

· 药理 ·

高血压病与胰岛素抵抗

陈红 余光宏 魏梁锋 朱铨英 苏定冯
(第二军医大学基础部药理学教研室 上海 200433)

摘要 胰岛素抵抗是指给予病人糖负荷后表现出的异常胰岛素血症现象,伴有胰岛素介导的降血糖作用减弱。高血压病人常伴有胰岛素抵抗及高胰岛素血症。高胰岛素血症是心血管疾病的一个独立危险因素。胰岛素抵抗产生的可能机制有:离子转运异常、肥胖、血流动力学改变、交感神经功能改变、遗传等。胰岛素抵抗参与了高血压病的发生、发展。进一步研究与阐明胰岛素抵抗与高血压病的关系有利于临床合理选用降压药物。

关键词 高血压病;胰岛素抵抗;高胰岛素血症;机制

原发性高血压的发病机制至今仍未阐明,许多研究表明其发病与交感神经功能亢进、肾素血管紧张素系统功能改变及遗传因素等有关。近年来流行病学研究表明,许多原发性高血压病人具有胰岛素抵抗(Insulin Resistance),即糖负荷后表现出的异常高胰岛素血症(hyperinsulinemia),并认为高胰岛素血症是发生心血管疾病的一个独立的危险因素^[1~3]。因此原发性高血压与胰岛素抵抗的关系日益受到重视,本文就研究现状做一综述。

一、高血压病形成的胰岛素假说

流行病学调查发现,许多原发性高血压病人伴有高胰岛素血症及对胰岛素介导的降血糖作用减弱的特点。而且高胰岛素血症仅发生于原发性高血压,肾血管性高血压等继发性高血压则无高胰岛素血症现象发生。

胰岛素具有增加交感活性、促进水钠潴留及促进血管平滑肌增生等作用,从而促进血压升高。故推测高胰岛素血症及胰岛素抵抗参与了高血压病的发生及血压的维持。

二、胰岛素抵抗产生的机制

研究发现,胰岛素抵抗的可能机制有:

1. 离子转运异常

胰岛素抵抗可能由细胞膜对钙、镁、钠等离子转运异常,导致细胞内离子浓度失衡引起的。有人发现,胰岛素能刺激心肌及血管平滑肌细胞的钙摄取。而细胞内游离钙的增加可引起胰岛素介导的降糖作用减弱,引起胰岛素抵抗^[5~6]。胰岛素对钙的影响是通过钠离子介导的。胰岛素可以介导细胞对镁的摄取,并激活 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶。胰岛素作用降低就会降低细胞内镁离子浓度。细胞内镁离子浓度越低,就越需要较多的胰岛素来参加糖代谢。因为镁离子参与调节糖代谢中各种限速酶的活性,故认为胰岛素抵抗、高胰岛素血症至少部分由细胞内游离镁离子浓度降低所介导^[7]。

2. 肥胖

许多肥胖病人往往伴有胰岛素水平增高。在大多数肥胖病例中,胰岛素抵抗与体重的增加存在密切相关。机体的这一反应可能是试图通过增加产热来降低体重。高胰岛素血症是肥胖病人主要的内分泌改变之一,并且机体对胰岛素的敏感性降低。

胰岛素可增加细胞内游离钙、刺激交感

神经活性增加、肾脏钠重吸收增加,从而使血管收缩,血容量增加,促使肥胖者血压增高。

3. 血流动力学改变

胰岛素可促进骨骼肌对血糖的摄取及利用。而在高血压患者中,平均动脉压升高,骨骼肌血管阻力增高,从而使胰岛素介导的糖摄取减少(降低骨骼肌血流量)。许多能增加血管阻力的降压药如利尿药、 β 受体阻断药等均可降低胰岛素的作用。因此血管阻力增加,平均动脉压升高是产生胰岛素抵抗的一个主要原因^[8]。

4. 交感神经系统功能亢进

交感神经系统功能亢进可能通过以下几个方面导致胰岛素抗性的产生。首先,交感神经系统功能亢进可使血管收缩。骨骼肌血管收缩则使骨骼肌血流量减少,从而影响骨骼肌对血糖的转运与利用,引起相对的胰岛素抵抗效应。对该观点支持的有利证据是,血管扩张剂可以增加高血压时的胰岛素敏感性,通过运动使骨骼肌血管床增加亦可提高对胰岛素的敏感性^[9]。

交感神经兴奋,可使血压升高,小血管持续痉挛,长期则可使高血压患者小血管壁增厚甚至血管闭塞。而小血管及毛细血管密度与胰岛素敏感性之间存在着显著负相关。

交感神经过度兴奋尚可升高血浆低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯,导致动脉粥样硬化,血管壁胰岛素受体减少,从而产生胰岛素抵抗及高胰岛素血症。

