* 2017; 317(9): 912–924.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486–2497.
- Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: Evidence from animal and human studies. *Nutrients* 2017; 9(5). pii: E517.
- Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochem Pharmacol* 2015; 93(4): 409–417.
- Labazi H, Trask AJ. Coronary microvascular disease as an early culprit in the pathophysiology of diabetes and metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2017; 123: 114–121.
- Meloni C, Marinoni A, Gavazzoni A. Study of the epidemiology of diabetes. 3. Evaluation of the relations existing between certain organic factors and the behavior of the oral glucose tolerance curve. *Policlinico Med* 1967; 74(6): 347–359.
- Schneider H, Ziegelasch HJ. The cardiovascular risk profile of the borderline diabetic. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1979; 73(8): 370–373.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes* 1995; 44(4): 369–374.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444(7121): 840–846.
- Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28(5): 463–491.
- Farb MG, Karki S, Park SY, Saggese SM, Carmine B, Hess DT, Apovian C, Fetterman JL, Breton-Romero R, Hamburg NM, Fuster JJ, Zuriaga MA, Walsh K, Gokce N. WNT5A-JNK regulation of vascular insulin resistance in human obesity. *Vasc Med* 2016; 21(6): 489–496.
- Bruder-Nascimento T, da Silva MA, Tostes RC. The involvement of aldosterone on vascular insulin resistance: Implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6(1): 90.
- Haberzettl P, O’Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1830–1839.
- Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2011; 89(3): 516–524.
- King GL, Park K, Li Q. Selective insulin resistance and the development of cardiovascular diseases in diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 2016; 65(6): 1462–1471.
- Zhang H, Li J, Li R, Zhang Q, Ma H, Ji Q, Guo W, Wang H, Lopez BL, Christopher TA, Ma X, Gao F. Reduced cardiotropic response to insulin in spontaneously hypertensive rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-initiated signaling. *J Hypertens* 2008; 26(3): 560–569.
- Li QX, Xiong ZY, Hu BP, Tian ZJ, Zhang HF, Gou WY,

- Wang HC, Gao F, Zhang QJ. Aging-associated insulin resistance predisposes to hypertension and its reversal by exercise: the role of vascular vasorelaxation to insulin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104(3): 269–284.
- 25 Fu F, Zhao K, Li J, Xu J, Zhang Y, Liu C, Yang W, Gao C, Li J, Zhang H, Li Y, Cui Q, Wang H, Tao L, Wang J, Quon MJ, Gao F. Direct evidence that myocardial insulin resistance following myocardial ischemia contributes to post-ischemic heart failure. *Sci Rep* 2015; 5: 17927.
- 26 Xing W, Yan W, Liu P, Ji L, Li Y, Sun L, Tao L, Zhang H, Gao F. A novel mechanism for vascular insulin resistance in normotensive young SHR: hypo adiponectinemia and resultant APPL1 downregulation. *Hypertension* 2013; 61(5): 1028–1035.
- 27 Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, Stefanadis C. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(8): 667–676.
- 28 Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, Liese AD, Marcovina SM, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Dabelea D. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Case-Control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2868–2876.
- 29 Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34(31): 2436–2443.
- 30 Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF Jr, Vasan RS, Benjamin EJ. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2529–2535.
- 31 Feng Y, Liu Y, Wang D, Zhang X, Liu W, Fu F, Dong L, Zhang H, Li J, Gao F. Insulin alleviates posttrauma cardiac dysfunction by inhibiting tumor necrosis factor- α -mediated reactive oxygen species production. *Crit Care Med* 2013; 41(6): e74–e84.
- 32 Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107(9): 1058–1070.
- 33 Wang W, Xing W, Zhang H, Ding M, Shang L, Lau WB, Wang X, Li R. Reduced high-molecular-weight adiponectin is an independent risk factor for cardiovascular lesions in hypercholesterolaemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(4): 539–544.
