

# 原发性高血压胰岛素抵抗与肾素 - 血管紧张素系统的关联

王 慧<sup>1</sup> , 闫朝丽<sup>2</sup> , 胡康洪<sup>3</sup>

( 1. 内蒙古医学院 ,内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医学院附属医院 内分泌科;  
3. 德国雷根斯堡大学分子和细胞解剖学研究所)

**摘 要:** 近年来 ,在原发性高血压病人和部分高血压动物模型中发现胰岛素抵抗的存在。在原发性高血压的发生发展中 ,肾素 - 血管紧张素系统中的血管紧张素 II 可促进胰岛素抵抗 ,涉及到 PI3K 通路 ,作用于胰岛素下游通路的 Akt 和 Glut4 ,进而影响了葡萄糖的利用 ,导致了胰岛素抵抗。本文从基础及临床两方面 ,阐明 ARB 与 ACEI 改善高血压胰岛素抵抗的可能机制 ,为临床开展 ARB 与 ACEI 改善胰岛素抵抗提供依据。

**关键词:** 原发性高血压; 胰岛素抵抗; RAS 系统; PI3K

中图分类号: R544

文献标识码: A

文章编号: 1004 - 2113(2011)01 - 0080 - 05

## THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND RENIN - ANGIOTENSIN - SYSTEM

WANG Hui , YAN Zhao - li , HU Kang - hong

( Inner Monogolia Medical College , Hohhot 010059 China)

**Abstract:** Recently ,Insulin resistance is found in essential hypertension patients and parts of hypertensive animal models. During the course of primary hypertension development ,angiotensin II promotes insulin resistance ,involving the approach of PI3K which plays an important role in the Akt and Glut4 of insulin downstream pathway ,influences the application of glucose and results in insulin resistance. This paper demonstrate the possible mechanism of ARB and ACEI of improving insulin resistance of hypertension patients from basical and clinical aspects ,providing evidence for the improvement of insulin resistance by ARB and ACEI in clinical works.

**Key words:** essential hypertension; insulin resistance; RAS system; Phosphoinositide 3 - Kinase

收稿日期: 2009 - 10 - 21; 修回日期: 2010 - 12 - 19

基金项目: 春晖计划( Z2007 - 1 - 01008)

作者简介: 王慧( 1985 - ) ,女 ,内蒙古医学院 2008 级在读硕士研究生。

通讯作者: 闫朝丽 教授 主任医师 硕士研究生导师 E - mail: aliceyzl@ 126. com 内蒙古医学院附属医院内分泌科 010050

原发性高血压(essential hypertension, EH)是代谢综合征主要内容之一,它与胰岛素抵抗的关联迄今在世界范围内仍存在许多困惑。大量新近研究表明,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与原发性高血压的发生、发展、预后密切相关,而且肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin-system, RAS)的激活与IR的发生存在相互促进作用,故对激活的RAS进行干预应成为代谢综合征的重要治疗靶点,进而改善IR的发生。本文对近年来有关高血压RAS激活与IR的发生机制、RAS被阻断后IR改善的基础和临床证据作一综述。

## 1 原发性高血压的胰岛素抵抗

EH又称高血压病,常伴有胰岛素抵抗。EH与IR的研究已成为近年来心血管研究领域的“热点”。部分EH病人存在高胰岛素(high insulin, HIS)和IR已得到公认。1966年Welborn等<sup>[1]</sup>最先证实了部分EH病人在口服葡萄糖后,血胰岛素浓度和糖耐量异常比正常人高,揭示这类病人对胰岛素刺激葡萄糖的摄取发生抵抗。李光伟等<sup>[2]</sup>研究发现,在中国非糖尿病人群中高胰岛素组的收缩压和舒张压均较胰岛素正常组高,提示EH与IR有关。在高血压病人中IR发生率为58.0%,当高血压病人同时合并有葡萄糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)或2型糖尿病、血脂异常时,其IR发生率达95.2%,高血压发生IR的机率明显高于普通人群<sup>[3]</sup>。

IR和原发性高血压都是常见的内科相关性疾病。李光伟曾指出<sup>[4]</sup>,糖尿病病因根源就是胰岛素抵抗,高血压是胰岛素抵抗的早期表现之一,而糖尿病则为胰岛素抵抗的晚期表现。很多研究发现高血压与IR存在高度的相关,高血压病人80%以上有IGT,IR病人也有不少合并高血压,因此改善胰岛素抵抗对高血压的治疗、预防糖尿病的发生和发展起着关键性的作用。