5. 遗传

胰岛素抵抗可继发于肥胖。然而,在一些瘦体型的人中亦可见到胰岛素抵抗。遗传性胰岛素抵抗可由于细胞内游离钙增加,或由于交感神经兴奋性增强,从而使血中胰岛素水平增高,而胰岛素又能增加细胞内钙,兴奋交感神经,从而形成恶性循环,血压进一步升高,机体对胰岛素的敏感性进一步降低。

流行病学研究及一些实验发现,在许多有遗传性高血压倾向的人中,血压虽在正常

范围内,但已有胰岛素抵抗现象。这些人是对盐敏感的人群,即低盐饮食可使血压明显下降。

三、胰岛素抵抗参与高血压病发生的可能机制

1. 兴奋交感神经

高胰岛素血症能引起显著的交感兴奋作用。但不同部位交感神经对胰岛素的反应有所不同。如胰岛素能增加肌肉交感神经兴奋性,而对皮肤的交感神经兴奋性影响不大^[10]。胰岛素可通过增强交感神经末梢递质去甲肾上腺素的作用,增强血管收缩,提高动脉血压。而动脉血压升高,又进一步降低胰岛素敏感性,促进高胰岛素血症。这种恶性循环,使得交感兴奋与胰岛素抵抗在高血压的发生与发展中产生更为严重的影响。

2. 增加水钠潴留

胰岛素可以减少肾脏对钠的排泄。胰岛素的潴钠作用并不十分迅速,而且潴钠程度亦有限,故认为其潴钠作用需经数年或 10 余年作用才能导致血压升高^[11]。

3. 遗传因素

许多研究提示,部分对盐敏感而血压正常的人有胰岛素抵抗现象存在,并有发生高血压的倾向^[12],而且血压上升是一个较晚出现的临床表现,在有遗传性高血压倾向而血压正常的年青人中亦存在胰岛素抵抗。故认为胰岛素抵抗是促使遗传性高血压倾向的人血压升高的因素之一,而且胰岛素抵抗具有遗传性。

4. 促进血管壁增生

胰岛素可直接促使细胞内钙增加,从而促进血管平滑肌增生,亦可通过促进交感活性增强而使血管壁增厚。此外,胰岛素增高还可影响脂质代谢,导致血脂增高,形成动脉壁硬化。动脉增厚、硬化又促进了血压的增高与维持。

四、胰岛素抵抗在高血压病治疗中的意义

胰岛素抵抗作为高血压病的促发因素在高血压的治疗中有着特殊的意义。鉴于糖耐量异常、高胰岛素血症和脂质代谢紊乱常共同存在于高血压病患者中,临床医生在选择治疗方案时宜以减轻上述代谢紊乱为基本目标之一^[14]。

治疗中应注意提高机体对胰岛素的敏感性。将超重及肥胖者的体重恢复到标准体重,可以降低血中胰岛素。另外,有规律的体育锻炼可通过增加周围组织(如肌肉)对糖的摄取及利用,增加组织对胰岛素的敏感性,有助于降低血压、血胆固醇及甘油三酯。有研究表明,体育锻炼能使机体对胰岛素的敏感性提高40%^[15]。

在选择降压药时应以不干扰糖及脂质代谢为标准。转换酶抑制剂、 α 受体阻断剂和钙拮抗剂(如尼群地平等),可以提高机体对胰岛素的敏感性、减轻胰岛素抵抗而对糖及脂质代谢无不良影响。其中 α 受体阻断剂对高脂蛋白血症还表现出有益作用^[16]。

β 受体阻断剂由于能抑制交感神经活性,曾被认为是较好的抗高血压药,但这种观念已受到了挑战, β 受体阻断剂能降低糖耐量、增高血糖、增加胰岛素抵抗。研究表明,经 β 受体阻断剂治疗的高血压病患者糖尿病的发病率明显提高,尤其是以 β 受体阻断剂与利尿药合用治疗时为明显^[17]。

针对胰岛素介导的钠重吸收增加,利尿药似乎是良好的降压药物。然而利尿药易引起交感神经系统兴奋,故对胰岛素敏感性可能产生消极的影响。单纯扩血管药也因会引起反射性交感兴奋而产生不良影响^[18]。在利尿药中,新型利尿药呋塞米对糖及脂质代谢产生的不利影响甚小,故是利尿药中较为理想的药物之一。

