

- multicentre retrospective matched cohort study [J]. Hong Kong Med J, 2003, 9(6): 399-406.
- [27] CHU C M, CHENG V C, HUNG I F, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings [J]. Thorax, 2004, 59(3): 252-256.
- [28] LAI S T. Treatment of severe acute respiratory syndrome [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24(9): 583-591.
- [29] BRIGITTE M, ARTI B, STEPHAN A, et al. MERS-COV disease associated ARDs; a case report [J]. Crit Care Med, 2015, 43(12): 308.
- [30] SPANAKIS N, TSIODRAS S, HAAGMANS B L, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(6): 528-532.
- [31] KIM U J, WON E J, KEE S J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome; a case report [J]. Antivir Ther, 2016, 21(5): 455-459.
- [32] MO Y, FISHER D. A review of treatment modalities for Middle East respiratory syndrome [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(12): 3340-3350.
- [33] PIL C Y, YOUNG S J, BIN S Y, et al. Antiviral treatment guidelines for middle east respiratory syndrome [J]. Infect Chemother, 2015, 47(3): 212-222.
- [34] 江华, 邓洪飞, 王宇, 等. 洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r) 用于 2019 新型冠状病毒肺炎的治疗可能性: 基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(2): 182-186.
- [35] 张巧, 符州, 田代印. 儿童难治性肺炎支原体肺炎发病机制及治疗研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(6): 61-63.
- [36] 史恪勤. 细胞因子在儿童肺炎支原体肺炎中的作用及免疫学机制[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(3): 28-30.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-02-20 修回日期:2020-03-16)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.017

· 综述 ·

胰岛素抵抗与心功能研究进展

彭金鹏, 李勇刚 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0060-04

Progress of Insulin Resistance and Cardiac Function

Peng Jinpeng, Li Yonggang (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

心脏是人体的高能耗器官之一,能量代谢异常也将损害心脏的功能。葡萄糖是心肌最重要的能量底物之一,心脏葡萄糖的代谢与肝脏、肌肉及脂肪等胰岛素的敏感器官、组织相似,受胰岛素的调节。在肥胖、2型糖尿病、慢性心力衰竭、高血压、急性心肌缺血等急、慢性病理生理状态下,机体存在外周胰岛素抵抗的同时,心肌也存在胰岛素抵抗现象,并出现心脏代谢和功能的异常^[1]。心肌胰岛素抵抗机制复杂,涉及胰岛素受体前、受体、受体后等多个环节。运动、胰岛素替代治疗、胰岛素增敏等措施对心肌胰岛素抵抗及心功能的

改善具有一定的益处。本研究就胰岛素抵抗与心脏功能损害及其机制以及干预措施的相关研究作简要综述。

1 胰岛素抵抗与心脏功能损害

1.1 胰岛素抵抗与肥胖相关的心脏功能损害

Cozzolino D 等^[2]研究 72 例不合并高血压的肥胖儿童/青少年患者与 34 例健康对照组的心功能和心肌电生理,通过稳态模型评估胰岛素抵抗指数法 (HOMA-IR) 确定 72 例患儿中 37 例存在胰岛素抵抗,35 例无胰

作者简介:彭金鹏 (1995.09-),男,硕士,主要从事儿童心胸血管外科疾病研究,E-mail:18883263401@sina.cn。

通讯作者:李勇刚 (1973.05-),男,博士,副教授,主要从事儿童心胸血管外科疾病研究,E-mail:yulyg@sina.com。

胰岛素抵抗。超声心动图检查发现肥胖组患儿左心室质量较健康对照组显著增加($P<0.05$),而 e/a 值和 e'/a' 值均降低,胰岛素抵抗组较单纯肥胖儿童/青少年的 e'/a' 值降低,显示无症状的心功能异常和肥胖儿童/青少年密切相关,也和胰岛素抵抗的严重程度相关。Kenchiah S 等^[3]研究显示,体质量指数每升高 1 kg/m^2 ,男性的心力衰竭风险增加 5%,女性的心力衰竭风险则增加 7%。系统回顾和荟萃分析研究表明,肥胖病人发生左心室肥厚概率较对照组明显增高,且提示由于肥胖相关的左室肥厚是心脏收缩/舒张功能障碍重要的危险因素^[4]。一项基于社区的前瞻性队列研究显示,肥胖患者很可能是由于胰岛素抵抗而发生充血性心力衰竭^[5]。