## 2 原发性高血压IR与RAS关联可能的机制

### 2.1 原发性高血压中IR与RAS的关联

IR是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖稳定状态。IR在许多疾病的发生与发展过程中占有非常重要的地位,它是高血压、向心性肥胖、血脂异常、糖代谢紊乱的“共同土壤”,架起了相互之间的桥梁。高血糖、高血压、肥胖、脂代谢紊乱在同一个体同时出现被称为代谢综合征,IR与高血压相互影响。

有研究显示:在果糖喂养的自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)实验中,大鼠在实验结束时处于高胰岛素血症和葡萄糖耐量异常,表明已造成IR,但未形成糖尿病,接近原发性高血压IR的模型。此实验结果还表明SHR存在血压明显升高和RAS的激活,而且IR与RAS存在相关性<sup>[5]</sup>。

另外,高血糖与高胰岛素血症可通过增加血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、血管紧张素Ⅱ1型受体(angiotensin receptor Ⅱ type 1, AT1R)而活化RAS,从而促进IR病人高血压的发生。

一般认为,肥胖是引起高血压胰岛素抵抗的间接因素,它本身是一种亚临床炎症状态。脂肪组织可分泌大量的炎症因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和瘦素等,这些炎症因子可直接干扰胰岛素的信号通路导致IR和高血压,因此提出了代谢综合征发病的炎症假说<sup>[6]</sup>。已经证实RAS阻滞剂增加了脂联素(adiponectin)的表达,并相应增加了原发性高血压病人的胰岛素敏感性<sup>[7]</sup>。Xu ZG等<sup>[8]</sup>也报道肥胖Zucker老鼠的肾皮质AT1mRNA表达显著增加,并能为氯沙坦(Losartan)所逆转,同时报道Losartan改善了胰岛素的敏感性。有证据表明Ang Ⅱ在脂肪细胞生长和分化

中发挥作用,阻滞的 RAS 增加脂联素水平,从而提高了胰岛素敏感性<sup>[9]</sup>。

### 2.2 胰岛素抵抗与 RAS 系统的关联机制

IR 可通过 RAS 兴奋引起高血压。在果糖喂养 SHR 实验中表明 Ang II 和醛固酮都与 IR 有关,且二者与 IR 的相关性均有其独立性,Ang II 与 IR 的相关性更强,而肾素与 IR 无明显相关性<sup>[5]</sup>。也有研究表明 Ang II 促进血管 IR 及血管炎症、细胞凋亡和血管重构<sup>[10]</sup>。

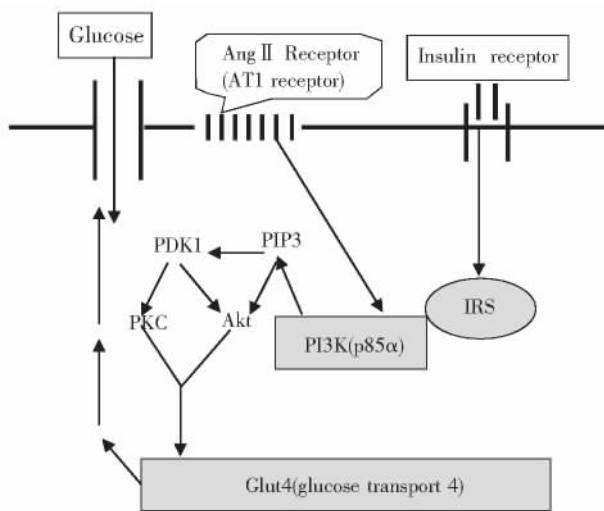
合 PI3K 活化后使 PI、PIP、PIP2 磷酸化生成 PIP、PIP2、PIP3<sup>[13]</sup> 然后与下游信号分子结合,进而激活蛋白激酶 Akt,Glut4 由胞浆转移至胞膜,运载葡萄糖进入细胞,从而使组织有效利用葡萄糖。此过程是通过 AT1R 介导的,与胰岛素介导的葡萄糖转运息息相关。(如图 1 所示)。

