维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1993年第18卷第3期

(25)
243-245

高血压，胰岛素

胰岛素抵抗与高血压

R544.1

第二医院内科 钟 玲 综述 徐葆元 审校

中图分类号 R587；R544.1

近年来对胰岛素抵抗（IR）进行深入的研究结果，发现IR可能是发生某些疾病如肥胖、糖尿病、高血压、脂质代谢紊乱、动脉粥样硬化等疾病的重要中间环节。本文就IR的概念及其与高血压的关系做一文献综述。

自从建立了高血糖夹和正常血糖胰岛素夹技术以来，对IR可以进行定量测定，从而进一步证实IR的存在。实验中如发现患者胰岛素水平明显高于正常人，同时其葡萄糖代谢速率（Glucose disposal rate，GDR）明显低于正常人而证明有IR。1991年McGuire等将GDR<9mg/kg·min定为胰岛素抵抗，GDR≥9mg/kg·min定为胰岛素敏感。

胰岛素抵抗是指组织对胰岛素作用的敏感性下降，常伴有高胰岛素血症。对后者的测定目前尚无统一标准。一般认为当胰岛素水平大于总体样本均值2SD时定为高胰岛素血症，小于1SD者为正常。

一、高血压患者中存在胰岛素刺激葡萄糖摄取的抵抗（IR）与葡萄糖耐量异常

自1966年Welborn等[1]首先发现高血压患者空腹血浆胰岛素（INS）水平和葡萄糖耐量试验每一个时相的INS及葡萄糖水平都较正常血压者升高，并有统计学的显著性差异以来，直至近几年才受到重视。1985年Modan等[2]对随机抽样的高血压人群进行糖耐量检测的结果发现约52.9%的高血压患者糖耐量异常，其中3/4为肥胖型、1/4为瘦体型，而与性别、种族不相关。这些高血压患者通过噻嗪利尿剂与β肾上腺素能阻滞剂治疗后，血压可以恢复正常，但糖耐量异常并无改善，反而加重。Mandio等[3]进一步调查发现INS与收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），甘油三酯(TG)、载脂蛋白B(ApoB)呈正相关，与高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），ApoA-I呈负相关。体育锻炼后，血浆INS水平降低，血压随之下降。从上述研究结果可以看出：①高血压不论治疗与否都存在着葡萄糖耐量异常，并且与胖瘦、性别、种族等无关。②高血压患者的血浆INS水平高于健康人，抗高血压药物的降压作用不仅不能使血浆INS水平恢复正常，反而可加剧高胰岛素血症。

二、IR与高血压

1. INS刺激葡萄糖摄取的抵抗

Shen等[4]与Swislocki等[5]利用葡萄糖夹技术，测定在生理范围内高胰岛素血症时INS处理灌注的葡萄糖情况。在体重指数与其他实验条件基本相似的健康成人、高血压患者、高血压治疗患者三组中进行三小时试验，每组每小时分别滴注生长抑素（SMS）、INS、葡萄糖，在第一小时末，内源性INS受到抑制，在实验的最后阶段测定稳定状态的血浆INS（SSPI）和葡萄糖（SSPG），从而估计INS介导葡萄糖的处理，结果如下：①三组中的SSPI水平近似

维普资讯 http://www.cqvip.com

($P>0.05$)；②三组的SSPG水平在高血压组与高血压治疗组都高于健康人。故其结论是：高血压患者存在IR，抗高血压治疗并不能改善IR的缺陷。

2. 高血压的IR发生在周围组织

（1）周围组织的IR：

INS作用的周围组织有肌肉组织与脂肪组织。Mondon等[6]发现自发性高血压大鼠（SHRS）较正常血压的WKY大鼠有较严重的IR与高胰岛素血症。血浆TG明显升高，而脂肪细胞摄取葡萄糖的能力降低，故IR的部位在脂肪细胞。Reaven等[7]从SHRS中分离脂肪细胞，发现与非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM）大鼠IR的机制有所不同：①SHRS IR并不是INS受体数目减少；②INS受体酪氨酸激酶活性并不降低；③INS受体自身磷酸化能力也不降低。故不影响INS信息向细胞内传递。因此对高血压中周围组织IR的机理仍不甚明了。

（2）肝脏组织的IR

迄今为止，高血压中肝脏IR的存在与机理并未做深入的研究，游离脂肪酸（FFA）的升高是高血压中肝脏IR的诱发因素。当周围组织存在IR时，葡萄糖与FFA底物相竞争，结果血FFA升高，故进入肝脏的FFA增高，刺激肝脏合成与释放富含TG的极低密度脂蛋白（VLDL）；由于外周组织的IR，骨骼肌与脂肪细胞中脂蛋白脂酶（LPL）活性降低，VLDL转变成VLDL残骸的能力降低，VLDL残骸降解形成高密度脂蛋白（HDL），则VLDL向LDL转化增加，结果LDL增加，HDL减少，患高血压的危险性增加。