1.2 胰岛素抵抗与糖尿病心功能损害

使用正电子发射断层扫描(PET)的研究表明,除了全身表现之外,2 型糖尿病和左心功能不全患者的心脏均存在胰岛素抵抗。Cook S A 等^[6]在对 63 例接受常规外科心脏手术治疗患者的研究中亦发现,2 型糖尿病及左心功能不全患者存在心肌水平的胰岛素抵抗,表现为葡萄糖利用率降低。Boudina S 等^[7]用葡萄糖、葡萄糖和棕榈酸盐灌注肥胖相关的糖尿病(db/db)大鼠的离体心脏,发现糖尿病鼠的心肌收缩力较健康对照组有显著的下降。

1.3 胰岛素抵抗与慢性心功能衰竭

研究表明,与健康人比较,慢性心力衰竭患者心肌细胞对脂肪酸的摄取增加,而对葡萄糖的摄取减少,心肌代谢重构与胰岛素抵抗密切相关,最终导致心肌细胞 ATP 的产生和利用降低,产生心脏功能异常^[8]。一项针对 1 187 例未发生心力衰竭的试验者的前瞻性研究中发现,胰岛素抵抗发生于心衰之前,且是独立于糖尿病等危险因素的其他危险因素^[5]。对心力衰竭中晚期的患者行 PET 扫描显示,在全身性胰岛素抵抗的基础上,心力衰竭患者的心肌在胰岛素刺激下对葡萄糖的摄取明显减少,提示晚期心衰患者同时存在全身和心肌的胰岛素抵抗^[9]。

1.4 胰岛素抵抗与高血压心功能损害

高血压是人类发病率最高的心血管疾病,大量临床试验和研究表明高血压常合并胰岛素抵抗。张海峰等^[10]采用单心肌细胞动缘探测系统同步检测自发性高血压大鼠(SHR)心肌细胞收缩功能及细胞内钙瞬变,发现在给予胰岛素刺激(10^{-7} mol/L)后,与正常血压的 Wistar-Kyoto 大鼠相比,SHR 大鼠心肌细胞最大收缩幅度及细胞内钙瞬变幅度均较低(P 均 <0.05),且给予罗格列酮 $3\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 干预 14 d 可有效恢复胰岛素对

SHR 大鼠心肌细胞的正性变力作用。

1.5 胰岛素抵抗与急性心脏缺血再灌注

已有动物研究发现,在体外循环缺血-再灌注损伤的犬实验模型中,经历过体外循环缺血-再灌注损伤的心肌存在明显的胰岛素抵抗,并引起相应程度的心功能损害^[11]。付峰^[12]通过基因敲除使小鼠的心肌特异性受体胰岛素表达缺失,在心肌缺血前,小鼠的心脏功能与对照组比较差异无统计学意义,然而,在心肌缺血 4 周以后,基因敲除小鼠的射血分数、缩短分数较对照组降低,左室舒张末期容积较对照组更大,提示胰岛素受体表达缺失小鼠存在急性缺血后的心肌胰岛素抵抗,且引发了心脏功能的改变。赵志刚等^[13]在对 59 例发生急性心肌梗塞患者的前瞻性研究中亦发现急性心梗早期存在明显的胰岛素抵抗。陈良才^[14]通过左冠状动脉缝扎术建立小鼠的急性心梗模型,结果发现心肌梗死发生后,基础状态下的心肌葡萄糖氧化正常,而心肌脂肪酸氧化显著降低。但胰岛素对底物的氧化作用明显受损,胰岛素刺激下葡萄糖和脂肪酸的氧化程度均显著下降,并且通过正常血糖-高胰岛素钳夹实验显示机体的葡萄糖氧化利用正常,心肌梗塞 2 周后心脏显著扩张,射血分数下降($EF<50\%$),提示小鼠发生急性心肌梗塞后心肌胰岛素抵抗,引起心脏功能减低,同时不伴有全身性的胰岛素抵抗。

2 胰岛素抵抗与心功能损害的机制

心脏不间断地泵血做功,需要持续的消耗能量。相较于脂肪酸氧化功能,葡萄糖的氧化效能更高(P/O 值:葡萄糖=3.17,软脂酸=2.83)。在心肌胰岛素抵抗状态下,心肌葡萄糖的摄取和氧化利用减少,而脂肪酸的氧化利用相对增加,心肌能量底物代谢的改变导致心功能的异常^[15]。