因此,RAS 和胰岛素传导途径的关系是改善高血压 IR 最主要的环节之一。

### 3 改善原发性高血压胰岛素抵抗的基础与临床研究现状

#### 3.1 基础研究进展

结合以往的研究,现认为血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker,ARB)通过上述途径使 Glut4 合成增加并向细胞膜移位,从而使骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取能力增加,改善了胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。李赛美等<sup>[15]</sup>在糖尿病大鼠模型上证实,静脉滴注卡托普利 15mg/(kg·d)能降低病鼠血清高三酰甘油、胰岛素含量,遏制 HDL-C 的下降,提高胰岛素敏感性,起到了改善 IR 的综合效应。另外,在 SHR 中氯沙坦增加循环内皮细胞数量和集落形成<sup>[16]</sup>,改善了内皮功能,使 NO 和缓激肽水平升高,进而改善了 IR。有研究进一步证实,ARB 在阻断 AT1 受体的同时,除了改善内皮功能,还发挥了抗炎作用,增加 Ang II 与 AT2 受体结合,可促进细胞凋亡等,从而起到降压和改善 IR 的作用<sup>[17]</sup>。有关 RAS 阻滞剂还发现了一种新的机制,坎地沙坦(candesartan)治疗通过改善早期胰岛素的反应可恢复 β 细胞功能<sup>[18]</sup>。RAS 的激活也可影响胰岛细胞炎症反应,如细胞凋亡、纤维化、超氧阴离子产生,这些与 RAS 相关的氧化应激诱导了胰岛细胞功能的下调<sup>[19]</sup>。对一些肥胖病人引起的高血压,慢性低剂量 ACEI 可降低循环胰岛素和瘦素水平,减少肝血管紧张素转化酶活性可能影响脂质积累和其他炎症反应从而改



附图 Ang II 与胰岛素信号传导通路的相互作用

Fig. The interaction of Ang II and insulin signal transmission

RAS 的主要效应激素 Ang II,具有调节血管和肾稳态的重要作用。Ang II 是促进 IR 的一个关键因素,Ang II 对胰岛素敏感的组织,如肝脏、肌肉和脂肪组织,影响胰岛素受体、胰岛素受体底物(insulin receptor substrate,IRS)蛋白和 PI3K、蛋白激酶(丝氨酸/苏氨酸激酶,Akt)和葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4,Glut4)起效应,而影响丝氨酸/苏氨酸磷酸化和 IRS-1 蛋白的作用已经确立<sup>[11]</sup>。胰岛素发挥重要作用主要通过 PI3K 途径<sup>[12]</sup>,胰岛素激活其受体内在的酪氨酸激酶,活化的胰岛素受体使 IRS-1 中特异的 Tyr-X1-X2-Met 氨基酸基序的多个酪氨酸残基磷酸化,后者能够识别并选择性与 PI3K 的调节亚基 p85α 相结

善胰岛素抵抗<sup>[20]</sup>。

### 3.2 临床研究进展

有关 ACEI 改善 IR 的临床试验证据众多,从 1989~2001 年有下述几个试验的临床意义颇为重要,氢氯噻嗪、卡托普利对高血压病人的糖、脂代谢影响的比较试验 (A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension, 1989)、卡托普利防治计划 (the Captopril Prevention Project CAPPP, 1999)、卡托普利防治计划糖尿病亚组分析 (a subanalysis of the Captopril Prevention Project 2001) 和雷米普利心血管疗效评价 (Heart Outcome Prevention Evaluation, HOPE, 2000) 等临床试验的结果较为一致,在减少心血管事件的同时,又明显减少新发糖尿病 (14%~34%) 的发生。

ACEI 或 ARB 对血糖与血压的作用提示胰岛素与 RAS 的重要关系。一些临床试验 (LIFE、HOPE、VALUE) 都一致显示,阻断 RAS 可减少 IR 发生,其中改善 IR 的临床证据中有 2 个大规模临床试验令世人瞩目,即 LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study, 2002)<sup>[21]</sup> 和 VALUE (Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regimens based on Valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial 2004)<sup>[22]</sup>。LIFE 结果表明,与阿替洛尔比,氯沙坦可使心血管事件发生率下降 13%,同时使新发糖尿病发生率下降 25%。VALUE 试验结果显示,氯沙坦组新发糖尿病为 16.4%,缬沙坦组新发糖尿病为 13.1%,与氯沙坦组比,缬沙坦使新发糖尿病风险下降 23%。上述研究表明,ARB 在改善 IR 和预防新发糖尿病方面有着很好的疗效。正在进行临床试验 (ONTARGET) 设计的替米沙坦与雷米普利单独或联合使用,提供了 ARB 或 ACEI 改善胰岛素抵抗和减少各种并发症的有关内容<sup>[23]</sup>。

### 4 小结

胰岛素抵抗是高血压病等多种慢性代谢相关性疾病的共同病理机制,RAS 激活后通过干扰胰岛素及其受体底物信号转导系统而引起或加重 IR,IR 与 RAS 存在相关性,阻滞 RAS 可能是一个有希望的治疗策略,以防止 IR 的发展<sup>[24]</sup>。目前对高血压 IR 的治疗,除合理饮食、适度运动、控制血糖、调脂和降压治疗外,尚无针对性的治疗手段,而 ACEI 和 ARB 改善 IR 的基础和大规模临床试验的证据表明,抑制 RAS 激活是治疗高血压胰岛素抵抗有效的干预靶点。