3. 高血压中IR是原发还是继发

Reaven等[8]发现当血压从13KPa升至18KPa时，SHRS的脂肪细胞的IR不变，提示血压升高并不加剧IR与脂质代谢紊乱。用利尿剂与β阻滞剂进行抗高血压治疗时，IR加剧，糖耐量异常加重。为了鉴别是否药物所引起，他们采用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂开搏通进行抗压治疗以增强INS受体的敏感性，而IR得以改善。Krotkiewski等[9]认为体育锻炼能增加周围组织对INS的敏感性，降低血浆INS水平。高胰岛素血症的高血压病人，经过锻炼后，体重虽未降低，但血压降低，高胰岛素血症得到改善。从而认为IR是继发于各种代谢紊乱。Falkner等[10]对一群年轻黑人的调查结果发现在高血压早期阶段就已存在IR，在临界高血压时，空腹INS水平高于健康人，从血浆清除葡萄糖的能力已降低。更有趣的发现是在NIDDM与高血压患者的后代中都可发现葡萄糖耐量异常。所以高血压患者的IR系原发还是继发仍不甚明确。

三、IR与继发性高胰岛素血症对血压的作用

1. IR通过细胞内外离子的改变影响血压

当周围组织对INS的敏感性降低而发生IR时，血管平滑肌细胞上INS敏感的Na^+，K^+—ATP酶泵活性降低[11]，细胞膜对Na^+通透性降低，血管平滑肌细胞内Na^+潴留，导致细胞膜容易去极化，兴奋性增高。而且胞外钠离子与胞内钙离子交换也降低，胞内钙离子增加，血管平滑肌收缩，造成功能性外周阻力增加。

INS还可通过四个途径增强血管平滑肌细胞Ca^+—ATP酶活性[12,13,14]，①增加细胞膜的钙通道量，②增强钙通道的磷酸化，③增强钙与钙通道的亲合力，④增加Ca^+—ATP酶的基因表达。Ca^{++}—ATP酶泵将胞内钙离子泵出胞外，从而维持胞内理想的钙离子水平。当组织发生IR时，血管平滑肌细胞内钙离子增加。

血管平滑肌细胞内钙离子增加后，既直接引起血管收缩，又增强血管对加压物质如去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ、血管加压素等的反应，诱发或维持高血压。

2. 继发于IR的高胰岛素血症对血压

维普资讯 http://www.cqvip.com

的影响

（1）对交感神经系统的影响：Landsberg等[15]在肥胖型高血压患者中发现高胰岛素血症能加强交感神经系统(SNS)的活性。在非肥胖型高血压患者中[16]。高胰岛素血症可直接增加儿茶酚胺的浓度，且都与血糖无关，它们直接作用于血管，使血管收缩、血压升高，而且还可以通过以下几个途径影响肾脏水钠排泄：①肾血管收缩，肾血流量减少，肾小球滤过率下降。滤过的Na^+减少；肾内血流量重新分布，皮质浅层血流减少，皮质深层及髓质血流相对增多，使钠重吸收增加。②通过α_1肾上腺素能受体[17]直接作用于近端肾小管增加钠水重吸收。③通过β_1肾上腺素能受体促使肾小球旁细胞增加肾素释放，醛固酮随之分泌增加，作用于远曲小管与集合管，增强对钠的重吸收。1963年Brost曾指出：高血压是因为肾钠排泄不足所致体内平衡反应的一部分，在动物实验中，人为地增加肾钠潴留，可导致血压升高。因此肾钠潴留是原发性高血压的基本原因，即导致肾钠潴留的高胰岛素血症理所当然地为原发性高血压的原因。

（2）高胰岛素血症直接作用于肾脏，调节水钠代谢。在离体蟾蜍膀胱与人体中[18]均发现INS能增强肾近曲小管水钠的重吸收。

四、IR与心血管疾病

继发于IR的高胰岛素血症[19]还可直接促进血小板聚集和释放，内皮细胞结构与功能的完整性遭破坏，导致血管平滑肌细胞与成纤维细胞增生；而且高胰岛素血症可直接刺激平滑肌细胞增生、移动，合成脂质与纤维连接组织，终于形成结构上外周阻力增加与动脉粥样硬化，并成为心血管疾病重要的、独立发病因素。IR还可加强致动脉粥样硬化因子LDL与TG的作用，降低HDL-C，这些都对心血管疾病的发病具有协同作用。

50多年前，Himsworth[20]首先提出人类许多疾病都是由于胰岛素作用的缺陷所致。半个多世纪以来，这一观点日益受到重视与证实。

参考文献

[1] Welborn TA, et al. Lancet 1966; 1: 1336

[2] Modan M, et al. J Clin Invest 1985; 75: 809

[3] Manolio TA, et al. Arteriosclerosis 1990; 10: 430

[4] Shen D C, et al. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 580

[5] Swislocki ALM, et al. Am J Hypertens 1989; 2: 419

[6] Mondon C E, et al. Metabolism 1988; 37: 303

[7] Reaven G M, et al. Diabetes 1989; 38: 1155

[8] Svedberg J, et al. Intl Jobas 1989; 13: 556A

[9] Krotkiewski M, et al. Metabolism 1979; 28: 850

[10] Falkner B, et al. Hypertension 1990; 16: 706

[11] Moore R D, et al. Am J Physiol 1979; 236: r249

[12] Sowers J R, et al. Med Clin North Am 1988; 72: 1399

[13] Levy J, et al. Am J Med 1989; 87 (suppl 6A): 7s

[14] Sowers J R. J Am Soc Nephrol 1990; 1: 39

[15] Landsberg L, et al. Am J Hypertens 1989; 2: 125s

[16] Rowe J W, et al. Diabetes 1981; 30: 219

[17] Osborn J L, Circ Res 1983; 153: 298

[18] Baum M, J Clin Invest 1987; 79: 1104

[19] Stout R W, Lancet 1987; 1: 1077

[20] Himsworth H, Lancet 1936; 1: 127

（收稿日期 1992-11-19）