在细胞分子水平,心肌胰岛素抵抗的发生是由于胰岛素受体前、受体和受体后等多个信号转导和效应环节的障碍。葡萄糖转运体-4(glucose transporter 4, GLUT-4)是细胞膜上的一种跨膜蛋白,主要介导心肌葡萄糖摄取和转运^[16]。胰岛素主要通过激活 PI_3K -Akt 信号通路使 GLUT-4 表达增加,从而使心肌葡萄糖摄取增加,并通过催化二磷酸磷脂酰肌醇(PIP_2)生成 PIP_3 ,其作为第二信使进一步激活 Akt,使 GLUT-4 易位增加,促进心肌对葡萄糖的摄取和利用^[17]。因此, PI_3K -Akt 信号通路受阻可导致心肌胰岛素抵抗,造成心肌能量代谢的异常,最终损害心脏功能。但也有研究表明,过表达的 PI_3K -Akt 会使得 GLUT-4 的转位减少而降低细胞对葡萄糖的摄取^[18]。

Cook S A 等^[6]研究 ob/ob 小鼠心肌发现,小鼠心肌

IRS1-PI₃K 活性较 ob/+ 对照组升高 2.2 倍 ($P < 0.01$), 在 2 型糖尿病及左心功能不全患者心肌中亦发现 IRS1-PI₃K 活性伴随胰岛素受体的活化而意外的增加, 同时在 2 型糖尿病患者心肌中还发现随着 IRS1-PI₃K 活性增加同时心肌肌膜 GLUT-4 表达减少。有关 GLUT-4 减少的机制, Cook S A 等^[6]对 ob/ob 小鼠和对照组的 AS160、Syntaxin 4、Scamp3、SNAP23 和 GAPDH 表达进行定量, 发现 AS160、Syntaxin 4、Scamp3 表达增加, 提示糖尿病患者心肌胰岛素抵抗的基本机制与 GLUT-4 囊泡功能障碍有关。

PI₃K-Akt 信号通路还可增强细胞内 L-型钙离子通道功能, 上调 SERCA2a 活性, 肌浆网 SERCA2a 介导的钙离子重摄可介导心肌的舒张, 调节细胞的钙信号通路, 心肌细胞的胰岛素抵抗则可引起 PI₃K-Akt 信号通路受阻, 导致心肌钙信号通路转导受损^[19]。

脂联素和抵抗素都是由脂肪细胞分泌的多肽激素, 脂联素是调节胰岛素靶器官胰岛素敏感性的重要激素, 而抵抗素能够抑制胰岛素对葡萄糖的摄取/利用。血清脂联素的增加和抵抗素的减少可引发心肌胰岛素抵抗的发生^[20]。胡丹等^[21]在对 83 例肥胖儿童与正常健康体检儿童的比较研究中发现, 超体质量组与肥胖组的脂联素水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 而抵抗素水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 且脂联素与左室舒张末期室间隔厚度 (IVSD)、左室舒张末期后壁厚度 (LVPWTd)、左室舒张末期容积 (LVEDV)、左室收缩末期容积 (LVESV) 呈正相关 (r 分别为 0.343、0.472、0.374、0.415, P 均 < 0.05), 抵抗素水平与 IVSD、LVPWTd、LVEDV、LVESV 呈负相关 (r 分别为 -0.428、-0.389、-0.342、-0.475, P 均 < 0.05), 提示肥胖或超体质量患儿存在心肌胰岛素抵抗引发的心功能障碍, 且与抵抗素相关^[22-23]。

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是血浆中非常重要的炎症因子, 其可促进脂肪酸转运蛋白 4 (FATP-4) 的表达, 促进脂肪酸在心肌微血管内皮细胞 (CMECs) 中的穿胞, 导致心肌细胞摄取更多的脂肪酸加重心肌细胞的脂毒性及导致心肌胰岛素抵抗。李文婧^[24]用小鼠建立体外 CMECs 和心肌细胞共培养模型的研究中发现, 与单独棕榈酸 (PA) 处理组比较, 予 TNF- α 预处理内皮细胞共培养的心肌细胞对葡萄糖的摄取量明显减少。还有研究^[25]显示, 过表达的 TNF- α 通过 p38 MAPK 途径引起胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化增加, 阻断胰岛素信号通路的转导, 导致胰岛素抵抗。