- 34 Ma Y, Liu Y, Liu S, Qu Y, Wang R, Xia C, Pei H, Lian K, Yin T, Lu X, Sun L, Yang L, Cao Y, Lau WB, Gao E, Wang H, Tao L. Dynamic alteration of adiponectin/adiponectin receptor expression and its impact on myocardial ischemia/reperfusion in type 1 diabetic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301(3): E447–E455.
- 35 Lian K, Du C, Liu Y, Zhu D, Yan W, Zhang H, Hong Z, Liu P, Zhang L, Pei H, Zhang J, Gao C, Xin C, Cheng H, Xiong L, Tao L. Impaired adiponectin signaling contributes to disturbed catabolism of branched-chain amino acids in diabetic mice. *Diabetes* 2015; 64(1): 49–59.
- 36 Gao F, Gao E, Yue TL, Ohlstein EH, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002; 105(12): 1497–1502.
- 37 Li T, Xu J, Qin X, Hou Z, Guo Y, Liu Z, Wu J, Zheng H, Zhang X, Gao F. Glucose oxidation positively regulates glucose uptake and improves cardiac function recovery after myocardial reperfusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; 313(5): E577–E585.
- 38 Xu J, Qin X, Cai X, Yang L, Xing Y, Li J, Zhang L, Tang Y, Liu J, Zhang X, Gao F. Mitochondrial JNK activation triggers autophagy and apoptosis and aggravates myocardial injury following ischemia/reperfusion. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(2): 262–270.
- 39 Chen Y, Liu J, Zheng Y, Wang J, Wang Z, Gu S, Tan J, Jing Q, Yang H. Uncoupling protein 3 mediates H₂O₂ preconditioning-afforded cardioprotection through the inhibition of MPTP opening. *Cardiovasc Res* 2015; 105(2): 192–202.
- 40 Zhang Y (张翼), Yang HT, Zhou ZN. The cardioprotection of intermittent hypoxic adaptation. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2007; 59(5): 601–613 (in Chinese with English abstract).
- 41 Wang ZH, Cai XL, Wu L, Yu Z, Liu JL, Zhou ZN, Liu J, Yang HT. Mitochondrial energy metabolism plays a critical role in the cardioprotection afforded by intermittent hypobaric hypoxia. *Exp Physiol* 2012; 97(10): 1105–1118.
- 42 Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction: A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166–181.
- 43 Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96(4): 1152–1156.
- 44 Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalán R, Isea JE, Romero G. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group. *Circulation* 1998; 98(21): 2227–2234.
- 45 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Dia-

- betes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314(7093): 1512–1515.
- 46 Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26(7): 650–661.
- 47 Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(4): 437–446.
- 48 Lell WA, Nielsen VG, McGiffin DC, Schmidt FE Jr, Kirklin JK, Stanley AW Jr. Glucose-insulin-potassium infusion for myocardial protection during off-pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(4): 1246–1251.
- 49 Ma H, Zhang HF, Yu L, Zhang QJ, Li J, Huo JH, Li X, Guo WY, Wang HC, Gao F. Vasculoprotective effect of insulin in the ischemic/reperfused canine heart: role of Akt-stimulated NO production. *Cardiovasc Res* 2006; 69(1): 57–65.
- 50 Ahmad S, Ahmad RA, Qureshi BA, Baig MAR. Myocardial protection with glucose-insulin-potassium infusion during adult cardiac surgery. *Pak J Med Sci* 2017; 33(2): 325–329.
- 51 Slob EMA, Shulman R, Singer M. Experience using high-dose glucose-insulin-potassium (GIK) in critically ill patients. *J Crit Care* 2017; 41: 72–77.
- 52 Selker HP, Harris WS, Rackley CE, Marsh JB, Ruthazer R, Beshansky JR, Rashba EJ, Peter I, Opie LH. Very early administration of glucose-insulin-potassium by emergency medical service for acute coronary syndromes: Biological mechanisms for benefit in the immediate trial. *Am Heart J* 2016; 178: 168–175.