### 参考文献

- [1] Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, et al. Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular diseases [J]. *Lancet*, 1966; **1**(7451): 1336-1337
- [2] 李光伟, 胡英华, 潘孝仁, 等. 血浆胰岛素水平与血压关系及肥胖对其影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 1993; **21**(5): 276-278
- [3] Solymoss BC, Marcil M, Chaour M, et al. Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome and coronary artery disease in men and women [J]. *Am J Cardiol*, 1995; **76**(16): 1152-1156
- [4] 李光伟. 胰岛素增敏剂——对传统高血压治疗策略的挑战 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003; **31**(8): 637-639
- [5] 马淑平, 李清华, 伍瑞珏, 等. 果糖喂养 SHR 大鼠致胰岛素抵抗与 RAS 相关性实验研究 [J]. *高血压杂志*, 2003; **11**(2): 143-146
- [6] Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a Comprehensive Perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation [J]. *Circulation* 2005; **111**(11): 1448-1454
- [7] Saitoh S. Insulin resistance and renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Nippon Rinsho* 2009; **67**(4): 729-734
- [8] Xu ZG, Lanting L, Naziri ND, et al. Up regulation of angiotensin II type 1 receptor, inflammatory mediators, and en-

- zymes of arachidonate metabolism in obese Zucker rat kidney: Reversal by angiotensin II type 1 receptor blockade [J]. *Circulation* 2005; **111**( 15) : 1962 – 1969
- [9] Segura J , Ruilope LM. Obesity , essential hypertension and renin – angiotensin system [J]. *Public Health Nutr* , 2007; **10**( 10A) : 1151 – 1155
- [10] Wei Y ,Whaley – Connell AT , Chen K , et al. NADPH oxidase contributes to vascular inflammation , insulin resistance , and remodeling in the transgenic ( mRen2) rat [J]. *Hypertension* 2007; **50**( 2) : 384 – 391
- [11] Olivares – Reyes JA , Arellano – Plancarte A , Castillo – Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: Implications for diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol* 2009; **302**( 2) : 128 – 139
- [12] Montagnani M ,Golovchenko I ,Kim I ,et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3 – kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells [J]. *Biol chem* 2002; **277**( 3) : 1794 – 1799
- [13] Saltiel AR ,Pessin JE. Insulin signaling Pathways in time and space [J]. *Trends Cell Biol* 2002; **12**( 2) : 65 – 71
- [14] Zhou MS , Schulman IH , Raij L. Role of angiotensin II and oxidative stress in vascular insulin resistance linked to hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , 2009; **296**( 3) : H833 – H839
- [15] 李赛美 熊曼琪 林安钟 等. 卡托普利对糖尿病大鼠高糖高脂及胰岛素抵抗的实验研 [J]. *实用医学杂志* , 2000; **16**( 4) : 272 – 273
- [16] Yao EH , Fukuda N , Matsumoto T , et al. Losartan improves the impaired function of endothelial progenitor cells in hypertension via an antioxidant effect [J]. *Hypertens Res* 2007; **30**( 11) : 1119 – 1128
- [17] Dietze GJ , Henriksen EJ. Angiotensin – converting enzyme in skeletal muscle: sentinel of blood pressure control and glucose homeostasis [J]. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; **9**( 2) : 75 – 88
- [18] Suzuki K , Nakagawa O , Aizawa Y. Improved early – phase insulin response after candesartan treatment in hypertensive patients with impaired glucose tolerance [J]. *ClinExp Hypertens* 2008; **30**( 5) : 309 – 314
- [19] Leung PS , de Gasparo M. Involvement of the pancreatic renin – angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome [J]. *Cardiometabolic Syndrome* , 2006; **1**( 3) : 197 – 203
- [20] Dandona P ,Aljada A ,Mohanty P. The anti – inflammatory and potential anti – atherogenic effect of insulin: A new paradigm [J]. *Diabetologia* 2002; **45**( 6) : 924 – 930
- [21] Dahlof B ,Devereux RB ,Kjeldsen SE ,et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study ( LIFE) : a randomised trial against atenolol [J]. *Lancet* ,2002; **359**( 9311) : 995 – 1003
- [22] Julius S , Kjeldsen SE ,Webel M , et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial [J]. *Lancet* ,2004; **363**( 9426) : 2022 – 2031
- [23] Yamagishi S , Takenaka K , Inoue H. Role of insulin – sensitizing property of telmisartan , a commercially available angiotensin II type 1 receptor blocker in preventing the development of atrial fibrillation [J]. *Med Hypotheses* , 2006; **66**( 1) : 118 – 120
- [24] Yamagishi SI , Matsui T , Nakamura K. Possible molecular mechanisms by which angiotensin II type 1 receptor blockers ( ARBs) prevent the development of atrial fibrillation in insulin resistant patients [J]. *Horm Metab Res* , 2008; **40**( 9) : 640 – 644

( 责任编辑: 程立新)