心肌胰岛素抵抗作为全身胰岛素抵抗的重要组成部分, 其与全身胰岛素抵抗密切相关。全身性胰岛素抵抗或营养的过量摄取、肥胖等可导致循环中游离脂

肪酸和甘油三酯的增加以及心肌脂质的堆积, 并引起 ISR-1 的丝氨酸磷酸化造成心肌胰岛素抵抗的发生^[26]。Anderson E J 等^[27]的研究显示, 2 型糖尿病患者心肌棕榈酸盐氧化较非糖尿病组增加 2 倍, 而葡萄糖氧化减少 30%~40%。2 型糖尿病患者存在心脏的异位脂肪堆积, 导致心肌能量代谢效率降低, 诱发心功能异常^[15], 全身胰岛素抵抗引发的高胰岛素血症可诱发和加重心肌胰岛素抵抗^[28]。

3 胰岛素抵抗损害心功能的干预

长期或短期的有氧运动能均可有效改善机体胰岛素抵抗。陈洁^[29]通过对高血压大鼠长期有氧运动模型的研究中发现, 有氧运动能有效改善自发性高血压大鼠心肌胰岛素的敏感性, 运动训练能通过自噬激活改善机体能量代谢, 对早期胰岛素抵抗有正向作用^[9]。外源性胰岛素可部分代偿心肌胰岛素抵抗对心功能的影响^[30]。噻唑烷二酮类药物如罗格列酮、曲格列酮等作为胰岛素增敏剂, 能通激活 PPAR γ 磷酸化, 有效增加胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗^[31]。Liu B 等^[32]在建立犬的体外循环缺血再灌注模型时, 在心脏停搏液中加入罗格列酮 (1 mg/kg), 通过提高心肌细胞 GLUT-4 的表达, 降低外周游离脂肪酸、TNF- α 浓度, 能有效减轻犬心肌缺血再灌注造成的心肌胰岛素抵抗, 改善心肌缺血-再灌注损伤。传统的中药提取物如黄蜀葵花总黄酮、黄连素等也有改善胰岛素抵抗的作用^[17]。

综上所述, 心肌作为胰岛素的敏感组织之一, 在各种急慢性病理生理状态下均可发生胰岛素抵抗, 导致心脏能量摄取和利用的障碍, 引起心功能异常。胰岛素受体前、受体水平以及受体后水平等信号通路和效应水平的障碍共同参与心肌胰岛素抵抗的发生, 并最终导致心肌收缩和舒张功能的障碍, 有关心肌胰岛素抵抗的机制仍需进一步深入研究。针对心脏胰岛素抵抗, 胰岛素替代治疗、胰岛素增敏干预可部分代偿心肌胰岛素抵抗的负性效应, 但目前临床仍然缺乏对心肌胰岛素抵抗早期干预的理想措施。各种急、慢性心肌胰岛素抵抗的治疗和干预有待进一步研究和优化。

参考文献:

- [1] ZHANG L, USSHER J R, OKA T, et al. Cardiac diacylglycerol accumulation in high fat-fed mice is associated with impaired insulin-stimulated glucose oxidation [J]. Cardiovascular research, 2011, 89(1): 148-156.
- [2] COZZOLINO D, GRANDONE A, CITTADINI A, et al. Subclinical myocardial dysfunction and cardiac autonomic dysregulation are closely associated in obese children and