- 53 Su H, Ji L, Xing W, Zhang W, Zhou H, Qian X, Wang X, Gao F, Sun X, Zhang H. Acute hyperglycaemia enhances oxidative stress and aggravates myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of thioredoxin-interacting protein. *J Cell Mol Med* 2013; 17(1): 181–191.
- 54 Yu Q, Zhou N, Nan Y, Zhang L, Li Y, Hao X, Xiong L, Lau WB, Ma XL, Wang H, Gao F. Effective glycaemic control critically determines insulin cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury in anaesthetized dogs. *Cardiovasc Res* 2014; 103(2): 238–247.
- 55 Zhang HX, Zang YM, Huo JH, Liang SJ, Zhang HF, Wang YM, Fan Q, Guo WY, Wang HC, Gao F. Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemic/reperfusion dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48(6): 306–313.
- 56 Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, Massaro JM, Griffith JL, D’Agostino RB, Ruthazer R, Atkins JM, Sayah AJ, Levy MK, Richards ME, Aufderheide TP, Braude DA, Pirralo RG, Doyle DD, Frascione RJ, Kosiak DJ, Leaming JM, Van Gelder CM, Walter GP, Wayne MA, Woolard RH, Opie LH, Rackley CE, Apstein CS, Udelson JE. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(18): 1925–1933.
- 57 Zhong GH (钟国徽), Lin SK, Li YX. Mechanism of cardiac atrophy under weightlessness/simulated weightlessness. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2016; 68(2): 194–200 (in Chinese with English abstract).
- 58 Xing W, Li Y, Zhang H, Mi C, Hou Z, Quon MJ, Gao F. Improvement of vascular insulin sensitivity by downregulation of GRK2 mediates exercise-induced alleviation of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(8): H1111–H1119.
- 59 Kuo HK, Gore JM. Relation of heart rate recovery after exercise to insulin resistance and chronic inflammation in otherwise healthy adolescents and adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Clin Res Cardiol* 2015; 104(9): 764–772.
- 60 Li L (李蕾), Li ZJ. Progress on relationship between exercise improving insulin resistance and AMP-activated protein kinase. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2014; 66(2): 231–240 (in Chinese with English abstract).
- 61 Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017; 2(1): e000143.
- 62 Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *J Endocrinol* 2017; 234(3): R159–R181.
- 63 Hwang MH, Lee S. Insulin resistance: Vascular function and exercise. *Integr Med Res* 2016; 5: 198–203.
- 64 Zhang QJ, Li QX, Zhang HF, Zhang KR, Guo WY, Wang HC, Zhou Z, Cheng HP, Ren J, Gao F. Swim training sensitizes myocardial response to insulin: role of Akt-dependent eNOS activation. *Cardiovasc Res* 2007; 75(2): 369–380.
- 65 Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Looking ahead perspective: Where will the future of exercise biology take us? *Cell Metab* 2015; 22(1): 25–30.
- 66 Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, Houten SM, Romijn JA. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol*

- Metab 2012; 303(12): E1397–E1407.
- 67 Schulman IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(1): 48–55.
- 68 Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64(3): 673–686.
- 69 Chen K, Li G, Geng F, Zhang Z, Li J, Yang M, Dong L, Gao F. Berberine reduces ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via activating AMPK and PI3K-Akt signaling in diabetic rats. *Apoptosis* 2014; 19(6): 946–957.
- 70 Ji L, Xing W, Dong L, Gao F. Searching for phytoinsulins as cardiovascular protector in metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2013; 19(27): 4848–4858.
- 71 Geng FH, Li GH, Zhang X, Zhang P, Dong MQ, Zhao ZJ, Zhang Y, Dong L, Gao F. Berberine improves mesenteric artery insulin sensitivity through up-regulating insulin receptor-mediated signalling in diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2016; 173(10): 1569–1579.