总之,高胰岛素血症为心血管疾病的一个独立危险因素。高血压病患者常伴有高胰岛素血症及胰岛素抵抗。胰岛素抵抗参与了高血压的发生、发展,其机制有待深入研究。

对胰岛素抵抗的研究有利于提高人们对高血压发病机制的认识,指导临床抗高血压药物的选用。

参考文献

- [1] Zavorani I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal tolerance. *N Engl J Med*, 1989; 320:702~6
- [2] Manolio TA, Savage PJ, Burke GL, et al. Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults; The CARDIA Study. *Arteriosclerosis*, 1990; 10:430~6
- [3] Futh MM, Shieh SM, Wu DA, et al. Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in patients with hypertension. *Arch Intern Med*, 1987; 147:1035~8
- [4] Shen DC, Shieh SM, Futh MT, et al. Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 66:580~3
- [5] Gupta M, Innes IR, Dhalla NS. Characterization of insulin receptors in sarcolemma and sarcoplasmic reticular membranes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987; 10:259~67
- [6] Draznin B, Sussman K, Kao M, et al. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in adipocytes. *J Biol Chem*, 1987; 262:14385~8
- [7] Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, et al. Intracellular free magnesium in hypertension relation to peripheral insulin resistance and obesity (abstr). *Clin Res*, 1988; 36:431A
- [8] Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, et al. Skeletal muscle blood flow: A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension*, 1993; 21:129~35
- [9] Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension*, 1993; 21:886~93
- [10] Berne C, Fagius J, Pollare T, et al. The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinemia. *Diabetologia*, 1992; 35:873~9
- [11] Bonner G. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994; 24(suppl 2):S43
- [12] Sharma AM, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension*, 1993; 21:273~9

(下转第 358 页)

表3 PPF对DTZ代谢物DADZ的影响

参数	1	2	3	4	5	6	$\bar{x} \pm SD$		t值 P
Ke	0.1292	0.3491	0.1619	0.1591	0.1993	0.151	0.1916	0.0804	0.565 > 0.05
(h ⁻¹)	0.1754	0.1592	0.2934	0.1262	0.4029	0.181	0.2231	0.1046	
t _{1/2} (ke)	5.364	1.985	4.280	4.356	3.477	4.580	4.007	1.161	0.548 > 0.05
(h)	3.951	4.353	2.362	5.491	1.720	3.814	3.615	1.369	
AUC _{0-∞}	2.451	1.547	4.326	4.696	3.189	3.277	3.248	1.165	2.238 > 0.05
ug·h·ml ⁻¹	3.808	6.439	7.924	5.102	3.079	4.016	5.061	1.827	
MRT	10.14	5.436	9.834	9.371	7.302	8.500	8.434	1.795	1.708 > 0.05
(h)	5.957	7.469	5.861	7.807	5.119	8.438	6.775	1.308	
t _{max1}	0.632	1.391	2.084	2.146	0.344	0.576	1.196	0.795	1.544 > 0.05
(h)	0.924	0.756	0.359	0.360	0.740	0.392	0.588	0.248	
t _{max2}	6.858	3.383	8.440	6.016	6.024	5.858	6.096	1.643	0.928 > 0.05
(h)	2.943	3.131	3.800	1.909	7.151	9.767	4.784	3.026	
C _{max1}	336.950	127.821	351.704	338.471	676.453	321.765	358.861	176.956	3.515 * < 0.05
(ng·ml ⁻¹)	422.757	992.006	1012.366	599.018	579.800	812.274	786.370	232.412	
C _{max2}	294.238	287.785	314.240	368.304	202.111	299.509	294.864	53.980	2.080 > 0.05
(ng·ml ⁻¹)	315.461	625.548	930.490	614.170	626.240	264.999	502.157	268.294	

注:每组上行为单用DTZ时的DADZ药动学参数,下行为合用DTZ和PPF时的DADE药动学参数

参考文献

- [1] Siddomay LA, Thompson KA, Wilkinson GR, et al. Polymorphism of propfenone metabolism and disposition in man; clinical and pharmacokinetic consequences. *Circulation* 1987;75:85
- [2] Du Souich P, Lery N, Lery L, et al. Influence of food on the bioavailability of diltiazem and two of its metabolites following administration of conventional tablets and slow release capsules. *Biopharmacokinetics Drug Disposition* 1990;11:137
- [3] Renton KW. Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by the calcium channel blockers diltiazem and verapamil. *Biochemical Pharmacology* 1985; 34: 2549
- (上接第326页)
- [13] 高维主,徐亚莉,纪维华,等. 高血压病患者胰岛素水平与血脂的关系. *临床心血管病杂志*,1994;10(2):83~4
- [14] Seagren SC. Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens*, 1991; 4 (suppl 7 I): 494S
- [15] Uusitupa M. Hypertension in diabetic patients-use of exercise in treatment. *Ann Med*,1991;23(3):335
- [16] Ferrera LA, Di Marino L, Russo O, et al. Doxazosin and captopril in mildly hypercholesterolemic hypertensive patients. The Doxazosin-Captopril in Hypercholesterolemic Hypertensives Study. *Hypertension*, 1993;21:97~104
- [17] Tuck ML. Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension. *Hypertension*, 1992;19: 167~77
- [18] Holzgreue H. Where now the diuretics in antihypertensive treatment. *Eur Heart J*, 1992;13:104~8
- [19] 王建国. 高血压药物治疗的进展. *人民军医*,1992; 12:53