- adolescents: the potential role of insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123916.
- [3] KENCHIAIAH S, EVANS J C, LEVY D, et al. Obesity and the risk of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(5): 305-313.
- [4] CUSPIDI C, RESCALDANI M, SALA C, et al. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(1): 16-25.
- [5] INGELSSON E, SUNDSTRÖM J, ÄRNLÖV J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure [J]. *JAMA*, 2005, 294(3): 334-341.
- [6] COOK S A, VARELA-CARVER A, MONGILLO M, et al. Abnormal myocardial insulin signaling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1): 100-111.
- [7] BOUDINA S, SENA S, THEOBALD H, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins [J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2457-2466.
- [8] WANG J, GUO T. Metabolic remodeling in chronic heart failure [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(8): 688-695.
- [9] 刘效磊, 牛燕媚, 傅力. 自噬——运动改善胰岛素抵抗的新机制[J]. *生理科学进展*, 2013, 44(3): 237-240.
- [10] 张海峰. 自发性高血压大鼠心肌胰岛素敏感性降低及机制[D]. 西安: 第四军医大学, 2007.
- [11] 隋东虎, 石应康, 王儒蓉, 等. 体外循环缺血-再灌注后心肌胰岛素抵抗现象的初步研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2001, 8(1): 28-31.
- [12] 付锋. 缺血后心肌胰岛素抵抗诱发缺血性心力衰竭及其机制[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [13] 赵志刚, 陈灵, 潘雄, 等. 急性心肌梗死早期血清胰高血糖素和胰岛素对血糖水平的影响[J]. *中国急救医学*, 2012, 32(12): 1083-1087.
- [14] 陈良才. 心肌胰岛素抵抗在心肌缺血致心力衰竭发生发展中的作用和机制[D]. 福建: 福建医科大学, 2012.
- [15] NAGOSHI T, YOSHIMURA M, ROSANO G M, et al. Optimization of cardiac metabolism in heart failure [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(35): 3846-3853.
- [16] SHAO D, TIAN R. Glucose transporters in cardiac metabolism and hypertrophy [J]. *Comprehensive physiology*, 2016, 6(1): 331-351.
- [17] YEE H Y, 杨晶晶, 万毅刚, 等. 胰岛素抵抗的分子机制及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(7): 1289-1294.
- [18] ZHU Y, PEREIRA R O, O' NEILL B T, et al. Cardiac PI3K-Akt impairs insulin-stimulated glucose uptake independent of mTORC1 and GLUT4 translocation [J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(1): 172-184.
- [19] LEBECHE D, DAVIDOFF A J, HAJJAR R J. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Clin Pract Cardiovascul Med*, 2008, 5(11): 715-724.
- [20] LEE S, KWAK H B. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease [J]. *J Exerc Rehabil*, 2014, 10(2): 54-59.
- [21] 胡丹, 高锦萍, 周红娟, 等. 肥胖儿童脂联素、抵抗素的检测及其与心脏功能的相关性研究[J]. *实用临床医学*, 2018, 19(11): 62-65.
- [22] 杨丽娜, 曹媛. 炎症和自噬及其交互作用在胰岛素抵抗中作用机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(3): 742-746.
- [23] KEANE K N, CRUZAT V F, CARLESSI R, et al. Molecular Events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015 (2015): 181643. doi: 10.1155/2015/181643.
- [24] 李文婧. 肿瘤坏死因子- α 促进脂肪酸跨血管内皮细胞转运及介导心肌胰岛素抵抗的作用及其机制[D]. 湖北: 华中科技大学, 2016.
- [25] LORENZO M, FERNÁNDEZ-VELEDO S, VILA-BEDMA R, et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor- α in myocytes and brown adipocytes [J]. *J Anim Sci*, 2008, 86(14 Suppl): E94-E104.
- [26] SAHA A K, XU X J, BALON T W, et al. Insulin resistance due to nutrient excess: is it a consequence of AMPK downregulation? [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(20): 3447-3451.
- [27] ANDERSON E J, KYPSON A P, RODRIGUEZ E, et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(20): 1891-1898.
- [28] GRAY S, KIM J K. New insights into insulin resistance in the diabetic heart [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(10): 394-403.
- [29] 陈洁. 有氧运动对高血压大鼠心肌胰岛素抵抗的影响[D]. 湖南: 南华大学, 2016.
- [30] TUMMINELLO G, GUAZZI M. Effetti cardiocircolari dell' insulina nel paziente con insufficienza cardiaca [J]. *Ital Heart J Suppl*, 2003, 4(5): 368-374.
- [31] 刘蕾. 二氢杨梅素通过抑制 PPAR γ 磷酸化改善胰岛素抵抗的作用及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.
- [32] LIU B, LIANG G, XU G, et al. Intervention of rosiglitazone on myocardium Glut-4 mRNA expression during ischemia-reperfusion injury in cardio-pulmonary bypass in dogs [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 373(1-2): 279-284.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-02-15 修回日期:2020-04-20)